Bibliothèque numérique
medic@

Bulletin de la Société de pathologie exotique et de ses filiales

1963, tome 56. - Paris : Masson, 1963.

Périodique numérisé avec l'accord de la Société de pathologie exotique. Tous droits réservés.
Adresse permanente : http://www.bium.univ-paris5.fr/histmed/medica/cote?bspex1963

©Soc. pathol. exo

. 56 1963 Nº 1 (Janvier-Février)

AE 8° sup. 1640

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

AE 8° sup. 1640

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET M. RIOU

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



BIBL. STE GENEVIÈVE

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

Publication périodique bimestrielle

©Soc.pathol.
exo

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 6 fois par an ; ils sont numérotés de 1 à 6.

France et Zone franc (Pays acceptant le tarif d'affranchissement intérieur français pour les périodiques)	52 F
— Belgique et Luxembourg	663 fr. b.
— Autres pays	65 F

SOMMAIRE DU NUMÉRO 1

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES . . . 1

ALLOCUTION DU PRÉSIDENT . . . 2

PRÉSENTATION D'OUVRAGES . . . 7

COMMUNICATIONS . . . 8

CAPPONI (M.) et KEIDAN (I.). — Culture de *Rickettsia burneti* sur cellules KB et conservation du pouvoir pathogène . . . 8

DEBUIT (Y.). — Rickettsiose expérimentale humaine à *Rickettsia quintana* avec manifestations oculaires (*Discussion :* P. GIROUD) . . . 13

DIAGONAS (P. N.). — Rickettsioses et néo-rickettsioses en Grèce. Sur la présence de la fièvre Q et l'avortement à virus en Grèce (*Discussion :* P. GIROUD) . . . 17

DESCHIENS (R.) et FLOCH (H.). — Données complémentaires sur l'action molluscicide rémanente des sels de triphényl-étain . . . 22

DODIN (A.) et RAKOTOMALALA (J.-P.). — Méthode nouvelle de concentration des hémoparasites extracellulaires . . . 25

MÉMOIRES . . . 29

SILVERIE (Cr. R.), RAVISSE (P.), VILAR (J. P.) et MOULINS (C.). — La blastomycose chéloïdienne ou maladie de Jorge Lobo en Guyane Française (*Discussion :* M. L.-R. MONTEL, E. DROUHET) . . . 29

MARIAT (F.). — Sur la distribution géographique et la répartition des agents de mycétomes . . . 35

MACOTELA-RUIZ (E.) et MARIAT (F.). — Sur la production de mycétomes expérimentaux par *Nocardia brasiliensis* et *Nocardia asteroides* . . . 46

GIROUD (P.) et CAPPONI (M.). — Recherche du pouvoir protecteur sur souris d'un dérivé du *Bacillus colistinus* et de la pénimépicycline sur l'infection locale pulmonaire à *R. prowazeki* et l'infection générale à *R. tsutsugamushi* . . . 55

NICOLI (R. M.). — Hémogrégarines, Pseudogrégarines et Protozoaires *incertae sedis* humains. A propos d'un cas inédit . . . 59

FRAGA DE AZEVEDO (J.) et MEDEIROS (LIDIA DE). — L'action molluscicide d'une plante de l'Angola, la *Securidaca longipeduncula* Fresen, 1837 (Note préliminaire) . . . 68

ABRASSIAN-LINTZEN (R.). — *Tabanidae (Diptera)* of Iran. XI. On the horsefly fauna of Khuzistan (Southwest Iran) . . . 77

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES . . . 89

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE . . . 89

ERRATUM . . . 91

©Soc.pathol.
exo

Cinquante-sixième année 1963 N° 1

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 9 JANVIER ET 13 FÉVRIER 1963

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 9 JANVIER 1963

PRÉSIDENCE DE M. M. VAUCEL

DESCHIENS (R.) et FLOCH (H.). Données complémentaires sur l'action molluscicide rémanente des sels de triphényl-étain. — GIROUD (P.) et CAPPONI (M.). Recherche du pouvoir protecteur sur souris d'un dérivé du *Bacillus colistinus* et de la pénimépicycline sur l'infection locale pulmonaire à *R. prowazeki* et l'infection générale à *R. tsutsugamushi*. — NICOLI (R. M.). Hémogrégarines, pseudogrégarines et protozoaires *incertae sedis* humains. A propos d'un cas inédit. — SACCHARIN (H.), VILAR (J. P.), RAVISSE (P.) et SILVERIE (C. R.). Résultats d'une enquête alimentaire dans une commune de la Guyane Française. — SILVERIE (CH. R.), RAVISSE (P.), VILAR (J. P.) et MOULINS (C.). La blastomycose chéloïdienne ou maladie de Jorge Lobo en Guyane Française.

©Soc.pathol.
exo

SÉANCE DU 13 FÉVRIER 1963

PRÉSIDENCE DE M. M. VAUCEL

ABBASSIAN-LINTZEN (R.). *Tabanidae (Diptera)* of Iran. IX. On the horsefly fauna of Khuzistan (Southwest Iran). — CAPPONI (M.) et KEIDAR (I.). Culture de *Rickettsia burneti* sur cellules KB et conservation du pouvoir pathogène. — DRAGONAS (P. N.). Rickettsioses et néo-rickettsioses en Grèce. Sur la présence de la Fièvre Q et l'avortement à virus en Grèce. — DEDUIT (Y.). Rickettsiose expérimentale humaine à *Rickettsia quintana* avec manifestations oculaires. — DODIN (A.) et RAKOTOMALALA (J.-P.). Méthode nouvelle de concentration des hémoparasites extracellulaires. — MACOTELA-RUIZ (E.) et MARIAT (F.). Sur la production de mycétomes expérimentaux par *Nocardia brasiliensis* et *Nocardia asteroides*. — MARIAT (F.). Sur la distribution géographique et la répartition des agents de mycétomes.

ALLOCUTION DU PRÉSIDENT

Mes chers Collègues,

Nous nous réunissons aujourd'hui pour la première fois en 1963 et votre Président, les Membres du Bureau et du Conseil font pour vous et vos familles les souhaits les meilleurs et les plus sincères de bonne nouvelle année.

Celle-ci sera la cinquante-cinquième pour la Société de Pathologie exotique. Les jours s'écoulent. Les hommes passent. Des nôtres, plusieurs, trop, nous ont quittés l'an qui vient de se terminer.

Notre collègue C. TOUMANOFF nous dira, dans un moment, quelle perte nous avons faite en la personne de ÉMILE ROUBAUD, notre ancien Président.

L. NÈGRE aussi, est décédé, dont nous n'avons pas rappelé le souvenir en son temps. Entré à l'Institut Pasteur en 1903, L. NÈGRE fut d'abord l'élève de BORREL avant de faire à l'Institut Pasteur d'Alger, de 1910 à 1918, un fructueux séjour consacré surtout à l'étude de la lymphangite épizootique et à sa vaccination, mais aussi au choléra, à la dysenterie bacillaire, au typhus, au trachome. Tout le monde sait quelle fut ensuite sa participation avec CALMETTE et

©Soc.pathol.
exo

Guérin et avec Boquet aux recherches sur la tuberculose, l'antigène méthylique et la préparation du B. C. G. C'était l'un des derniers représentants des toutes premières et brillantes équipes pasteuriennes.

Un autre de nos anciens, le professeur F. Heim de Balsac, est également disparu. Il appartenait à notre Société depuis 1908, année de sa Fondation.

Mais la mort a frappé de plus jeunes et je voudrais rappeler ici le souvenir de P. Kirsche, enlevé, en pleine force de l'âge et en plein succès alors que, Directeur de l'Institut Pasteur de Dakar, il venait d'avoir la grande satisfaction de voir son Institut, agrandi et équipé à neuf, prendre une des toutes premières places parmi les organismes scientifiques africains. Kirsche avait dans les années antérieures travaillé en équipe mobile en Afrique équatoriale et au Laos, puis dans les services hospitaliers au Cambodge, avant de se spécialiser en cancérologie et en anatomie pathologique au Vietnam. Directeur de l'Institut Pasteur à Hanoï de 1948 à 1956, il avait su, grâce à ses qualités unanimement reconnues de froide résolution, en imposer aux représentants de la République Démocratique du Vietnam et il avait réussi à maintenir jusqu'à l'extrême limite la présence pasteurienne au Tonkin. Dans ses activités de laboratoire et en outre de son travail d'anatomo-pathologiste, Kirsche s'était surtout intéressé à la rage et aux salmonelloses. C'était un homme d'avenir.

Encore il y a peu de temps médecin-chef de service à l'Hôpital Grall, à Saigon, Henri Besseige qui venait de quitter les Troupes de Marine pour assurer la direction des services sanitaires des Plantations des Terres Rouges, est décédé au Vietnam il y a quelques semaines.

Lui aussi a disparu alors qu'il était en pleine possession de son métier et que l'on attendait beaucoup de lui. Il avait présenté à notre Société plusieurs communications sur l'amibiase, l'ankylostomiase, la mélioïdose, la dengue, la leptospirose.

Enfin, le professeur Constantin Ionesco-Mihaiesti, Membre de l'Académie de la République populaire roumaine et ancien Directeur de l'Institut Cantacuzène à Bucarest est mort également en 1962. Il était Membre correspondant étranger depuis 1934. Le professeur Ionesco Mihaiesti laisse une œuvre considérable. Avec son Maître Cantacuzène, il avait étudié le choléra, le typhus épidémique, la fièvre récurrente. Il s'intéressa par la suite à la tuberculose et à la lymphogranulomatose bénigne. Élève de l'Institut Pasteur pendant près de 5 années, de 1908 à 1912, Ionesco Mihaiesti avait une solide culture française et c'est bien l'un des nôtres, à l'étranger, qui s'en va.

* * *

©Soc.pathol.
exo

Mais 17 Membres titulaires sont venus nous rejoindre en 1962 : MM. Bertrand, Moulanier, Delahousse, Bèzes, Courson, Delas, Ethes, Marx et Poirier, tous médecins ou anciens médecins de Marine,

Mlle Orfila, agrégée de la Faculté de Médecine d'Alger, M. Cavier, professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, M. Ray, chef de clinique à la Faculté et M. Juin, médecin-chef de la Compagnie de navigation aérienne T. A. I.,

enfin le R. P. Madet et MM. Grenier de Cardenal, Johanny et Ponthus, tous quatre représentants qualifiés de la médecine française à Beyrouth.

D'autre part, nous avons aussi accueilli quatre membres correspondants étrangers : les professeurs Dos Ghali du Caire, Limbos d'Anvers, Vassiliadis de Louvain et Quevedo-Ganoza de Lima.

***

Les activités de la Société ne se sont pas démenties au cours de l'année passée.

Le centenaire de sa naissance nous a permis tout d'abord de rendre à Maurice Nicolle le juste tribut d'admiration et de reconnaissance qui lui était dû.

Puis, notre actif Secrétaire général, R. Deschiens a organisé et animé une Réunion dite, modestement, d'informations sur les hyperéosinophilies des Pays chauds et qui nous a valu de recevoir plusieurs collègues étrangers avertis en cette question. Au cours de ces journées, l'évolution de nos connaissances sur le sujet a été précisée et la multiplicité des causes étiologiques des hyperéosinophilies en climat tropical a été discutée et reconnue.

Ces journées nous ont procuré aussi la grande satisfaction de pouvoir remettre la Médaille d'Or de la Société au professeur N. H. Swellengrebel, de l'Institut Tropical néerlandais en hommage à l'œuvre accomplie en médecine et hygiène exotiques.

Quant à nos réunions ordinaires, elles ont été bien remplies et animées. Une impression d'ensemble s'en dégage à savoir que l'accent n'est plus mis, du moins pour cette année 1962, sur l'épidémiologie des grandes affections tropicales. C'est ainsi que le paludisme ne nous a valu qu'un seul travail, dû à J. Schneider, A. Escudie, A. Ouedraogo et P. Sales, portant sur la chimio-prophylaxie de masse par prise hebdomadaire de médicament. Les auteurs y ont confirmé que l'action particulièrement efficace des drogues était très limitée dans le temps et qu'après une chute immédiate, spectaculaire, les indices endémiques reviennent à leur valeur initiale dans les quelques semaines qui suivent la cessation de la prise du médi-

©Soc.pathol.
exo

cament. Les difficultés de distribution des drogues dans les conditions actuelles en Afrique et la nécessité de continuité des prises à courte périodicité, avec les produits dont nous disposons actuellement, font que l'on ne peut compter sur la seule chimiothérapie pour obtenir l'éradication du paludisme. Pour les mêmes raisons d'insuffisance de personnel et de formation de Santé Publique qui rendent pratiquement impossibles le diagnostic des rechutes ou des réinfections et le traitement des porteurs d'hématozoaires après l'arrêt de la transmission qui suit l'épandage des insecticides, l'O. M. S. a dû surseoir aux campagnes d'éradication. La nouvelle stratégie prévoit qu'au cours d'une période, dite maintenant de pré-éradication, les Gouvernements devront prendre les mesures nécessaires pour fournir, dans un délai de 2 à 3 ans, le substratum de Santé Publique suffisant sur lequel pourront s'appuyer efficacement alors les responsables de la reprise des campagnes d'éradication.

Voilà un nouveau délai dans l'obtention toujours escomptée de la disparition du paludisme en Afrique.

En matière de trypanosomiase, nous n'avons pas eu l'occasion de parler de la situation actuelle de l'endémie, dont on dit maintenant, en raison de la diminution du nombre de cas dépistés annuellement (environ 14.000 pour 80.000.000 d'habitants) qu'elle est « résiduelle », terme qui ne me plaît qu'à moitié, car il paraît indiquer qu'il faut renoncer à obtenir mieux. Ce que je ne crois pas.

A défaut de communications d'ordre épidémiologique, nous avons discuté les travaux de A. Dodin et H. Fromentin sur les essais de culture de trypanosomes en milieu synthétique et sur la présence d'antigènes vaccinants dans le plasma de souris expérimentalement infectées par diverses espèces de trypanosomes. Les premiers résultats de ces expériences d'immunisation et de localisation dans le plasma des antigènes vaccinants ont retenu notre attention et fait souhaiter le développement de ces recherches.

R. Pautrizel nous a rapporté ses travaux sur la valeur des réactions d'agglutination (trop spécifique) et de conglutination dans le diagnostic de la trypanosomiase. A cet égard, vous savez que les recherches menées à l'Institut Pasteur de Brazzaville (J. Nicoli), à l'Institut Pasteur de Dakar (P. Mattern) ainsi qu'à la Faculté de Médecine de Dakar (R. Masseyeff) ont montré l'intérêt de l'hyper-β_2-macroglobulinémie pour le diagnostic de présomption de la trypanosomiase, et des essais d'application de cette méthode sur le terrain sont en cours en Afrique francophone (H. Bentz).

Ces derniers travaux rentrent dans le cadre de l'étude des dysprotéinémies africaines dont nous ont entretenus J. Charmot et R. Vargues, allant des hypergamma-euglobulinémies « communes » rapportées le plus souvent au paludisme, jusqu'aux vrais désordres

©Soc.pathol.
exo

immunologiques, en passant par les macroglobulinémies de la maladie de Waldenström, de la trypanosomiase et des splénomégalies encore sans agent étiologique précisé.

Bien d'autres sujets très divers ont été abordés sur lesquels je ne puis malheureusement insister : lèpre, helminthiases (schistosomiase, filarioses, ankylostomiase, hydatidose), amibiase, salmonelloses, rickettsioses, tréponématoses, mycoses (histoplasmose, chromomycose, mycétomes, sporotrichose, dermatophytes...), toxoplasmose, viroses, envenimations.

C'est ainsi qu'ont été signalés le premier cas de sporotrichose en Guyane (C. R. Silverie), le premier cas de mycétome à *Nocardia asteroides* au Liban (G. Brounst), le premier cas de toxoplasmose à Madagascar (P. Sureau) et que le rôle d'*Angiostrongylus cantonensis* dans l'étiologie de la méningite à éosinophiles du Pacifique a été discuté (G. Loison, A. Cavallo et G. Vervent).

Enfin, nos collègues entomologistes ont continué de nous apporter une importante contribution dans laquelle nous relevons la description d'espèces nouvelles de puces pour l'Iran et pour l'Inde (J. M. Klein) et de simulies pour la France (J. Giudicelli) et la République Centre-africaine (P. Grenier).

Plusieurs collègues étrangers, surtout vietnamiens, nous ont adressé des communications. D'autres nous ont fait le plaisir de venir, à notre tribune, exposer certaines questions : les professeurs Daensvang de Bangkok (gnathostomose), R. V. Talice de Montevideo (maladie de Chagas), J. Fraga de Azevedo (action molluscide de *Securidaca longipedunculata*).

***

Voici pour le Passé tout récent.

En ce qui concerne notre avenir nous n'en sommes encore qu'au stade des projets, mais notre idée se précise d'une décentralisation souhaitable de notre Société, avec création de Sections dans les différents Pays où s'exerce la Médecine tropicale en langue française.

Le succès de cette entreprise serait, je crois, un sûr garant de notre avenir.

C'est en pensant à celui-ci que je formule, avec vous tous, notre espoir de prospérité pour la Société de Pathologie exotique.

©Soc.pathol.
exo

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

Le docteur Marc Gentilini fait hommage à la Société de Pathologie exotique d'une monographie sur : Les Filarioses pathogènes de l'Homme (Librairie Arnette, 2, rue Casimir-Delavigne, Paris, 1962).

Cet ouvrage qui constitue une synthèse de nos connaissances actuelles sur la symptomatologie, la clinique et la thérapeutique de la Filariose, développe d'une façon particulière l'intérêt de la lymphographie au cours des filarioses, et en particulier des manifestations chyluriques. Des schémas cliniques accompagnés d'une iconographie appropriée résument la symptomatologie et les principaux accidents des filarioses lymphatiques, de la loase et de l'onchocercose.

R. D.

©Soc.pathol.
exo

COMMUNICATIONS

CULTURE DE *RICKETTSIA BURNETI* SUR CELLULES KB ET CONSERVATION DU POUVOIR PATHOGÈNE

Par M. CAPPONI et I. KEIDAR (*) (**)

Ainsi que nous l'avions vu dans un travail antérieur (2), *R. burneti* est une des seules rickettsies qui ne paraisse pas modifiée profondément par sa culture *in vitro*, que ce soit sur des cellules de souche ou sur des cellules de première explantation ou sur une gélose aux tissus.

On sait, en effet, combien chaque rickettsie est sensible au changement de milieu, qu'il s'agisse de la cultiver sur l'œuf embryonné, sur l'animal ou sur des cellules *in vitro*. Les exemples seraient faciles à choisir : telle voie d'inoculation qui convient à *R. prowazeki* n'est pas favorable à *R. orientalis* ou à *R. conori* ; telles cellules qui conviennent bien à *R. burneti* sont un mauvais support pour les autres rickettsies pathogènes.

Certains auteurs, tout en constatant la croissance mesurable de *R. burneti in vitro*, ont pu cependant remarquer un léger affaiblissement de son pouvoir pathogène (6). C'est ce que nous avons voulu vérifier au cours de quelques passages sur des cellules KB, en contrôlant à chaque fois sur des cobayes, des œufs embryonnés et des cellules KB, la conservation de la virulence de la souche rickettsienne.

Les passages ont été faits au troisième jour de la culture *in vitro* à 36° (cette température convenant mieux que la température de 37°). En effet, l'on constate une augmentation visible du nombre des rickettsies à partir du deuxième jour, ce qui peut accroître les chances de conservation du pouvoir pathogène en évitant de prendre des éléments trop transformés ou vieillis. Cependant les passages faits dans les essais antérieurs l'avaient été au huitième ou au neuvième jour, sans que les résultats aient été sensiblement différents (2).

L'inoculum a été préparé à partir de quatre membranes vitellines, riches en rickettsies de la souche C. 9 de *R. burneti*, membranes

(*) Université de Tel-Aviv.
(**) Séance du 13 février 1963.

©Soc.pathol.
exo

conservées depuis 15 jours à — 30°, décongelées, lavées dans l'eau physiologique stérile, centrifugées après broyage au broyeur à billes d'acier et suspendues dans 10 ml. de liquide de Hanks. Des cellules KB fraîchement trypsinées, mises à raison de 50.000 cellules au millilitre, dans un milieu à l'hydrolysat de caséine à 10 0/0 de sérum de poulain, furent mélangées à l'inoculum à raison de 0 ml. 4 de celui-ci pour 2 ml. de milieu par tube de Leighton, après une agitation préalable du mélange à très faible vitesse. Des témoins furent faits sans inoculum, d'autres avec un inoculum composé de membranes vitellines normales lavées, broyées et centrifugées, pour apprécier la toxicité de l'œuf sur les cellules KB. Enfin, un contrôle fut fait au départ, à la fois pour apprécier la stérilité de l'inoculum et son pouvoir pathogène ; l'absence de bactéries et la mort des œufs inoculés du 8e au 11e jour avec de nombreuses rickettsies purent ainsi être constatées.

Un prélèvement et un examen quotidiens avec coloration d'au moins une lamelle, ont été faits à la fois pour les tubes inoculés et les tubes témoins. Les rickettsies, d'abord rares dans les cytoplasmes, se localisèrent ensuite dans les vacuoles, à proximité des noyaux, comme cela avait déjà été remarqué antérieurement. Mais il ne semble pas que le mélange des cellules fraîchement trypsinées à l'inoculum soit plus favorable à la fixation des rickettsies sur les cellules que le procédé que nous employons habituellement et qui consiste à inoculer, en changeant le milieu, des cellules déjà fixées depuis trois ou quatre jours.

Au troisième jour de la culture à l'étuve, un cobaye fut inoculé par la voie intra-péritonéale avec 2 ml. du milieu d'un tube, un deuxième cobaye avec 2 ml. de la suspension concentrée des cellules du même tube détachées par grattage au bistouri ; enfin un cobaye témoin fut inoculé avec une suspension de membranes vitellines non infectées. En même temps, des œufs incubés de sept jours étaient inoculés par la voie intra-vitelline avec les mêmes suspensions et le même inoculum mélangé à des cellules KB fraîchement trypsinées était mis dans des tubes de Leighton. A chaque passage, les cobayes furent suivis un mois, les œufs jusqu'à la mort de l'embryon avec un mirage quotidien et les tubes pendant 10 jours avec des prélèvements et des colorations quotidiens.

Quatre passages furent ainsi faits et permirent les remarques suivantes. Les cobayes firent une maladie que l'on peut considérer comme typique dans les premiers jours, tant avec la suspension cellulaire qu'avec le milieu contenu dans les tubes inoculés. Leur température s'éleva brusquement, au quatrième ou au cinquième jour de leur maladie expérimentale, jusqu'à 41° ou même 41°2 et 41°4 ; elle décrut ensuite pour se normaliser vers le dixième jour environ.

©Soc.pathol.
exo

La courbe de poids eut un tracé inverse ; la perte de poids fut quelquefois considérable et alla jusqu'à près de 300 g. pour l'un des cobayes ; elle se normalisa ou tout au moins remonta après la chute thermique. Bien entendu ces animaux étaient isolés dans une pièce réservée à ces inoculations, sous une irradiation constante par rayons U. V., et un thermomètre spécial fut employé et réservé à ces cobayes, avec un nettoyage extrêmement soigneux entre chaque prise de température. Ce sont ces précautions indispensables avec une souche telle que *R. burneti*.

Nous avons voulu comparer sur des lapins et un cobaye pris comme témoin la conservation du pouvoir pathogène de cette souche, car si à l'origine elle tuait le cobaye et le lapin, elle pouvait avoir perdu sa virulence. Un premier lapin maigrit considérablement, mais résista ; en revanche un deuxième lapin mourut vers le dixième jour et l'autopsie montra une rate très augmentée de volume, friable et revêtue d'un enduit fibrineux. Le cobaye, dont la courbe thermique est ci-jointe, maigrit lui aussi considérablement, et après avoir présenté une courbe avec deux clochers, l'un à 41°3, l'autre à 40°4, mourut au neuvième jour, avec une rate recouverte d'un enduit analogue.

Les cobayes qui avaient reçu des injections intra-péritonéales de cellules infectées ou du milieu correspondant eurent au trentième jour et même à partir du vingtième, des anticorps contre *R. burneti* jusqu'à un taux de 1/160, ce qui, en micro-agglutination et avec cette souche, est un taux élevé. Ces anticorps décrurent par la suite et aucun des cobayes ne mourut, ce qui peut faire penser qu'il y a conservation importante, mais non totale, du pouvoir pathogène.

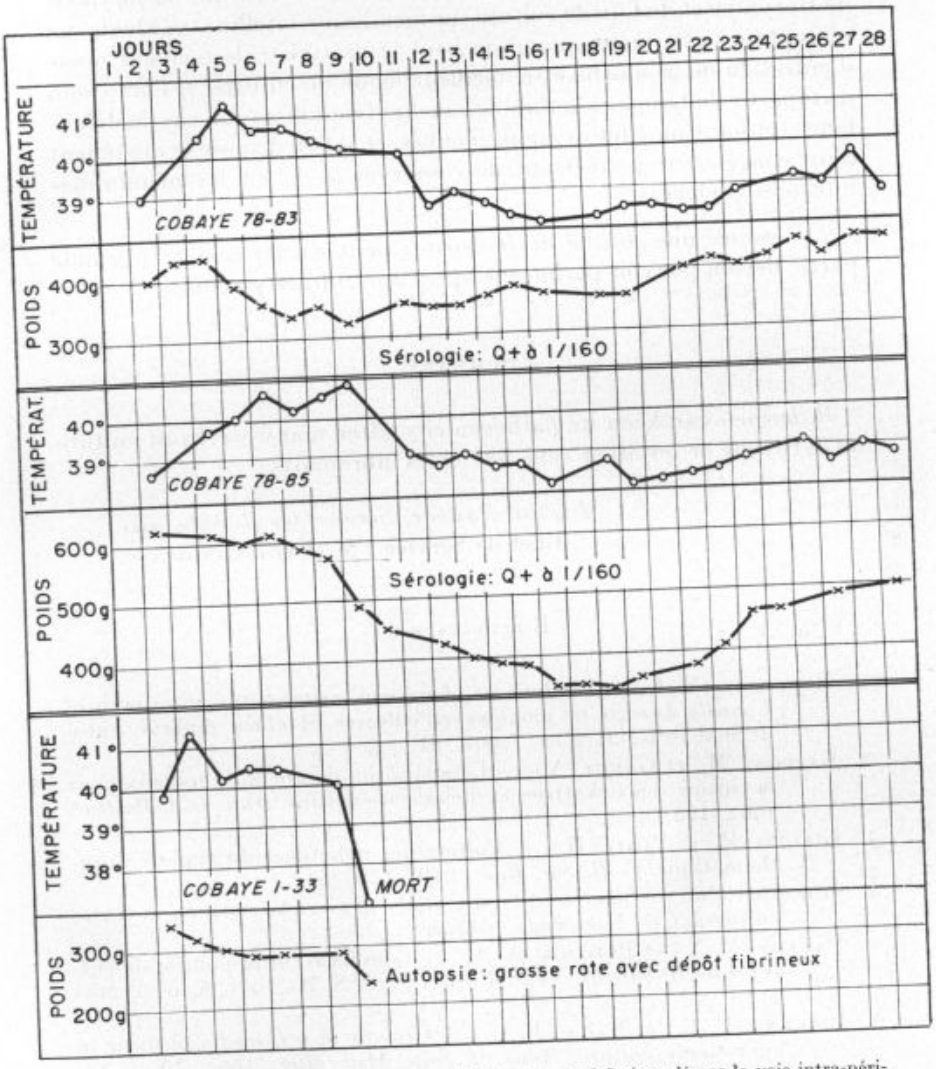
Pour les œufs embryonnés, inoculés en même temps que les cobayes, les embryons moururent du huitième au onzième jour, que ce soit avec le milieu infecté seul ou avec les cellules en suspension, sauf au quatrième passage où les embryons moururent au treizième jour, donc avec un léger retard, mais avec des membranes vitellines très riches en rickettsies. Ceci est à peu près comparable à ce que nous avions déjà obtenu avec nos passages antérieurs (2), sur des cellules d'embryons de poulets ou sur des cellules KB ou sur une gélose aux tissus.

Avec ces divers examens furent aussi pratiquées des recherches de rickettsies par la méthode de Coons indirecte et des colorations des cellules infectées par l'orangé d'acridine. Mais ces examens aux rayons U. V. ont simplement confirmé la présence des rickettsies dans les tubes de cultures, sans apporter de meilleurs renseignements que l'examen de routine au May-Grünwald-Giemsa.

En conclusion, comme l'avaient constaté certains auteurs (5, 6), on pourrait envisager l'entretien d'une souche de *R. burneti* sur des

©Soc.pathol.
exo

cellules de souche comme sur certaines cellules de première explantation. En effet, si l'on constate un léger affaiblissement du pouvoir pathogène (puisque les cobayes par exemple, malgré une maladie expérimentale sévère, ne meurent pas) on peut retrouver très vite



1. Courbe de température et courbe de poids du cobaye 78-83 inoculé par la voie intra-péritonéale avec 2 ml. du milieu des tubes 51-52 au 3e jour de la culture.
2. Mêmes courbes du cobaye 78-85 inoculé avec les cellules des tubes 51-52 au 3e jour de la culture.
3. Cobaye témoin 1-33 inoculé avec 2 ml. de broyat de membrane vitelline infectée par la souche C. 9 de *R. burneti* : mêmes courbes.

©Soc.pathol.
exo

sur l'œuf ou l'animal la virulence initiale, car il n'y a pas de mutation sur ce milieu artificiel, mais une simple adaptation passagère. Ainsi, dans un laboratoire qui ne disposerait pas d'une couveuse ou d'un élevage suffisant, l'entretien de la souche de *R. burneti in vitro* serait envisageable. Cependant, il n'est pas inutile de dire que la méthode de Barykine et de Cox de culture sur membrane vitelline, méthode qui remonte à 1938, reste, quand on peut la pratiquer, le meilleur mode d'entretien de la souche et le meilleur mode de culture, si l'on a soin de repartir de temps en temps de souches lyophilisées en cas de défaillance toujours possible des œufs incubés, et si l'on dispose évidemment d'un congélateur permettant de conserver à — 30° les membranes infectées prélevées.

En résumé une souche de *R. burneti* peut garder une très grande partie de son pouvoir pathogène après une culture prolongée *in vitro*.

Summary

R. burneti can keep its pathogenicity after many weeks of culture on KB cells or on other cells like chick fibroblasts.

Institut Pasteur, Service des Rickettsioses.
Chef de Service : M. Paul Giroud.

Bibliographie

1. Blacford (V. L.). — Influences of various metabolites on growth of *Coxiella burneti* in monolayers cultures of chick embryo entodermal cells. *J. Bact.*, 1961, **61**, 747-754.
2. Capponi (M.) et Gamet (A.). — Comparaison de quelques milieux pour la culture des rickettsies et d'éléments voisins. *Ann. Inst. Pasteur*, 1962, **103**, 76-83.
3. Giroud (P.) et Plotz (H.). — Culture des rickettsies du typhus exanthématique. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, 863.
4. Kordova (N.). — Some results of a study of *Coxiella burnetii* in tissue cultures. *Csl. Mikrobiol.*, 1958, n° 4, 220-224.
5. Paulov (V. N.) et Polozov (A. J.). — Conservation prolongée de cultures de *R. burneti*. *Vopr. Virusol.* S. S. S. R., 1961, **6**, n° 2, 213-217.
6. Pickens (E. G.) et Gaon (J. A.). — Growth of a *Coxiella burnetii* in agar tissue culture. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1961, **10**, 49-52.
7. Roberts (A.) et Downs (C. M.). — Study in the growth of *Coxiella burnetii* in the L strain mouse fibroblast and the chick fibroblast. *J. Bact.*, 1959, **57**, 194-204.
8. Zdrodowskii (P. F.) et Golinevich (E. H.). — Rickettsial diseases. Pergamon Press, 1960.

©Soc.pathol.
exo

RICKETTSIOSE EXPÉRIMENTALE HUMAINE A *RICKETTSIA QUINTANA* AVEC MANIFESTATIONS OCULAIRES

Par Y. DEDUIT (*)

Alors que depuis longtemps, le rôle des Rickettsies est mis en cause dans certaines affections oculaires de l'homme, nous pensons apporter une preuve du bien-fondé de cette opinion en présentant une vérification expérimentale que nous avons eu l'occasion de suivre chez un malade.

Nous présentons l'observation d'un malade traité à la Policlinique ophtalmologique de la Clinique universitaire de Zurich en novembre 1961.

Antécédents. — M. G. W..., né le 14-7-1908, est originaire de Meisslingen, canton de Zurich. Il est hospitalisé dans une clinique psychiatrique de la ville, où il est traité pour paralysie générale.

Le 19-10-1961, on lui fait une inoculation de *Rickettsia quintana*, pour déclencher des accès fébriles.

Le 1-11-1961, c'est-à-dire 12 jours plus tard, le malade présente une rougeur de l'œil gauche, considérée comme une conjonctivite. Cependant, cette affection oculaire, non seulement ne réagit pas au traitement — pommade irgamide et chloramphénicol — mais s'aggrave de jour en jour. Le professeur Mooser qui a fait l'inoculation, dit que le traitement par *R. quintana* ne donne pas de conjonctivite si forte.

Le *7-11-1961*, le malade est envoyé à la Policlinique ophtalmologique pour diagnostic et traitement.

Examen le 7-11-1961. — *L'œil droit* est calme ; l'acuité visuelle est de 10/10 avec un verre correcteur de + 0,5.

L'humeur aqueuse est claire ; l'iris et le cristallin ont un aspect normal.

L'*œil gauche* présente un tableau d'*iridocyclite aiguë*.

L'acuité visuelle est de 1/8.

On observe une exophtalmie, un chémosis et une forte injection mixte, ciliaire et conjonctivale ; on note la présence d'une petite bulle située au limbe et en partie sur la cornée du côté nasal.

L'examen de la cornée montre des plis de la descemet et des précipités importants sur sa face postérieure.

Dans la chambre antérieure, l'humeur aqueuse présente un phénomène de Tyndall important ; elle contient des cellules nombreuses et des flocons de fibrine.

L'iris est fortement hyperémié avec rubeosis ; la pupille est étroite et de gros flocons de fibrine se trouvent dans l'aire pupillaire.

Le fond d'œil n'est pas visible.

(*) Séance du 13 février 1963.

©Soc.pathol.
exo

On fait une ponction de l'humeur aqueuse à gauche et on donne le traitement suivant : atropine, chloramphénicol et tandéril.

Évolution. — L'*œil droit* ne présente aucun signe d'inflammation pendant toute l'évolution.

L'aspect de l'*œil gauche* évolue ainsi :

Le 9-11-1961, le chémosis a diminué.

L'humeur aqueuse présente toujours un Tyndall, mais les flocons de fibrine ont disparu et les cellules sont moins nombreuses.

La pupille est en assez bonne mydriase, sauf dans le quadrant nasal inférieur où subsiste une petite synéchie postérieure. On observe un peu de pigment sur la face antérieure du cristallin.

On continue le traitement.

Le 15-11-1961, l'acuité visuelle à gauche est de 2/10.

On observe encore une légère injection ciliaire.

Sur la face postérieure de la cornée, on remarque encore quelques précipités en partie pigmentés.

L'humeur aqueuse contient quelques cellules et présente un discret Tyndall.

L'iris a un aspect normal, la pupille est bien dilatée.

Le 27-11-1961, l'acuité visuelle atteint 6/10, avec le trou sténopéique. L'œil est presque blanc.

Sur la face postérieure de la cornée, région centrale, il y a quelques précipités pigmentés.

L'humeur aqueuse contient quelques cellules et présente un léger Tyndall.

On observe un trouble poussiéreux du vitré.

Le fond d'œil est devenu visible et on observe un petit foyer blanc bien limité sur le bord nasal de la papille.

Le 5-12-1961, l'acuité visuelle est de 10/10 avec une correction de + 1,0 et le trou sténopéique.

On voit toujours les précipités cornéens, un discret Tyndall et quelques cellules dans l'humeur aqueuse.

Le fond d'œil est inchangé.

On fait une photographie stéréoscopique qui permet de voir les précipités cornéens et une photographie en noir du fond d'œil, avec quelques difficultés, le malade étant agité.

Le 17-1-1962, l'acuité visuelle est de 10/10 dans les mêmes conditions que précédemment.

L'œil est tout à fait calme.

Sur la cornée, on observe sur l'endothélium de fins précipités pigmentés.

Dans la chambre antérieure persiste un léger Tyndall, mais il n'y a plus de cellules dans l'humeur aqueuse.

Le fond d'œil est inchangé.

On décide d'arrêter le traitement oculaire ; on fait une prise de sang pour un nouvel examen sérologique.

Le malade quitte la clinique psychiatrique pour être placé en garde familiale.

Le 12-4-1962, le malade est revu en contrôle.

L'acuité visuelle est de 10/10.

Sur la descemet on voit quelques vieux précipités pigmentés, ainsi que sur la face antérieure du cristallin.

L'humeur aqueuse est claire.

©Soc.pathol.
exo

Le 22-10-1962, l'examen oculaire est normal ; on ne voit plus le foyer nasal au fond d'œil.

On fait une prise de sang pour contrôle sérologique.

Examens de laboratoire. — Prélèvement du 7-11-1961. — Un ensemencement d'humeur aqueuse sur bouillon ne montre aucun germe bactérien.

Les réactions sérologiques suivantes sont faites à Zurich :

— Réaction de Middlebrook-Dubos :
sérum positif à 1/8 ;
humeur aqueuse positive à 1/2 ;
les résultats ne sont pas significatifs.

— Test de lyse des toxoplasmes selon Desmonts (modification du dye-test de Sabin-Feldman) :
sérum négatif à 1/10 et 1/25 ;
humeur aqueuse négative.

Un échantillon de sérum est envoyé à l'Institut Pasteur de Paris au service des rickettsioses :

il y a agglutination sur lame avec la souche *Rickettsia prowazeki*, au taux de 1/320 ++, 1/640 ± ;
il n'y a pas d'agglutination avec les autres souches.

Prélèvement du 17-1-1962. — L'agglutination sur lame avec *R. prowazeki* atteint 1/1.280 + et 1/2.560 ±.

Prélèvement du 23-10-1962. — L'agglutination sur lame avec la même souche est de 1/320 ±.

Un test de lyse des toxoplasmes est négatif avec le sérum.

Donc, des divers examens de laboratoire, seule l'*agglutination sur lame* avec des *antigènes rickettsiens* a donné des résultats intéressants.

Il ne s'agit pas d'une agglutination spécifique, le professeur Giroud ne disposant pas d'une souche de *R. quintana* pour préparer l'antigène correspondant. Cependant, l'agglutination avec la seule souche épidémique — les autres souches ne donnant rien — a été observée plusieurs fois avec la fièvre des tranchées ; le sérum de notre malade n'échappe pas à cette règle.

Des examens sérologiques répétés ont permis de suivre l'évolution du taux d'agglutination :

17 jours après l'inoculation : 1/320 à 1/640 ;
2 mois après l'inoculation : 1/1.280 à 1/2.560 ;
un an plus tard : limite à 1/320.

Conclusion

Il s'agit d'un cas d'iridocyclite aiguë unilatérale, dont les premiers signes ont apparu une douzaine de jours après l'inoculation au malade et à des fins thérapeutiques, d'une souche de *Rickettsia quintana*.

Cette iridocyclite, apparue après la poussée fébrile, est contemporaine de la réaction cutanée locale au point d'inoculation.

Un mois plus tard, au décours de l'iridocyclite, le fond d'œil étant devenu visible, on a pu observer un bouton de rétinite qui a régressé par la suite.

Les circonstances ne nous ont pas permis de faire une étude plus détaillée du cas.

©Soc. pathol. exo

Résumé

L'auteur décrit un cas d'iridocyclite aiguë apparue chez un paralytique général après inoculation d'une souche de *Rickettsia quintana* à des fins thérapeutiques. Au décours de l'iridocyclite, un bouton de rétinite a été observé.

Summary

The author describes a case of iridocyclitis in a patient suffering of Bayle'disease. Having been inoculated with a strain of *Rickettsia quintana* for therapeutic purposes, he developed iridocyclitis and later a small focus of retinitis was observed.

Travail de la Clinique Universitaire d'Ophtalmologie de Zürich.
Directeur : professeur R. Witmer.

Bibliographie

(1) Zdrodovski (P. F.) et Golinevich (E. H.). — The rickettsial diseases. Pergamon Press, 1960.

(2) Giroud (P.), Capponi (M.) et Dumas (N.). — Au sujet des lésions oculaires au cours des rickettsioses et des néo-rickettsioses. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 60-63.

(3) Giroud (P.). — Congrès d'Ophtalmologie de France, mai 1959. *Bull. et Mém. Soc. Française d'Ophtalmologie*, 1959, 72e année, 629-633.

(4) Schiff-Wertheimer (Mme), Giroud (P.), Schneider (J.) et Grelier (J.). — Les méningo-uvéo-papillites par *Rickettsia conori* agent de la fièvre boutonneuse. *Bull. Soc. Ophtalmologie de France*, 1953, fasc. 5, Soc. d'Ophtal. de Paris, 1953.

(5) Guyard (M.) et Perdriel (G.). — La responsabilité des rickettsioses en pathologie oculaire. *Bull. Mém. Soc. Française d'Ophtalmologie*, 1960, 73e année, 503-508.

Discussion.

P. Giroud. — L'intérêt de cette observation est qu'il s'agit d'une affection expérimentale à *R. quintana* chez un sujet traité dans une clinique psychiatrique.

Tout d'abord l'on peut se rendre compte que la réaction cutanée à l'injection intradermique a coïncidé avec la réaction oculaire.

La conjonctivite se complique dans la suite d'une iridocyclite, puis d'une uvéite, enfin lorsque le fond d'œil est de nouveau visible,

©Soc.pathol.
exo

on constate un bouton de choroïdite. Pour nous le fait curieux est que le sérum de ce sujet 17 jours après l'inoculation est positif à 1 : 640 sur *R. prowazeki* et 2 mois après à 1 : 2.560. Un an après il est encore positif légèrement sur la souche de *Rickettsia prowazeki*.

On peut se demander si cette réaction est vraiment due à l'inoculation de l'antigène *R. quintana* ou au fait que ce sujet a été antérieurement en rapport avec *R. prowazeki*.

Au cours de la deuxième guerre mondiale, nous avons été appelé à examiner un certain nombre d'affections attribuées à *R. quintana* et nous avions été amené à constater des réactions positives avec la souche épidémique. Nous avions tout de suite après la libération cherché à faire des réactions sérologiques avec des antigènes *R. quintana* mais sans résultats, ceux-ci étant déjà agglutinés spontanément.

Pour 10 cas de fièvre de Volhynie, nous avions dans 9 cas une réaction positive sur la souche épidémique à des taux significatifs, tandis que nous n'avions aucune réaction vis-à-vis de la souche murine et des souches boutonneuses et de fièvre Q.

D'autre part, dans un cas nous avions pu constater que le sérum d'un de ces sujets neutralisait la souche épidémique.

RICKETTSIOSES ET NÉO-RICKETTSIOSES EN GRÈCE SUR LA PRÉSENCE DE LA FIÈVRE Q ET L'AVORTEMENT A VIRUS EN GRÈCE

Par P. N. DRAGONAS (*)

La fièvre Q et l'avortement à virus des ovins se manifestent chez les animaux avec la même symptomatologie, caractérisée par des signes pulmonaires et des avortements.

Chez l'homme, la fièvre Q se présente classiquement sous forme de pseudo-grippe ou sous forme pulmonaire et rarement sous forme exanthématique (1). Au contraire, les affections néo-rickettsiennes se présentent avec des symptômes les plus divers, se traduisant par des syndromes méningés fébriles, exanthématiques simples ou avec chorio-rétinite, cardio-vasculaires, hépato-rénaux, des syndromes pulmonaires et des avortements (1, 2).

Ces zoonoses, qui ont attiré l'attention de divers chercheurs et qui présentent un grand intérêt du point de vue de l'économie rurale et surtout du point de vue Hygiène publique, n'ont pas été étudiées en Grèce de façon approfondie.

(*) Séance du 13 février 1963.

©Soc.pathol.
exo

Les avortements des bovins, des ovins et des caprins, en dehors des brucelles, des salmonelles et des vibrioses, nous ont amené aux essais suivants.

De 1952 à 1960, nous avons effectué des séro-agglutinations pour la brucellose. Nous avons constaté sur 1.978 sérums de bovidés un pourcentage de 72,04 0/0 d'examens négatifs, sur 1.013 sérums d'ovins un pourcentage de 87,56 0/0 d'examens négatifs et sur 8.465 sérums de caprins un pourcentage de 80,69 0/0 de réponses négatives. De tous ces animaux négatifs pour la brucellose, un grand nombre ont avorté et dans la majorité de ces cas nous n'avons pas pu isoler l'agent pathogène (3).

Depuis 1946, J. Caminopetros (4) avait constaté que les caprins et les ovins en Grèce répondaient positivement sur *R. burneti* avec la fixation du complément et avait pu isoler le virus. Il avait démontré l'existence de l'infection due à *R. burneti* chez les animaux de Grèce et plus spécialement, chèvres et moutons sous forme pulmonaire. Il avait aussi démontré l'infection de l'homme par le lait, provenant des animaux infectés ; *R. burneti* restant viable pendant toute la période de la lactation dans les glandes mammaires des animaux infectés.

Vu l'importance de ces zoonoses, nous avons entrepris au Service des Rickettsies de l'Institut Pasteur de Paris, sous la direction de M. le professeur Giroud (*) pendant le mois de juillet 1962, une recherche sérologique sur 51 sérums des caprins pris au hasard, pour constater l'existence ou non d'infections dues à *R. burneti* et aux *Néo-rickettsies*.

Matériel et méthode.

1) *Sérums sanguins des caprins.* — 51 sérums de chèvres provenant de la province de Magnisia (Grèce) (**), envoyés à l'Institut Bactériologie Vétérinaire du Ministère de l'Agriculture d'Athènes ont été examinés pour les brucelloses. 7 réactions se sont montrées négatives, 7 douteuses, 37 positives dont 8 à 1/50, 8 à 1/100 et 21 à 1/200. Après avoir décomplémenté les sérums pendant 30 minutes à 56° C, les agglutinations sont faites, avec un antigène *R. burneti* et un anti-

(*) Nous remercions vivement M. le professeur P. Giroud, Chef du Service des rickettsies de l'Institut Pasteur de Paris pour le chaleureux accueil qu'il nous a réservé dans son laboratoire et pour les conseils précieux donnés. Nous tenons en même temps à remercier M. M. Capponi pour sa précieuse assistance.

(**) Nous remercions M. C. Tarlatzis qui nous a fourni les sérums.

©Soc.pathol.
exo

gène néo-rickettsien, souche Q. 18, suivant la technique de micro-agglutination sur lame de P. Giroud (5).

Lecture des résultats. — Comme titre positif inférieur nous avons utilisé le taux de 1 : 40.

Sur 51 sérums des caprins, nous avons constaté 20 positifs pour *R. burneti* et 7 positifs pour néo-rickettsie Q. 18. Les taux obtenus sont les suivants :

	Nég.	Douteux 1 : 20	Pos.	1 : 40	1 : 80	1 : 160	1 : 320
R. burneti . . .	23	8	20	10	6	3	1
Néo-ricket. Q. 18 .	31	13	7	4	3	—	—

En résumant les résultats de tous les sérums du point de vue Brucellose, Rickettsiose et Néo-rickettsiose, nous constatons des réactions simples, doubles et même triples, comme ci-dessous :

Nombre de sérums	Examens		Réactions simples			Réactions mixtes			
	Nég.	Dout.	Bruc.	*R. burneti*	Néo-ricket. Q. 18	Bruc. *R. bur.*	Bruc. n.-r. Q. 18	*R. bur.* n.-r. Q. 18	Bruc. *R. bur.* Q. 18
51	2	4	22	6	1	10	2	1	3
Ont avorté	2	1	—	3	—	2	1	—	—

Les 4 sérums douteux ont donné les résultats suivants : 1 sérum : titre agglut. 1 : 20 pour néo-rickettsie Q. 18 (la chèvre avait avorté) ; 1 sérum : titre agglut. 1 : 25 pour Brucelle et 1 : 20 pour *R. burneti* ; 1 sérum : titre agglut. 1 : 25 pour Brucelle et 1 : 20 pour Q. 18 ; 1 sérum : titre agglut. 1 : 25 pour Brucelle, 1 : 20 pour *R. burneti* et 1 : 20 pour Q. 18.

Les avortements observés chez les animaux qui ont répondu négativement pour toutes les infections peuvent être attribués aux autres incidents ou, dans le cas de la Brucellose, à la tolérance immunitaire (6).

En ce qui concerne les titres obtenus pour les réactions mixtes (doubles ou triples), ceux-ci se présentent comme le tableau ci-dessous :

©Soc.pathol.
exo

Nombre d'animaux	Brucelle	*R. burneti*	Néo-ricket. Q. 18	Ont avorté
3	1 : 50	1 : 40	—	—
1	1 : 100	1 : 40	—	—
1	1 : 100	1 : 80	—	—
3	1 : 200	1 : 40	—	—
1	1 : 200	1 : 80	—	1
1	1 : 200	1 : 160	—	1
1	1 : 200	—	1 : 40	—
1	1 : 200	—	1 : 80	1
1	—	1 : 320	1 : 80	—
1	1 : 50	1 : 80	1 : 40	—
1	1 : 200	1 : 160	1 : 40	—
1	1 : 200	1 : 160	1 : 80	—

Conclusions

1) Les avortements des chèvres en Grèce peuvent être dus en l'absence de Brucellose, Salmonellose et Vibriose, aux infections rickettsiennes et néo-rickettsiennes.

2) Nous confirmons l'existence de la fièvre Q des caprins, constatée depuis longtemps par J. Caminopetros. Nous avons trouvé un pourcentage plus élevé (39,21 0/0) que celui trouvé par J. Caminopetros (8,5 0/0) ou par F. Clonizakis (7). Cette constatation peut être due en particulier à la technique sérologique différente que nous avons utilisée. La micro-agglutination sur lame est plus sensible que la fixation du complément.

3) L'avortement à virus existe en Grèce ; il est constaté sérologiquement pour la première fois sur les chèvres de la province de Magnisia. Nous n'avons pas encore entrepris l'isolement du virus. Le pourcentage des caprins positifs s'élève à 13,72 0/0 pour 51 sérums examinés.

4) Les infections brucelliques, rickettsiennes et néo-rickettsiennes peuvent être rencontrées, dans le même troupeau, comme infections simples ou infections mixtes, doubles ou triples sur le même animal.

5) Il est fort possible que l'infection néo-rickettsienne existe chez l'homme, comme d'ailleurs les infections brucellique et rickettsienne et d'autres recherches le prouveront d'un jour à l'autre.

Summary

Rickettsiosis and neo-rickettsiosis in Greece.

In Greece, goat abortion may be due to rickettsial and neo-rickettsial infections. The existence of Q fever in the country is confirmed by slide micro-agglutination, a technique more sensitive

©Soc.pathol.
exo

than complement fixation. It is probable that neo-rickettsial infections also exist in man, like rickettsial and brucella infections.

Institut Bactériologique Vétérinaire, Athènes (Grèce).

Bibliographie

1. Giroud (P.), Capponi (M.) et Dumas (N.). — *Concours médical*, 1961, **19**, 83e année, 2707-2709.
2. Giroud (P.). — *Maroc médical*, 1959, **38**, 407.
3. Dragonas (P. N.). — *Bull. Soc. Vét. Hel.*, 1960, **40**, 145-160.
4. Caminopetros (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1949, **77**, 750-756.
5. Giroud (P.) et Jadin (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **48**, 1157.
6. Renoux (G.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1962, **103**, 453-457.
7. Clonizakis (F.). — *Thèse d'agrégation, Thessaloniki*, 1950.

Discussion.

P. Giroud. — Les constatations de P. N. Dragonas sont tout à fait judicieuses. Il n'est pas douteux que Brucellose, infection à *Rickettsia burneti* ou infection à néo-rickettsies peuvent évoluer seules, ou en même temps, ou l'une après l'autre.

Nous en avons eu de nombreux exemples : tout d'abord, dans notre pays ou sur des animaux anciennement infectés avec de la brucellose, on a pu voir des avortements dus, soit à *Rickettsia burneti*, soit aux souches néo-rickettsiennes.

Aux environs de Paris, le cas le plus typique était celui d'une écurie où les exploitants et les bovins ont fait en des périodes diverses, soit des infections à *R. burneti*, soit une infection brucellienne (observation 32.365). Un jour même, pensant isoler *R. burneti*, nous avons cultivé sur œuf *Brucella abortus* souche F_{27}.

Nous avons vu d'autre part, au Congo dans la province du Kivu avec le professeur Jadin, des avortements qu'on attribuait aux brucelles et les sérums de ces chèvres réagissaient uniquement sur les souches néo-rickettsiennes (J. Jadin et P. Giroud. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 597).

Mais nous avons vu au contraire, dans une autre région, il s'agissait alors du Ruanda, des affections humaines réagissant en même temps sur *R. burneti* et sur un antigène néo-rickettsien (même *Bulletin*, p. 599).

©Soc.pathol.
exo

DONNÉES COMPLÉMENTAIRES SUR L'ACTION MOLLUSCICIDE RÉMANENTE DES SELS DE TRIPHÉNYL-ÉTAIN

Par R. DESCHIENS et H. FLOCH (*)

Nous avons établi (1, 2) que l'acétate et le chlorure de Triphényl-étain, dans le cadre des actions molluscicides intervenant, dans la prophylaxie des bilharzioses, par la destruction des mollusques vecteurs de cette parasitose, exerçaient un rôle comparable, en efficacité et en concentration, au 5'-2'-Dichloro-4'-nitro-salicylanilide (Bayer 73), molluscicide actuellement considéré comme l'un des plus satisfaisants.

Nous nous proposons, dans la présente note, d'apporter les résultats des contrôles que nous avons effectués pour établir la durée de l'action molluscicide rémanente des sels de Triphényl-étain, sous revue.

* * *

Nous prenons l'occasion de cet exposé pour rappeler quelques notions relatives à l'intérêt qu'apportent les épidémiologistes et les hygiénistes aux actions molluscicides chimiques, ayant pour fin de détruire, dans la nature, les populations de mollusques [*Bulinus*, *Physopsis*, *Planorbis (Biomphalaria)*, *Onchomelania*], vectrices des Schistosomes, dans les régions d'endémie bilharzienne. Nous avons déjà insisté sur l'opportunité qu'il y aurait :

1° D'utiliser des molluscicides chimiques, électivement anti-mollusques (sel cuprosulfitique de Chevreul, carbonate de cuivre, chlorure de baryum) dans les volumes d'eau dont on veut ménager la faune non malacologique qui présente un intérêt vivrier ; ceci est singulièrement vrai pour les étangs de pisciculture du Cameroun et pour les grands canaux d'irrigation de la vallée du Nil.

2° De ne faire intervenir les molluscicides à toxicité générale (pentachlorophénate de sodium, carbamate de zinc, carbamate de cuivre, Bayer 73, sels organiques d'étain) que dans les gîtes aquatiques dont la faune non malacologique est négligeable sur le plan économique (3).

On sait, d'autre part, qu'il est préférable d'adopter comme molluscicides, des substances exerçant des effets rémanents, plutôt que des produits dont l'activité est limitée dans le temps ; ces actions

(*) Séance du 9 janvier 1963.

©Soc.pathol.
exo

prolongées permettent, dans de nombreux cas, d'espacer les applications de molluscicides, ce qui constitue une importante économie.

Il convient de rechercher, pour chaque molluscicide éprouvé, son action léthale sur les œufs des mollusques et sur les cercaires de Schistosomes libres dans l'eau, postes sans doute secondaires, mais non négligeables, des mesures anti-mollusques. Les produits ovicides permettent, en effet, de détruire, outre les mollusques adultes et les jeunes animaux, la potentialité de repeuplement que représentent les œufs. On sait, par exemple, que le pentachlorophénate de sodium, le Bayer 73 et les sels de Triphénylétain sont ovicides aux concentrations molluscicides usuelles, alors que le sel cuprosulfitique de Chevreul et le carbonate de cuivre ne le sont pas.

Enfin, la recherche de la toxicité des molluscicides dissous ou dispersés dans les eaux traitées, vis-à-vis de l'homme, des mammifères et des oiseaux pouvant être appelés à consommer fortuitement ou habituellement ces eaux, est, naturellement, une information nécessaire ; les expériences sur l'animal (lapin, cobaye, chien) doivent, à cet égard, considérer l'intoxication aiguë et surtout les intoxications différées et chroniques.

* * *

Nous avons, dans deux notes antérieures *(loc. cit.)*, établi que le chlorure de Triphénylétain et que l'acétate de Triphénylétain en poudres micronisées (fragments de 10 à 50 μ), se dispersant dans l'eau sans s'y dissoudre et sans s'y dénaturer, se montraient molluscicides, ovicides et cercaricides, suivant les tests établis par l'Organisation Mondiale de la Santé et par l'Institut Pasteur (24 heures de contact, 3 lavages, 72 heures d'observation avec témoins) (4), à la concentration de 1 p. p. m. (une partie pour million).

Cependant, à la concentration de 0,5 p. p. m. (épreuve de contact de 24 heures puis observation prolongée de 4 à 5 jours des mollusques éprouvés ; confrontation à des mollusques témoins), le chlorure et l'acétate de Triphénylétain ont exercé une action molluscicide différée mais irréversible dans 100 0/0 des cas (D. L. : 100). Les actions toxiques sous revue sont générales, elles affectent la faune non malacologique du biotope aquatique ; les sels de Triphénylétain ne sont pas des molluscicides électifs, mais des biocides généraux.

En ce qui concerne l'*action rémanente* de l'acétate et du chlorure de Triphényl-étain dans l'eau de fontaine, au laboratoire, aux concentrations de 0,5, 1 p. p. m. et 1,5 p. p. m., nous avions relevé, dans nos premières recherches, une durée minima de 60 jours.

Nos expériences, reprises et prolongées en durée, dans des aqua-

©Soc.pathol.
exo

riums aménagés avec une végétation aquatique (*Elodea*, *Myriophyllum*, *Lemna*), de la terre ou de la vase naturelle, dans le but de rechercher l'éventualité de la décomposition ou de la fixation des sels d'étain par les matières organiques ou par les végétaux, nous ont montré la persistance d'une rémanence molluscicide, établie suivant le test de l'O. M. S. et de l'Institut Pasteur (séjour de 24 heures dans le milieu molluscicide rémanent ; 3 lavages à l'eau de fontaine de 10 minutes chacun ; mise en observation dans l'eau de fontaine pendant 72 heures) après 236 jours, soit 8 mois, au moins, aux concentrations de 2,5 à 1 p. p. m. ; à 0,5 p. p. m., la rémanence dura 100 jours. La réduction, puis la disparition, de l'action molluscicide rémanente semble être en rapport avec la transformation des sels organiques de l'étain en sels minéraux, qui ne sont ni toxiques ni molluscicides.

Nous rappelons que, dans les mêmes conditions, le pouvoir rémanent du Bayer 73 ne dépasse pas 20 jours à la concentration de 0,5 p. p. m., 30 jours à celle de 1 p. p. m. et 40 jours à celle de 3 p. p. m.

Conclusion

Il ressort des faits relatés que l'acétate et le chlorure de Triphényl-étain, composés dont l'efficacité molluscicide immédiate est supérieure à celle du Bayer 73, offrent des propriétés molluscicides rémanentes de très longue durée, dépassant 8 mois, à 1 p. p. m., au laboratoire, dans des aquariums conditionnés avec des plantes aquatiques et des vases naturelles, alors que le Bayer 73, dans les mêmes conditions, ne demeure molluscicide que pendant 30 jours. Cette rémanence, sous la réserve de son contrôle dans les conditions naturelles — contrôle actuellement en cours — présente un intérêt pratique évident sur le plan des applications molluscicides chimiques antibilharziennes.

Summary

Molluscicid activity of organic tin salts in bilharziosis prophylaxis.

Among the molluscicid agents used for the destruction of molluscs vectors of bilharziosis, the author differentiate elective anti-molluscs agents (Chevreul's cupro-sulfitic salt and cupper barbonate), and molluscicid agents endowed with general toxicity (sodium pentachlorophehate, salicylanilide (Bayer 73)). On the other hand, certain molluscicid agents have a prolonged remanent activity which other ones do not possess. Finally, certain molluscicid agents destroy at the same time the molluscs eggs. Tin triphenyl-acetate and chlorid are very active molluscicid agents (1 p. p. m.)

©Soc.pathol.
exo

and possess a prolonged remanent activity (nine months). The significance of these salts for bilharsiosis prophylaxis is therefore unquestionable.

Institut Pasteur, Service de Parasitologie.

Bibliographie

(1) Deschiens (R.) et Floch (H.). — Les propriétés molluscicides du chlorure et de l'acétate de Triphénylétain dans le cadre de la prophylaxie des bilharzioses. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1962, **255**, 1236-1237.

(2) Floch (H.) et Deschiens (R.). — Étude comparée de l'action molluscicide du 5'-2'-dichloro-4'-nitro-salicylanilide (Bayer 73) et des sels de Triphénylétain. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 816-825.

(3) Deschiens (R.), Le Coroller (Y.), Pastac (I.) et Pastac (S.). — Utilisation du protoxyde de cuivre comme molluscicide sélectif en prophylaxie des bilharzioses. *C. R. Acad. Sci.*, 1961, **252**, 4221-4222.

(4) Floch (H.) et Deschiens (R.). — Remarques sur le contrôle de l'activité des molluscicides chimiques, notamment du sel cuprosulfitique de Chevreul. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 300-307.

MÉTHODE NOUVELLE DE CONCENTRATION DES HÉMOPARASITES EXTRACELLULAIRES

Par A. DODIN et J.-P. RAKOTOMALALA (*)

En 1947, H. Simons (6) écrivait : « Depuis 45 ans qu'on centrifuge des protozoaires sanguicoles pathogènes, aucun des innombrables chercheurs ne s'est préoccupé de ce qui se passe dans le liquide clair surnageant et dans le sédiment. S'ils avaient eu l'idée de le faire, immédiatement ils auraient compris l'échec total de toutes ces méthodes lorsqu'il y a un petit nombre de parasites. » Dans son *Précis de microscopie* (1949), Langeron (3) précise : « La doctrine de la triple centrifugation croule donc par la base, un simple examen de sang par la méthode de colorant laquage au bleu de méthylène donnerait un bien meilleur résultat. »

Les récents progrès des méthodes de leucoconcentration destinées à la recherche des cellules néoplasiques dans le sang circulant nous ont conduit à les essayer pour la recherche des microfilaires de

(*) Séance du 13 février 1963.

©Soc.pathol.
exo

Wuchereria bancrofti ; méthode à la gomme acacia de SANDBERG et MOORE (5), méthode d'hémolyse de MALMGREEN et coll. (4). Nous avons finalement retenu une technique dérivée de celle d'HERBEUVAL (2) pour l'hémolyse et de celle de GRAEBER (1) pour la centrifugation.

Matériel et méthodes.

Les réactifs :

Solution a) :		*Solution* b) lysante :	
ClNa	8 g.	Saponine	1 g.
ClK	0 g. 2	Eau distillée	50 ml.
PO_4HNa_2	0 g. 15		
PO_4H_2K, $2H_2O$	0 g. 2	*Solution* c) :	
Glucose	0 g. 5	Polyvinyl pyrrolidone	6 g.
Eau distillée	100 ml.	Eau distillée	100 ml.

TECHNIQUE

Le sang est prélevé par ponction veineuse avec une seringue contenant 1 ml. de solution de citrate à 3 0/0 pour 4 ml. de sang. Le contenu de la seringue est mélangé dans un bécher de 100 ml. avec 5 ml. de la solution *a)* et 5 ml. de la solution *c)*. On ajoute alors la solution *b)*, lysante, goutte à goutte en donnant au bécher un mouvement de rotation. On arrête la lyse dès que le sang est devenu transparent en ajoutant de nouveau 10 ml. de la solution *a)*. L'ensemble est centrifugé à 1.500 tours/minute pendant 15 minutes. On rejette le surnageant et le culot est prêt à être examiné soit à l'état frais, soit après coloration au Giemsa ou à l'Harry-Shorr.

Pour la numération de contrôle des microfilaires, 20 mm^3 de sang prélevés de jour et de nuit sans concentration sont étalés sur une lame. On étale dans les mêmes conditions, 20 mm^3 du culot de centrifugation. Après fixation au méthanol et coloration au Giemsa les microfilaires sont comptées.

RÉSULTATS

Dix-sept sujets jeunes (20 ans) originaires de la côte Est de Madagascar, parasités par *Wuchereria bancrofti*, ont donné du sang à 22 heures et à 10 heures.

©Soc.pathol.
exo

Nombre de microfilaires pour 20 mm³.

Numéro des sujets	Dans le sang de jour		Dans le sang de nuit	
	Avant	Après concentration	Avant	Après concentration
I. . . .	10	323	30	650
II . . .	5	90	36	782
III . . .	24	470	60	1.298
IV . . .	8	150	32	1.400
V . . .	1	56	3	70
VI . . .	0	20	2	60
VII . . .	0	26	3	70
VIII. . .	2	50	155	3.150
IX . . .	0	25	18	240
X. . . .	23	500	33	1.185

Nous avons recherché si les résultats étaient constants. Pour un même échantillon de sang de 15 ml. nous avons effectué 3 concentrations à partir de 5 ml. Avant concentration, nous avions trouvé 2 microfilaires par 20 mm³ de sang ; après concentration nous avons obtenu dans le 1er échantillon, 42 mf./20 mm³ culot ; 2e échantillon, 35 mf./20 mm³ culot ; 3e échantillon, 32 mf./20 mm³ culot.

Une deuxième prise de sang pratiquée 30 minutes après la première sur le même sujet nous donnait 2 mf./20 mm³ de sang avant concentration, 40 dans le premier échantillon concentré, 49 dans le second, 46 dans le troisième.

Les résultats sont donc relativement constants. De l'ensemble de ces résultats, on peut déduire que le rapport de concentration est d'environ 20. Il est ainsi possible de trouver des microfilaires de jour chez des sujets qu'un examen direct n'aurait pas dépistés : les sujets VI, VII, IX sans microfilaires dans 20 mm³ de sang diurne en montrent respectivement 20, 26, 50 par 20 mm³ de culot correspondant à 5 ml. de sang traité.

Discussion

Il est évident, les chiffres donnés dans le tableau le prouvent, que cette technique peut rendre service pour le diagnostic d'une filariose. La simplicité des réactifs et des opérations en fait une méthode de choix pour la recherche des microfilaires sanguines. Mais l'intérêt

©Soc.pathol.
exo

majeur que nous trouvons est d'obtenir par cette technique des microfilaires en abondance, vivantes, sans hématies et presque sans leucocytes.

Ce matériel vivant est utilisable pour des études métaboliques et immunologiques.

Les microfilaires témoignent d'une activité enzymatique remarquable (succinodéshydrogénase et cytochromoxydase révélées par la technique au néotétrazolium) alors que les globules blancs d'accompagnement ont perdu ces propriétés (action de la saponine ?). Cette activité enzymatique n'est pas une activité résiduelle. Nous avons pu en effet maintenir les parasites en vie hors de l'organisme, durant 20 jours dans un milieu à l'hydrolysat de caséine avec 10 0/0 de sérum de poulain. Le milieu était changé tous les 5 jours. La vitalité des microfilaires était contrôlée par leur mobilité au microscope inversé. A noter que durant ces 21 jours à aucun moment nous n'avons vu apparaître de formes d'évolution. Toutes ont conservé leur gaine. L'expérience a été arrêtée volontairement au 21e jour.

Nous avions essayé de concentrer de la même façon des trypanosomes *T. cruzi* à partir du sang de souris infectées. Si la concentration s'effectue bien dans la même proportion de 1 à 20 environ, nous n'avons pu obtenir à aucun moment de trypanosomes vivants. Nous essayons actuellement différents agents hémolytiques, espérant en trouver un qui respecte la vitalité des trypanosomes.

Dès maintenant cette technique est appelée à rendre de grands services pour le diagnostic de la trypanosomiase. Il est probable que le rendement de la méthode pourrait encore être amélioré en modifiant les proportions de polyvinyl-pyrrolidone car la densité des trypanosomes ne correspond vraisemblablement pas à la densité des microfilaires.

Résumé et conclusions

Nous proposons une méthode de concentration et de purification des microfilaires de *W. bancrofti* dans le sang par hémolyse à la saponine et centrifugation en polyvinyl-pyrrolidone. L'enrichissement obtenu est de l'ordre de 20, ce qui permet de rechercher les microfilaires nocturnes dans le sang de jour. La concentration-purification des microfilaires fournit un matériel biologique vivant, d'un grand intérêt pour les études métaboliques et immunologiques. Cette technique facilite également la recherche des trypanosomes dans le sang. Elle devrait rendre de grand services pour le diagnostic.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

A new method for concentration of extracellular parasites.

The authors describe a method for concentration and purification of blood microfilaria, by means of saponin-hemolysis and centrifugation in a polyvinyl-pyrrolidine solution. The enrichment is about twentyfold. This technique allows to demonstrate the presence of microfilaria in blood of nocturnal animals taken during day-time.

Institut Pasteur de Madagascar.

RÉFÉRENCES

(1) GRAEBER (F.). — Dépistage des cellules cancéreuses dans le torrent sanguin de l'homme. *Rev. Progrès thérapeutiques*, avril 1960, 88-92. In *Presse Médicale*, 1961, **33**, 1529.
(2) HERBEUVAL (R.), HERBEUVAL (Mme H.), CUNY (G.) et DUHEILLE (J.). — Recherche des cellules cancéreuses dans le sang et les liquides d'exsudat par la leucoconcentration. *Presse Médicale*, 1961, **4**, 149-152.
(3) LANGERON (M.). — Précis de microscopie. Masson et Cie, 1949.
(4) MALMGREEN (R. A.), PRUITT (J. C.), DEL VECCHIO (P. R.) et POTTER (J. P.). — Method for the cytologic detection of tumor cells in Whoole blood. *J. nat. Cancer Institute*, 1958, **20**, 1203-1213.
(5) SANDBERG (A. A.) et MOORE (G. E.). — Examination of Blood for Tumor Cells. *J. nat. Cancer Institute*, 1957, **19**, 1-11.
(6) SIMONS (H.) *in* LANGERON. — Précis de microscopie (1949). *Ars medici*, 1947, **37**, 42-48.

MÉMOIRES

LA BLASTOMYCOSE CHÉLOÏDIENNE OU MALADIE DE JORGE LOBO EN GUYANE FRANÇAISE

Par CH. R. SILVERIE, P. RAVISSE, J. P. VILAR et C. MOULINS (*)

La blastomycose chéloïdienne est une maladie humaine rare et qui paraît assez strictement localisée à la région amazonienne.

C'est à R. FONTAN (1) que nous devons la première observation

(*) Séance du 9 janvier 1963.

©Soc.pathol.
exo

signalée en Guyane française. Il s'agissait d'un Créole âgé de 53 ans qui présentait depuis 9 ans une lésion chéloïdienne de l'épaule droite. Le diagnostic fut porté sur l'histologie car une exérèse totale de la lésion fut pratiquée par le chirurgien (docteur MOULINS) en septembre 1959. Des cultures cependant furent tentées sur une papule résiduelle et un traitement à la griséofulvine fut prescrit ; cultures et traitement ne donnèrent aucun résultat. Nous avons pu revoir ce malade 2 ans plus tard ; il présentait toujours un bon état général mais il avait vu apparaître à côté de la cicatrice opératoire de petits éléments chéloïdiens ; nous avons biopsié toutes les lésions qui montraient à l'examen microscopique une pullulation dense de levures et tenté cultures et inoculations ; c'est ainsi que le 16 septembre 1961 nous avons pratiqué des cultures sur le milieu de Sabouraud glucosé et la gélose au sang et inoculé 2 cobayes par voie intratesticulaire et des souris par voie intrapéritonéale ; ces tentatives furent renouvelées le 15 novembre 1961. Tous ces essais se soldèrent par un échec. Dès le mois de septembre, le malade suivit une cure de sulfaméthoxypyridazine (Sultirène ou 7522 R. P.).

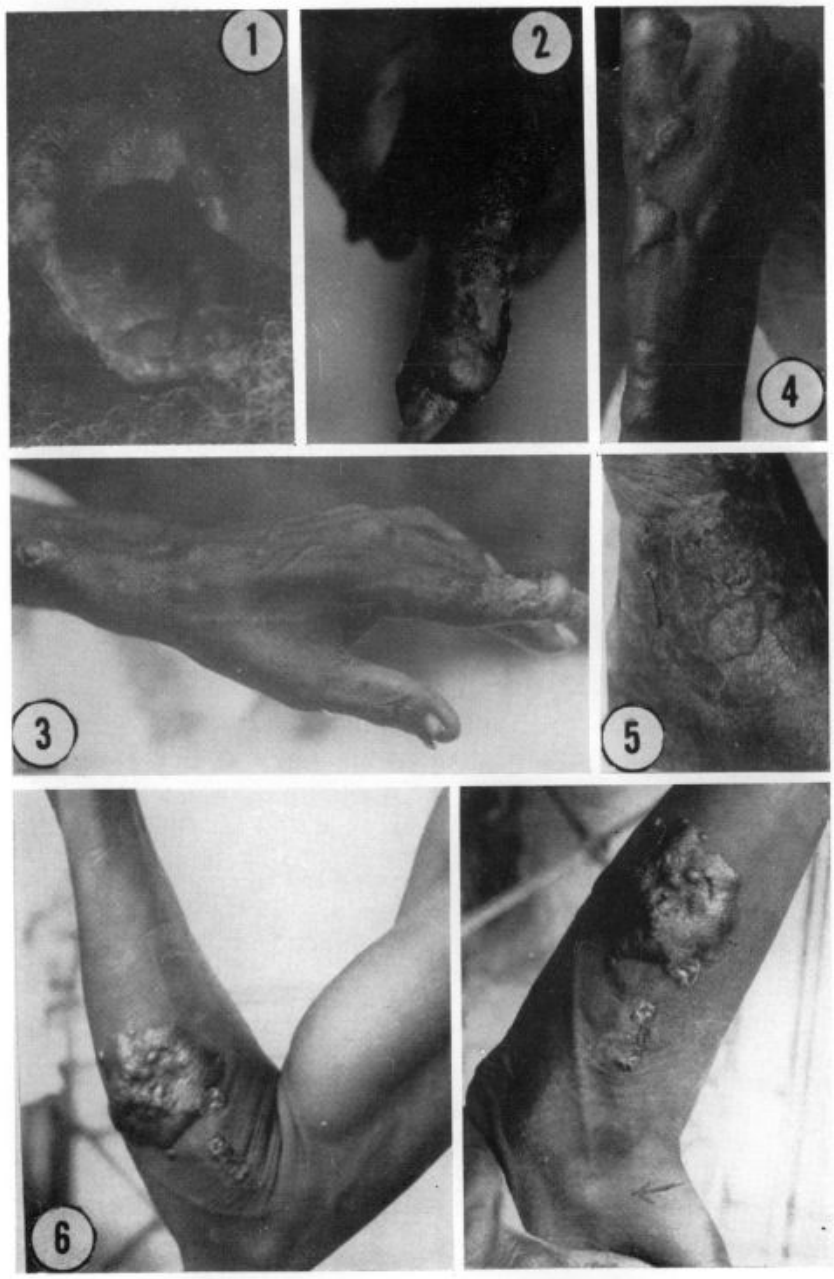
Dans le courant de l'année 1962, nous avons eu la chance d'observer 2 nouveaux malades atteints de cette curieuse maladie ; nous pensons que cette affection est certainement beaucoup plus fréquente qu'il n'apparaît à la lecture des travaux parus en Amérique du Sud ; en effet d'après le travail de FONTAN qui fait une récapitulation des observations publiées, le premier cas guyanais est la 24e observation publiée depuis le cas princeps de J. LÔBO en 1931. Depuis nous avons pris connaissance du 3e cas vénézuélien (2), nos malades représenteraient donc les 26e et 27e cas signalés. Cette rareté relative nous paraît due à plusieurs facteurs : il s'agit d'une maladie bénigne et d'évolution très lente, ce qui n'incite pas les malades à consulter ; d'autre part médecins et chirurgiens ne pensent pas assez souvent à cette mycose qu'une biopsie ou qu'un simple grattage pourrait facilement confirmer.

Mais passons aux observations de nos malades :

OBSERVATION I. — D... YOUAN, Créole âgé de 68 ans est originaire du Surinam mais séjourne en Guyane française depuis 1927 comme chercheur d'or (Oyapock, Approuague) ; depuis 1958 il habite Cayenne.

Le début de sa maladie remonte à 7 ans par des ulcérations au niveau du pavillon de l'oreille gauche, ulcérations que le malade attribue à du « pian-bois » (leishmaniose cutanée). Il y a 6 ans une amputation du pouce droit est pratiquée pour panaris (?). Peu de temps après sont revenues à la main et à l'avant-bras droit des nodules dermiques. Enfin de nouveaux éléments beaucoup plus récents puisqu'ils ne dateraient que de 5 mois aux dires du malade sont apparus sur l'autre avant-bras et au niveau du pied droit ; certains de ces nodules s'ulcèrent à la peau. Devant cet état le docteur E. RIVIEREZ, médecin traitant, nous l'adresse pour pratiquer des examens bactériologiques.

©Soc. pathol. exo



Maladie de Lobo (OBS. I).

Fig. 1. — Nodules chéloïdiens et mutilations du pavillon de l'oreille.

Fig. 2. — Ulcération de l'index de la main gauche.

Fig. 3. — Nodules d'aspect sporotrichosique de l'avant-bras gauche.

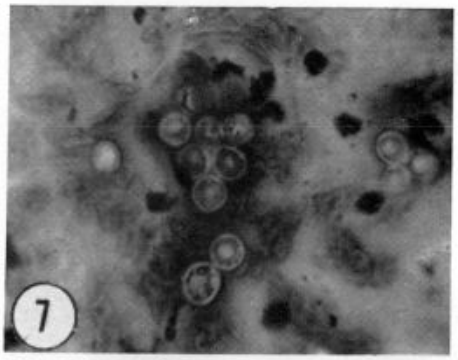
Fig. 4. — Nodules chéloïdiens de l'avant-bras droit.

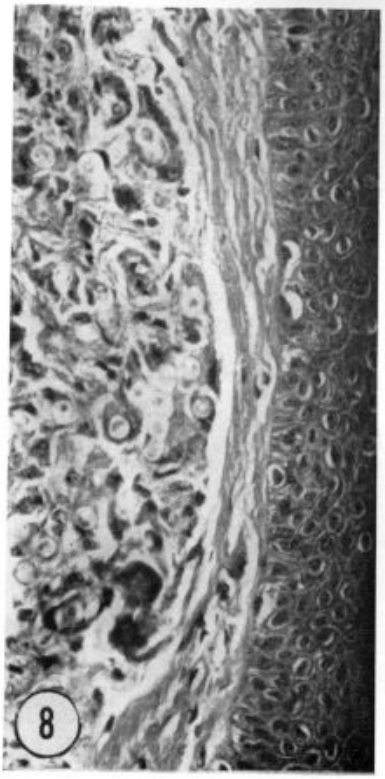
Fig. 5. — Granulome du pied droit.

Fig. 6. — Maladie de Lobo (OBS. II).

Chéloïde de l'avant-bras avec micronodules essaimant autour de la tumeur principale. A noter l'adénopathie tributaire bien visible sur la partie droite de la photographie 6 (flèche).

©Soc.pathol.
exo





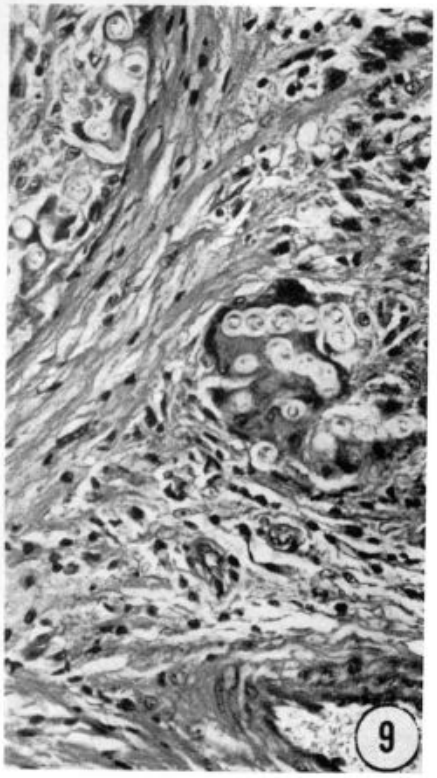


Fig. 7. — Empreinte de nodule (OBS. II).
Amas de *Blastomyces*. May-Grünwald-Giemsa. *Gr. : 900 diam.*

Fig. 8. — Peau : Absence de chéloïde au sens histologique.
Granulome histiocytaire et plasmodial multinodulaire, non ulcérant, très riche en levures.
Gr. : 600 diam.

Fig. 9. — Remaniement total du ganglion par un granulome nodulaire
histiocytaire et plasmodial, riche en levures bourgeonnantes en chaînettes. *Gr. : 600 diam.*

©Soc.pathol.
exo

C'est ainsi que nous l'examinons le 28 juillet 1962 ; nous notons des mutilations marquées du pavillon de l'oreille gauche (fig. 1) : le bord en est épaissi, irrégulier et présente des zones ulcérées. Au niveau du membre supérieur gauche, il existe une vaste ulcération de la face dorsale de la première phalange de l'index, cette ulcération étant limitée vers le bord unguéal par un bourrelet très marqué (fig. 2). Au niveau du poignet, de l'avant-bras et même du bras, on trouve une dizaine de nodules dermiques, d'une taille allant de celle d'un petit pois à celle d'un haricot. Ces tumeurs semblent disposées le long des lymphatiques et saillent sur la face postéro-externe et antérieure du membre ; 2 sont ulcérées et l'aspect de ce bras évoque assez le tableau de la lymphangite gommeuse sporotrichosique (fig. 3). Il existe un volumineux ganglion épitrochléen. Au membre supérieur droit, on note une cicatrice d'amputation au niveau du pouce et la présence d'une dizaine de nodules dermo-épidermiques du poignet et de l'avant-bras ; ces nodules sont bien plus saillants, plus cartonnés que ceux du côté gauche et leur aspect est nettement chéloïdien (fig. 4). Nous retrouvons également un ganglion épitrochléen. Enfin sur la face postéro-interne du pied droit, il existe une vaste zone où l'épiderme est enlevé, centrée par 2 bourgeons granulomateux (fig. 5). La palpation des aines montre de volumineuses adénopathies crurales, bilatérales mais plus marquées du côté droit. Le reste de l'examen est négatif ; en particulier le foie et la rate ne sont pas perçus et nous ne trouvons pas de lésions des muqueuses.

L'examen radiographique du squelette et des poumons est négatif.

Un hémogramme est pratiqué le 30 juillet 1962 :

Globules rouges. . . .	4.300.000
Globules blancs. . . .	9.000

avec :

Polynucléaires neutrophiles	27
Polynucléaires éosinophiles	39
Lymphocytes	32
Monocytes	2

Le grattage des lésions ulcérées (index, poignet gauche, oreille, pied) permet de faire facilement le diagnostic de blastomycose par suite de la présence de très nombreuses levures intra et extracellulaires de 10 µ de diamètre en moyenne, à forte membrane dont le double contour se dessine bien ; ces éléments sont isolés ou forment de courtes chaînettes de 3 à 4 cellules ; il existe de rares images de bourgeonnement unique mais nous n'avons pas pu voir de multibourgeonnement.

Trois éléments ont été biopsiés par le chirurgien : un nodule d'aspect chéloïdien au bras droit, un nodule d'aspect sporotrichosique au bras gauche enfin un fragment du granulome ulcéré du pied. L'histologie a été faite par le docteur Destombes (Service d'Anatomie Pathologique de l'Institut Pasteur de Paris) que nous remercions vivement.

1° Nodule d'aspect chéloïdien : fragment cutané montrant une multitude de nodules inflammatoires de toute taille semant les étages du derme et envahissant même l'hypoderme. Ces nodules sont histiocytaires ou plasmodiaux et contiennent d'innombrables levures. Présence de levures isolées entre les faisceaux conjonctifs. Pas d'ulcération. Hotchkiss et réticuline confirment la morphologie de *Blastomyces*.

2° Nodule d'aspect sporotrichosique : même aspect que ci-dessus mais les lésions sont beaucoup plus profondes et respectent plus les étages superficiels du derme.

©Soc.pathol.
exo

3° Granulome ulcéré : papillomatose irritative. Réaction granulomateuse plus marquée et moins purement histiocytaire que dans 1 et 2. Présence de quelques levures entre les cellules épidermoïdes de l'épiderme.

Donc ce qui caractérise ces tumeurs, c'est la présence de très nombreux parasites : « tous les histiocytes et tous les plasmodes sont littéralement criblés de levures, apparaissant en jaune paille au trichrome-safran ; rondes ou ovalaires, elles ont un diamètre moyen de 8 à 10 μ ; paroi à double contour très nette au P. A. S., moins à l'argent, se décollant et se repliant en demi-sphère réalisant l'aspect d'une balle de caoutchouc crevée dont une moitié est enfoncée dans l'autre. Cet aspect n'est jamais retrouvé dans l'histoplasmose à grande forme. »

Avec le matériel prélevé lors des biopsies, nous avons pu réaliser des cultures et des inoculations ; après 3 mois d'observation, nous avons eu la chance d'obtenir des cultures d'un champignon présentant à 37° et sur milieu de Kurung des formes levures ayant la morphologie d'un *Blastomyces* ; de même certaines inoculations ont permis d'obtenir une orchite suppurée riche en levures chez le rat. Un travail ultérieur donnera toute précision sur ces résultats.

Examens complémentaires :

Protéines sériques : protidémie (méthode au biuret) : 69 g. 5 0/00 électrophorèse sur papier (papier Whatman n° 1, courant 150 volts 12 heures, tampon de Michaelis pH : 8,6, coloration Amidoschwartz 10 B) :

Albumine : 38 ; 5 ; 7 ; 14 ; 36. Rapport A/G = 0,61.
Sérologie de la syphilis : Kolmer +++, Kline +, VDRL +.
Intradermo-réaction à la leishmanine : +.
Vitesse de sédimentation : 1re heure : 25, 2e heure : 60.
Myélogramme : hyperplasie de la lignée granulocytaire avec éosinophilie ; légère lymphocyto-plasmocytose ; recherche de levures négative.

Dès le diagnostic posé, nous avons mis notre malade au Sultirène à la dose de 1 comprimé par jour (250 mg.) la première semaine puis 2 comprimés par jour (500 mg.) à partir du 17 août 1962 ; des contrôles hebdomadaires sont effectués sur le sang (hémogramme) et sur les urines (albumine). Après 1 mois de traitement, une nette amélioration s'est dessinée, marquée par l'assèchement des nodules qui étaient ulcérés.

Commentaires sur ce cas :

Ce qui nous a frappé chez ce malade, c'est d'une part une certaine généralisation des lésions (oreille, les 2 membres supérieurs, une jambe) et d'autre part, l'assez grande fréquence de lésions ulcérées ces faits ont été signalés dans la maladie de Lôbo, en particulier le cas de Livino Pinheiro (1946) et celui de D. Silva et P. C. Azevedo (1956) qui montrent une dissémination des lésions ; enfin cliniquement le dernier cas vénézuélien signalé par O. Reyes et ses collaborateurs se rapproche beaucoup du nôtre : dissémination des lésions, aspect sporotrichosique et ulcération de certains éléments.

Il faut noter également que notre malade ne présentait de lésions vraiment chéloïdiennes que sur son avant-bras droit, les autres auraient très bien pu caractériser une forme classique de blasto-

©Soc.pathol.
exo

mycose sud-américaine. Évidemment l'évolution lente et bénigne, l'absence de lésions viscérales et des muqueuses ne sont pas en faveur d'une forme classique de la maladie de Lutz-Splendore.

Notre deuxième observation est bien plus typique de la maladie de Jorge Lôbo.

Observation II. — L... William, Créole âgé de 62 ans, originaire d'Iracoubo (Guyane française) séjourne à Cayenne depuis 9 ans où il travaille au service de la voirie. Le début de son affection remonte à 3 ans par l'apparition d'un petit « bouton » à la face interne de l'avant-bras droit ; il ne se souvient pas s'être blessé ou avoir été piqué par un insecte à cet endroit.

Assez rapidement d'autres éléments sont survenus pour former un seul vaste placard ; cette lésion continue à s'accroître et le malade se plaint de prurit ; il n'a pas de fièvre et il n'a jamais présenté de lymphangite.

A l'examen clinique le 9 novembre 1962, nous notons la présence à la face interne de l'avant-bras d'un vaste placard chéloïdien de 8 cm. de diamètre et assez régulièrement arrondi ; il existe de petits éléments de la taille d'un petit pois qui essaiment autour de la tumeur principale ; légèrement au-dessus et paraissant sur le trajet veino-lymphatique nous percevons de petis nodules aplatis en galette et situés assez profondément dans le derme ; enfin 2 volumineux ganglions épitrochléens sont facilement perceptibles (fig. 6 *a* et 6 *b*).

Tout le reste de l'examen clinique est entièrement négatif.

Des examens complémentaires sont également pratiqués :

Hémogramme :

Globules rouges. . . .	4.200.000
Globules blancs. . . .	7.000

avec :

Polynucléaires neutrophiles	70
Polynucléaires éosinophiles	11
Lymphocytes	17
Monocytes	2

La vitesse de sédimentation est de 8-20.

La sérologie syphilitique est positive : Kolmer +, Kline ++, VDRL ++.

Electrophorèse du sérum :

Albumine : 45 ; 1 ; 3 ; 20 ; 31. Rapport A/G = 0,82.

Deux biopsies ont été faites portant l'une sur un élément chéloïdien dermo-épidermique et l'autre sur un nodule dermique ; l'histologie montre une prolifération histiocytaire et plasmodiale lobulée par des anneaux de sclérose ; à l'intérieur des plasmodes ou libres dans les travées conjonctives il existe de très nombreuses levures ayant la morphologie de *Blastomyces* ; pour un de ces nodules, la prolifération parasitaire atteint la basale de l'épithélium qu'elle refoule sans l'ulcérer et pénètre assez profondément dans l'hypoderme.

Les empreintes des biopsies permettent de poser rapidement le diagnostic (fig. 7).

Ce malade a été traité par une exérèse totale de sa lésion, y compris les micronodules épars dans les téguments sus-jacents à la lésion principale ;

©Soc.pathol.
exo

les ganglions épitrochléens ont également été extirpés (docteur MOULINS).

L'histologie de ces différentes formations confirme le diagnostic et montre l'envahissement presque total des ganglions par des plasmodes bourrés de parasites (fig. 8 et 9).

Cultures et inoculations sont en cours.

Enfin nous avons également mis ce malade au traitement par le sultirène.

En résumé, les auteurs rapportent les deuxième et troisième cas guyanais de maladie de Jorge Lôbo ; la première observation concerne une forme avec dissémination de nodules dermiques, rarement chéloïdiens, parfois ulcérés et faisant discuter la blastomycose chéloïdienne et la maladie de Lutz-Splendore ; la deuxième répond typiquement aux descriptions de la maladie de Lôbo.

Les cultures et les inoculations seront étudiées dans un travail ultérieur.

Un essai de traitement de cette forme de blastomycose par la sulfaméthoxypyridazine a été entrepris.

SUMMARY

Cheloid blastomycosis (Jorge Lobes's disease) in French Guyana.

This mycosis, a rare human disease, seems to be strictly localized in the amazonian area of America. The authors report two new cases of this affection in Guyana. One case presented a dissemination of dermic, rarely cheloid but sometimes ulcerated nodules; in the other one, a cheloid plaque and small nodules, flattened as a pancake, were present. Biopsies showed the existence of very many yeasts presenting the morphology of *Blastomyces* and allowing an unquestionable diagnostic. A treatment with sulphamethoxypyridazine has been begun, the results of which cannot yet be exactly known.

Institut Pasteur de la Guyane,
Hôpital Jean-Martial, Cayenne.

BIBLIOGRAPHIE

CONANT, SMITH, BAKER, CALLAWAY et MARTIN. — Manual of clinical Mycology. W. B. Saunders Company, 1954.

LACAZ CARLOS DA SILVA. — South American Blastomycosis, 1956. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo.*

1. FONTAN (R.). — Premier cas de maladie de Lôbo observé en Guyane française (24e observation). *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française et de l'Inini*, octobre 1960, nº 461.

©Soc.pathol.
exo

2. Reyes (O.), Goihman (M.) et Goldstein (C.). — Blastomicosis queloidiana o enfermedad de Jorge Lôbo. *Dermatologia Venezolana*, décembre 1960-juillet 1961, **2**, nº 3-4, 245-255.

Discussion.

M. L.-R. Montel. — En 1926, j'ai publié, avec R. Pons, dans ce *Bulletin* un cas de dermatite blastomycosique chéloïdienne chez un Annamite (photo) ; M. Drouhet pourrait-il nous dire si les blastomycoses de Cochinchine sont causées par le même parasite que celles de la Guyane ?

E. Drouhet. — L'observation de MM. Montel et Pons est particulièrement intéressante mais l'agent causal me semble se rapprocher, d'après les caractères culturaux et fermentaires, d'un *Candida* plutôt que d'un *Blastomyces* ; la virulence de leur souche est extraordinaire du fait qu'ils obtiennent la mort du lapin 6 jours après l'inoculation par voie sous-cutanée.

SUR LA DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE ET LA RÉPARTITION DES AGENTS DE MYCÉTOMES

Par F. MARIAT (*)

Au début du mois de mars 1962, nous avons adressé à 131 correspondants, répartis dans le monde entier, un questionnaire se rapportant aux mycétomes. Les renseignements sollicités concernaient le nombre et la nature des mycétomes observés, l'état civil des malades, les facteurs épidémiologiques en cause, etc. Nous rendons compte ci-dessous de la répartition et de la distribution géographique des champignons et actinomycètes agents de mycétomes, telles qu'elles apparaissent dans les résultats de cette enquête ; les considérations épidémiologiques sont exposées par ailleurs (F. Mariat, 1962).

Les 77 réponses reçues font état de 854 mycétomes observés au cours des deux dernières décades. La liste des correspondants qui ont bien voulu répondre à notre questionnaire est donnée à la fin de cette note ; les numéros entre parenthèses reportent à cette liste.

*
* *

(*) Séance du 13 février 1963.

©Soc.pathol.
exo

Le tableau I réunit les données générales de l'enquête. Les tableaux II, III et IV rapportent à la fois la distribution géographique des mycétomes et la répartition des espèces.

La détermination spécifique des agents de la maladie est celle proposée par nos correspondants. Elle est établie soit d'après la culture, soit d'après l'aspect histologique des grains parasitaires.

En Amérique, c'est au Venezuela, en Argentine et surtout au Mexique que les cas apparaissent en plus grand nombre. En Afrique, les mycétomes sont fréquents dans la bande de territoire s'étendant du Sénégal aux Somalis avec plusieurs foyers importants. Au nord comme au sud de cette zone on rencontre également des mycétomes mais ils y sont souvent plus sporadiques, dispersés et en nombre peu élevé. A Madagascar les mycétomes observés proviennent en grande partie du sud de l'île (29). En Océanie les mycétomes sont peu

TABLEAU I

Données générales se rapportant à l'enquête effectuée.

	Amérique du Nord et Centrale	Amérique du Sud	Afrique et Madagascar	Asie	Océanie	Europe	Totaux
Nombre de questionnaires envoyés	21	19	43	24	12	12	131
Nombre de réponses reçues	14	10	28	9	11	5	77
Réponses donnant au moins 1 mycétome	10	9	21	8	5	2	55
Réponses ne donnant aucun mycétome	4	—	2	1	5	3	15
Réponses sans information	—	1	5	—	1	—	7
Mycétomes fongiques	15	58	256	5	1	11	346
Mycétomes actinomycosiques	212	49	199	25	2	3	490
Mycétomes sans étiologie	5	1	9	—	3	—	18
Totaux mycétomes	232	108	464	30	6	14	854
Nombre d'hommes atteints	159	4	321	17	1	2	504
Nombre de femmes atteintes	42	—	62	4	—	1	109
Ages 0-10 ans	—	1	—	—	—	—	1
11-20 ans	8	1	18	—	—	—	27
21-30 ans	36	—	48	5	—	—	89
31-40 ans	27	—	34	3	—	—	64
41-50 ans	15	—	15	8	—	—	38
51-60 ans	10	—	22	—	—	—	32
61-70 ans	6	—	5	—	—	—	11
Totaux	102	2	142	16	0	0	262

©Soc.pathol.
exo

d'après les résultats de l'enquête effectuée.

Amérique	Mycétomes fongiques							Mycétomes actinomycosiques			Totaux généraux
	Grains noirs			Grains blancs			Totaux mycétomes fongiques déterminés ou non	Grains blancs		Totaux actinomycosiques déterminés ou non	Mycétomes cliniques non déterminés	
	Madurella mycetomi	*Madurella grisea*	*Leptosphaeria senegalensis*	A grains noirs divers et non déterminés	*Allescheria boydii* et *M. apiospermum*	*Cephalosporium*	A grains blancs divers et non déterminés	*S. madurae*	*S. somaliensis*	Mycétomes à « petits grains » (*N. a.* et *N. b.*)	*S. pelletieri* (grains rouges)			
U. S. A. (10)		2			1							3		3
» (20)					1							3		4
» (9)					1							1		2
» (1)														6
» (5)					1		1	1		1	2	5		3
» (12)					1		1	1		1		3		2
» (14)					1		1	1				1		1
» (23)														1
Porto Rico, Virgin I.				1	1	1	3	1		1		4		4
Saint-Thomas (21)					2	2	4	12	2	188	1	206		206
Mexique (15)				(*b*) 1	4	1	29	12	1	24		38	1	68
Venezuela (4, 7, 18)		19								2		2		2
Colombie (6)							2				1 (*d*)	1 (*d*)		3
Pérou (11)	2				3		4			3	1	4		8
Brésil (Nord) (8)		1								2		2		2
Brésil (Sud) (16)										2		2		2
Uruguay (17)														23 (*c*)
Argentine (24)	14	4			5		23							
Totaux Amérique	20	26	0	3	20	4	73	26	4	226	4	261 (*d*)	6	340

(*a*) *Madurella americana* ; (*b*) *Pyrenochaeta romeroi* ; (*c*) Ne tient pas compte d' « environ 40 » mycétomes actinomycosiques ; (*d*) Chiffres comprenant un mycétome actinomycosique non déterminé.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU III. — *Distribution et répartition des agents de mycétomes en Afrique et à Madagascar.*

Afrique et Madagascar	Mycétomes fongiques						Mycétomes actinomycosiques				Mycétomes cliniques non déterminés	Totaux généraux
	Grains noirs			Grains blancs			Grains blancs					
	Madurella mycetomi	*Madurella grisea*	*Leptosphaeria senegalensis*	A grains noirs divers et non déterminés	*Allescheria boydii* et *M. apiospermum*	*Cephalosporium*	A grains blancs divers et non déterminés	Totaux mycétomes fongiques déterminés ou non	*M. madurae*	*S. somaliensis*	Mycétomes à « petits grains » (*N. a.* et *N. b.*)	*S. pelletieri* (grains rouges)	Totaux actinomycosiques déterminés ou non	
Algérie (Colomb-Béchar) (35)	—	—	—	12	—	—	—	12	—	—	—	—	—	12
Sénégal (31)	57	—	44	7 (*a*)	—	3	14	125	16	19	8	46	89	214
Niger (34)	6	—	—	1	—	—	—	7	1	1	—	4	7 (*f*)	14
Tchad (27, 36, 38, 40)	14	—	1	15 (*b*)	—	1	—	31	9	5	—	8	22	53
Haute-Volta (28)	1	—	—	—	—	—	—	1	2	—	—	2	4	5
Éthiopie (1)	4	—	—	1	—	—	—	4	—	—	—	—	—	4
Côte des Somalis (37, 44)	12	—	—	1 (*c*)	1	—	5 (*d*)	13	3	16	1	—	20	33
Somalie (48)	22	—	—	—	1	—	2 (*e*)	29	—	13	1	3	17	46
Cameroun (25)	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	5	—	5	7
Ouganga (52)	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	9	—	9	10
Congo Léo (51)	—	1	—	—	5	—	1	7	2	—	2	—	6 (*f*)	13
Tanganyika (50)	5	—	—	1	1	—	—	7	—	1	1	—	3	19
Madagascar (29)	12	1	—	—	—	—	4	17	1	1	—	13	17 (*f*)	34
Totaux	133	2	45	38	7	4	27	256	34	56	27	77	199 (*f*)	464

(*a*) Dont, peut-être, *Curvularia lunata* et *Pyrenochaeta romeroi* ; (*b*) Dont 1 *P. romeroi* ; (*c*) *P. romeroi* ; (*d*) 3 à *Neotestudina rosati* et 1 à *Scedosporium sclerotiale* ; (*e*) Dont *N. rosati* et peut-être 1 *P. asiaticum* ; (*f*) Chiffres comprenant des mycétomes actinomycosiques non déterminés.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU IV. — *Distribution et répartition des agents de mycétomes en Asie, en Océanie et en Europe. Les résultats totaux des tableaux II, III et IV figurent dans ce tableau.*

Asie *Océanie* *Europe* *Totaux généraux*	Mycétomes fongiques							Mycétomes actinomycosiques				Totaux généraux
	Grains noirs			Grains blancs				Grains blancs				
	Madurella mycetomi	*Madurella grisea*	*Leptosphaeria senegalensis*	A grains noirs divers et non déterminés	*Allescheria boydii* et *M. apiospermum*	*Cephalosporium*	A grains blancs divers et non déterminés	Totaux mycétomes fongiques déterminés ou non	*S. madurae*	*S. somaliensis*	Mycétomes à « petits grains » (*N. a.* et *N. b.*)	*S. pelletieri* (grains rouges)	Totaux actinomycosiques déterminés ou non	Mycétomes cliniques non déterminés	
Arabie (1)										2	1		2		2
Liban (59)											1		1		1
Israël (Yémen) (60)				2				2	3	1			4		6
Sud Viet-Nam (55)							1	2			1		1		1
Indonésie (58)	1						1	1			2		2		4
Japon (Kanazawa) (56)											4		4		5
Japon (Fukuoka) (57)											2		2		2
Japon (Kurume) (61)											4		9		9
Nouvelle-Guinée Hollandaise (65)										2			2	2	2
Australie et Nouvelle-Guinée (64)											1		1	1	1
Nouvelles-Hébrides (69)					1		1	1					1	1	1
Iles Fiji (70)								1			1		1		1
Tahiti (62)															
Bulgarie (73)	3					1		(*c*) 5					3		5
Roumanie (77)	2			(*a*) 1	1		(*b*) 1	(*c*) 6	3						9
Totaux : Asie, Océanie, Europe	6			3	2	1	3	17	6	3	15		30	3	50
TOTAUX GÉNÉRAUX TABLEAUX II, III, IV	159	28	45	44	29	9	30	346	66	63	268	81	490	18	854

(*a*) *Mortierella mycetomi* ; (*b*) *Geotrichum candidum* ; (*c*) Chiffres comprenant des mycétomes fongiques non déterminés ; (*d*) Chiffres comprenant des mycétomes actinomycosiques non déterminés.

©Soc.pathol.
exo

nombreux et dispersés ; quant à l'Europe, on y observe la maladie à l'état sporadique, dans les régions méridionales. L'Asie apparaît dans le tableau IV comme un continent où les mycétomes sont peu nombreux, ce qui est sans doute inexact mais peut s'expliquer par le peu de réponses reçues de cette immense région.

Les mycétomes constituent donc une maladie endémique des régions avoisinant le tropique du Cancer mais elle peut déborder cette aire préférentielle.

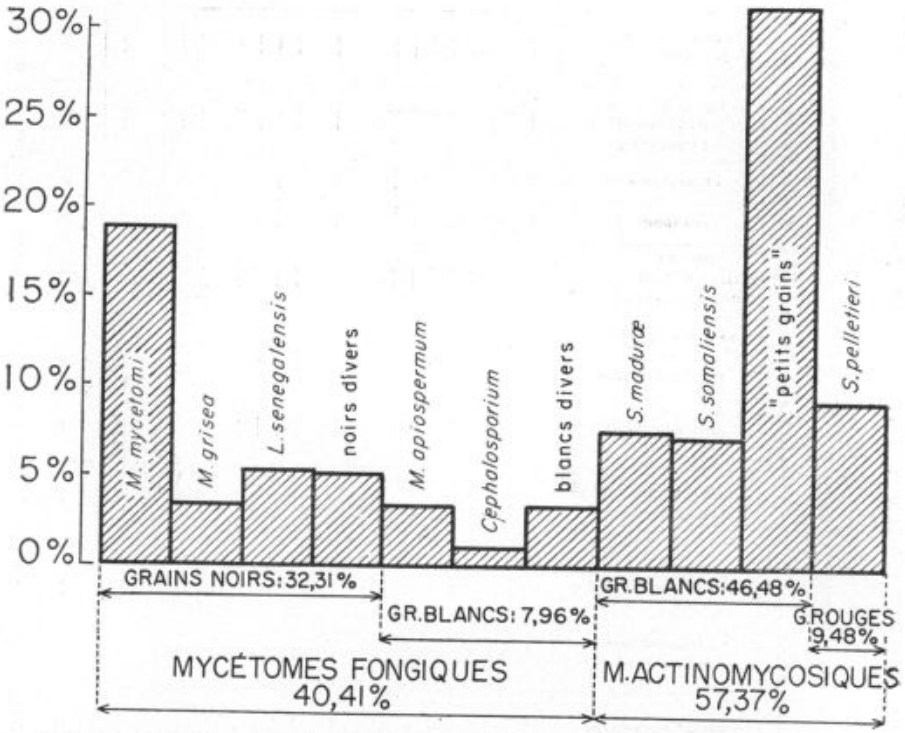


Fig. 1. — Répartition des espèces fongiques et actinomycosiques (études mycologiques et/ou histologiques). Chaque colonne représente le pourcentage de 854 mycétomes.

Les figures 1 et 2 montrent de façon schématique la répartition des diverses espèces et leur distribution géographique.

Madurella mycetomi qui est à l'origine de 18,61 0/0 des 854 cas se rencontre à peu près partout où il y a des mycétomes, le Mexique mis à part. *M. grisea*, plus rare, se trouve presque exclusivement en Amérique du Sud. Elle n'a été mentionnée en Afrique qu'une fois au Congo-Léopoldville (51) et une fois à Madagascar (29). *Leptosphaeria senegalensis*, espèce récemment décrite, n'a, jusqu'à présent,

©Soc.pathol.
exo

été observée qu'en Afrique et surtout en Afrique Occidentale. L'espèce *Pyrenochaeta romeroi*, décrite au Venezuela, est également signalée en Afrique. *Curvularia lunata* a été isolée de 2 mycétomes à grains noirs à Dakar.

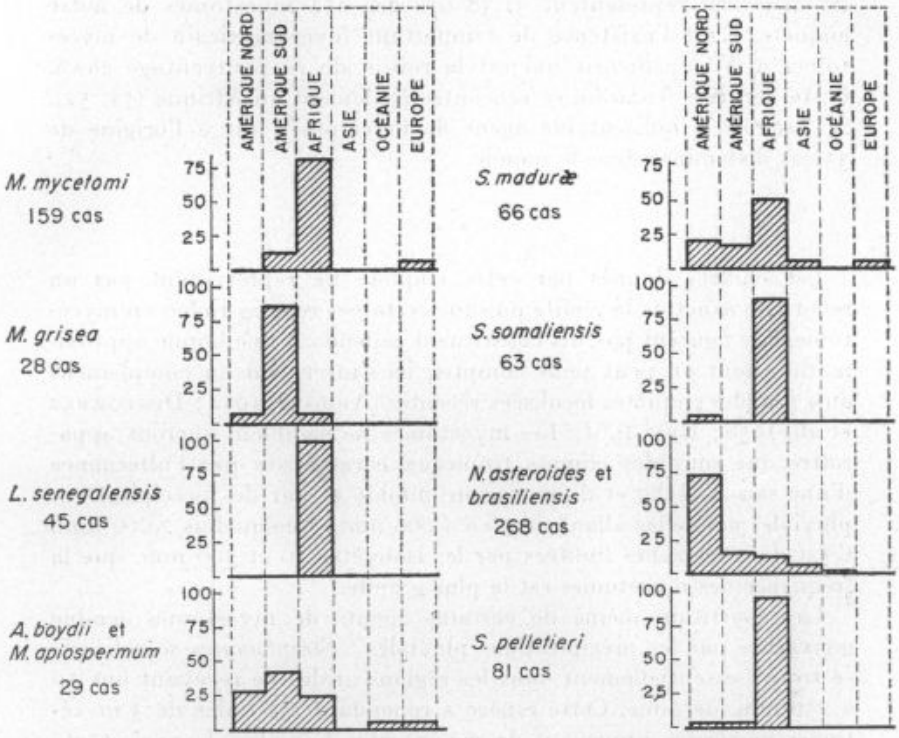


Fig. 2. — Distribution géographique des 8 principaux agents de mycétomes telle qu'elle ressort des tableaux II, III et IV.

Les mycétomes à *Monosporium apiospermum* et à *Allescheria boydii* sont plus spécialement américains. Les mycétomes à *Cephalosporium*, difficiles sur coupes à différencier des précédents, sont plus rares. Il en existe quelques-uns en Amérique, en Afrique Occidentale et au Tchad. *Neotestudina rosati* est une nouvelle espèce isolée de mycétomes à grains blancs en Somalie.

L'actinomycète *Streptomyces madurae* est cosmopolite alors que *S. pelletieri* est une espèce essentiellement africaine. Elle prédomine dans l'Ouest africain : Sénégal (31) et Nigeria (33). Dans l'Est, nous n'en connaissons que 3 en Somalie (48) et 1 au Tanganyika (50).

Streptomyces somaliensis a une distribution plus limitée. On l'observe surtout dans la partie orientale de la zone nord tropicale

BIBL. STE GENEVIÈVE

©Soc.pathol.
exo

africaine (37, 44, 48). Il existe également au Tanganyika (50), en Arabie et au Yémen (60). On le signale également en Mauritanie et, plus curieusement, au Mexique.

Les mycétomes à « petits grains » dus à *Nocardia brasiliensis* et *N. asteroides* représentent 31,38 0/0 des 854 mycétomes de notre enquête. C'est l'existence de l'important foyer mexicain de mycétomes à *N. brasiliensis* qui est la raison de ce pourcentage élevé. Cette dernière *Nocardia* se rencontre également en Afrique (51, 52). *N. asteroides*, indiscutable agent de mycétomes, est à l'origine de 33 cas disséminés dans le monde.

***

Les chiffres donnés par cette enquête ne représentent pas un reflet très exact de la réalité puisque certaines régions riches en mycétomes n'y figurent pas. Ils constituent cependant une bonne approximation dont on peut tenir compte ; ils s'inscrivent en complément aux grandes enquêtes localisées récentes (Abbott, 1954 ; Destombes et al., 1958 ; Rey, 1961). Les mycétomes ne semblent surtout apparaître que sous des climats tropicaux caractérisés par l'alternance d'une saison sèche et d'une saison humide et par des précipitations pluviales annuelles allant de 50 à 1.000 mm., quelquefois 2.000 mm. C'est dans les zones limitées par les isohyètes 50 et 500 mm. que la fréquence des mycétomes est la plus grande.

La répartition même de certains agents de mycétomes semble gouvernée par les précipitations pluviales : *Streptomyces somaliensis* se trouve essentiellement dans les régions arides ne recevant que 50 à 250 mm. de pluie. Cette espèce a cependant été isolée de 3 mycétomes mexicains provenant de régions plus humides (Latapí et al., 1961 ; P. Lavalle, 1962). *Madurella mycetomi* prédomine entre les isohyètes 250 et 500 mm. mais peut également se trouver en zone tempérée chaude. Cette espèce est plus rare en région équatoriale. *Leptosphaeria senegalensis* a, en Afrique Occidentale, une distribution voisine.

Les mycétomes à grains rouges *(Streptomyces pelletieri)* s'observent principalement au-dessus de l'isohyète 250 et jusqu'à 800 mm. Ils deviennent rares sous des précipitations plus abondantes mais peuvent cependant se rencontrer dans des zones très humides. Il est curieux de constater que cette espèce si fréquente à l'ouest de l'Afrique est extrêmement rare à l'est.

Monosporium apiospermum, *Nocardia asteroides* et *Nocardia brasiliensis* sont observés dans des régions recevant de 500 à 2.000 mm. d'eau. Les deux *Nocardia* peuvent exister en zone semi-aride mais sont plus fréquents dans des territoires chauds et humides d'Améri-

©Soc.pathol.
exo

que d'Afrique et d'Asie. Le climat subtropical d'altitude de l' « altiplano » mexicain (isohyètes 500 à 1.500) convient parfaitement à *N. brasiliensis*.

Les conditions climatiques sont, à notre avis, à l'origine de la distribution des agents de mycétomes en permettant la sélection d'une microflore particulière à chaque région considérée. L'alternance des saisons, les précipitations pluviales, la température de l'air et du sol en sont principalement responsables. Il faut également considérer le cycle d'inondation, puis de dessiccation que subit le sol de ces régions.

La présence dans le sol des germes potentiellement pathogènes est une obligation impérative à l'apparition de zones d'endémie mycétomique. On peut s'étonner après d'autres (VANBREUSEGHEM, 1958) que la maladie ne soit pas plus fréquente dans ces régions où les agents de mycétomes sont présents dans le sol et les chances d'inoculation traumatique nombreuses. Des facteurs physiologiques liés à l'hôte, d'ordre hormonal, immunologique ou autre sont très probablement à incriminer.

RÉSUMÉ

Des renseignements sur 854 mycétomes ont été réunis à la suite d'une enquête menée auprès de correspondants résidant en diverses régions du monde. On rapporte ici les chiffres concernant la répartition des agents de mycétomes et leur distribution géographique. *Madurella mycetomi* est le champignon le plus fréquemment mentionné (18,61 0/0 du total) devant *Leptosphaeria senegalensis* (5,26 0/0) *Monosporium apiospermum* (3,39 0/0) et *Madurella grisea* (3,27 0/0). Les *Nocardia* et particulièrement *N. brasiliensis* sont les agents de mycétomes actinomycosiques le plus souvent cités (31,38 0/0 des 854 mycétomes) ; ils sont suivis de *Streptomyces pelletieri* (9,48 0/0), *S. madurae* (7,72 0/0) et *S. somaliensis* (7,37 0/0).

Les conditions climatiques en contribuant à la sélection d'une microflore particulière aux régions incriminées semblent être la cause principale de l'existence de foyer de grande endémie.

SUMMARY

A world wide survey of cases of the causal organisms of mycetoma was made. Data of 854 cases was obtained. Of these, approximately 40 0/0 was due to true fungi: *Madurella mycetomi*, 18.61 0/0; *Leptosphaeria senegalensis*, 5.25 0/0 and *Monosporium apiospermum*, 3.39 0/0. Of the cases due to the aerobic actinomycetes, members of the genus *Nocardia*, especially *Nocardia brasiliensis* accounted

©Soc.pathol.
exo

for 31.88 0/0, *Streptomyces pelletieri* for 9.48 0/0, *S. madurae*, 7.72 0/0 and *S. somaliensis* for 7.37 0/0.

The climatic conditions which are able to effect the selection of a particular microflora appear to be the main factor determining the areas of endemia.

Liste des correspondants

(1) L. Ajello. Atlanta, U. S. A. — (2) L. Antunez. Tegucigalpa, Honduras. — (3) Audebaud. Guadeloupe. — (4) D. Borelli. Caracas, Venezuela. — (5) S. Browne. Berkeley, U. S. A. — (6) Calle V. et Angela Restrepo. Medellin, Colombie. — (7) H. Campins. Barquisimeto, Venezuela. — (8) Chaves Batista. Recife. Brésil. — (9) N. F. Connant. Durham, U. S. A. — (10) C. W. Emmons. Bethesda, U. S. A. — (11) H. Florez. Lima, Pérou. — (12) L. Friedman. New Orleans, U. S. A. — (13) H. L. Furcolow. Kansas City, U. S. A. — (14) C. Halde. San Francisco, U. S. A. — (15) F. Latapí. Mexico, Mexique. — (16) A. T. Londero. Santa Maria, Brésil. — (17) J. E. Mackinnon. Montevideo, Uruguay. — (18) L. de Montemayor. Caracas, Venezuela. — (19) E. Montestruc. Fort-de-France, Martinique. — (20) M. Moore. Saint-Louis, U. S. A. — (21) Margarita Silva. New York, U. S. A. — (22) C. R. Silvérie. Cayenne, Guyane Française. — (23) T. H. Sternberg. Los Angeles, U. S. A. — (24) R. C. Zapater. Buenos Aires, Argentine.

***

(25) Blaché. Douala, Cameroun. — (25) Gamet. Yaoundé, Cameroun. — (26) A. Boujnah. Tunis, Tunisie. — (27) Breaud. Largeau, Tchad. — (28) V. Brumpt. Bobo-Dioulasso, Haute-Volta. — (29) E. R. Brygoo. Tananarive, Madagascar. — (30) Public Health Laboratory. Bulawayo, Rhodésie-Nyassaland. — (31) R. Camain. Dakar, Sénégal. — (32) A. Chippaux. Bangui, République Centrafricaine. — (33) W. P. Cockshott. Ibadan, Nigeria. — (34) J. Darrigol. Niamey, Niger. — (35) Delahaye. Colomb-Béchar, Algérie. — (36) Destombes, André, Segretain et Mariat. Fort-Lamy, Tchad. — (37) Destombes et Dutour. Djibouti, Côte Française des Somalis. — (38) J. Fourré. Fort-Lamy, Tchad. — (39) P. Ledoux. Atar, Mauritanie. — (40) Le Hénaff. Fort-Archambault, Tchad. — (41) J. B. Lynch. Khartoum, Soudan. — (42) Martin de Mirandol. Saint-Denis, La Réunion. — (43) Hôpital de Nairobi, Kenya. — (44) J. Orio. Djibouti, Côte des Somalis. — (45) R. Park. Salisbury, Rhodésie-Nyassaland. — (46) Revel. Ouagadougou, Haute-Volta. — (47) Rollier. Casablanca, Maroc. — (48) L. Rosati. Mogadiscio, Somalie. — (49) C. Sérié. Addis-Abéba, Ethiopie. — (50) W. R. G. Thomas. Dar es Salaam, Tanganyika. — (51) R. Vanbreuseghem. Léopoldville, Congo. — (52) A. M. M. Wilson. Kampala, Ouganda.

***

(53) Baltazard. Téhéran, Iran. — (54) E. T. Cetin. Istanbul, Turquie. — (55) Duong-Hông-Mô. Saigon, Sud Viet-Nam. — (56) R. Fukushiro-

©Soc.pathol.
exo

Kanazawa, Japon. — (57) K. Higuchi. Fukuoka, Japon. — (58) Lie Kian J. Djakarta, Indonésie. — (59) Madet. Beyrouth, Liban. — (60) Raubitschek. Jérusalem, Israël. — (61) H. Urabe. Kurume, Japon.

* * *

(62) Borries. Tahiti. — (63) E. B. Durie. Crows Nest, N. S. W., Australie. — (64) B. R. V. Forbes. Sydney, Australie. — (65) H. Harms. Hollandia, Nouvelle-Guinée Hollandaise. — (66) G. Loison. Nouméa, Nouvelle-Calédonie. — (67) H. A. MacDonald. Guam, Iles Mariannes. — (68) M. J. Marples. Dunedin, Nouvelle-Zélande. — (69) W. H. Rees. Vila, Nouvelles-Hébrides. — (70) Director of Medical Services. Suva, Fiji. — (71) S. Tapa. Tonga, Archipel de Polynésie. — (72) J. C. Thieme. Apia, Western Samoa.

* * *

(73) V. A. Balabanoff. Sofia, Bulgarie. — (74) S. Cajkovac. Zagreb, Yougoslavie. — (75) H. Götz. Essen, Allemagne. — (76) P. Pereiro Miguens. Santiago de Compostella, Espagne. — (77) St. Gh. Nicolau et A. Avram. Bucarest, Roumanie.

Institut Pasteur, Service de Mycologie.

Bibliographie

Abbott (P. H.). — Mycetoma. Clinical and epidemiological study. M. D. Thesis, Cambridge University Press, 1954.

Destombes (P.), André (M.), Segretain (G.), Mariat (F.), Camain (R.) et Nazimoff (O.). — Contribution à l'étude des mycétomes en Afrique française. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 815-875.

Emmons (C. W.). — Soil reservoirs of pathogenic fungi. *J. Washington Acad. Sci.*, 1962, **52**, 3-9.

Latapí (F.), Mariat (F.), Lavalle (P.) et Ortiz (Y.). — Micetoma por *S. somaliensis* localizado a un dedo de la mano. Comprobación en México del primer caso extra africano. *Dermatologia, Rev. mex.*, 1961, **5**, 257-270.

Lavalle (P.). — Communication personnelle, 1962.

Mariat (F.). — Notes épidémiologiques à propos des mycétomes. *C. Congrès Intern. Microbiologie*, Montréal *(sous presse)*, 1962.

Rey (M.). — Les mycétomes dans l'Ouest africain. Thèse médecine, Paris, Foulon édit., 1961.

Vanbreuseghem (R.). — Epidémiologie et thérapeutique des pieds de madura au Congo Belge. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 793-814.

Remerciements. — Nous adressons nos très vifs remerciements à tous les correspondants qui ont bien voulu répondre à nos questionnaires.

©Soc.pathol.
exo

SUR LA PRODUCTION DE MYCÉTOMES EXPÉRIMENTAUX PAR *NOCARDIA BRASILIENSIS* ET *NOCARDIA ASTEROIDES*

Par E. MACOTELA-RUIZ (*) et F. MARIAT (**)

N. brasiliensis et *N. asteroides* produisent des grains intrapéritonéaux chez divers animaux de laboratoire (MACKINNON et ARTAGAVEYTIA ALLENDE, 1956 ; GONZÁLEZ OCHOA et SANDOVAL, 1955 ; DA SILVA LACAZ, 1945 ; DESTOMBES et MARIAT, 1961...) mais nous ne connaissons pas de travaux sur la production de mycétomes expérimentaux par ces deux actinomycètes aérobies.

Du point de vue histologique, le mycétome actinomycosique est un granulome inflammatoire chronique, non spécifique. Ce granulome contient des « grains », qui sont des concrétions parasitaires, à divers stades d'évolution. Les abcès expulsent leur contenu par des fistules s'ouvrant à la peau. Ces lésions histologiques sont responsables de l'aspect clinique du mycétome : tumeur fistulisée avec production éventuelle de pus contenant des grains. L'aspect microscopique des grains dans les mycétomes à *Nocardia brasiliensis* et *N. asteroides* est celui des « petits grains » étudiés par DESTOMBES et MARIAT (1961).

Nous donnons l'appellation de « lésions mycétoïdes » à des lésions expérimentales présentant l'aspect général que nous venons de décrire.

Divers modes d'infection peuvent être à l'origine des mycétomes mais le traumatisme semble de rigueur. Il semble toutefois certain que des facteurs variés influent sur l'apparition de mycétomes ou même dans certains cas sur le simple développement de grains parasitaires (BORELLI, 1957 ; MURRAY, SPOONER et WALKER, 1960 ; DESTOMBES et MARIAT, 1961). Nous rendons compte ci-dessous des essais que nous avons effectués dans le dessein de provoquer la formation de mycétomes à *Nocardia* chez divers animaux, dont certains étaient préparés par une sorte de sensibilisation à l'agent de la maladie.

(*) Boursier du Gouvernement français. Stagiaire de Recherches en 1962. Adresse actuelle : Servicio de Dermatología y Micología Médica. Hospital General. Centro Médico Nacional del IMSS, México, 7, DF.

(**) Séance du 13 février 1963.

©Soc.pathol.
exo

Matériel et méthodes.

Deux souches caractéristiques de *Nocardia*, toutes deux isolées de mycétomes humains, sont utilisées : *N. brasiliensis* nº 713 IP, isolée par le Dr. P. LAVALLE au Mexique et *N. asteroides* nº 722 IP, isolée par le Dr. WILSON en Ouganda. L'identité de ces souches est vérifiée par les méthodes préconisées à cet effet (F. MARIAT, 1962). Ces deux organismes sont employés tués (essai de sensibilisation des animaux) et vivants (inoculations infectantes).

Animaux. — Nous avons utilisé des souris blanches âgées de 2 mois, des hamsters dorés de 3 mois et des cobayes de 6 mois. Ces animaux, avec un nombre égal de mâles et de femelles, sont répartis en 10 lots (tableau I).

TABLEAU I

Tableau résumant le traitement subi par les animaux en expérience, préparation et inoculation. Chaque lot comprend 6 souris (3 mâles et 3 femelles), 4 hamsters (2 mâles et 2 femelles) et 2 cobayes (1 mâle et 1 femelle).

Lots	« Préparation »	Inoculation	Voie inoculation
A	—	—	—
B	—	Véhicule	Intra-péritonéale
C	Véhicule	*N. asteroides*	Sous-cutanée
D	Véhicule	*N. brasiliensis*	Sous-cutanée
E	*N. asteroides* tué	*N. asteroides*	Sous-cutanée
F	*N. brasiliensis* tué	*N. brasiliensis*	Sous-cutanée
G	Véhicule	*N. asteroides*	Intra-péritonéale
H	Véhicule	*N. brasiliensis*	Intra-péritonéale
I	*N. asteroides* tué	*N. asteroides*	Intra-péritonéale
J	*N. brasiliensis* tué	*N. brasiliensis*	Intra-péritonéale

Suspension d'organismes tués. — Des cultures en voile âgées de 4 mois (milieu liquide de Sauton) sont lavées sur filtre puis traitées à l'acétone (quatre fois 2 jours, en changeant les bains, puis un séjour de 1 mois dans l'acétone anhydre). Elles sont ensuite desséchées sous vide et finement broyées dans un mortier stérile. La poudre ainsi obtenue est mise en suspension dans un véhicule liquide mis au point à cet effet : glucose : 5 g. 0 ; phénol : 0 g. 5 ; tween 80 : 1 ml. ; eau distillée q. s. 100 ml. La suspension est de 10 mg. de poudre par millilitre de liquide.

Préparation des animaux (essai de sensibilisation). — Les animaux des lots « préparés » (E, F, I et J) reçoivent une fois par semaine,

©Soc.pathol.
exo

pendant 8 semaines, par voie intra-péritonéale de la suspension d'organismes tués (souris 0 ml. 2, hamsters 0 ml. 5, cobayes 1 ml. par dose). Les animaux des lots C, D, G et H reçoivent le seul véhicule par la même voie et aux mêmes doses.

Suspension d'organismes vivants. — Des colonies des deux micro-organismes, obtenues après 1 mois de culture sur gélose glucosée de Sabouraud sont mises en suspension très fine dans du sérum physiologique en utilisant un broyeur de tissus. Le broyat est dépourvu de tout agglomérat de germe. La concentration de cet inoculum est de 300 mg. d'organismes par millilitre. Des contrôles de dispersion, de viabilité et de pureté sont toujours effectués.

Inoculations infectantes. — L'inoculation est faite par voie intra-péritonéale (lots G et I : *N. asteroides* ; H et J : *N. brasiliensis*) ou sous-cutanée (lots C et E : *N. asteroides* ; lots D et F : *N. brasiliensis*) en injectant alors l'inoculum dans la face externe du segment supérieur des membres postérieurs. Les souris reçoivent 0 ml. 2 (60 mg. d'organismes), les hamsters 0 ml. 5 (150 mg.) et les cobayes 1 ml. (300 mg.).

L'inoculation infectante a lieu à la fin de la période de « préparation » soit à la 9e semaine de l'expérience.

Les animaux sont suivis jour après jour et, au cours de l'expérience, des formules sanguines sont effectuées à plusieurs reprises. En revanche, il ne nous a pas été possible d'étudier les animaux du point de vue immunologique (tests cutanés, présence d'anti-corps circulants).

On cherche à déceler chez les animaux inoculés par voie sous-cutanée l'apparition de tumeurs, de fistules et éventuellement de pus et de grains. Lorsqu'un prélèvement est possible, un examen direct du pus et des cultures sur milieu de Sabouraud glucosé sont effectués systématiquement.

Les animaux sont sacrifiés 8 semaines après l'inoculation infectante. Les pièces d'autopsie sont fixées au Bouin, incluses dans la paraffine et coupées. Les lames sont colorées à l'hémalun (méthode trichrome-safran de Masson). Les coupes montrant des lésions actinomycosiques sont également colorées par les méthodes de Hotchkiss-MacManus, Ziehl BH (Fite et coll., 1947), Ziehl Gram, Ziehl bleu et Giemsa.

Résultats.

a) La formule sanguine des animaux ne subit pas de modification, hormis une légère lymphocytose passagère après l'inoculation.

b) *Souris (voie sous-cutanée).* — L'observation macroscopique des animaux montre que sur 12 souris inoculées avec *N. asteroides*

©Soc.pathol.
exo

(lots C et E), 8 développent des tumeurs de 3 à 4 mm., 2 de ces dernières présentent des fistules et des grains. Onze des douze souris inoculées avec *N. brasiliensis* (lots D et F) donnent des tumeurs de 3 à 4 mm. dont 3 présentent des fistules avec pus et grains. Les grains de *N. brasiliensis* sont plus compacts que ceux de *N. asteroides*.

TABLEAU II

Développement des lésions mycétoïdes sous-cutanées. Le dénominateur correspond au nombre total d'animaux ; le numérateur au nombre d'animaux présentant des lésions mycétoïdes.

Lots	« Préparation »	Inoculation	Souris	Hamsters	Cobayes
C	Véhicule	*N. asteroides*	2/6	2/4	1/2
D	Véhicule	*N. brasiliensis*	4/6	4/4	1/2
E	*N. asteroides* tué	*N. asteroides*	3/6	2/4	0/2
F	*N. brasiliensis* tué	*N. brasiliensis*	4/6	4/4	0/2

c) *Hamsters (voie sous-cutanée).* — Sur 8 animaux inoculés (lots C et E) avec *N. asteroides*, 4 développent des tumeurs, une de celles-ci étant fistulisée et donnant pus et grains. Tous les hamsters inoculés avec *N. brasiliensis* (lots D et F) forment des tumeurs dont deux avec des fistules, du pus et des grains.

d) *Cobayes (voie sous-cutanée).* — Deux des quatre animaux inoculés avec *N. asteroides* (lots C et E) présentent des tumeurs dont une est fistulisée et donne du pus et des grains. Trois des quatre cobayes inoculés avec *N. brasiliensis* (lots D et F) développent des tumeurs non fistulisées. Un des cobayes « préparés » avec *N. brasiliensis* tué (lot F) présente après inoculation avec le germe vivant une réaction identifiable au phénomène de Koch.

e) L'étude microscopique ultérieure montre que quelques-uns des animaux ne présentant pas de tumeurs macroscopiques, développent une lésion mycétoïde profonde, parfois intermusculaire. Dans quelques cas les tumeurs macroscopiques correspondent à des lésions fibreuses terminales, sans grains.

f) *Histologie.* — Les lésions sous-cutanées induites chez les divers animaux par les deux *Nocardia* peuvent schématiquement être divisées en :

1° *Abcès* (Pl. III, fig. 1) contenant des grains non massués, mesurant de 50 µ à 100 µ de diamètre, constitués d'un feutrage de fins filaments se colorant mal par l'hématéine. Ces grains sont entourés de nombreux polynucléaires (Pl. III, fig. 2). On note parfois l'exis-

©Soc.pathol.
exo

tence d'une zone fibroblastique périphérique. Ce type de lésion est en général situé dans la partie haute de l'hypoderme.

2° *Granulome* (Pl. IV, fig. 5). — Lésions riches en cellules géantes et histiocytes. Les grains actinomycosiques sont bien différenciés et souvent massués. Ils se colorent bien par l'hématéine et sont constitués d'un feutrage de fins filaments présentant des ponctuations plus colorées. La structure des grains dus à *N. asteroides* est à peu de chose près celle des grains à *N. brasiliensis* ; elle correspond à celle décrite par Destombes et Mariat (1961). Il existe en plus une importante macrophagie (Pl. IV, fig. 5). On peut observer la formation de pseudo-follicules histiocytaires (Pl. III, fig. 4) centrés par un grain. D'autres grains sont entourés de quelques polynucléaires et de nombreuses cellules géantes et cellules histiocytaires. On remarque parfois des formations arrondies coiffant l'extrémité des filaments actinomycosiques (Pl. III, fig. 3). Ces formations peuvent être ultérieurement phagocytées et se retrouver à l'intérieur de cellules géantes (Pl. IV, fig. 6). Quelques-unes de ces formations sont encore assorties d'un fragment de filament. Finalement, ces éléments se calcifient et l'on obtient une morphologie de calcosphérites. Les images (Pl. IV, fig. 5 et 6) peuvent alors simuler certains aspects histologiques mycosiques (Macotela, Mariat, Destombes, 1963). L'image que nous venons de décrire a été produite dans les 3 espèces animales utilisées, aussi bien par *N. asteroides* que par *N. brasiliensis*.

3° *Lésions à 3 zones* (Pl. IV, fig. 7), avec une zone centrale abcédée contenant des grains peu différenciés, une zone intermédiaire granulomateuse avec cellules géantes et histiocytes, renfermant des grains peu différenciés, rarement massués et enfin une zone périphérique fibro histiocytaire.

Tableau III

Développement de grains dans le péritoine des animaux inoculés par voie intra-péritonéale. Le dénominateur correspond au nombre total d'animaux ; le numérateur au nombre d'animaux présentant des grains péritonéaux.

Lots	« Préparation »	Inoculation	Souris	Hamsters	Cobayes
G	Véhicule	*N. asteroides*	2/6	2/4	1/2
H	Véhicule	*N. brasiliensis*	2/6	1/4	0/2
I	*N. asteroides* tué	*N. asteroides*	4/6	3/4	0/2
J	*N. brasiliensis* tué	*N. brasiliensis*	4/6	4/4	2/2

©Soc. pathol. exo

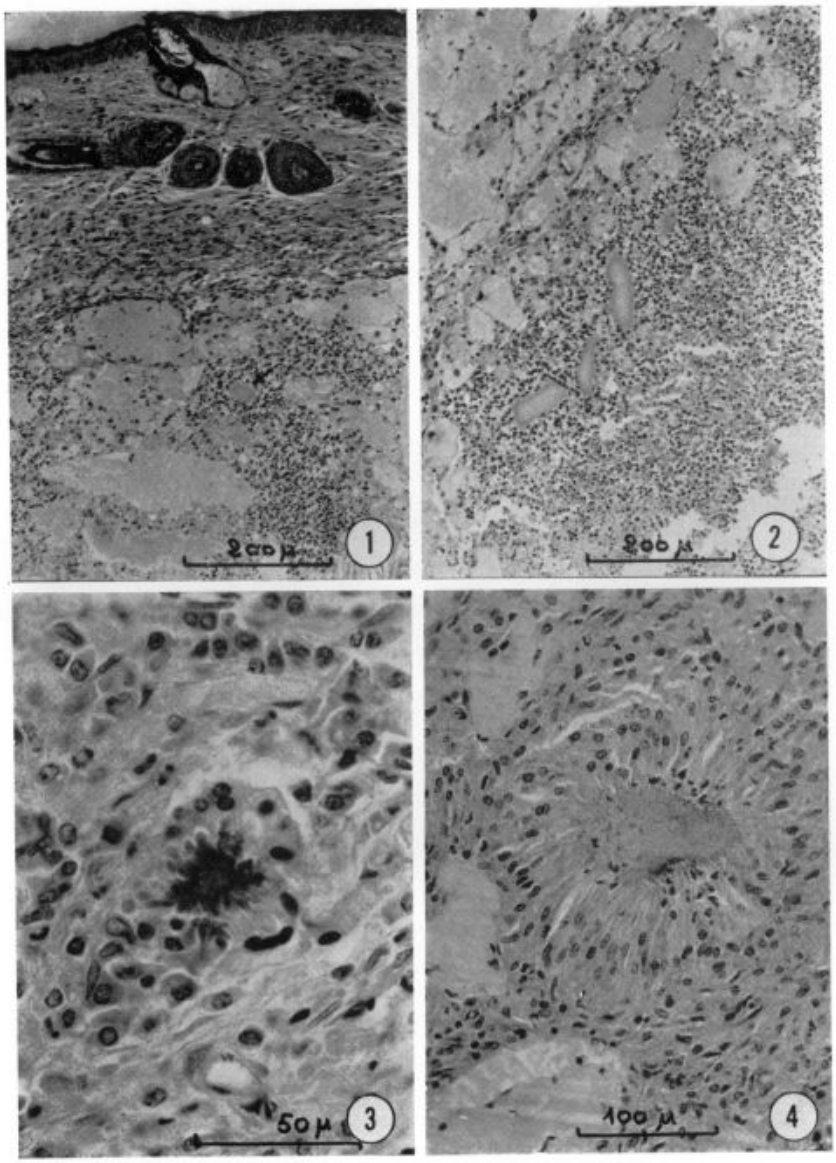


Fig. 1. — Lésion mycétoïde à type d'abcès provoquée chez le hamster inoculé par voie sous-cutanée avec *N. brasiliensis*. Hémalun.

Fig. 2. — Même lésion chez le hamster inoculé par voie sous-cutanée avec *N. asteroïdes*. Hémalun.

Fig. 3. — Lésion granulomateuse. Le grain est entouré d'un infiltrat histio-plasmocytaire. Quelques-unes des extrémités renflées de filaments sont coiffées par des formations arrondies. Hamster inoculé par voie sous-cutanée avec *N. brasiliensis*. Giemsa.

Fig. 4. — Grain à *N. asteroides* entouré d'un halo histiocytaire.

©Soc. pathol. exo

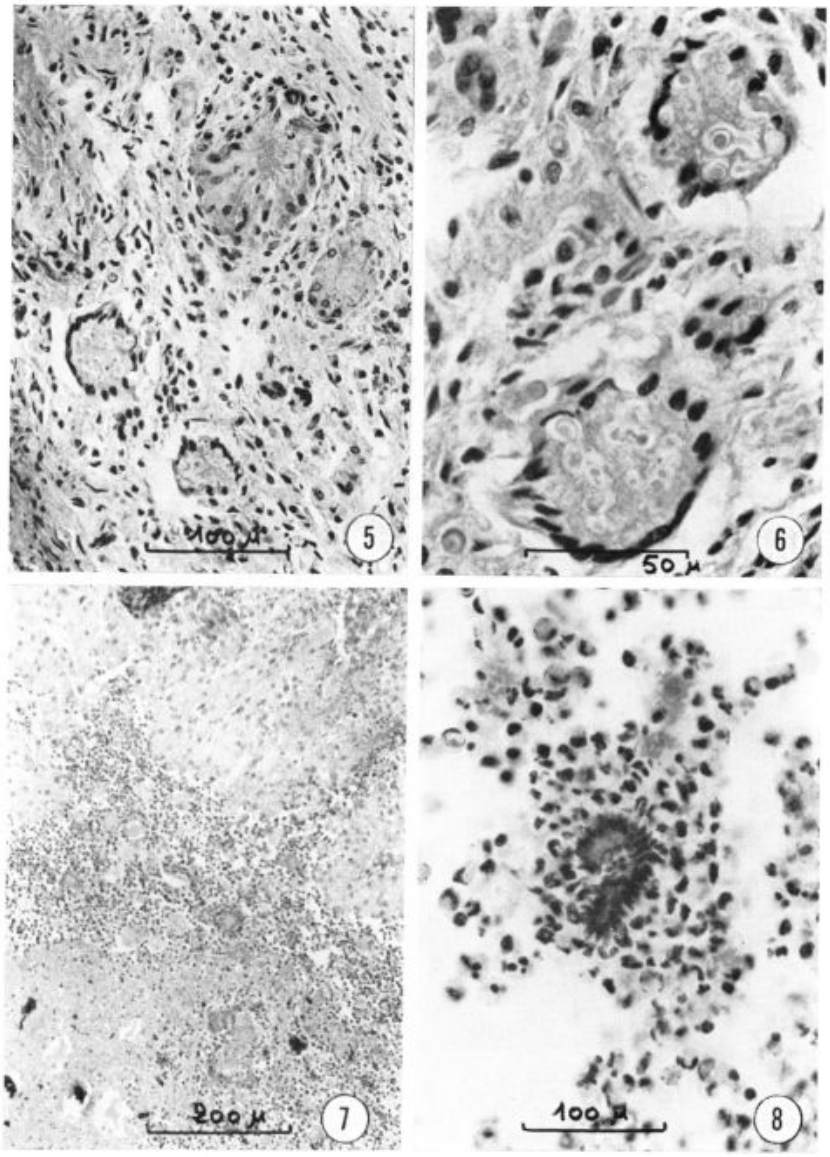


Fig. 5. — Lésion granulomateuse chez une souris inoculée par voie sous-cutanée avec *N. asteroides*. En haut et à droite : grain entouré d'histiocytes et de cellules géantes. D'autres cellules géantes contiennent des éléments arrondis en forme de calcosphérites. Giemsa.

Fig. 6. — Même coupe que la figure 5 vue à l'immersion. Les éléments arrondis intracellulaires se distinguent mieux. Une de ces formations est encore assortie d'un fragment de filament. Giemsa.

Fig. 7. — Lésion mycétoïde à 3 zones (cobaye inoculé par voie sous-cutanée avec *N. asteroides*). On remarque l'abcès avec des grains peu différenciés, la zone intermédiaire avec cellules géantes, histiocytes et grains peu différenciés et la zone fibrohistiocytaire (Hémalun).

Fig. 8. — Grain péritonéal chez un hamster inoculé avec *N. brasiliensis*. Giemsa.

©Soc.pathol.
exo

L'image histologique des lésions intra-péritonéales est généralement comparable à la lésion mycétoïde sous-cutanée. Les grains (Pl. IV, fig. 8) se développent dans le péritoine et produisent une réaction tissulaire correspondant le plus souvent au type granulomateux avec une réaction plasmodiale moindre. On retrouve également les formations arrondies mentionnées plus haut.

Dans tous les cas, les grains bien développés se colorent comme les grains des lésions humaines ; ils sont Gram positifs, semi acido-résistants, Shiff positifs et à ponctuations hématéiphiles.

En aucun cas, dans les conditions de notre expérience le développement de lésions mycétoïdes, et l'aspect histologique n'ont été influencés de façon quelconque par l'espèce ou le sexe des animaux utilisés, ou par la « préparation » infligée à certains d'entre eux.

Discussion.

La plupart des observateurs admettent que les mycétomes apparaissent à la suite de l'inoculation traumatique d'un germe pathogène (Mariat, 1962). Cependant, les conditions biologiques permettant le développement des mycétomes sont mal connues. Negroni et coll. (1947) pensent qu'une « animalisation » préalable des champignons est nécessaire pour qu'ils puissent donner naissance à des grains. D'autre part, des travaux passés indiquent qu'une inoculation à répétition des animaux favorise le développement expérimental des grains d'*Actinomyces bovis* (Emmons, 1935) et de *Madurella mycetomi* (Murray et coll., 1960).

Certains agents de mycétomes sont retrouvés dans le sol, notamment *N. brasiliensis* et *N. asteroides* (Gordon et Hagan, 1936 ; González Ochoa et Sandoval, 1960 ; Mc Clung, 1960) ; ils y existent probablement en quantité. Il est donc étonnant, lorsqu'on connaît les chances innombrables d'inoculations traumatiques en zone tropicale, de ne pas observer des mycétomes plus fréquemment. Il se pourrait donc, entre autres choses, qu'une sorte de sensibilisation soit utile au développement des mycétomes ; il n'est pas encore possible de l'affirmer. Dans nos expériences, la « préparation » que nous avons fait subir à certains animaux et qui est un essai de sensibilisation ne semble pas influencer le développement des lésions mycétoïdes et la formation des grains parasitaires. Les animaux « préparés » ou non, produisent un nombre comparable de lésions ayant une structure histologique similaire. Une nouvelle expérience s'impose avant qu'il soit possible de conclure : il s'avère en effet indispensable de prolonger le temps de préparation et de suivre l'évolution immunologique des animaux en cours de sensibilisation,

©Soc.pathol.
exo

notamment en utilisant des techniques appropriées (Macotela-Ruiz, 1963).

D'autres facteurs jouent très probablement un rôle important dans le développement de la maladie mycétomique : climat (lequel conditionne la nature de l'inoculum), état physiologique de l'hôte, nature du traumatisme, etc. Cependant, les lésions sous-cutanées mycétoïdes que nous avons obtenues sont comparables aux mycétomes à « petits grains » observés chez l'homme. La structure histologique de ces lésions expérimentales est semblable à celle des lésions humaines, bien qu'elle présente une réaction plasmodiale plus intense, témoins d'une résorption plus active.

Le hamster s'est montré l'animal le plus propre à la production de ces mycétomes expérimentaux. L'emploi exclusif de cet hôte de choix, dans une expérimentation future, permettra de compléter et de préciser nos résultats. Il sera également possible d'éprouver l'efficacité de nouveaux agents thérapeutiques.

Remerciements

Les auteurs remercient M. P. Destombes des conseils et des critiques qu'il a bien voulu leur apporter ainsi que M. J. Grzelak, auteur des photographies.

Résumé

Deux souches typiques de *Nocardia asteroides* et *Nocardia brasiliensis* produisent des grains actinomycosiques péritonéaux quand ils sont inoculés par voie intra-péritonéale à l'animal, et des lésions mycétoïdes quand ils sont inoculés par voie sous-cutanée. Les animaux employés sont la souris blanche, le hamster et le cobaye. Il semble que l'apparition des lésions mycétoïdes ne soit influencée ni par le sexe des animaux ni par leur préparation (essai de sensibilisation) avec les organismes homologues tués. Le hamster est l'animal qui développe le plus facilement ce type de lésions.

L'aspect histologique des lésions mycétoïdes peut être celui d'un abcès, d'un granulome histio-plasmocytaire ou bien celui d'une lésion intermédiaire (une zone centrale abcédée, une zone moyenne granulomateuse et une couronne périphérique fibro-histiocytaire).

Dans les lésions de type granulomateux on note une importante phagocytose. On observe également des images histologiques de formations pseudofongiques produisant finalement des « calcosphérites » pouvant être confondues avec les images histologiques de certaines mycoses.

©Soc.pathol.
exo

Les grains expérimentaux produits par ces deux espèces ont un aspect variable qui dépend, dans une certaine mesure, de la réaction tissulaire. Les grains de *N. asteroides* et *N. brasiliensis* ont une morphologie semblable (« petits grains »). Ils sont partiellement acido-résistants, Gram positifs, Shiff positifs et se colorent par l'hématéine. Certains de ces grains sont massués et se colorent très bien, en bleu, par le Giemsa.

RESUMEN

Dos especies típicas de *Nocardiae* provenientes de micetomas humanos : *N. asteroides* y *N. brasiliensis*, producen granos peritoneales cuando son inoculadas por via intraperitoneal y lesiones « micetoides » (micetomas experimentales) cuando son inoculadas por via subcutánea en el ratón blanco, el hamster dorado y el cobayo.

Los animales fueron sacrificados ocho semanas despues de la inoculación. El desarrollo de lesiones micetoides no parece estar influido por el sexo de los animales ni por el hecho de haber sido previamente preparados (ensayo de sensibilisación) con los organismos homólogos muertos. El animal de laboratorio que desarrolla las lesiones micetoides con mas facilidad es el hamster dorado.

La imagen histológica de las lesiones micetoides puede ser la de un absceso con polimorfonucleares, un granuloma rico en células de Langhans e histiocitos o bien la de una lesion intermedia con un centro abscedado, una zona media granulomatosa y un borde fibro-histiocitario.

La fagocitosis en las lesiones granulomatosas es muy importante y produce varias imágenes, entre otras la de calcosferitas que en ocasiones pueden plantear un diagnóstico diferencial delicado (criptococosis y otras micosis por hongos levaduriformes).

Los granos de *N. asteroides* y *N. brasiliensis* no poseen caracteres especificos y su morfologia variable depende en cierto grado de la reacción tisular. Ambos presentan la morfolologia de « petits grains » de las lesiones humanas y son parcialmente ácido-resistentes, P. A. S. positivos, Gram positivos y se tiñen con la hemateina. Algunos presentan clavas que se tiñen muy bien en azul con el colorante de Giemsa.

Institut Pasteur, Service de Mycologie.

BIBLIOGRAPHIE

BORELLI (D.). — *Madurella mycetomi* : Fialides, Fialospores, inoculación al raton. *Bol. Venez. Lab. Clin.*, 1957, **2**, 1-15.

DESTOMBES (P.), MARIAT (F.), NAZIMOFF (O.) et SATRE (J.). — A propos des mycétomes à *Nocardia*. *Sabouraudia*, 1961, **1**, 161-172.

©Soc.pathol.
exo

EMMONS (C. W.). — Actinomycetes and Actinomycosis. *Puerto Rico J. Pub. Health. trop. Med.*, 1935, **11**, 63-76.

FITE (G. L.), CAMPBELL (P. J.) et TURNER (M. H.). — Procedure for demonstrating lepra bacilli in paraffin sections. *Arch. Path.*, 1947, **43**, 623-625.

GONZÁLEZ OCHOA (A.) et SANDOVAL (M.). — Características de los actinomycetes patógenos mas comunes. *Rev. Inst. Salub. Enf. trop.* (Mex.), 1955, **16**, 149-161.

GONZÁLEZ OCHOA (A.) et SANDOVAL (M.). — Aislamiento de *Nocardia brasiliensis* y *asteroides* a partir de suelos. *Rev. Inst. Salub. Enf. trop.* (Mex.), 1960, **20**, 147-151.

GORDON (R. E.) et HAGAN (W. A.). — A study of some acid fast actinomycetes from soil with special reference to pathogenicity for animals. *J. infect. dis.*, 1936, **59**, 200-206.

MACKINNON (J. E.) et ARTAGAVEYTIA ALLENDE (R. C.). — The main species of pathogenic aerobic actinomycetes causing mycetomas. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1956, **50**, 31-40.

MCCLUNG (N. M.). — Isolation of *Nocardia asteroides* from soils. *Mycologia*, 1960, **52**, 154-156.

MACOTELA-RUIZ (E.). — Características inmunológicas de los actinomycetes patógenos para el hombre. I. Sus relaciones serologicas segun la técnica de anticuerpos fluorescentes. *Dermatologia Tropica*, 1963, **1**, 175-183.

MACOTELA-RUIZ (E.), MARIAT (F.) et DESTOMBES (P.). — Aspects pseudofongiques de résorption dans des mycétomes expérimentaux à *Nocardia*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1963, **104**, 538-540.

MARIAT (F.). — Critères de détermination des principales espèces d'Actinomycètes aérobies pathogènes. *Ann. Soc. belge Med. trop.*, 1962, **4**, 651-672.

MARIAT (F.). — Notes épidémiologiques à propos des mycétomes. *C. R. Congrès Intern. Microbiol.*, Montréal, 1962 *(sous presse)*.

MURRAY (I. G.), SPOONER (E. T. C.) et WALKER (J.). — Experimental infection of mice with *Madurella mycetomi*. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1960, **54**, 335-341.

NEGRONI (P.), FERNANDEZ (L.) et DAGLIO (C. A. N.). — A propósito de un caso de pie de Madura con granos negros. Revision de micetomas producidos por « Madurella ». *Rev. Arg. Dermatosifilo.*, 1947, **31**, 195-205.

PIZZOLI (A.). — Caracteres de *Nocardia asteroides* y *N. brasiliensis* en cultivos y en los tejidos. *An. Fac. Med. Montevideo*, 1961, **46**, 29-36.

SILVA-LACAZ (C. DA). — Contribuçao para o estudo dos Actinomicetos productores de micetomas. *Tesis*, São Paulo, Bresil, 1945.

VANBREUSEGHEM (R.). — Épidémiologie et thérapeutique des pieds de Madura au Congo Belge. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 793-814.

VANBREUSEGHEM (R.) et BERNAERTS (J. P.). — Production expérimentale de grains maduromycosiques par *Monosporium apiospermum* et *Allescheria boydii*. *Ann. Soc. belge Med. trop.*, 1955, **35**, 451-456.

©Soc.pathol.
exo

RECHERCHE DU POUVOIR PROTECTEUR SUR SOURIS D'UN DÉRIVÉ DU *BACILLUS COLISTINUS* (*) ET DE LA PÉNIMÉPICYCLINE (**) SUR L'INFECTION LOCALE PULMONAIRE A *R. PROWAZEKI* ET L'INFECTION GÉNÉRALE A *R. TSUTSUGAMUSHI*

Par Paul GIROUD et Marcel CAPPONI (***)

Ces deux agents pathogènes ont été choisis parce que l'un provoque une infection pulmonaire locale à évolution rapide dont le terme est toujours de 4 jours. Il s'agit donc là d'une affection massive à évolution rapide et la chimiothérapie pour être active doit avoir une action spectaculaire. L'autre provoque une maladie générale dont l'évolution est lente et touche tous les organes.

Divers lots de souris ont été inoculés soit par la voie intra-nasale, avec la souche W. 13 de *R. prowazeki*, les souris anesthésiées à l'éther recevant en inhalation 0 ml. 13 d'une suspension au 1/10 d'un poumon de souris de passage récent, stocké moins de 8 jours à — 25°-30° ; soit par la voie intra-péritonéale à la dose de 0 ml. 2 avec la souche D. 16 de *R. tsutsugamushi*, représentée par du cerveau dilué au 1/5 de souris sacrifiée le 13e jour au moment où l'exsudat péritonéal est riche en éléments rickettsiens.

Pendant les trois premiers jours et pour certains lots pendant les 4 premiers jours des injections d'antibiotiques ont été faites par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse pour la Colimycine, la Pénétracyne n'étant injectée que par la voie sous-cutanée. Les injections thérapeutiques ont été faites sous le volume de 0 ml. 5, sauf pour la voie intra-veineuse (0 ml. 1).

Normalement la voie intra-nasale utilisée après une courte anesthésie de la souris à l'éther, sous la hotte, provoque avec la souche épidémique une pneumonie mortelle dans un délai de trois à cinq jours au maximum. On retrouve à l'autopsie, sur les frottis de poumons très hépatisés, des rickettsies intra-cellulaires ou libres extrêmement nombreuses.

Pour *R. tsutsugamushi*, le passage par la voie intra-péritonéale du broyat de cerveau d'une souris infectée permet d'avoir, dans un

(*) Colimycine, laboratoire Roger Bellon.
(**) Pénétracyne, laboratoire Midy.
(***) Séance du 9 janvier 1963.

©Soc.pathol.
exo

délai allant de 11 à 14 jours, un exsudat péritonéal abondant accompagné d'une hypertrophie splénique importante et la mort de l'animal survient avec des organes riches en rickettsies.

Avec les antibiotiques à large spectre (chloramphénicol, tétracycline, etc.), on obtient dans les affections expérimentales comme dans les affections humaines une guérison de la plupart des sujets ou la prévention de l'affection. Ainsi avec le scrub-typhus, dont l'infection provoquée expérimentalement par *R. tsutsugamushi* et l'ingestion prophylactique en quantités limitées et espacées dans le temps et dans les doses de chloramphénicol, ne laissent évoluer qu'une maladie inapparente vaccinante (Smadel et coll.). C'est aussi une très bonne action que nous avons eue avec la déméthylchlortétracycline sur une souche de virus trachomateux comme sur une souche épidémique. Avec la souche épidémique des essais comparatifs faits avec ce produit donné une seule fois à la dose de 0 mg. 24 par souris de 20 g. sous le volume de 1/10 de millimètre, ne provoque qu'un jour de survie. Avec 2 doses, la survie est de 3 jours et la culture pulmonaire est infiniment moins riche en rickettsies que sur les souris témoins. Les souris traitées pendant 3 jours ou tous les jours à la même dose ont une survie qui dépasse 3 jours et peut être indéfinie. Avec le même antibiotique et une souche N 24 analogue au *tsutsugamushi* et inoculée par voie péritonéale, on obtient une survie de 3 jours ou même davantage.

Les résultats que nous rapportons ici sont moins spectaculaires. Les deux antibiotiques utilisés ont été injectés à des doses équivalentes aux doses normales employées chez l'homme, soit 50.000 unités/kg. pour la Colimycine et par jour et 16 mg./kg. ou 32 mg./kg. pour la Pénétracyne, dans le même temps, et ceci pendant 3 ou 4 jours à partir du début de l'inoculation.

Voici exposés les résultats obtenus avec les deux souches rickettsiennes et les deux antibiotiques :

Colimycine. — 1° *Souche épidémique.* — La Colimycine a été utilisée à la dose équivalente aux doses normales employées chez l'homme soit 50.000 unités/kg. par jour et ceci pendant 3 ou 4 jours. Les souris inoculées par voie nasale avec la souche épidémique et traitées par voie sous-cutanée (11 sur 12) meurent en 5 à 6 jours, les témoins non traités (12 sur 12) meurent dans les 4-5 jours. Il y a donc un certain allongement du temps de survie.

Pour les souris traitées par voie intra-musculaire, 6 sur 6 meurent en 3 ou 4 jours, les témoins en 4 à 7 jours. Pour les souris traitées par voie intra-veineuse 6 sur 6 meurent entre 2 et 5 jours ; les témoins 6 sur 6, dans le même temps. Les frottis des poumons des souris

©Soc.pathol.
exo

traitées sont aussi riches en rickettsies que les poumons témoins. La voie intra-musculaire ou veineuse n'engendre aucune modification de la maladie.

2° *Souche de* R. orientalis. — Les souris sont traitées aux mêmes doses pendant 4 jours, elles meurent du 7e au 14e jour, les souris témoins meurent du 15e au 16e jour.

Les frottis du péritoine mettent en évidence des rickettsies en même quantité et de même morphologie dans les deux cas.

Pénétracyne. — 1° *Souche épidémique.* — Les souris reçoivent pendant 3 jours 0 mg. 33 par voie sous-cutanée, 12 souris sur 12 meurent en 2 à 6 jours. Les témoins meurent en 3 à 6 jours. Pas de modification du temps de survie. D'autres souris reçoivent pendant 4 jours 0 mg. 66 par voie sous-cutanée, 10 sur 10 meurent en 2 à 14 jours, les témoins meurent en 2 à 5 jours. Il y a allongement du temps de survie. Dans les frottis, on met en évidence moins d'éléments rickettsiens et des formes en dégénérescence beaucoup plus grosses, ce qui fait apparaître l'action indubitable du médicament.

2° *Souche de* R. orientalis. — Les souris reçoivent pendant 3 jours 0 mg. 33 par voie sous-cutanée, 8 souris sur 8 meurent entre 16 et 19 jours. Les souris témoins, 8 sur 8 meurent entre 11 et 15 jours. Un autre lot de souris reçoit pendant 4 jours 0 mg. 66 par voie sous-cutanée, 10 souris sur 10 meurent entre le 15 et le 19e jour. Pour les souris témoins, 10 sur 10 meurent entre le 8e et le 13e jour.

Il y a donc dans les deux cas allongement du temps de survie. On constate aussi au niveau du péritoine une diminution du nombre des rickettsies.

En résumé : Sur des lots comparables de souris, nous avons pu constater que la Colimycine, injectée au début de la maladie expérimentale, n'avait pas d'action nette sur l'infection à *R. prowazeki* ou à *R. tsutsugamushi*, si l'on excepte la survie d'une souris sur 24 avec la souche épidémique. Avec ces mêmes souches, et des doses de Pénétracyne allant de 16 à 32 mg./kg. pendant 3-4 jours, un certain nombre de souris sont mortes plus tardivement et il y a eu un abaissement du nombre des rickettsies avec quelques modifications de forme de *R. prowazeki* pour la dose la plus forte. De même la survie a été allongée pour les souris inoculées avec *R. tsutsugamushi* et traitées par la Pénétracyne, par rapport aux témoins. Il y a donc eu, dans les conditions de l'expérimentation, une évolution retardée de la maladie avec cet antibiotique et une modification de ces éléments.

©Soc.pathol.
exo

COLIMYCINE

Souche épidémique W 13

Nombre de souris inoculées voie nasale	Nombre de souris traitées	Mortalité et survie des souris traitées	Nombre de souris témoins	Mortalité et survie (souris témoins)
48	24 Voie s. c. : 12 Voie i. m. : 6 Voie i. v. : 6	11 morts (5 à 6 j.) 6 » (3 à 4 j.) 6 » (2 à 5 j.) Moyenne : 4,5 j.	24	12 morts (4-5 j.) 6 » (4-7 j.) 6 » (2-5 j.) Moyenne :4,5 j

Aspect des poumons : richesse en rickettsies : comparable

Souche de R. tsutsugamushi *D 16*

Nombre de souris inoculées voie intra-péritonéale	Nombre de souris traitées 4 j. à 6.000 unités par jour	Mortalité et survie des souris traitées		Mortalité et délai de survie (souris témoins)
16	8	8 morts (7 à 14 j.) Moyenne : 12,6 j.		8 morts (13-16 j.) Moyenne : 13,6 j.

PÉNÉTRACYNE

Souche épidémique W 13

Nombre de souris inoculées voie nasale	Mortalité des 22 souris traitées et survie	Mortalité et délais de mortalité des 22 souris (témoins)
44	*a)* 3 j., 0 mg. 33 12 morts (2 à 6 j.) Moyenne : 4,3 j. *b)* 4 j., 0 mg. 66 10 morts (2 à 14 j.) Moyenne : 5,5 j.	*a)* 12 morts (3-6 j.) Moyenne : 3,9 j. *b)* 10 morts (2-5 j.) Moyenne : 3,8 j.

Souche de R. tsutsugamushi *D 16*

Nombre de souris inoculées	Nombre de souris traitées et survie	Motalité des 18 souris témoins et délais de mortalité
36	*a)* 3 j., 0 mg. 33 8 morts (16-19 j.) Moyenne : 17,25 j. *b)* 4 j., 0,66 10 morts (15-19 j.) Moyenne : 16,8 j.	*a)* 8 morts (11-15 j.) Moyenne : 13,75 j. *b)* 10 morts (8-13 j.) Moyenne : 12,8 j.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Protecting capacity of « Bacillus colistinus » extracts and penimepicyclin in mice experimental rickettsiosis.

In rickettsiosis due to *R. prowazeki* and *R. tsutsugamushi*, colimycin (*B. colistinus* extracts) and penetracyn induce a delayed evolution of the disease in mice. When administered in sufficient dosis, these antibiotics provoke morphological alterations of the rickettsiae (hypertrophia and degeneration).

BIBLIOGRAPHIE

1. GIROUD (P.), CIACCIO (G.) et PAN (H. S.). — Action rickettsiocide et rickettsiostatique de la chloromycétine. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1438.
2. GIROUD (P.), CAPPONI (M.) et DUMAS (N.). — Comparaison de l'action de la déméthylchlortétracycline et de la sulfaméthoxypyridazine sur une souche de trachome en adaptation à un hôte nouveau. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 221-223.
3. SMADEL (J. E.), BAILEY (C. A.) and DIERCKS (F. H.). — Chloramphenicol (chloromycétin) in the chemoprophylaxis of scrub typhus. *Amer. J. Hyg.*, 1950, **54**, 229.
4. WOODWARD (T. E.) and PARKER (R. R.). — Clinical application and mode of action of antibiotics in rickettsial and virus disease. *International symposium. The Dynamics of virus and Rickettsial Diseases*, New York, 1954.
5. WOODWARD (T. E.). — Therapy of the rickettsial diseases with a discussion of chemoprophylaxis. *Arch. Institut Pasteur Tunis*, décembre 1959, n° 3-4, numéro spécial, 507-521.
6. ZDRODROVSKII (P. F.) and GOLINEVICH (E. M.). — The Rickettsial Diseases. Pergamon Press, 1960.

HÉMOGRÉGARINES, PSEUDOGRÉGARINES ET PROTOZOAIRES *INCERTAE SEDIS* HUMAINS A PROPOS D'UN CAS INÉDIT

Par R. M. NICOLI (*)

En janvier 1958, nous reçûmes d'un laboratoire niçois, aux fins de détermination, une lame de sang colorée qui présentait des éléments particuliers. Cette lame avait été prélevée chez une femme d'une cinquantaine d'années, atteinte d'une pyrexie irrégulière

(*) Séance du 9 janvier 1963.

©Soc.pathol.
exo

indéterminée et n'ayant jamais quitté la Côte d'Azur. Nous ne possédons aucun autre renseignement à son sujet.

Ces éléments parasitaires, au nombre de quatre, parfaitement délimités avaient été confondus par notre confrère avec des « corps en banane » de *Plasmodium falciparum*, dont l'aspect est pourtant bien différent. La photographie jointe nous dispense d'une description détaillée.

Leur nature discutable devait nous amener à réunir une documentation à ce sujet, documentation que nous allons rapidement parcourir.

En effet, de loin en loin, paraît dans la littérature une note signalant l'existence d'éléments énigmatiques dans les frottis sanguins ou en d'autres points de l'organisme. Ces éléments sont souvent considérés comme des Sporozoaires, mais certains auteurs, à la suite de C. M. Wenyon, 1926 les rejettent en dehors de la Protozoologie.

— En 1905, chez un malade décédé de Kala-Azar, P. Manson trouve dans la pulpe splénique, des éléments nucléés en chaînette, plus rarement isolés.

— La même année, A. Castellani et A. Willey mettent en évidence dans un sang humain des cellules allongées, vacuolaires que A. Castellani et J. Chalmers, plus tard en 1919, considéreront comme des spores de *Sarcocystis*.

— En 1910, E. Brumpt, reprenant les observations de Ed. et Et. Sergent, décrit un élément allongé de 40 μ dans le sang d'un Algérien atteint de légers malaises. C'est *Sergentella hominis*.

— En 1911, Elders signale l'existence dans le sang humain d'éléments de morphologie variable, dont la nature végétale, au moins pour certains, n'est guère douteuse.

— Cette même année 1911, L. Bousfield dans la rate d'un individu atteint de Kala-Azar soudanais, décrit deux types de cellules étrangères, allongées et courtes.

— En 1913, à Java, De Raadt décrit l'*Ovoplasma anucleatum* dans la rate d'un Indigène atteint de splénomégalie (parasites des mononucléaires, plus rarement des érythrocytes).

— En 1914, A. Castellani découvre à Ceylan un organisme arrondi, ovoïde ou arqué de 2 μ 5 à 6 μ, à masse nucléaire de position variable, centrale ou polaire, dans la pulpe splénique d'un Homme atteint de splénomégalie (éléments libres ou plus rarement intra-leucocytaires). Il leur donne le nom de *Toxoplasma pyrogenes*, les rapprochant du genre *Toxoplasma* décrit peu auparavant par Ch. Nicolle et L. Manceaux (1909). Mais, dès 1914, L. Plate,

©Soc.pathol.
exo

reprenant les lames d'A. Castellani, considère les nouveaux parasites comme inclassables.

— Cependant, en 1916, A. I. Fedorovitch les retrouve chez un enfant des bords de la Mer Noire atteint de pyrexie. Identifiés au *Toxoplasma pyrogenes* par A. Castellani et A. J. Chalmers (1919), ces éléments sont voisins selon Ed. et Et. Sergent et L. Parrot (1922), des Hémogrégarines.

— En 1917, Dimond décrit des Hémogrégarines libres ou intraglobulaires soi-disant responsables de la fièvre des tranchées.

— En 1917 également, A. Krempf relève des formes endoglobulaires repliées et des formes libres vermiculaires de 6 μ-20 μ dans le sang de la rate hypertrophiée d'un jeune Chinois de Tsien-Tsin atteint de paludisme. Il leur donne le nom d'*Haemogregarina hominis* les considérant comme une nouvelle espèce du genre *Haemogregarina* Danilewsky (1885). Ces éléments sinueux présentaient un noyau central (parfois deux) et un cytoplasme vacuolaire. Les hématies parasitées étaient hypertrophiées et décolorées.

— En 1919, E. Roubaud note un type tout différent dans le sang périphérique d'une femme revenue du Congo Belge (région de Stanleypool) à Paris. Il lui donne le nom d'*Haemogregarina inexpectata*.

Il s'agissait d'éléments endo-érythrocytaires en général de 9 μ-10 μ de long sur 2 μ 8-3 μ 5 de large. Chaque parasite présentait un noyau, plus rarement deux noyaux. Il existait également des formes libres acuminées à une extrémité, arrondies à l'autre extrémité.

— Le même nom est repris en 1921 par le Médecin-major A. Lebœuf pour des éléments analogues observés chez une fillette atteinte de splénomégalie au Congo Belge.

— En 1921, Perekropov observe chez une femme anémique un parasite arqué de 31 μ et le décrit sous le nom de *Sergentella yakimovi*.

— En 1922, Ed. et Et. Sergent et L. Parrot, sous le nom de *Haemogregarina elliptica* décrivent une forme endo-érythrocytaire ou libre observée chez une petite fille de 3 ans atteinte de mononucléose à la marine de Paludella sur la côte orientale de la Corse. Les éléments (sang périphérique) de petite taille (1 μ 4 à 7 μ) présentaient un noyau unique subcentral et n'entraînaient aucune altération de l'hématie. Par ailleurs, les auteurs insistent sur l'existence de formes encapsulées et de formes en voie de division. Les plus petits éléments (de 1 μ 4-2 μ) sont interprétés avec doute comme des mérozoïtes. Cette espèce est analogue, selon ces auteurs, aux formes de A. I. Fedorovitch déjà signalées.

— En 1922, L. Nattan-Larrier observe chez un sujet de 31 ans trypanosomé revenant du Congo français (région de la Likouala) des parasites auxquels il donne le nom d'*Haemogregarina equatorialis* (éléments trouvés en 1906). Leur aspect monomorphe est assez par-

©Soc.pathol.
exo

ticulier. La plupart des cellules sont asymétriques, présentant un bord incurvé et un bord rectiligne (« formes en lentille plan-convexe »), le noyau est central ou subcentral, le cytoplasme montre de fines granulations, inégales, noirâtres, irrégulièrement réparties (extrémités ou bord). Certains éléments sont entourés d'une fine capsule régulière distincte du parasite. Quelques cellules sont elliptiques. L. NATTAN-LARRIER aurait observé également des formes en voie d'enkystement ou même enkystées. Ces éléments de 5 μ 5-7 μ 5 étaient généralement libres dans le sang. L. NATTAN-LARRIER (1923) décrit également des formes ganglionnaires surtout elliptiques et admet l'existence d'une schizogonie ganglionnaire.

— En 1922 également, F. Noc signale chez un sujet de 59 ans n'ayant jamais quitté la région de Paris et atteint d'une anémie pernicieuse mortelle indéterminée des « formes hémogrégaridiennes » qu'il nomme *Haemogregarina gallica*. Ces éléments présentaient à une extrémité une sorte de mucron et contenaient deux corps considérés comme des noyaux. A un second examen du sang, il fut observé deux éléments vermiculaires de 15 μ × 5 μ, chaque élément contenant un granule chromatique (*).

— En 1924, R. G. ARCHIBALD et B. SUSU découvre au Soudan chez un malade atteint d'une hépato-spléno-mégalie, dans le suc splénique des Sporozoaires particuliers. Les éléments groupés devaient être interprétés par C. M. WENYON (1926) comme des mérozoïtes issus d'une schizogonie. Cet auteur ne put toutefois se décider sur le genre : l'examen de l'intestin n'ayant pas été fait (genre *Coccidium*) et le sang périphérique n'ayant montré aucun parasite (genre *Haemogregarina*). Les éléments de 9 μ-10 μ, groupés en colonies étaient allongés en croissant, effilés à une extrémité, arrondis à l'autre. Les noyaux excentriques montraient des grains de chromatine lâche.

— En 1927, C. TORRES décrit l'*Encephalitozoon chagasi* au Brésil dans les muscles (de la vie de relation et cardiaque), le système nerveux et le tissu cellulaire sous-cutané d'un sujet présentant une méningo-encéphalite congénitale. Les éléments avaient l'aspect d'une masse plasmodiale de 12 μ-41 μ, mais il existait également des corpuscules isolés ovoïdes de 3 μ 5 environ.

On sait aujourd'hui que cet *Encephalitozoon* est probablement synonyme de *Toxoplasma hominis*.

— En 1928, C. COULON reprend le genre *Encephalitozoon* pour un parasite de 2 μ-6 μ, ovoïde à petit noyau découvert dans le liquide

(*) En 1922, chez *Papio sphinx* E. Geoffr., M. LÉGER et E. BEDIER décrivent *Haemogregarina cynomolgi* (MAYER, 1907) var. *papio*.

©Soc.pathol.
exo



Photographie Panphot arc. Filtre orange. Objectif × 100. 10 secondes.

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

céphalo-rachidien d'un enfant atteint de méningite aiguë. C'est *Encephalitozoon brumpti*.

— En 1931, J. Bland décrit à Londres un organisme voisin des Toxoplasmes et responsable d'une « fièvre glandulaire ».

— En 1937, A. Wolf et D. Cowen décrivent aux États-Unis une encéphalomyélite qu'il considère comme due à un *Encephalitozoon*. C'est le début des travaux sur la Toxoplasmose humaine que nous ne saurions ici résumer même brièvement. Signalons seulement que ce parasite est nommé *Toxoplasma hominis* en 1940 par les mêmes auteurs et que son identification au *Toxoplasma gondii* C. Nicolle et L. Manceaux (1908) est plus tardive.

— En 1955, A. Zlotnick observe dans les leucocytes du sang périphérique d'un Irakien ayant présenté des accès de température et une hépatosplénomégalie, des parasites ovoïdes à noyau central.

— En 1955 également, P. Le Gac et L. Lamy rencontrent chez un sujet séjournant en Indochine et présentant un état infectieux (incubation de variole), sur frottis des parasites en banane, à noyau central bien coloré de 10 μ environ. Ces éléments sont libres et à proximité d'un noyau de leucocyte « de telle façon que l'on pourrait penser qu'ils étaient intraleucocytaires et que le leucocyte a éclaté lors du frottis et qu'ils sont restés groupés à proximité ». Ces auteurs n'y voient ni un élément végétal, ni une véritable hémogrégarine. Ils les rapprochent des parasites d'Archibald et Susu.

— En 1956, J. Gaud déclare avoir observé au Maroc en 1941 chez un jeune indigène de la région de Meknès au cours d'une pyrexie, 8 éléments de 8 μ environ sur un frottis. Il en fait des pseudo-parasites.

— En 1959, P. C. C. Garnham et R. S. Bray reprennent l'observation des Yougoslaves Skrabalo et Deanovic. C'est le premier cas humain à *Babesia divergens* (= *B. bovis*). Ils établissent que l'Homme est un réservoir de virus des piroplasmoses animales qui peuvent se révéler chez lui après splénectomie.

— En 1959 également, H. Matsubayashi, T. Koike, I. Mikata et leurs collaborateurs décrivent une nouvelle affection humaine due à un *Encephalitozoon* égaré chez l'Homme.

— En 1961, H. Galliard, Ho Thi Sang et M. Gentilini montrent que *Sergentella spiroides* Jirovec (1953) est en fait un élément végétal (conidie de l'*Helicosporium lumbricoides*). Ils maintiennent cependant le genre *Sergentella*.

Nous limiterons à ces quelques références cette enquête parmi les parasites humain *incertae sedis* à allure de protozoaire. *Ceci suffit*

©Soc.pathol.
exo

à souligner l'extraordinaire diversité de ces éléments qui appartiennent, nous n'en saurions douter, à des groupes fort différents.

Une première question doit être soulevée : les éléments observés sont-ils des pseudo-parasites apportés par les diverses manipulations ? Il ne le semble généralement pas. Certaines observations sont cependant très douteuses : il en est ainsi des « parasites » de P. Manson, de Elders, de Bousfield, de Dimond, de Krempf, etc. Mais, pour beaucoup d'autres, il existe une parenté évidente : certains parasites groupés évoquent sans discussion des Sporozoaires (observations d'Archibald et Susu, Le Gac et Lamy, et notre observation personnelle).

Ceci admis, il ne peut être question pour nous que de replacer *grossièrement* ces éléments dans l'échelle systématique.

Il n'est évidemment pas possible sur la vue d'un simple frottis de faire une détermination exacte de ces parasites.

Il est bien difficile malheureusement dans le cadre restreint de cette révision d'évoquer de façon synthétique le monde des Sporozoaires. Ceci est cependant nécessaire : Les formes observées appartiennent en effet aux deux grands groupes : *Sporozoa* R. Leuckart (1879) et *Toxoplasmatea* au sens de E. Biocca (1956) (*).

I. — Les *Sporozoa* montrent deux phylums : grégarinien et coccidien (= *Coccidiomorpha* Doflein, 1901), ce dernier lui-même polyphylétique (*Prococcidia* M. Léger et O. Dubosq (1910) très primitif, véritable relicte gardant encore des caractères de Flagellé et *Eucoccidia* M. Léger et O. Dubosq (1910) beaucoup plus évolués).

C'est aux *Eucoccidia* que se rapportent certains éléments relevés plus haut.

a) Les *Adeleidea* M. Léger (1911) dont le gamonte mâle n'engendre que 4 gamètes groupant 6 familles. Parmi celles-ci, les *Haemogregarinidae* M. Léger (1911) sont des parasites dihétéroxènes dont la schizogonie a lieu chez un vertébré et la gamogonie chez un invertébré hématophage. Deux genres principaux gardent les caractères de la famille : *Haemogregarina* Danilewski des Poissons et des Reptiles, des Hirudinées et des Hexapodes (**), *Hepatozoon* Miller des Reptiles et des Mammifères (surtout Rongeurs) et des Arthropodes (Acariens, Hexapodes). Cette famille évolue dans deux directions : soit vers la disparition de l'hôte invertébré, c'est le genre *Klossiella* Smith et Johnson des Mammifères (et alors, nous comprenons

(*) Nous ne préjugeons bien entendu en rien de la valeur phylétique de ces divisions.

(**) Le genre *Globidiellum* E. Brumpt des poissons est peut-être voisin.

©Soc.pathol.
exo

que toute espèce dont la schizogonie est seule connue sera volontiers rangée dans ce genre (*),

soit vers l'apparition d'une évolution complexe du sporozoaire chez l'invertébré (avec transmission héréditaire des gamontes), c'est le genre *Karyolysus* Labbé des Reptiles et des Acariens.

b) Les *Eimeriidea* M. Léger (1911) dont le gamonte mâle engendre de nombreux gamètes sont très variés :

Holoeimeriidea P.-P. Grassé (1953) groupant les *Eimeriidea* primitivement monoxènes (une vingtaine de familles).

Haemosporidiidea Danilewsky (1889) toujours hétéroxènes et dont la gamogonie s'effectue chez un Arthropode hématophage *(Haemoproteidae, Plasmodiidae)*.

II. — Les *Toxoplasmatea* E. Biocca (1956) renferment les *incertae sedis* d'autrefois. Deux ordres sont reconnus par E. Biocca (**) :

a) Les *Toxoplasmatida* E. Biocca (1956) réunissant deux sous-ordres.

aa) Toxoplasmatina E. Biocca (1956) caractérisés par leurs corps apigmentés, parasites des cellules fixes du système réticulo-endothélial, beaucoup plus rarement des éléments blancs du sang périphérique. Leur cycle est absolument inconnu. E. Chatton les considérait jadis comme très proche des Flagellés du fait de leur division binaire. P. C. C. Garnham, J. B. Backar et R. G. Bird (1962) en étudiant au microscope électronique les stades d'évolution de ces parasites en soulignent la nature animale. Une seule famille *Toxoplasmatidae* et un seul genre très répandu nous est connu : *Toxoplasma* C. Nicolle et L. Manceaux, parasites des Oiseaux et des Mammifères (***).

ab) Sarcosporidina E. Biocca (1956) (= *Sarcosporidia* Butschli, 1882) parasites des fibres musculaires des Sauropsidés et des Mammifères. Ces êtres sont des kystes allongés qui en fin d'évolution sont bourrés de schizozoïtes. Une seule famille *Sarcosporidae* et un genre complexe *Sarcocystis* (****).

b) Les *Piroplasmida* E. Biocca (1956) (= *Babesioidea* R. Poisson, 1953), parasites des hématies, ne formant pas de pigment, à cycle sexué souvent très mal connu mais où l'hétéroxénie est la règle.

(*) Les *Pneumocystis* des Mammifères seraient en fait des *Klossiella*.

(**) Nous faisons bien entendu toute réserve sur le niveau systématique des différentes divisions reprises ici.

(***) Le problème des espèces dans le genre *Toxoplasma* n'est pas résolu. La théorie uniciste semble cependant actuellement prévaloir.

(****) Certains *Sarcocystis* ne sont pas sans évoquer les *Globidium (Eimeriidae)*, mais c'est à tort vraisemblablement que E. Biocca place les *Globidium* parmi les Sarcosporidies.

©Soc.pathol.
exo

4 familles environ : *Dactylosomidae*, *Babesiidae*, *Theileriidae*, *Anaplasmidae* (*).

Ce trop long tableau établi, nous remarquerons que parmi les éléments observés par les divers auteurs aucun ne saurait être ramené au genre *Haemogregarina*, parasite des Poissons et des Reptiles parmi les vertébrés. Le genre *Hepatozoon* est nettement plus satisfaisant. Nous pensons que certains parasites observés chez l'Homme (cas Roubaud, Sergent et Parrot, Le Gac et Lamy, Gaud et le nôtre) se rapportent en fait à des *Hepatozoon* égarés (ce qui explique dans une certaine mesure leur labilité dans le sang circulant). Ces parasites sont par ailleurs absolument indéterminables, leur cycle ne pouvant pas être établi.

D'autres parasites sont assez voisins morphologiquement, mais leur tropisme est bien différent. Ce sont des *Toxoplasmatina* à spécificité parasitaire particulièrement lâche (cas C. Torres, Coulon, Wolf et Cowen, etc.).

Il existe enfin chez l'Homme des *Sarcosporidina* — que nous n'avons pas relevés (**) — et des *Piroplasmida*, ce qui complique considérablement l'identification.

Summary

Hemogregarins, pseudogregarins and « incertae sedis » protozoa. A propos of an unpublished case.

General survey of the *incertae sedis* protozoa observed in man. The author describes a protozoon found in the blood of a human.

Laboratoire de Parasitologie,
Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille.

Bibliographie

Archibald (R. G.) et Susu (B.). — A sporozoon from the spleen of a case of splenomegaly in the Sudan. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1924, **17**, 482.

(*) D'autres êtres « *incertae sedis* » constituent la « classe » des Haplosporidies M. Caullery et F. Mesnil, 1899. Ils sont peut-être voisins des Phycomycètes Chytridinées.

(**) Le *Sarcocystis immitis* (R. Blanchard, 1895) découvert par Kartulis en 1895 à Alexandrie serait voisin du sporozoaire d'Archibald et Susu, selon E. Brumpt.

©Soc.pathol.
exo

Biocca (E.). — *Rev. Brasil. Malar.*, 1956, **8**, 91-102.

Blanchard (R.) et Langeron (L.). — Le paludisme des macaques. *Arch. Paras.*, 1913, **15**, 529.

Blanchard (R.) et Langeron (L.). — Nouvelles recherches sur le paludisme des macaques, d'après les notes posthumes de Xavier Bouniol. *Arch. Paras.*, 1913, **15**, 599.

Bland (J.). — *Brit. J. Exper. Path.*, 1934, **12**, 311.

Bousfield (L.). — Remarks on kala-azar in the Kassala and Blue Nile districts of the Sudan. *4th Rept Wellcome Trop. Res. Lab. Khartoum*, 1911, A., 127.

Castellani (A.). — Note on certain Protozoa-like bodies in a case of protracted fever with splenomegaly. *J. trop. Med. Hyg.*, 1914, **17**, 113.

Castellani (A.) et Chalmers (A. J.). — Manual of tropical Medicine. 3th edit., 1919.

Chalmers (A. J.) et Kamar (A.). — *Toxoplasma pyrogenes* Castellani. *J. trop. Med. Hyg.*, 1920, **23**, 45.

Chary (R.) et Blanc (R.). — Note sur une hémosporidie du chien au Sud-Vietnam. *Hepatozoon canis. Rev. Cps Veter. Armée*, 1958, **13**, 100.

Fedorovitch (A. I.). — Hémoparasites trouvés dans un cas de fièvre chronique. *Ann. I. P.*, 1916, **30**, 249-250.

Galliard (H.), Ho Thi Sang et Gentilini (M.). — *Sergentella spiroides* et conidies d'Hélicosporées dans les frottis de sang. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **44**, 203-207, pl. VIII-IX.

Garnham (P. C. C.) et Bray (R. S.). — The susceptibility of the higher primates to piroplasms. *J. Protoz.*, 1959, **6**, 352-355.

Gaud (J.). — A propos de la récente présentation d'un organisme observé dans un frottis de sang humain. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 462-464, pl. IV.

Krempf (A.). — Sur un hématozoaire endoglobulaire nouveau de l'Homme *(Haemogregarina hominis)*. *C. R. Acad. Sci.*, 1917, **164**, 965.

Lebœuf (A.). — Mégalosplénie et hémogrégarine en Afrique équatoriale. *Rapport annuel du Médecin-major de* 1re *classe* A. Lebœuf. *Ann. Med. Pharm. Col.*, 1921, **19**, 116.

Léger (M.) et Bédier (E.). — Hémogrégarine du Cynocéphale *Papio sphinx* E. Geoffroy. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **87**, 933.

Le Gac (P.) et Lamy (L.). — Présentation d'un organisme observé dans un frottis de sang humain. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, **48**, 828-829, pl. II.

Manson (P.). — Note on two cases of febrile tropical splenomegaly (kala-azar) and a suggestion. *Brit. Med. J.*, 1905, **2**, 1261.

Matsubayashi (H.), Koike (T.), Mikata (I.) et al. — A case of encephalitozoon-like body infection in man. *Arch. Path.* (Chicago), 1959, **67**, 181-187.

Nattan-Larrier (L.). — Sur une hémogrégarine de l'Homme (note préliminaire). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1922, **15**, 943.

Nattan-Larrier (L.). — Sur une hémogrégarine de l'Homme (2e note). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1923, **16**, 403-408, pl. III.

Noc (F.). — Formes hémogrégariniennes observées dans un cas d'anémie pernicieuse autochtone. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1922, **15**, 936 (commentaire de E. Roubaud).

Norman (L.) et Donaldson (A. W.). — Spores of *Helicosporus fungi*

©Soc.pathol.
exo

ressembling microfilarias in blood films. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 1955, **4**, 889-893.

PLATE (L.). — Brief note on *Toxoplasma pyrogenes* Castellani, 1913. *J. trop. Med. Hyg.*, 1914, **17**, 98.

ROMAGNOLI (A.). — *Hepatozoon canis* in soggetto leucemico. *Atti Soc. Ital. Sc. Veter.*, 1959, **13**, 628-631.

ROUBAUD (E.). — Un deuxième type d'hémogrégarine humaine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1919, **12**, 76.

SERGENT (ED. et ET.) et PARROT (L.). — Sur une hémogrégarine de l'Homme observée en Corse. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1922, **15**, 193-197.

TORRES (C.). — Sur une nouvelle maladie de l'Homme caractérisée par la présence d'un parasite intracellulaire très proche du Toxoplasme et de l'Encephalitozoon dans le tissu musculaire cardiaque, les muscles du squelette, le tissu cellulaire sous-cutané et le tissu nerveux. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 1178.

VAN DER MEER (G.) et BRUG (S. L.). — Infection à *Pneumocystis* de l'Homme et chez les animaux. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1942, **22**, 301.

WENYON (C. M.). — *Trop. Dis. Bull.*, 1926, **20**, 527-550.

WENYON (C. M.). — Protozooly, 1926, 1048-1113.

WOLF (A.) et COWEN (D.). — *Bull. neurol. Inst. N. Y.*, 1937, **5**, 366-394.

WOLF (A.), COWEN (D.) et PAIGE (H.). — *Am. J. Path.*, 1939, **15**, 657-694.

WOLF (A.), COWEN (D.) et PAIGE (H.). — *Science*, 1939, **89**, 226-227.

ZLOTNICK (A.). — Observations on a parasite found in leucocytes of the peripheral blood in a case of hepato-splenomegaly. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1955, **49**, 472-475.

L'ACTION MOLLUSCICIDE D'UNE PLANTE DE L'ANGOLA, LA *SECURIDACA LONGIPEDUNCULATA* FRESEN, 1837

(Note préliminaire)

Par J. FRAGA DE AZEVEDO et LIDIA DE MEDEIROS (*)

Étant donné que j'ai l'honneur de participer aux travaux habituels de la Société de Pathologie exotique, mes premières paroles ne pourront être que du plus chaleureux hommage à cette importante institution scientifique pour la contribution remarquable qu'elle a apportée au progrès de la Médecine Tropicale, progrès où nous devons chercher la raison fondamentale du développement actuel des régions tropicales.

(*) Séance du 12 décembre 1962

©Soc.pathol.
exo

Monsieur le Président je vous remercie de bien vouloir me donner l'honneur de présenter ici ma communication, ainsi bien que par vos très aimables paroles envers moi.

* * *

Malgré l'intérêt extraordinaire qu'au cours des dernières années a été consacré par de nombreux pays et d'importantes organisations internationales, surtout l'O. M. S., à l'étude du problème des bilharzioses, on peut dire que nous sommes encore très loin de connaître comment nous devons agir efficacement dans la lutte contre l'endémie.

D'accord avec nos connaissances actuelles on met cependant les plus grands espoirs, pour la prophylaxie de la maladie, dans la destruction des mollusques vecteurs et il doit être remarqué que surtout dans ce sens d'importantes recherches viennent d'être réalisées. En réalité, de nombreux produits chimiques ont été essayés et parmi eux quelques-uns se présentent déjà avec beaucoup d'efficacité.

Cependant malgré ces progrès, nous sommes encore assez loin de posséder des molluscicides avec les propriétés idéales, comparables aux propriétés des insecticides d'action résiduelle, c'est-à-dire, avec efficacité en doses minima, à côté d'une action prolongée et à un prix modique. Dans ces conditions tout ce qui pourra apporter quelque contribution pour la solution du problème doit être bien venu.

C'est donc avec cet esprit que nous avons pensé soumettre à la considération de cette très distinguée Société les premiers résultats de nos travaux concernant l'action molluscicide d'une plante de l'Angola, la *Securidaca longipedunculata*, lesquels ont été réalisés à l'Institut de Médecine Tropicale de Lisbonne.

Nous savons bien qu'il y a de nombreuses plantes mentionnées comme étant dotées d'une importante action molluscicide, mais malheureusement elles n'ont pas été essayées sur une grande échelle. Dans ce sens il faut rappeler spécialement les résultats très intéressants qui ont été obtenus par Pinto et Almeida (1) avec les plantes ayant des propriétés comparables à ceux de la plante que nous avons essayée.

Ayant connaissance que la *Securidaca longipedunculata* était utilisée par les Africains de l'Angola comme ichtiotoxique, nous avons eu l'idée d'étudier son action molluscicide ; les études sont encore en cours mais étant donné le succès des premiers essais réalisés, nous avons pensé devoir faire aussitôt cette communication.

La *Securidaca longipedunculata* Fresen, 1837, est une plante de la famille des Poligalacées qui a été bien étudiée par plusieurs auteurs et, plus récemment, sous le point de vue botanique, chimique et

©Soc.pathol.
exo

pharmacodynamique par deux auteurs portugais, PRISTA et CORREIA ALVES (2).

En accord avec les informations qui si aimablement m'ont été données ici à Paris par le docteur et Mme JOVET, du Muséum National d'Histoire Naturelle, cette plante a une distribution exclusivement africaine au Sud du Sahara, étant mentionnée, d'accord avec l'Herbarium Général du Muséum en Abyssinie, Afrique Centrale, Sénégambie, Transval, Congo Belge, Mozambique, Kenya, Tanganyka, Rhodésie et Angola. Elle n'est pas mentionnée dans d'autres continents.

Selon la description des auteurs portugais nommés précédemment, il s'agit d'un « arbuste ou petit arbre élégant et joli pendant la floraison à cause de ses fleurs aromatiques, violettes et rouges ». D'une hauteur moyenne de 80-130 cm., elle peut atteindre quelquefois 4 m. et même dans les forêts 10 m., selon ENGLER. D'autres caractéristiques morphologiques sont bien présentées dans les livres de Botanique.

Cette plante est très utilisée par les Africains de l'Angola et de tout le continent africain (3) avec d'assez différentes applications comme il est mentionné dans le tableau I.

TABLEAU I

Utilisation de la Securidaca longipedunculata (*)
par les Africains de l'Angola (**).

Comme suicide (par ingestion ou, parmi les femmes « bunda », en introduisant des racines sous différentes formes dans le vagin).
Émollient et résolutif.
Contre la rage.
Contre les morsures de serpents.
Comme purgatif.
Comme diurétique.
Comme savon.
Comme hémostatique.
Contre le rhumatisme.
Comme ichtyotoxique.
Comme gras sur le corps (les fruits).
Comme anti-helminthique.

(*) Cette plante a des noms indigènes très variés, selon les régions de l'Angola : *Muipangonga*, *Omuhoba*, *Omuipanyoka* et *Omusasa* en Huila ; *Mututunga* et *Mbuase* en Malange ; *Mutata* en Vila da Ponte et Bié ; *Utata* en Bela Vista, Bié et M. Childs ; *Mudjaja*, dans le nord-est de Lunda, Dundo et Redinha ; *Omutimunene* en Moçamedes, Capelongo et Gossw ; *Buase* et *Boas* dans la Zambézia.

(**) Dans d'autres régions d'Afrique on utilise encore la plante pour beaucoup d'autres traitements (2) : contre la douleur des dents, les affections thoraciques, la syphilis, la dysménorrhée, comme aphrodisiaque, etc.

©Soc.pathol.
exo

Les auteurs cités ont procédé à l'étude chimique et pharmacodynamique de ses racines dont les résultats sont indiqués dans le tableau II.

D'après ce tableau, on constate que le principal produit chimique de cette plante comme d'autres espèces de Poligalacées, est le salicylate de méthyle et l'odeur de cet élément que présentent les racines permet de bien la caractériser. En ce qui concerne l'action toxique de la plante, elle est attribuée, par les auteurs cités, surtout à la saponine.

Jusqu'à cette date nous avons réalisé des études avec les racines et les feuilles sur le mollusque d'eau douce le *Taphius glabratus* et un poisson d'eau douce la *Tilapia natalensis* (= *Tilapia mossambica* ?), du Mozambique, maintenus en aquarium.

Les racines ont été préalablement coupées en petits morceaux, puis séchées à 36° C, dans l'étuve avec circulation d'air, pendant 24 heures, et ensuite réduites en poudre dans un moulin (*). Nous avons fait macérer cette poudre en utilisant à chaque fois 100 g. pour 900 cm³ d'eau du robinet. La macération se prolongeait pendant 48 heures, après quoi on filtrait et on complétait de nouveau les 1.000 cm³ d'eau. De cette concentration originelle à 10 0/0, nous avons fait les différentes concentrations essayées (**).

Nous avons utilisé des plantes de l'Angola de deux origines et les résultats obtenus avec l'une et l'autre ont été assez différents ce qui pourra être expliqué soit parce qu'il s'agissait de différentes variétés de la même espèce soit parce qu'il y avait des différences dans la respective richesse en produits actifs de chacune.

Des groupes de mollusques d'âge et dimensions connus ont été soumis à l'action des différentes concentrations de l'infusion pendant 24 heures, après quoi ils étaient transférés dans l'eau du robinet, où à la fin de 24 heures on vérifiait le nombre de vivants et de morts.

Les résultats concernant l'action du premier échantillon de la plante sont présentés dans le tableau III. On voit alors que dans la concentration de l'infusion à 1 0/0 tous les mollusques de 7 mois et avec dimensions moyennes de 12 mm., sont morts tandis que les mollusques de 6 mois et 10 mm. sont déjà morts dans la concentra-

(*) Les diamètres des particules de la poudre étaient les suivantes :

54,0 0/0 avec plus de 0 mm. 297,
19,5 0/0 entre 0 mm. 297-0 mm. 177,
4,5 0/0 entre 0 mm. 177-0 mm. 149,
22,0 0/0 avec moins de 0 mm. 149.

(**) Le macéré de la racine intégrale n'a pas été si actif comme celui préparé avec la poudre.

©Soc. pathol. exo

Tableau II

Constitution chimique et propriétés pharmacodynamiques des racines de la Securidaca longipedunculata (selon Prista et Correia Alves, 1958).

Constitution chimique												Action pharmacodynamique			
Principes aphrogènes (saponines) exprès par l'indice mousse déterminé avec une décoction à 1 o/o	Tanins pirocatéquiques	Alcaloïdes	Salicylate de méthyle	Stéroïdes	Caroténoïdes	Humidité	Glucides totaux (en glucose)	Lipides	Protides totaux (en albumine)	Cellulose	Cendres	Décoction à 1 o/o	Infusion à 10 o/o		
												Indice d'hémolyse (*a*)	Indice de poisson (*b*)	Sur le cœur de grenouille	Sur l'utérus de cobaye
2.000	0,52 o/o	0	0,12 o/o	Abondants	0	6,2 o/o	27,2 o/o	0,36 o/o	3,8 o/o	46,3 o/o	0,8 o/o	400	1 : 200	Bradycardie ; augmentation de l'amplitude de contraction cardiaque.	Nulle

Propriétés de quelques produits isolés							
Saponoside							Hétéroside producteur de salicylate de méthyle
Indice mousse	Action sur la tension superficielle	Produits obtenus par hydrolyse		Action pharmacodynamique			
		Sapogénine avec une structure stéroïde	Glucose et respective osazone	Indice d'hémolyse	Indice sur le poisson (*b*)	Sur le cœur de grenouille et l'utérus de cobaye	
30.000	Réduction selon la concentration (à 0,1 o/o-63,5 dynes/cm. ; à 1,0 o/o-60,6).			7.000	1 : 10.000	Comme l'infusion de poudre de racines.	Monotropitinoside donnant par hydrolyse : salicylate de méthyle et primaverose ou salicylate de méthyle et glucose et xylose, selon la méthode utilisée ; action nulle sur le cœur de grenouille et l'utérus de cobaye dans les concentrations utilisées par les auteurs.

(*a*) Technique de Ruyssen et Moerloose (1) ; (*b*) Déterminé avec des « squales » jeunes ayant de 0,3 à 0 g. 8.

©Soc.pathol.
exo

tion de 0,79 0/0, ce qui prouve que les jeunes sont plus sensibles au produit. Les dilutions à utiliser entre la plus élevée, qui les tuait dans le taux de 100 0/0, et la plus basse qui ne les tuait pas, ont été déterminées selon une progression géométrique pour 7 dilutions.

TABLEAU III

Action du macéré de la poudre du 1er échantillon de Securidaca longipedunculata *sur le* Taphius glabratus *du Brésil.*

Concentrations préparées à partir du macéré des racines à 10 0/0	Ages et diamètres moyens des mollusques	
	7 mois, 12 mm. (6 exemplaires)	6 mois, 10 mm. (20 exemplaires)
0,50 0/0	Vivants	Vivants
0,56 »	5 v./1 m.	Vivants
0,63 »	3 v./3 m.	8 v./12 m.
0,74 »	3 v./3 m.	4 v./16 m.
0,79 »	1 v./5 m.	Morts
0,89 »	1 v./5 m.	Morts
1,00 »	Morts	Morts

Les résultats plus détaillés concernant le deuxième échantillon de la plante sont présentés dans le tableau IV, lequel nous montre une efficacité plus élevée puisque quelques mollusques sont déjà morts dans la concentration de 0,17 0/0, tandis qu'avec le premier cela arrivait seulement à partir de la concentration de 0,79 0/0.

En ce qui concerne les feuilles des essais semblables ont été faits, mais, même dans la concentration de 10 0/0, aucune action toxique n'a été vérifiée sur les mollusques.

Sur les *Tilapia* nous avons fait les essais seulement avec la 2e plante dans la concentration et avec les résultats mentionnés dans le tableau V. On voit alors que les poissons étudiés semblent plus sensibles à l'action de la plante que les mollusques ce qui pourra constituer au moins dans certains cas une contre-indication pour son utilisation. Dans quelle mesure cependant sera-t-il possible de neutraliser cette action ichtyotoxique sans réduire l'action molluscicide de la plante ? C'est ce qu'il faut aussi étudier.

Cependant on peut admettre que les poissons plus âgés, et il ne faut pas oublier que les *Tilapia* peuvent atteindre 16 cm., seront sûrement plus résistants que ceux essayés.

©Soc. pathol. exo

Tableau IV

Action du macéré de la poudre du 2e échantillon de Securidaca longipedunculata *sur le* Taphius glabratus *du Brésil.*

Concentrations préparées à partir du macéré des racines à 10 o/o	Ages et diamètres moyens des mollusques										
	4 mois (*a*)				5 mois (*a*)		6 mois (*b*)		Age indéterminé (*a*)		
	7 mm. 5	7 mm. 5	8 mm.	9 mm. 5	7 mm. 5	8 mm. 5	7 mm. 5	7 mm. 5	8 mm.	8 mm. 5	11 mm.
0,06 o/o	Vivants	19 v./1 m.			19 v./1 m.	Vivants		Vivants	Vivants		
0,08 o/o	Vivants	16 v./4 m.	15 v./5 m.		18 v./2 m.	19 v./1 m.		9 v./1 m.	18 v./2 m.		
0,10 o/o		14 v./6 m.	13 v./7 m.	11 v./9 m.	14 v./6 m.	19 v./1 m.		8 v./2 m.	18 v./2 m.	12 v./8 m.	
0,11 o/o	15 v./5 m.										
0,13 o/o		5 v./15 m.	2 v./18 m.	7 v./13 m.	6 v./14 m.	18 v./2 m.		? Morts (*c*)	12 v./8 m.	2 v./18 m.	
0,15 o/o	13 v./7 m.										
0,17 o/o			Morts	4 v./16 m.		6 v./14 m.				Morts	
0,18 o/o		? Morts (*c*)			5 v./15 m.			2 v./8 m.	3 v./17 m.		
0,20 o/o	5 v./15 m.										
0,22 o/o			Morts	2 v./18 m.		3 v./17 m.				Morts	
0,24 o/o		2 v./18 m.			2 v./18 m.			Morts	2 v./18 m.		
0,27 o/o	2 v./18 m										
0,28 o/o			Morts								
0,29 o/o				Morts		2 v./18 m.				Morts	
0,32 o/o		Morts			1 v./19 m.			Morts	Morts		
0,35 o/o			Morts								
0,37 o/o	Morts										
0,38 o/o				Morts						Morts	
0,50 o/o				Morts			Morts			Morts	Morts
0,56 o/o							Morts				Morts
0,63 o/o							Morts				Morts
0,71 o/o							Morts				Morts
0,79 o/o							Morts				Morts
0,89 o/o							Morts				Morts
1,00 o/o							Morts				Morts

(*a*) 20 exemplaires pour chaque expérience; (*b*) 10 exemplaires pour chaque expérience; (*c*) Étant donné qu'ils ont survécu à une concentration moins élevée, la mort de ces exemplaires pourrait être due à d'autres facteurs.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU V

Action du macéré de la poudre des racines de Securidaca longipedunculata *sur la* Tilapia natalensis. *Résultats vérifiés à la fin de 24 heures.*

Concentrations préparées à partir du macéré des racines à 10 o/o	Résultats sur 6 (*) exemplaires jeunes (6 mois) et ayant de 2,2 à 3 cm. 8 (moyenne, 2 cm. 57)
0,06 o/o	Morts
0,044 »	Morts
0,033 »	Morts
0,024 »	Morts
0,018 »	3 vivants et 3 morts
0,013 »	Vivants
0,010 »	Vivants

(*) Nous n'avons pu disposer que de 6 exemplaires.

CONCLUSIONS. — Le travail dont nous venons de vous présenter les premiers résultats est loin d'être terminé. C'est ainsi qu'il faut étudier, d'abord : l'élément chimique actif, sûrement la saponine ; puis quelles sont les lésions provoquées dans les mollusques par le produit ; enfin quelle est l'action de la plante, appliquée selon différentes conditions de temps et de concentration, sur d'autres mollusques, d'autres poissons et les diverses espèces de la faune et de la flore aquatique et sur les œufs, les *miracidea* et les *cercaria* de *Schistosoma*.

En tous cas il nous semble que devant le succès de ces premiers résultats, il s'agit d'une plante très intéressante à utiliser, soit comme moyen de lutte biologique, en la diffusant dans les zones où existent des gîtes de mollusques ou en introduisant dans ces gîtes la poudre des racines ou le macéré, comme il a été déjà suggéré par d'autres auteurs (1), pour les plantes qu'ils ont étudiées. On pourra encore envisager la possibilité d'extraire le produit actif, pour l'appliquer directement contre les mollusques étant donné la facilité d'obtention de la plante en Afrique.

NOTE. — Nous avons aussi fait des essais avec la poudre des écorces d'une *Leguminosae*, *Lonchocarpus sericeus* H. B. K., 1823 provenant de l'île de S. Thomé (Afrique Occidentale Portugaise), plante à laquelle

©Soc. pathol. exo

on attribue des propriétés ichtyotoxiques. Ces écorces ont été essayées, selon la même méthode que les racines de la *Securidaca longipedunculata* mais aucune action mortelle n'a été vérifiée sur les mollusques adultes même avec la concentration à 10 0/0 à partir du macéré originel.

Summary

**The molluscicid activity of a plant from Angola.
« Securidaca longipedunculata » Fresen, 1837.**

Extracts from *S. longipedunculata* are used by inhabitants of Angola as an ichtyotoxic agent. The authors demonstrate that this extract has a very high molluscicid activity, due to the saponins it contains. As this plant commonly grows in Angola its routine use on the spot seems to be recommended. Its toxicity for the non malacologic fauna of the water biotype and for man and domestic animals is under study.

Travail réalisé dans l'Institut de Médecine Tropicale de Lisbonne avec l'aide de la Division des Affaires Scientifiques de l'O. T. A. N.

Bibliographie

(1) Pinto (C.) et Almeida (A. F.). — Um novo método de profilaxia da esquistosomose mansoni. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1944, **40**, 3, 291-311.

(2) Prista (L. N.) et Alves (A. C.). — Estudo farmacognosico (botanico, quimico e farmacodinamico) da *Securidaca longipedunculata* Fresen. *Garcia de Orta*, Lisboa, 1958, **6**, 1, 131-147.

(3) Watt (J. M.) et Breyer-Brandwijk (M. G.). — The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa, 2nd ed. E. et S. Livingstone, Ltd., Edinburg and London, 1962.

©Soc.pathol.
exo

TABANIDAE (DIPTERA) OF IRAN
XI. ON THE HORSEFLY FAUNA OF KHUZISTAN (SOUTHWEST IRAN) (*)

By Rosemarie ABBASSIAN-LINTZEN (**) (***)

Introduction

At present a total of 19 species (5 genera) of Tabanidae are known to occur in Khuzistan, the south-western part of Iran. Most of the material (279 specimens) examined were collected by the writer during spring 1962. A good part of our Khuzistan collection was taken previously by other members of the Institute of Parasitology and Malariology: Eng. N. Eshghi in 1954 and Eng. M. Golestani in 1961 and by Dr. J. Gaud, the well known specialist of Bilharziasis and mites, in 1961.

Our studies showed that the plain of Khuzistan, *i. e.* Khuzistan proper, is distinguished from other southern parts of Iran by a special tabanid fauna. Species, which might be called Mesopotamian forms like *Atylotus karybenthinus* (Szil.), *Tabanus inaequatus* Austen, *T. glaber* Big. and *T. polygonus* Walk. are added here to a limited choice of species more or less common in other parts of southern Iran. The first mentioned two species formerly not known to occur in Iran make an interesting addition to the knowledge about our fauna.

Due to local conditions no really intensive collecting could be carried out during spring 1962. At favourable breeding localities frequently the only animals available as a possible tabanid bait were mules and bullocks which are very difficult to approach. Moreover, during many days of April 1962 the occurrence of flash-floods and/or strong winds made collecting impossible.

The open alluvial plain of Khuzistan is traversed by several large rivers which, at the first thought, should provide ideal breeding grounds for Tabanidae. Despite the above mentioned limitations

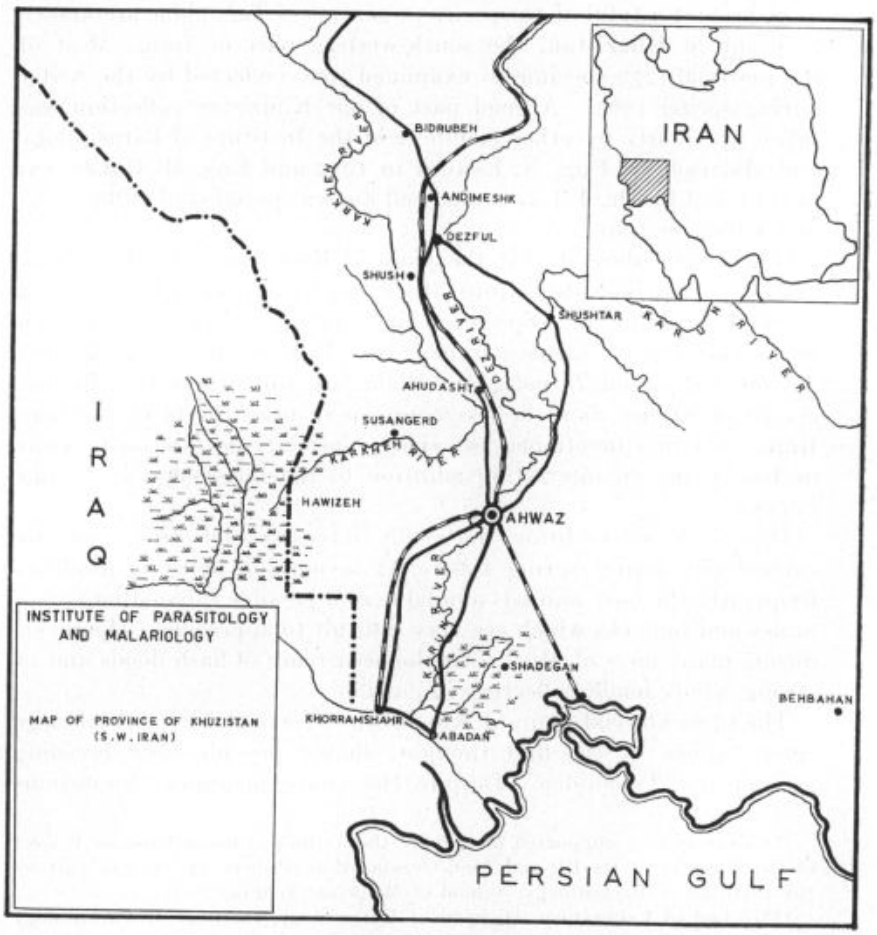
(*) This study is supported in part by the Arthropod-borne Diseases Project of the Ministry of Health and Plan Organization (Project 34), and in part by the Institute of Parasitology, School of Medicine, Tehran, Iran.

(**) Chief of Laboratory, Division of Entomology, Institute of Parasitology and Malariology, P. O. Box 1310, Tehran, Iran.

(***) Séance du 13 février 1963.

©Soc.pathol.
exo

the writer got the impression that this is hardly the case. At otherwise favourable days on many occasions not a single tabanid fly alighted on animals grazing along river banks during several hours of observation. It is thought that the deep watercourses with their alluvial bottom mud and steep banks (fig. 1), the bordering soil being sun baked, hard and dry, may not furnish good conditions for breeding activities. The only exception of this observation was made at Salmanieh, Abadan (1-V-1962), beside the Karun river. Here we catched 26 specimens of *A. pulchellus* (Loew) and several specimens of *Haematopota minuscula* Aust. in one hour. However,



Map of province of Khuzistan showing principal collecting localities of Tabanidae (1962).

©Soc.pathol.
exo

the vicinity of the great Shadegan marshes leaves the question open, whether the there collected tabanids do breed along the river Karun. On the other hand the abundance of tabanid specimens was remarkable in the proximity of marshes (fig. 2) in Khuzistan. A second type of an ideal Khuzistanian breeding habitat for Tabanidae is reproduced in fig. 3: it represents one of the breeding places typical for the hill country of northern Khuzistan as well as the mountainous areas of southern Iran. The shallowness peculiar to the latter two aquatic situations causing a greater richness of aquatic vegetation and plankton organisms probably accounts for better living conditions for carnivorous tabanid larvae and their prey.

The first horsefly (*T. sufis* Jaen.) was taken on 7-IV-1962 at Dezful. Under suitable collecting conditions tabanids had been observed to be active from this date till 27-V-1962. On the latter date a heat wave with a maximum temperature of 45,5° C. (recorded at the Bilharziasis Research Station at Dezful) made disappear Tabanidae nearly completely as well as Asilidae, Bombyliidae and syrphidae, which we are collecting regularly, too. That observation was made particularly at Shush (Khuzistanian plain) and at Bala-Rud and Bidrubeh, Andimeshk (lower part of the mountainous region of Khuzistan). When driven up to higher situated localities of the latter area, we found, as expected, members of said insect families still available.

It may be added that, according to information kindly given by our colleagues from the Bilharziasis Research Station, the rivers mentioned in the present paper carry fresh water, but the resp. marshes are brackish.

List of recorded species

subfamily *Chrysopinae*, tribe *Chrysopini*

1. *Nemorius irritans* (Ricardo).

6 ♀♀, Bala-Rud river, Andimeshk (300 m. alt.), 12 and 15-V-1962, on stones and biting bather; 3 ♀♀, Shahur river, Shush (< 100 m.), 14-V-1962, horse; 2 ♀♀, Karkheh river, Susangerd (< 100 m.), 20-V-1962, cow.

Distribution : Afghanistan, Iraq, Turkey, Iran (Khorassan, Baluchistan, Fars).

2. *Chrysops (Het.) flavipes punctifer* Loew.

1 ♀ Karkheh river, Susangerd, 20-V-1962, cow.

Distr.: Southern and Central Europe, North Africa, Asia Minor, Syria, Palestine, Caucasus, Central Asia, Iran (Fars, Tehran).

©Soc.pathol.
exo

— *Chrysops (Het.) flavipes simillimus* Austen.

3 ♀♀, Karkheh river, Susangerd, 13-VI-1954 (Eng. Eshghi coll.); 1 ♀, *(punctifer ≤ simillimus)*, same locality, 20-V-1962, cow; 1 ♀, Ahwaz (26 m.), IV-1959 (Dr. W. Frank coll., Dr. H. Ulrich, Stuttgart, id.); 4 ♀♀, Shadegan marshes (ab. sea level), 21-X-1961, around car (Eng. Golestani coll.); 1 ♀, Karun river, Khorramshahr (ab. sea level), 30-IV-1962, cow; 8 ♀♀, 3 ♂♂, Shahur river, Shush, 6, 7, 14 and 31-V-1962, horse and on Umbellifera in cornfield (♂♂); 2 ♀♀ *(punctifer ≤ simillimus)*, same loc., 7-V-1962, horse; 1 ♀, 1 ♂, Shahur Dam, Ahudasht (< 200 m.), 8 and 9-V-1962, biting author and in car; 2 ♀♀ *(punctifer ≤ simillimus)*, same loc., 8-V-1962, horse; 10 ♀♀, Bala-Rud river, Andimeshk, 10 and 15-V-1962, biting bathers; 1 ♀, Karkheh river, Sorkheh, Andimeshk (< 200 m.), 16-V-1962, biting man; 4 ♀♀, Karkheh river, Darreh-Zohrab, Andimeshk (480 m.), 29-V-1962, biting man; 1 ♀ *(punctifer ≤ simillimus)*, *ibid.*

Distr. : Iraq, Iran (Fars, Kerman province).

Studies on our material of *simillimus* from Khuzistan and reexamination of the specimens from Fars and Jiroft showed that integration between ♀♀ of *flavipes punctifer* and *simillimus* occurs rather frequently: out of the

38 collected ♀♀ from Khuzistan 15,7 0/0 are *punctifer ≤ simillimus*
107 collected ♀♀ from Fars 20,5 0/0 are *punctifer ≤ simillimus* (*)
3 collected ♀♀ from Jiroft 66,6 0/0 are *punctifer ≤ simillimus*.

Characters differentiating ♀♀ of *Chr. flavipes punctifer* Loew and *Chr. simillimus* Austen are wing markings and colour of facial calli, both being extremely variable in our series studied. Specimens, being in regard to their wing markings typical *simillimus*, show sepia-coloured, black-brown, black or partially sepia-coloured, partially black-brown facial calli. This character is therefore without taxonomical significance.

The infuscation of the 1. basal cell of wing is confined to the extreme base in typical ♀♀ of *simillimus* (Austen, 1922, p. 278). In intergrading specimens we observed the following deviations: 1) specimens which have more than extreme base (ab. 1/4-1/3) of 1. basal cell infuscated; 2) specimens which have the anterior part of basal half of 1. basal cell infuscated; 3) specimens, in which infuscation occupies nearly the whole basal half of said cell, leaving, however, clear a narrow stripe posteriorly; 4) specimens which

(*) Several specimens from Fars have been sent to European specialists during the last years.

©Soc.pathol.
exo

combine one or several of above variations showing sometimes also a slightly dilute infuscation.

♀♀, which have the basal half or more of 1. basal cell infuscated, represent *Chr. flavipes punctifer* Loew.

It seems obvious that *Chr. simillimus* is not a separate species and we propose to recognize this form as a southern subspecies of the polytypic *Chr. flavipes* Meigen.

The male of *Chr. flavipes simillimus* had not previously been described. It is very similar to *Chr. flavipes abdominalis* Kr. (Krö-ber, 1925, p. 18 and Olsufiev, 1937, p. 104 and fig. 60 A), but the yellow colour of abdomen is more expanded: the median triangles of tergite II-V are yellow, not grey. The main part of venter (ster-nite I-IV, not only sternite II and III) is yellow with a black, caucally widened, median stripe.

Lenght of body (excl. ant.): 7-9 mm.

The feature of the male serves as a further evidence, that *Chr. flavipes simillimus* belongs to the *Chr. flavipes* Meigen complex.

Subfamily *Tabaninae*, tribe *Tabanini*

3. *Atylotus agrestis* (Wiedemann).

1 ♀, Andimeshk (220 m.), V-1961 (Dr. J. Gaud coll.); 1 ♀, Shahur river, Shush, 7-V-1962, horse.

Distr.: Southern Europe, Egypt, Africa, Arabia, southern part of European USSR, Central Asia, S. India, Far East, Iran (Fars, Baluchistan).

4. *Atylotus karybenthinus* (Szilady).

1 ♀, Mottezar Khan, swamp, Andimeshk-Shush road (< 200 m.), 13-IV-1962, donkey; 1 ♀, Shahur river, Shush, 7-V-1962, horse.

This species is recorded for the first time in Iran.

Distr.: Central Asia, Mongolia, Manchuria.

5. *Atylotus pulchellus* (Loew).

3 ♀♀, Shadegan marshes, 21-X-1961, around car (Eng. Golestani coll.); 43 ♀♀, 1 ♂, Seyed Fakher, swamp, Ahudasht (< 200 m.), 12-IV-1962, horse; 1 ♀, Mottezar Khan, swamp, Andimeshk-Shush road, 13-IV-1962, horse; 1 ♀, Do-Bandan, Dezful (200 m.), 15-IV-1962, horse; 1 ♀, canal, Dezful (200 m.), 18-IV-1962, donkey; 8 ♀♀, Shahur river, Shush, 6 and 7-V-1962, horse; 2 ♂♂, Karkheh river, Susangerd, 14-VI-1954 (Eng. Eshghi coll.); 1 ♀, same loc., 20-V-1962, cow; 1 ♀, Dabijeh, Hawizeh marshes, Dashte-Mishan (ab. sea level), 18-VI-1954 (Eng. Eshghi coll.); 26 ♀♀, Salmanieh, Karun river, Abadan (ab. sea level), 1-V-1962, cow.

©Soc.pathol.
exo

Distr.: Asia Minor, Iraq, Cyprus, Sardinia, Egypt, North Africa, Turkmenistan, Tajikistan, Kazakistan, Transcaucasia, Iran (Fars, Baluchistan, Kerman province).

6. *Tabanus ansarii ansarii* Abbassian-Lintzen.

1 ♀, 1 ♂, Tuctuc-o falls, Andimeshk (380 m.), 12-V-1962, on tamarisk bushes; 1 ♀, Bidrubeh, Andimeshk (420 m), 17-V-1962, on stone beside small watercourse.

Distr.: Iran (Fars).

The male of the polytypic *T. ansarii* had not previously been described. The single specimen of this sex, which we had the good fortune to catch, is a black and grey tabanid with two purple eye bands, bearing some resemblance to ♂♂ of the *quatuornotatus* group.

Head : not enlarged. Eyes bare, holoptic, in life unicoloured green; area of gradually enlarged facets about two-third of total eye area, differentiated from small facets, which reach as an indistinct and narrow occipital stripe to the vertex. In life or relaxed one eye band is present at the upper border of small facets just below the larger ones, a second band is situated in the middle of the area of small facets; both bands do not reach external eye margin. Tubercle in occipital notch at eye level, ovoid (triangular), light grey tomented, moderately long black-haired. Occiput narrow, with mostly black, long hairs and a few white ones. Frontal triangle slightly prominent at lower half, greyish tomented, with a darker stripe crossing just above lower half. Parafacial band black-brownish. Antennae completely black, shaped like in ♀; with dense black hairs on upper part of first segment and white hairs below; second antennal segment wholly black pilose. Basal segment of palpi white haired, terminal segment dirty yellowish and mainly black-haired, elongated, appr. 2,3 times longer than thick with a very well pronounced, sharp, apical nipple, the latter pointing slightly downwards.

Thorax: mesonotum and pleura as in ♀, with longer, erect, black and white hairs and a few shorter, light yellow ones on mesonotum; pleura white-haired. Wings: greyish tinged, stigma less distinct; basicosta completely bare (the same is the case in one ♀ from Khuzistan, the other one possesses 2 short, bristly hairs on left basicosta, none on the right. The holotype has one bare basicosta and 3 hairs on the second one. The series of *ansarii gedrosiae* and *a. nigrinervis* present in part sparsely haired basicostae, in part basicostae with 3-4 hairs). Legs like those of *ansarii gedrosiae* ♀♀.

Abdomen: pattern and colour similar to ♀ of latter subspecies, but laterally with a large, reddish-brown spot on tergite II. Venter white-haired except last sternite.

Lenght of body (excl. ant.): 12 mm.

7. *Tabanus bromius* Linnaeus.

2 ♀♀, Bidrubeh, Andimeshk, 17 and 27-V-1962, donkey.

Distr.: Europe, North Africa, Palestine, Syria, Asia Minor, Caucasus, Crimea, Western Sibiria, Kazakistan, Iran (Fars, Kerman province, Elburz Mountains, Khorassan).

©Soc.pathol.
exo

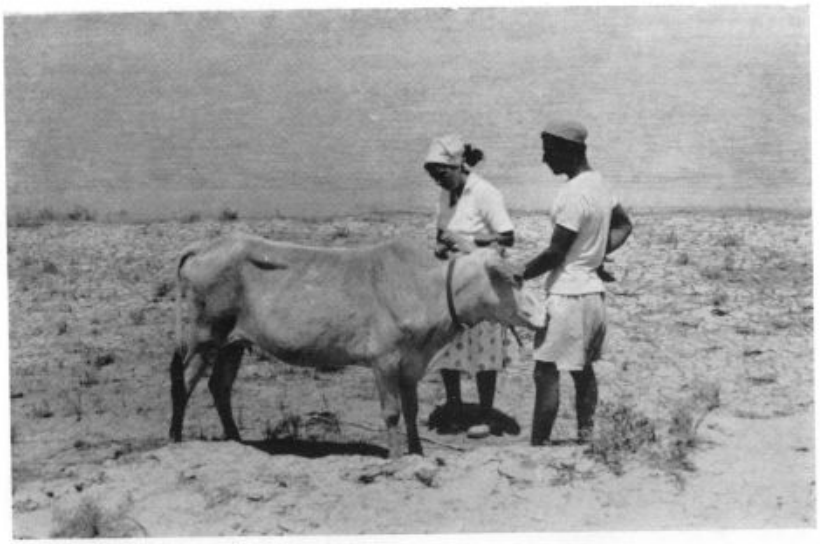


Fig. 1. — Karun river, Salmanieh, Abadan, 1er mai 1962 (Photo : P. GUDARZIAN).



Fig. 2. — Hawizeh marshes, Jarrahi, Dashte-Mishan, 22 mai 1962 (Photo : P. GUDARZIAN).

©Soc.pathol.
exo



Fig. 3. — Tuetue-o falls, Andimeshk, 12 mai 1962 (Photo : P. GUDARZIAN).

©Soc.pathol.
exo

— *Tabanus bromius flavofemoratus* Strobl.

1 ♀, Bala-Rud river, Andimeshk, 18-V-1962, piking man.

Distr.: Southern Europe, North Africa, Caucasus, Central Asia, Iran (Fars, Khorassan, Tehran).

8. *Tabanus glaber* Bigot.

82 ♀♀, Shadegan marshes, 21-X-1961, around car (Eng. Golestani coll.).

Distr.: Afghanistan, Chinese Turkistan, Iraq, Iran (Sistan).

This interesting species is obviously an « autumn species ». Austen (1922) reported it as occurring in the vicinity of the Hawizeh marshes, Amara, in September and October. We did observe it neither in May (1962) nor in June (1954) on the Iranian side of said marshes. Eng. Golestani reported that crossing the marshes of Shadegan, which are partly dried out in autumn, suddenly the jeep was surrounded by a large swarm of Tabanidae. With a speed of 30 km. p. h. the swarm followed the car, but felt behind at 35 km. p. h., this experiment was repeated several times. Stopping the car he collected 82 specimens of *T. glaber*, 4 of *Chr. flavipes simillimus* and 1 of *Haematopota minuscula* with his hat in a few minutes.

9. *Tabanus inaequatus* Austen.

1 ♀, Dabijeh, Hawizeh marshes, Dashte-Mishan, 18-VI-1954, Cow (Eng. Eshghi coll.); 25 ♀♀, Jarrahi, Hawizeh marshes, Dashte-Mishan, 22-V-1962, in car.

Distr.: Iraq (Amara).

This species, which has never been reported from elsewhere except the Hawizeh marshes, is recorded for the first time in Iran. It is nearly related to *T. glaber*. Except other similarities both species have 3 rudimentary ocellar tubercles and the eyes are microscopically hairy (the latter peculiarity is more pronounced in *glaber*). Both seem to prefer marshy areas as breeding habitat.

10. *Tabanus leclercqi* Abbassian-Lintzen.

1 ♀, 1 ♂, Bidrubeh, Andimeshk, 17-V-1962, on bushes; 1 ♀, same loc., 27-V-1962, donkey.

Distr.: Iran (Kerman province, Baluchistan, Fars).

The description of the previously unknown male is as follows:

Head: enlarged, hemispherical, wider than thorax. Eyes bare, holoptic, area of enlarged facets appr. three-fourth of total eye area (large facets ab. six times larger than small ones), sharply differentiated from small facets, which reach as a narrow occipital margin to the vertex. In life large facets light brown, small facets golden green, a purple eye band runs along the upper border of small facets just below the large ones, not reaching the

©Soc.pathol.
exo

external eye margin. Ocellar tubercle, a narrow, elongated oval, is situated at eye level, thinly covered by light grey tomentum and with moderately long white-yellowish hairs at posterior half. Occiput very narrow, light grey tomented, with a fringe of short, white-yellowish hairs. Frontal triangle grey-yellowish tomented, upper half darker coloured. Antennae like in ♀, but distal upper angle of 1. antennal segment more pronounced and 3. segment more slender. Terminal segment of palpi elongated, appr. 2,5 times longer than thick, not pointed at apex, yellowish, mainly white-haired, but with several shorter black hairs laterally.

Thorax as in ♀, but black hairs on mesonotum more numerous and much longer and the ochreous hairs also longer and partly erect, pleura purely white-haired. Wings (r_4 lacking appendix), legs and abdomen same as in ♀ (dorsal triangles more greyish and narrower, what can be observed in several ♀♀ as well).

Lenght of body (excl. ant.): 15 mm.

11. *Tabanus leleani* Austen.

3 ♀♀, Bala-Rud river, Andimeshk, 12-V-1962, on stones; 1 ♂, near Andimeshk, IV-1961 (Dr. J. Gaud coll.).

Distr.: Southern Europe, North Africa, Cyprus, Palestine, Syria, Iraq, Asia Minor, Caucasus, Central Asia, Afghanistan, Punjab, Mongolia, Iran (Fars, Kerman Province, Baluchistan).

12. *Tabanus mistshenkoi* Olsufiev.

2 ♀♀, Shahur river, Shush, 7-V-1962, horse.

Distr.: Tajikistan, Kazakistan, Iran (Fars, Baluchistan).

13. *Tabanus pallidipes* Austen.

56 ♀♀, 32 ♂♂, Jarrahi, Hawizeh marshes, Dashte-Mishan, 22-V-1962, on walls and palm trees, 6-7 a. m. (♀♀ and ♂♂); donkey and horse (♀♀).

Distr.: Palestine, Syria.

The present specimens have been compared (external characters and stained and dissected genitalia of ♀♀) with 2 ♀♀ from Jordan Valley, near Jericho, identified as *T. pallidipes* by Austen in 1928 and kindly forwarded to us by Prof. O. Theodor, Jerusalem. It is now without doubt that the herein mentioned series is conspecific with *T. pallidipes* Austen. Those specimens, which the present writer previously reported as *T. pallidipes* from Kazeroon and as *T.* (?) *pallidipes* from Saravan and Jiroft (Abbassian-Lintzen, 1960 and 1961), do not belong to this species and are *T. laetitinctus* Becker as kindly confirmed by Prof. Olsufiev, *in litt*, 8-I-1963. An attempt to differentiate the two species is given below.

Studying (Shevshenko's method, 1961, p. 21) the genital structure of both nearly related species we found that the lenght of one sper-

©Soc.pathol.
exo

matheca in relation to the width of the anterior extremity of the furca (bursa copulatrix *apud* Oldroyd, 1954, fig. 8) seems to be the most reliable taxonomical character of ♀♀ genitalia in said species. The lenght of a spermatheca has been determined by measuring the mounted organ from its apex till the « manchon » (chitinized base of spermatheca *apud* Oldroyd, *loc. cit.*) leaving out the latter. The term « short » is used here, if the ratio of width of furca/lenght of spermathecae amounts from appr. 1 : 9 to 1 : 12. Specimens with « long » spermathecae show a width/length proportion of appr. 1: 15 to 1: 19. Dissection may be of great help in differentiating specimens which are not in an excellent condition.

Principal taxonomical differences between T. pallidipes *Austen and* T. laetitinctus *Becker.*

	T. pallidipes (Hawizeh marshes; Jordan valley)	*T. laetitinctus* (Kazeroon; Saravan; Jiroft)
Lower frontal callus	Oval or longish oval, lower extremity sometimes with 2 downwards produced angles; inflated; surface somewhat wrinkled; dull or partially shining, never brilliant; colour changing from sepia to dark dirty brown (cinnamon-brown in the 2 Palestinian specimens).	Quadrat-shaped; flat; surface smoother, shining dark brown to black brilliant.
Upper frontal callus	Linear, ridge-like; always distinctly in connection with lower callus.	Spindle-shaped, flatter, rarely ridge-like; part between the 2 frontal calli often covered by tomentum.
Terminal segment of palpi	Slender.	More swollen basically.
Mesonotum	Longitudinal stripes hardly distinguishable.	Longitudinal stripes better distinguishable.
Genitalia of ♀♀	Spermathecae long.	Spermathecae short.
Lenght of body (excl. ant.)	11,5-13 mm.	12,5-15 mm.

14. *Tabanus polygonus* Walker.

3 ♀♀, 1 ♂, Karkheh river, Susangerd, 14-VI-1954, cattle (Eng. Eshghi coll.); 6 ♀♀, 7 ♂♂, Dabijeh, Hawizeh marshes, Dashte-Mishan, 18-VI-1954, around cattle (Eng. Eshghi coll.); 1 ♀, canal, Dezful, 17-IV-1962, on bush.

Distr.: Iraq.

©Soc. pathol. exo

15. *Tabanus regularis* Jaennicke.

1 ♀, Shahur Dam, Ahudasht, 9-V-1962, car; 1 ♀, 1 ♂, Bala-Rud river, Andimeshk, 10 and 12-V-1962, on stones; 1 ♀, 1 ♂, Bidrubeh, Andimeshk, 17-V-1962, on bushes.

Distr.: Southern Europe, North Africa, Asia Minor, Palestine, Iraq, Transcaucasia, Iran (Fars, Kerman province, Baluchistan).

16. *Tabanus rupinae* Austen.

1 ♀, Dez-Dam, Andimeshk, 14-IV-1962, car; 1 ♂, Dezful, 17-IV-1962, car; 1 ♀, 1 ♂, Bala-Rud river, Andimeshk, 10 and 12-V-1962, on stones; 1 ♀, Karkheh river, Sorkheh, Andimeshk, 16-V-1962, on wall.

Distr.: Palestine, Iran (Fars, Kerman province, Baluchistan).

17. *Tabanus sufis* Jaennicke.

1 ♀, canal, Dezful, 7-IV-1962, picking bather; 1 ♀, Shahur river, Shush, 7-V-1962, horse.

Distr.: Africa, Palestine, Iraq, Punjab (Basu *et al.*), Iran (Fars, Kerman province, Baluchistan).

Subfamily *Tabaninae*, tribe *Haematopotini*.

18. *Haematopota minuscula* Austen.

1 ♀, Shadegan marshes, 21-X-1961, around car (Eng. Golestani coll.); 2 ♀♀, Karun river, Salmanieh, Abadan, 1-V-1962, cow; 2 ♀♀, Shahur river, Shush, 7-V-1962, horse.

Distr.: Palestine, Egypt, Iran (Fars).

19. *Haematopota pallens* Loew.

1 ♀, Do-Gombadan, Behbahan, summer 1961 (Dr. J. Gaud coll.); 2 ♀♀, Shahur river, Shush, 7-V-1962, horse.

Distr.: Ukraine, Crimea, Caucasus, Kazakistan, Iran (Kerman province, Baluchistan, Fars).

Addendum

20. *Tabanus oppugnator* Austen.

1 ♀, Gardaneh-Zagheh (ab. 1,500 m.), on highway, 24 km. N. E. of Khorramabad, Luristan, 6-VI-1962, donkey.

Distr.: Asia Minor.

This interesting species which to all our knowledge has been found

©Soc.pathol.
exo

only once at the Dardanelles is a new record for Iran. It has been collected in the Luristan mountains returning from Khuzistanb ack to Tehran and may be reported here.

Acknowledgements

I am very grateful to Dr. Ch. Mofidi, Director of the Institute of Parasitology and Malariology, for his encouragement and help.

To Dr. J. Gaud, W. H. O. Senior Adviser, Bilharziasis Project, and Eng. N. Eshghi and Eng. M. Golestani, Entomologists, I am greatly indebted for providing me with much valuable material.

The kindness of Dr. H. Bijan, Assistant Director of the Institute of P. and M. and Dr. F. Arfa'a, Chief of Research Station, Bilharziasis Project, who provided any possible assistance during our stay at the Bilharziasis Research Station, Dezful, is thankfully acknowledged.

To the members of my own small team, Mr. P. Gudarzian, collector and Mr. A. Khodkam, driver, I wish to express my thanks for helping me in collecting the material.

Summary

19 species and 2 subspecies of Tabanidae have been recorded during the last years in Khuzistan, S. W. Iran: *N. irritans* (Ric.), *Chr. flavipes punctifer* Loew, *Chr. flavipes simillimus* Aust., *At. agrestis* (Wied.), *At. karybenthinus* (Szil.), *At. pulchellus* (Loew), *T. ansarii ansarii* Abb.-L., *T. bromius* L., *T. bromius flavofemoratus* Str., *T. glaber* Big., *T. inaequatus* Aust., *T. leclercqi* Abb.-L., *T. leleani* Aust., *T. mistshenkoi* Ols., *T. pallidipes* Aust., *T. polygonus* Walk., *T. regularis* Jaen., *T. rupinae* Aust., *T. sufis* Jaen., *H. minuscula* Aust. and *H. pallens* Loew. Additionally *T. oppugnator* Aust. is recorded from the Luristan mountains. 3 species (*At. karybenthinus*, *T. inaequatus* and *T. oppugnator*) are found to be new for Iran. The unknown males of *T. ansarii ansarii*, *T. leclercqi* and *Chr. flavipes simillimus* are described. It is proposed to lower the latter form from species to subspecies rank. Some biotopical characteristics are provided.

Résumé

19 espèces et 2 sous-espèces ont été récoltées pendant les dernières années au Khuzistan, S. O. Iran : *N. irritans* (Ric.), *Chr. flavipes punctifer* Loew., *Chr. flavipes simillimus* Aust., *At. agrestis* (Wied.),

©Soc.pathol.
exo

At. karybenthinus (Szil.), *At. pulchellus* (Loew), *T. ansarii ansarii* Abb.-L., *T. bromius* L., *T. bromius flavofemoratus* Str., *T. glaber* Big., *T. inaequatus* Aust., *T. leclercqi* Abb.-L., *T. leleani* Aust., *T. mistshenkoi* Ols., *T. pallidipes* Aust., *T. polygonus* Walk., *T. regularis* Jaen., *T. rupinae* Aust., *T. sufis* Jaen., *H. minuscula* Aust. et *H. pallens* Loew. De plus *T. oppugnator* Aust. a été récolté des montagnes de Louristan. Il a été trouvé que 3 espèces (*At. karybenthinus*, *T. inaequatus* et *T. oppugnator*) sont nouvelles pour l'Iran. Les mâles inconnus de *T. ansarii ansarii*, *T. leclercqi* et *Chr. flavipes simillimus* sont décrits. On propose de transférer la dernière forme de l'espèce à la sous-espèce. Quelques caractéristiques biotopiques sont données.

References

Abbassian-Lintzen (R.). — Tabanidae (Diptera) of Iran. II. Records of horseflies in the Kazeroon Area (Province of Fars, southern Iran). Description of *Silvius shapuricus* n. sp. and *Tabanus ansarii* n. sp. *Arch. Inst. Razi*, 1960, **12**, 25-37.

Abbassian-Lintzen (R.). — *Idem.* VI. Records of horseflies from southeast Iran (Iranian Baluchistan and the Jiroft Area). Description of *Tabanus kermani* n. sp. and *Tabanus leclercqi* n. sp. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, 128-147.

Abbassian-Lintzen (R.). — *Idem.* VIII. A collection of horseflies from the province of Fars. *Ibid.*, 1962, **55**, 443-456.

Austen (E. E.). — New and little-known Mesopotamian blood-sucking Diptera (Families Simuliidae and Tabanidae). *Bull. Ent. Res.*, 1922-1923, **13**, 275-290.

Austen (E. E.). — A contribution to knowledge of the blood-sucking Diptera of the Dardanelles. *Ibid.*, 1925-1926, **16**, 1-23.

Basu (B. C.), Balarama (M. P.) and Sen Gupta (C. M.). — Regional distribution of *Tabanus* flies in India and its relationship to the incidence of Surra. *Ind. J. vet. Sci. animal husb.*, 1953, **22**, 273-292.

Kröber (O.). — Tabanidae in Lindner : Die Fliegen der palaearktischen Region, 1925, **19**, 146 p.

Leclercq (M.). — Révision systématique et biogéographique des Tabanidae (Diptera) paléarctiques. Vol. I. Pangoniinae et Chrysopinae. *Mem. Inst. Roy. Sci. Nat. Belg.*, 1960, **63**, 1-77.

Oldroyd (H.). — The Horse-flies (Diptera : Tabanidae) of the Ethiopian Region. Vol. II. *Tabanus* and related genera. London, British Museum (Nat. Hist.), 1954, 341 p.

Olsufiev (N. G.). — Faune de l'URSS. Insectes Diptères. VII, nº 2, Fam. Tabanidae. Moscou et Leningrad, 1937, 434 p. (*in* Russian, German summary).

Shevshenko (V. V.). — Horseflies of Kazakistan. *Publ. Acad. Sci. Kaz. SSR.*, Alma-Ata, 1961, 228 p. (*in* Russian).

©Soc.pathol.
exo

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE

SÉANCE DU 10 DÉCEMBRE 1962

RÉSUMÉS

— *Un cas de paraplégie due à une cure de déhydroémétine prescrite en période de toxicité émétinienne*, par P. PAYET, M. SANKALÉ, P. PÈNE, A. BOURGEADE et D. BARTOLI.

— *Intoxication émétinienne sévère au cours d'une cure de 2-déhydro-émétinienne prescrite en période de toxicité émétinienne*, par M. ARMENGAUD, I. DIOP MAR, M. GUÉRIN et J. J. BOURGOIN.

— *L'amibiase aiguë de l'Africain en milieu hospitalier (à propos de 153 observations)*, par M. ARMENGAUD, J. J. BOURGOIN et M. GUÉRIN.

Les auteurs décrivent les différentes formes cliniques de l'amibiase aiguë observée en milieu africain à Dakar. Affection de tous les âges, elle se voit soit isolément (48 0/0 des cas), soit en association avec une autre maladie infectieuse (52 0/0 des cas). L'amibiase colique est mortelle chez 8 0/0 des malades. Les formes dysentériques et les rectites amibiennes sont les plus fréquemment observées. L'amibiase hépatique est une complication qui a été rencontrée dans 10 0/0 des cas.

— *Anesthésie au Viadril rapide, chez l'Africain*, par SAMBA N'D. GUEYE.

— *Thromboses carotido-sylviennes, chez l'enfant (à propos de 5 cas)*, par H. COLLOMB, Y. PHILIPPE et S. DIOP.

©Soc.pathol.
exo

— *A propos de deux cas d'artère sous-clavière droite rétro-œsophagienne*, par A. Le Guyader, J. Laffont et Ph. Breton.

— *Les ictères de la deuxième et troisième enfance dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital* Le Dantec par V. Dan, G. Senghor et P. Delfour.

— *L'analyse immuno-électrophorétique du sérum au cours de certaines affections hépato-spléniques du Noir africain (à propos de 100 cas)*, par M. Payet, M. Sankalé, P. Mattern, L. Chambon, P. Pène, O. Bao et A. Bourgeade.

Une hyper-bêta-2-macroglobulinémie s'observe assez souvent chez l'Africain au cours du carcinome primitif du foie (7 cas sur 32) de la cirrhose commune (12 cas sur 18) et de la splénomégalie chronique commune (22 cas sur 50).

Cette anomalie plasmatique reste contingente. Aucune corrélation ne peut lui être trouvée avec les autres signes cliniques ou paracliniques. Elle est plus accusée et plus fréquente chez les malades porteurs de splénomégalie mais elle persiste après la splénectomie.

Son explication semble devoir être cherchée dans une intervention de l'ensemble du système réticulo-endothélial.

— *Deux cas de persistance de la veine cave supérieure gauche chez des fœtus de Côte-d'Ivoire*, par A. Leguyader, J. Laffont et Ph. Breton.

©Soc.pathol.
exo

ERRATUM

Dans l'article de M. A. Aschkenasy : Quelques données récentes sur le rôle physiologique des éosinophiles, *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 4, 499-508,

page 503, ligne 18, *lire :* « activation » *au lieu de :* « inactivation » de la protéolyse.

©Soc.pathol.
exo

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE
Reconnue d'Utilité Publique

STATUTS

I. — BUT ET COMPOSITION DE L'ASSOCIATION

Article premier.

L'Association dite « Société de Pathologie Exotique » fondée le 22 janvier 1908, déclarée le 29 janvier 1908, a pour but l'étude des maladies exotiques de l'homme et des animaux, celle de l'hygiène et des mesures sanitaires destinées à empêcher l'extension des épidémies et des épizooties d'origine exotique. Les médecins, pharmaciens, vétérinaires et biologistes pourront apporter à la Société leurs travaux, envoyer tous documents ou échantillons scientifiques ; de son côté, la Société s'efforcera de leur procurer tous les renseignements qui leur seront nécessaires.

En outre, elle se tiendra à la disposition des pouvoirs publics pour leur fournir tous renseignements et toutes recommandations au sujet des maladies exotiques humaines ou animales.

La Société se mettra, en outre, en rapport avec les Sociétés de Pathologie Exotique ou de Médecine Tropicale de l'étranger, pour l'étude des mesures d'hygiène et de prophylaxie d'un intérêt général.

Sa durée est illimitée.

Elle a son siège social à Paris.

Article 2.

Moyens d'action de la Société :

La Société réunit ses Membres en séances périodiques de travail, à Paris.

La Société fait paraître périodiquement un Bulletin et, éventuellement, des suppléments.

©Soc.pathol.
exo

La Société se réserve le droit de décerner, quand elle le juge opportun, un prix qui consiste en une médaille d'or à l'effigie de son Président-Fondateur, A. LAVERAN, et, éventuellement, d'autres prix. Des bourses et fonds de missions pourront être attribués pour des recherches de pathologie exotique.

Éventuellement, des filiales, des comités locaux, des centres de documentation et de recherche pourront être créés.

Article 3.

La Société comprend des Membres et des Correspondants :

A. Des Membres de nationalité française :

1° Membres d'honneur dont le nombre maximum est fixé à 25 ;
2° Membres bienfaiteurs ;
3° Membres titulaires dont le nombre ne doit pas dépasser 200 ;
4° Membres titulaires honoraires, en nombre illimité, comprenant les Membres titulaires français, ayant 9 ans d'exercice et continuant à faire partie de la Société.

B. En raison de la nature même des relations qu'elle entretient obligatoirement avec les organismes scientifiques étrangers de même discipline, la Société peut comprendre, outre des Membres de nationalité française, des Membres ou Correspondants étrangers :

1° Membres d'honneur ;
2° Membres bienfaiteurs ;
3° Membres associés ;
4° Membres correspondants.

Le nombre des Membres d'honneur, bienfaiteurs ou associés étrangers ne peut dépasser le quart du nombre des Membres de nationalité française.

Les Membres d'honneur, bienfaiteurs, associés ou correspondants, étrangers, ne peuvent faire partie du Conseil d'Administration de la Société.

Ils sont désignés dans les mêmes conditions que les Membres de nationalité française. Ils n'ont pas voix à l'Assemblée Générale et ne peuvent en aucun cas exercer une fonction administrative au titre de la Société.

C. Pour être Membre titulaire, il faut être de nationalité française, être présenté par deux Membres de la Société et être agréé par le Conseil d'Administration.

Les Membres titulaires deviennent d'office titulaires-honoraires après neuf années d'exercice.

©Soc.pathol.
exo

Pour être Membre bienfaiteur, il faut être agréé par le Conseil d'Administration et verser une somme égale ou supérieure à dix fois la cotisation.

Le titre de Membre d'honneur peut être décerné par le Conseil d'Administration aux personnes qui rendent ou qui ont rendu des services signalés à la Société. Ce titre confère aux personnes de nationalité française qui l'ont obtenu, le droit de faire partie de l'Assemblée Générale.

D. La cotisation annuelle des Membres titulaires et titulaires-honoraires est au minimum de 25 francs. Elle peut être relevée par décision de l'Assemblée Générale jusqu'à un maximum de 75 francs. Elle peut être rachetée en versant une somme égale à vingt fois la cotisation sans pouvoir dépasser 1.500 francs.

Les Membres d'honneur et bienfaiteurs sont dispensés de cotisation.

Les Membres associés et correspondants étrangers sont également exonérés de cotisation.

Article 4.

La qualité de Membre de la Société se perd :

1° Par la démission ;

2° Par la radiation prononcée, pour non-paiement de la cotisation ou pour motifs graves, par l'Assemblée Générale sur le rapport du Conseil d'Administration, le Membre intéressé ayant été préalablement appelé à fournir ses explications.

II. — ADMINISTRATION ET FONCTIONNEMENT

Article 5.

La Société de Pathologie Exotique est administrée par un Conseil d'Administration de 12 Membres. Ces Membres sont élus au scrutin secret, pour quatre ans, par l'Assemblée Générale, et choisis dans la catégorie des Membres de nationalité française, d'honneur, titulaires ou titulaires-honoraires.

Le Conseil d'Administration comprend en outre, à titre de Membre et dans la limite totale de 24 Membres, les anciens Présidents de la Société, et les Secrétaires Généraux ayant exercé leurs fonctions pendant la durée d'un mandat complet, soit quatre années.

Tous les Membres du Conseil d'Administration doivent être de nationalité française.

En cas de vacance, le Conseil peut pourvoir provisoirement au

©Soc.pathol.
exo

remplacement de ses Membres. Il est procédé à leur remplacement définitif par la plus prochaine Assemblée générale. Les pouvoirs des Membres ainsi élus prennent fin à l'époque où devrait normalement expirer le mandat des Membres remplacés.

Le renouvellement du Conseil a lieu par moitié tous les deux ans.

Les Membres sortants sont rééligibles.

Le Conseil choisit parmi ses Membres, au scrutin secret, un bureau composé du Président, de deux Vice-Présidents, deux Secrétaires Généraux, un Trésorier-Archiviste et désigne deux Secrétaires des séances parmi les Membres titulaires ou titulaires-honoraires de la Société.

Le Bureau est élu pour deux ans, sauf le Président, les deux Secrétaires Généraux et le Trésorier-Archiviste qui sont élus pour quatre ans.

Article 6.

Le Conseil se réunit au moins une fois tous les deux mois et chaque fois qu'il est convoqué par son Président ou sur la demande du quart de ses Membres.

La présence de la moitié des Membres du Conseil d'Administration est nécessaire pour la validité des délibérations.

Il est tenu procès-verbal des séances.

Les procès-verbaux sont signés par le Président et le Secrétaire. Ils sont transcrits sans blanc ni rature, sur un registre coté et paraphé par le Préfet ou son délégué.

Article 7.

Les Membres de la Société ne peuvent recevoir aucune rétribution à raison des fonctions qui leur sont confiées.

Les fonctionnaires rétribués de la Société assistent, avec voix consultative, aux Séances de l'Assemblée Générale et du Conseil d'Administration.

Article 8.

L'Assemblée Générale de la Société comprend les Membres de nationalité française, d'honneur, titulaires et titulaires-honoraires. Elle se réunit au moins une fois par an et chaque fois qu'elle est convoquée par le Conseil d'Administration ou sur la demande du quart, au moins, de ses Membres.

Son ordre du jour est réglé par le Conseil d'Administration.

Son Bureau est celui du Conseil.

©Soc.pathol.
exo

Elle entend les rapports sur la gestion du Conseil d'Administration, sur la situation financière et morale de la Société.

Elle approuve les comptes de l'exercice clos, vote le budget de l'exercice suivant, délibère sur les questions mises à l'ordre du jour et pourvoit, s'il y a lieu, au renouvellement des Membres du Conseil d'Administration.

Le rapport annuel et les comptes sont adressés chaque année à tous les Membres de la Société.

Article 9.

Les dépenses sont ordonnancées par le Président. La Société est représentée en justice et dans tous les actes de la vie civile par le Président ou le Trésorier-Archiviste.

Le représentant de la Société doit jouir du plein exercice de ses droits civils.

Article 10.

Les délibérations du Conseil d'Administration relatives aux acquisitions, échanges et aliénations des immeubles nécessaires au but poursuivi par la Société, constitutions d'hypothèques sur lesdits immeubles, baux excédant neuf années, aliénations de biens rentrant dans la dotation et emprunts doivent être soumises à l'approbation de l'Assemblée Générale.

Article 11.

Les délibérations du Conseil d'Administration relative à l'acceptation des dons et legs ne sont valables qu'après l'approbation administrative donnée dans les conditions prévues par l'article 910 du Code civil et les articles 5 et 7 de la loi du 4 février 1901, modifiée par les décrets des 4 janvier 1949, 26 septembre 1953 et 20 mai 1955.

Les délibérations de l'Assemblée Générale relatives aux aliénations de biens mobiliers et immobiliers dépendant de la dotation, à la constitution d'hypothèques et aux emprunts, ne sont valables qu'après approbation par arrêté ministériel.

Toutefois, s'il s'agit de l'aliénation de biens mobiliers et si leur valeur n'excède pas le dixième des capitaux mobiliers compris dans la dotation, l'approbation est donnée par le Préfet.

Article 12.

Des comités locaux peuvent être créés par délibération du Conseil d'Administration approuvée par l'Assemblée Générale et notifiée au Préfet dans un délai de huitaine.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1963, 1er TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4092, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 4632. — 5-1963.

©Soc. pathol. exo

Ste Gen

T. 56 1963 Nº 2 (Mars-Avril)

AE 8° sup. 16

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : **R. DESCHIENS** ET **M. RIOU**

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

BIBL. STE GENEVIÈVE

Publication périodique bimestrielle

©Soc.pathol.
exo

Les Bulletins de la Société de Pathologie exotique paraissent 6 fois par an ; ils sont numérotés de 1 à 6.

France et Zone franc (Pays acceptant le tarif d'affranchissement intérieur français pour les périodiques)	52 F
— Belgique et Luxembourg	663 fr. b.
— Autres pays	65 F

SOMMAIRE DU NUMÉRO 2

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 97

ÉLOGE D'ÉMILE ROUBAUD, PAR C. TOUMANOFF. 99

COMMUNICATIONS 105

Giroud (P.) et Marinesco (G.). — Action de la cortisone et de l'hypophysectomie sur des lésions provoquées chez les cobayes inoculés avec *Rickettsia conori* par voie intradermique. 105

Basset (A.), Camain (R.) et Larivière (M.). — Trois cas sénégalais de phycomycose 108

Angate (Y.), Ouedraogo (H.), Diarra (S.) et Camain (R.). — Sur un cas de phycomycose en Côte-d'Ivoire. 112

Nguyên-Luu-Viên et Truong-Minh-Ky. — Nouveau cas de rhinosporidiose chez un Vietnamien. . . . 115

Gamet (A.) et Brottes (H.). — Les chromoblastomycoses au Cameroun. 117

Bard (J.) et Myogo (L.). — Note d'information sur l'*Astatoreochromis alluaudi* poisson mollusco phage utilisable dans la prophylaxie de la bilharziose 119

Lê-Van-Hoa, Duong-Hong-Mo et Nguyên-Luu-Viên. — Premier cas *de capillariose cutanée humaine* (*Discussion :* R. Deschiens) 121

Marchal (G.), Bilski-Pasquier (G.), Perles (S.) et Gentilini (M.). — Note préliminaire sur la technique de leuco-concentration appliquée à la recherche de la microfilarémie (*Discussion :* L. Brumpt). 126

Durette (M.-C.). — Remarques sur les anomalies du genre *Lagochilascaris* 129

Charmot (G.), Rigaud (J.-L.), André (L.) et Fouchet (M.). — Considérations sur l'étiologie des splénomégalies tropicales. 133

MÉMOIRES 137

Beytout (D.). — Les épisodes exanthématiques survenant chez les lépreux en traitement. 137

Mailloux (M.). — Enquête microbiologique sur les rats d'Alger. III. Présence de *Rickettsia burneti*. . 149

Lucasse (Chr.). — First isolation of West Nile Virus in Central Africa. 156

Orio (J.), Destombes (P.), Mariat (F.) et Segretain (G.). — Les mycétomes en Côte Française des Somalis. Revue de 50 cas observés entre 1954 et 1962. 161

Basset (A.), Boiron (H.), Brès (P.), Castets (M.), Basset (M.) et Moyen (E.-N.). — A propos du foyer sénégalais de syphilis endémique 173

Floch (H.), Deschiens (R.) et Le Corroller (Y.). — Sur les propriétés molluscicides du sel cuprosulfitique de Chevreul en prophylaxie des bilharzioses 182

Parent (M.). — Quelques considérations sur la biologie des mollusques de Jadotville (Katanga). . . . 189

Ho-Thi-Sang et Petithory (J.). — Techniques de concentration des microfilaires sanguicoles. 197

Gentilini (M.), Domart (A.), Brumpt (L.), Hazard (J.) et Le Quintrec (Y.). — Filariose à *Loa loa* et protéinurie 207

Doby (J.-M.), Rault (B.) et Saguez (F.). — Traitement de l'ankylostomose par cure unique d'hydroxynaphtoate de béphénium (*Discussion :* L. Brumpt) 217

Saccharin (H.), Vilar (J.-P.), Ravisse (P.) et Silverie (C. R.). — Résultats d'une enquête alimentaire dans une commune de la Guyane Française 225

Aldighieri (J.), Aldighieri (R.), Fondarai (J.) et Sautet (J.). — Interprétation mathématique simple de la sensibilité d'*Aedes aegypti* aux insecticides à base de D. D. T. 239

Quentin (J.-C.). — Description de *Cotugnia daynesi* n. sp. cestode parasite de la poule domestique à Madagascar 243

Klein (J.-M.). — Nouvelles puces (*Insecta, Siphonaptera*) de l'Iran (Deuxième communication). . . 251

Klein (J.-M.). — Nouvelles puces (*Insecta, Siphonaptera*) de l'Iran (Troisième communication). . . 262

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES 274

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE. . 274

©Soc.pathol.
exo

Cinquante-sixième année 1963 N° 2

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 13 MARS ET 17 AVRIL 1963

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 13 MARS 1963

PRÉSIDENCE DE M. M. VAUCEL

ALDIGHIERI (J.), ALDIGHIERI (R.), FONDARAI (J.) et SAUTET (J.). Interprétation mathématique simple de la sensibilité d'*Aedes aegypti* aux insecticides à base de D. D. T. — BEYTOUT (D.). Les épisodes exanthématiques survenant chez les lépreux en traitement. — CHARMOT (G.), RIGAUD (J. L.), ANDRÉ (L.) et FOUCHET (M.). Considérations sur l'étiologie des splénomégalies tropicales. — DESCHIENS (R.) et FLOCH (H.). Sur les propriétés molluscicides du sel cuprosulfitique de Chevreul en prophylaxie des bilharzioses. — DURETTE (M. C.). Remarques sur les anomalies du genre *Lagochilascaris*. — GIROUD (P.) et MARINESCO (G.). Action de la cortisone et de l'hypophysectomie sur des lésions provoquées chez les cobayes inoculés avec *Rickettsia conori* par voie intradermique. — KLEIN (J. M.). Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (Deuxième communication). — KLEIN (J. M.). Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (Troisième communication). —

©Soc.pathol.
exo

Mailloux (M.). Enquête microbiologique sur les rats d'Alger. III. Présence de *Rickettsia burneti*. — Marchal (G.). Bilski-Pasquier (G.), Perles (S.) et Gentilini (M.). Note préliminaire sur la technique de leucoconcentration appliquée à la recherche de la microfilarémie. — Quentin (J. C.). Description de *Cotugnia daynesi* n. sp., cestode parasite de la poule domestique à Madagascar.

SÉANCE DU 17 AVRIL 1963

Présidence de M. M. Vaucel

Angate (Y.), Ouedraogo (H.), Diarra (S.) et Camain (R.). Sur un cas de phycomycose en Côte d'Ivoire. — Bard (J.). Note d'information sur l'*Astatoreochromis alluaudi*, poisson molluscophage utilisable dans la prophylaxie de la bilharziose. — Basset (A.), Camain (R.) et Larivière (M.). Trois cas sénégalais de phycomycose. — Basset (A.), Boiron (H.), Bres (P.), Castets (M.), Basset (M.) et Moyen (E. N.). A propos du foyer sénégalais de syphilis endémique. — Brumpt (L. C.) et Petithory (J.). Splénomégalie dans deux cas de bilharziose vésicale : hémoglobinoses C homozygotes. — Doby (J. M.), Rault (B.) et Saguez (F.). Traitement de l'ankylostomose par cure unique d'hydroxynaphtoate de bephenium. — Domart (A.), Brumpt (L. C.), Gentilini (M.), Hazard (J.) et Le Quintrec (Y.). Filariose à *Loa loa* et protéinurie. — Gamet (A.) et Brottes (H.). Les chromoblastomycoses au Cameroun. — Ho-Thi-Sang et Petithory (J.). Techniques de concentration des microfilaires sanguicoles. — Le-Van-Hoa, Duong-Hong-Mo et Nguyen-Luu-Vien. Premier cas de capillariose cutanée humaine. — Lucasse (Chr.). First isolation of West Nile Virus in Central Africa. — Nguyen-Luu-Vien et Truong-Minh-Ky. Nouveau cas de rhinosporidiose chez un vietnamien. — Orio (J.), Destombes (P.), Mariat (F.) et Segretain (G.). Les mycétomes en Côte Française des Somalis. Revue de 50 cas observés entre 1954 et 1962. — Parent (M.). Quelques considérations sur la biologie des mollusques de Jadotville (Katanga).

©Soc.pathol.
exo

ÉLOGE D'ÉMILE ROUBAUD
(1882-1962)

La Société de Pathologie exotique a perdu Émile Roubaud. Son deuil est aussi celui de la Science internationale car avec notre ancien Président disparaît un grand pasteurien, biologiste et entomologiste de renommée mondiale.

* * *

Il est bien difficile de retracer d'une manière brève l'œuvre accomplie par E. Roubaud dont la féconde activité s'est exercée dans des domaines très variés, allant de l'entomologie médicale (tant du point de vue de la systématique que du point de vue de la biologie des insectes vulnérants transmetteurs de diverses affections dans les pays tempérés ou tropicaux) à l'entomologie générale et à la parasitologie.

C'est dès son jeune âge que E. Roubaud fut attiré par les Sciences naturelles et on sait à quelle brillante carrière le mena cette inclination, favorisée, comme il le reconnaissait volontiers, par l'influence qu'avait exercée sur lui son oncle maternel J. Poirier. Il ne devait pas suivre cependant la voie déjà tracée par ce biologiste, dont les travaux sur les mollusques et les helminthes faisaient autorité à l'époque, et son activité revêtit un caractère essentiellement pasteurien, nettement dirigé vers l'épidémiologie et la prophylaxie des affections transmises par les insectes vecteurs.

Licencié ès sciences naturelles en 1901, Agrégé des Sciences Naturelles en 1904. Roubaud commença sa formation de naturaliste sous l'égide du Professeur E. L. Bouvier, au Muséum d'Histoire Naturelle en y étudiant de petits moucherons piqueurs, les Simulies, fort peu connus alors, et il apporta dans l'étude systématique de ces insectes des précisions qui gardent actuellement toute leur valeur.

Dès ses premiers travaux il se faisait ainsi remarquer par de véritables dons d'entomologiste systématicien, mais son Maître Bouvier comprit immédiatement que son activité méritait d'être aiguillée vers d'autres problèmes, plus complexes.

Il adressa alors son élève, en 1903, au Professeur Mesnil dont le

©Soc. pathol. exo

laboratoire à l'Institut Pasteur était, dit E. Roubaud, dans son exposé de titres et travaux « la pépinière des jeunes pasteuriens coloniaux ».

C'est là que devait s'accomplir sa carrière, là que son autorite scientifique s'imposa, et c'est là encore que, devenu à son tour le Maître, il allait, à la disparition de Mesnil, former les entomologistes et les protozoologistes appelés à servir Outre-Mer.

***

E. Roubaud faisait ses débuts à ce moment de la colonisation, tant diffamée aujourd'hui, où Allemands, Anglais, Français, Portugais rivalisaient entre eux afin de préciser le rôle exact des insectes dans la transmission de nombreuses affections tropicales humaines et animales et de parvenir à protéger les populations autochtones et leurs troupeaux contre les maladies qui les décimaient.

Il devait apporter, à cet égard, une contribution exceptionnelle à la connaissance des trypanosomiases, du paludisme et de la fièvre jaune. C'est en 1906 que E. Roubaud, Membre avec G. Martin et A. Lebœuf de la « Mission d'études de la maladie du sommeil au Congo français » quitta Paris pour Brazzaville. Il y demeura jusqu'en 1908 et on sait que l'Institut Pasteur de Brazzaville créé en 1909, devait devenir le continuateur permanent de cette mission d'études dont l'initiative avait été prise par la Société de Géographie.

Le travail considérable accompli par E. Roubaud au cours de cette première mission africaine lui permit de soutenir en 1909 une thèse de doctorat ès sciences et est présenté en détail dans le rapport de la Mission d'étude édité ultérieurement.

Une autre mission africaine en compagnie de G. Bouet de 1909 à 1912, mena E. Roubaud au Sénégal, en Casamance, au Dahomey. Parcourant plusieurs milliers de kilomètres, il précisa la distribution géographique de 9 espèces de glossines et s'intéressa particulièrement aux trypanosomiases animales et à leur mode de transmission.

Dans son ensemble, l'œuvre de E. Roubaud en matière de trypanosomiase est placée sous le signe de la biologie.

A son arrivée au Congo, il étudia le problème tellement obscur à l'époque, de la transmission de la trypanosomiase et du rôle spécifique des glossines et on lui doit d'avoir reconnu, le premier, la multiplication des trypanosomes polymorphes *(T. brucei* et *T. gambiense)* dans le liquide des glandes salivaires de *G. palpalis.* Il entreprit également une étude attentive de l'anatomie et de la physiologie des glossines révélant le curieux « allaitement » intra-utérin des jeunes larves.

Observateur minutieux doué d'une grande intuition, Roubaud

©Soc.pathol.
exo

a démontré aussi qu'il existe plusieurs modalités de la transmission pour diverses espèces de trypanosomes.

C'est ainsi qu'il a établi qu'il existe chez les glossines la forme d'évolution limitée à la trompe après une multiplication intestinale et c'est le cas du *Trypanosoma congolense* ; limité uniquement à la trompe comme c'est le cas de *Trypanosoma vivax* agent de la *Souma soudanaise.*

Il démontra ainsi que le schéma général de l'évolution des trypanosomes chez les glossines qu'on aurait pu déduire des travaux de ses contemporains, n'était pas exclusif et que l'on doit à ce point de vue, envisager des modalités variées et, que l'infection des glossines par les trypanosomes et leur transmission ultérieure, n'obéit pas à une règle absolue.

Mais c'est certainement à la biologie qu'allait sa dilection particulière et c'est elle qui lui a fourni son sujet de thèse de doctorat. Dans cet ordre d'idées, on doit à E. Roubaud des acquisitions de premier ordre sur les réactions physiologiques des glossines et la détermination de leur habitat normal, sur leurs migrations saisonnières, sur les relations biogéographiques des glossines... acquisitions qui devaient servir grandement à la connaissance de l'épidémiologie (rôle des peuplements de glossines aux abords des villages et des points d'eau, contact homme-glossine) et de la prophylaxie de la trypanosomiase humaine.

C'est ainsi que la définition exacte des biotopes préférés des glossines et aussi le fait que *Glossina palpalis* craint la sécheresse de l'air, qui l'épuise et contrarie sa gestation, qui permirent de substituer à la simple notion de débroussaillement, comme mesure de lutte contre les Tsé-Tsé, « l'éclaircissement ménagé des couverts » pratique rationnelle basée sur l'étude du comportement de la mouche dans la Nature et du lieu de ponte des glossines femelles.

E. Roubaud démontrait ainsi comment la connaissance exacte du mode de vie d'un insecte pouvait contribuer à sa destruction grâce à l'application d'une méthode biologique.

* * *

C'est encore par l'observation attentive des anophèles et celle de leurs instincts diversifiés que E. Roubaud imprima sa marque dans l'étude de l'anophélisme sans paludisme qu'il explique par la déviation animale des moustiques transmetteurs.

L'absence de paludisme est alors due à l'attraction élective jouée à l'égard des anophèles par les animaux domestiques à condition toutefois qu'ils soient suffisamment nombreux et maintenus en certaines conditions de stabulation.

©Soc.pathol.
exo

E. Roubaud a toujours affirmé que ce phénomène de déviation n'était pas accidentel mais lié à l'orientation trophique propre de peuplements d'anophèles, parmi lesquels il était possible de distinguer des « races » physiologiques caractérisées par un zoophilisme plus ou moins accusé.

Cette notion ainsi établie d'abord par E. Roubaud chez *Anopheles maculipennis* dont les races peuvent être distinguées par l'aspect de leurs œufs, est aujourd'hui parfaitement admise et étendue pour diverses espèces anophéliennes de différentes régions du globe.

Erigée en doctrine, la connaissance de la déviation animale conduisait logiquement à la zooprophylaxie du paludisme et permettait d'expliquer les progrès de l'assainissement de certaines régions de paludisme endémique par l'amélioration des conditions d'élevage et de stabulation du bétail.

Mais E. Roubaud ne limita pas à ces importantes acquisitions sa contribution à l'étude du paludisme et nous lui devons, en outre, les recherches en matière de lutte contre les anophèles : lutte anti-adulte par les fumigations crésyliques bien avant l'emploi des insecticides de contact, lutte antilarvaire par l'emploi de poudre toxique (trioxyméthylène) ou avec nous de champignons pathogènes.

Les travaux de E. Roubaud sur la fièvre jaune et son vecteur *Aedes aegypti* sont peut-être moins connus. Ils sont cependant très importants.

Il a étudié notamment la biologie de l'insecte vecteur de la fièvre jaune et son travail publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur* en 1929 comporte, non seulement, ses recherches, mais aussi une technique originale, destinée à renforcer les mesures anti-larvaires courantes, permettent en provoquant, par des stimulants appropriés et entre autre l'hypochlorite de soude, l'éclosion immédiate des œufs des stégomyies afin de détruire plus facilement les larves écloses.

De ce travail, M. Roux disait qu'il l'avait lu toute la nuit avec autant d'intérêt qu'une œuvre littéraire, tellement attrayante était sa lecture, comme du reste tous les travaux qu'il a écrits.

Tels sont, dessinés à grands traits, quelques-uns parmi les travaux les plus importants d'E. Roubaud qui intéressent plus spécialement la médecine tropicale. On pourrait y joindre encore, par exemple, des recherches sur la biologie des phlébotomes ou sur le cycle évolutif de la filiaire de Médine *(Dracunculus medinensis)* chez le Cyclops, ou encore sur l'adaptation individuelle et le rythme d'alimentation des larves d'*Auchmeromya luteola*.

* * *

©Soc.pathol.
exo

Mais, à dire vrai, il n'existe guère de groupe d'insectes ou autres arthropodes d'intérêt médical ou vétérinaire dont il n'ait abordé l'étude.

C'est ainsi que le moustique banal, *Culex pipiens* a longuement retenu l'attention d'E. Roubaud à qui nous devons la différenciation pour ce moustique de deux types biologiques : *C. pipiens* anautogène rural et *C. pipiens* autogène citadin, ce dernier se développant dans les fosses septiques et les égouts des grandes collectivités et incommodant fortement les habitants. Une lutte efficace contre *C. pipiens* autogène résulta de cette différenciation.

A E. Roubaud aussi revient le mérite, grâce à ses observations minutieuses, sur le développement de *Musca domestica*, de l'institution d'une méthode efficace, dite biothermique, de destruction des larves et de prévention de pullulation des mouches, par la chaleur de fermentation dans les fumiers.

A propos des Muscidés, sa conception concernant les « diapauses » spontanées ne saurait être oubliée, non plus que la description de nouveaux flagellés parasites des mouches, ou l'étude de diverses espèces d'*Habronema* parasites des équidés transmis par les mouches.

Rappelons encore ses remarquables travaux sur la symbiose, phénomène curieux qui se relie au parasitisme vrai et à propos duquel E. Roubaud étudia chez la mouche Tsé-Tsé certains microorganismes symbiotiques héréditaires dont l'existence chez la glossine est intimement liée à son régime alimentaire hémophage.

On ne saurait, enfin, passer sous silence les travaux de zootechnie et de zoologie agricole de E. Roubaud portant notamment sur la dégénérescence, due aux insectes, des arachides au Sénégal, sur la pyrale du maïs en France ou dans d'autres pays européens.

* * *

Si dans cette relation insuffisante et brève de l'œuvre de E. Roubaud, sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir plus tard, pour rendre plus ample hommage à son activité, nous avons mis l'accent sur les travaux de portée pratique, c'est parce qu'il aimait lui-même le faire, disant, notamment, que tout en ne considérant pas la Science Appliquée comme une branche particulière de la Recherche, il estimait que la « possibilité de réaliser utilement ses découvertes ne doit jamais être perdue de vue par le chercheur ».

Et ce qui est remarquable dans l'œuvre de Roubaud, c'est justement que, sans se préoccuper d'une manière spéciale des buts pratiques, il est parvenu à les atteindre en interprétant heureusement les observations scientifiques faites sur le terrain et aussi en se

©Soc.pathol.
exo

plaçant pour l'expérimentation, autant que possible en insectarium dans les conditions les plus proches de celles de la Nature.

Un autre enseignement, et non le moindre, de la production scientifique de E. Roubaud, et il insistait lui-même sur ce point c'est que l'étude morphologique et l'identification des insectes ne représentent que les prémices du travail de l'entomologiste dont la tâche principale doit consister à observer attentivement leur comportement qui conditionne la transmission à l'homme des diverses affections.

Une grande partie de ses travaux et de ses publications est consacrée ainsi à des sujets de biologie sous des titres évocateurs « Instinct et comportement des insectes », « La vie sociale des insectes et son déterminisme », « Les aberrations de l'instinct », « Le parasitisme et ses hasards chez les Muscidés ... » pour ne citer que quelques exemples de sa féconde activité bien connue de tous les entomologistes avertis qui n'ignorent pas non plus ses remarquables travaux sur les abeilles et les insectes sociaux.

*
* *

E. Roubaud laisse derrière lui un héritage scientifique considérable et qui ne manquera pas d'avoir des développements fructueux. En effet, toutes les questions qu'il a abordées ont été traitées non seulement avec originalité de l'esprit, mais aussi avec sûreté du jugement et les conclusions qu'il a avancées et qui avaient suscité des discussions ont toujours été confirmées par la suite.

Il appartiendra à ses élèves, et ils sont nombreux, formés à son enseignement riche d'expérience personnelle et d'érudition exceptionnelle, de s'inspirer de ses recherches et de suivre la voie tracée.

Tous ressentent douloureusement la disparition de ce savant éminent mais modeste, dont la bienveillance et la bonté étaient sans bornes, et qui a porté si haut le goût et le prestige de l'Entomologie.

C'est aussi un grand vide que laisse la perte de E. Roubaud dans les Académies qui l'avaient accueilli, en hommage à l'œuvre accomplie : l'Académie des Sciences, l'Académie d'Agriculture, l'Académie des Sciences d'Outre-Mer et surtout, ici même, dans cette Société de Pathologie Exotique, dont il était Président d'Honneur après une brillante présidence effective, et qu'il honorait grandement.

Nommé Chevalier dans l'Ordre National dès son retour de mission en Afrique occidentale en 1913, E. Roubaud était Commandeur de la Légion d'Honneur, et titulaire de nombreuses décorations Étrangères.

Il s'est éteint, entouré de ses enfants, petits-enfants et de Mme Roubaud, son admirable compagne, que nous prions de bien vouloir accepter les condoléances émues de ses amis et de ses disciples.

C. Toumanoff.

©Soc.pathol.
exo

COMMUNICATIONS

ACTION DE LA CORTISONE ET DE L'HYPOPHYSECTOMIE SUR DES LÉSIONS PROVOQUÉES CHEZ LES COBAYES INOCULÉS AVEC *RICKETTSIA CONORI* PAR VOIE INTRADERMIQUE

Par Paul GIROUD et Georges MARINESCO (*)

On sait, depuis quelques années, que l'action de la cortisone se manifeste sous un double effet, tant dans la médecine expérimentale des animaux que dans la clinique humaine : un effet protecteur vis-à-vis de l'action endotoxique des bactéries et virus et un effet nocif, pro-infectieux, diminuant la résistance des sujets inoculés par les germes (1, 2, 3, 4, 6, 7, 13).

La cortisone est en mesure de gêner considérablement la mise en place des réactions vasculaires : elle diminue l'exsudation et la diapédèse des leucocytes, empêchant leur pénétration dans les foyers inflammatoires et la formation du tissu de granulation. Mais, en même temps, cet effet anti-inflammatoire peut être suivi par une action pro-infectieuse, favorisant la multiplication et la diffusion des germes, s'ils ne sont pas neutralisés par l'action des substances spécifiques (anticorps, antibiotiques).

De même, les animaux hypophysectomisés deviennent anormalement sensibles aux infections (5, 9, 10, 12). Les sujets qui souffrent d'un mauvais fonctionnement de l'hypophyse (maladie de Simmond, nains hypophysaires, etc.), sont, en règle générale, moins résistants aux infections que les sujets normaux. L'hypophysectomie provoquerait une involution modérée de la moelle osseuse, diminuant, par là même, le nombre des leucocytes circulants. Le pouvoir phagocytaire des leucocytes et des cellules du système réticulo-endothélien (pour les grains d'amidon et pour l'encre de Chine) serait diminué chez le chien et le rat privés d'hypophyse (2, 11). Le rat hypophysectomisé résisterait moins bien à la tuberculose (8).

Dans les recherches que nous allons présenter nous avons constaté des modifications des réactions locales et générales à l'inoculation

(*) Séance du 13 mars 1963.

©Soc.pathol.
exo

intradermique de *Rickettsia conori* chez les cobayes hypophysectomisés ou traités par la cortisone.

Seize cobayes ont été inoculés par voie intradermique avec une suspension de *Rickettsia conori* (souche Y 9) en culture sur l'œuf embryonné (œuf n° 30.075, octobre 1957) 0 g. 80 dans 16 ml. d'eau physiologique ; dans 3 régions distinctes, et en diverses quantités (0 ml. 5 ; 0 ml. 2 ; 0 ml. 1), 4 de ces cobayes ont été, trois semaines avant, hypophysectomisés dans le laboratoire central de l'Hôpital Claude-Bernard (M. J. Reilly) ; ces animaux ont été maintenus au chaud (29°) et ont été injectés chaque jour par voie sous-cutanée avec 5 ml. du mélange suivant : sérum salé physiologique : 2 ml., sérum glucosé à 50 0/00 : 3 ml. ; du lait sucré et de la salade ont été chaque jour ajoutés à l'alimentation de ces animaux. Quatre autres cobayes ont été préparés par l'administration sous-cutanée de 5 mg. de cortisone par jour, pendant 4 jours. Les 4 derniers cobayes, inoculés par la suspension seule de *Rickettsia conori* forment le lot témoin.

Tous les animaux ont été chaque jour minutieusement observés du point de vue de la réactivité locale (caractères anatomo-cliniques et dimensions des lésions cutanées) et de la réactivité générale (température, poids, résistance, anticorps).

Du point de vue de la réactivité locale, nous avons constaté chez les témoins inoculés uniquement avec *Rickettsia conori*, des processus inflammatoires érythémato-nodulaires intenses et à divers degrés suivant la quantité de rickettsies introduite dans le derme. Les réactions inflammatoires des animaux cortisonés ou hypophysectomisés ont été beaucoup moins intenses, mais chez les cobayes privés d'hypophyse le nodule central évolue lentement vers une nécrose importante avec des sphacèles et un de ces animaux fait une éruption érythémato-maculeuse généralisée. L'étude microscopique des lésions tégumentaires montre l'absence presque totale des infiltrats leucocytaires et du tissu de granulation chez les animaux traités par la cortisone ; la même observation, chez les animaux hypophysectomisés et, en plus, la présence d'importantes lésions de dégénérescence nécrotique avec une pullulation des rickettsies plus évidente que chez les cobayes traités par la cortisone.

Du point de vue de la réactivité générale, nous avons observé : une légère atténuation de la fièvre chez les animaux traités par la cortisone et chez les animaux privés d'hypophyse : une baisse progressive du poids des témoins, tandis que chez les animaux cortisonés ou hypophysectomisés leur poids monte toujours : une diminution légère de la résistance des animaux traités par la cortisone ou privés d'hypophyse (létalité nulle chez les témoins : 1 mort sur 4 animaux inoculés dans les lots des cobayes traités par la cortisone ou hypo-

©Soc.pathol.
exo

physectomisés) ; enfin, l'apparition des anticorps agglutinants vis-à-vis de la *Rickettsia conori* ne se fait que tardivement, à partir du 26e jour, chez les animaux hypophysectomisés ou traités par la cortisone tandis que chez le groupe témoin, l'apparition de ces anticorps est déjà notée au 12e jour de l'inoculation du produit virulent et en même temps dans des taux parfois assez hauts : 1/80.

On constate une atténuation des réactions locales et générales (dimensions et caractères des processus tégumentaires, fièvre, genèse des anticorps) tant chez les animaux privés d'hypophyse que chez les animaux traités par la cortisone. Chez les cobayes hypophysectomisés les nodules tégumentaires formés après l'inoculation intradermique de la *Rickettsia conori* évoluent vers une nécrose importante comme le chancre d'inoculation boutonneux de l'homme.

Il résulte de ces recherches que le traitement par la cortisone ou l'hypophysectomie peuvent diminuer les réactions inflammatoires générales et locales, ainsi que la résistance des cobayes inoculés avec *Rickettsia conori* qui n'ont pas reçu d'antibiotique, mais on ne peut pas empêcher l'évolution nocive du processus infectieux.

Institut Pasteur, Paris.
Institut d'Infra-microbiologie, Bucarest.

SUMMARY

Action of cortisone and hypophysectomy on lesions induced in guinea-pigs by intradermal inoculation of « Rickettsia conori ».

Treatment with cortisone, or hypophysectomy, may reduce systemic or local inflammatory reactions and resistance of guinea pigs inoculated with *R. conori*, when the animals have received no antibiotics, but the harmful course of the infectious process cannot be prevented.

BIBLIOGRAPHIE

1. AIKAVA (J. K.) et HARREL (G. T.). — *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., 1953, **82**, 698.
2. DELAUNAY (A.), CHEDID (L.) et HENON (M.). — *Thérapie*, 1956, **3**, 445.
3. GIROUD (P.) et ROGER (F.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, **48**, 581.
4. JACKSON (E. B.) et SMADEL (J. E.). — *J. Immunol.*, 1951, **66**, 621.
5. PERLA (D.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1936, **34**, 751.
6. POLLARD (M.) et WILSON (B. R.). — *Tex. Rep. Biol. Méd.*, 1955, **13**, 126.
7. SCHMELEVA (E. I.). — *J. Mikrob. Epidem. Immunol.*, 1959, **11**, 77.
8. STEINBACH (M. M.), DUCA (C. J.) et MOLOMUT (N.). — *Am. Rev. Tuberc.*, 1944, **49**, 105.

©Soc.pathol.
exo

9. Taubenhaus (J.) et Antonin (S.). — *J. Lab. Clin. Med.*, 1950, **36**, 17.
10. Taubenhaus (J.), Morton (F.) et Taylor (J.). — *Endocrinology*, 1952, **51**, 183.
11. Timiras (P. S.). — *Acta endocrinol.*, suppl. 11, 1953.
12. Tonutti (E.) et Fetzer (S.). — *Münch. Med. Wschr.*, 1952, **94**, 216.
13. Wittmire et Downs cités par Sarrasin (A.) et coll. dans *La Revue du Praticien*, 1960, 10-29, 3187.

TROIS CAS SÉNÉGALAIS DE PHYCOMYCOSE

Par A. BASSET, R. CAMAIN et M. LARIVIÈRE (*)

Les premières descriptions de phycomycose ont été données en Indonésie par Lie Kian Joe et coll. (1) mais cette affection n'est pas inconnue sur le continent africain ou successivement Jeliffe (2), Wilson (3) et Blaché (4) en ont rapporté des observations.

Les trois cas sénégalais ici décrits viennent élargir le domaine de cette affection à l'Afrique de l'Ouest.

Tous trois ont posé des problèmes diagnostique qui ont été initialement mal résolus, l'étiologie réelle n'étant que rétrospectivement rétablie.

Observation I. — M. N'D... âgé de 44 ans, de race noire, cultivateur Sérère, sans antécédents notables, a été hospitalisé dans le service de Dermatologie de Dakar le 23 avril 1959 pour tuméfaction du massif facial. Cette dernière a débuté 4 mois auparavant, au niveau de la région molaire gauche ; elle s'accompagnait d'une hémicéphalée homologue. Rapidement elle a envahi la lèvre supérieure, le nez puis le front (fig. 1).

A l'examen on constate aussi bien de face que de profil une déformation importante du visage : cette tuméfaction est dermo-hypodermique, dure, élastique, douloureuse, ne prenant pas le godet, l'épiderme qui la recouvre est lisse, tendu, mais non modifié ; les plans musculaires sous-jacents ne paraissent pas atteints. Ses limites sont irrégulières et l'on perçoit nettement à la périphérie des nodules polycycliques. L'examen endonasal montre la présence de nodules mal limités à l'intérieur des fosses nasales et la radiographie révèle l'extension de ce processus au niveau du sinus maxillaire gauche et des cellules ethmoïdales (Professeur J. Reynaud).

L'état général est respecté, le malade est apyrétique, seule persiste une céphalée tenace.

Les examens complémentaires n'apportent que peu de renseignements :

— Hémogramme sensiblement normal hormis une éosinophilie à 10 0/0.
— Sérologie cardiolipidique et test de Nelson négatifs.
— Absence de microfilaires dans le sang.
— Notons la présence d'œufs d'ankylostomes dans les selles, d'un staphylocoque pathogène et d'un *proteus* dans les fosses nasales, constatations relativement banales en milieu africain.

(*) Séance du 17 avril 1963.

©Soc.pathol.
exo

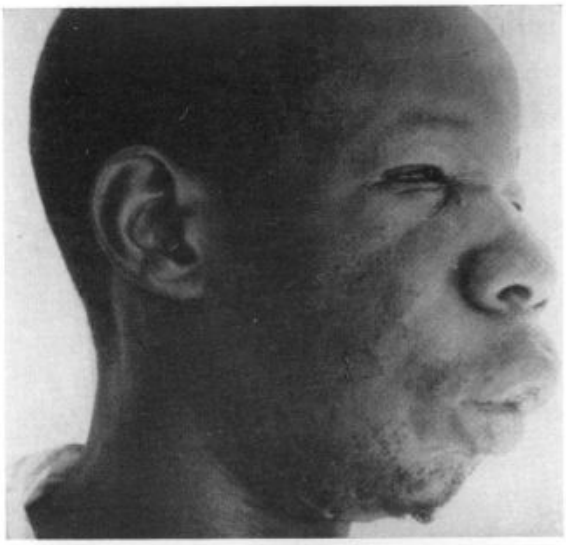




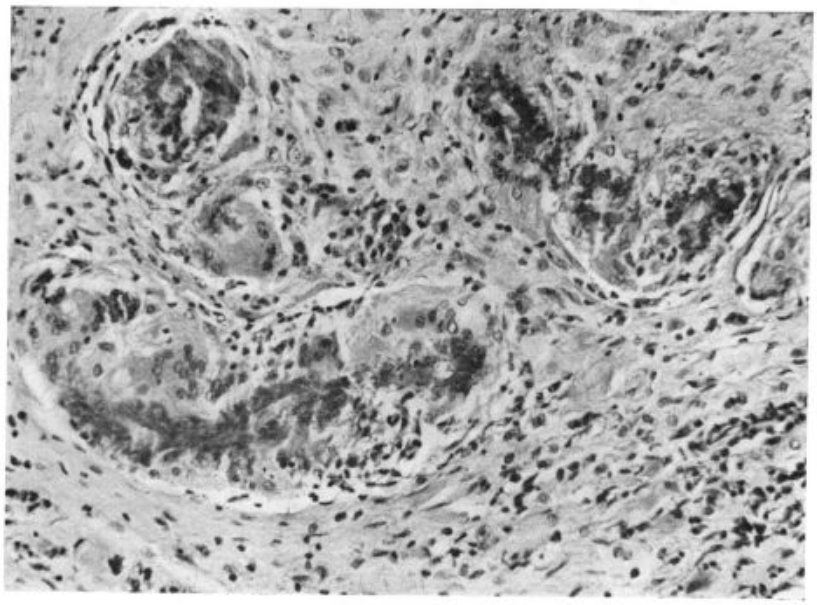
Fig. 1. — Dermo-hypodermite phycomycosique de la face.

OBSERVATION I. — MOR N'D... Homme Ouoloff de 44 ans.

Fig. 2. — Dermo-hypodermite phycomycosique du membre supérieur avec œdème généralisé de la face.

OBSERVATION II. — B... Femme Sérère de 24 ans.

©Soc.pathol.
exo



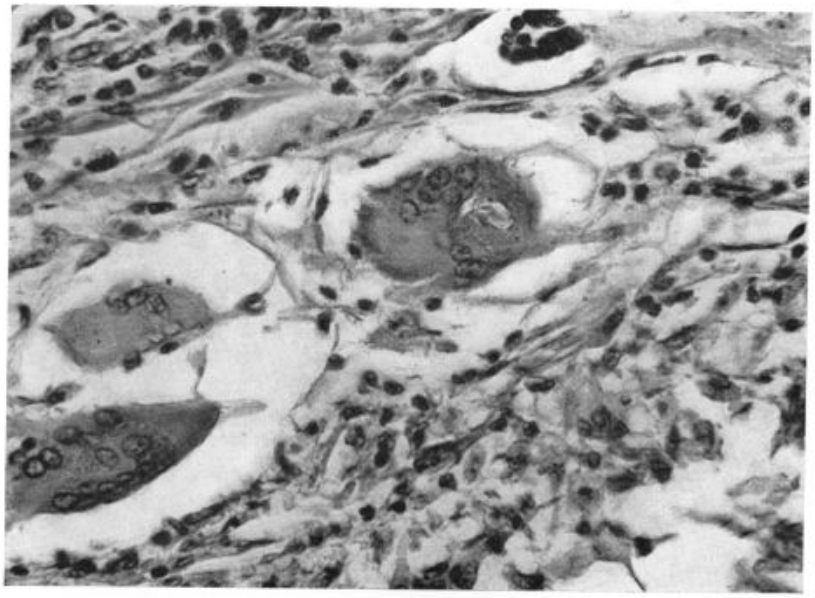


Fig. 1.

MON N'D.... Homme Ouoloff de 44 ans.
Dermo-hypodermite parasitaire. Nodule hypodermique de la lèvre. Hemalun-éosine, moyen grossissement.
Tissu de sclérose inflammatoire avec cellules réactionnelles polymorphes et nombreux plasmodes géants disposés autour des débris tubuleux, marginés par une zone de nécrose oxyphile et de diamètre moyen de 7 μ.

Fig. 2.

B... JOSÉPHINE, femme Sérère de 24 ans. Dermo-hypodermite phycomycosique. Nodule hypodermique de la face postéro-externe du bras. Hémalun-éosine, fort grossissement.
Dans le tissu de sclérose inflammatoire se voient, à côté de lymphocytes, d'histiocytes, de plasmocytes et d'éosinocytes, de nombreux plasmodes géants renfermant pour certains, comme celui du centre de ce cliché, des débris parasitaires.

©Soc.pathol.
exo

L'examen histologique révèle l'existence en région dermo-hypodermique d'un tissu de granulation peuplé d'éléments inflammatoires polymorphes, lymphocytes, histiocytes, plasmocytes, et surtout très nombreux polynucléaires éosinophiles et multiples plasmodes géants ces derniers envacuolant des corps étrangers mal identifiables. Ces corps étrangers souvent altérés, parfois entourés d'une zone de nécrose fibrinoïde, sont tubuleux, d'un diamètre de 7 μ et faute d'interprétation valable sont en raison de la forte réaction à éosinocytes, considérés comme des vestiges de némathelminthes !

Devant les caractères évolutifs de l'affection, apparition de nouveaux nodules, extension du processus à tout le front, exacerbation de la céphalée, nous instituons un traitement comportant du 30 avril au 20 mai 1959 :

— antibiotiques : 1 million de bipénicilline ;
— antiparasitaires : hétrazan, 4 comprimés de 0 g. 10 ;
— delta-cortisone, 30 mg.

Ce traitement stoppe indubitablement l'affection et une nouvelle biopsie montre un aspect histologique superposable à celui du premier examen.

Encouragés par ces premiers résultats nous faisons deux nouvelles cures identiques, mais de 10 jours seulement, l'une en juin et l'autre en juillet et le malade quitte le service apparemment guéri le 30 juillet 1959.

Observation II. — B... J... âgée de 24 ans, de race noire Sérère, employée dans la riziculture dans le sud du Sénégal, mariée, un enfant, entre dans le service de Dermatologie de Dakar le 3 octobre 1959 pour des tuméfactions de la face et du membre supérieur gauche. Celles-ci se sont installées rapidement il y a 4 ans en 1955 ; depuis elles n'ont pas évolué mais ont résisté à diverses tentatives thérapeutiques. A l'examen on constate un œdème de toute la face, avec un nodule distinct de 30 mm. de diamètre au niveau de la pommette droite. Le bras gauche est déformé (fig. 2) par des tuméfactions irrégulières : une très volumineuse au 1/3 supérieur du bras, une autre au niveau du coude dont elle limite les mouvements, une troisième à la face dorsale de la main gauche. Ce sont des nodules durs, élastiques, irréguliers, indolores, dermo-hypodermiques.

L'état général est parfaitement conservé, les examens complémentaires donnent pour la plupart des renseignements négatifs (B.-W. —, cuti —). Notons simplement une éosinophilie oscillant entre 10 et 15 0/0 et quelques œufs d'ankylostomes dans les selles.

Deux biopsies dont l'une portait sur un gros nodule hypodermique du bras ont offert à la coupe des aspects identiques à ceux observés dans le cas n° 1 ; devant l'incertitude diagnostique où l'on se trouvait, encore impressionnés par l'œdème qui rappelait l'éléphantiasis filarien, par l'importance de la polyéosinophilie, le même diagnostic (*perseverare diabolicum !*) de vestiges helminthiques (*larva migrans* ?) était porté.

Le 3 décembre, nous avons recours à la thérapeutique qui nous a réussi dans la première observation, mais sans antibiotique :

— Delta-cortisone, 30 mg. les premiers jours puis 15 mg.
— Hétrazan, 4 comprimés par jour pendant 1 mois.

Ce traitement amène une amélioration notable mais incomplète et nous poursuivons la delta-cortisone à la dose de 10 mg. pendant encore 3 mois en y associant 10 jours par mois une cure d'hétrazan.

Les résultats thérapeutiques sont satisfaisants : le poignet et le coude

©Soc.pathol.
exo

sont entièrement libérés, l'œdème de la face a disparu, il reste cependant de petites zones d'induration au niveau de la pommette de la joue droite et au 1/3 supérieur du bras gauche. Comme la malade commence à manifester quelques signes de cortisonisme, nous jugeons plus prudent de suspendre toutes les thérapeutiques.

Un an plus tard en décembre 1960, bon état avec néanmoins persistance des petites zones indurées.

Observation III. — La jeune K... M'B..., de race noire, Sérère, nous est amenée en consultation le 16 octobre 1959 pour des tuméfactions du bras gauche et de la région scapulaire en tous points comparables à celles de notre malade B... S.. hospitalisée à la même époque dans notre service et les examens complémentaires ont donné des renseignements comparables :

— Éosinophilie modérée aux environs de 15 0/0.
— Dans les selles, nombreux œufs d'ascaris et quelques œufs d'ankylostomes et de tricocéphales.
— BW, Mantoux, négatifs.

La biopsie a confirmé le diagnostic :

« Fragment dermo-hypodermique très épaissi par une sclérose dense, collagène, métachromatique ou bleu de toluidine et parsemé de nodules inflammatoires histiocytaires et épithélioïdes entouré de polynucléaires éosinophiles pouvant contenir quelques cellules géantes.

Cet aspect de dermo-hypodermite inflammatoire et dégénérative semble devoir s'expliquer par la présence de débris parasitaires au sein des nodules cellulaires (Professeur Agrégé C. Richir). »

Cette observation diffère des deux précédentes par quelques points particuliers :

1) le très mauvais état général de cette enfant véritablement cachectique qui ne s'est pas améliorée en milieu hospitalier malgré une bonne hygiène alimentaire, l'apparition de poussées aiguës douloureuses et fébriles avec forte réaction ganglionnaire axillaire ;

2) l'échec relatif du traitement hétrazan-corticoïde qui a guéri rapidement la localisation scapulaire, mais n'a pas eu d'effets sur les nodules du bras ; des cures réitérées d'antibiotiques n'ont pas eu plus de succès ;

3) le pronostic sévère : cette enfant ayant quitté l'hôpital le 16 juin 1960, est morte 1 mois plus tard dans sa famille sans que l'on puisse faire de vérification anatomique.

Commentaire

De ces trois observations se dégagent des caractères identiques :

A) *Cliniquement* : infiltrations dermo-hypodermiques faites de nodules volumineux étalés, mal limités, irréguliers, durs et élastiques, plus ou moins noyés dans un œdème inflammatoire de voisinage. Ces nodules ont une topographie régionale mais peuvent s'accompagner de localisations à distance comme dans les cas II et III.

©Soc.pathol.
exo

B) *Histologiquement :* détection dans l'hypoderme d'une réaction scléro-inflammatoire spécifique avec participation de lympho-plasmocytes, d'histiocytes, d'*éosinocytes* et de cellules plasmodiales de type Langhans, ces dernières étant vues en attitude de macrophagie et renfermant des débris de parasites.

C) *L'agent causal* de cette réaction tissulaire n'a été que secondairement reconnu. L'importance énorme prise par les polynucléaires éosinophiles parmi les cellules réactionnelles, a tout d'abord incité à le considérer comme un parasite helminthique.

Il a fallu acquérir notion du cloisonnement des filaments tubuleux et surtout de leur bifurcation pour voir en eux des éléments fungiques.

Quand cette erreur apparut les malades avaient quitté l'hôpital et des cultures ne pouvaient être tentées. Seule B... J... (cas nº 2) revue avec un recul de deux ans a été l'objet d'une biopsie ultérieure avec tentative de culture, mais l'analyse histologique ne montrait plus qu'un tissu de sclérose et aucun champignon ne poussa.

La morphologie des éléments fungiques et le type de réaction associée permettent de les rapporter avec vraisembance à *Basidiobolus ranarum*.

D) Sur le plan *épidémiologique* il convient de remarquer que nos trois malades sont des Sérères qui habitent la région du Sénégal située au Sud de Dakar.

E) Du point de vue *thérapeutique*, il est très difficile de juger de l'efficacité des drogues utilisées.

Le cas nº 2 était bénin et pouvait fort bien guérir spontanément ; le cas nº 3 était très sévère surtout du fait de l'état cachectique de la petite malade, et l'issue fatale était d'emblée à redouter ; le cas nº 1 par contre a sûrement bénéficié du traitement cortisoné qui a fait fondre ses infiltrats et soulagé très rapidement les énormes œdèmes de la face et des muqueuses naso-pharyngées qui représentaient une complication grave de l'affection. Dans l'état actuel des choses, nous associerons bien sûr ce traitement cortisoné à un traitement antifungique tel que l'amphotéricine B.

Résumé

Trois observations de phycomycose sont rapportées. Elles étaient observées chez des Sérères habitant le Sénégal (au Sud de Dakar). L'agent en cause, non cultivé, était vraisemblablement *B. ranarum*.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Three cases of phycomycosis in Senegal.

The three cases reported increase the field of phycomycosis in Western Africa. They were observed in Serere people, living in Senegal south of Dakar. Although the pathogenic agent could not be cultivated, histopathologic studies showed that it belonged to the species *Basidiobolus ranarum*.

Chaire de Dermatologie de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Dakar.
Institut Pasteur de Dakar.

BIBLIOGRAPHIE

1. LIE-KIAN-JOE, NJO-INJO-TJOEI-ENG, POHAN (A.) et VAN DER MEULEN (H.). — *Basidiobolus ranarum* as a cause of subcutaneous mycosis in Indonesia. *A. M. A. Arch. Derm.*, 1956, **74**, 378.
2. JELIFFE (D.), BURKITT (D.), O'CONOR (G. T.) et BEAVER (P. C.). — Subcutaneous phycomycosis in an East African Child. *J. Pediat.*, 1961, **59**, 124.
3. WILSON (A. M. M.). — Two phycomycetes isolated from subcutaneous phycomycosis in Uganda. *Nature* (Lond.), 1961, **191**, 612.
4. BLACHE (R.), DESTOMBES (P.) et NAZIMOFF (O.). — Nouvelles Mycoses sous-cutanées au Sud-Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, n° 1, 56-63.

SUR UN CAS DE PHYCOMYCOSE EN COTE-D'IVOIRE

Par Y. ANGATE, H. OUEDRAOGO, S. DIARRA et R. CAMAIN (*)

Depuis la description princeps de LIE KIAN JOE et coll. de cas humains de phycomycose (1), l'existence de cette affection a été reconnue en Afrique où BLACHÉ et coll. (2), JELIFFE et coll. (3) et WILSON (4) en ont signalé de nouveaux cas.

En Afrique francophone occidentale et équatoriale, et en dehors du cas de BLACHÉ, nous avons connaissance pour les avoir étudiés personnellement ou avoir eu la bonne fortune d'en voir les préparations histologiques de quatre autres cas encore inédits (**).

(*) Séance du 17 avril 1963.

(**) Il s'agit de trois cas dakarois de A. Basset (5), deux, intéressant le membre supérieur, un, très sévère par ses manifestations inflammatoires faciales, et d'un cas de Gamet au Cameroun à symptomatologie cervico-dorsale bruyante.

©Soc.pathol.
exo

L'observation suivante moins spectaculaire que d'autres, vient cependant affirmer la présence de l'affection en Côte-d'Ivoire.

— L'enfant Eyobié Kanzié fille âgée de 10 ans, originaire de Haute-Volta mais ayant toujours vécu en Basse Côte-d'Ivoire, est admise à l'Hôpital Central d'Abidjan le 26 juillet 1962 pour tuméfaction du moignon de l'épaule gauche évoluant depuis 7 mois.

L'affection a débuté par une tuméfaction sous-mamelonnaire externe droite de la taille d'une noisette qui aurait disparu. Mais ensuite est apparue une infiltration de l'épaule gauche qui n'a cessé de se développer en épaisseur et en étendue.

A l'examen, on note une infiltration indolore ligneuse, cartonnée, luisante de l'épaule intéressant :

a) en dehors : la région deltoïdienne et pectorale externe,
b) en arrière : la fosse sus-épineuse et la base du cou.

Il existe des adénopathies axillaires bilatérales. Il s'agit de ganglions de tailles variables, durs, mobiles, surtout importants à droite ; l'articulation scapulo-humérale gauche n'est pas touchée, les mouvements étant possibles et sans limitation aucune. Aucune anomalie osseuse radiologiquement décelable.

L'atteinte de l'épaule et du 1/3 supérieur du bras gauche contraste nettement avec l'intégrité de l'épaule opposée qui garde une consistance et une morphologie normales. L'état général est bon.

Les examens de laboratoire sont normaux, en particulier BW négatif, hémogramme normal. Une biopsie cutanée profonde est alors pratiquée et permet de reconnaître l'existence d'une phycomycose typique avec tissu de granulation riche en polyéosinos et plasmodes géants renfermant des éléments fungiques plus ou moins altérés. Malgré l'absence de culture, la morphologie des éléments fungiques et plus encore la forte réaction à polyéosinophiles permettent de les rapporter avec vraisemblance à *Basidiobolus ranarum*.

Évolution. — A la date du 10 novembre 1962, on constate qu'il se dessine une évolution favorable en ce sens que la lésion diffuse se localise. Alors qu'une régression du placard se précise, on note l'individualisation de nodules dont l'un plus net se situe à la face postéro-externe du bras.

Aucun traitement particulier n'a été institué si ce n'est une antibiothérapie de routine et de courte durée (pénicilline-streptomycine). A partir du 13 novembre 1962 on envisage une ionisation iodurée (Docteur Lami). A la date du 2 janvier 1962 ont été pratiquées neuf séances d'ionisation iodurée de la face postéro-externe du bras à raison d'une séance tous les deux jours.

Après ces neuf séances, on a dû interrompre la physiothérapie

©Soc.pathol.
exo

à cause d'une brûlure locale. Mais on a traité une lésion plus haut située par six séances d'ionisation iodurée et on envisage maintenant une ionisation iodurée alternative des deux régions déjà ionisées.

Actuellement la régression des nodules est indiscutable mais il est difficile d'affirmer que celle-ci est due au traitement étant donné qu'avant les séances d'ionisation, les lésions importantes initialement observées avaient fondu spontanément.

Ce nouveau cas de phycomycose s'avère donc tout à fait classique dans sa symptomatologie et dans son évolution, il vient simplement compléter les notions de pathologie géographique de l'affection.

SUMMARY

A case of phycomycosis in Ivory Coast.

The symptoms and pathology of this new case were painless, ligneous and shining infiltration of the left shoulder extending to the deltoid and external pectoral region, supra spinalis fossa and base of the neck. There existed bilateral axillar adenopathia. A skin biopsy showed the existence of a typical phycomycosis, with granulation tissue rich in giant plasmodes containing fungi elements and eosinophil polymorphonuclear cells. The treatment was a routine antibiotherapy (penicillin, streptomycin) and an iodide ionization, which ended in regression of the nodules, although it be impossible to affirm that this regression is actually due to the treatment.

Hôpital de Treicheville (Côte-d'Ivoire).
Institut Pasteur de Dakar.

BIBLIOGRAPHIE

1. LIE-KIAN-JOE, NJO-INJO-TJOEI-ENG, POHAN (A.) et VAN DER MEULEN (H.). — *Basidiobolus ranarum* as a cause of subcutaneous mycosis in Indonesia. *A. M. A. Arch. Derm.*, 1956, **74**, 378.
2. BLACHE (R.), DESTOMBES (P.) et NAZIMOFF (O.). — Nouvelles Mycoses sous-cutanées au Sud-Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, nº 1, 56-63.
3. JELIFFE (D.), BURKITT (D.), O'CONNOR (G. T.) and BEAVER (P. C.). — Subcutaneous phycomycosis in an East African Child. *J. Pediat.*, 1961, **59**, 124.
4. WILSON (A. M. M.). — Two phycomycetes isolated from subcutaneous phycomycosis in Uganda. *Nature* (Lond.), 1961, **191**, 612.
5. BASSET (A.), CAMAIN (R.) et LARIVIÈRE (M.). — Trois cas Sénégalais de Phycomycose. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**.

©Soc.pathol.
exo

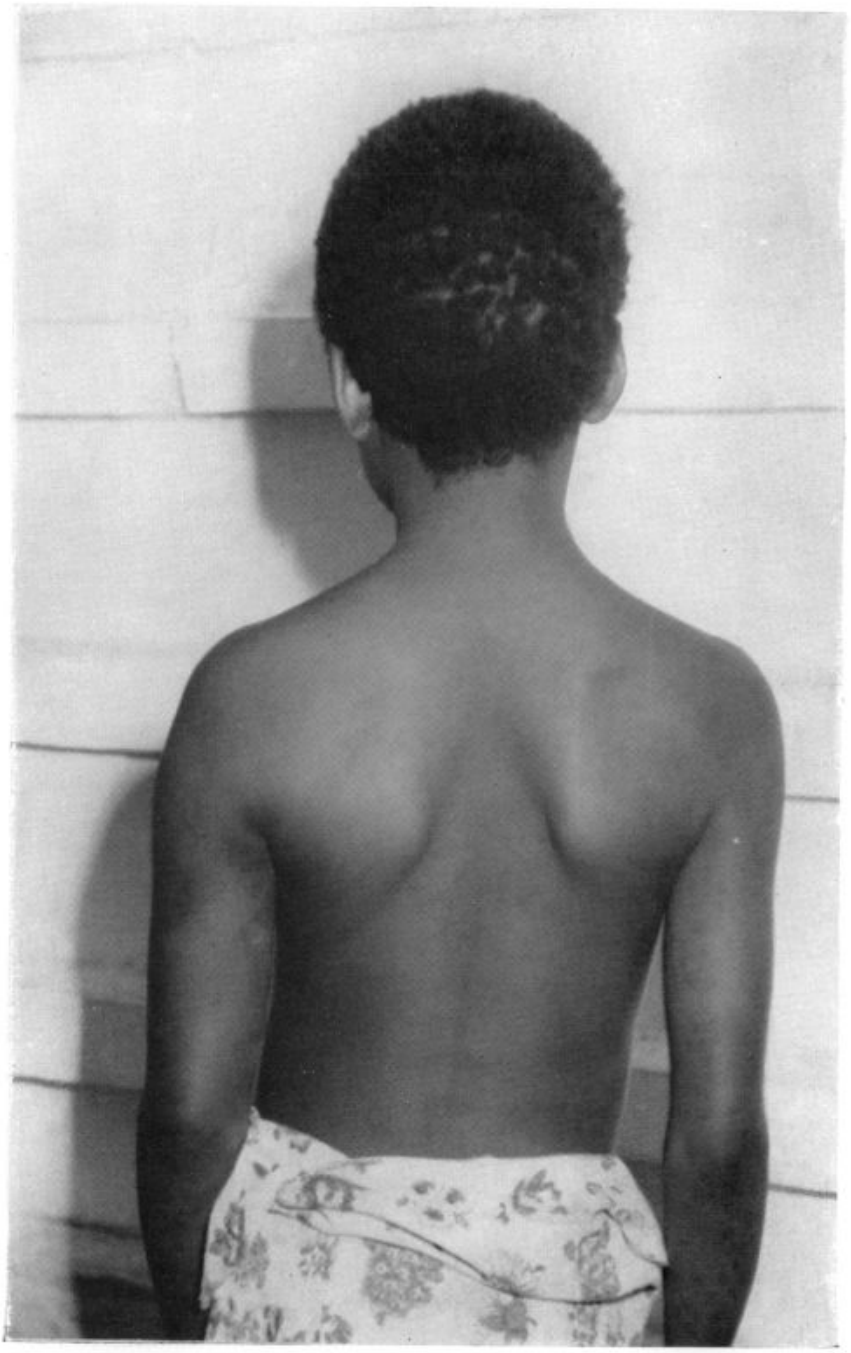


Fig. 1. — Phycomycose à localisation brachio-scapulaire. Le cliché du dos montre l'œdème du bras et de l'épaule gauches et le cliché de profil gauche au verso montre que cet œdème épargne l'avant-bras et la main.

©Soc.pathol.
exo

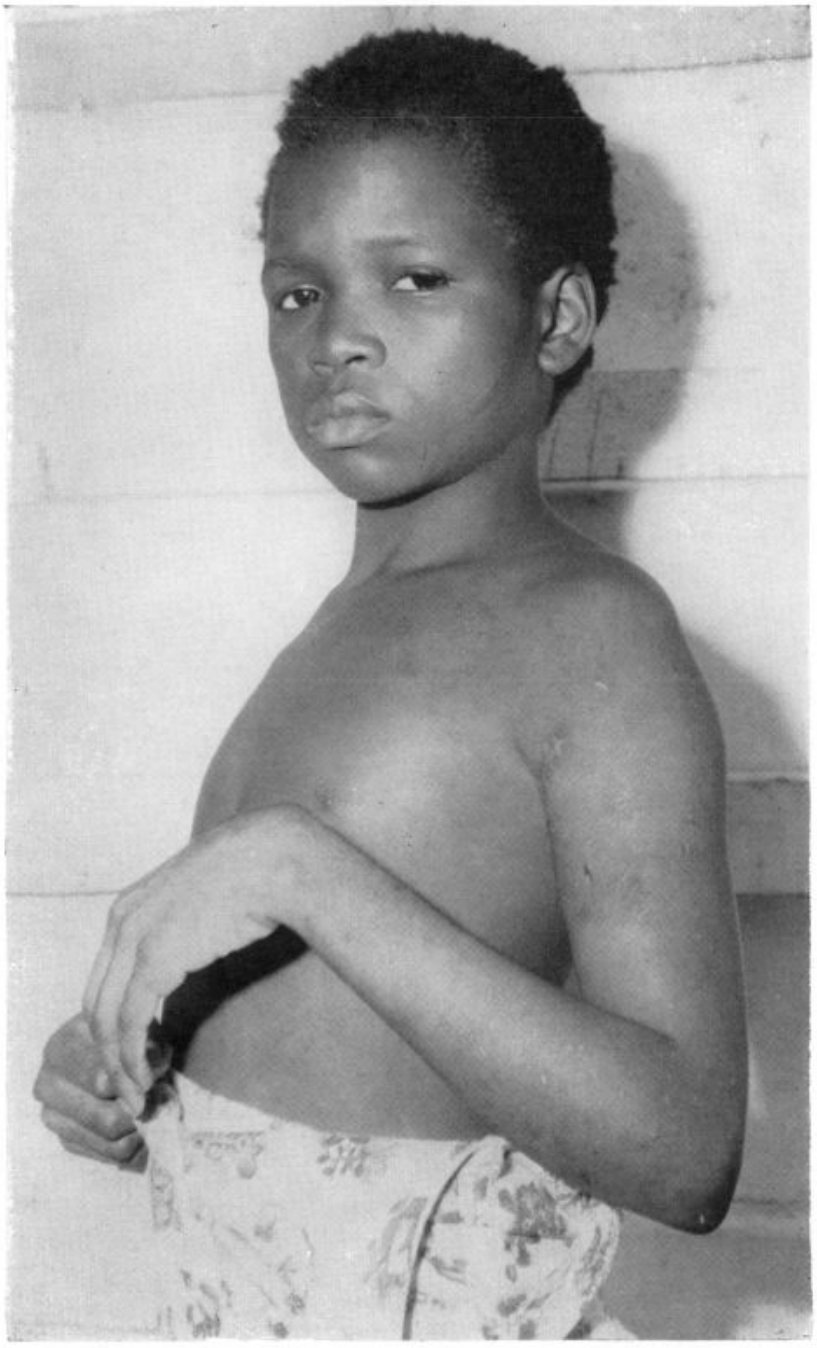


Fig. 2. — Phycomycose à localisation brachio-scapulaire.

©Soc.pathol.
exo

NOUVEAU CAS DE RHINOSPORIDIOSE CHEZ UN VIETNAMIEN

Par NGUYEN-LUU-VIEN et TRUONG-MINH-KY (*)

En 1955, J. P. Fernand et P. Destombes (1) ont signalé le premier cas de rhinosporidiose au Viet-nam chez un Indien de Pondichéry immigré à Saigon. En 1957 B. Duperrat et R. Netter (2) ont publié deux nouveaux cas dont l'un chez un Indien immigré et dont l'autre chez un Vietnamien autochtone de 47 ans n'ayant jamais quitté le pays. C'était le premier cas vietnamien signalé dans la littérature.

En 1958, Nguyen-Van-Ai et coll. (3) ont signalé deux autres cas, tous deux vietnamiens dont l'un a été revu en 1959 porteur de lésions cutanées et osseuses par Nguyen-Van-Ai, Nguyen-Van-Ut et l'un de nous (4) (5).

Nous rapportons aujourd'hui un nouveau cas vietnamien pour montrer que l'affection existe authentiquement au Sud Viet-nam au moins dans les zones de rizières. En effet si la province d'origine des deux premiers cas vietnamiens n'a pas été précisée, dans le 3e cas le malade est un originaire de la province de Rach-Gia, au Sud-Ouest du Sud Viet-nam. Le malade du cas présent est également originaire de la même région.

***

V. V. M..., 25 ans, cultivateur, originaire de la province de Ba-Xuyên, village de Vinh-Quoi (ce village faisait partie auparavant de la province de Rach-Gia) est entré dans le Service d'Oto-Rhino-laryngologique le 17-3-1962 pour épistaxis et obstruction nasale.

Le début apparent de l'affection remonte à environ 3 ans.

Aucun membre de la famille du malade ne présente de telle affection. Originaire de Ba-Xuyên, il est de race vietnamienne et déclare qu'aucun de ses parents n'est de race hindoue ou cambodgienne.

Malgré la répétition de ses épistaxis, le malade présente encore un bon état général avec une voix sensiblement normale.

La rhinoscopie antérieure révèle des fosses nasales quasi normales avec un peu de sécrétions mucoséreuses. Après cocaïnisation de la fosse nasale droite, on aperçoit une masse irrégulière, de couleur rouge charnue, d'aspect vallonné siégeant dans le nasopharynx et obstruant presque tout l'orifice choanal droit. La partie postérieure de la fosse nasale gauche n'est pas encore touchée. L'examen de la cavité buccale et de l'oropharynx ne révèle rien d'anormal.

(*) Séance du 17 avril 1963.

©Soc.pathol.
exo

La rhinoscopie postérieure nous permet de retrouver la tumeur précitée sous forme d'une masse de la grosseur d'une cerise occupant la moitié droite du cavum, de forme irrégulière, de couleur rouge violacé, de surface vallonnée saignant au contact.

Rien à signaler à la laryngoscopie. L'examen de l'appareil auriculaire montre une légère hypoacousie de transmission droite sans bourdonnement d'oreille. L'exploration des différentes aires ganglionnaires du cou ne révèle pas de ganglion palpable.

Nous avons fait un examen soigneux de la peau et des os : aucune anomalie n'a pu être décelée en dehors de la tumeur nasopharyngée.

L'examen histopathologique (N° K-455 du 24-3-1962) d'une biopsie de la tumeur donne le diagnostic de rhinosporidiose en montrant dans le chorion fortement congestionné et granulomateux riche en néovaisseaux et éléments inflammatoires banaux, de très nombreux sporanges caractéristiques remplis de milliers de spores.

Le malade est opéré le 16-4-1962. Hémorragie très abondante nécessitant la ligature de la carotide externe droite. Soins post-opératoires : transfusion sanguine de 150 ml. 3 jours de suite. Cicatrisation cutanée assez lente.

Le malade est mis exéat le 25-5-1962 avec un bon état général, une bonne cicatrisation cutanée et un cavum libre. Depuis ce temps, nous n'avons plus d'occasion de le revoir.

Résumé

La rhinosporidiose existe authentiquement au Sud Viet-nam, au moins jusqu'ici dans les régions de rizières. Les auteurs en rapportent un nouveau cas chez un Vietnamien autochtone n'ayant jamais quitté le pays.

Summary

A further case of rhinosporidiosis in a Vietnamese.

Vietnam is contaminated by rhinosporidiosis in river areas. The case reported is that of a patient from South-Western Vietnam.

Laboratoire d'Histopathologie
de l'Institut Pasteur de Saigon
et Service O.-R.-L. de l'Hôpital Préfectoral à Saigon.

Bibliographie

1. Fernand (J. P.) et Destombes (P.). — Premier cas de rhinosporidiose au Viet-nam. *La Presse Médicale*, 1955, **63**, 30, 635.
2. Duperrat (B.) et Netter (R.). — Rhinosporidiose. *Sem. Hôp. Paris*, 1957, **33**, 2973-2974.
3. Nguyen-Van-Ai, Phan-Ngoc-Duong et Nguyen-Tri-Loc. — Deux cas de rhinosporidiose chez des Vietnamiens. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 314-315.

©Soc.pathol.
exo

4. NGUYEN-VAN-AI, NGUYEN-TRI-LOC, NGUYEN-VAN-UT et TRAN-NGOC-NINH. — Mycétome rhino-sporidien avec ostéite. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 2, 140-142.
5. NGUYEN-VAN-UT, NGUYEN-VAN-AI, NGUYEN-TRI-LOC, NGUYEN-LUU-VIEN et TRAN-NGOC-NINH. — Un cas de rhinosporidiose nasale, cutanée et osseuse. *La Presse Médicale*, 1959, **67**, 55, 2073-2075.
6. PHAM-NGOC-DUC. — *Thèse de Saigon*, 1958.
7. OPPERMANN (A.), VERMEIL (CL.), DELAGE (J.) et LANTIN (R.). — La rhinosporidiose nasale. *Ann. Anat. Path.*, 1961, **6**, 2, 265-270.

LES CHROMOBLASTOMYCOSES AU CAMEROUN

Par A. GAMET et H. BROTTES (*)

En 1946 CAMPOURCY a publié dans le *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* l'observation d'un malade pour lequel il concluait : « Nous croyons pouvoir rattacher cette mycose à la chromoblastomycose ou plutôt chromomycose décrite sous des noms divers et que LANGERON appelle *Phialophora* ». C'était le premier cas dépisté au Cameroun.

Depuis cette date aucune autre communication n'avait été faite sur ce sujet. L'affection était-elle exceptionnelle au Cameroun, alors qu'elle a donné lieu à maintes publications dans les deux Congos ? A notre avis il est fort probable que de nombreux cas n'ont pas été diagnostiqués.

En effet cinq malades ont été dépistés grâce à l'examen histologique en l'espace de dix mois. Tous provenaient de la région forestière du Sud-Cameroun. Chaque fois la biopsie chirurgicale avait été pratiquée après les diagnostics les plus divers : épithélioma, dermatoses, éléphantiasis ulcéré, lésions verruqueuses ulcérées, etc. Aucun praticien n'avait pensé à l'étiologie mycosique.

En février 1962, une biopsie nous est adressée. Elle a été pratiquée sur des « lésions psoriasiformes du genou » chez une femme de 40 ans.

En mars 1962, nous recevons un prélèvement effectué sur des « lésions verruqueuses en placards au niveau de la jambe » chez une femme.

En mai 1962, une biopsie est pratiquée chez une autre femme présentant des lésions identiques.

Pour ces trois malades l'examen histologique a donné le diagnostic exact, en mettant en évidence la présence de cellules fumagoïdes dans les plasmodes d'un granulome polymorphe. Un des prélèvements

(*) Séance du 17 avril 1963.

©Soc.pathol.
exo

mis en culture en tubes de gélose Sabouraud avec ou sans actidione a permis d'isoler le champignon. L'identification faite par le service de Mycologie de l'Institut Pasteur de Paris a précisé qu'il s'agissait de *Phialophora pedrosoi*.

Aucun traitement n'a pu être pratiqué, ces trois malades ayant disparu immédiatement après la biopsie.

En juillet 1962, un nouveau prélèvement nous est adressé. Il a été fait au niveau d'une lésion végétante non ulcérée du dos du pied, de la dimension d'une paume de main. Cette fois encore, c'est l'examen histologique qui a signé le diagnostic, et la mise en culture a permis d'isoler une deuxième souche de *Phialophora pedrosoi*, confirmée par l'Institut Pasteur de Paris. La lésion étant peu étendue, bien circonscrite, l'ablation en masse au bistouri électrique a pu être réalisée, et fut suivie de greffes cutanées. La cicatrisation a été rapide, et malgré l'absence de tout traitement médicamenteux, il semble que la guérison soit acquise, puisque la malade revue six mois plus tard ne présentait aucune récidive.

En novembre 1962, il s'agissait cette fois d'un homme de 65 ans qui présentait des lésions verruqueuses non ulcérées, avec modification de la pigmentation, au niveau de la cheville et de la partie inférieure de la jambe droite. L'examen histologique donne la même réponse que pour les cas précédents, et la culture permet d'isoler une troisième souche de *Phialophora pedrosoi*. L'étendue des lésions ne permet pas de pratiquer un traitement chirurgical. On entreprend un traitement par perfusions d'amphothéricine B. Les trois premières sont parfaitement tolérées, mais le malade disparaît après la quatrième, apparemment mécontent de la lenteur d'une telle thérapeutique.

Voici donc cinq cas de chromoblastomycose dépistés en dix mois grâce à des prélèvements que les praticiens ont bien voulu nous adresser pour confirmation de diagnostics divers, toujours très éloignés de l'étiologie mycosique réelle. Cette affection n'est donc pas une rareté dans la région forestière du Cameroun, au Sud et à l'Est de la Capitale, Yaoundé. Il était bon d'attirer l'attention des praticiens du territoire sur une entité nosologique qui, apparemment ne leur était pas très familière.

Summary

Chromoblastomycosis in Cameroun.

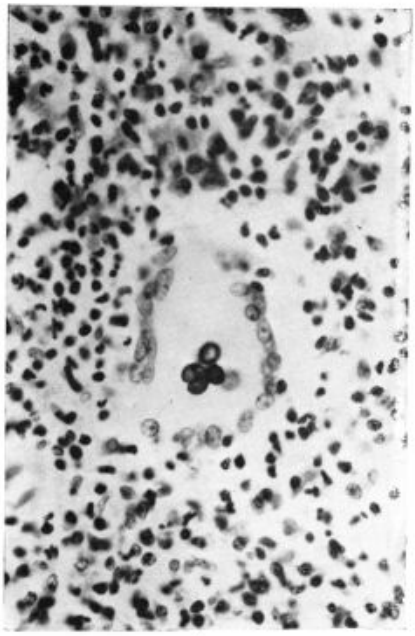
Five cases of chromoblastomycosis have been found within ten months in the forest area south and west of Yaounde. The authors point out the importance and relative frequency of this disease

©Soc.pathol.
exo

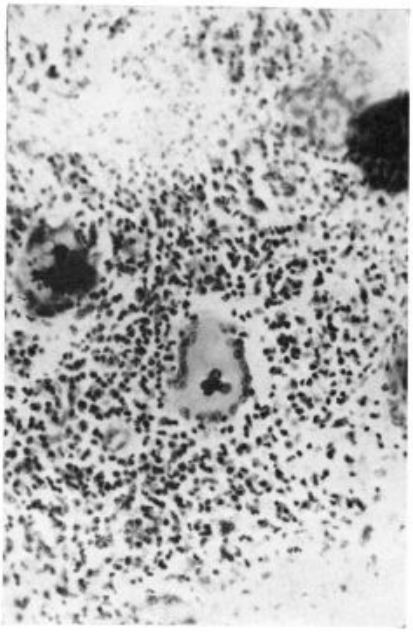


Fig. 1. — Lésions correspondant à des chromoblastomycoses.

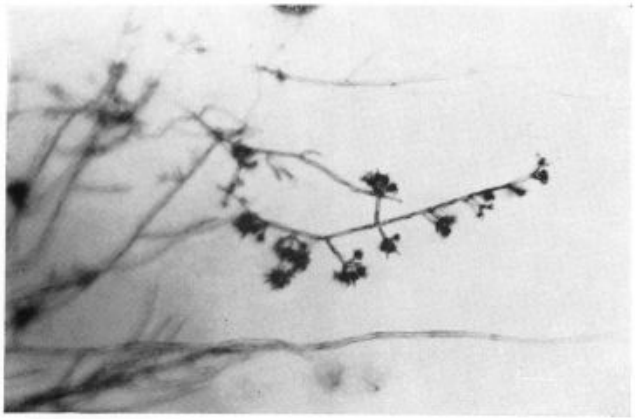
©Soc.pathol.
exo



1



2



3

Fig. 1 et 2. — Lésions microscopiques de chromoblastomycoses.
Fig. 3. — Culture de *Phialophora pedrosoi*.

©Soc.pathol.
exo

in Cameroun. The strains of *Phialophora pedrosoi* isolated were preserved in the Pasteur Institute.

Institut Pasteur du Cameroun.

BIBLIOGRAPHIE

CAMPOURCY (A.). — Chromoblastomycose au Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1947, **40**, 252-253.

HEULS (J.) et ORIO (J.). — Premier cas de chromoblastomycose en Afrique équatoriale française avec isolement de la souche. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 887-893.

BRYGOO (E. R.) et SEGRETAIN (G.). — Étude clinique épidémiologique et mycologique de la chromoblastomycose à Madagascar. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 443-475.

NOTE D'INFORMATION SUR *L'ASTATOREOCHROMIS ALLUAUDI* POISSON MOLLUSCOPHAGE UTILISABLE DANS LA PROPHYLAXIE DE LA BILHARZIOSE

Par J. BARD et L. MVOGO (*)

Depuis le 25 septembre 1962, date à laquelle les premières observations sur ce *Cichlidae* malacophage importé de l'Ouganda ont été faites, les études se sont poursuivies sur les poissons nés à la Station Centrale de Pisciculture de Yaoundé.

Les *Astatoreochromis alluaudi*, au nombre de 72, ont été mis le 8 janvier 1963 dans un bassin de 85 m.³ ainsi que 25 géniteurs et 1.550 alevins de *Tilapia nilotica* à cette date, les *Astatoreochromis alluaudi*, nés à Yaoundé, à partir de la souche ougandaise étaient âgés de 4 mois environ.

Au moment de la charge, les mollusques *(Biomphalaria cameronensis* et *Limnaea africana)* tapissaient les parois internes du bassin ainsi que ses installations en ciment, immergées.

Cet essai avait pour but principal de savoir si l'*Astatoreochromis alluaudi* pouvait s'associer avec le *Tilapia nilotica* sans gêne pour ce dernier poisson.

Le 21 mars 1963, le bassin a été vidangé, c'est-à-dire 6 mois environ après la naissance de jeunes *Astatoreochromis alluaudi*. Le produit de cette vidange se composait comme suit :

— 69 *Astatoreochromis* de 6 mois pesant en moyenne 25 g.,
— 25 *Tilapia nilotica* géniteurs pesant en moyenne 150 g.,

(*) Séance du 17 avril 1963.

©Soc.pathol.
exo

— 1.550 *Tilapia nilotica* gros alevins pesant en moyenne 50 g.,

— 3.000 *Tilapia nilotica* + *Astatoreochromis* le tout alevins (avec environ un dixième d'*Astatoreochromis*) pesant en moyenne 2 g.

Pas de mollusque dans tout le bassin de 85 m² malgré des recherches minutieuses faites par 3 agents, juste après la vidange ; pas même trace de coquille.

Par contre, le bassin témoin alimenté dans les mêmes conditions que celui où l'essai des *Astatoreochromis* a été effectué, mais chargé de *Tilapia nilotica* seulement, est couvert de mollusques non seulement sur ses parois intérieures et celles des installations en ciment, mais encore sur les plantes immergées et les débris des végétaux flottants.

Il résulte de nos constatations que :

L'*Astatoreochromis alluaudi* dans le cadre de la pisciculture est mature à l'âge de 6 mois environ ;

l'*Astatoreochromis* fait bon ménage avec le *Tilapia nilotica*, donc, en principe avec tout poisson non carnassier ;

l'*Astatoreochromis alluaudi* est un poisson malacophage.

Conclusions

La destruction des mollusques, hôtes intermédiaires des Trématodes par les *Astatoreochromis alluaudi* est certaine mais dépend du nombre de poissons à l'unité de surface.

Il est reconnu en médecine que le seul moyen d'enrayer les Schistosomes (la bilharziose sur toutes ses formes) est la destruction totale des mollusques vecteurs. La pisciculture de l'*Astatoreochromis alluaudi* à des fins prophylactiques mérite d'être soutenue ; cette méthode naturelle de destruction des mollusques doit être considérée.

L'élevage de ces poissons pourrait éventuellement être recommandé en association avec celui du *Tilapia nilotica* dans toutes les régions du Cameroun et en particulier dans celles où la bilharziose sévit.

A titre préventif, ce *Cichlidae* malacophage pourrait être déversé dans les cours d'eau naturels.

Summary

Note on a malacophagous fish, with a view to bilharziosis prophylaxis.

A fish from the Tanganyka lake, *Astatoreochromis alluaudi*, electively feeding on molluscs, proved very useful in bilharziosis prophylaxis : it destroys bilharziosis vectors which infest certain pisciculture ponds in the Yaounde area in Cameroun.

Direction des Eaux et Forêts, Yaoundé, Cameroun.

©Soc.pathol.
exo

PREMIER CAS DE CAPILLARIOSE CUTANÉE HUMAINE

Par LÊ-VAN-HOA, DUONG-HONG-MO et NGUYÊN-LUU-VIÊN (*)

L'étude des *Capillaria*, parasites de divers organes des mammifères et des oiseaux, peut être intéressante en pathologie humaine, car il existe souvent des espèces qui infestent accidentellement l'homme. Nous citons pour mémoire *Capillaria hepatica* (BANCROFT, 1893) (1), parasites des rongeurs, capables de déterminer des abcès hépatiques et *Capillaria aerophila* (CREPLIN, 1893) (1), parasites des carnivores, dont les œufs ont été trouvés chez un russe, par SKRJABIN en 1939.

La capillariose cutanée est plutôt rare et encore mal connue. Jusqu'à ces jours, elle n'a été observée qu'une fois chez un primate, *Maccaccus (M.) rhesus* en 1922 (3) ; celle que nous avons pu étudier semble donc être le premier cas humain à signaler. Il est remarquable de constater que les nématodes qui ont été récoltés à Saigon cette année (1963) chez un parachutiste et font l'objet de cette note, présentent la même morphologie décrite chez *Capillaria cutanea* (SWIFT, BOOTS et MILLER, 1922) parasite du primate (3).

Le malade T. P... parachutiste de son état, nous a été envoyé par le Docteur CAO-XUAN-AN, de l'Hôpital Công-Hoà à Saigon.

Il souffre de lésions cutanées qui se présentent sous l'aspect de galeries creusées dans l'épiderme, visibles à l'œil nu et siégeant à la main, au pied gauche et au scrotum.

A la main et au scrotum (fig. 1 A et B), la galerie est d'une longueur de 3 cm. environ, mais au pied elle atteint presque la longueur du bord interne pour venir contourner le talon. Le sujet se plaint d'un prurit intense au niveau de la partie terminale de la galerie, là où creuse le parasite.

Au début, ce fut donc le diagnostic de myiase cutanée qui était posé jusqu'au moment où nous avons isolé un nématode et non une larve d'arthropode.

Le malade déclare qu'il y a 2 mois, au cours d'un saut en parachute, il était tombé dans une broussaille et a eu le corps couvert d'égratignures dues aux épines. Au bout de quelques jours, ces plaies multiples ont suppuré et ont rapidement guéri par un traitement aux antibiotiques. Mais une semaine après, apparaissent les galeries et le prurit. Celles-ci se prolongeant peu à peu, le malade en a retiré quelques parasites qu'il a jetés malheureusement. Nous n'avons pu isoler que 3 nématodes du scrotum et du pied.

L'examen des selles et des urines n'a rien d'anormal.

Nous avons débarrassé le malade de ses parasites et l'avons suivi pendant quelque temps après. Actuellement, il se porte bien et n'a plus de prurit.

(*) Séance du 17 avril 1963.

©Soc.pathol.
exo

Identification du parasite

Matériel étudié. — L'identification suivante porte sur une femelle en bon état et deux longs fragments de sexe femelle récoltés le 11 janvier 1963, à l'Institut Pasteur de Saigon.

Description. — Le corps filiforme est muni de deux bandes bacillaires s'élargissant d'avant en arrière et formées d'épines chitinoïdes de la couche sous-cuticulaire (fig. 2, D). La femelle en entier atteint 23 mm. de long. La largeur prise à la partie œsophagienne est de 0 mm. 06 et de 0 mm. 08, celle du milieu de la partie postérieure 0 mm. 14. L'œsophage mesure 3 mm. 65 de long sur 0 mm. 2 de large (préœsophage 0 mm. 01 sur 7 μ). Il atteint donc un sixième de la longueur du corps. Les cellules œsophagiennes sont alignées un peu irrégulièrement. L'anneau nerveux se trouve à 0 mm. 07 de l'extrémité antérieure (fragment du 2e spécimen = longueur 13 mm., œsophage 4 mm. 5). La bouche est simple. Il existe une expansion cuticulaire à l'extrémité céphalique et péribuccale, de 35 μ de long sur 0 mm. 01 de large (fig. 2, E) (sur le 2e spécimen, cette expansion est moins accentuée). L'intestin mesure 0 mm. 05 de large, l'anus est terminal. L'extrémité caudale n'est pas obtuse, mais se rétrécit en pointe mousse (fig. 2, C).

L'ovaire unique, massif, prend naissance approximativement à 0 mm. 05 de l'extrémité postérieure. Il se dirige d'arrière en avant sur un trajet de 1 mm. 7 environ et se termine par l'oviducte. Ce dernier large de 28 μ contourne en arrière de l'ovaire. Il nous est impossible de bien suivre son trajet. L'utérus, rempli d'œufs, occupe presque toute la largeur du corps et mesure environ 18 mm. Il se termine par un vagin à paroi musculeuse et irrégulière, de 0 mm. 17 de long sur 0 mm. 06 de large. Il est assez difficile de délimiter l'utérus et le vagin. La vulve se situe tout près de la terminaison œsophagienne. Les deux lèvres, peu distinctes, ne sont pas proéminentes. L'ouverture vulvaire, de forme ovalaire, a son diamètre transversal de 0 mm. 04 (fig. 2, A et B). Il existe un appendice membraneux protractile.

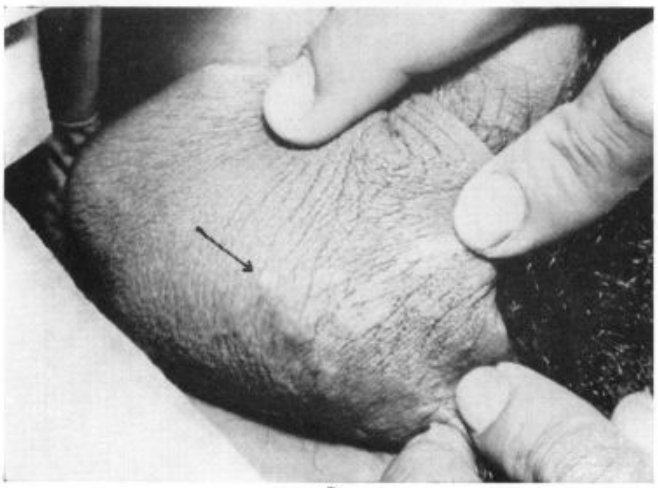
Les œufs embryonnés, à coque épaisse, lisse et transparente ont deux bouchons polaires peu marqués à leur extrémité. Ceux qui sont dans le spécimen en entier mesurent 69 μ de long sur 49 μ de large, 65 μ sur 41 μ et 64 μ sur 47 μ ; la coque atteint 7 à 8 μ d'épaisseur (fig. 2, G et F) (œufs dans le fragment du 2e spécimen (fig. 2, H), 0 mm. 07 sur 41 μ, 67 μ sur 43 μ ; épaisseur de la coque 5 μ en moyenne). Il existe donc une certaine variabilité de taille et de morphologie des œufs.

Discussion. — La capillariose cutanée est un fait assez rare.

©Soc.pathol.
exo

A





B

Fig. 1.

A. — Galerie au niveau de l'espace interdigital, lieu de biopsie.
B. — Scrotum, fin de galerie, lieu d'isolement du parasite.

©Soc.pathol.
exo

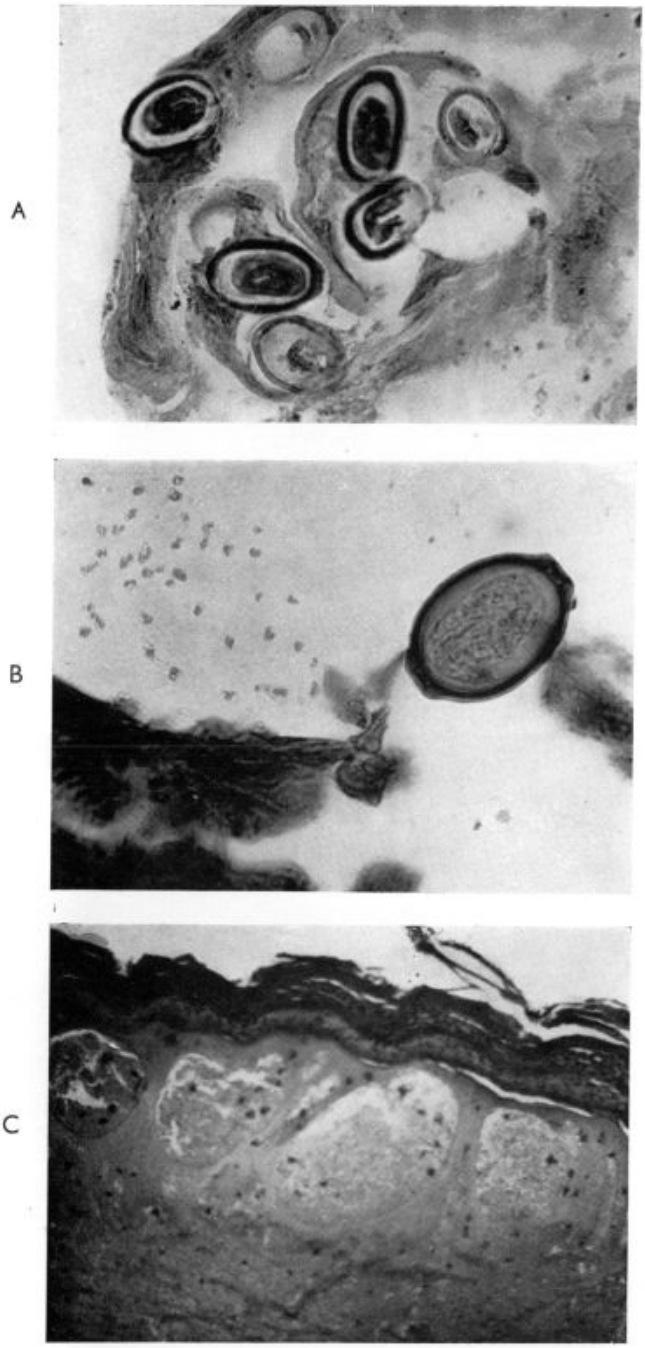


Fig. 3.

A. — Un groupe d'œufs souvent embryonnés, dans les squames et la couche cornée ; Gr. : × 280.
B. — Détail d'un œuf mûr ; Gr. : × 420.
C. — Quatre logettes intra-épithéliales à bords nets, remplies d'hématies et de polynucléaires ; Gr. : × 28.

©Soc.pathol.
exo

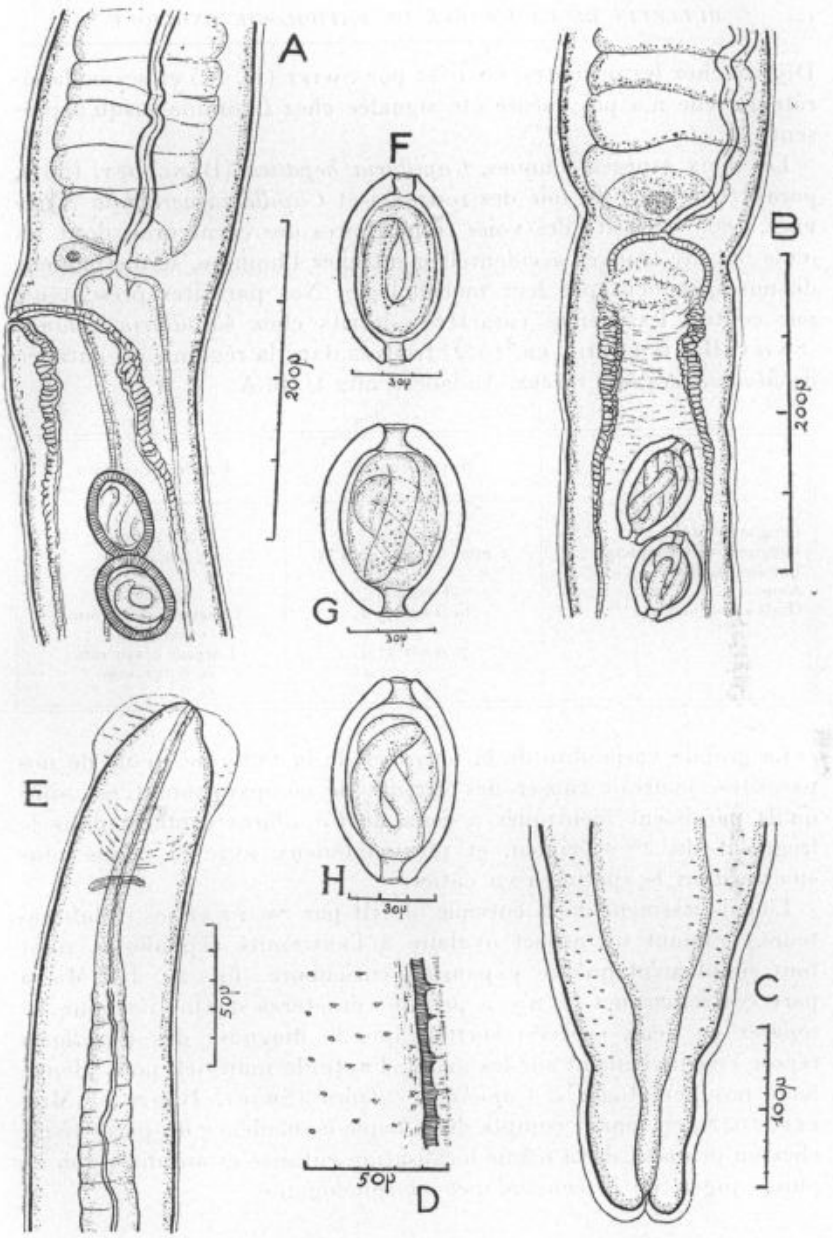


Fig. 2. — *Capillaria cutanea.*

A. — Femelle, région vulvaire, vue latérale.
B. — Femelle, région vulvaire, vue ventrale.
C. — Femelle, bourse caudale, vue ventrale.
D. — Femelle, détails de la bande bacillaire.
E. — Femelle, extrémité antérieure vue latérale.
F. — Œuf embryonné.
G. — Œuf embryonné, se trouvant près de la région vaginale.
H. — Œuf embryonné dans le fragment du 2e spécimen.

©Soc.pathol.
exo

Décrite chez les primates, en 1922 par SWIFT (H. F.) et ses collaborateurs, elle n'a pas encore été signalée chez l'homme jusqu'à présent.

Les deux espèces connues, *Capillaria hepatica* (BANCROFT, 1893), parasite habituel du foie des rongeurs et *Capillaria aerophila* (CREPLIN, 1893) parasite des voies respiratoires des carnivores, dont les œufs ont été trouvés accidentellement chez l'homme, se distinguent de nos spécimens par leur morphologie. Nos parasites présentent, par contre, les mêmes caractères décrits chez *Capillaria cutanea* (SWIFT, BOOTS et MILLER, 1922) trouvés dans la région sous-cutanée de *Maccaccus (M.) rhesus*, Audebert, aux U. S. A.

	Nos spécimens	*Capillaria cutanea*
Longueur totale.	23 mm.	22 à 24 mm.
Longueur de l'œsophage . .	3 mm. 65 et 4 mm. 5	3,7 à 4 mm.
Bandes bacillaires	+	+
Anus.	Terminal	terminal
Œufs embryonnés	69 μ sur 49 μ	Longueur 0,067 mm et 0,07mm.
	70 μ sur 41 μ	Largeur 0,040 mm et 0,042 mm.

La grande variabilité de la forme et de la taille des œufs de nos parasites, pourrait causer des erreurs de comparaison. C'est ainsi qu'ils paraissent identiques à ceux de *Capillaria cutanea*, dans le fragment du 2e spécimen, et plus globuleux avec la coque plus épaisse dans le spécimen en entier.

L'épaississement de la cuticule, décrit par SWIFT et ses collaborateurs, donnant un aspect ovalaire à l'extrémité céphalique, n'est tout simplement qu'une expansion cuticulaire (fig. 11, E). Mis à part ces remarques, il n'y a pas de caractères distinctifs pour les séparer en deux espèces, surtout que le diagnose des *Capillaria* repose essentiellement sur les mâles. Faute de matériel, nous identifions nos nématodes à *Capillaria cutanea* (SWIFT, BOOTS et MILLER, 1922), en tenant compte de la triple coïncidence du parasitisme chez un primate, de la même localisation cutanée et autant qu'on en puisse juger, de la concordance morphologique.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Une première biopsie cutanée, faite à l'extrémité d'un sillon au niveau de la main, montre dans les couches superficielles du corps muqueux et dans la couche cornée la présence de plusieurs œufs

©Soc.pathol.
exo

dont les dimensions correspondent à ceux décrits précédemment (fig. 3, A et B).

Une autre biopsie plus profonde et faite à l'autre extrémité du même sillon, au niveau de la main, montre plusieurs logettes creusées en plein corps muqueux de Malpighi. Elles sont souvent taillées à l'emporte-pièce et contiennent des hématies, des lymphocytes, des polynucléaires et aussi de rares cellules épithéliales, mais pas de corps parasitaires ni d'œufs de parasites (fig. 3, C).

Résumé

A l'Institut Pasteur de Saigon, nous avons pu isoler 3 nématodes, de la région sous-cutanée d'un malade atteint de dermatose parasitaire, avec des lésions sous forme de galeries au niveau de la main, du pied gauche et du scrotum. Il s'agit de trois *Capillaria* femelles, identifiées à *Capillaria cutanea* (Swift, Boots et Miller, 1922) parasite de la région sous-cutanée de *Maccacus (M.) rhesus* aux U. S. A.

La biopsie cutanée révèle des œufs embryonnés de *Capillaria* au niveau du corps muqueux et de la couche cornée. Une autre coupe montre la présence des logettes en plein corps muqueux de Malpighi.

Summary

First case of human skin-capillariosis.

For the first time in Vietnam, the authors observed in man the presence of *Capillaria cutanea*, a Nematode parasiting the skin of certain monkeys *(Macacus rhesus)*. Skin lesions under the form of inflammatory galleries dug into the epidermis and always superficial (Malpighi's mucous corpuscles, corneous layer) were noted. Cure was obtained by means of antibiotics and mechanical worms extraction.

Laboratoires de Microbiologie Animale,
de Parasitologie et d'Histopathologie
de l'Institut Pasteur de Saigon.

Nous tenons à remercier M. Alain Chabaud, Professeur au Muséum d'Histoire Naturelle à Paris, des références bibliographiques qu'il nous a communiquées.

(*Ce travail a été réalisé sous la direction de* M. Nguyen-Van-Ai, Directeur Général de l'Institut Pasteur du Viet-nam).

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Brumpt (E.). — Précis de Parasitologie, 5e édition, 1949, **1**, 1-1042, pl. I-IV.
2. Teixeira de Freitas (J. F.) et Lent (H.). — Estudo Sobre os *Capillariinae* de Mammiferos *(Nematoda, Trichuroidea)*. *Mem. Inst. Os. Cruz*, 1936, **31**, 85-160, pl. I-XVI.
3. Swift (H. F.), Boots (R. H.) et Miller (C. P.). — A cutaneous nematode infection in monkeys. *Journ. exp. Med.*, 1922, **35**, 599-620, fig. 1-31.

Discussion.

R. Deschiens. — Le document présenté relatif à la capillariose cutanée humaine est particulièrement intéressant. Les Nématodes du genre *Capillaria* observés chez les primates et chez l'homme, sont *Capillaria cutanea* (Swift, Boots et Miller, 1922) et *Capillaria hepatica* (Bancroft, 1893) ; ce dernier rencontré en 1924 par Dive, Lafrenais et MacArthur dans le foie d'un soldat anglais de l'armée des Indes et en 1928, par J. Troisier, R. Deschiens, H. Limousin et N. Delorme chez un chimpanzé (*Ann. Institut Pasteur*, 1928, **42**, 827).

NOTE PRÉLIMINAIRE SUR LA TECHNIQUE DE LEUCO-CONCENTRATION APPLIQUÉE A LA RECHERCHE DE LA MICROFILARÉMIE

Par MM. G. MARCHAL, G. BILSKI-PASQUIER, Mme S. PERLES et M. GENTILINI (*)

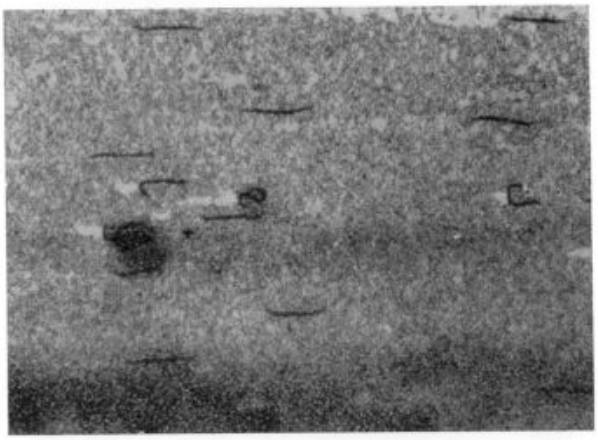
Il nous a paru intéressant d'appliquer à un cas de filariose à *Wuchereria bancrofti* la technique de leuco-concentration, dont nous avons l'habitude pour rechercher notamment les cellules de Sternberg et les cellules néoplasiques dans le sang circulant.

La technique est celle utilisée par le Professeur Herbeuval. Nous ne l'avons que légèrement modifiée dans la vitesse de centrifugation (3.000 tours pendant 20 minutes) et en colorant nos étalements au May-Grunwald-Giemsa rapide comme pour les examens de routine.

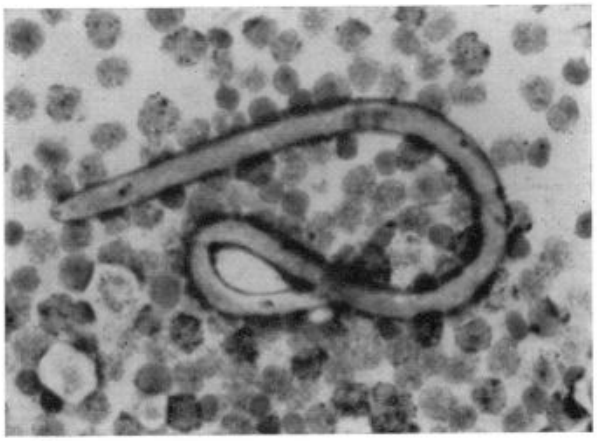
Le résultat a dépassé nos espérances, en montrant l'extraordinaire richesse du culot de centrifugation en microfilaires (fig. 1). Le prélè-

(*) Séance du 13 mars 1963.

©Soc.pathol.
exo



N° 1. — Leuco-concentration à faible grossissement. Nombreuses microfilaires sur l'étalement du culot de centrifugation, aisément identifiables sur le fond des leucocytes (coloration au May-Grünwald-Giemsa ; Gr. 30 diam.).



N° 2. — Les caractéristiques de la microfilaire de *W. bancrofti* ne sont pas modifiées après leuco-concentration : attitude gracieuse, noyaux somatiques, corps interne, gaine sont parfaitement conservés. Gr. 1.000 diam.

©Soc.pathol.
exo

©Soc. pathol. exo

vement a été effectué de nuit vers 22 heures chez une jeune malade métisse, originaire de Guyane Française, qui nous avait été adressée pour une grande éosinophilie sanguine à 41 0/0 (6.068 éosinophiles par millimètre cube) et une anémie hypochrome.

Des examens de selles révélaient une infestation intense helminthique due à l'ascaris, au trichocéphale et au *Necator americanus*. C'est la recherche systématique de la microfilarémie nocturne qui nous a permis de mettre en évidence l'infestation filarienne. Aucun signe clinique ne permettait de la soupçonner et les réactions d'immunité, intradermo-réaction et réaction de fixation du complément à l'antigène filarien étaient négatives.

L'intérêt de la leuco-concentration est manifeste.

a) C'est essentiellement dans la filariose de Bancroft, où les microfilaires sont peu nombreuses en général, que la leuco-concentration peut rendre de grands services. Dans la filariose à *Loa loa* au contraire, les microfilaires sont le plus souvent en grand nombre (l'un de nous a rencontré des chiffres atteignant 1.450 microfilaires par 20 mm^3 de sang) et la leuco-concentration n'aurait dans la loase qu'un intérêt spéculatif.

b) Le prélèvement diurne devient possible dans la bancroftose en dépistant les rares embryons à périodicité nycthémérale inversée.

c) En cours et surtout au décours du traitement par la di-éthylcarbamazine (Notézine) cette technique est capable de déceler une éventuelle microfilarémie résiduelle.

d) La préparation d'un antigène embryonnaire de haute spécificité est réalisable. L'avantage est considérable sur les antigènes du commerce issus d'un mélange de broyat de filaires de Médine, très éloignées des filaires sanguicoles et des filaires adultes du chien inadaptées à l'homme. Ces antigènes pèchent par leur inertie et leur manque de spécificité.

e) Une numération plus précise, mais il est vrai, plus délicate que celle dite de la goutte épaisse est possible par la technique de leuco-concentration en examinant la totalité du culot de centrifugation issu de 5 ml. de sang prélevés au pli du coude.

f) L'intégrité des microfilaires est parfaitement conservée et permet le diagnostic d'espèce (fig. 2). Certes dans notre observation il ne pouvait s'agir que d'une bancroftose, cette filariose étant la seule parmi les filarioses sanguicoles pathogènes décelable en Guyane. Mais l'intégrité des caractères de la microfilaire après leuco-concentration est importante à souligner en cas de malades provenant d'autres régions du globe, en particulier en Afrique où plusieurs espèces de filaires pathogènes peuvent coexister, filariose Loa et filariose de Bancroft par exemple.

La périodicité de la microfilarémie nocturne ou diurne n'est en

©Soc.pathol.
exo

fait, qu'une prédominance nycthémérale, et il est intéressant de constater que sur un prélèvement diurne en cas d'infestation mixte la leuco-concentration permettra de faire la preuve de la filariose de Bancroft associée à la filariose Loa puisqu'elle n'altère pas les caractères spécifiques. Les images que nous avons pu obtenir prouvent que la gaine, l'espace céphalique, les noyaux somatiques, le corps interne, l'extrémité postérieure sont aisément reconnaissables malgré les manipulations. Cette constatation, au reste, n'est pas pour nous surprendre, puisque les leucocytes, beaucoup plus petits et plus fragiles, sont à peine modifiés.

La leuco-concentration, toutefois, tue les microfilaires avant la coloration.

g) L'application de la technique d'Herbeuval sera peut-être étendue aux autres parasitoses sanguicoles exo-érythrocytaires. Il n'est pas impossible qu'elle puisse dans l'avenir rendre des services appréciables dans le dépistage de la trypanosomiase africaine.

Summary

Preliminary report on the leucoconcentration technique applied to the study of microfilaremia.

The authors have applied to a case of filariosis due to *Wuchereria bancrofti* the routine leucoconcentration technique used in the demonstration of Steinberg's neoplasic cells in circulating blood. This method allows to obtain a considerable enrichment when filariæ are rare, and to prepare a filarian antigen. This demonstration of filaria can be performed during day-light, although the acme of their presence be during the night. From the material obtained, the preparation of specific antigens, allowing an immunological diagnostic, may be carried out.

Discussion.

L. Brumpt. — Cette intéressante communication de nos collègues hématologues et cliniciens appelle quelques remarques.

Il existe de nombreuses méthodes de concentration des microfilaires. Lorsque l'on utilise la triple centrifugation de Martin, Lebœuf et Roubaud (1906) pour la recherche des trypanosomes il est facile de remarquer que les microfilaires se trouvent également dans la couche leucocytaire.

Pour nous limiter aux méthodes de concentration des microfilaires après hémolyse par la saponine, la méthode citée par les auteurs

©Soc.pathol.
exo

nous semble avoir plusieurs inconvénients : le liquide d'Herbeuval est une solution trop complexe pour un usage courant ; il est destiné à conserver les leucocytes, ce qui est plus gênant qu'utile dans la recherche des microfilaires ; enfin il tue les microfilaires. Au contraire, la technique de concentration des microfilaires sanguicoles après hémolyse par la saponine décrite en 1945 par HARRIS et SUMMERS est beaucoup plus satisfaisante.

Dans la technique des auteurs, le grand nombre de leucocytes noyant les microfilaires fait douter de la spécificité d'un tel extrait antigénique. Au contraire, par d'autres techniques il est possible de préparer de tels antigènes comme FRANKS et STOLL l'ont fait avec *D. immitis* en 1945 et comme nous l'avons fait l'année dernière avec des *Loa loa*.

Il ne faut pas attribuer à ces méthodes des possibilités qu'elles n'ont pas. Il existe des porteurs avérés de *Loa loa* qui n'ont pas de microfilaires dans le sang même après centrifugation.

Ces méthodes n'ont que peu d'intérêt pour des numérations ; celles-ci sont utiles surtout pour les grosses filarémies, lorsque l'on désire prévoir les réactions dues à la Notézine ; mais pour les faibles filarémies, la notion de quantité est contingente.

REMARQUES SUR LES ANOMALIES DU GENRE *LAGOCHILASCARIS*

Par MARIE-CLAUDE DURETTE (*)

ÉTUDE DU MATÉRIEL

Les spécimens étudiés, parasites de *Felis leo* L., proviennent du matériel récolté par la mission G. F. DE WITTE au Parc National d'Upemba, au Congo. Les parasites sont identifiables à l'espèce *Lagochilascaris major*, décrite par LEIPER en 1909 chez le même hôte, au Kilimandjaro.

La structure labiale a pris une grande importance dans la systématique des auteurs modernes, et nous avons pensé qu'il était utile de figurer la pulpe labiale qui présente, pour chaque lobus, un lobulus latéral, deux lobuli terminaux et un double lobulus médian (Fig.).

(*) Séance du 13 mars 1963.

©Soc.pathol.
exo

Classification générale des Ascarides

Hartwich (1954) a proposé une nouvelle classification des Ascarides basée en partie sur leur structure céphalique.

Osche (1958) par l'étude détaillée des différents stades larvaires chez *Porrocaecum ensicaudatum* a montré que la structure labiale changeait suivant le stade du développement.

Correspondant d'abord à la structure que l'on trouve chez les Ascarides parasites de Sélaciens, la structure labiale rappelle ensuite celle des parasites de Reptiles. Enfin l'adulte, parasite d'Oiseaux — acquiert une structure labiale définitive.

Cette évolution ontogénique de l'anatomie labiale récapitule l'évolution phylogénétique de la super-famille des Ascarides.

La classification actuelle repose donc sur ces constatations et accorde une grande valeur à la forme des lèvres. Chaque structure est en principe caractéristique d'une unité systématique. En outre, il y a spécificité phylogénique, c'est-à-dire que la place zoologique du parasite est liée à l'échelle zoologique des hôtes. Les structures primitives se trouvent chez les Vertébrés primitifs et l'évolution de l'hôte et du parasite sont parallèles.

Cas du genre *Lagochilascaris*

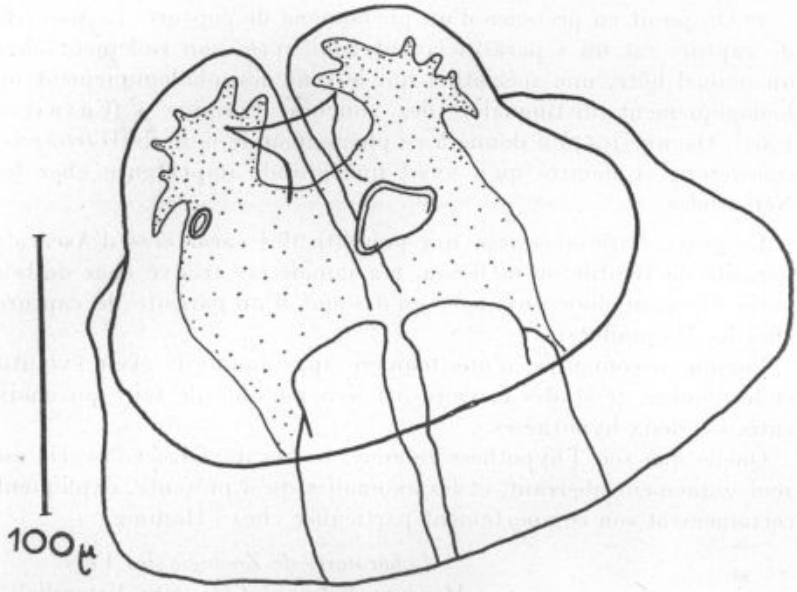
Le genre *Lagochilascaris* présente toute une série d'anomalies qui le rendent difficile à incorporer dans la classification précédente.

1) *Structure labiale.* — La structure labiale de ce genre n'a pu être étudiée directement ni par Osche, ni par Hartwich. L'étude que nous venons d'en faire montre qu'il existe un lobulus médian et que la structure rencontrée correspond à celle d'un parasite de Reptile ou à la rigueur d'Oiseau, mais pas de Mammifère.

2) *Hôtes.* — Les hôtes appartiennent à des familles de Mammifères très différentes : Didelphidés, Félidés et même l'Homme chez lequel on trouve plusieurs cas d'infestations par *Lagochilascaris minor* Leiper 1909.

3) *Taille.* — La longueur du corps reste très petite, en comparaison de celle des Ascarides de Mammifères (de 15 à 30 mm. suivant les espèces, alors que certains Ascaris atteignent 400 mm.). Ils appartiennent même aux plus petits représentants des *Ascaridoidea* pris dans leur ensemble. Osche a insisté sur le fait que c'était là un caractère primitif que l'on rencontrait chez les Ascarides parasites de Vertébrés inférieurs.

©Soc.pathol.
exo



Lagochilascaris major.
Lèvre latéro-ventrale gauche d'une femelle. Face interne.

4) *Localisation chez l'Homme.* — Alors que tous les Ascarides adultes vivent dans l'estomac ou l'intestin, *Lagochilascaris minor* a été trouvé à plusieurs reprises dans le tissu musculaire sous-cutané (Leiper, 1909) et dans d'autres cas, le parasite a été extrait d'abcès mastoïdiens et des amygdales (Pawan, 1926 et 1927).

Conclusion

Ce genre, qui ne comporte que trois espèces connues, présente donc des caractères particuliers et pour certains, plus primitifs que ceux que l'on s'attendrait à rencontrer chez un Ascaride parasite de Mammifère.

Pour expliquer ce fait, deux hypothèses peuvent être envisagées :

1° Le genre *Lagochilascaris* a subi un phénomène de « néoténie ». Osche, pour tenter de donner une explication à la petite taille et à la biologie particulière de ce genre, a pensé à cette hypothèse. Il exprime l'idée qu'il s'agit peut-être de formes, qui apparaissant dans la phase histotrope au cours de l'évolution larvaire, ne peuvent plus se transformer et deviennent des adultes prématurés parasitant les tissus.

©Soc.pathol.
exo

2° On serait en présence d'un phénomène de capture. Le parasite de capture est un « parasite ayant subi après son isolement chez un nouvel hôte, une spéciation qui le rend morphologiquement ou biologiquement distinguable des souches d'origine » (Chabaud, 1961). Osche (1957) a donné à ce phénomène le nom de *Wirtskreis-erweiterung* et montré qu'il avait une grande importance chez les Nématodes.

Le genre *Lagochilascaris*, qui présente des caractères d'Ascaride parasite de Reptile ou d'Oiseau, n'a jamais été trouvé chez de tels hôtes. On peut donc envisager qu'il s'agit d'un parasite de capture chez les Mammifères.

Lorsqu'on connaîtra, d'une manière approfondie le cycle évolutif et le nombre de stades larvaires, il sera possible de faire un choix entre ces deux hypothèses.

Quelle que soit l'hypothèse retenue, le cas de *Lagochilascaris* est zoologiquement aberrant, et les anomalies qu'il présente, expliquent certainement son comportement particulier chez l'Homme.

Laboratoire de Zoologie des Vers.
Muséum National d'Histoire Naturelle.

Bibliographie

Chabaud (A. G.). — Nématodes parasites *in Traité de Zoologie* de P.-P. Grassé, 1963 *(sous presse)*.

Hartwich (G.). — Die Vorderarmstrukturen, das Exkretionssystem sowie der Kopfbau der Ascariden und ihre taxonomische Bedeutung. *Wissensch. Ztschr. Martin-Luther Univers.*, 1954, **3**, 1171-1211.

Hartwich (G.). — Zur Systematik der Nematoden. Superfamilie Ascaridoidea. *Zool. Jahrb., Abt. Syst.*, 1957, **85**, 211-252.

Leiper (R. T.). — A new nematode worm from Trinidad : *Lagochilascaris minor* sp. n. *Proc. Zool. Soc. London*, Abstr., 1909, **74**, 35-36.

Leiper (R. T.). — Nematodes *Wissensch. Ergebnisse Schwed. Zool. Exped. Kilimandjaro, Mern Deutsch-Ostafrikas*, 1910, **3**, 23-26, fig. 1-9.

Ortlepp (R. J.). — On a collection of helminths from Dutch Guiana. *J. Helminth.*, 1924, **2**, 15-40 fig. 1-14.

Osche (G.). — Die « Wirtskreiserweiterung » bei parasitischen Nematoden und die sie bedingenden biologischökologischen Faktoren. *Ztschr. Parasitenk. Berlin*, 1957, **17**, 437-489.

Osche (G.). — Beiträge zur Morphologie, Oekologie und Phylogenie der *Ascaridoidea* (Nematoda). Parallelen in der Evolution von Parasit und Wirt. *Ztschr. Parasitenk.*, 1958, **18**, 479-572, fig. 1-15.

Pawan (J. L.). — A case of infection with *Lagochilascaris minor* Leiper. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1926, **20**, 199-200.

Pawan (J. L.). — Another case of infection with *Lagochilascaris minor* Leiper. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1927, **21**, 45.

©Soc.pathol.
exo

TINER (J. D.). — Speciation in genus *Ascaris* additional experimental and morphological data. *J. Parasit.*, 1952, **38** (4, sect. 2), suppl. p. 27.

WINCKEL (W. E. F.) et TREURNIET (A. E.). — Infestation with *Lagochilascaris minor* Leiper in Man. *Documenta Med. geog. trop. Amsterdam*, 1956, **8**, 23-28.

CONSIDÉRATIONS SUR L'ÉTIOLOGIE DES SPLÉNOMÉGALIES TROPICALES

Par G. CHARMOT, J.-L. RIGAUD, L. ANDRÉ et M. FOUCHET (*)

Une splénomégalie chronique est de constatation banale chez l'adulte africain. Le clinicien trouve parfois une étiologie précise telle que : paludisme viscéral évolutif de l'adulte, bilharziose hépato-splénique à *Schistosoma mansoni*, ou splénique à *Schistosoma hematobium* de BLANC, hémopathie, hypertension portale, etc. Mais le plus souvent, dans 60 à 75 0/0 des cas environ, aucune étiologie ne peut être exprimée affirmativement. Des splénomégalies de ce type ne sont pas propres au continent africain, mais se rencontrent dans la ceinture tropicale du globe. Nous définissons ainsi la « splénomégalie tropicale » par quatre critères :

1° l'âge adulte,

2° le volume, qui en fait l'élément essentiel du tableau clinique,

3° la chronicité,

4° l'absence de toute étiologie démontrée.

Sa diffusion montre qu'elle n'est pas un caractère racial, mais qu'elle est en rapport avec un ou plusieurs éléments propres à l'environnement tropical.

Dans ce travail nous nous intéresserons à l'étiologie et à la pathogénie des splénomégalies africaines répondant aux critères précités.

Nous manquons de précisions sur le taux des splénomégalies chroniques de l'adulte africain. D'après notre expérience, il varie entre 2 et 10 0/0 de l'ensemble de la population ; il est moins élevé dans les grandes villes que dans les campagnes.

Les examens anatomo-pathologiques des pièces d'exérèse montrent des aspects monotones de fibro-congestion et d'hyperplasie lymphoïde, sans lésions spécifiques. Il ne s'agit d'ailleurs pas d'une maladie localisée à la rate, car elle est accompagnée :

— d'une hyperplasie diffuse des cellules immunologiquement compétentes (lymphocytes et plasmocytes), appréciable sur la

(*) Séance du 13 mars 1963.

©Soc.pathol.
exo

majorité des ponctions-biopsies du foie (PAYET et CAMAIN) et, parfois, sur les myélogrammes (CHARMOT et coll.) ;

— d'une inflation des globulines du système gamma très variable d'un sujet à l'autre, avec possibilité d'une macroglobulinémie (10 à 32 0/0) apparemment primitive.

Le problème splénique pur, pour prédominant qu'il soit, est dépassé. La tuméfaction de la rate est le signe essentiel d'une réaction réticulo-endothéliale, en réalité plus diffuse ; elle semble être la conséquence d'une agression nécessairement prolongée, par un des éléments de l'environnement tropical. Nous allons examiner les principaux facteurs qui peuvent être raisonnablement incriminés.

Nous laissons de côté l'hypothèse d'un virus inconnu qu'aucun fait ne permet de soulever actuellement. Deux parasitoses endémiques, dont le pouvoir splénogène est bien connu, sont à examiner : la bilharziose et le paludisme.

La preuve de ces infections est en théorie, facile à fournir ; or, les recherches parasitologiques sont, par définition, négatives dans le type des splénomégalies que nous envisageons. Ceci suggère que l'infection causale est soit pauci-parasitaire, soit éteinte. Ainsi, on peut déjà admettre, de la part de l'organisme une réaction soit excessive, soit ayant perdu le souvenir de son origine.

Devant la carence des investigations au lit du malade, on est amené à rechercher quels sont les facteurs splénogènes communs aux divers pays où existent ces splénomégalies. On constate alors que :

— la bilharziose, si elle est fréquente en beaucoup de régions, est par ailleurs, soit peu répandue (Brazzaville, Afrique du Nord), soit absente (certaines régions du Gabon, Indes, Viet-Nam),

— le paludisme au contraire est le seul facteur qui soit constant. C'est d'ailleurs cette étiologie qui vient à l'esprit, dans ces régions où la plupart des enfants de un à six ans présente une splénomégalie palustre. Chez quelques-uns, la rate ne régressera pas, malgré l'acquisition de l'immunité : de fait, l'interrogatoire permet parfois de préciser que la splénomégalie du malade adulte remonte à l'enfance. Un deuxième argument est fourni par l'absence de splénomégalie chez les enfants et les adultes de Largeau (Tchad) où il n'y a pas de paludisme. Enfin, argument thérapeutique, un traitement schizonticide ferait régresser les trois quarts de ces splénomégalies, sous réserve d'être poursuivi pendant un à deux ans (GILLES, communication personnelle).

Pour ces raisons, l'étiologie palustre est vraisemblable ; elle s'accorde avec les données de la cytologie et du protéinogramme. Cependant, l'absence habituelle d'hématozoaires sur la goutte épaisse

©Soc.pathol.
exo

et d'hémozoïne sur les ponctions-biopsies hépatiques est *a priori* surprenante ; elle objective la disproportion entre : une infection pauci-parasitaire d'une part, et une splénomégalie volumineuse avec taux excessif de gamma-globulines d'autre part. On est tenté de rapprocher ces faits de certaines endocardites infectieuses à hémocultures négatives.

A côté de l'hypothèse d'une réponse excessive à une sollicitation antigénique de faible densité, on peut soulever celle d'un « désordre » immunologique. Pour raisonner par analogie, il se passerait chez quelques-uns des individus vivant sans protection dans un territoire impaludé, ce qui se passe chez quelques-uns des individus porteurs d'un granulome apical à streptocoques : l'apparition d'une néphropathie, disproportionnée avec l'importance de l'infection focale.

Cette conception des splénomégalies tropicales cryptogénétiques de l'adulte : désordre immunologique à point de départ palustre, n'est qu'une hypothèse de travail. Elle s'accorde avec :

— la répartition géographique,

— l'absence habituelle d'hématozoaire sur les frottis de sang,

— l'inefficacité d'un traitement schizonticide de brève durée et, l'action possible d'un traitement de longue durée,

— le taux excessif des gamma-globulines, parfois de la B2 M,

— la diminution du taux du complément (VARGUES).

On voit ainsi la différence entre :

— la splénomégalie du paludisme viscéral évolutif de l'enfant, accompagné de parasitémie, d'hypergamma-globulinémie et sensible au traitement ;

— la splénomégalie chronique d'un petit nombre des adultes, sans parasitémie, et peu sensible à un traitement (du moins de brève durée). Les dysglobulinémies importantes, en particulier les macroglobulinémies, sont particulières à ce deuxième type.

Les raisons de cette anomalie, à savoir la persistance, ou la réapparition chez l'adulte, d'une splénomégalie liée au paludisme sont inconnues. Le rôle possible de la sommation avec une autre affection, telle qu'hépatite virale ou bilharziose, ne peut être retenu que dans un petit nombre d'observations. Le rôle d'un facteur génétique est une hypothèse qui mérite d'être envisagée. Elle repose, pour l'instant, sur les observations inédites de BASCOULERGUE à Pointe-Noire (1957) et de CARRIE dans un village de Haute-Volta (1962). Le pourcentage des splénomégalies sera aussi à étudier en fonction de la répartition des différentes espèces plasmodiales, *Pl. malariae* en particulier.

Les effets possibles et admis de la splénomégalie sont l'atteinte de l'état général, l'anémie, la neutropénie, et la plaquettopénie.

©Soc.pathol.
exo

Leur mécanisme n'est pas clair, mais ces désordres sont habituellement corrigés par la splénectomie, du moins partiellement. Cette exérèse modifie peu l'équilibre protidique du sérum, ce qui suggère que les gamma-globulines sont en grande partie élaborées ailleurs que dans la rate, moelle, ganglions et foie par exemple.

L'hypothèse d'un pouvoir agressif de ces globulines anormales au moins par leur quantité a été soulevée, pour expliquer certaines atteintes viscérales concomitantes, hépatiques par exemple. On peut imaginer :

1° Un effet cytotoxique local, des grosses molécules gamma. Paronetto vient de montrer chez le rat le pouvoir cytotoxique de complexes antigènes anticorps pour les cellules hépatiques des régions péri-lombaires, effet secondaire à des réactions inflammatoires focales. Or, le foie des splénomégaliques est peuplé de lymphocytes (Camain).

2° La formation d'auto-anticorps, portés par des cellules (lymphocytes), ou présents dans le sérum. Chez certains sujets, des protéines cellulaires seraient modifiées par l'hématozoaire, ou ses produits de métabolisme, de façon telle qu'elles prendraient un caractère « étranger » pour l'organisme ; d'où élaboration d'auto-anticorps.

3° Une troisième hypothèse intéressante mérite d'être soulevée. Une synthèse de gamma-globulines nocives pour divers tissus pourrait être le fait de cellules immunologiquement compétentes, ayant subi une mutation. Ainsi, apparaîtrait une nouvelle population de cellules lympho-plasmocytaires ne reconnaissant plus certains antigènes normaux de l'organisme ; les cellules ainsi devenues étrangères à l'organisme, se comporteraient comme un greffon homologue et élaboreraient de véritables iso-anticorps. Cette diminution de la tolérance aux protéines autologues s'accorde avec l'augmentation de la capacité de synthèse des anticorps diphtériques que nous avons constatée ; elle pourrait expliquer, par la formation d'iso-anticorps, les lésions viscérales qui peuvent être observées chez les splénomégaliques. La présence dans le foie, d'abord d'infiltrats inflammatoires interstitiels, puis de nécrose cellulaire, n'est pas sans quelque analogie avec ce qui se passe dans le rejet d'un greffon homologue. Certaines splénomégalies tropicales se rapprocheraient ainsi des cas de splénomégalie observés après homogreffe rénale.

Conclusion

Pour conclure, nous pensons que beaucoup des splénomégalies chroniques de l'adulte africain, ainsi que l'hypergammaglobulinémie et l'hyperplasie lympho-plasmocytaire nette qui les accompagnent,

©Soc.pathol.
exo

sont explicables par un désordre immunologique, survenant chez un petit nombre des individus vivants, non protégés, en zone d'endémie palustre.

SUMMARY

Considerations on the etiology of tropical splenomegalia.

A great number of chronic splenomegalia in adult Africans, as well as the hyper-γ-globulinemia and the lympho-plasmocytarian hyperplasia which accompany them, may be explained by an immunological trouble, occurring in a small number of individuals living without any protection in an area of malaria endemia.

MÉMOIRES

LES ÉPISODES EXANTHÉMATIQUES SURVENANT CHEZ LES LÉPREUX EN TRAITEMENT

Par D. BEYTOUT (*)

Au cours de l'évolution de la lèpre et de son traitement, peuvent se produire plusieurs sortes d'états aigus ou subaigus exanthématiques accompagnés ou non de fièvre et de signes généraux.

Quoique ces phénomènes soient très divers dans leur aspect, leur mécanisme, leur gravité, leurs conséquences sur l'avenir du traitement, il n'est pas rare de leur voir attribuer le même vocable de « Réaction », ce qui ne laisse pas d'entraîner une confusion gênante.

C'est pourquoi nous croyons utile de décrire et de tenter de classer ces épisodes exanthématiques dans le but de les soigner, de les prévenir et d'en tirer des conséquences sur l'avenir du traitement de la maladie lépreuse.

Nous laisserons de côté les complications névritiques, iriennes et orchitiques dans la mesure où elles s'isolent des réactions éruptives.

***

(*) Séance du 13 mars 1963.

©Soc.pathol.
exo

Dans la lèpre lépromateuse on observe quatre types cliniques de réactions dont l'une est tout à fait exceptionnelle.

Ce sont :

— L'infiltration lépreuse aiguë (I. L. A.) et la « réactivation » qui présentent un tableau anatomo-clinique analogue.

— L'érythème noueux lépreux (E. N. L.).

— L'infiltration aiguë des auteurs japonais, mieux nommée pseudo-exacerbation réactionnelle (P. E. R.) par Lauro Da Souza Lima.

— Enfin l'exceptionnel phénomène de Lucio, curieusement localisé géographiquement à l'Amérique Centrale.

A. — *L'infiltration lépromateuse aiguë.*

L'I. L. A. est caractérisée anatomatiquement par une aggravation des lésions préexistantes, par leur extension : augmentation du contenu bacillaire des cellules de Virchow, congestion, turgescence des vaisseaux, œdème, infiltration cellulaire.

Cette aggravation lésionnelle se traduit cliniquement par une augmentation du volume et par l'extension des lépromes qui prennent un aspect érythémateux, par leur extension.

Le début en est plus ou moins insidieux et progressif : les signes généraux sont parfois sévères : fièvre hectique, état général très atteint, ostéo-arthralgies, douleurs névritiques. On observe souvent une orchite. Au laboratoire on trouve le bacille dans le mucus nasal, dans la peau, souvent dans le sang ; il y a polynucléose, accélération de la vitesse de sédimentation, une réaction de Middlebrook-Dubos positive à un titre très élevé, une hypergammaglobulinémie expliquant la perturbation des tests de floculation.

Sans traitement l'évolution vers l'aggravation est la règle ; la régression, lorsqu'elle a lieu, est lentement progressive et il persiste longtemps une accumulation de cellules spumeuses et de cavités de colliquation dans les lésions.

Telle que nous la décrivons il s'agit beaucoup plus d'une poussée évolution fébrile de la lèpre que de l'intercurrence d'un phénomène nouveau. On conçoit donc que devant les progrès de la thérapie anti-hansénienne ces poussées aiguës soient rares de nos jours. Elles s'observent cependant parfois chez les malades négligeant leur traitement, non traités ou insuffisamment traités.

Mais au contraire on observe très fréquemment, au début d'un traitement sulfoné une réaction de « Réactivation » qui revêt l'aspect de cette lèpre fébrile. Comme par une sorte de phénomène d'Erxheimer, la prise de médicament provoque au niveau des lésions des

©Soc.pathol.
exo

phénomènes inflammatoires aigus ou subaigus. Les lépromes préexistants sont érythémateux, infiltrés, chauds ; certaines lésions minuscules qui avaient échappé à un examen rapide deviennent cliniquement évidentes ; le malade est fébrile, souffre des os, des articulations, etc. C'est exactement, par un mécanisme sans doute différent, le tableau clinique précédent.

Quel qu'en soit le mécanisme il s'agit d'*une réaction inflammatoire des lésions préexistantes* et d'une extension de celles-ci.

B. — *L'érythème noueux lépreux.*

L'E. N. L. est l'épisode éruptif le plus souvent observé, car sa fréquence augmente avec l'utilisation des sulfones et de tous les médicaments actifs sur le bacille. Le traitement anti-hansénien tient en effet la première place dans son étiologie. Il peut aussi être provoqué par une vaccination jennérienne, une prise d'iodure de potassium — le froid semble en favoriser l'éclosion ; l'accouchement, l'avortement peuvent le déclencher ; nous l'avons vu apparaître à l'occasion de chocs psychologiques (mort d'un être aimé) — ce qui suggère l'existence d'un terrain psycho-somatique particulier. Certains sujets y paraissent particulièrement prédisposés.

En règle générale l'E. N. L. débute brutalement : frisson, malaise, fièvre et en quelques heures nous sommes à la période d'état.

Celle-ci est caractérisée par :

— de la fièvre (d'un niveau et d'une allure très variable) avec tachycardie, troubles digestifs, malaise général ;

— une éruption de nouures dermo-hypodermiques érythémateuses et plus rarement contusiformes, dont le volume varie de celui d'un pois à celui d'un jaune d'œuf, toujours très nettement douloureuses à la pression. Elles siègent non seulement sur les faces d'extension des membres comme dans l'érythème noueux tuberculeux, mais aussi sur les faces de flexion, le visage, le thorax, les épaules, plus rarement sur les fesses et sur le ventre. Certains éléments prennent parfois l'aspect en cocarde de l'érythème polymorphe;

— des arthralgies particulièrement intenses au niveau des mains et des pieds, s'accompagnant souvent d'œdème. La pression des mains et des pieds est douloureuse, surtout dans les formes sévères ;

— dans une proportion variable de cas apparaissent en même temps des signes de névrite, des atteintes oculaires, de épistaxis, une orchite.

Il y a souvent plusieurs poussées successives de nouures.

En règle générale il n'y a pas accroissement des lésions préexistantes, pas d'œdème, de congestion, d'érythème à leur niveau. *Ce n'est pas une exacerbation des lésions lépreuses.*

©Soc.pathol.
exo

L'évolution, sans traitement est très capricieuse. Elle est caractérisée par la tendance aux rechutes et aux récidives.

Les nouures évoluent, soit vers leur résorption : elles s'affaissent, prennent une teinte brunâtre, cessent d'être douloureuses tandis que l'épiderme sus-jacent desquame.

— Soit vers la suppuration.

— Rarement, et ce sont des cas graves, il y a apparition précoce de phlyctènes purulentes au niveau des nouures et rapidement ulcération.

Il existe des formes atténuées, des formes subaiguës, des formes quasi chroniques d'E. N. L.

Au point de vue biologique on observe : une leucocytose avec polynucléose, une V. S. plus rapide, une réaction de Middlebrook-Dubos dont la positivité s'accentue, une hyperprotidémie avec augmentation des gamma-globulines et des alpha-2-globulines (Litalien). On peut trouver des bacilles dans les lésions d'E. N. L., mais ce n'est pas la règle ; on observe parfois des bacilles dans le sang.

L'accord n'est pas absolu sur l'aspect histologique des lésions et, suivant les cas observés, suivant les auteurs on trouve : soit des lésions classiques d'érythème noueux avec extravasation hématique, soit une congestion vasculaire avec dégénérescence fibrinoïde en foyer et exosérose, soit une infiltration de polynucléaires avec formation de micro-abcès, soit enfin des lésions de l'hypoderme rappelant la panniculite de Weber Christian. Il est probable que cette variété des images est due à l'observation de divers stades évolutifs du même syndrome et à la profondeur variable de biopsie.

C. — *La pseudo-exacerbation réactionnelle de Da Souza Lima.*

La P. E. R., d'observation très rare, survient brusquement chez les lépromateux dans la période de régression de leur maladie.

Elle se caractérise par une infiltration rougeâtre plus ou moins bien limitée du visage (aspect érysipéloïde) ; son apparition est souvent brutale, en une nuit. La régression est au contraire très lente.

La fièvre est inconstante, mais elle peut atteindre 39°.

Au niveau de la plaque érythémateuse on remarque :

une consistance un peu molle du tégument ;
une dépilation rapide (il y aura repousse du poil après régression) ;
une anesthésie thermique et tactile ;
assez souvent des douleurs causalgiques.

©Soc.pathol.
exo

Il y a parfois apparition de paralysies périphériques, de névralgies en dehors de la plaque érysipéloïde.

Dans un cas nous avons observé l'association curieuse d'un œdème du visage avec paralysie faciale bilatérale, anesthésie et douleurs névralgiques.

Les bacilles sont rarement trouvés dans la peau. Il n'y a pas de modification de la formule sanguine.

Au point de vue biologique le fait important est la positivation définitive ou transitoire de la réaction de Mitsuda coïncidant avec l'apparition de cellules épithélioïdes et parfois de cellules de Langhans (Hayashi).

Cet état réactionnel, malheureusement rare, réaliserait donc en général, un tournant immunologique favorable en transformant une forme anergique en forme nerveuse secondaire à Mitsuda positif.

D. — *Le phénomène de Lucio.*

C'est un phénomène aigu érythémato-purpurique suivi de nécrose survenant au cours d'une forme particulière de lèpre diffuse, dépourvue de nodules. Il n'a été observé qu'en Amérique centrale.

* * *

Dans les formes tuberculoïdes on peut observer deux types de réactions :

— la réaction tuberculoïde mineure,
— la lèpre tuberculoïde réactionnelle.

A. — *La réaction tuberculoïde mineure.*

C'est un phénomène subaigu intervenant au cours de l'évolution chronique d'une lèpre tuberculoïde. Son début est progressif.

Les lésions préexistantes montrent des bords légèrement infiltrés et saillants, érythémateux. L'érythème peut occuper l'ensemble de la lésion, donnant un aspect rouge vineux ou rose sur toute sa surface, ou au contraire être maximale sur le bord et décroître vers le centre, donnant une image en cocarde.

La bactérioscopie est pratiquement toujours négative.

Il n'y a pas de signes généraux : ni fièvre, ni chute de l'état général, ni leucocytose. Le début est progressif, la régression lente. On note parfois quelques douleurs névritiques.

Il n'est pas rare que la mise en œuvre d'un traitement sulfoné provoque cette réaction. Parfois même des léprides maculo-anesthé-

©Soc.pathol.
exo

siques à peine visibles révèlent ainsi leur nature tuberculoïde. HARTER et LITALIEN ont vu apparaître de telles lésions, chez des malades polynévritiques purs sans lésion cutanée apparente au début du traitement.

B. — *La lèpre tuberculoïde réactionnelle.*

Elle peut apparaître comme le début apparent de la maladie, plus rarement intervenir sur une tuberculoïde mineure, enfin apparaître comme la réactivation d'une forme maculaire (akuter Skub des auteurs Japonais).

Le début, progressif, est assez rapide. En quelques jours apparaissent des lésions polymorphes : tubercules, papules, plaques, éléments érythrodermiques. Leur coloration est rouge vineux ; elles sont infiltrées en relief mais de consistance molle, succulente. Le bord est net, à pic ; il n'y a pas tendance à la résolution centrale. Assez fréquemment l'épiderme est squameux.

Ces lésions peuvent siéger sur tout le corps mais leurs lieux d'élection sont de façon prépondérante :

— le front, les arcades sourcilières, les pommettes, le nez, les sillons naso-géniens ;

— le dos des mains, les avant-bras ;

— un peu plus rarement le dos des pieds.

Les névrites sont très fréquentes ; parfois même on observe des abcès du nerf. Il existe souvent des arthralgies accompagnées d'œdème péri-articulaire, siégeant souvent aux poignets et aux mains.

Les signes généraux sont rarement très importants : état subfébrile, amaigrissement, malaise général discret.

Au point de vue biologique deux faits à noter : la bactérioscopie est assez souvent positive, plus fréquemment dans le mucus nasal que dans la peau, mais on ne voit pas de globies ; la réaction de Mitsuda est en général positive mais peut être transitoirement négative.

L'histologie révèle une structure tuberculoïde plus ou moins typique à laquelle se surajoute de l'œdème et une tendance à la vacuolisation des réticulocytes qui constituent l'infiltrat.

L'évolution se fait habituellement vers la régression. Mais, dans un certain nombre de cas la réaction de Mitsuda devient négative, les bacilles deviennent plus nombreux ; après un stade frontière la maladie risque d'évoluer vers le type lépromateux. Dans cette éventualité les signes généraux sont un peu plus marqués, la fièvre est fréquente, les os et les articulations sont douloureux.

* * *

©Soc.pathol.
exo

La lèpre Borderline réactionnelle existe-t-elle de façon autonome ? Nous n'en n'avons jamais observé qui ne puisse être rattachée à une lèpre tuberculoïde réactionnelle.

Voici la définition donnée au Congrès de Madrid :

« Dans le cas de réaction Borderline les lésions sont extrêmement œdémateuses, érythémateuses et squameuses. La réaction s'étend fréquemment aux nerfs et y provoque des troubles fonctionnels. Durant cet épisode de réaction la peau peut s'ulcérer superficiellement, parfois même largement et profondément ; la peau est très fragile. Ces lésions sont bactériologiquement très positives. La réaction à la lépromine est habituellement négative. »

* * *

Enfin, à côté des phénomènes exanthématiques de la lèpre il faut faire une place importante aux accidents cutanés de la thérapeutique par les sulfones.

Le plus typique et le plus sévère est l'érythrodermie toxique qui peut prendre trois aspects :

1) Erythrodermie œdémato-vésiculeuse d'apparition rapide : le malade est rouge, boursouflé, infiltré d'œdème. La vésiculation est peu apparente, les vésicules sont très fragiles. La peau s'exulcère et se fissure, laissant suinter un liquide albumineux et collant. Le prurit est intense. Les ganglions sont augmentés de volume.

La fièvre est souvent très élevée, s'accompagne de polynucléose avec une éosinophilie plus ou moins importante.

2) Erythrodermie exfoliatrice où la peau desquame par vastes placards laissant place à des zones où le suintement se surinfecte et se transforme en une carapace mélicérique.

3) Erythrodermie érythémato-squameuse, plus rare et d'évolution plus bénigne.

Ces trois types de réaction cutanée sont des contre-indications formelles au traitement sulfoné qu'il est nécessaire de bien connaître.

Enfin certains auteurs ont observé un syndrome bulleux subaigu accompagné de monocytose chez les malades traités par les sulfones (Lowe et Smith, Leiker).

* * *

Cet effort de classification a, nous l'avons dit, pour but essentiel le traitement et la prévention des accidents observés. Envisageons donc maintenant la conduite à adopter en présence de chacun d'entre eux.

©Soc.pathol.
exo

Commençons par les accidents d'intolérance qu'il convient de bien connaître.

Leur traitement comporte trois gestes :

— avant toute chose supprimer immédiatement les sulfones ;
— cortico-thérapie ;
— antibiothérapie.

La suppression des sulfones est définitive ; le malade, les infirmiers doivent en être avertis, le mot *intolérance aux sulfones* doit être écrit en gros caractères sur toutes les fiches de soins. Faute de ces précautions on s'expose à perdre brutalement le malade s'il prend accidentellement quelques milligrammes de DDS. Une de mes malades africaines avait guéri d'une érythrodermie gravissime : quelques mois plus tard dans un dispensaire de la ville elle prit 1/4 de comprimé (0 g. 025) de DDS et mourut en quelques jours dans un tableau d'érythrodermie.

***

Les réactions tuberculoïdes sont des accidents généralement bénins et toujours d'un traitement facile.

La *réaction tuberculoïde mineure* guérit spontanément en quelques semaines avec la poursuite du traitement sulfoné.

La *lèpre tuberculoïde réactionnelle* justifie une thérapeutique spéciale. Le danger d'évolution vers le pôle lépromateux reste une préoccupation essentielle et empêche d'interrompre les sulfones, même si ce médicament paraît avoir déclenché la réaction. Il nous faut donc continuer le traitement et maintenir une posologie efficace.

Mais les lésions peuvent s'ulcérer, plus souvent prendre un aspect purpurique et laisser des traces quasi indélébiles particulièrement disgracieuses sur le visage ; les nerfs peuvent subir des dommages sévères et définitifs ainsi que les articulations.

Il faut donc user d'hormones antiphlogistiques : et, à dose modérée mais assez prolongée, l'efficacité de la cortico-thérapie est remarquable. On peut y substituer assez vite les antimalariques de synthèse. Ceux-ci peuvent être employés d'emblée si les lésions nerveuses sont minimes : la localisation des lésions cutanées sur les zones exposées à la lumière, l'atteinte des articulations, paraissent tout à fait indiquer ces médicaments dont on sait qu'ils sont à la fois actifs dans les lucites et dans les arthrites chroniques. Nous avons eu à plusieurs reprises de très bons résultats avec les antimalariques sans aucun traitement cortisonique.

L'association corticoïde-aspirine-antimalarique (élestol Bayer, corbutyl Roussel) doit trouver ici une excellente indication.

©Soc.pathol.
exo

La phényl-butazone est utile chez les malades souffrant particulièrement d'arthralgies.

Après un traitement de quelques semaines à quelques mois la guérison est la règle et les récidives exceptionnelles.

* * *

Les accidents cutanés aigus ou subaigus de la lèpre lépromateuse traitée, ont, nous l'avons vu, des mécanismes divers et leur thérapeutique est plus délicate.

La *P. E. R.*, où se modifie favorablement l'état immunologique de l'individu, serait un événement heureux si ce tournant n'impliquait des modifications cellulaires dangereuses au niveau des nerfs.

Cette sorte d'accident étant rare nous n'avons que peu d'expérience de son traitement. Les hormones cortico-surrénales doivent y être utilisées contre les phénomènes inflammatoires des nerfs, avec prudence afin de ne pas perdre le bénéfice immunologique de la réaction.

Dans l'*I. L. A.* et dans la *réactivation* les lésions inflammatoires sont centrées sur un bacille en pleine activité. La lutte contre le microbe reste le but essentiel. Il faut donc, autant que possible, ne pas diminuer le médicament spécifique et même, si nécessaire, progressivement atteindre une posologie efficace (0 g. 075 à 0 g. 100 de DDS chez un adulte vietnamien de 45-55 kg.), tout en tenant en respect l'orage de l'inflammation au moyen d'hormones surrénaliennes. Des doses relativement faibles de ces hormones suffisent en général à très vite juguler la fièvre et les réactions locales (20 mg. *pro die* de delta-cortisone par exemple), et ces doses peuvent très vite être considérablement réduites (souvent 5 mg. par jour). On peut en général arrêter la corticothérapie après quelques mois et il ne reste plus qu'à poursuivre le traitement de la lèpre.

Au point de vue prophylactique il est bon d'éviter les réactivations : l'usage de doses modérément croissantes des médicaments anti-hanséniens est la règle de base de cette prophylaxie.

Beaucoup plus complexe et décevant est le *traitement de l'E. N. L.* Il est d'ailleurs bien difficile d'apprécier la valeur d'un traitement ou d'une prophylaxie pour un accident dont le déclenchement et l'évolution sont aussi capricieux : certains lépromateux — 1/3 des cas environ — ne font jamais d'E. N. L., et on ne sait pas d'avance qui d'entre eux n'en fera pas ; d'autres font 1 ou 2 épisodes d'érythème noueux sans lendemain ; quelques-uns adoptent un rythme saisonnier : d'autres procèdent par salves multiples ou unique ; certains vont de récidive en récidive.

Le traitement antilépreux est indiscutablement un facteur étiolo-

©Soc.pathol.
exo

gique, mais la susceptibilité varie beaucoup d'un malade à l'autre et d'un médicament à l'autre.

Ce syndrome nous pose un problème immédiat de traitement (guérir les symptômes et éviter la rechute) et un problème plus ou moins lointain de prophylaxie (éviter la récidive).

Nous appelons rechute une nouvelle poussée nodulaire survenant dans les quinze jours qui suivent l'arrêt de la thérapeutique *ad hoc*, et récidive les poussées survenant plus tard.

Parmi les nombreux médicaments proposés nous n'en retenons que trois groupes :

1) les dérivés de l'antimoine (émétique, fouadine Bayer, anthiomaline Spécia) ;

2) les hormones corticales antiphlogistiques de l'ACTH ;

3) les antimalariques de synthèse.

Avec notre maître P. Laviron et avec Cl. Jardin nous obtenions d'excellents résultats avec l'émétique de soude fraîchement préparé, utilisé par voie veineuse (1 cg. par kilogramme de poids comme dose totale).

Nous avons obtenu, sur 69 réactions hautement fébriles, 58 sédations des symptômes en moins de 7 jours (plus de 80 0/0) avec 6 rechutes (10 0/0). Des résultats analogues sont cités par Muir, Cochrane ; Wollcott obtient des succès identiques avec la fouadine et nous avons aussi de très bons résultats avec le même médicament au dispensaire Salve (40 cm^3 en 14 jours chez un vietnamien adulte).

L'anthiomaline, moins rapidement active, donne aussi de bons résultats.

Les hormones corticales sont extrêmement actives, souvent à faible dose. Les phénomènes inflammatoires rentrent en général rapidement dans l'ordre et on peut très vite passer à une dose d'entretien plus réduite. Mais la rechute suit presque toujours l'arrêt du traitement avec les traitements courts, et très souvent après les traitements de longue durée. Il y a aussi quelques échecs. Lechat préfère utiliser l'ACTH qui donnerait des résultats plus stables.

Les antimalariques de synthèse sont rarement efficaces sur les formes sévères d'E. N. L. mais comptent quelques succès dans les formes subaiguës. Il est possible de les associer aux précédents et Litalien était satisfait de l'association anthiomaline-nivaquine. Nous les utilisons surtout en association et en remplacement des hormones, et, en longue cure, pour la prévention des récidives.

Voici la conduite que nous adoptons en présence d'un E. N. L.

1) Nous arrêtons le traitement spécifique.

2) Nous faisons un traitement par l'antimoine (fouadine pendant 2 semaines), suivi d'une semaine de repos.

©Soc.pathol.
exo

3) Nous reprenons très prudemment et très progressivement le traitement par les sulfones avec ou sans antimalarique surajouté.

En cas d'échec ou de rechute nous traitons par un corticoïde (par exemple delta-cortisone ou delta-hydrocortisone 20 mg. *pro die* pendant 2 à 5 jours, puis dose progressivement décroissante pendant une quinzaine de jours).

Nous essayons actuellement de substituer progressivement aux hormones les antimalariques de synthèse. Les résultats obtenus dans ces cas rebelles sont d'appréciation difficile et le recul nous manque pour les juger.

En cas d'échec nous reprenons après quelques semaines un traitement stibié et nous essayons d'associer les divers moyens à notre disposition.

Le second problème, et non le moindre, est celui de la prophylaxie des récidives chez les malades qui y sont sujets. Par tâtonnement, par des essais prudents nous essayons d'associer divers traitements anti-hanséniens, nous efforçant de trouver le médicament ou l'association de médicaments tolérée à une dose suffisante. Dans une expérience déjà ancienne, nous avions avec P. Laviron et Cl. Jardin obtenu quelques bons résultats avec l'association à demi-dose de DDS, de thiosemicarbazone et d'huile de chaulmoogra. Nous essayons actuellement d'utiliser dans le même esprit diverses associations de DDS, thiosemicarbazone, dialid, sultirène, etc. avec quelques succès et aussi quelques déceptions. De longues cures d'antimalarique nous apportent parfois un appoint difficile à apprécier.

Nous nous efforçons, surtout dans les formes récidivantes, de relever le moral du malade, de maintenir son espérance, car le psychisme a, croyons-nous, une grave influence sur l'évolution de ces accidents.

Tous ces efforts ne sont pas vains et le désespoir n'est jamais permis tant l'évolution de tels états est imprévisible. Nous avons vu, à plusieurs reprises, certains malades en proie pendant de longs mois à des rechutes et des récidives successives, guérir leur E. N. L., pouvoir bénéficier d'une thérapeutique anti-hansénienne convenable et reprendre goût à la vie.

* * *

Nous ne voulons pas terminer cette longue revue des incidents exanthématiques survenant au cours de la lèpre en traitement sans les ramener à leur juste valeur. Ils gênent sans aucun doute notre action thérapeutique contre la lèpre, mais ils ne parviennent pas à l'empêcher.

Ils forment quelques nuages, mais ils ne suffisent pas à obscurcir le ciel illuminé par les sulfones et les autres chimiothérapies de la lèpre.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Exanthematic episodes occurring in treated lepers.

The author classifies these episodes according to the treatment to be prescribed: acute leprous infiltration, leprous erythema nodosum, reactional pseudo-exacerbation, Lucio's phenomenon (erythemato-purpuric reaction followed by necrosis), minor tuberculoid reaction, reactional tuberculoid reaction, borderline lepra. In the reactional pseudo-exacerbation, cortico-surrenal hormones may be used, but with caution, in order not to lose the immunological advantage of the reaction. In case of acute lepromatous infiltration and in reactivation, the doses of specific drugs (sulfures) should not be decreased, they eventually should be increased, and low doses of cortico-surrenal hormones, with progressive reduction of these doses, should be used. In leprous erythema nodosum, the treatment is much more disappointing and complex; the specific treatment is stopped, and stibium derivatives, cortical hormones and ACTH, synthetic anti-malaria drugs should be used.

(*Institut Pasteur du Viet-Nam, Saïgon.*
Directeur Général : NGUYEN-VAN-AI).

BIBLIOGRAPHIE

1. BECHELLI (L.) et SCHUSMAN (S.). — *Int. J. Leprosy*, **20**, 266.
2. CHAUSSINAND (R.). — La lèpre. Expansion Scientifique française, 2e édition, 1955.
3. COCHRANE (R. G.). — *Leprosy in theory and practice.* Sohn wright and Sons Bristol, 1959.
4. CONTRERAS (F.) et coll. — *Int. J. Leprosy*, **20**, 317.
5. CONTRERAS (F.) et coll. — *Fontilles*, **3**, 355.
6. DAVISON (A. R.). — *Int. J. Lepr.*, **25**, 422.
7. DENNEY et HOPKINS. — *Bull. Health. Rep.*, **37**, 3141.
8. DESTOMBES (P.) et CHAMBON (L.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, **48**, 454.
9. DUPERRAT (B.) et BASSET (A.). — Congrès International de la lèpre. Madrid, 1954.
10. DHARMENRA. — *Int. J. Lepr.*, **21**, 215.
11. FERNANDEZ (J. M. M.). — *Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph.*, **45**, 1271.
12. HALLOPEAU et GRANDCHAMP. — *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, **16**, 153 et 156.
13. HAYASHI. — *Int. J. Leprosy*, **3**, 178.
14. JARDIN (CL.). — Agents thérapeutiques et remèdes traditionnels contre la lèpre, 1961. Imprimerie Robert, Marseille.
15. LAVIRON (P.), BEYTOUT (D.) et JARDIN (CL.). — *Maroc Médical*, **37**, 668.
16. LITALIEN (F.) et coll. — *Bull. Soc. Path. exot.*, **53**, 943.

©Soc.pathol.
exo

17. Lechat (M.). — *Maroc Médical*, **36**, 1039.
18. Leiker. — *Int. J. Leprosy*, **24**, 402.
19. Lowe (J.) et Smith. — *Int. J. Leprosy*, **17**, 1811.
20. Merklen (F.) et Riou (M.). — *Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph.*, **60**, 279.
21. Merklen (F.) et Riou (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, **50**, 888.
22. Montel (R.). — *Int. J. Leprosy*, **19**, 351.
23. Montestruc (E.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, **49**, 848.
24. Muir (E.). — *Int. J. Leprosy*, **18**, 299.
25. Pepler (W. J.) et coll. — *Int. J. Leprosy*, **23**, 53.
26. Saikiwa (K.). — La Lepro, **20**, 76.
27. Souza Campos (N.) et Rath de Souza (P.). — *Rev. Brasil. Lepr.*, **25**, 3.
28. Souza Lima (L. de). — *Int. J. Leprosy*, **23**, 429.
29. Stein (A.). — *Int. J. Leprosy*, **3**, 137.
30. Tajiri (I.). — *Int. J. Leprosy*, **23**, 370.
31. Thangaras (R. J.). — *Lepr. Review.*, **30**, 106.
32. Touraine (A.). — Erythrodermies, in *Encyclop. Médico-Chirurgicale*, Dermatologie, 12065 E 10.
33. Wade (H. W.). — Congrès de Madrid, 1954.
34. Wheate (H. W.). — *Leprosy Review*, **29**, 60-61.
35. Wolcott (P. R.). — *Int. J. Leprosy*, **15**, 380.

ENQUÊTE MICROBIOLOGIQUE SUR LES RATS D'ALGER

III. — PRÉSENCE DE *RICKETTSIA BURNETI* (*)

Par Marcel MAILLOUX (**)

Poursuivant notre étude épidémiologique sur les rats d'Alger, nous avons recherché, parmi 100 rats capturés dans cette ville, la présence de rickettsies ou d'infections rickettsiennes.

Chaque rat anesthésié est sacrifié et autopsié ; le cerveau, la rate, les reins, le sang, les selles prélevés stérilement ; les organes, broyés séparément, sont émulsionnés dans de l'eau physiologique stérile ; et chaque émulsion est inoculée à un cobaye. Chaque frottis de sang coloré est examiné au microscope, et le sérum décanté est conservé au réfrigérateur.

Classiquement, le rat est le réservoir de *Rickettsia mooseri* Monteiro 1931, agent du typhus murin. P. Lépine (1, 3) a isolé cette rickettsie de l'encéphale des rats d'Athènes et de Syrie en 1932 ; Marcandier et R. Pirot (2), la même année, de rats capturés sur des navires de guerre.

Une autre rickettsie prend, surtout depuis la deuxième guerre,

(*) Une note préliminaire a été communiquée à la Société de Biologie (32).
(**) Séance du 13 mars 1963.

©Soc.pathol.
exo

mondiale, une importance de plus en plus grande. C'est l'agent de la fièvre Q (Q fever), observée pour la première fois en 1935 en Australie. Elle a été isolée, en 1937, par les chercheurs E. H. Derrick (4, 9) et F. M. Burnet et M. Freeman (5) et nommée *Rickettsia burneti*.

R. diaporica trouvée dans l'Ouest des États-Unis par G. E. Davis et H. R. Cox (8) en 1938 a été identifiée à *R. burneti* (F. M. Burnet et M. Freeman, 1938).

Les réservoirs de virus de *R. burneti* sont nombreux, et le bétail joue un rôle non négligeable dans l'entretien de la maladie correspondante, la fièvre Q, pratiquement répandue dans le monde entier. Sa répartition géographique a été étudiée par M. M. Kaplan et P. Bertagna (23), et M. G. P. Stoker et B. P. Marmion (24). Elle existe aussi en U. R. S. S., où S. M. Kulagin (26) l'a diagnostiquée en 1956.

L'épidémiologie enseigne que les hôtes habituels de *R. burneti* sont les bovins et les caprins. B. Babudieri (18) a aussi démontré que les rongeurs et des oiseaux pouvaient être des réservoirs de virus. Il existe chez les tiques un cycle de la rickettsie : œuf-larve-nymphe-adulte, qui est complet.

En Afrique du Nord, G. Blanc (19, 21) a étudié l'épidémiologie et les foyers de fièvre Q, particulièrement au Maroc.

G. Blanc et J. Bruneau (14), en 1949, ont montré que les *Hyalomma* d'Afrique du Nord, vivant sur les mammifères, peuvent héberger *R. burneti*. Et G. Blanc et L. Martin (25) ont prouvé la non-transmission de la fièvre Q par la puce du rat (*X. cheopis*). D'autre part, G. Blanc (19), et J. Garin (17) ont signalé l'existence de foyers dans le Sud du Maroc.

En Tunisie, J. Maurin (22), s'il n'a pas isolé de souches rickettsiennes, a obtenu des réactions de déviation du complément positives chez des chèvres.

En Algérie, J. Legrand (13) a publié des observations de fièvre Q, recueillies dans la région d'Alger.

Enfin en 1959-1960, B. Juminer (29, 30), à Tunis, a fait une étude sérologique chez des rats de la ville en tant que réservoirs de rickettsies. Le sérum de 2 0/0 des rats agglutine les suspensions de *R. burneti* au 1/20.

* * *

Avec le sérum de nos 100 rats, nous avons d'abord pratiqué des réactions de Weil-Félix. Les sérums qui ont provoqué une légère agglutination du *Proteus* ont été ensuite mis en contact avec des suspensions de *R. prowazeki* et *R. mooseri*.

©Soc.pathol.
exo

Pour les réactions de Weil-Félix, nous avons utilisé deux souches différentes de *Proteus* OX19.

Le sérum de 91 des 100 rats a donné des réactions de Weil-Félix négatives. Les 9 autres agglutinent les *Proteus* OX19 à des taux faibles : 1/50 (3), 1/100 (4) et 1/200 (2). Mais ces chiffres ne sont pas significatifs [H. PLOTZ (10)], et il est vraiment impossible de conclure qu'ils correspondaient à une infection rickettsienne certaine.

Rats n°	W.-F.	Agglutination R (T. E.)
8	50e	80e
12	200e	160e
16	200e	160e
41	100e	80e
48	100e	80e
52	100e	80e
60	50e	80e
69	50e	80e
82	100e	80e

A l'aide des 9 sérums agglutinant le *Proteus* OX19 nous avons effectué des épreuves d'agglutination avec des suspensions de rickettsies (typhus épidémique et typhus murin). Les suspensions de *R. mooseri* (T. M.) n'ont pas été agglutinées ; celle de *R. prowazeki* (T. E.) sont agglutinées au 80e et deux (rats n° 12 et n° 16) au 160e : pour ces deux animaux, les taux d'agglutination des réactions de Weil-Félix étaient 1/200.

Il est évident que les taux d'agglutination de rickettsies obtenus ne sont pas plus significatifs que les taux d'agglutination des *Proteus*. D'ailleurs pour J. M. FOLIGUET (30), il existe, chez l'homme, des agglutinines naturelles anti-rickettsies. Cet auteur émet l'hypothèse qu'elles sont peut-être « le fait d'une sensibilisation antigénique non spécifique par des microbes banaux de l'intestin ». Quand on connaît le mode de vie, l'écologie des rats, il est évident que la réflexion peut s'appliquer également à ces rongeurs, qui sont tous parasités et dont l'intestin héberge toutes sortes de germes.

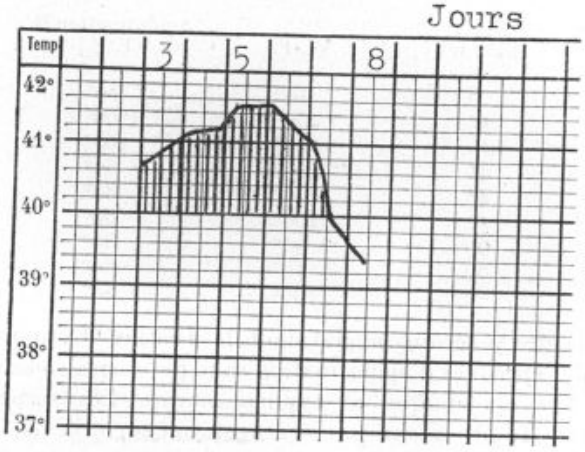
Notons d'ailleurs que les rats nos 48, 52 et 69 étaient également porteurs de leptospires, et les rats nos 60 et 82, porteurs du *Spirillum minus*, germe du sodoku.

* * *

Nous avons enfin inoculé les émulsions d'organes de chaque rat (cerveau, rate, rein) à des cobayes, par la voie intrapéritonéale. Chaque cobaye a été suivi quotidiennement, sa courbe de température établie. Nous avons ainsi isolé 2 souches de rickettsies : 1° Rat 76 : femelle capturée Boulevard du Télemly (Alger). A l'autopsie, on remarque une hypertrophie de la rate. Le cerveau, la rate, les

©Soc.pathol.
exo

reins, broyés et émulsionnés sont inoculés séparément à un cobaye. Le cobaye ayant reçu l'émulsion de cerveau nous a fourni une souche de *Borrelia* (33) et une souche de rickettsie, qui a été entretenue par passage de cobaye à cobaye : 2° Rat 93 : mâle capturé dans le quartier de Mustapha (Alger). A l'autopsie, aucun signe particulier n'a été relevé. Les émulsions de cerveau, de rate, de reins sont inoculées à des cobayes.



A partir du cobaye ayant reçu l'émulsion de rate, sont isolées une souche de *Leptospira icterohaemorrhagiae* et une souche de rickettsie, qui est conservée et entretenue par passages sur le cobaye pour l'identifier.

Les deux souches R. 76 et R. 93 se sont comportées de façon identique.

Après inoculation de l'émulsion de broyat de rate au cobaye, on observe chez cet animal la courbe de température suivante : courbe en dôme avec sommet situé, vers le 4e ou 5e jour, à 41°5 ; apyrexie le 7e-8e jour.

A l'autopsie du cobaye, on note de l'hypertrophie de la rate, qui est grosse et plus fragile, avec parfois une capsule légèrement blanchâtre. Il n'y a pas d'orchite mais des adhérences péritonéales.

Les frottis de rate, colorés par la technique de Macchiavello, montrent des éléments rickettsiens nombreux, intra-cellulaires souvent granuleux, très fins.

Nous avons ensuite procédé aux épreuves d'identification suivantes :

1° Préparation de sérums immuns anti-souche R. 76 et anti-souche R. 93 à l'aide de sérums de lapins et de cobayes. Ces sérums agglutinent les suspensions de *Rickettsia burneti* au 1/240.

©Soc.pathol.
exo

2° Les sérums anti-souche R. 76 et anti-souche R. 93 neutralisent *Rickettsia burneti*, les mélanges étant inoculés par la voie intradermique dans le dos du lapin.

3° Enfin des émulsions de rickettsies R. 76 et R. 93 ne sont pas agglutinées par un sérum de lapin anti-*R. prowazeki*.

Nous avons également recherché le pouvoir pathogène des deux souches isolées pour la souris : par la voie nasale, et par la voie péritonéale. Dans les deux cas, la mort de la plupart des animaux a été obtenue, avec, à l'autopsie, présence abondante de rickettsies sur les frottis de rate.

Les deux souches R. 76 et R. 93 isolées de rats d'Alger, appartiennent donc bien à l'espèce *Rickettsia burneti*, agent de la fièvre Q.

***

On remarque que la proportion de 2 0/0 de rats infectés par *R. burneti* est la même que celle trouvée par B. Juminer (29, 30) à Tunis par les procédés sérologiques.

K. Raska, L. Syrucek, O. Sobeslavsky, P. Pokorny, M. Privora, O. Havlick, D. Lim et M. Zastera (27) ont étudié, en 1956, le rôle des rongeurs dans l'épizootiologie de la fièvre Q, en Bohême. Ils ont trouvé des anticorps fixant le complément dans le sérum de 30 animaux sur 574 étudiés. Ils ont isolé *Rickettsia burneti* chez 1 *Rattus norvegicus*, 2 *Mus musculus* et 1 *Clethrionomys glaerolus*. Ce rôle des rongeurs dans l'épidémiologie de la fièvre Q n'est donc pas négligeable.

P. Giroud et J. Jadin (16), au Ruanda-Urundi, ont réussi des isolements à partir du mélange : cerveau et rate de chèvres. Nous avons inoculé chaque organe séparément, puisque nous recherchons divers germes que le rat pouvait héberger. Mais l'une des souches a été isolée du cerveau et l'autre de la rate. Ce mélange des deux organes est aussi pratique pour une étude épidémiologique.

Quant aux réactions sérologiques, négatives, elles démontrent surtout l'absence de typhus épidémique ou murin chez les 100 rats étudiés. En effet si *R. prowazeki*, *R. mooseri*, *R. rickettsi*, *R. conori* et *R. orientalis* provoquent des infections dont le sérum du sujet atteint agglutine les *Proteus* OX19, OX2 ou OXK, seuls les sujets atteints d'affection à *R. burneti* ont des réactions de Weil-Félix négatives.

Quant à l'épidémiologie, la proportion de 2 0/0 de rats porteurs de *Rickettsia burneti* prouve que cette rickettsie existe chez ces rongeurs et peut être transmise à l'Homme ou aux Animaux, en particulier le Bétail.

©Soc.pathol.
exo

Il est évident que ces rats ne se trouvaient pas, exactement au moment de leur capture, en état d'infection aiguë à *R. burneti*. En effet, après une première phase d'invasion, le germe demeure latent, et le sujet reste donc, longtemps, porteur de germes. On sait, en effet, que la prémunition existe dans les maladies causées par les *Rickettsia* (6, 15).

En résumé, en 1961 d'une enquête microbiologique sur 100 rats capturés à Alger, nous avons d'abord effectué des réactions de Weil-Félix : pour 9 d'entre elles, le sérum des rats agglutine les *Proteus* OX19 à des taux non significatifs.

Puis, par inoculation d'émulsions d'organes de rats à des cobayes, 2 souches de *Rickettsia burneti*, agent de la fièvre Q, ont été isolées. Les rats en état de prémunition, donc porteurs de rickettsies, constituent un réservoir de virus non négligeable.

Summary

A microbiological survey on rats at Algiers.

During a microbiological survey, Weil-Felix reactions have been carried out on 100 rats captured in Algiers. In 9 cases the rat serum agglutinated *Proteus* OX19 at non significant titers. Emulsions of rat organs have been inoculated into guinea pigs and allowed to isolate two strains of *R. burneti*, agent of the Q fever. Rats in a premunition state, *i. e.* rickettsia carriers constitute a non negligible reservoir of virus.

Institut Pasteur d'Algérie.

Bibliographie

(1) Lépine (P.). — Sur la présence dans l'encéphale des rats, capturés à Athènes, d'un virus revêtant les caractères expérimentaux du typhus exanthématique (virus mexicain). *C. R. Acad. Sci.*, 1932, **194**, 401-403.

(2) Marcandier et Pirot (R.). — Présence d'un virus voisin de celui du typhus exanthématique chez les rats des navires de guerre à Toulon. *C. R. Acad. Sci.*, 1932, **194**, 399-401.

(3) Lépine (P.). — Recherches sur le typhus exanthématique et sur son origine murine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1933, **51**, 290-376.

(4) Derrick (E. H.). — Q fever, a new fever entity : clinical features diagnosis and laboratory investigation. *Med. J. Aust.*, 1937, **2**, 261-299.

(5) Burnet (F. M.) et Freeman (M.). — Experimental studies on the virus of Q fever. *Med. J. Aust.*, 1937, **2**, 299-305.

©Soc.pathol.
exo

(6) Parrot (G.). — Les Rickettsies confèrent-elles l'immunité vraie ou la prémunition. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1937, **15**, n° 2, 188-213.

(7) Burnet (F. M.). — Tissue culture of the Rickettsia of Q fever. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1938, **16**, 219-224.

(8) Davis (G. E.) et Cox (H. R.). — A filter-passing infectious agent isolated from ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersoni* reactions in animals and filtration experiments. *Publ. Hlth. Rep.* (Wash), 1938, **53**, 2259-2267.

(9) Derrick (E. H.). — Rickettsia burneti : the cause of Q fever. *Med. J. Aust.*, 1939, **1**, 14-16.

(10) Plotz (H.). — Weil-Felix agglutination. Laboratory methods of the United States Army. Simmons et Gentzkow, 5e édit. M 575-578 Philadelphie, 1944.

(11) Blanc (G.), Martin (L. A.) et Maurice (A.). — Présence du virus de la « Q fever » dans le Maroc méridional. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1947, **131**, 138-143.

(12) Blanc (G.), Bruneau (J.), Martin (L. A.) et Maurice (A.). — Quelques données nouvelles sur le virus de la Q fever marocaine. *C. R. Acad. Sci.*, 1948, **226**, 607-608.

(13) Legrand (J.). — Nouvelle observation de Q fever faite dans les environs d'Alger. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1948, **132**, 251-253.

(14) Blanc (G.) et Bruneau (J.). — Un réservoir de virus de la Q fever en Algérie, la tique bovine *Hyalomma mauritanicum*. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1949, **133**, 115-117.

(15) Parrot (L. et G.). — Sur la prémunition dans les Rickettsioses. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1949, **27**, n° 3, 257-261.

(16) Giroud (P.) et Jadin (J.). — Essai d'isolement de souches de fièvre Q au Ruanda-Urundi du lait de vaches, du cerveau de chèvres, et de tiques d'animaux domestiques et sauvages. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1950, **43**, 672-673.

(17) Garin (J.). — La « Q Fever » au Maroc. Enquête épidémiologique au Tafilalet. *Bull. Inst. Hyg. Maroc*, 1951, **11**, 185-206.

(18) Babudieri (B.). — Advances in the control of zoonoses. Monographie O. M. S., Genève 1953, n° 19, 193.

(19) Blanc (G.). — *Rickettsia (Coxiella) burneti* (Derrick) au Maroc et accessoirement en Algérie et en Afrique équatoriale. Étude expérimentale. *Rev. Belge Path. et Méd. exp.*, 1951, **21**, 17-36.

(20) Derrick (E. H.). — The epidemiology of Q fever. A review. *Med. J. Aust*, 1953, 245.

(21) Blanc (G.). — Epidémiologie de la Q fever (Coxiellose). *Maroc Médical*, 1954, **33**, 1021-1025.

(22) Maurin (J.). — Recherches sur l'existence de la fièvre Q en Tunisie par la réaction de déviation du complément. *Ann. Inst. Pasteur*, 1954, **86**, 69-75.

(23) Kaplan (M. M.) et Bertagna (P.). — The geographical distribution of Q fever. *Bull. O. M. S.*, 1955, **13**, 829-860.

(24) Stoker (M. G. P.) et Marmion (B. P.). — The spread of Q fever from animals to man. The natural history of a rickettsial disease. *Bull. O. M. S.*, 1955, **13**, 781-806.

(25) Blanc (G.) et Martin (L. A.). — Non-transmission de la Q fever (virus marocain) par la puce du rat *(X. cheopis)*. *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 263-264.

©Soc.pathol.
exo

(26) KULAGIN (S. M.). — Epidemiology of Q fever. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 1956, **7**.

(27) RASKA (K.), SYRUCEK (L.), SOBESLAVSKY (O.), POKORNY (J.), PRIVORA (M.), HAVLIK (O.), LIM (D.) et ZASTERA (M.). — Ucast holdavcu v epizootologii Q rickettsiosy (Le rôle des rongeurs dans l'épizootiologie de la fièvre Q). *Ceskoslov. Epidemiol. Mikrobiol. immunol.* (Prague), 1956, **5**, 246-250. Analyse in *Trop. Dis. Bull.*, 1957, **54**, 280.

(28) JUMINER (B.). — *Rattus norvegicus* et Rickettsioses. Rôle du rat en tant que réservoir de virus probable du typhus épidémique et de la fièvre Q. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1959, **36**, 173-182.

(29) JUMINER (B.). — Agglutinines anti-*Rickettsia* chez *Rattus norvegicus* à Tunis en juin, juillet et août 1959. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 85-88.

(30) FOLIGUET (J. M.). — Agglutinines naturelles et agglutinines post-vaccinales chez l'Homme. *Rev. Immunologie*, 1960, **24**, 367-387.

(31) MAILLOUX (M.). — Présence de *Rickettsia burneti* chez des rats d'Alger. *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 1962, **154**, 608-609.

(32) MAILLOUX (M.). — Enquête microbiologique sur des rats d'Alger. I. Présence de *Leptospira icterohaemorrhagiae*. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1962, **40**, 196-200. II. Présence de *Borrelia hispanica* et de *Spirillum minus* Carter 1887. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1962, **40**.

FIRST ISOLATION OF WEST NILE VIRUS IN CENTRAL AFRICA

By CHR. LUCASSE (*) (**)

West Nile Virus was first isolated in 1937 in Uganda from the blood serum of an African native (1). In the following years publications (2, 3, 4) indicated the isolation of this virus in other parts of Africa and in Asia. West Nile antibodies had been demonstrated in sera collected from inhabitants of India (5), Uganda, Kenya and the former Belgian Congo (6, 7). Although antibodies of West Nile Virus were found in the serum of the population in the eastern part of the Congo, no examination on a larger scale has been made for the whole territory.

This paper describes the first case of isolation of West Nile Virus from the serum of a Congolese male in the Equator Province (Western part), Congo-Leopoldville (***) (1958-1959).

(*) Former Medical Director of the State Central Laboratories at Coquilhatville (Equator Province, Congo-Leopoldville).

(**) Séance du 17 avril 1963.

(***) Circumstances have allowed only recent access to the necessary files and documents.

©Soc.pathol.
exo

Case report

I. C..., adult male, 25 years of age, complained of a sudden attack of fever (39.2 C.), general malaise, headache, dizziness, chilliness and sore throat. Slight cough present. Lungs negative (X-ray). Heart sounds were dull. Tachycardy: 140. Blood smear negative for parasites. Treated as out-patient with 1 gm. Quinine and 1 gm. Aspirin. On the 3rd day he reappeared at the hospital with fever (39.5 C.) and was hospitalized. Blood cultures were made and remained negative. Serum was kept for examination. Widal and Weil-Felix was negative. RBC 3,150,000. WBC 2,300. HC 10 gm. Diff. Eos. 1, Segm. 79, Lympho. 17, Mono. 3. Blood negative for parasites. Sputum negative. Stool and urine cultures were negative. Direct stool examination: Strongyloides and *L. giardia*. Direct examination of the urine showed a Plus albumen. Intermittent fever occurred up to the 8th day, when his temperature dropped. During these days he received chloroquin, aspirin, penicillin and chloramphenicol. A clear diagnosis could not be made.

Materials and methods

The serum taken from the patient on the 3rd day of his illness was inoculated intracerebrally into six 2-day old baby mice (0,02 ml.) in three different series. This serum and serum taken 3 weeks after illness were also used for neutralization tests. The brains of dying mice were removed and immediately placed in containers on ice blocks. Some of this material was kept at — 70° C. for further examination.

Tissue suspension and virus dilutions were made utilizing 0.75 0/0 bovine plasma albumen in cold phosphate buffered saline of pH 8.5-9.0 to which was added 500 U/ml. penicillin and 250 U/ml. streptomycin. Brain suspensions were made of 10 0/0 tissue by weight and kept for 30 minutes at ± 2° C. before inoculation. Each suspension for inoculation was anaerobically and aerobically cultured.

Formalized and live vaccine, brain antigens of the virus to be used, were prepared conforming to the technique of D. H. Clarke and J. Casals. The technique of the same workers was adopted for the preparation of the hyperimmune sera to be used against the viruses: Jap. B, Yellow Fever, Dengue (Tr. 1751) and West Nile. These hyperimmune sera were collected from rabbits and mice by heart puncture. Each serum was challenged with 1,000 LD_{50} of its homologous and cross-checked with the three other viruses. Neutralization tests were performed on these sera.

The Drs. Clarke and Casals' technique was also used for hemagglutination titrations. The chicken red blood cells required for the titration were diluted to obtain an optical density of 0.425 at 22° C.

©Soc.pathol.
exo

and 37° C. and 0.600 at 4° C. against 0.9 o/o saline at a wave length of 490 mμ (Ilford filter No. 623, Gallenkamp colorimeter) in tubes of 10 mm. diameter. The test itself was carried out with the isolated virus at 4°, 22° and 37° C. with a pH range of 6.2 to 7.2 with 0.2 differences. The virus dilution in which the maximum hemagglutination was obtained at an optimum pH was observed and recorded.

For the neutralization tests serial dilutions of virus ($2 \times (10^{-1}$ to $10^{-8})$) were made.

A mixture of 0.3 ml. serum and 0.3 ml. of each virus dilution was prepared incubated for 1 hour at 37° C. before inoculation. Six young adult mice were inoculated via the intracerebral route with 0.02 ml. of each serum-virus mixture. The mice were observed for 21 days. The results of the neutralization tests were tabulated according to their protective ratio, i. e. the number of mice surviving out of the six inoculated.

Results

Out of the series of five 2-day old mice, inoculated with undiluted serum from the patient, one died on the second day and the remaining four were dead on the sixth day. From these, two brains were frozen for other purposes and two were used for inoculation of large numbers of baby mice to obtain sufficient material for making antigens and live and formalized vaccines.

Meanwhile the inoculation of the original serum was repeated twice with identical results.

Three passages were necessary to adapt the virus to the mice. Additional passages produced roughening of the coat in the mice on the second day, later becoming hypoactive and sometimes there were signs of paralysis of the hind quarters (3rd day). They generally died on the night of the 4th day; always within 24 hours after the first serious symptoms of illness. After 6 passages with these mice an almost constant titre of $LD_{50} = 10^{-5.7}$ was reached.

Aerobic and anaerobic cultures of the serum and the inoculated suspension always remained negative.

Since hemagglutination-inhibition tests were carried out as routine in our laboratories, hemagglutination test was tried on this unknown virus. Optimum results were obtained at 37° C. and pH 6.6-7.0. We were therefore inclined to believe that the unknown virus belonged to the Arbor-virus Group B. It was at this stage that it was decided to prepare material for neutralization tests with Yellow Fever, Jap. B, Dengue and West Nile Virus.

The results of the neutralization tests are shown in Table I.

©Soc.pathol.
exo

TABLE I

Intracerebral neutralization tests of unknown virus with antisera against Arbor-virus.

Immune serum	Dilution of the unknown virus							
	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
Normal human serum (control)	1/6	4/6	4/6	5/6	6/6	6/6	6/6	6/6
Anti-serum West Nile Virus	0/6	0/6	1/6	2/6	2/6	2/6	2/6	2/6
Anti-serum Yellow Fever Virus	1/6	3/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
Anti-serum Dengue Tr1751 Virus	0/6	2/6	4/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
Anti-serum Jap. B Virus	0/6	0/6	2/6	3/6	5/6	5/5	6/6	6/6
Anti-serum West Nile Virus (Test 2)	0/6	0/6	1/6	0/6	2/6	2/6	2/6	2/6
Anti-serum West Nile Virus (Test 3)	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6	1/6	0/6	1/6
Original Serum I. C.	0/6	3/6	5/6	5/6	5/6	6/6	6/6	6/6
Serum I. C. (3 weeks)	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6	1/6	1/6

The Nominator represents the number of mice which died, and the Denominator the number inoculated.

Normal human and the original serum of I. C., the yellow fever and the Dengue 2 hyperimmune serum gave no protection against this unknown virus, but the Jap. B hyperimmune serum proved to have some neutralizing capacity.

Hyperimmune serum of West Nile virus and the serum of I. C. collected three weeks after illness contained antibodies against the isolated virus. The same test carried out on further and different batches of this gave identical results.

The three-week old serum of I. C. used in neutralization tests against the other viruses in similar concentration gave results as in Table II.

TABLE II

Dilutions of four known viruses against 3-week old serum of I. C.

	Jap. B	Yellow Fever	Dengue 2	West Nile	Virus dilutions
Undiluted serum of I. C.	0/6	1/6	0/6	0/6	10^{-8}
	0/6	3/6	2/6	0/6	10^{-7}
	0/6	5/6	4/6	0/6	10^{-6}
	0/6	6/6	4/6	0/6	10^{-5}
	2/6	6/6	6/6	0/6	10^{-4}
	2/6	6/6	6/6	0/6	10^{-3}
	4/6	6/6	6/6	2/6	10^{-2}
	6/6	6/6	6/6	2/6	10^{-1}

©Soc.pathol.
exo

This serum gave complete protection against West Nile virus, which had an endpoint titre of LD_{50} $10^{-5.1}$. Some protection was afforded by Jap. B (endpoint titre LD_{50} $10^{-5.6}$). Protection was absent with Yellow Fever and Dengue 2 viruses.

Summary

A neurotropic virus for mice was isolated out of the blood of an African male of approximately 25 years of age. The serum taken the 3rd day after the onset of the illness failed to demonstrate neutralizing antibodies at this stage but were present three weeks later. In neutralization tests strong protection was obtained using the isolated virus with West Nile, some protection with Jap. B, but none with Yellow Fever or Dengue 2 hyperimmune serum. The serum of the patient gave protection againt West Nile and partly against Jap. B, but not against Yellow Fever and Dengue 2 viruses.

It may therefore be concluded that this was the first isolation of West Nile Virus in the Congo.

Résumé

Premier isolement d'une souche de virus West Nile en Afrique Centrale.

Un virus neurotrope a été isolé du sang d'un sujet africain du sexe masculin âgé d'environ 25 ans. Le sérum de ce sujet, prélevé 3 jours après l'apparition des symptômes de la maladie, ne contenait pas d'anticorps neutralisants, mais ceux-ci étaient présents 3 semaines plus tard. Dans les épreuves de séroneutralisation utilisant la souche isolée, on constatait une protection importante avec les sérums hyperimmuns obtenus avec la souche de virus West Nile, une faible protection avec la souche de virus de l'encéphalite japonaise B. Les résultats étant négatifs avec les sérums obtenus à partir des virus de la fièvre jaune et de la dengue 2. Le sérum du malade protégeait contre le virus West Nile, protégeait partiellement contre celui de l'encéphalite japonaise B et ne protégeait pas contre les virus de la fièvre jaune et de la dengue 2.

On peut conclure des résultats exposés qu'il s'agit du premier isolement du virus West Nile au Congo.

©Soc.pathol.
exo

Acknowledgment

The author wishes to express gratitude to Dr. J. van Droogenbroeck, Medical Director, who informed him of this case. He also wishes to acknowledge Mr. J. Defaux for his technical help.

References

(1) Smithburn (K. C.) et al. — A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am. J. trop. Med.*, 1940, **20**, 471-492.
(2) Melnick (J. L.) et al. — Isolation from human sera in Egypt of a virus apparently identical to West-Nile Virus. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1951, **77**, 661-665.
(3) Bernkopf (H.) et al. — Isolation of West Nile virus in Israel. *J. Inf. Dis.*, 1953, **93**, 207-218.
(4) Goldblum (N.) et al. — The clinical features of the disease and the isolation of West-Nile Virus from the blood of nine human cases. *Am. J. Hyg.*, 1954, **59**, 89-103.
(5) Smithburn (K. C.). — Immunity to neurotropic viruses, especially those of Japanese B-West Nile group among indigenous residents of India. *Federation Proc.*, 1953, **12**, 460.
(6) Smithburn (K. C.) and Jacobs (H. R.). — Neutralization tests against neurotropic viruses with sera collected in Central Africa. *J. Immunol.*, 1942, **44**, 9-23.
(7) Smithburn (K. C.). — Neutralization antibodies against certain recently isolated viruses in sera of human beings residing in East Africa. *J. Immunol.*, 1952, **69**, 223-234.

LES MYCÉTOMES EN CÔTE FRANÇAISE DES SOMALIS. REVUE DE 50 CAS OBSERVÉS ENTRE 1954 ET 1962

Par J. ORIO, P. DESTOMBES, F. MARIAT et G. SEGRETAIN (*)

Voilà plus d'un demi-siècle déjà, que l'existence des « pieds de Madura » a été reconnue en Côte Française des Somalis. Selon Bouffard (5) ce serait Lowitz qui, vers 1895, en aurait observé à Obock le premier cas.

Quelques années plus tard, en 1901, Bouffard (4, 5) à Djibouti et Brumpt (6, 7, 8, 9, 10) au cours de la mission du Bourg de Bozas

(*) Séance du 17 avril 1963.

©Soc.pathol.
exo

entreprirent l'inventaire des mycétomes de cette région. Ils étudièrent cinq tumeurs du pied opérées à Djibouti :

a) une première, à grains noirs, chez un soudanais de 22 ans, récemment arrivé de Souakim (4, 6, 12). LAVERAN en 1902, après examen de ce cas, décrivit et nomma le parasite *Streptothrix mycetomi* (16). Mais BRUMPT, en 1905, confrontant cette observation et celles qu'il avait recueillies au cours de son périple africain, proposa en l'absence de culture la création du genre provisoire *Madurella* et baptisa l'agent fongique *Madurella mycetomi* (Laveran),

b) un autre mycétome à grains noirs, évoluant depuis quatre ans chez un jeune Dankali de 20 ans originaire d'Obock. Ce cas remarquablement étudié par BOUFFARD puis par BRUMPT, a permis à ce dernier d'identifier une nouvelle espèce qu'il nomme en 1906 *Aspergillus bouffardi*. Notons que sur coupes histologiques ce parasite présente une grande ressemblance avec *Pyrenochaeta romeroi* décrit et cultivé par BORELLI en 1959 (3).

c, *d*) deux autres mycétomes observés par BOUFFARD qui en aurait obtenu la culture :

— l'un à grains blanc jaunâtre durs, découvert chez une jeune Dankalie de 18 ans vivant « en brousse » près d'Obock,

— l'autre, chez une femme sur laquelle nous ne possédons que peu de renseignements. BRUMPT, qui en rapporte les observations dans sa thèse de Doctorat en Médecine, crée pour eux le genre et l'espèce *Indiella somaliensis*,

e) enfin, BOUFFARD a décrit chez un berger Somali Darod venant du Harar, une lésion à grains blancs muriformes, de consistance « caséeuse », identifiés par BRUMPT à *Discomyces madurae*.

Après cette période particulièrement féconde, l'étude des mycétomes en Somalie Française a marqué un long temps d'arrêt.

C'est en 1954 seulement que, à l'occasion d'une enquête systématique (14, 19, 20) en Afrique noire, les recherches reprirent.

Les premiers résultats concernant la Côte des Somalis (16 cas) en furent exposés en 1958 par DESTOMBES, DUTOUR, MARGUET, MARIAT et SEGRETAIN (15).

D'octobre 1958 à décembre 1962, nous avons recueilli 34 nouvelles observations, ce qui porte à 50 le nombre des mycétomes observés en 9 ans, et nous permet d'avoir une vue d'ensemble sur cette grave maladie.

Elle est également fréquente en République Somalie où L. ROSATI a entrepris d'abord seul (21), puis en collaboration avec l'Institut Pasteur une vaste enquête.

©Soc.pathol.
exo

Aperçu géographique

La Côte Française des Somalis (23) est un petit territoire de 23.000 km², situé entre 39°30′ et 41° de longitude Est et 11° et 12°40′ de latitude Sud. Limitée au Nord, à l'Ouest et au Sud-Ouest par les provinces éthiopiennes de l'Érythrée, de l'Aoussa et du Harrar, au Sud par la République Somalie, à l'Est par le Golfe d'Aden, c'est un pays au relief tourmenté, fait de terrains jurassiques et soumis au Pliocène à un important volcanisme.

Son aridité s'explique par l'infléchissement des isohyètes (*) le long de la côte occidentale de la Mer Rouge. Les précipitations rares et irrégulières (environ 130 mm. par an), variables selon les lieux, s'étalent sur toute la saison fraîche (octobre à mars). Parfois massives et brutales (orages d'été), elles transforment les oueds desséchés en torrents boueux et inondent les plaines, phénomènes naturels dont P. Abbott (1, 2), puis R. Camain et coll. (11) ont signalé l'intérêt en matière d'épidémiologie des mycétomes.

Les ressources végétales sont constituées par quelques pâturages relativement abondants après les pluies, mais inexistants en période de sécheresse. L'arbre-type est sans conteste l'épineux représenté par plusieurs espèces de mimosées.

La population, qui compte 82.000 habitants environ, comprend outre les Européens et quelque 9.000 Arabes, deux importantes fractions ethniques : les *Danakil* ou Afars et les *Somalis*.

A l'exception des rares sédentaires qui résident à Djibouti et dans quelques agglomérations insignifiantes (Ali-Sabieh, Dikhil, Tadjourah, Obock), les autochtones sont tous nomades. Ils vivent « en brousse » dans leurs campements et élèvent des troupeaux (chèvres, moutons, chameaux, bovidés) qu'ils déplacent selon les saisons à la recherche de maigres et précaires pacages. Ils descendent vers la côte pendant la saison fraîche et regagnent les hauteurs dès le mois de mai.

Matériel et méthodes

Les malades dépistés dans un dispensaire ou au cours de tournées sanitaires étaient dirigés sur le Service de Chirurgie de l'Hôpital de Djibouti.

Prélèvement : la pièce opératoire nous était adressée immédiatement après l'intervention (**).

(*) Les isohyètes qui sont les courbes de même niveau pluviométrique n'ont pas été représentées sur la carte.

(**) Nous en remercions vivement les Docteurs J. Marguet, J. Dutour, Ch. Rimbaud et L. Aubert qui se sont succédé au poste de Chef des Services Chirurgicaux de l'Hôpital Peltier de Djibouti.

©Soc.pathol.
exo

Un fragment prélevé au sein d'une zone richement parasitée de la tumeur était fixé dans du liquide de Bouin et adressé au Service d'Anatomie Pathologique de l'Institut Pasteur de Paris.

Collecte des grains : elle a été faite dans la profondeur de la pièce opératoire, afin d'éviter au maximum les germes de surinfection.

Cette opération, le plus souvent aisée, surtout quand il s'agissait des volumineux amas fongiques de *M. mycetomi*, a parfois été très délicate et a dû se faire « grain par grain, à la pointe du bistouri ». Dans les lésions superficielles diffuses à grains jaunes, nous avons utilisé la technique suivante : on incise largement le fragment étudié et on exerce une forte pression sur la tranche de section. Les micro-abcès, semblables à de petits cysticerques, font alors saillie et permettent de recueillir les grains.

Lavage des grains : au fur et à mesure de leur collecte, les grains ont été déposés dans un tube contenant 30 ml. d'eau distillée stérile additionnée de 1.000 unités de Pénicilline par millilitre, et laissés après une agitation énergique, 15 minutes en contact avec la solution antibiotique. Leur sédimentation achevée, le surnageant décanté a été remplacé par une même quantité d'eau distillée *sans antibiotique*, opération renouvelée une dizaine de fois.

Après ce dernier lavage, les grains jaunes étaient immédiatement ensemencés, les noirs étant abandonnés une nuit à + 4°. Il était facile, le lendemain, de les fragmenter, de les débarrasser des fibres, petits caillots et autres débris tissulaires accrochés à leurs aspérités.

Signalons que nous avons très rapidement supprimé de notre première solution de lavage la Streptomycine que nous utilisions au début de cette enquête. Cet antibiotique inhibait, en effet, nos primo-cultures d'actinomycètes.

Examen des grains.

Les grains isolés, lavés, fragmentés le cas échéant, ont été alors examinés, et leur taille, leur forme, leur couleur, leur groupement, leur résistance à l'écrasement notés.

Les grains jaunes de *S. somaliensis* nous ont toujours paru très durs, constatation qui va à l'encontre de l'opinion de Mackinnon et de Rey qui pensent que cette consistance résulte de leur dessiccation.

Enfin, l'examen microscopique du grain éclairci par la potasse révèle sa nature et permet de sélectionner les milieux d'isolement.

Culture.

L'ensemencement, immédiat pour les grains jaunes, réalisé le lendemain pour les noirs, a été effectué sur les milieux suivants :

— pour les grains actinomycosiques, la gélose ordinaire et le milieu de Lœwenstein-Jensen ;

— pour les grains fongiques, la gélose Sabouraud glucosée au Chloramphénicol.

Sur une douzaine de tubes de milieux, on a mis en culture 60 à 80 grains à raison de 6 à 8 disposés en quinquonce à la surface de chaque tube. Une surveillance quotidienne a permis de suivre leur développement à l'étuve à 37°.

©Soc.pathol.
exo

Dès la 72e heure en général, le développement des cultures devient manifeste.

Sur gélose Sabouraud glucosée au Chloramphénicol, la presque totalité des grains noirs de *M. mycetoni* s'est rapidement recouverte d'un léger duvet blanc grisâtre, tandis que brunissait le milieu. Chaque colonie s'est ensuite étalée et recouverte d'un feutrage poussiéreux ocré.

Sur gélose ordinaire, les grains de *S. somaliensis* (18) après avoir légèrement augmenté de volume et pris une teinte jaune, se sont dissimulés sous un court duvet blanc. Puis la colonie s'est élargie, plissée, acuminée et son revers s'est coloré en ocre brun. Sur milieu de Lœwenstein-Jensen, la culture, très rapide, s'accompagne d'une hydrolyse du substrat dans lequel s'enfonce progressivement l'actinomycète.

Au cours de cette étude, nous avons employé des tubes à vis hermétique qui ont évité la dessiccation et la souillure des milieux et facilité leur expédition.

Toutes ces tentatives de primo-cultures ont été faites au Service de Mycologie de l'Institut Pasteur de Paris (22) et, à partir de 1960, au laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Peltier à Djibouti.

Les souches de *M. mycetomi* isolées possèdent les caractères fondamentaux de l'espèce :

— feutrage poussiéreux ocré en surface,
— brunissement des géloses sucrées,
— absence d'utilisation du saccharose.

Deux d'entre elles (6179, 6180) n'ont donné en milieu de Sabouraud glucosé que de rares filaments ocrés sur une masse mycélienne glabre, mamelonnée, brun foncé.

Sur milieu pauvre, toutes sauf une, ont produit des spores. Deux souches, dont la sporulation était très abondante, ont formé des sclérotes.

Nous avons noté certaines particularités : pour la recherche de l'utilisation des sucres nous employons un milieu chimiquement défini dont la source d'azote est un nitrate. Les souches 4825 et 6180 utilisent très mal le nitrate de potassium, tandis que leur croissance est normale sur milieu au nitrate d'ammonium.

Enfin, l'apparition de variants morphologiques a été fréquente. Dès le premier repiquage, la souche 6180 a donné trois variants et la souche 6184 un seul. Quant à la souche 3652, sa variabilité est extraordinaire. Sept variants sont apparus lors des subcultures et une étude plus poussée a permis d'en révéler dix. C'est un exemple de l'extrême instabilité de l'espèce qui rend compte des différences morphologiques couramment observées entre les souches.

Bien entendu l'étude histologique a montré que les lésions étaient identiques à celles que provoquent les mêmes espèces dans d'autres territoires, en particulier en ce qui concerne la configuration et la structure des grains.

©Soc.pathol.
exo

Résultats

Quand on les recherche (*), on dépiste en moyenne dix mycétomes par an. Les espèces les plus fréquemment rencontrées sont *Streptomyces somaliensis* et *Madurella mycetomi*. On a identifié histologiquement un cas de *Nocardia* en 1956, un de *Leptosphaeria senegalensis* en 1959 (pl. X, fig. 2), un de *Pyrenochaeta romeroi* en 1961 (pl. X, fig. 1, 1*a* et *b*) et quatre de *Streptomyces madurae* en 1957, 1958 et 1962.

Ces parasites n'ont été trouvés que dans l'espèce humaine, les deux sexes étant inégalement atteints (38 hommes et 12 femmes). Seule une résistance naturelle, peut-être d'origine hormonale, peut expliquer cette répartition sur laquelle n'influent ni le mode de vie, ni des interdits sociaux ou religieux.

L'âge des consultants se situe, dans la majorité des cas entre 20 et 35 ans, les extrêmes variant de 13 à 75 ans.

Chaque groupe ethnique étant affecté proportionnellement à son importance numérique, aucun facteur racial ne semble intervenir dans la répartition des tumeurs que l'on a rencontrées chez 29 Danakil, 14 Somalis et 6 Arabes.

La distribution géographique est, en général, difficile à préciser, bien que la connaissance des itinéraires de nomadisation permette de délimiter les zones où les malades ont pu se contaminer.

Le cas des Arabes est particulier. Certains, récemment arrivés en Côte des Somalis, ont été infectés au Yémen ou dans le Protectorat d'Aden. Mais il existe à proximité de Djibouti, une importante colonie d'émigrés qui se sont installés dans l'oasis d'Ambouli il y a plus d'un

(*) Au cours de ces trois dernières années, une dizaine de sujets porteurs de lésions typiques ont refusé tout examen ou intervention. Ils ne participent donc pas à cette statistique.

Planche X

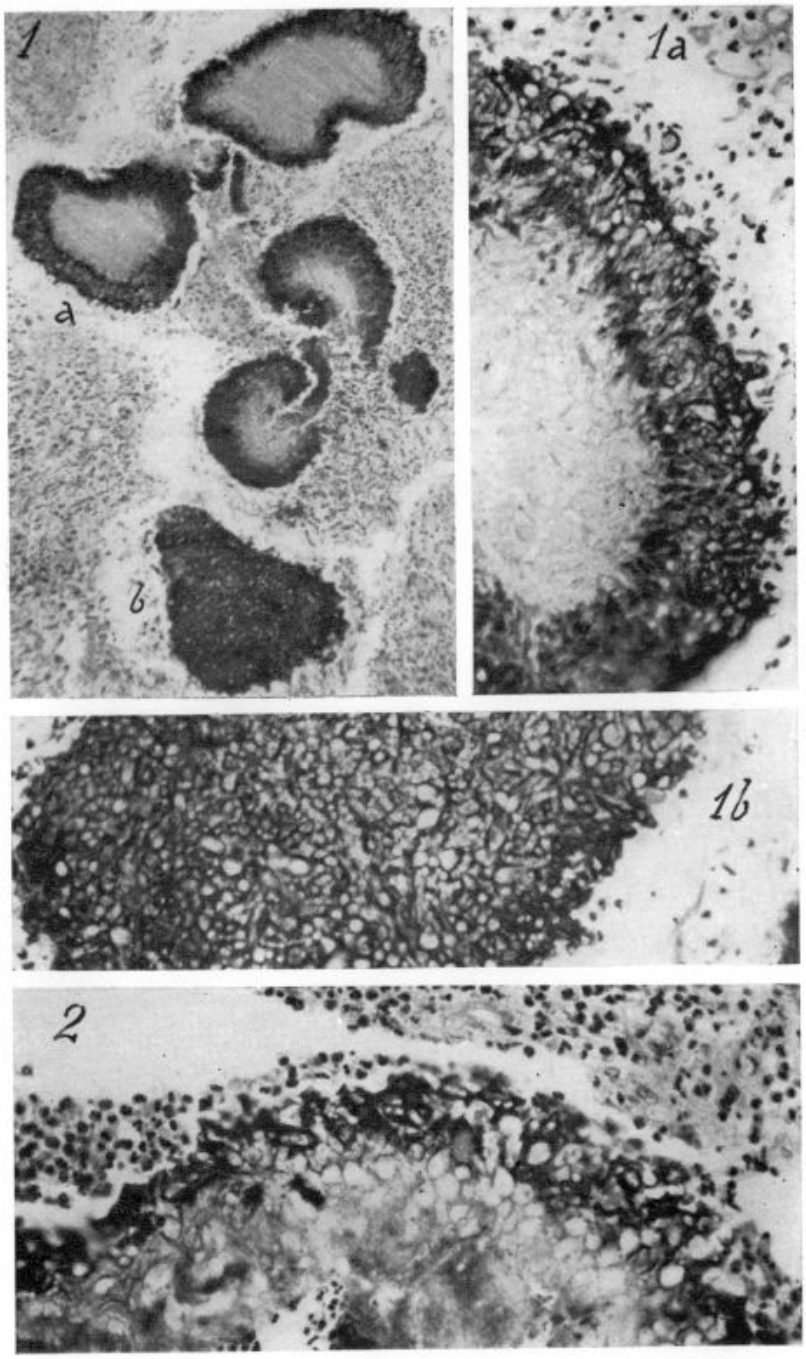
1. Mycétome BB. 1912 aff. *Pyrenochaeta romeroi* Borelli. Ensemble de grains dont les quatre supérieurs sont typiques, le cinquième marqué *b* est tout entier vésiculeux, atypique. Hémalun-éosine-safran. × 72.

1*a*. Détail d'un grain typique. Pas de ciment, structure filamenteuse prédominant à paroi pigmentée, pas ou peu de petites vésicules. Même coloration. × 260.

1*b*. Détail du grain atypique. Structure vésiculeuse uniforme. Cette morphologie n'avait jamais été observée jusqu'ici. Même coloration. × 260.

2. Mycétome aff. *Leptosphaeria senegalensis*. Détail d'une bordure typique. Ciment noir. Prédominance de formes vésiculeuses. Hémalun-éosine-safran. × 260.

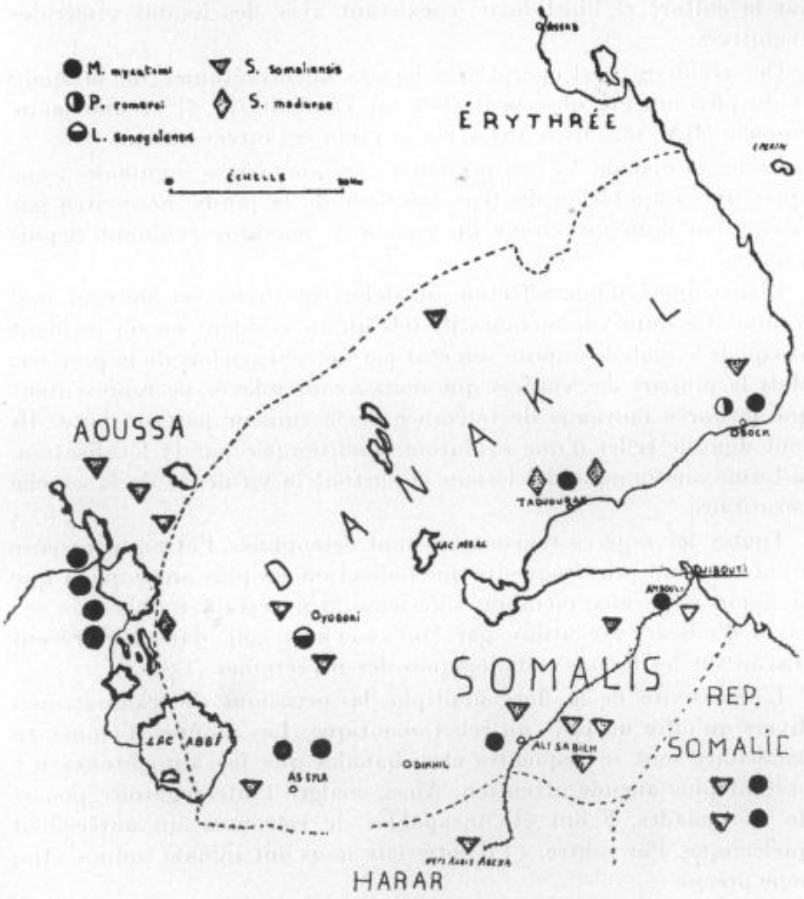
©Soc.pathol.
exo



©Soc.pathol.
exo

demi-siècle. Plusieurs mycétomes y ont été dépistés chez des maraîchers qui ont vraisemblablement contracté leur affection sur place.

La carte 1 ci-jointe donne la répartition des tumeurs dont l'origine a pu être suffisamment précisée et montre que, si *S. somaliensis*



Carte 1.

se rencontre dans les régions arides, *M. mycetomi* se retrouve volontiers dans les zones moins sèches.

Les différentes localisations anatomiques observées sont les suivantes :

Pied : 34 ; cheville : 3 ; jambe : 3 ; genou : 2 ; ganglion : 1 ; région sacrée : 1 ; main : 4.

Dans 43 cas sur 48, la ou les lésions siégeaient aux membres inférieurs. Deux de nos malades parasités par *M. mycetomi* présentaient

©Soc.pathol.
exo

une atteinte double : l'un (X. 2281) au genou et à la cheville, l'autre (BB. 2161) aux deux pieds. Dans ce dernier cas, une volumineuse adénopathie inguinale nous avait fait envisager la possibilité d'une métastase. Il s'agissait en fait d'une adénite tuberculeuse vérifiée par la culture et l'histologie, coexistant avec des lésions viscérales évolutives.

Des récidives post-opératoires locales de mycétomes de la main et du pied ont été observées chez un Dankali (Z. 3) et une jeune Somalie (BA. 382) trois ans après la première intervention.

Enfin, le malade Y. 669 présentait une métastase inguinale 3 ans après une amputation du tiers inférieur de la jambe nécessitée par l'extension d'un mycétome du pied à *S. madurae* évoluant depuis 4 ans.

L'ancienneté d'une affection au début insidieux est souvent mal connue. Certains commémoratifs tels qu'un accident ou un incident auxquels le malade impute son état permettent parfois de la préciser. Mais la plupart des chiffres que nous avons relevés ne représentent que la durée moyenne de tolérance de la tumeur par son hôte. Ils sont donc le reflet d'une évolution conditionnée par la localisation, la forme anatomique des lésions et surtout la virulence de la souche parasitaire.

Toutes les espèces rencontrées sont ostéophiles, l'atteinte osseuse étant d'autant plus fréquente que l'affection est plus ancienne et que la lésion siège aux membres inférieurs. Un certain nombre de ces cas a d'ailleurs été utilisé par Delahaye et coll. dans leur récent travail sur les lésions radiologiques des mycétomes (13).

L'agressivité de la flore multiplie les occasions de traumatismes divers qu'offre un pays au relief chaotique. Les piqûres d'épines en particulier sont si fréquentes et si banales que les autochtones n'y prêtent plus aucune attention. Ainsi, malgré l'interrogatoire poussé de 21 malades, 8 ont été incapables de retrouver un antécédent quelconque. Par contre, 13 d'entre eux nous ont signalé comme étiologie précise :

— des piqûres profondes d'épine ou d'écharde de bois dans 7 cas. (l'épine incluse du malade BC. 489 fut rejetée avec les premiers grains noirs 4 ans plus tard, lors de la fistulisation) ;

— des plaies contuses par rocher ou pierres dans 2 cas ;

— des piqûres d'épine sur plaies contuses par pierres dans 2 autres cas ;

— et enfin, 2 contusions simples par sabot de bovidé. Ces lésions fermées ont d'ailleurs été transformées en plaies ouvertes par la thérapeutique locale qui favorise ou réalise leur infection. En Aoussa région d'où proviennent ces 2 observations de mycétomes à *M. myce-*

©Soc.pathol.
exo

tomi (BB. 1597 et BB. 2160), le traitement des contusions consiste en scarifications sur lesquelles est appliqué un emplâtre composé de feuilles, d'herbes diverses et de sang de bœuf.

Dès 1902, Bouffard avait attribué aux pieds de Madura une étiologie traumatique qui réalisait « une inoculation profonde de spores d'une mucorinée vivant sur le dourah et le mimosa ». Il est logique de penser que les agents de ces tumeurs, largement répandus dans la nature, sont inoculés à l'homme à la faveur d'une solution de continuité des téguments et se développent, en général, sur place.

Résumé et conclusions

1. Cette enquête entreprise en 1954 repose sur l'étude de 50 mycétomes, dont 41 ont été dépistés entre 1958 et 1962. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau.

2. Du point de vue étiologique, la notion de traumatisme ouvert est fréquemment rencontrée dans les antécédents. En cas de lésion fermée, la thérapeutique autochtone réalise les conditions d'une véritable inoculation.

3. La Côte Française des Somalis, région subdésertique, est incluse entre les isohyètes 50 et 250 qui s'infléchissent autour du massif Ethiopien. Le régime pluviométrique est caractérisé par la rareté et l'irrégularité des précipitations. Variables selon les lieux, parfois massives, elles inondent transitoirement les plaines et transforment les oueds habituellement secs en torrents boueux dévastateurs.

4. Dans la répartition des agents étiologiques des mycétomes, il faut souligner :

— la prédominance de *S. somaliensis* (23 cas) et de *M. mycetomi* (20 cas) que l'on retrouve à l'autre extrémité de l'Afrique en Mauritanie, où les conditions climatiques sont analogues ;

— la présence de 4 cas de *S. madurae* qui confirme la distribution cosmopolite de cette espèce. Elle est apparemment plus fréquente qu'au Soudan où J. B. Lynch (17) ne la rencontre que 4 fois sur 200 cas et où P. Abbott (1, 2) ne l'avait pas signalée ;

— l'existence d'un mycétome « à petits grains » (*Nocardia* que l'absence de culture n'a pas permis d'identifier bactériologiquement), très rare en général dans les régions désertiques et qui deviendra prédominant comme agent de mycétome en zone forestière équatoriale ;

— l'identification histologique d'un mycétome à *L. senegalensis* et d'un autre à *P. romeroi*, pour lesquels la confirmation mycologique n'a pu être apportée ;

— l'absence de *S. pelletieri* dans cette statistique de 50 cas.

©Soc.pathol.
exo

Réf. histo.	Age Sexe	Race	Siège	Évolution	Ostéite	Culture Réf. myco. I. P.	Observations
			Madurella mycetomi.				
W. 1472	F ?	D	Pied Cheville	?	o		Forme encapsulée.
X. 2281	M 25	D	+ Genou	6 ans	o	+ 590	
X. 2281 *bis*	M 40	A	Pied	4 ans	+	+ 591	
Y. 905	M 50	D	Genou	1 an	o	o	
Y. 1140	M 30	S	Pied	3 ans	±	+ 593	
Y. 1219	M 30	A	Cheville	1 an	o	+ 594	
Y. 1650	M 50	A	Pied	5 ans	o	+ 599	
Z. 200	M ?	S	Pied	?	+		
Z. 266	M ?	D	Pied	?	o		
Z. 1182	M 35	D	Pied	?	+		
BA. 382	F 20	S	Pied	5 ans	+	+ 3652	Récidive locale.
BB. 1597	M 28	D	Pied	14 mois	+	+ 4825	
BB. 2160	M20	D	Pied	4 ans	+	+ 6184	
BB. 2161	F 25	D	Pieds D + G	1 an	+	+	
BC. 478	M 24	D	Pied	3 ans	+	+ 6181	
BC. 489	M 38	D	Pied	4 ans	o	+ 6183	
BC. 747	M 30	D	Pied	12 ans	+	+ 6180	
BC. 1226	M 45	D	Main	7 ans	o	+ 6182	Forme encapsulée.
BC. 1566	M 43	S	Pied	4 ans	+	+ 6179	
BD. 9	M ?	?	?	?	?		
			Leptosphaeria senegalensis.				
Z. 289	M 25	D	Pied	4 ans	+		
			Streptomyces somaliensis.				
V. 446	F 28	D	Région sacrée	?	o		Tumeur végétante.
V. 2786	M ?	D	Pied	?	+		
X. 2218	M 20	S	Main	3 ans	o		
X. 2280	M 20	S	Jambe	4 ans	+	o	
Y. 41	M 40	S	Jambe	5 ans	+	+ 382	
Y. 874	M 22	A	Pied	3 ans	+	+ 383	
Y. 1607	M 13	S	Pied	?	+	o	
Z. 3	M 75	D	Main	5 ans	+		Récidive locale.
Z. 5	M 50	A	Pied	?	+		
Z. 100	F 40	S	Pied	?	+		
Z. 577	M ?	D	Pied	?	+		
Z. 1312	F ?	?	Pied	?	+		
BA. 1079	F 30	D	Pied	1 an	+	o	
BA. 1205	M 18	D	Pied	8 ans	+	o	
BA. 1935	M 30	D	Pied	8 ans	+	+	
BB. 341	M 50	D	Jambe	5 ans	+	+	
BB. 1544	M 20	S	Pied	1 an	o	+	
BB. 1545	M 20	S	Pied	7 mois	+	+	
BB. 2159	F 28	S	Main	2 ans	o	+	Forme encapsulée.
BB. 2162	M 30	D	Pied	3 ans	+	+ 754	
BC. 120	M 40	S	Pied	3 ans	+	+ 755	
BC. 2210	F ?	?	?	?	o		
BC. 2296	M ?	?	?	?	?		

©Soc.pathol.
exo

Réf. histo.	Age Sexe	Race	Siège	Évolution	Ostéite	Culture Réf. myco. I. P.	Observations
			Streptomyces madurae.				
X. 2209	F 60	D	Pied	5 ans	+		
Y. 669	M 70	D	Ganglion inguinal	3 ans			Métastase.
Y. 807	M 18	A	Pied	3 ans	o	o	
BC. 681	M 60	D	Cheville	6 ans	+	o	
			Nocardia cf. asteroides.				
W. 411	F ?	D		?	?		
			Pyrenochaeta romeroi.				
BB. 1912	M 44	D	Pied	13 ans	+		

Légende : A = Arabe. D = Dankali. S = Somali.
N. B. : Seules les souches portant un numéro de référence mycologique ont été conservées.

SUMMARY

Mycetoma in French Somali Coast.

A survey of 50 cases observed between 1954 and 1962 showed that, in a country where thorny bush is very common, trauma are often met with in the case history. The agents isolated are *Streptomyces somaliensis* (23 cases), *Madurella mycetomi* (20 cases) and *Streptomyces madurae* (4 cases). A small grains mycetoma *(Nocardia)* could not be identified specifically, the piece having been fixed immediately. A case of mycetoma due to *Leptosphaeria senegalensis* and a case due to *Pyrenochaeta romeroi* have been identified by means of histopathological studies. *Streptomyces pelletieri* has not been met with.

Institut Pasteur, Paris.
Hôpital Peltier. Djibouti.

N. B. — Nous tenons à remercier tout particulièrement le Professeur agrégé SCHNEIDER de son envoi de Sulfaméthoxypyridazine (Sultirène Specia).

L'indocilité et la mobilité des malades ont voué à l'échec nos essais thérapeutiques.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Abbott (P.). — Mycetoma. A clinical and epidemiological study. M. D. Thesis, Cambridge University, 1954, 169 p.
2. Abbott (P.). — Mycetoma in the Sudan. *Trans. Roy. Soc. Trop. med. Hyg.*, 1956, **50**, 11-30.
3. Borelli (D.). — *Pyrenochaeta romeroi* n. sp. *Rev. Dermat. Venezolana*, 1959, 1.
4. Bouffard. — Pied de Madura observé à Djibouti. *Ann. Hyg. Méd. Col.*, 1902, **5**, 636-652.
5. Bouffard. — Djibouti. Géographie médicale. *Ann. Hyg. Méd. Col.*, 1905, **8**, 579-590.
6. Brumpt (E.), Bouffard et Chabaneix. — Notes et observations sur les maladies parasitaires. Mission de M. le Vicomte du Bourg de Bozas en Afrique centrale. Notes sur quelques cas de paludisme et sur un cas de mycétome observés à Djibouti. *Arch. Parasit.*, 1901, **4**, 564-567.
7. Brumpt (E.). — Mycétome à grains noirs. *Arch. Parasit.*, 1902, **5**, 151-156.
8. Brumpt (E.). — Mycétome à grains blancs. *Arch. Parasit.*, 1902, **5**, 156-158.
9. Brumpt (E.). — Sur le mycétome à grains noirs, maladie produite par une Mucédinée du genre *Madurella* n. g. *C. R. Soc. Biol.*, 1905, **58**, 997-999.
10. Brumpt (E.). — Les mycétomes. *Thèse Fac. Méd. Paris*, 1906 ; *Arch. Parasit.*, 1906, **10**, 489-572.
11. Camain (R.), Baylet (R.) et Rey (M.). — Note sur la répartition climatique des mycétomes de l'Ouest africain. *Médecine d'Égypte*, 1961, **10**, 2, 79-105.
12. Chabaneix et Bouffard. — Pied de Madura observé à Djibouti. *Ann. Hyg. Méd. Col.*, 1901, **4**, 452-456.
13. Delahaye (R. P.), Destombes (P.) et Moutounet (J.). — Les aspects radiologiques des mycétomes. *Ann. de Radiologie*, 1962, **5**, 817-838.
14. Destombes (P.), André (M.), Segretain (G.), Mariat (F.), Camain (R.) et Nazimoff (O.). — Contribution à l'étude des mycétomes en Afrique Française. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 815-875.
15. Destombes (P.), Dutour (J.), Marguet (S.), Mariat (F.) et Segretain (G.). — Les mycétomes en Côte Française des Somalis. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 575-581.
16. Laveran (A.). — Au sujet d'un cas de mycétome à grains noirs. *Bull. Acad. Méd.*, 24-6-1902.
17. Lynch (J. B.) et Moghraby (I.). — Mycetoma in the Sudan, associated with Streptomyces madurae. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1961, **55**, 446-451.
18. Mariat (F.). — Les principaux actinomycètes aérobies responsables des mycétomes. *Sem. Hôp. Paris* (P. B.), 1957, **33**, 901-912.
19. Mariat (F.). — Sur la distribution géographique et la répartition des agents des mycétomes. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 35-45.
20. Rey (M.). — Les mycétomes dans l'Ouest africain. *Thèse Fac. Méd. Paris*, 1961, 276 p.

©Soc.pathol.
exo

21. Rosati (L.). — Mycétomes en Somalie italienne. Thèse spécialité Chir. Milan, 1959.
22. Segretain (G.) et Mariat (F.). — Contribution à l'étude de la mycologie et de la bactériologie des mycétomes du Tchad et de la Côte Française des Somalis. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 833-862.
23. X... — La Côte Française des Somalis. Notes et études documentaires, n° 2774 du 29-4-1961. *La Documentation française*, Série Outre-Mer, CXXI.

A PROPOS DU FOYER SÉNÉGALAIS DE SYPHILIS ENDÉMIQUE

Par A. BASSET, H. BOIRON, P. BRÈS, M. CASTETS, M. BASSET et E. N. MOYEN (*)

Il existe au Sénégal un foyer de syphilis endémique que nous avons découvert au cours d'enquêtes effectuées en 1960 et en 1961. Après avoir décrit cette forme de syphilis et avoir de ce fait démontré sa réalité, nous avons déterminé avec quelque précision les frontières du foyer au nord, à l'ouest et au sud-ouest (**).

En décembre 1961 et janvier 1962, deux nouvelles tournées ont été effectuées dans le but de compléter les renseignements obtenus en 1960 et 1961 ; la première nous a permis de visiter la région orientale du pays dans un rayon d'environ 150 km. au nord, à l'ouest et au sud de Matam ; la deuxième s'est déroulée dans la circonscription de Linguère que nous avons parcourue à l'est et au sud jusqu'à une centaine de kilomètres de Linguère. Nous condensons dans un tableau (p. 174) les résultats obtenus.

Nous avons scindé en deux groupes les populations visitées. En effet notre enquête clinique consistait à mettre en évidence les lésions syphilitiques récentes ; or nous avons constaté comme précédemment, mais avec plus de netteté encore, que ces syphilis cliniques récentes sont l'apanage des Peuls. S'agit-il là d'un caractère ethnique ou plutôt d'une pathologie liée au mode de vie ? En effet parmi les habitants du Sénégal seuls les Peuls, bergers, sont des nomades tandis que les autres groupes ethniques sont fixés dans les villages et se livrent à l'agriculture.

Quoi qu'il en soit, nous avons trouvé 14 syphilis cliniques récentes, jamais de chancre et toujours des plaques muqueuses. Ces plaques muqueuses, nous les avons constatées uniquement chez les nomades,

(*) Séance du 17 avril 1963.
(**) H. Boiron, A. Basset, Mmes M. Basset et M. Castets. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55** (1), 98-116.

©Soc.pathol.
exo

		Populations sédentaires				Populations nomades			
		Yaféra	Sénoudébou	Barkedji	Total	Goudoudé	Mboul Ranérou	Loumbel Velingara Thiel Tionokh	Total
	Sujets examinés	150	180	120	450	150	140	160	450
	Sérologies pratiquées	58	64	54	176	65	67	87	219
	Sérologies ++ : nombre	13	33	22	68	46	50	48	144
	Sérologies ++ : o/o	22,4	61,1	40,7	*38,6*	70,7	74,6	55,1	*65,7*
Sujets de 15 ans et plus	Examinés	50	80	60	190	50	60	60	170
	Sérologies pratiquées	9	27	20	56	28	23	27	78
	Sérologies ++ : nombre	4	21	12	37	19	15	15	49
	Sérologie ++ : o/o	—	—	—	*66,0*	—	—	—	*62,8*
	Syphilis cliniques récentes	0	0	0	0	0	0	0	0
	Syphilis cliniques tardives	1	2	1	4	2	0	1	3
Sujets de moins de 15 ans	Examinés	100	100	60	260	100	80	100	280
	Sérologies pratiquées	49	37	34	120	37	44	60	141
	Sérologies ++ : nombre	9	12	10	31	27	35	33	95
	Sérologies ++ : o/o	—	—	—	*25,8*	—	—	—	*67,3*
	Syphilis cliniques récentes	0	0	0	0	5	6	3	14
	Syphilis cliniques tardives	0	0	0	0	0	0	0	0

elles touchent 14 enfants âgés de 3 à 13 ans ; ce sont soit des plaques muqueuses buccales, soit des plaques muqueuses buccales et génitales, soit des plaques muqueuses buccales et anales. Bien entendu la sérologie de ces 14 enfants est fortement positive et le tréponème, lorsqu'il a été recherché, a été mis en évidence.

Quant aux lésions tardives, nous les avons observées quatre fois chez des agriculteurs sédentaires (4 atteintes cardio-vasculaires) et trois fois chez des nomades (1 gomme cutanée et 2 mutilations du massif facial avec perforation de la voûte palatine).

Notons que la syphilis peut être suspectée dans un certain nombre d'autres cas ; par exemple 9 femmes se sont plaintes d'avortements répétés, 8 d'entre elles ont une sérologie positive ; 12 kératites s'accompagnent 8 fois de sérologie positive ; par contre deux seulement des 6 sujets atteints de perforation du voile du palais ont une sérologie positive.

Mais notons surtout que la proportion des syphilis sérologiques est très élevée chez les adultes (un peu plus de 60 o/o), qu'il s'agisse aussi bien de sédentaires que de nomades, ce qui fait qu'il est impossible de dire si l'on se trouve en présence de séquelles de syphilis

©Soc.pathol.
exo

sporadique ou de syphilis endémique. Chez les sujets de moins de 15 ans, la différence est au contraire frappante : 25 0/0 de sérologies positives chez les sédentaires et aucun signe de syphilis clinique récente ; chez les nomades 67 0/0 de sérologies positives et 14 porteurs de plaques muqueuses parmi les 280 enfants examinés (5 0/0).

Pourcentage élevé des sérologies positives, fréquence des lésions récentes chez l'enfant à la période prépubertaire, absence de chancre, maladie souvent familiale : nous retrouvons chez les Peuls les caractères de la syphilis endémique.

Cette exploration nous permet ainsi de confirmer les précédentes et d'affirmer que le foyer sénégalais de syphilis endémique occupe une vaste zone, d'une superficie d'environ 80.000 km², limitée :

— à l'ouest par une ligne sensiblement parallèle à la côte atlantique, passant par le lac de Guier et reliant Dagana à Louga,

— au nord et à l'est par le fleuve Sénégal et la rivière Falémé,

— au sud par la ligne Louga-Linguère jusqu'à Linguère, puis par une ligne qui s'infléchit au sud de Linguère jusqu'à une cinquantaine de kilomètres de cette localité et se dirige ensuite vers l'est jusqu'à Kidira en suivant sensiblement la voie ferrée du Dakar-Niger.

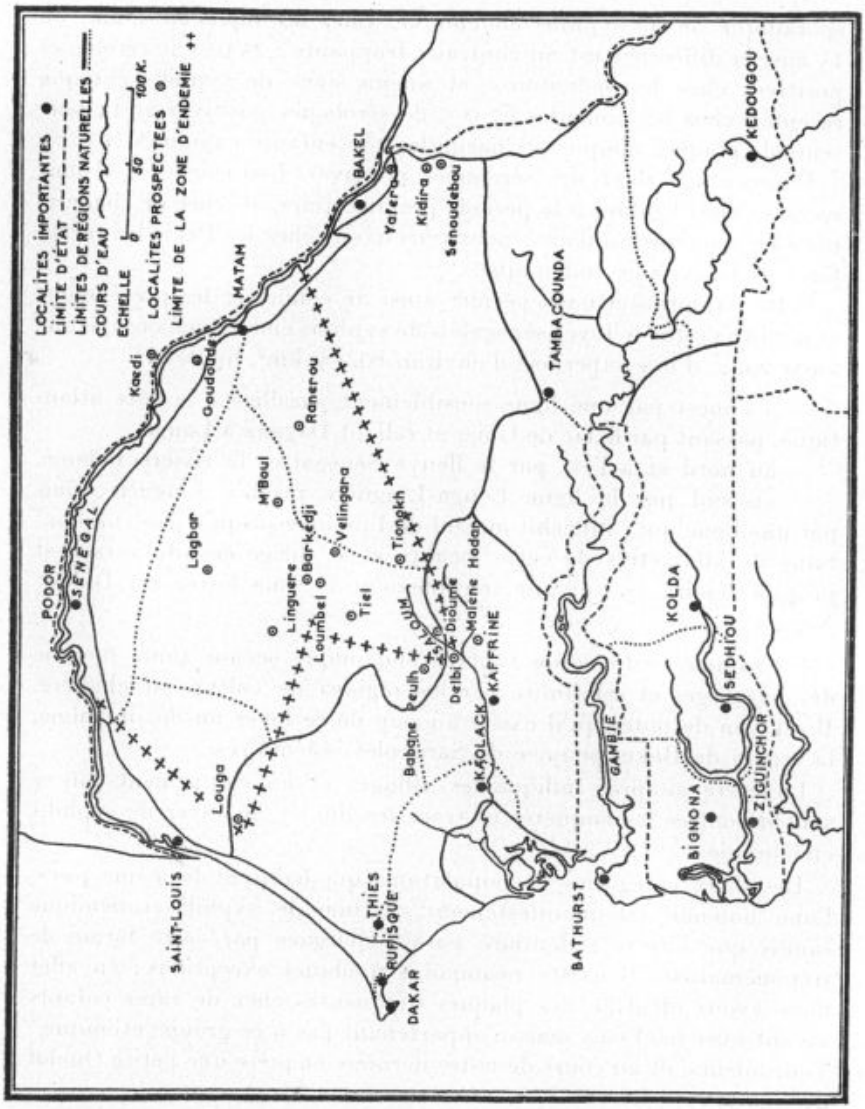
En somme ce foyer de syphilis endémique occupe toute la zone des pâturages et est limité par les régions de culture arachidière. Il est bon de noter qu'il existe au sein de ce foyer un îlot indemne, la région de Bakel peuplée de Sarakolés sédentaires.

La carte ci-après indique les villages et les campements où se sont déroulées les enquêtes et trace les limites du foyer de syphilis endémique.

Des deux catégories de populations qui habitent le même pays, l'une nomade est manifestement victime de syphilis endémique tandis que l'autre sédentaire paraît épargnée par cette forme de tréponématose. Il existe néanmoins quelques exceptions ; en effet nous avons identifié des plaques muqueuses chez de rares enfants vivant avec les Peuls mais n'appartenant pas à ce groupe ethnique : Toucouleurs, et au cours de notre dernière enquête une petite Ouolof de 6 ans.

Nous pensons maintenant que syphilis endémique et conditions d'existence sont étroitement liées. Les bergers peuls, ces éternels errants, ne fréquentent ni les dispensaires ni les écoles, ils ignorent tout principe d'hygiène, ils recourent en cas de maladie à des pratiques traditionnelles et il n'est pas impossible que, dans un but prophylactique, ils ne favorisent chez leurs enfants l'éclosion de certaines maladies infectieuses et peut-être de la syphilis. Les agriculteurs, qu'ils soient Sarakolés, Toucouleurs ou Ouolofs, sont

©Soc.pathol.
exo



Carte du Sénégal.

fixés dans un village à proximité d'un point d'eau ; les villages de quelque importance ont une école et un dispensaire, les enfants apprennent les premiers rudiments de l'hygiène, ils sont régulièrement vaccinés et surveillés médicalement. Il n'est pas surprenant que la syphilis endémique se rencontre chez les Peuls ; ce n'est pas que les Peuls soient particulièrement sensibles au virus syphilitique,

©Soc.pathol.
exo

mais ils sont nomades donc difficilement saisissables et par là même peu ouverts aux progrès techniques.

Au Sénégal le vieil adage « civilisation = syphilisation » se révèle faux ; au contraire la syphilis recule devant la civilisation : les nomades sont victimes de la syphilis endémique ; les agriculteurs sédentaires présentent encore une proportion élevée de séquelles syphilitiques et de syphilis sérologiques ; la fréquence de la syphilis est beaucoup plus faible dans les villes car leurs habitants peuvent plus facilement bénéficier des traitements spécifiques ; elle est néanmoins encore 10 fois plus grande qu'en France.

Cette constatation prouve à l'évidence que nous ne mettons pas en doute l'unicité de la syphilis. Nous partageons donc l'opinion de L.-R. Montel (ce *Bulletin*, 1962, **55** (1), 116) lorsqu'il dit que la syphilis exotique n'existe pas ; mais en revanche nous disons que, du point de vue épidémiologique, il faut distinguer deux variétés de syphilis :

— la *syphilis vénérienne*, qui est la même dans le monde entier,
— la *syphilis endémique*, maladie de l'enfance, extravénérienne, ne sévissant que dans certaines contrées.

Cette syphilis endémique a été décrite déjà sous des noms divers (béjel, njovéra, etc.) ; elle a été signalée au Mali et en Haute-Volta par Ridet, au Tchad par Durel ; elle est bien connue. Notre but est donc simplement :

— de circonscrire le plus exactement possible, tant du point de vue géographique qu'ethnique, le vaste foyer sénégalais,
— de souligner que cette syphilis endémique pose des problèmes diagnostiques, pronostiques et surtout thérapeutiques, bien différents de ceux de la syphilis vénérienne,
— de montrer que, par le nombre des sujets atteints, cette syphilis endémique pose au Sénégal des problèmes de santé publique plus importants que ceux de la syphilis vénérienne.

***

Un examen clinique sommaire des populations visitées nous a permis de noter :

— l'état général à peu près satisfaisant des populations de ces régions,
— la fréquence marquée des splénomégalies chez l'enfant,
— la fréquence des kystes onchocerquiens chez les riverains de la Falémé, alors que nous n'avons pas observé de cas d'onchocercose tant que nous avons suivi les bords du Sénégal.

©Soc.pathol.
exo

Nous nous sommes livrés également à des investigations complémentaires sur quelques sérums choisis au hasard parmi ceux qui nous ont servi à faire la sérologie de la syphilis.

L'étude de la protéinémie de 79 enfants, 61 Peuls et 18 petits villageois, donne des taux comparables à ceux que nous avons trouvés précédemment dans la brousse sénégalaise : protéinémie totale proche de 8 g. 0/0 et A/G évoluant entre 0,8 et 1.

En grammes pour 100 ml. sérum	P. T.	Alb.	Glob.	α_1	α_2	β	γ	A/G
Chez 61 Peuls . . .	8,0	3,6	4,4	0,4	0,6	0,8	2,6	0,8
Chez 18 sédentaires. .	7,8	3,7	4,1	0,4	0,6	0,8	2,3	0,9

Cette fois-ci comme précédemment les Peuls diffèrent des sédentaires par un taux plus élevé de leurs γ-globulines et un abaissement plus prononcé du rapport A/G ; et pourtant les Peuls ont une alimentation généralement plus riche en protéines animales que les sédentaires. Cette constatation plaide une fois de plus en faveur de l'influence du facteur infectieux sur les modifications de la protéinémie.

51 sérums ont été utilisés pour la micro-agglutination des rickettsies selon la technique de Giroud ; chaque sérum a été mis en contact avec 5 antigènes de l'Institut Pasteur de Paris, typhus historique, typhus murin, fièvre boutonneuse, fièvre Q et une souche de néorickettsie Q18. Nous avons obtenu :

— 6 agglutinations positives (à 1/320 ou plus) du virus épidémique : 3 enfants présentant une grosse rate, 2 adultes et 1 enfant atteints de kératite,

— 8 agglutinations positives (au moins à 1/160) du virus boutonneux : 2 adultes atteints d'aortite, 1 adulte présentant une conjonctivite granuleuse et 2 autres une kératite, 1 adulte ayant des kystes onchocerquiens, enfin 2 adultes se plaignant de douleurs généralisées,

— les agglutinations des souches murines, Q et Q18, sont toutes demeurées négatives.

Ainsi donc le sérum d'un quart environ des sujets testés porte la trace d'une infection rickettsienne. L'étiologie rickettsienne de nombreuses infections est souvent invoquée au Sénégal ; elle mériterait sans doute une étude soigneuse.

L'enquête a été enfin l'occasion de rechercher les anticorps antiamarile d'une partie de la population.

©Soc.pathol.
exo

Nous avons pratiqué une épreuve de séroprotection (TSP) selon la technique recommandée en 1956 par le groupe d'experts de l'O. M. S., le virus étant la souche amarile de Dakar. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous, en fonction de l'âge (sujets de moins de 15 ans, sujets de 15 ans et plus) et en fonction du mode de vie (populations sédentaires et populations nomades).

		Populations sédentaires				Populations nomades			
		Yaféra	Sénoudébou	Barkedji	Total	Goudoudé	Mboul Ranérou	Loumbel Velingara Thiel Tionokh	Total
	Population visitée. .	150	180	120	450	150	140	160	450
	TSP pratiqués. . .	13	10	18	41	12	18	39	69
	TSP ++ : nombre .	8	6	14	28	8	5	20	33
	TSP ++ : o/o . .	—	—	—	*68,2*	—	—	—	*47,8*
Sujets de 15 ans et plus	TSP pratiqués. . .	4	5	9	18	4	6	11	21
	TSP ++ : nombre .	2	2	9	13	3	5	6	14
	TSP ++ : o/o. . .	—	—	—	*72,2*	—	—	—	*66,6*
Sujets de moins de 15 ans	TSP pratiqués. . .	9	5	9	23	8	12	28	48
	TSP ++ : nombre .	6	4	5	15	5	0	14	19
	TSP ++ : o/o. . .	—	—	—	*65,2*	—	—	—	*39,5*

Les populations sédentaires sont immunisées par la vaccination à 68 o/o tandis que les populations nomades le sont à 48 o/o ; cela tient à ce que les campagnes de vaccination atteignent plus facilement les sédentaires que les nomades ; la différence entre les deux groupes considérés est beaucoup plus marquée chez les enfants (65,2 et 39,5 o/o) que chez les adultes (72,2 et 66,6 o/o). L'on peut penser que ce taux d'immunisation suffit à mettre la région à l'abri d'une épidémie massive de fièvre jaune ; nous sommes d'ailleurs à la limite nord de la zone d'endémicité amarile, mais le virus s'est manifesté dans le passé sur ce territoire et justifie les mesures de vaccination anti-amarile systématique.

Egalement dans le cadre de l'étude des anticorps anti-amarile, 96 sérums ont fait l'objet d'une réaction d'inhibition de l'hémagglutination (IH) selon la technique de Clarke (1958) et d'une réaction de fixation du complément (FC) en utilisant une technique de type Kolmer ; dans les deux réactions, l'antigène est constitué par la souche amarile *French Neurotropic*. Voici les résultats :

©Soc.pathol.
exo

TSP	IH (*)			FC (*)			
	< 10 (**)	< 160	de 160 à 2.560	< 5 (**)	5	10	20
54 positifs . . .	0	11	43	41	8	4	1
42 négatifs . . .	27	12	3	40	2	0	0

(*) Les chiffres en tête des colonnes correspondent au dénominateur des dilutions ; 1/10 à 1/2.560 pour l'IH ; 1/5 à 1/180 pour la FC.
(**) Résultats considérés comme négatifs.

Dans un travail prochain, l'un de nous (Brès) montrera que l'on peut considérer l'IH comme positive à partir de 1/160 et la FC à partir de 1/5. Il ne faut pas oublier que l'étude présente porte sur une population vaccinée à l'aide de la souche de Dakar, qui entraîne une immunité quantitativement et qualitativement supérieure à celle provoquée par la souche Rockefeller 17 D. L'un de nous (Brès) a montré (*) que la vaccination faite avec le virus-vaccin de Dakar entraîne chez les vaccinés :

— une FC positive chez certains vaccinés, transitoire s'ils n'ont pas eu de réaction, plus prolongée en cas de réaction vaccinale ;
— une IH qui peut demeurer positive à 1/320 six ans après la vaccination.

Le tableau permet certaines conclusions :

1° à un TSP positif correspondent :

a) une IH toujours supérieure à 1/10 et positive dans 4/5 des cas (supérieure à 1/160) ;
b) une FC le plus souvent négative, parfois positive mais en général à des taux faibles ;

2° à un TSP négatif correspondent :

a) une IH négative, à l'exception de 3 sérums ;
b) une FC négative, à l'exception de 2 sérums.

Ces résultats confirment les résultats d'une étude antérieure (*).

Quatre sérums à TSP négatif réagissent à l'IH ou à la FC (un d'eux est à la fois IH positif et FC positif). Le TSP devant être considéré comme plus spécifique que les autres réactions (**), on peut conclure

(*) P. Brès. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54** (5), 995-1001.
(**) M. Theiler et J. Casals. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1958, **7** (6), 585-594.

©Soc.pathol.
exo

que ces quatre sérums appartiennent à des sujets non vaccinés contre la fièvre jaune, mais ayant eu un contact avec un virus apparenté au groupe B des virus ArBor de Casals. Le sérum, présentant à la fois IH positive et FC positive, correspond même à une infection récente puisque les anticorps FC sont labiles et disparaissent en général après environ un an.

***

Ce travail permet de préciser les limites du foyer sénégalais de syphilis endémique et d'affirmer que l'existence de la syphilis endémique est liée au mode de vie de ceux qui en sont atteints. Il confirme les bienfaits que le Sénégal peut raisonnablement attendre de la création de nouveaux dispensaires, mesure peu spectaculaire mais, sauf le cas d'épidémie massive, combien plus efficace que les onéreuses campagnes de masse.

Il souligne l'existence probable des rickettsioses sur le territoire du Sénégal.

Il montre enfin que la population des régions visitées est encore assez bien protégée contre la fièvre jaune du fait de la vaccination, cette protection étant plus forte chez les sédentaires que chez les nomades. Les corrélations établies entre les trois modes de mesure des anticorps anti-amarile (TSP, IH, FC) témoignent, chez 4 sujets sur 96, d'une infection par un arbovirus du groupe B de Casals dont la nature reste encore à déterminer.

Soulignons enfin que cette enquête, en confirmant l'existence sur la Falémé d'un foyer d'onchocercose, a été le point de départ de nouvelles recherches effectuées dans ce domaine.

SUMMARY

A propos of the focus of endemic syphilis in Senegal.

The limits of a focus of endemic syphilis in Senegal are defined by a survey examining a part of the population for the presence of anti-amaril antibodies. This observation confirms the advantages that Senegal might expect from the creation of new dispensaries.

©Soc.pathol.
exo

SUR LES PROPRIÉTÉS MOLLUSCICIDES DU SEL CUPROSULFITIQUE DE CHEVREUL EN PROPHYLAXIE DES BILHARZIOSES

Par Hervé FLOCH, Robert DESCHIENS et Yannick LE CORROLLER (*)

Nous avons mis en évidence, dans deux notes (1) (2) présentées antérieurement, les propriétés molluscicides électives du sel cuprosulfitique de Chevreul :

$$Cu[Cu_2(SO^3)_2\,(H^2O)_2].$$

Ceci signifie que le sel de Chevreul, aux doses molluscicides, n'est pas toxique pour les hôtes utiles du biotope aquatique, les poissons, en particulier.

Dans nos recherches antérieures, la dose molluscicide déterminée suivant l'épreuve standard de l'Organisation Mondiale de la Santé (temps d'exposition : 24 heures ; 3 lavages des mollusques à l'eau saine ; temps de récupération : 72 heures) a été établie à 10 p. p. m. pour un échantillon défini (dose léthale 100).

Pour une exposition de 48 à 72 heures, le sel de Chevreul utilisé s'est montré actif entre 1 et 5 p. p. m. ; enfin une action rémanente a été notée pendant trois mois, au moins, à la concentration de 0 mg. 0165/cm².

L'action piscicide *(Carassius auratus)* ne s'est exercée qu'à la concentration de 50 p. p. m.

Dans la présente note, nous apportons des faits nouveaux relatifs à l'action molluscicide du sel cuprosulfitique de Chevreul sur deux espèces de mollusques vecteurs des bilharzioses : *Bulinus contortus* et *Biomphalaria (Australorbis) glabratus* et sur un mollusque des régions tempérées : *Limnea stagnalis*.

I. — Caractères des échantillons de sel cuprosulfitique de Chevreul expérimentés

Les sels cuprosulfitiques, qui se trouvent dans le commerce, ne sont pas des produits purs. Ils comportent, en proportions variables, le sel de Chevreul proprement dit, lui-même de composition chimique non toujours nettement définie, et une poudre neutre (quelquefois une pâte) qui sert de véhicule et de diluant.

(*) Séance du 13 mars 1963.

©Soc.pathol.
exo

En outre, le degré de micronisation du sel cuprosulfitique en poudre est variable, suivant les fabrications.

Nous avons ainsi expérimenté plusieurs « sels de Chevreul » et notamment un sel cuprosulfitique de fabrication suisse (« C. Sp. ») (*) et un sel cuprosulfitique de fabrication française (« C. U. ») (**). Chacun des échantillons sous revue comportait une poudre à base de silice ou de craie servant de véhicule neutre au produit actif. Le diamètre des grains, rencontrés dans les échantillons, était de 50 µ, environ.

Les produits expérimentés constituaient donc, en réalité, des mélanges, quelque peu différents les uns des autres, de poudre de sel de Chevreul et d'un véhicule neutre, qui doit, bien sûr, toujours être défini et dépourvu de toxicité propre. Nous insistons sur cette nécessité de ne mettre en expérience de contrôle et en applications pratiques que du sel de Chevreul dont le véhicule est rigoureusement neutre sur les hôtes du biotope aquatique.

Voici quelques résultats comparés que nous avons obtenus par l'application de l'épreuve standard de l'O. M. S. et celle d'autres tests, avec le sel de Chevreul « C. Sp. » et le sel de Chevreul « C. U. ». D'autres échantillons, d'origines différentes, du même composé se sont montrés moins actifs ou moins intéressants pour d'autres raisons (dispersion difficile, par exemple) : il en est ainsi du « C. Su. », du « C. Sa. », du « C. R. P. » dont les propriétés molluscicides sont, cependant, très voisines de celles du « C. Sp. » et de celles du « C. U. ».

II. — Activité sur les mollusques adultes

A) *Sel cuprosulfitique « C. Sp. ».*

Concentration en cuivre métallique : 50 0/0 ;

Degré de micronisation : 50 µ.

a) *Épreuve de l'O. M. S. (Contact de 24 heures).* — Positive à 1 p. p. m. et au-dessus (2 p. p. m., 5 p. p. m., 10 p. p. m., etc.).

L'action léthale sur les mollusques en récupération (comparaison avec témoin) est constatée durant 3 jours.

Au-dessous de 1 p. p. m. (0,5 p. p. m.), il n'est pas noté d'activité molluscicide.

b) *Épreuve type O. M. S. (Contact de 48 heures).* — Une action molluscicide positive est, aussi, constatée à 1 p. p. m. et au-dessus (2, 5 et 10 p. p. m.).

A 0,5 p. p. m., il n'est pas constaté d'activité.

(*) Chevreul spécial. Préparation Sandoz.
(**) Préparation U. C. L. A. F.

©Soc.pathol.
exo

c) *Épreuve type O. M. S. (Contact de 3 jours).* — Une action molluscicide est encore constatée à 1 p. p. m. et au-dessus. A 0,5 p. p. m., il n'est pas noté d'activité.

d) *Épreuve type O. M. S. (Contact de 5 jours).* — Une action molluscicide se manifeste à 0,25 p. p. m. et au-dessus (0,50, 1, 2 et 5 p. p. m.).

B) *Sel cuprosulfitique « C. U. ».*

Concentration en cuivre métallique : 50 0/0 ;
Degré de micronisation : 50 µ.

a) *Épreuve de l'O. M. S. (Contact de 24 heures).* — Dans les mêmes conditions que pour le sel cuprosulfitique « C. Sp. », une action molluscicide est notée à 2,5 p. p. m. et au-dessus (5 et 10 p. p. m.). Le produit se montre actif, en 4 à 5 jours, à 1 p. p. m.

b) *Épreuve type O. M. S. (Contact de 48 heures).* — Une épreuve de contact de 48 heures permet de noter une activité molluscicide à la concentration de 2 p. p. m. et à celles supérieures.

c) *Épreuve type O. M. S. (Contact de 3 jours).* — Une épreuve de contact de 3 jours n'est encore positive qu'à partir de 2 p. p. m.

d) *Épreuve type O. M. S. (Contact de 5 jours).* — Une épreuve de contact de 5 jours est positive à partir de 1 p. p. m.

III. — Activité ovicide

Nous avons testé l'action ovicide des sels cuprosulfitiques de Chevreul « C. Sp. » et « C. U. » sur les œufs de *Limnea stagnalis*, avec des résultats semblables. L'action ovicide se montre indiscutablement inférieure à l'action molluscicide *sensu stricto*. Il n'est noté de réponse positive qu'après 48 heures de contact et à des concentrations égales ou supérieures à 10 p. p. m.

Le sel cuprosulfitique est inactif aux concentrations de 10, 15 et 20 p. p. m., après 24 heures de contact. Mais cette insuffisance de l'action ovicide directe est compensée, en pratique, par la rémanence et la sensibilité des mollusques qui viennent d'éclore, au sel de Chevreul.

IV. — Activité sur différents hôtes du biotope aquatique

Parallèlement à son action molluscicide, nous avons éprouvé le sel cuprosulfitique « C. U. » sur les animaux ou plantes aquatiques suivants :

— *Larves de batraciens* : Crapauds alytes, Grenouilles rousses *(Rana temporaria)*.

©Soc.pathol.
exo

— *Poissons* : Poisson rouge *(Carassius auratus)*, Epinoche *(Gasterosteus)*, « Guppie » *(Lebistes)*.

— *Insectes* : Larves de libellules.

— *Crustacés* : Daphnies *(Daphnia longispina)*.

— *Plantes aquatiques* : Algues vertes, Lentilles d'eau *(Lemna media)*.

Les résultats de la toxicité du sel de Chevreul « C. U. », sur ces différents organismes, sont exposés dans le tableau I, ci-contre.

Il ressort de la lecture de ce tableau que les sels cuprosulfitiques de Chevreul expérimentés ne sont toxiques pour les poissons, y compris les « guppies », qu'à partir de la concentration de 90 p. p. m. On en déduit que le coefficient de sécurité :

$$\left(\text{C. S.} = \frac{\text{D. L. 100 — poissons}}{\text{D. L. 100 — mollusques}}\right)$$

varie de 35 à 90.

Viennent, ensuite, pour la faune aquatique, dans l'ordre de sensibilité croissante : les larves de libellules (dose létale : 40 p. p. m.) ; les larves de batraciens (dose létale : 15 p. p. m.) ; les daphnies (dose létale : 2 p. p. m.).

Par ailleurs, l'action sur la flore aquatique étudiée se résume comme suit : lentilles d'eau, dose létale : 10 p. p. m. ; algues vertes microscopiques, dose létale : 20 p. p. m., dose retardante : 10 p. p. m.

V. — Incidence du pH sur l'action molluscicide

L'orientation vers l'alcalinité du pH a une incidence réductrice sur l'action molluscicide.

A pH 7, par exemple, le sel cuprosulfitique de Chevreul est molluscicide à 5 p. p. m., en épreuve O. M. S. ; il ne possède plus cette action à la même concentration, à pH 8 ; par contre, l'acidification ne réduit pas l'action molluscicide qui s'exerce, inchangée, à 5 p. p. m., à pH 5.

VI. — Activité molluscicide rémanente

Nous avons recherché l'action rémanente molluscicide des sels de Chevreul de différentes origines, suivant l'épreuve standard que nous avons décrite pour les molluscicides insolubles *(Loc. cit.)*.

Ces sels cuprosulfitiques ont fait preuve, dans ces conditions, d'une action rémanente fort intéressante, en présence comme en l'absence de matières organiques.

©Soc.pathol.exo

TABLEAU I

Étude comparée de la toxicité du sel cuprosulfitique de Chevreul sur différents hôtes du biotope aquatique.

Désignation du produit utilisé	Action molluscicide sur *Australorbis glabratus* et *Bulinus contortus* DL_{100}				Action ovicide sur les œufs de *L. stagnalis* DL_{100}	Toxicité pour les hôtes, autres que les mollusques, du biotope aquatique DL_{100}					
	Épreuve O. M. S. (24 h. de contact, 3 jours d'observation)	Épreuve de 48 heures de contact	Épreuve de 3 jours de contact	Épreuve de 5 jours de contact		Poissons *Carassius auratus* Épinoches « Guppies »	Larves de batraciens (grenouilles rousses, crapauds alytes)	Larves de libellules	*Daphnia longispina*	Plantes aquatiques	
										Lentilles d'eau *(Lemna media)*	Algues vertes microscopiques
Sel cuprosulfitique « C. Sp. ».	1 p. p. m. et au-dessus.	1 p. p. m. et au-dessus.	1 p. p. m. et au-dessus.	0,25 p. p. m. et au-dessus.	10 p. p. m. (48 h. de contact). Négative à 20 p. p. m. (24 h. de contact).	90 p. p. m. (24 h., 48 h. et 3 jours de contact).	15 p. p. m. (24 h. de contact). 10 p. p. m. (48 h. de contact). 5 p. p. m. (3 jours de contact).	40 p. p. m. (24 h. et 48 h. de contact). 20 p. p. m. (3 jours et 5 jours de contact).	2 p. p. m. (24 h. à 4 jours de contact.	10 p. p. m. (10 jours de contact).	20 p. p. m. (10 jours de contact). Retard de croissance à partir de 10 p. p. m.
Sel cuprosulfitique « C. U. ».	2,5 p. p. m. et au-dessus (cependant actif à 1 p. p. m. en 4 à 5 jours).	2 p. p. m. et au-dessus.	2 p. p. m. et au-dessus.	1 p. p. m. et au-dessus.	Même résultat.	Même résultat	Même résultat.	Même résultat.	Même résultat.	Même résultat.	Même résultat.

Dans les deux cas, la durée de la rémanence a varié proportionnellement à la concentration initiale du sel de Chevreul ; elle fut toujours inférieure en la présence de vase organique à ce qu'elle fut en leur absence.

C'est la préparation de sel de Chevreul (« C. Sp. »), la plus active en action molluscicide immédiate, qui nous a, aussi, donné les meilleurs résultats du point de vue rémanence.

En présence de vase abondante, riche en matières organiques, la rémanence s'est trouvée limitée à 6 à 7 mois, pour une concentration de sel cuprosulfitique de 50 p. p. m., alors qu'en l'absence de matières organiques, nous avons relevé les durées suivantes de rémanence :

60 jours, pour la concentration de 1 p. p. m.,
75 jours, pour la concentration de 2,5 p. p. m.,
135 jours, pour la concentration de 5 p. p. m.,
plus de 365 jours, pour la concentration de 10 p. p. m.,
plus de 455 jours, pour la concentration de 50 p. p. m.

CONCLUSIONS

Il ressort des faits que nous avons exposés, que certains sels cuprosulfitiques de Chevreul (« C. Sp. ») peuvent être molluscicides électifs à la faible concentration de 1 p. p. m. Cette concentration minimum active approche l'ordre de grandeur de celle des molluscicides à toxicité générale les plus efficaces (« Bayer 73 » ; sels de triphénylétain) (3). Le sel, que nous avons communément utilisé (« C. U. »), est molluscicide, selon le test de l'O. M. S., à partir de 2,5 p. p. m. ; il contient 50 0/0 de cuivre métallique.

L'action molluscicide irréversible du sel cuprosulfitique de Chevreul, bien que s'exerçant expérimentalement dans le délai de 24 heures, prescrit par le code de l'O. M. S., provoque une intoxication dont les effets sont plus lents que ceux du « Bayer 73 » ; le même résultat, la mort des mollusques, est cependant obtenu.

L'action rémanente du sel de Chevreul en eau de fontaine se maintient, pendant plus de 12 mois, à la concentration de 10 p. p. m.

©Soc. pathol. exo

et, pendant 6 à 7 mois, en présence d'une eau ayant déposé une importante couche de vase riche en matières organiques.

Dans le cadre de la prophylaxie, le sel cuprosulfitique de Chevreul est plus spécialement indiqué chaque fois qu'il convient de respecter les hôtes utiles du biotope aquatique, les poissons (qui supportent jusqu'à 90 p. p. m.), en particulier.

Le sel de Chevreul n'est ovicide (œufs de Limnées) qu'après 48 heures de contact, à la concentration de 10 p. p. m., supérieure, par conséquent, à la concentration molluscicide. Mais la rémanence du produit, jointe à la sensibilité des jeunes mollusques à son égard, pallie, en pratique, cette insuffisance.

Le sel cuprosulfitique étudié a, d'autre part, une activité phytotoxique, qui peut être intéressante sur certaines plantes aquatiques.

Les essais molluscicides avec le sel cuprosulfitique de Chevreul ne doivent être entrepris qu'avec des échantillons de poudre dont le véhicule est rigoureusement neutre (craie-silice), comme c'est le cas des sels cuprosulfitiques « C. Sp. » et « C. U. » que nous avons utilisés (*).

Summary

The remanent molluscicid activity (bilharziosis prophylaxis) of Chevreul's cuprosulfitic salt.

In the study of bilharziosis prophylaxis by destruction of vector molluscs by means of chemical molluscicid agents, a distinction should be made between selective molluscicid agents which kill molluscs and not the useful hosts of the water biotope (*e. g.* fish), and molluscicid agents possessing a general toxicity which destroy the whole fauna. Chevreul's cuprosulfitic salts is a selective molluscicid, active at a very low concentration: 1 to 5 p. p. m. in 24 hours; its toxicity for batracians, fish and other animals, and water plants is negligible. Moreover, this salt possesses a remanent activity of long duration: more than one year at 1 p. p. m. at room temperature. It should be used for bilharziosis prophylaxis in full of fish rivers and in pisciculture ponds.

Bibliographie

(1) Deschiens (R.), Le Corroller (Y.), Pastac (I.) et Pastac (S.). — Utilisation du protoxyde de cuivre comme molluscicide sélectif en prophylaxie des bilharzioses. *C. R. Acad. Sci.*, 1961, **252**, 4221-4222.

(*) En dehors des sels cuprosulfitiques étudiés dans le présent mémoire, nous avons expérimenté, avec des résultats similaires, le Cuivre Sandoz (oxyde cuivreux additionné d'un excipient à base de silicates) et le Cuivreux 50 U. C. L. A. F. (mélange d'oxyde cuivreux et d'hydroxyde de cuivre additionné d'un excipient à base de silicate d'aluminium).

©Soc.pathol.
exo

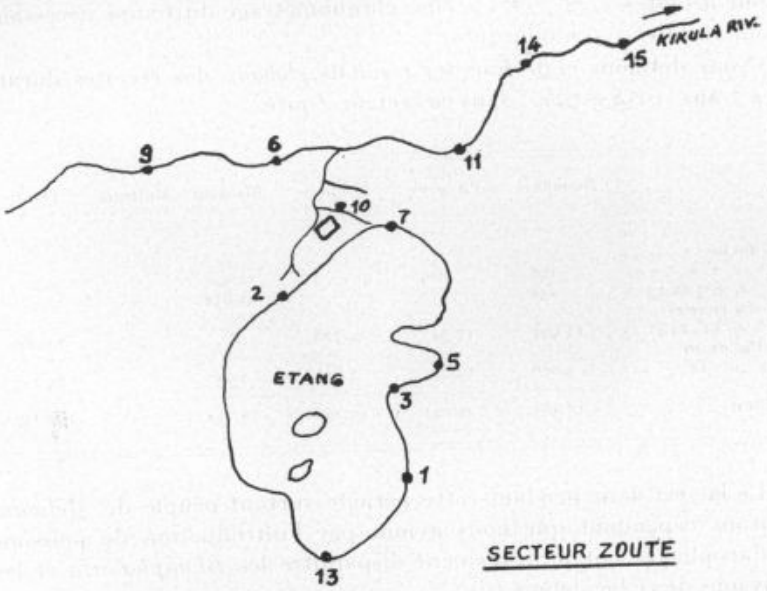
(2) Floch (H.) et Deschiens (R.). — Remarques sur le contrôle de l'activité des molluscicides chimiques, notamment du sel cuprosulfitique de Chevreul. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 300-307.
(3) Floch (H.) et Deschiens (R.). — Étude comparée de l'action molluscicide du 5,2'-dichloro-4'-nitro-salicylanilide (Bayer 73) et de sels (acétate et chlorure) de triphényl-étain. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 816-825.

QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LA BIOLOGIE DES MOLLUSQUES DE JADOTVILLE (KATANGA)

Par Marcel PARENT (*) (**)

Les observations sur la biologie des mollusques que nous faisons depuis 7 ans à Jadotville, nous ont permis de faire certaines constatations.

Nous donnerons dans cet article quelques considérations à propos d'un secteur d'étude dénommé « Le Zoute ». Le croquis (carton I)



Carton I.

(*) Professeur à l'Université de l'État (Hygiène et Entomologie).
(**) Séance du 17 avril 1963.

©Soc.pathol.
exo

donne un aperçu de la situation des gîtes étudiés. La description détaillée des gîtes a été donnée par LIÉTAR (1). En fait ce secteur répond à trois conditions biologiques bien marquées :

1° des conditions de « Lac » : gîtes 1 et 5 et 2, 3, 7 et 13,
2° des conditions de « drain » : gîte 10,
3° des conditions de « rivières » : gîtes 6, 9, 11, 14 et 15.

Les espèces rencontrées sont : *Biomphalaria alexandrina* var. *pfeifferi* (*B. pfeifferi* Krauss 1848) ; *Physopsis africana* (Krauss, 1848), *Limnaea natalensis undussumae* (E. V. Martens, 1897), et des Mélanoïdes (*Melania rect. anomala*).

Parmi ces espèces, seules les deux premières sont dangereuses pour l'homme. Les dissections qui ont été faites ont montré parmi ces différentes espèces, l'existence de furco-cercaires pathogènes pour l'homme (brévi-furco-cercaire), ainsi que des furco-cercaires non pathogènes pour l'homme et des cercaires simples. Nous nous en tiendrons à ces trois spécifications dans un but de simplification.

La technique de prospection. — Chacun des gîtes est examiné une fois par mois. Pour la plupart des gîtes, trois hommes (toujours les mêmes) ramassent les mollusques pendant 15 minutes (méthode d'échantillonnage n° 2, O. M. S., 1957, rapport technique n° 120). Pour les gîtes 2, 3, 7 et 13 (lac), chronométrage du temps nécessaire pour récolter 100 mollusques.

Nous donnons ci-dessous les *résultats globaux* des récoltes durant ces 7 ans (1954 à 1960) dans ce secteur Zoute.

	Biomphal.	Physops	Limnées	*Melania*	*Bulinus*	Total
Gîtes lac :						
1 + 5	108	369	4	31.528	—	32.009
2, 3, 7 et 13	234	278	—	31.854	—	32.366
Gîtes rivières :						
6, 9, 11, 14 et 15	11.947	17.317	44.728	—	74	74.066
Gîtes drain :						
10	3.076	13.077	4.616	4.950	—	25.719
Total	15.365	31.041	49.348	68.332	74	*164.160*

Le lac est donc pendant cette période surtout peuplé de *Melania*. Notons cependant que nous avions par l'introduction de poissons malacophages fait pratiquement disparaître les *Biomphalaria* et les Physops de ce lac depuis 1952.

Nous avons constaté au cours de ces 7 années des variations des proportions des espèces d'une année à l'autre dans les gîtes rivières et drain.

©Soc.pathol.
exo

Les variations mensuelles du nombre des mollusques.

Nous avons étudié les variations du nombre mensuel des mollusques plus spécialement en rapport avec les chutes de pluies. L'examen des graphiques suggère une relation entre le nombre des mollusques et la saison sèche (absence de pluies) dans certains cas. Nous avons appliqué les méthodes de calcul statistique à l'étude de ces données et avons plus spécialement fait l'étude des coefficients de corrélation (r), entre le nombre des mollusques et les moyennes des pluies.

Nous n'entrerons pas dans le détail « technique » de ces calculs. La signification du coefficient de corrélation est obtenue en appliquant le test de t (2).

I. — Les coefficients de corrélation (r) entre le nombre des mollusques (y) et la chute des pluies (x) du même mois (D_0)

	r	t	Signification
Rivières :			
i *Biomphalaria*	− 0,504	5,22	Très significatif (P = 0,001).
ii *Physopsis*	− 0,289	2,70	Significatif (P = 0,01).
iii Limnées	− 0,520	5,44	Très significatif (P = 0,001).
Drain :			
iv *Biomphalaria*	+ 0,143	1,27	Non significatif.
v *Physopsis*	− 0,247	2,24	Peu significatif : entre 0,05 et 0,02.
vi Limnées	− 0,099	0,87	Non significatif.
Lac :			
vii *Melania* (1 + 5)	+ 0,103	0,93	Non significatif.

Conclusion.

On constate qu'il existe *dans les rivières* une relation négative, statistiquement significative, entre les quantités des pluies et le nombre des mollusques. Les pluies exercent une action très nettement défavorable pour la croissance des mollusques. Par contre, cette constatation n'est plus vraie dans les gîtes du lac et dans le gîte drain.

II. — Les corrélations « décalées »

Ainsi que nous l'avions fait antérieurement pour les *Anopheles moucheti* avec Demoulin, nous avons décalé les données afin d'essayer d'avoir un aperçu du « temps de latence » de développement de la pullulation malacologique.

©Soc.pathol.
exo

Ce que nous appelions D_0 ci-dessus était la mise en relation des pluies et du nombre des mollusques du même mois. Nous appellerons D_1 la relation entre le nombre des mollusques et les pluies du mois précédent, D_2, D_3, les relations entre décalages successifs de 2, 3 mois.

Nous résumons dans le tableau ci-dessous les valeurs obtenues pour les coefficients de corrélation avec ces décalages de données. Les coefficients significatifs à P = 0,01 au moins sont en italique. Le coefficient de valeur significative maximale est en gras.

	D_0	D_1	D_2	D_3	
Rivières :					
Biomphalaria . .	*— 0,504*	— 0,560	*— 0,446*	— 0,221	
Physopsis . . .	*— 0,289*	— 0,464	*— 0,397*	— 0,260	
Limnées. . . .	— 0,520	*— 0,510*	*— 0,377*	*— 0,396*	
Drain :					
Biomphalaria . .	+ 0,143	— 0,003	— 0,138	— 0,164	
Physopsis . . .	— 0,247	— 0,174	+ 0,034	+ 0,173	
Limnées. . . .	— 0,099	— 0,231	*— 0,288*	— 0,339	D_4 : — 0,231
Lac :					
Melania . . .	+ 0,103	— 0,057	— 0,108	— 0,110	

Commentaires.

i. — Aucune corrélation très hautement significative n'apparaît pratiquement entre les pluies et le nombre des mollusques dans le gîte drain et dans les gîtes lac, quel que soit le décalage (sauf peut-être pour Limnées en D_3).

ii. — Par contre dans les gîtes rivières, la corrélation qui est haute apparaît maximale en D_1 pour *Biomphalaria* et, *Physopsis* et en D pour Limnées (très élevée aussi en D_1).

Ce qui nous amène à dire que la période de latence pour avoir un gîte favorable et que ce gîte devienne défavorable est de l'ordre de un mois, pour *Biomphalaria* et Physops et est un peu plus court pour Limnées.

Étude d'une courbe moyenne de pullulation.

Afin d'essayer de généraliser ces courbes de croissance de populations de mollusques, nous avons repris les moyennes mensuelles des 7 années. Les valeurs, calculées en pourcentage du total des mollusques de l'espèce envisagée, nous donnent ainsi des courbes moyennes de 7 ans comparables entre espèces puisque exprimées en pourcentages du total général.

©Soc.pathol.
exo

Les résultats des calculs de coefficients de corrélation avec les pluies donnent :

	D_0	D_1
Rivières :		
Biomphalaria . .	— 0,7803 (P = 0,01)	— 0,8799 (P = 0,001)
Physopsis . . .	— 0,6120 (P = 0,05)	— 0,8522 (P = 0,001)
Limnées. . . .	— 0,8520 (P = 0,001)	— 0,9058 (P = 0,001)

Les coefficients de corrélation pour les gîtes drain et lac *(Melania)* sont tous non significatifs.

Les conclusions obtenues par l'étude des valeurs annuelles ci-dessus sont apparentes aussi dans les valeurs moyennes des 7 années.

Finalement nous pouvons comparer ces courbes moyennes par espèces et par gîtes. Ces courbes moyennes sont représentées au graphique 2. L'examen de ces graphiques (où les valeurs moyennes des pluies sont « inversées » pour la facilité) nous permet de dire :

i. — pour *Biomphalaria :* il existe des *Biomphalaria* toute l'année si l'on se place au point de vue association rivière-drain. L'action néfaste des pluies dans les rivières est compensée par l'action non défavorable dans le gîte drain ;

ii. — pour *Physopsis :* conclusion similaire sauf en décembre-janvier où les deux courbes restent basses ;

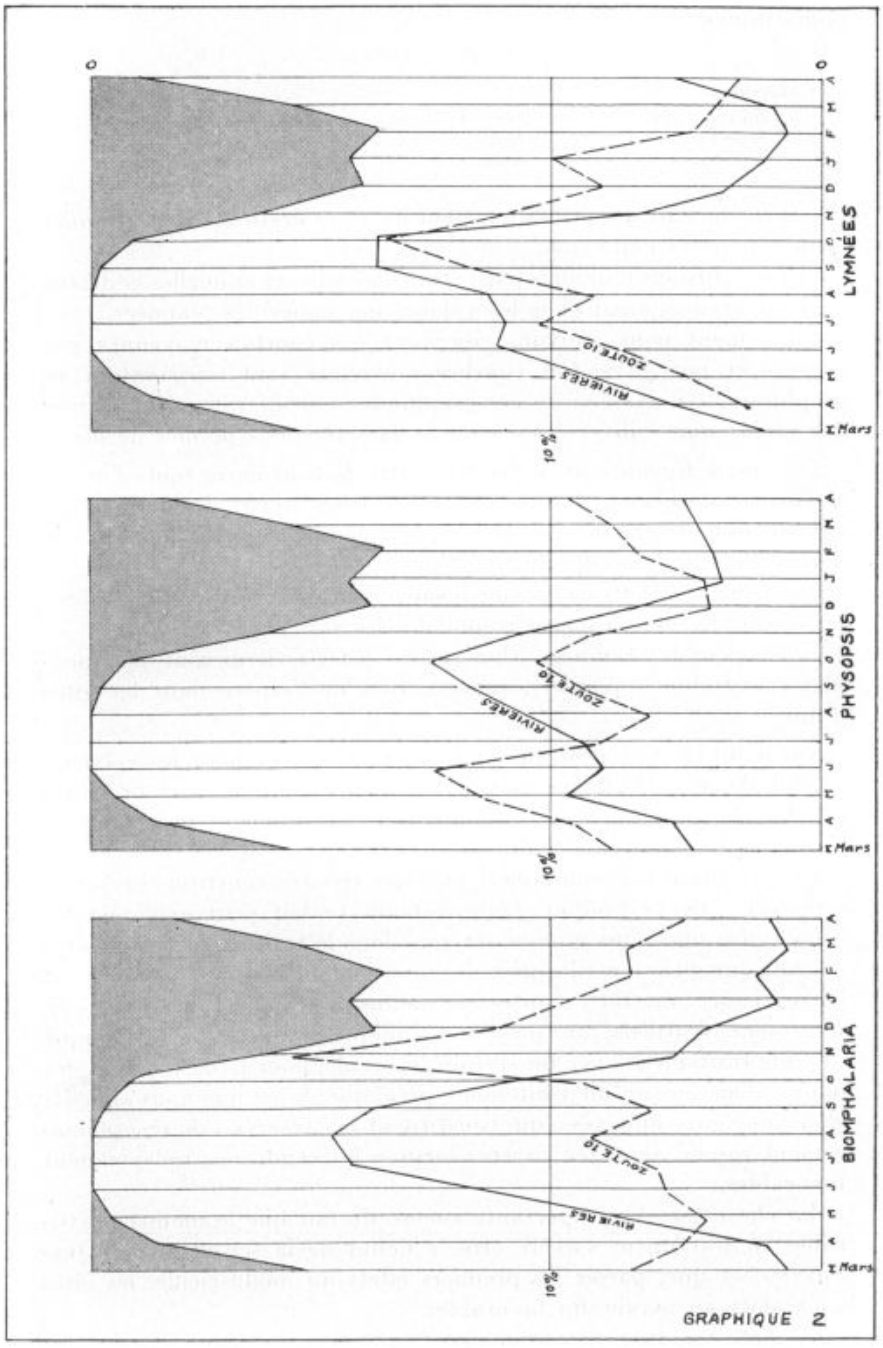
iii. — pour les Limnées : lorsque les gîtes rivières sont peu peuplés (novembre à janvier), conservation de l'espèce dans les gîtes drain.

Du point de vue pratique et plus spécialement pour les vecteurs de la bilharziose humaine nous avons là une zone, un secteur où les courbes de pullulation se complètent. L'action nocive des pluies en rivière ne l'est pas en gîte drain.

Ce gîte drain communiquant avec les rivières constitue en fait la « réserve » de l'espèce et, pensons-nous, ce fait peut expliquer les échecs plus ou moins grands obtenus dans le traitement des rivières en tant que gîtes à mollusques. Il y aurait donc lieu lorsque l'on veut entreprendre une lutte contre les mollusques dans les rivières, non seulement d'utiliser un produit chimique actif et bien appliqué (double traitement avec un certain intervalle pour la destruction des œufs), mais encore un traitement préalable de ce que nous appellerions les « gîtes annexes » qui constituent la « réserve » de réensemencement rapide des gîtes rivières lorsque les conditions redeviennent favorables.

La chose est plus importante encore du fait que le moment favorable au traitement s'avère être le début de la saison sèche (Deschiens) et que, passés les premiers effets du molluscicide, les gîtes sont alors au maximum favorables.

©Soc.pathol.
exo



GRAPHIQUE 2

©Soc. pathol. exo

Les infestations par cercaires.

Nous avons effectué dans le secteur plus de 150.000 dissections de mollusques pour la recherche de l'infestation par cercaires. Comme nous l'avons dit, nous les classons en F. C. pathogènes pour l'homme, F. C. non pathogènes et cercaires simples. Le tableau ci-dessous donne les chiffres globaux et les résultats en pour-cent des dissections dans les trois types de gîtes réunis.

	F. C. path. (o/o)	F. C. n. path. (o/o)	S. simples (o/o)	Total (o/o)	Nbre ex.
Biomphalaria . .	4,50	1,11	3,09	8,96	14.633
Physopsis . . .	0,12	0,01	3,98	4,14	29.796
Limnées	0	0,07	5,70	5,77	46.808
Melania	0	0,08	5,21	5,30	63.149
					154.386

De ces chiffres et de ceux détaillés des gîtes nous pouvons conclure :

1° que *Biomphalaria* et *Physopsis* sont les seuls vecteurs de bilharziose humaine à Jadotville (seuls porteurs de furco-cercaires pathogènes) ;

2° l'infestation des *Biomphalaria* est plus élevée que celle de *Physopsis*. Cela nous paraît dû au fait local de plus grande fréquence des bilharzioses intestinales que vésicales ;

3° il existe des différences importantes d'infestation d'après les endroits, ces différences sont liées aux rapports du mollusque avec l'homme.

Variations du taux d'infestation au cours de l'année.

Nous avons essayé de voir comment on pourrait expliquer les variations du taux d'infestation des mollusques en l'occurrence les *Melania*. Nous avions un gîte particulièrement « fermé », le gîte lac. Ce lac, en effet, est alimenté uniquement par des sources et les pluies et la population infectante des mollusques (poissons, crapauds, rongeurs, etc.) reste constante toute l'année.

Nous avons repris les valeurs mensuelles d'infestation des *Melania* par cercaires non pathogènes pour l'homme (F. C. et simples), et avons par les méthodes de calcul statistique étudié les variations de l'infestation en rapport avec le nombre des mollusques *(Melania)*.

Les données sont celles des années 1956 à 1958 et ont été mises

©Soc.pathol.
exo

sous forme de moyennes mensuelles ($n = 12$). Nous avons ainsi obtenu un coefficient de corrélation $r = -0{,}8006$ avec une valeur de t de 4,206 significative à plus de $P = 0{,}001$. Ce qui revient à dire qu'il existe une corrélation significative négative entre le nombre des *Melania* et le taux d'infestation, et que les variations du taux d'infestation ne sont en fait qu'un simple phénomène de dilution.

Nous avons, avec les Limnées des gîtes rivière (données 56 à 58) obtenu dans les mêmes conditions un coefficient $r = -0{,}7429$ significatif.

Par contre nous n'avons pas obtenu de coefficients significatifs pour les furco-cercaires pathogènes ni pour les *Physopsis* ni pour les *Biomphalaria*.

Ces faits nous semblent pouvoir suggérer que le contact entre l'homme et le mollusque n'étant qu'accidentel, il n'est pas étonnant que les variations de l'indice d'infestation ne soient dues qu'au hasard.

Conclusions générales et résumé

Nous avons, pendant 7 ans, étudié un secteur comprenant trois biotypes : rivière, drain et lac. En nous aidant des méthodes du calcul statistique nous pensons avoir pu établir : 1° qu'il existe dans les rivières une corrélation négative entre le nombre des mollusques et la quantité des pluies. Cette corrélation n'existe pas dans les deux autres biotypes (drain et lac) ; 2° que la période de latence de développement serait de 1 mois dans les rivières ; 3° une courbe moyenne du nombre de mollusques dans les rivières et les drains et, par comparaison, commenté les conséquences pratiques ; 4° et avons étudié les variations d'infestation des *Melania* dans un gîte « fermé » et conclu que les différences enregistrées aux cours des mois étaient principalement dues à un phénomène de dilution.

Summary

Some considerations on molluscs biology in Jadotville.

The authors has carried out a seven years prospection in three biotypes: river, drain-pipe, and lake, in Katanga. He observed a negative relationship between the number of molluscs and the amount of rain in rivers; in lakes and drain-pipes, this relationship does not exist. The variations of molluscs infestations in a closed cover are related to the dilution phenomena induced by natural precipitations and flows.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Liétar (J.). — Biologie et écologie des mollusques vecteurs de bilharziose à Jadotville. *A. S. B. M. T.*, XXXVI, n° 6 *bis* 31 décembre 1956.

Morice (E.) et Chartier (F.). — Méthode statistique. 2e partie. Analyse statistique. Paris, Imprimerie Nationale, 1954. Institut National de la Statistique et des études économiques pour la métropole et la France d'Outre-Mer.

TECHNIQUES DE CONCENTRATION DES MICROFILAIRES SANGUICOLES

Par HO THI SANG et J. PETITHORY (*)

La plus ancienne et la plus utilisée des méthodes de concentration des microfilaires sanguines est la goutte épaisse. Méthode routinière de recherche comme de dépistage systématique, elle est rapide et n'exige aucune instrumentation spéciale, mais ne permet d'étudier qu'une quantité limitée de sang (10 à 20 mm^3 environ pour une goutte épaisse courante). Si elle suffit pour détecter des microfilarémies relativement importantes, elle est par contre bien souvent défaillante dans les cas de faible parasitémie, malgré des examens répétés, devant des signes cliniques évidents de filariose. C'est pour de tels malades que nous avons été conduits à essayer d'autres techniques dans le but de choisir celle qui nous paraît actuellement la meilleure tant par sa simplicité que par son efficacité.

Par ailleurs, ayant eu la chance de disposer en décembre 1962, de dix litres de sang humain contenant 50 microfilaires *Loa loa* par millimètre cube, sang provenant d'un malade du Professeur L. Brumpt, nous avons été amenés à nous occuper de l'extraction et de la purification de ces microfilaires afin d'en étudier l'antigénicité et la toxicité.

I. — Méthodes de concentration des microfilaires en vue du diagnostic.

La technique idéale de concentration doit, à notre avis, répondre aux critères suivants :

— concentrer dans le plus petit volume possible la plus grande proportion de microfilaires et si possible, toutes les microfilaires ;

(*) Séance du 17 avril 1963.

©Soc.pathol.
exo

— éliminer le plus possible les éléments figurés du sang ;
— permettre de traiter une quantité appréciable de sang ;
— ne pas altérer les microfilaires afin d'en permettre la coloration et la détermination d'espèces ;
— préserver leur vitalité pour en faciliter la recherche à l'examen direct entre lame et lamelle grâce à leur mobilité intacte ;
— être de réalisation facile et rapide ;
— ne faire appel qu'à des réactifs simples.

Il a été décrit, en dehors de la goutte épaisse, de nombreuses techniques qui concentrent les microfilaires soit dans la couche leucocytaire, soit dans le sérum, soit dans le plasma après hémolyse par différents agents.

Nous allons passer en revue, rapidement, les diverses méthodes proposées, en signalant leurs avantages et leurs inconvénients, pour insister enfin sur celle que nous avons choisie.

A. — Recherche des microfilaires dans la couche leucocytaire

1. *Triple centrifugation de* Martin, Lebœuf et Roubaud, 1909 (9).

Elle fut à l'origine utilisée surtout pour le diagnostic de la maladie du sommeil mais également pour la recherche des « filaires ». La technique originale décrite par les auteurs est la suivante :

— Prélèvement de 10 ml. de sang sur 1 ml. de citrate de soude à 20 0/0.

— Première centrifugation à 1.500 tours/minute pendant 8 à 10 minutes. A partir de la 7e minute au plus tard, il faut vérifier l'état du tube toutes les 60 secondes et arrêter la centrifugation dès que la séparation en deux couches à peu près distinctes est faite. On obtient les meilleurs résultats quand il flotte encore dans le plasma quelques très légers nuages de globules rouges.

— Décanter la couche supérieure que l'on centrifuge à nouveau 10 minutes à 1.500 tours/minute. On obtient ainsi un sédiment dans lequel se trouvent contenus avec la majorité des globules blancs une certaine quantité d'hématies, la *plus grande partie des « filaires »* et parfois déjà de très rares trypanosomes.

— Centrifuger une troisième fois le liquide surnageant pendant 20 minutes à 1.500 tours/minute. Le sédiment fort peu volumineux renferme les trypanosomes et *quelques « filaires »*.

Les auteurs ont ainsi dépisté chez 100 sujets, 85 0/0 de porteurs de microfilaires après concentration contre 48 0/0 seulement à l'examen direct.

©Soc.pathol.
exo

Avantages et inconvénients. — Technique simple. Microfilaires mobiles. Quantité de sang traité importante. Mais méthode relativement longue, concentration faible et variable.

2. *Centrifugation en tube capillaire de* Saridiwonsga, 1961 (13).

Prélever le sang directement sans anti-coagulant en tube capillaire.

Centrifuger immédiatement à 12.000 tours/minute pendant 2 minutes. Examen direct du tube capillaire au microscope au niveau de la couche leucocytaire.

Avantages et inconvénients. — Procédé rapide. Microfilaires vivantes. Mais l'examen doit être immédiat après la prise de sang. Nécessite une centrifugeuse puissante capable d'atteindre instantanément 12.000 tours/minute. Peut rendre service néanmoins pour la détection des microfilaires chez les petits animaux, dans un laboratoire de recherche bien équipé.

B. — Recherche des microfilaires dans le sérum

3. *Technique de* Fantham, Stephans et Théobald, 1916 (3) et (12).

Prélever quelques millilitres de sang sans anti-coagulant. Abandonner le tube 24 heures à la température du laboratoire. Prélever pour l'examen quelques gouttes de sérum dans le fond du tube, ou centrifuger le sérum et examen du culot.

Avantages et inconvénients. — Matériel élémentaire. Microfilaires vivantes. Éléments figurés du sang en grande partie éliminés. Mais concentration très faible et délai de 24 heures nécessaire.

C. — Recherche des microfilaires après hémolyse (*)

4. *Hémolyse à l'eau distillée*, Gordon et Webber, 1955 (5).

Ajouter à 1 ml. de sang 5 ml. d'eau distillée ou d'eau du robinet. Centrifuger à 2.000 tours/minute pendant 10 minutes. Examiner le culot.

Avantages et inconvénients. — Méthode simple. Concentration

(*) Toutes les techniques d'hémolyse peuvent être faites avec du sang prélevé sur anti-coagulant, ou directement sur la solution hémolysante. La concentration est obtenue soit par sédimentation, soit par centrifugation.

©Soc.pathol.
exo

bonne. Les microfilaires *Loa loa* et *W. bancrofti* sont mobiles avec des gaines très faciles à voir. Les microfilaires *D. perstans* sont pratiquement immobiles.

5. *Hémolyse à l'acide acétique 2 0/0*, Smith et Rivas, 1914 (14).

Prélever 1 ml. de sang directement sur 5 ml. d'une solution aqueuse d'acide acétique à 2 0/0. Centrifuger 10 minutes à 2.000 tours/minute. Examiner le culot.

Avantages et inconvénients. — Résultats parallèles à la technique précédente. Mais microfilaires tuées et coloration au Giemsa impossible.

6. *Hémolyse au formol à 2 0/0*, Knott, 1939 (8).

Prélever 1 ml. de sang directement sur 10 ml. d'une solution aqueuse de formol à 2 0/0. Sédimenter pendant 24 heures. Examiner le sédiment. Colorer au besoin les microfilaires au bleu de méthylène de Lœffler-éosine.

Avantages et inconvénients. — Technique simple. Concentration bonne. Microfilaires mortes en extension permettant la mensuration à frais. Gaine nette. Coloration au Giemsa possible.

7. *Hémolyse à la saponine.*

7a. *Solution aqueuse de saponine à 2 0/0*, Harris et Summers, 1945 (6).

Ajouter à 4 ml. de sang prélevé sur héparine, la même quantité d'une solution à 2 0/0 de saponine dans l'eau distillée. Mélanger jusqu'à hémolyse complète. Centrifuger 10 minutes à 2.000 tours/minute. Examiner le culot.

Avantages et inconvénients. — Très bonne concentration de 100 0/0 selon les auteurs pour *Dirofilaria immitis*. Dilution faible permettant de traiter une quantité appréciable de sang. Microfilaires vivantes et parfaitement mobiles du moins en ce qui concerne *D. immitis*, *Loa loa* et *W. bancrofti*, mais gaine difficile à voir. Les microfilaires *D. perstans* sont par contre pratiquement toutes immobiles, selon notre expérience personnelle. Caractères tinctoriaux intacts.

7b. *Solution d'Herbeuval préconisée pour la leucoconcentration*, 1961, (7).

Le liquide d'Herbeuval est une solution complexe ne contenant pas moins de 11 produits allant de l'acide ascorbique à la polyvinyl-

©Soc.pathol.
exo

pyrrolidone, en passant par le formol qui fixe les leucocytes et une solution hémolytique à base de saponine et comportant elle-même 3 réactifs.

Avantages et inconvénients. — Concentration très bonne comme la précédente. Mais dilution plus forte et microfilaires tuées par le formol.

Nous avons essayé puis abandonné cette méthode pour la recherche courante des microfilaires chez nos malades, à cause de la composition de la solution d'Herbeuval dont la complexité n'est justifiée que pour la conservation des cellules cancéreuses et des leucocytes. De plus toutes les microfilaires sont immobiles et la présence des leucocytes en parfait état est plus gênante qu'utile.

7c. *Technique personnelle.*

De toutes les techniques exposées, nous retiendrons les concentrations après hémolyse, soit simplement par l'eau, soit par le formol 2 0/0, soit surtout à la saponine. C'est une de ces méthodes, dérivée de celle de Harris et Summers à la saponine que nous utilisons quotidiennement pour nos examens. Les modifications apportées sont de trois ordres.

1. En pratiquant de nombreux essais sur un sang très riche en microfilaires *Loa loa*, nous avons constaté que la dilution au demi préconisée par les auteurs laissait dans le liquide surnageant de nombreuses microfilaires malgré une centrifugation de 20 minutes à 3.000 tours/minute. Par contre une dilution au 1/3 permet la sédimentation totale des microfilaires.

2. La saponine introduite est en grand excès.

3. La dissolution de la saponine dans l'eau distillée a pour conséquence l'immobilisation des microfilaires *D. perstans*, ce qui rend difficile la détection de ces embryons de petite taille. Cet inconvénient disparaît avec l'emploi de l'eau physiologique.

Notre technique est donc la suivante :

Technique

1. *Prélèvement :* Le sang est prélevé à la veine, sur anti-coagulant. Nous utilisons de préférence le citrate de sodium et le complexon. L'héparine conserve bien la vitalité des microfilaires, mais celles-ci ont tendance à s'agglutiner, ce qui ne gêne pas pour la concentration, mais constitue un inconvénient non négligeable lorsqu'il s'agit de faire, à partir du même prélèvement une numération de microfilaires soit en goutte épaisse, soit à la pipette de Potain. Nous

©Soc.pathol.
exo

déconseillons aussi, les anti-coagulants à base de fluorure de sodium ou d'oxalate (WINTROBE, HELLER) qui tuent les embryons.

2. *Dilution :* Dans un tube à centrifuger, diluer à raison de un volume de sang pour deux volumes d'eau physiologique à 9 0/0. En pratique, 5 ml. de sang et 10 ml. d'eau physiologique. Mélanger par retournement du tube.

3. *Hémolyse :* Ajouter goutte à goutte de la saponine en solution à 2 0/0 dans de l'eau physiologique, jusqu'à laquage complet en mélangeant doucement par retournement du tube. La quantité nécessaire est de l'ordre de 2 à 5 gouttes pour 5 ml. de sang (*).

4. *Centrifugation :* 10 minutes à 2.000 tours/minute environ.

5. *Récupération du culot :* Renverser le tube pour rejeter le liquide surnageant, et sans redresser le tube, en essuyer l'intérieur avec un tampon de coton monté au bout d'une pince sans toucher au culot. Remettre celui-ci en suspension après y avoir ajouté, au besoin, une petite goutte d'eau physiologique. Prélever le culot par capillarité avec une pipette Pasteur.

RÉSULTATS

On peut habituellement, dans les cas de leucocytose normale, examiner la totalité du culot provenant de 5 ml. de sang sous 2 ou 3 lamelles 22 × 22, qu'il est inutile de lutter si l'examen des préparations montées est pratiqué dans un délai assez bref.

Nous avons ainsi examiné de nombreux malades porteurs de microfilaires *Loa loa*, *D. perstans* et *W. bancrofti*. Les microfilaires ainsi traitées restent parfaitement vivantes, y compris *D. perstans*, donc facilement repérables au petit grossissement et quelle que soit la densité leucocytaire. Nous avons pu notamment conserver vivants des embryons de *Loa loa* après concentration, pendant plus d'une semaine à 4° C.

La différence, à frais, entre microfilaires à gaine et sans gaine est assez délicate, la gaine étant souvent plaquée contre le corps de l'embryon. La notion de taille, la présence ou l'absence de corps interne, de même que l'aspect pointu ou en doigt de gant de l'extrémité postérieure peuvent orienter le diagnostic. Mais il est toujours possible et même particulièrement conseillé d'étaler le culot sur quelques lames et après séchage, fixation à l'alcool méthylique, de

(*) Nous utilisons la saponine pure Prolabo. La solution 2 0/0 se conserve au moins 3 mois à la température du laboratoire. Au bout d'un certain temps le pouvoir hémolytique baisse et il est alors nécessaire d'ajouter de plus grandes quantités. Si celles-ci deviennent trop importantes, il est préférable de renouveler la solution.

©Soc.pathol.
exo

colorer les microfilaires soit au Giemsa, soit au besoin à l'hémalun-éosine pour la mise en évidence de la gaine : les caractères tinctoriaux sont parfaitement conservés.

En appliquant cette technique systématiquement à tous les malades que nous voyons, nous avons pu à plusieurs reprises déceler des microfilarémies que l'examen à frais et plusieurs gouttes épaisses ne nous avaient pas montré. Nous en citerons 3 exemples :

1. Sou... Un examen direct (2 lamelles 22 × 22) et deux gouttes épaisses négatifs. Concentration : une dizaine de microfilaires que la coloration montre être des *Loa loa*, dans 5 ml. environ de sang.

2. Gom. Examen direct et gouttes épaisses : nombreuses microfilaires *D. perstans*. Concentration : une vingtaine de microfilaires *Loa loa* dans 5 ml. de sang, en plus des *D. perstans*.

3. Sav... Examen direct (3 lamelles 22 × 22) et 2 gouttes épaisses négatifs. Concentration : une cinquantaine de microfilaires de *W. bancrofti* dans 5 ml. de sang.

II. — Préparation et purification d'une grande quantité de microfilaires.

Pour obtenir une certaine quantité de microfilaires pures en vue de la fabrication d'un antigène, la technique de choix serait celle qui permette de traiter facilement une grande quantité de matériel, qui élimine complètement le plasma et les éléments figurés du sang, et qui préserve la vitalité des embryons.

On utilise à cet effet :

— soit la filtration ;

— soit la concentration après hémolyse, suivie de centrifugation différentielle.

1. *Filtration, technique de* Gordon et Webber, 1955 (5).

Cette technique nécessite un filtre spécial, en forme d'entonnoir, introuvable dans le commerce, et dont les mailles métalliques laissent entre elles des espaces microscopiques de 23 microns.

Une partie de sang est hémolysée dans 9 parties d'eau distillée. Les microfilaires sont ensuite fixées pendant au moins 5 minutes par adjonction d'une quantité égale de solution aqueuse de formol à 5 0/0. On ajoute alors à la quantité obtenue 9 fois son volume d'eau distillée pour aboutir en fin de compte à une dilution de 1/200 du sang, soit un litre de solution pour 5 ml. de sang.

©Soc.pathol.
exo

Le liquide est filtré par siphonage. Les mailles du filtre laissent passer les éléments figurés du sang et retiennent la majorité des microfilaires. On récupère celles-ci par lavage du filtre et centrifugation du liquide obtenu.

Avantages et inconvénients. — Cette méthode, préconisée aussi comme moyen de diagnostic, n'assure pas, de l'avis même des auteurs, la meilleure concentration, la centrifugation après hémolyse donnant des résultats supérieurs. Elle nous paraît cependant intéressante pour l'isolement des microfilaires. Mais matériel difficile à se procurer ; colmatage rapide des filtres si l'on doit traiter une grande quantité de sang. De plus, microfilaires fixées au formol.

2. *Filtration sous vide avec un filtre en verre fritté Sovirel nº 4.*

Nous avons essayé ces filtres dont les pores ont 10 à 20 microns de diamètre. La méthode ne permet de traiter qu'une quantité très faible de sang. De plus le filtre se colmate très vite et la récupération des microfilaires est difficile.

3. *Concentration et purification après hémolyse à la saponine.*

La technique que nous avons utilisée pour traiter 10 litres de sang riche en microfilaires *Loa loa* est proche de celle décrite par Franks et Stoll en 1945 pour préparer un antigène à base de microfilaires de *D. immitis* (4).

La concentration des microfilaires est obtenue après hémolyse à la saponine. Le problème de l'élimination des leucocytes est délicat. Nous avons essayé sans succès la trypsine, la streptodornase, la streptolysine, le teepol, le biocidan, les uns tuant les microfilaires, les autres étant inopérants. La sédimentation différentielle nous semble la plus efficace : les leucocytes plus légers sédimentent dans la couche supérieure. Il est évident que, pour obtenir une bonne purification, on est obligé d'éliminer aussi une quantité appréciable de microfilaires en même temps que les débris de leucocytes.

Technique

— Prélèvement de sang sur citrate de soude à 20 0/0 : 20 ml. de solution citratée pour 400 ml. de sang. Laisser sédimenter à basse température. Aspirer et rejeter le plasma surnageant qui ne contient pas de microfilaires

©Soc.pathol.
exo

— Diluer 100 ml. de culot dans 200 ml. d'eau physiologique. Hémolyser en ajoutant la quantité nécessaire de solution de saponine à 2 0/0 en eau physiologique, soit environ 10 à 15 ml.

— Centrifuger 15 minutes à 2.000 tours/minute.

— Rassembler un certain nombre de culots. Effectuer 6 à 7 lavages en eau physiologique suivis de centrifugation. On élimine ainsi la saponine, le reste du plasma, les plaquettes, l'hémoglobine et les stromas globulaires, et il ne reste plus dans le sédiment que les microfilaires et des leucocytes plus ou moins altérés.

— Dissocier le culot compact formé de l'enchevêtrement des microfilaires et de leucocytes adhérents à celles-ci en écrasant le culot à l'aide d'un agitateur en verre et en passant l'émulsion obtenue à travers un tamis à mailles lâches (10 à 12 mailles par centimètre). Homogénéiser la suspension au moyen d'un agitateur électromagnétique.

— Ajouter de l'eau physiologique à la suspension et centrifuger 20 minutes à 4.000 tours/minute au moins. Le culot se dissocie alors en deux couches : la superficielle leucocytaire et la profonde constituée par les microfilaires. Renouveler l'opération pour éliminer complètement les leucocytes.

Résultats

On obtient ainsi une préparation pure de microfilaires qui ne contient plus que de très rares débris leucocytaires. Nous avons pu recueillir de la sorte environ 130 millions de microfilaires *Loa loa*, vivantes après toutes ces opérations successives, et restant encore vivantes pendant 8 jours à 4° C. Ces microfilaires ont été lyophilisées (*) en vue de l'étude de leur pouvoir toxique et antigénique.

Résumé

Les auteurs présentent une modification de la méthode de Harris et Summers de concentration des microfilaires sanguicoles après hémolyse à la saponine. Ils ont appliqué cette technique à la préparation et à la purification des microfilaires *Loa loa* en vue de l'étude ultérieure de leur pouvoir toxique et antigénique.

(*) Nous remerçions le Professeur agrégé J. Schneider qui a bien voulu en faire effectuer la lyophilisation.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Concentration techniques of sanguicolous microfilariae.

The authors describe a technique for concentration of sanguicolous microfilariae with a view to diagnostic. This technique derivates from that of Harris and Summers. The method yields very rich cultures of living microfilariae and allows studies on their morphology and their antigenicity and toxicity.

Institut de parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris.
Directeur : Professeur L. C. BRUMPT.

BIBLIOGRAPHIE

(1) EUZEBY (J.). — Diagnostic experimental des helminthoses animales. Vigot, 23, rue de l'École de médecine, Paris, 1958.
(2) FAIN (A.), HERIN (V.) et THIENPONT (D.). — Filariose des bovidés au Ruanda-Urundi. *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1955, **55**, 555-582.
(3) FANTHAM (H. B.), STEPHENS (J. W. W.) et THÉOBALD (F. V.). — The animal parasites of man. Bale sons and Danielson. London, 1916.
(4) FRANKS (M. B.) et STOLL (N. R.). — The isolation of microfilariae from blood for use as antigen. *J. of Paras.*, 1945, **33**, 158-162.
(5) GORDON (R. M.) et WEBBER (W. A. F.). — A new technique for the concentration of microfilariae from the venous blood and its application to their detection in persons harbouring them in low density. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1955, **49**, 80-95.
(6) HARRIS (J. S.) et SUMMERS (W. A.). — A concentration method for demonstrating microfilariae in blood. *The Am. Journ. Trop. Med.*, 1945, **25**, 497-499.
(7) HERBEUVAL (R.), HERBEUVAL (Mme), CUNY (G.) et DUHEILLE (T.). — Recherche des cellules cancéreuses dans le sang et les liquides d'exsudats par la leuco-concentration. *Presse Méd.*, 1961, **69**, 149-150.
(8) KNOTT (J.). — A method for making microfilariae surveys on day blood. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1939, **33**, 191-196.
(9) MARTIN (G.), LEBŒUF et ROUBAUD. — La maladie du sommeil au Congo français. Masson, 1909, 264-266.
(10) MORRIS (M. L.), DINKEL (J. H.) et GREEN (F. D.). — *North. Am. Vet.*, 1935, **16**, 34.
(11) PICK (F.). — Nouvelle méthode d'enrichissement des microfilaires sanguicoles *in vivo*. *Acta Trop.*, 1951, **8**, 154-157.
(12) RANQUE (J.) et CABASSU (H.). — Les limites Nord-Est et Sud-Est du foyer Camarguais de filariose canine. *Rev. Path. comp. Hyg. gen.*, 1947, **47**, 442-447.
(13) SARIDIWONGSA WONGSATHUAYTHONG. — Detection of microfilariae in peripheral blood of monkeys by the microcapillary technique. *The Journ. Trop. Med. Hyg.*, 1961, **64**, 255-257.
(14) SMITH (A. J.) et RIVAS (D.). — Notes upon human filariasis. *Am. Journ. Trop. Diseases*, 1914, **2**, 361-377.

©Soc.pathol.
exo

FILARIOSE A *LOA LOA* ET PROTÉINURIE

Par M. GENTILINI, A. DOMART, L. BRUMPT, J. HAZARD (*) et Y. LE QUINTREC (**)

La filariose *Loa* était considérée jusqu'à ces toutes dernières années comme une affection tenace, pratiquement toujours bénigne. Elle ne s'exprime cliniquement que par le passage de la filaire adulte sous la conjonctive, les migrations du ver sous la peau et des œdèmes erratiques dits de Calabar, de type allergique.

Certes, des complications neurologiques avaient été décrites (BONNET, 1923 ; Mme BERTRAND-FONTAINE, J. SCHNEIDER, R. WOLFROMM et J. CAGNARD, 1948 ; KIVITS, 1952) ; des complications cardiaques (G. MARCHAL et LEMOINE, 1934), appelées « insuffisance cardiaque filarienne » ont été en partie intégrées dans le cadre de « l'endocardite fibroplastique de Lœffler » (A. GERBAUX, J. LENÈGRE, J. P. GARIN et coll.). La filariose *Loa* a, de ce fait, connu un renouveau d'actualité. Leur signification reste diversement appréciée : épiphénomènes fortuits pour les uns, véritables complications pour d'autres dans l'étiologie desquelles s'intriqueraient la longévité d'un parasite particulièrement allergisant et la sensibilisation répétée de l'organisme par l'antigène libéré quotidiennement au cours de la lyse spontanée des microfilaires.

Mais à notre connaissance c'est seulement depuis 1958 que l'attention a été attirée sur l'éventualité de complications rénales au cours de la loase (P. G. JANSSENS, L. VAN BOGAERT, G. TVERDY et M. WANSON (4), J. SCHNEIDER (6)).

L'observation que nous rapportons permet de discuter en présence d'une filariose à *Loa loa* avec protéinurie les rapports éventuels qui unissent cette parasitose à l'atteinte rénale.

OBSERVATION I. — M. G..., 36 ans, ancien chef d'exploitation forestière au Gabon, est hospitalisé le 25 avril 1960 pour une *filariose à Loa loa* et une *albuminurie*.

M. G... est allé au Gabon pour la première fois en janvier 1950. Six mois après son arrivée (juin 1950) apparaissent les premiers symptômes : passage d'une *filaire sous la conjonctive* suivi de quelques œdèmes erratiques au niveau des membres avec prurit. En 1952, lors d'un congé en France, une tentative de traitement est faite par la Carbamazine (notézine+) à raison de deux comprimés par jour, pendant 2 jours, sans corticothérapie, mais avec anti-histaminiques. Dès le deuxième jour du

(*) Maître de recherches à l'Institut National d'Hygiène.
(**) Séance du 17 avril 1963.

©Soc.pathol.
exo

traitement surviennent des douleurs articulaires, une éruption cutanée de type urticarien, un malaise général avec fièvre. Cette thérapeutique est suspendue.

En janvier 1953, M. G... retourne au Gabon jusqu'en février 1958, date du retour définitif en France : aucun symptôme nouveau n'est apparu pendant cette période. Seul un œdème transitoire du bras, de la jambe ou des doigts, accompagné de prurit, survient de temps à autre.

A la fin de l'année 1958, le tableau se complète par des douleurs articulaires peu intenses, de topographie variable, fugaces, des algies musculaires surtout aux avant-bras, une éruption prurigineuse lichénifiée à plusieurs reprises au niveau des fesses.

En juin 1959, une nouvelle tentative de traitement est envisagée par le médecin traitant qui demande systématiquement un examen d'urines et découvre ainsi pour la première fois une *albuminurie* à 2 g./litre et la présence d'hématies en nombre important. Avant juin 1959, aucune albuminurie n'avait été décelée malgré de fréquents examens d'urines pratiqués lors des vaccinations précédant les départs outre-mer.

A ce moment, on prescrit un régime peu salé et un repos de 15 jours. Devant la persistance de l'albuminurie, le médecin traitant, au terme de ce délai, adresse M. G... à notre consultation (juillet 1959). Des examens complémentaires sont demandés :

La recherche d'albumine dans les urines est positive.

L'urée sanguine est à 0 g. 35/litre.

Le culot urinaire contient de très nombreuses hématies, leucocytes ++, cylindres granuleux ++, pas de germes, urates ++.

Les urines contiennent : 103.200 hématies/minute et 3.440 leucocytes/minute.

La recherche de bacille de Koch et la culture sur Lœwenstein sont négatives.

L'urographie intraveineuse est normale.

Un repos de 1 mois est prescrit, les examens devant être répétés ultérieurement.

En septembre 1959, M. G... reprend son travail sous contrôle mensuel d'urines. L'albuminurie est à 2 g./litre, en moyenne ; le culot urinaire montre la persistance d'une hématurie et d'une leucocyturie minute ; il n'y a pas de germe.

En avril 1960, on propose de traiter la filariose. Dans ce but, M. G... est admis dans notre service le 25 avril 1960 : apparemment en excellent état général, M. G... est beaucoup plus inquiet de sa filariose que de son état rénal.

Chez ses ascendants : pas d'hypertension artérielle, ni de néphrite connues, père et mère sont en bonne santé.

Dans les antécédents : 4 blennorragies traitées au Gabon; dengue en 1950; ankylostomose ; « grippe » en 1958 avec fièvre à 40° ; pas de scarlatine dans l'enfance. Pas d'épisode rhinopharyngé connu.

Les urines sont de volume normal (1 litre 500/24 heures). La tension artérielle est à 12-7, les bruits du cœur sont normaux. Le pouls à 80. Pas d'œdème. Les fosses lombaires sont libres. La gorge est propre. Le foie est sensible, mesure 11 cm. sur la ligne mamelonnaire. Il n'y a pas de splénomégalie. Ni prurit, ni lésions cutanées.

Bilan rénal : urée 0 g. 35/litre. Albuminurie : 2 g. 10/24 heures avec présence de cylindres granuleux, 121.400 hématies/minute, 2.400 leucocytes/minute.

©Soc.pathol.
exo

Bilan électrolytique : Cl : 106 mEq/litre ; Na^+ : 139 mEq/litre ; K : 5 mEq/litre.

P. S. P. : 15 minutes = 30 0/0 ; 75 minutes = 56 0/0 ; Van Slyke : pourcentage d'épuration : 16 0/0 ; urographie intraveineuse : normale.

Par ailleurs, dès le premier examen de sang, des *microfilaires* en nombre important sont décelés sur les frottis de sang diurne. L'*éosinophilie* est de 12 0/0. On note une légère anémie. Les examens de selles à la recherche d'œufs de parasites afin de dépister une autre helminthiase sont tous négatifs. La vitesse de sédimentation est à 14-30. Les protides totaux sont à 78 g./litre avec 41 g. d'albumine et 37 g. de globulines ; rapport A/G = 1,10 ; test de Gros : 1 ml. 90 ; électrophorèse des protides : légère diminution de l'albumine. Le B.-W. est négatif. La glycémie est à 0,90. La radiographie pulmonaire et l'électrocardiogramme sont normaux. La cutiréaction tuberculinique est positive ; l'intradermo-réaction à l'antigène filarien de l'Institut Pasteur est négative ; la réaction de fixation du complément au même antigène également.

En résumé. — La *filariose Loa loa* est affirmée sur la notion d'un séjour au Gabon, sur les antécédents d'œdèmes erratiques, fugaces et le passage d'une macrofilaire sous la conjonctive en 1950 ; sur l'existence d'une microfilarémie diurne et d'une éosinophilie à 12 0/0. Elle est de plus associée à une filariose à *D. perstans* dont on retrouve, à plusieurs reprises, les microfilaires sur les frottis.

— La *néphropathie* se traduit par une albuminurie constatée pour la première fois en juin 1959 et depuis décelable à tous les examens ; elle est stable autour de 2 g. par 24 heures et s'accompagne d'une hématurie microscopique à plus de 100.000 hématies/minute et d'une cylindrurie granuleuse.

* * *

Le début du traitement est précédé d'une numération-formule sanguine : 3.990.000 globules rouges ; 8.200 globules blancs, éosinophiles : 12 0/0, 1.500 par millimètre cube. La vitesse de sédimentation est à 11-27. La numération des microfilaires avant traitement est à 1.450 microfilaires pour 20 mm^3 de sang.

Le traitement débute le 9 mai 1960 avec diverses précautions : couverture par la corticothérapie (malgré l'albuminurie), doses très progressives de carbamazine (notézine+) (cf. tableau).

Dans la soirée du 10 mai 1960, M. G... ressent une impression de malaise avec quelques douleurs de topographie variable, 2 ou 3 heures après la dernière prise de carbamazine.

Hémogramme : hématies : 4.020.000 par millimètre cube ; leucocytes : 9.400/mm^3 ; polynucléaires éosinophiles à 10 0/0 ; 1.160 éosinophiles/mm^3 ; vitesse de sédimentation à 15-34. Débit des hématies et leucocytes/minute : 93.000 hématies, 4.620 leucocytes.

Le 11 mai 1960, passage de filaire adulte dans la peau.

Le 12 mai 1960, le traitement comprend 50 mg. de notézine+, en deux fois, avec la même couverture que précédemment. On note l'apparition de filaires adultes sous la peau, des douleurs généralisées avec élévation thermique à 38°8 et une éosinopénie paradoxale. Elle est le fait de la corticothérapie associée. Au moment où l'action de la notézine+ déborde celle de la delta-cortisone, le nombre des éosinophiles augmente.

Le 13 mai 1960, du purpura apparaît au niveau du coude droit et du prépuce ; langue saburrale, diarrhée ; foie de volume normal, très sensible

©Soc.pathol.
exo

au creux épigastrique ; plusieurs filaires adultes sous la peau de l'abdomen ; présence de quelques microfilaires mortes dans les urines.

Le 14 mai 1960, persistance du purpura qui s'est un peu étendu, bilatéral du coude à la racine du membre supérieur. Œdème douloureux et chaud du 5e doigt droit, avec sinuosité visible sous la peau, correspondant à une macrofilaire. L'état saburral des voies digestives persiste. Taux de prothrombine : 50 0/0.

État du rein pendant le traitement :

— Urée sanguine : de 0,30 à l'entrée, elle atteint 0,50 lors du pic thermique et revient rapidement à la normale.

— Albumine : de 2 g. 10 par litre, elle atteint 5 g. 10 au quatrième jour du traitement (delta-cortisone et notézine+), puis baisse progressivement jusqu'à 1 g. 20/litre, pour varier pendant plus de 1 mois entre ce chiffre et 2 g. 50/litre.

— Hématies/minute de 90.000 à l'entrée, le débit atteint 325.000 au pic thermique, puis se stabilise au chiffre antérieur.

— Leucocytes/minute de 5.000 à l'entrée, ils atteignent 12.000 de façon irrégulière pendant le mois de traitement.

Au total. — 1° *En ce qui concerne la filariose*, l'éosinophilie sanguine qui était à 12 0/0 avant traitement, chute à 5 0/0 (delta-cortisone) au début du traitement, puis monte en flèche à 50 0/0 croisant la courbe de microfilarémie au moment où le traitement par la notézine+ devient efficace. Dans l'intersection des courbes, pic thermique. La courbe d'éosinophilie redescend à 10 0/0 pour se maintenir vers 5 0/0 avec microfilarémie de 1 microfilaire par millimètre cube due à *perstans*.

2° *En ce qui concerne le rein*, on note une élévation de l'urée sanguine à 0 g. 50/litre, de l'albuminurie à 5 g./24 heures, des hématies/minute à 325.000, lors de la lyse microfilarienne, puis tout rentre dans l'ordre antérieur.

M. G... quitte le service le 20 mai 1960, mais il est suivi régulièrement au point de vue sanguin et rénal. A sa sortie, il existe une efflorescence de macropapules correspondant à l'émergence de filaires adultes venues s'immobiliser sous la peau.

Le 25 juin 1960, deux macrofilaires sont extraites à l'aide d'un vaccinostyle de la peau de l'abdomen et de la fesse. L'une de ces macrofilaires *était encore vivante*.

Le traitement, qui était interrompu depuis 24 heures, est rapidement repris. Déjà certaines macrofilaires avaient quitté la peau.

Le 27 juin 1960, il existe encore quelques très rares microfilaires *perstans*.

Le 9 novembre 1960, urines du matin : 0 g. 40/litre ; urines du midi : 0 g. 60/litre ; urines du soir : 0 g. 90/litre.

M. G... est revu le 21 février 1961 : pas de microfilaire, éosinophilie à 5 0/0, vitesse de sédimentation : 15-32 ; pas d'albuminurie ; hématies/minute : 12.540 ; leucocytes/minute : 462 ; urée sanguine : 0 g. 35/litre.

Le 25 septembre 1961 : éosinophilie sanguine : 3 0/0 ; albuminurie : 1 g. 25 par 24 heures, diurèse : 1 litre 700 ; urée : 0 g. 35/litre ; début hématies/minute : 2.416 ; débit leucocytes/minute : 1.250.

En résumé, filariose *Loa loa* chez un Européen de 36 ans, chef de chantier forestier au Gabon, apparue en 1950.

©Soc.pathol.
exo

Tableau résumant l'évolution pendant et après le traitement.

Dates	Microfilaires par 20 mm³ (1)	Carbamazine (notézine*) (en mg.)	Delta-cortisone (en mg.)	Éosinophilie (o/o)	Température	Hématies/minute	Albumine (en g. par 24 h.)
9-5-1960	1.450	12	10	12	37°	93.000	2,10
10-5-1960		25	10	10	37°5		
11-5-1960	1.075	25	10	5	38°		
12-5-1960		50	10	9	38°8	219.020	5,10
13-5-1960	60	75	10	9	38°7	325.000	
14-5-1960		100	10	29	38°2	115.000	2,50
15-5-1960	1	200	5	32	37°5		
16-5-1960		300		33	37°3	116.655	3
17-5-1960	0	400		34	37°3	138.000	1,60
18-5-1960		400		40	37°	90.000	1,20
23-5-1960		400		50		50.170	1,60
25-5-1960		400		38		23.100	
7-6-1960		400		35		83.520	
13-6-1960		400		26		121.545	1
27-6-1960 (2)		400		9		118.000	
4-7-1960				7		93.170	1,25
9-11-1960							
21-2-1961				5		12.500	0
25-9-1961				3		2.400	1,25

(1) Nous exprimons nos plus vifs remerciements à Mlle le docteur Ho Thi Sang (Institut de Parasitologie) qui a bien voulu effectuer les numérations des microfilaires.
(2) Le traitement a été interrompu par le malade les 24 et 25 juin 1960.

Découverte pour la première fois d'une protéinurie avec hématurie microscopique en 1959. Aggravation biologique, pendant le traitement par la carbamazine. Amélioration sensible au décours de celui-ci.

Commentaires

1) *Le diagnostic de filariose n'offre aucune difficulté.* — Il est affirmé sur la notion de passage d'une microfilaire sous la conjonctive suivi d'œdèmes erratiques, fugaces en 1950, six mois après l'arrivée au Gabon. Ce diagnostic est confirmé ultérieurement par la constatation d'une microfilarémie diurne et d'une éosinophilie à 12 o/o.

Cette filariose offre quelques particularités :

a) Le nombre particulièrement élevé de microfilaires. En effet, leur numération se chiffrait à 1.450 pour 20 mm³ de sang. C'est un des chiffres les plus élevés que nous ayions jamais observé. Depuis, l'un de nous (L. Brumpt) a pu déceler, chez un filarien à *Loa loa*, une microfilarémie atteignant 2.980 par 20 mm³ de sang.

©Soc.pathol.
exo

b) L'extirpation d'une macrofilaire vivante 47 jours après le début du traitement, 39 jours après que celui-ci ait atteint la posologie de 400 mg. par 24 heures. Là encore, ce délai constitue le record de longévité sous traitement que l'un de nous ait pu constater.

c) Quant à la présence de microfilaires *Loa* dans les urines, elle n'est pas pour nous surprendre si l'on veut bien se souvenir de leurs mensurations : 300 microns de long sur 6 à 8 microns de large. Dans le sens de la largeur, elles peuvent donc s'infiltrer partout où passe une hématie et il n'est même pas besoin, théoriquement, d'une altération glomérulaire pour les déceler dans les urines. Elles y ont été signalées depuis très longtemps par J. Livon et Penaud en 1906 (5). Cependant ces faits sont peu connus. Il est vrai qu'elles sont rarement recherchées et que de toute façon leur nombre y est infiniment inférieur au taux sanguin. Il est évident qu'en cas d'altérations glomérulaires leur passage dans le tube urinifère sera plus aisé.

2) *La néphropathie* se manifeste essentiellement par une albuminurie constatée pour la première fois en juin 1959 et depuis décelable à tous les examens. Elle est stable, aux environs de 2 g./24 heures et s'accompagne d'une hématurie microscopique à plus de 100.000 hématies/minute et d'une cylindrurie granuleuse.

La nature même de cette néphropathie mérite d'être discutée. On peut supposer tout d'abord qu'elle n'a aucune relation avec la filariose et qu'il ne s'agit que d'une simple coïncidence. Mais, chez cet homme jeune, non hypertendu, jusque-là en excellente santé, chez lequel aucune albuminurie n'avait été décelée à de fréquents examens d'urines pratiqués lors des vaccinations précédant les départs en Afrique, en l'absence de toute étiologie infectieuse ou toxique (la carbamazine notamment est dénuée de toute néphrotoxicité), on est tenté d'établir un lien entre la protéinurie et la parasitose.

Le rôle de la filariose à *D. perstans* associée à la loase ne peut être retenue dans l'étiopathogénie des lésions rénales chez notre filarien. *D. perstans*, dont les adultes vivent dans les séreuses et les microfilaires dans le sang, est considérée comme dénuée de tout rôle pathogène. Rappelons seulement que la persistance d'une éosinophilie modérée pouvait s'expliquer par la permanence d'une microfilarémie à *D. perstans*. On sait enfin, dans cette filariose à l'inverse de la loase, la relative fragilité des adultes sous l'action de la carbamazine et au contraire, la résistance prolongée des microfilaires.

Plusieurs arguments en faveur du rôle de la loase méritent par contre d'être retenus :

©Soc.pathol.
exo

1) L'augmentation de l'albuminurie de 2 à 5, puis 2 g. 50/litre au moment de la lyse filarienne. Cette élévation peut être la conséquence de l'aggravation des lésions lors de la libération massive d'antigènes, ou bien relever directement de la destruction des embryons. Il eut été intéressant d'analyser qualitativement cette protéinurie : s'agissait-il, au moins en partie, d'une albumine étrangère, éliminée quotidiennement par la mort spontanée des microfilaires et majorée lors de la lyse brutale thérapeutique, ou bien au contraire d'une albumine humaine secondaire à la lésion glomérulaire ? La persistance actuelle d'une légère albuminurie plaide en faveur de cette dernière hypothèse.

2) Parallèlement à cette élévation de l'albuminurie, le débit des hématies/minute est passé de 93.000 à 219.000 puis 325.000, pour redescendre ensuite à 90.000. L'urée sanguine n'a pas dépassé 0 g. 50/litre ; la tension artérielle est restée normale. Toutes ces modifications rénales ont été contemporaines du pic éosinophilique et d'une élévation thermique avec malaise général.

On pourrait objecter à ces arguments l'absence totale de parallélisme évolutif, à savoir la guérison de la filariose, alors que persiste une albuminurie. En fait, la persistance de celle-ci ne constitue pas un argument formel contre l'origine filarienne, mais peut être interprétée comme la séquelle d'une atteinte rénale antérieure, car elle est légère, intermittente, isolée, sans hématurie microscopique associée.

3) Depuis cette observation, nous avons récemment décelé chez un autre filarien à *Loa loa* une albuminurie avec hématurie.

Observation II. — Un homme, âgé de 49 ans, ayant séjourné pendant 5 ans en Oubangui-Chari et au Moyen-Congo, a une filariose à *Loa loa*. On découvre chez lui la présence sporadique d'une albuminurie et d'une hématurie microscopique à 19.400 hématies/minute sans augmentation des leucocytes. L'épreuve de Van Slyke et l'élimination de la Phénolsulfone-phtaléine étaient normales. Cette protéinurie est apparue 3 ans au moins après les premières manifestations cliniques de la loase.

Après traitement de celle-ci par la carbamazine, toutes les épreuves rénales étaient redevenues normales, en particulier : pas de protéinurie, débit des hématies/minute = 2.000, débit des leucocytes/minute = 2.445.

4) Enfin, nous avons retrouvé plusieurs cas analogues dans la littérature médicale :

a) Dans leur remarquable mémoire à la Société de Pathologie Exotique sur le sort des microfilaires *Loa loa* dans l'organisme humain et sur les manifestations viscérales provoquées par leur infiltration dans les tissus, P. G. Janssens, Ludo van Bogaert, G. Tverdy et M. Wanson (4) rapportent le cas d'un filarien à *Loa loa*

©Soc.pathol.
exo

ayant une albuminurie notable et persistante avec présence de microfilaires dans le culot de centrifugation des urines et dont l'albuminurie a été fortement améliorée par le traitement anti-filarien. Un autre malade avait une néphropathie albuminurique hypertensive, mais l'existence d'un corps central interne dans les microfilaires, qui attesterait d'une expulsion prématurée et d'un fort pouvoir antigénique, a incité à l'abstention.

b) P. Destombes (3) a observé une filariose à *W. malayi* avec glomérulonéphrite, éosinophilie à 85 0/0 et hyperleucocytose à 24.000 dont les lésions rénales ont guéri, rapidement et sans séquelle, à la suite d'un traitement par la carbamazine.

c) J. Schneider (6) a rapporté récemment le cas de quatre malades atteints de filariose *Loa* qui avaient une albuminurie importante et permanente, albuminurie dépistée après leur maladie et paraissant coïncider avec la filariose. Les autres examens rénaux étaient normaux. Après traitement, une guérison définitive et simultanée de la filariose et de l'albuminurie a été obtenue pour deux d'entre eux. Pour les deux autres, malgré un traitement prolongé qui a guéri la filariose, l'albuminurie persistait à des taux faibles. J. Schneider insiste sur le fait que cette albuminurie n'a été découverte qu'après l'installation de la filariose et que le traitement par la carbamazine n'a en aucun cas aggravé ces malades, bien au contraire, puisque pour deux d'entre eux, la guérison a été définitive.

Année et auteur	Parasitose	Néphropathie	Traitement	Évolution
Destombes (P.) (Institut Pasteur de Saigon), 1955.	Filariose à *W. malayi*.	Glomérulonéphrite.	Carbamazine.	Guérison sans séquelle rénale.
Janssens (I. G.), Van Bogaert (L.), Tverdy (G.) et Wanson (M.), 1958.	Filariose *Loa loa*.	Albuminurie notable et permanente.	Carbamazine.	Albuminurie fortement améliorée par le traitement.
Schneider (J.), 1961.	4 filarioses *Loa loa*.	Albuminurie importante et permanente.	Carbamazine.	2 guérisons définitives. 2 albuminuries résiduelles.
Observations personnelles, 1960-1962.	2 filarioses *Loa loa*.	Albuminurie et hématurie microscopique.	Carbamazine.	1 amélioration. 1 guérison.

3) Si on admet que cette néphropathie est directement liée à la présence de microfilaires, divers mécanismes peuvent être proposés :

a) Soit une *néphropathie traumatique* : au niveau du rein, les microfilaires ont été vues immigrant des anses capillaires des glomé-

©Soc.pathol.
exo

rules vers la chambre glomérulaire et s'engageant dans les tubes urinifères. Les microfilaires ont pu être décelées dans les urines.

b) Soit une *néphropathie allergique*, hypothèse la plus séduisante. *En dehors de tout traitement*, l'organisme sensibilisé par les antigènes progressivement libérés lors de la lyse spontanée des microfilaires sanguicoles ou même simplement par leur seule présence, répondrait par différentes manifestations de type allergique dont l'atteinte méningo-encéphalique pour certains auteurs, l'endocardite fibroplastique, ou la néphrite ne serait qu'une des modalités. *Chez les malades traités* par la carbamazine, on peut concevoir un mécanisme de sensibilisation un peu différent : la lyse thérapeutique brutale des microfilaires, entraînant une libération massive d'antigènes dans un organisme sensibilisé par la lyse spontanée, serait responsable de l'atteinte rénale.

La prescription de carbamazine au cours d'une première cure chez l'un de nos malades (obs. n° 1) avait été relativement forte (200 mg./jour pendant deux jours), mal supportée, ce qui est explicable si l'on tient compte du taux particulièrement élevé des microfilaires (1.450 pour 20 mm³ de sang). On conviendra de l'importance du choc qui peut résulter de cette lyse soudaine.

4) *Déductions thérapeutiques.* — En cas d'association loase-néphropathie, l'indication thérapeutique peut être délicate : doit-on traiter cette filariose malgré l'atteinte rénale ? Si l'on admet que celle-ci procède de celle-là, cette attitude est logique, mais, compte tenu des mécanismes que nous avons évoqués, elle doit être très prudente. Au contraire, si l'on pense que l'une et l'autre sont sans interférence, il apparaît normal de s'abstenir et de laisser évoluer une affection, la loase, au demeurant peu conséquente. Pour notre part, nous avions préféré traiter la filariose avec l'espoir de voir disparaître l'albuminurie et l'hématurie.

Le mode d'action de la carbamazine sur les microfilaires, bien élucidé depuis les travaux de Hawking et de ses collaborateurs, explique aisément ces perturbations humorales. Hawking a prouvé que cette drogue avait une action indirecte. Elle est essentiellement microfilarifuge, mobilisant les microfilaires vers le foie où elles sont phagocytées, après lyse de leur gaine, par les cellules du système réticulo-endothélial. Leur destruction engendre une décharge massive d'antigènes responsables du malaise général, de l'ascension thermique et de l'augmentation rapide du taux des éosinophiles sanguins. Il convient donc d'être extrêmement prudent dans l'administration du médicament surtout en cas de lésions rénales associées. Les antihistaminiques ou les corticoïdes n'agissent, nous semble-t-il, qu'en freinant la lyse des microfilaires. Nous n'avons pas l'habitude de les employer simultanément et nous préférons commencer très pro-

©Soc.pathol.
exo

gressivement par des doses de l'ordre de 25 mg., en doublant quotidiennement la posologie jusqu'à 400 mg. par jour. Cependant dans notre observation nous avons d'une part employé des doses très faibles au début, et d'autre part, associé 10 mg. par jour de deltacortisone, malgré l'atteinte rénale, tant était intense la microfilarémie, et grands les dangers pour le rein lésé de libération brutale d'une quantité massive d'antigènes.

Sur les filaires adultes ou macrofilaires, l'action de la carbamazine est également filarifuge. « Elle se traduit d'abord par une excitation du ver qui vient sous la peau, puis par une action dépressive entraînant une diminution de la mobilité qui permet au tissu conjonctif de le faire prisonnier et de le résorber comme un catgut ». Si le traitement est arrêté trop précocement, les macrofilaires sont capables de se mobiliser à nouveau, de disparaître de la couche superficielle des téguments vers la profondeur du derme et leur vitalité s'exprimera par la réapparition d'une microfilarémie.

Conclusion

A l'occasion de deux observations personnelles, nous avons discuté des rapports pouvant exister entre filariose à *Loa loa* et protéinurie. Les faits constatés par plusieurs auteurs et nous-mêmes semblent permettre d'éliminer une simple coïncidence. Ils méritent cependant d'être précisés par des nouvelles observations. Une enquête approfondie sur ce problème en zone d'hyperendémie nous paraît souhaitable, c'est pourquoi nous avons jugé utile d'attirer l'attention sur ces faits.

Summary

« Loa loa » filariosis and proteinuria.

The authors report two cases which demonstrate the relationships which may exist between *Loa loa* filariosis and proteinuria. In one case this nephropathia was associated with microscopic hematuria. Further observations will allow to evidence this nosologic relationship.

Bibliographie

1. Brumpt (L. C.). — Le mode d'action de la diéthylcarbamazine sur les filaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 209-211.
2. Destombes (P.). — Enquête sur la filariose à *W. malayi* au Sud Viet-Nam. *Institut Pasteur de Saigon*, Ch. III. Rapport 1955.
3. Gentilini (M.). — Les filarioses pathogènes de l'homme : diagnostic et traitement actuel. *Thèse Paris*, 1962. Arnette éd., 160 p.

©Soc.pathol.
exo

4. Janssens (P. G.), Van Bogaert (Ludo), Tverty (G.) et Wanson (M.). — Réflexions sur le sort des microfilaires de *Loa loa* dans l'organisme humain parasité. Manifestations viscérales provoquées par leur infiltration dans les tissus. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 632-645.
5. Livon (J.) et Penaud. — Un cas de *Filaria loa* avec œdèmes intermittents, microfilaires dans le sang, l'urine et la salive, éosinophilie marquée. *C. R. Soc. Biol.*, 1906, **2**, 510-512.
6. Schneider (J.). — Notes sur la thérapeutique des filarioses. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1961, **4**, 343-366.
7. Van Bogaert (L.), Dubois (A.), Janssens (P. G.) et coll. — Encephalitis in *Loa loa* filariasis. *J. Neurol., Neurosurg. Psych.*, 1955, **18**, 103.

TRAITEMENT DE L'ANKYLOSTOMOSE PAR CURE UNIQUE D'HYDROXYNAPHTOATE DE BÉPHÉNIUM

Par J. M. DOBY, B. RAULT et F. SAGUEZ (*)

Depuis les premiers travaux de Burrows (1958) sur l'activité des sels de béphénium sur *Ancylostoma caninum*, les publications concernant ce nouvel anthelminthique se sont multipliées. Si certains auteurs ont utilisé la substance en cure de plusieurs jours, la majorité par contre n'ont effectué que des traitements par dose unique (**). D'ailleurs, pour certains, une prise unique serait aussi efficace que deux successives (Gheysels et Sartiaux, 1959 ; Lambotte et coll., 1960).

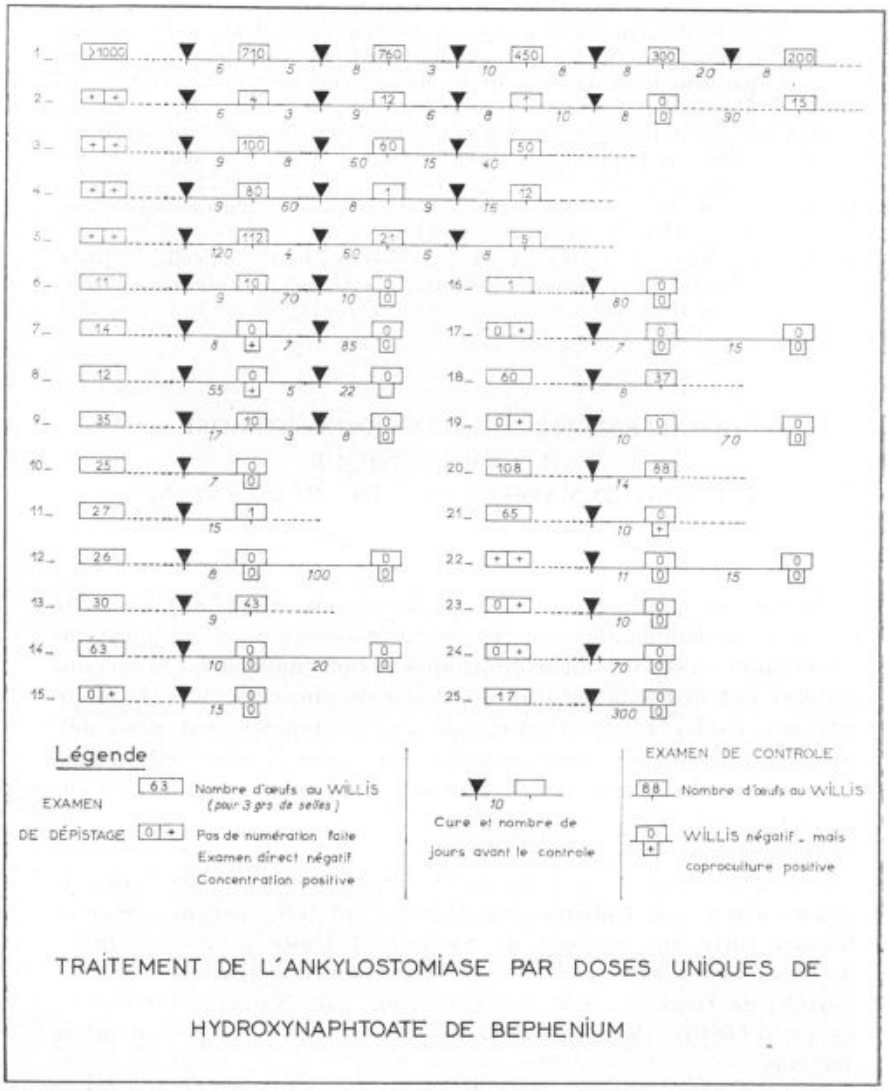
Les résultats obtenus avec ce type de cure sont assez contradictoires. Des résultats extrêmement favorables, avec des taux de négativation particulièrement élevés, ont été parfois obtenus. Citons, entre autres, ceux de Sagnet et Demé : 72 0/0 (1962) ; de Demé et Sagnet : 80 0/0 (1961) ; de Ahmad et Rasool : 82,4 0/0 (1959) ; de Iwata et coll. : 92 0/0 (1962) ; de Nagaty et Rifaat : 95,4 0/0 (1959) ; de Hahn et coll. : 98 0/0 (1960) ; et parfois même 100 0/0.

Tous ces auteurs ont traité des porteurs soit d'*Ancylostoma duodenale*, soit de *Necator americanus*, à la posologie de 5 g. de sel (soit 2 g. 5 de base) administrés en une prise unique.

(*) Séance du 17 avril 1963.

(**) C'est d'ailleurs ce type de cure qui est recommandé par le laboratoire fabricant. La substance est commercialisée en France par les laboratoires Diamant, sous le nom d'Alcopar. Nous remercions vivement ces laboratoires qui ont bien voulu nous fournir gracieusement les échantillons qui ont permis ces essais.

©Soc.pathol.
exo



TRAITEMENT DE L'ANKYLOSTOMIASE PAR DOSES UNIQUES DE HYDROXYNAPHTOATE DE BEPHENIUM

Le pourcentage de négativations totales est d'ailleurs fonction de l'intensité du parasitisme initial. Ainsi ZAKINE et ZAKINE (1960) ont obtenu 100 0/0 de déparasitisations lorsque le nombre des œufs dans les matières fécales du sujet traité ne dépassait pas 1.000 par gramme et seulement 92 0/0 lorsque ce nombre variait de 1.000 à 3.000.

Il ne semble pas que faire accompagner d'une purgation la prise du médicament soit de quelque intérêt (IWATA et coll., 1962).

©Soc.pathol.
exo

Tous les résultats obtenus sont cependant loin d'être aussi concluants que ceux donnés dans les publications précitées. Ainsi, utilisant la même posologie, divers auteurs ont respectivement obtenu les taux de négativation totale suivants : 16 0/0 (JUNG et MACCROAN, 1960) ; 14,8 0/0 (DIGUES LA TOUCHE, 1962) ; 6,6 0/0 (PAVIOT et NIOGUY, 1960). Enfin YOUNG et coll. (1960), utilisant pourtant des doses correspondant à 5 g. de base, n'obtiennent que 3 négativations sur 21 sujets traités.

Plusieurs ont d'ailleurs estimé l'activité ankylostomicide du nouveau produit par rapport à celle d'un produit très anciennement reconnu comme particulièrement actif, bien que malheureusement assez toxique, le tétrachloréthylène. Mais ici aussi, les opinions diffèrent : pour certains, le nouveau produit est supérieur au tétrachloréthylène (SAGNET et DEMÉ, 1960 ; MARX et TON-THAT-NIEM, 1961) ; pour d'autres, il est sensiblement aussi efficace (JUMINER et ZAKINE, 1960 ; YOSHIDA et coll., 1960) ; pour d'autres, qui reconnaissent cependant sa moindre toxicité, il est moins actif (JUNG et MACCROAN, 1960 ; PAVIOT et NIOGUY, 1960 ; HUTTON et SOMERS, 1961) ; d'autres enfin distinguent l'activité sur les deux espèces d'ancylostomidés : le béphénium serait plus efficace sur *A. duodenale*, le tétrachloréthylène plus efficace sur *N. americanus* (HSIEH et coll., 1961).

Aussi, devant des résultats aussi contradictoires, nous n'avons pas jugé inutile de reprendre l'expérimentation, en insistant sur la rigueur des contrôles d'efficacité ; beaucoup d'essais aux résultats particulièrement spectaculaires ont été en effet obtenus avec des contrôles parasitologiques insuffisants, à notre avis, sans qu'il ait été effectué notamment des mises en coproculture.

Conditions de nos essais :

Nous avons traité par cure unique, à la posologie classique de 5 g. de hydroxynaphtoate (soit 2 g. 5 de base pour un adulte), 25 sujets porteurs. La prise du médicament, en une fois le matin, ne fut pas accompagnée de purgation. Les sujets, étudiants africains et malgaches d'origine géographique très diverse (Afrique occidentale, Afrique équatoriale, Madagascar), choisis à la suite d'examens parasitologiques systématiques, étaient tous pratiquement des porteurs sains et ignoraient pour la plupart leur parasitisme, qui se révéla le plus souvent microscopiquement très discret. Nous n'avons pu déterminer l'espèce exacte d'ankylostomidés dont était porteur chaque sujet traité, mais la diversité de leur origine rend vraisemblable que notre expérimentation a concerné un mélange de porteurs d'*Ancylostoma* et de *Necator*, avec sans doute une fréquence plus grande de ce dernier.

Ces étudiants étaient en France depuis de quelques mois à deux ans. Le fait que, pour la grande majorité d'entre eux, l'éosinophilie san-

©Soc.pathol.
exo

guine avant traitement ait été normale, ou très légèrement supérieure à la normale, laisse à penser que la période de leur infestation n'était pas récente.

Le niveau intellectuel élevé de ces sujets (étudiants, dont une forte proportion en médecine) et le caractère volontaire de la prise médicamenteuse nous semblent être de bons garants du sérieux des cures.

Les contrôles parasitologiques :

L'examen coprologique avant traitement a consisté en :

— un examen direct,

— un examen après concentration par une méthode de flottaison (Willis).

Pour 15 des 25 sujets traités, une numération des œufs après concentration fut effectuée (*). Pour les autres, il ne fut noté qu'une simple appréciation de la positivité.

Les contrôles d'efficacité consistèrent également en un examen direct et en une recherche après concentration de Willis, avec numération des œufs chaque fois. Lorsque ces deux examens se révélèrent négatifs, il fut procédé à la mise en coproculture, méthode qui permet de déceler des infestations particulièrement discrètes.

Les sujets traités n'étant pas hospitalisés, ni ne vivant en collectivités, le premier contrôle après traitement ne put être effectué après un délai toujours identique. Il eut lieu le plus souvent de 7 à 15 jours après la cure. Cependant, pour certains sujets traités juste avant le départ pour des vacances universitaires, ce délai atteignit parfois plusieurs mois. Mais, comme aucun d'entre eux ne retourna en zone d'endémie, entre la cure et le contrôle, il est évident que les examens de contrôle qui se révélèrent encore positifs après de tels délais peuvent être attribués en certitude à une déparasitisation non totale, et non à de nouvelles infestations.

Pour beaucoup des sujets négatifs lors d'un contrôle à court délai, il fut procédé à des contrôles plus lointains, afin d'être certains qu'il ne s'agissait pas simplement d'une mise en sommeil temporaire de l'activité reproductrice du parasite, mais bien d'une authentique déparasitisation.

Plusieurs restés positifs après une première cure en subirent une seconde, puis une troisième, parfois plus. Ces cures par dose unique furent suffisamment espacées (minimum de 9 jours), pour qu'il ne

(*) Le nombre des œufs, donné dans le tableau récapitulatif ci-joint, correspond aux œufs récoltés après 20 minutes de flottaison à partir de 2 g. 5 à 3 g. de matières fécales. Des numérations étalées dans le temps, effectuées sur quelques selles témoins, ont montré que, du moins avec notre mode opératoire, 90 0/0 des œufs étaient montés sur la préparation après un tel délai.

©Soc.pathol.
exo

puisse y avoir d'effet d'addition. Certaines mêmes furent beaucoup plus éloignées (jusqu'à 80 jours).

Les résultats :

1) Après une seule cure, 11 sujets sur 25 furent totalement déparasités (concentration et coproculture négative), soit environ 45 0/0. Il faut cependant remarquer que, sur ces 11 sujets parasitologiquement guéris, 9 présentaient un parasitisme initial particulièrement discret. En effet, des numérations d'œufs effectuées pour 4 d'entre eux, donnèrent les chiffres suivants, pour 3 g. environ de selles : 26, 25, 17 et 1.

— Les 5 autres, négatifs à l'examen direct, n'étaient que faiblement positifs à la concentration (pas de numération).

— Les 2 derniers des 11 présentaient des infestations moins discrètes, bien que encore peu intenses : l'un a présenté 63 œufs, l'autre, qui n'a pas été l'objet d'une numération, était faiblement positif à l'examen direct.

— 3 sujets furent en outre presque négativés, puisque même la concentration fut négative et que seule la coproculture révéla le maintien de l'infestation.

2) 6 sujets également discrètement parasités initialement furent négativés après une seconde cure ; il s'agissait en effet de 2 des 3 sujets encore positifs à la coproculture après la première cure et de 4 sujets qui, au dépistage avaient respectivement présenté 34, 14, 12 et 11 œufs.

3) Aucune négativation ne fut obtenue après 3 cures chez 5 sujets plus parasités (positifs à l'examen direct initial) (2 d'entre eux subirent des cures complémentaires).

4) Enfin, 2 sujets subirent respectivement 4 et 5 cures, sans arriver à être totalement déparasités :

— le premier, positif à l'examen direct lors du dépistage, sembla déparasité après la 4e cure (concentration et coproculture négatives), mais il ne s'agissait là que d'une simple mise en sommeil temporaire de l'activité reproductrice des parasites, puisque un second contrôle, effectué 3 mois plus tard, révélait l'existence d'un parasitisme non négligeable et cela bien que l'individu traité ne soit pas retourné entre temps en zone d'endémie ;

— les numérations effectuées sur les matières fécales du second, après chacune des 5 cures subies, montrèrent une lente et progressive diminution du nombre d'œufs émis, nombre qui passa de 1.000 environ au départ, à 710, 760, 450, 300 et 200 enfin.

5) Si l'on tient compte maintenant de la diminution du nombre des œufs émis par les sujets non déparasités et chez qui des numéra-

©Soc.pathol.
exo

tions avaient été initialement effectuées, la comparaison des chiffres obtenus avant et après la première cure ne montre qu'un abaissement de 30 0/0 environ.

Tolérance :

La tolérance fut bonne dans l'ensemble. Trois sujets sur les 25 traités signalèrent avoir éprouvé des nausées après la prise du médicament.

Conclusions

Les résultats que nous avons obtenus après une cure par prise unique à la posologie classique sont loin d'être aussi spectaculaires que ceux signalés par certains. Alors que Zakine et Zakine (1960) par exemple ont obtenu 100 0/0 de négativations chez des sujets émettant 1.000 œufs au plus par gramme de matières fécales, nous-mêmes n'avons obtenu que 11 négativations totales sur 25 sujets traités, et encore les négativés ne présentaient-ils initialement des œufs dans leurs matières qu'en nombre inférieur à 100 par gramme.

A quoi peuvent être attribuées les différences entre nos résultats et ceux de plusieurs des auteurs précités ? La rigueur de nos contrôles d'efficacité (coproculture) ne peut à elle seule les expliquer. Faut-il envisager une différence de sensibilité des souches d'ankylostomidés traités ? Il n'est guère possible de l'admettre, puisque nos sujets étaient d'origines géographiques très diverses, comme il a été dit plus haut.

Par contre, il faut peut-être envisager le fait que la plupart de nos sujets étaient parasités depuis très longtemps, comme en fait foi l'éosinophilie sanguine normale, ou presque, de beaucoup d'entre eux.

Summary

Treatment of ankylostomosis by a single cure of bephenium hydroxynaphtoate.

The treatment of ankylostomosis by bephenium hydroxynaphtoate (5 g.) yielded only 11 favorable results in 25 individuals treated. The age of the infestation might constitute an explanation of such a result.

Laboratoire de Parasitologie et Zoologie appliquée
de la Faculté de Médecine et Pharmacie de Rennes

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Ahmad (N.) et Rasool (G.). — Bephenium hydroxynaphtoate against hookworm in West Pakistan. *Jl. Trop. Med. a. Hyg.*, 1959, **62**, 284.

Burrows (R. B.). — *Jl. Parasitol.*, 1958, **44**, 607, *in* Cavier, 1961.

Cavier (R.). — Traitement actuel de l'ankylostomose. *Revue médicale de Tours*, 1961, **2**, 373.

Demé (J.) et Sagnet (H.). — Traitement de l'ankylostomose par l'hydroxynaphtoate de béphénium. *Méd. tropicale*, Marseille, 1961, **21**, 393.

Digues la Touche (D. M.). — Bephenium compared with tetrachlorethylene in mass treatment of hookworm. *Jl. Trop. Med. a. Hyg.*, 1962, **65**, 107.

Gheysels (G.) et Sartiaux (P.). — Le traitement de l'ankylostomiase par l'hydroxynaphtoate de béphénium. *Ann. Soc. belge Med. Trop.*, 1959, **39**, 637.

Hahn (S. S.), Kang (H. Y.) et Hahn (Y. S.). — The anthelminthic effect of bephenium hydroxynaphtoate on intestinal helminths. *Jl. Trop. Med. a. Hyg.*, 1960, **63**, 180.

Hsieh (H. C.), Kuo (M.), Chow (L. P.), Cheng (C. S.), Chen (C. Y.) et Chang (C. R.). — A combined dose of bephenium hydroxynaphtoate and tetrachlorethylene against mixted infections of *A. duodenale* and *N. americanus*. *Jl. Formosan Med. Assoc.*, 1961, **60**, 926.

Hutton (P. W.) et Somers (K.). — A comparison of bephenium hydroxynaphtoate with tetrachlorethylene in hookworm infestation. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, 1961, **55**, 431.

Iwata (S.), Ueda (G.), Araki (T.), Taki (K.) et Kageyama (T.). — Treatment of ancylostomiasis with bephenium salts in Japan. *Jl. Trop. Med. a. Hyg.*, 1962, **65**, 9.

Juminer (B.) et Zakine (J.). — L'hydroxynaphtoate de béphénium (Alcopar) dans le traitement de l'ankylostomose en milieu hospitalier. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 1960, **37**, 61.

Jung (R. C.) et McCroan (J. E.). — Efficacity of bephenium and tetrachlorethylene in mass treatment of hookworm infection. *Amer. Jl. Trop. Med. a. Hyg.*, 1960, **9**, 492.

Lambotte (C.), Bayoka (S.), Mulunda (L. E.) et Bosilo (P.). — L'hydroxynaphtoate de béphénium dans l'ankylostomose du nourrisson et de l'enfant. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1960, **40**, 771.

Marx (R.) et Ton-That-Niem. — Essais de traitement de l'ankylostomose au Viet-Nam par l'hydroxynaphtoate de béphénium. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, 844.

Nagaty (H. F.) et Rifaat (M. A.). — Clinical trials with bephenium hydroxynaphtoate against *Ancylostoma duodenale* and other helminthic infestations. *Jl. Trop. Med. a. Hyg.*, 1959, **62**, 255.

Paviot (J. J.) et Nioguy (C.). — Essais d'un nouvel anthelminthique : sel de béphénium. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 806.

Sagnet (H.) et Demé (J.). — Essai de traitement de l'ankylostomose par l'hydroxynaphtoate de béphénium. Rapport préliminaire à propos de 70 observations à Brazzaville. *Méd. tropicale*, Marseille, 1960, **20**, 362.

©Soc.pathol.
exo

YOUNG (M. D.), JEFFERY (G. M.), MOREHOUSE (W. G.), FREED (J. E.) et JOHNSON (R. S.). — The comparative efficacity of bephenium hydroxynaphtoate and tetrachlorethylene against hookworm and other parasites of man. *Amer. Jl. Trop. Med. a. Hyg.*, 1960, **9**, 488.

YOSHIDA (Y.), NAKANISHI (Y.), SHIMATANI (T.) et MATUO (K.). — Comparative studies on the anthelminthic effect of bephenium hydroxynaphtoate, tetrachlorethylene, 1 bromo-β-naphtol and 4-iodothymol against the human hookworm. *Japanese Jl. Parasit.*, 1960, **9**, 620.

ZAKINE (J.) et ZAKINE (C.). — Essais thérapeutiques dans l'ankylostomose en Tunisie par un dérivé quaternaire de l'ammonium. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 314.

Discussion.

L. BRUMPT. — Les premières publications concernant l'hydroxynaphtoate de béphénium étaient très prometteuses ; nous avons été déçu au début de nos essais parce qu'ils concernaient des infections à *Necator* manifestement moins sensible au produit que l'ankylostome.

Nous nous sommes étonné aussi que la dose de 5 g. préconisée pour les enfants ne soit pas très augmentée pour les adultes puisque ce produit n'est pas toxique ; c'est semble-t-il parce qu'il provoque quelques symptômes désagréables.

C'est néanmoins un bon médicament de l'ankylostomose, plus facile à manier que le tétrachloréthylène ; ce dernier médicament, plus polyvalent est d'activité supérieure surtout lorsqu'on remplace les capsules par une émulsion ; depuis 1952 en Indochine, nous préconisons l'administration en julep gommeux pour les enfants ; au Mexique l'émulsion aqueuse est faite grâce au Tween 80 ; méthode utilisable dans les traitements de masse.

Il ne faut pas s'étonner des résultats différents obtenus selon les auteurs ; ils dépendent du mode de contrôle ; souvent celui-ci est fait vers le 10e jour et l'on peut ne pas trouver d'œufs ; or ce silence de ponte est dû à une action toxique passagère ; le contrôle fait le 20e jour montre à nouveau des œufs ; de même la Notézine ralentit la ponte des ankylostomes et des trichocéphales mais ne peut être considérée comme un vermifuge actif.

Il est avéré que les petits porteurs d'ankylostomes non anémiques sont parfois plus difficiles à déparasiter que les grands anémiques ; la première cure donne un succès net mais incomplet ; malgré des cures répétées il est difficile d'obtenir une déparasitisation totale ; les vieilles femelles d'ankylostomes bien nourries et bien installées sont très résistantes à la thérapeutique ; un fait analogue a été signalé pour les vieilles filaires *Loa* par J. SCHNEIDER.

©Soc.pathol.
exo

RÉSULTATS D'UNE ENQUÊTE ALIMENTAIRE DANS UNE COMMUNE DE LA GUYANE FRANÇAISE

Par H. SACCHARIN, J. P. VILAR, P. RAVISSE et C. R. SILVERIE (*)

Au cours de l'année 1961 à l'occasion des visites annuelles de dépistage de lèpre pratiquées dans toutes les écoles de Guyane, l'un de nous a été frappé par l'aspect chétif, malingre même, l'allure « d'enfants mal nourris » de beaucoup des écoliers, en particulier dans certaines communes, et tout spécialement celles qui nous ont paru les plus pauvres et les plus déshéritées.

Nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant de rechercher les causes de cet état de santé apparemment déficient chez la plupart de ces enfants. Et pour ce faire, il nous a paru préférable — au lieu de nous adresser au hasard des diverses écoles à certains enfants — de prendre tous les enfants surtout d'âge scolaire — de 5 à 14 ans — d'un même centre, et vivant pour la plupart au sein de leur famille.

La commune de Mana nous a semblé préférable à toute autre, vu son relatif isolement. De plus sur le territoire de cette commune vit un groupement indien (Galibis) dont une partie des enfants fréquente les écoles de Mana, en général comme pensionnaires. Le ravitaillement de ces enfants indiens est nettement amélioré, par rapport à celui des jeunes créoles, du fait de l'apport régulier de poissons frais ou boucanés par les parents de ces enfants.

La commune de Mana, avec ses 1.200 habitants, est située à l'extrémité ouest de la route côtière Cayenne-Saint-Laurent, à 40 km. de cette dernière petite ville, sur la rive de la rivière Mana, et pas très loin de l'estuaire commun au Maroni et à la Mana.

Le territoire de cette petite commune est formé de terres basses, sablonneuses ou marécageuses, pas très propices à la culture. Mana a pourtant connu une période faste il y a une trentaine d'années à peine. Elle était alors habitée par plus de 5.000 personnes et était le rendez-vous des orpailleurs et forestiers de la Haute-Mana.

Il y a encore quelques années, l'élevage était assez productif dans cette région et on trouve encore, en certains points de la côte, des buffles retournés à l'état sauvage.

Actuellement cette commune, très pauvre dans son ensemble, ne vit plus guère que d'une agriculture axée sur les plantes à tubercules du type taro ou dachine, igname, manioc, et sur la banane. De tous ces légumes on peut estimer que la production pour les besoins locaux est largement suffisante.

(*) Séance du 9 janvier 1963.

Bull. Soc. Path. Ex., nº 2, 1963. 15

©Soc.pathol.
exo

Malgré leur relative cherté, le riz et les haricots de provenance étrangère, sont souvent consommés, mais évidemment en quantité restreinte.

Il n'y a que peu, très peu de viande de bœuf, à peine un peu plus de porc. Très peu de poissons, et ceci dans un pays où il devrait être possible d'en avoir en quantité illimitée.

Même les fruits manquent dans le régime de ces enfants. Ils sont d'ailleurs le plus souvent consommés encore loin de leur maturité et ne font que provoquer chez les enfants qui en absorbent souvent des désordres intestinaux assez violents parfois.

Voici d'ailleurs quelques renseignements plus précis sur le mode d'alimentation de ces enfants.

Alimentation.

Matin. — Petit déjeuner, en général composé de pain et de café ou « café au lait » avec très rarement du beurre, encore plus rarement du saucisson ou du fromage. On note assez souvent une consommation de pain sec.

Midi. — Repas constitué en général de légumes et de viande ou poisson. Parmi les légumes, reviennent le plus souvent et dans l'ordre : dachine, couac (amidon de manioc), riz, haricots rouges, ouasseille (graines de palmier pinot broyées), bananes vertes et lentilles. Donc tubercules et légumes secs, tous très riches en glucides mais assez pauvres en protides et lipides. La moyenne de consommation en quantité, suivant les quelques chiffres qui nous ont été donnés, est environ de 300 g. de tubercules (dachines surtout) ou 200 g. de riz ou couac ou 100 g. de haricots ou lentilles.

Les protéines animales sont apportées en majorité par le poisson qui est consommé frais, salé ou boucané ou sous forme de conserves de sardines. En moyenne la consommation en poisson frais est de 100 g. par personne.

La viande fraîche est presque inconnue, mis à part le gibier et le porc. Très rarement on note la présence de poulet au menu et lorsque cela se trouve, il s'agit d'une volaille de 0 kg. 750 à 1 kg. pour 8 à 10 personnes pour les deux repas.

Le plus souvent la viande consommée est du porc salé ou du bœuf en conserve.

Soir. — Le dernier repas est à base de pain que l'on trempe dans une soupe faite avec l'eau de cuisson des légumes, viande ou poisson, ou dans du lait ou chocolat au lait, ou accompagnant une crème faite avec du lait épaissi par du tapioca, lorsqu'il y a du lait.

©Soc.pathol.
exo

Si le repas de midi a laissé quelques restes ils constituent le repas du soir.

Dans l'ensemble on note enfin une très faible consommation d'œufs, de légumes frais (toujours salade) et de fruits frais. Même les bananes sont cueillies vertes, puis cuites pour servir de légumes.

Un type de menu nous a particulièrement frappés, et nous le reproduisons ici, tel qu'il figure sur la fiche remise à une famille pour la remplir :

Famille X.

Adultes.	2
Enfants.	3
Nourrissons.	1

	Matin	Midi	Soir
	—	—	—
Lundi. . .	Pain-margarine.	Dachine-cochon.	Riz-cochon.
Mardi. . .	Pain sec.	Pain-margarine.	Pain-margarine.
Mercredi . .	Pain sec.	Riz-poisson.	Citrouille-riz.
Jeudi. . .	Pain-margarine.	Citrouille-riz.	Citrouille-riz.
Vendredi. .	Pain-margarine.	Haricots-riz.	Citrouille-riz-poisson.
Samedi . .	Pain-margarine.	Couac-haricots-poisson.	Rien.
Dimanche .	Haricots-riz.	Riz-haricots.	Riz.

Il serait inexact de supposer que tous les menus sont de ce type, cependant on doit à la vérité de dire qu'il en existe un certain nombre où la viande et le poisson ne figurent que 2 ou 3 fois par semaine.

Nous devons de plus signaler que, de même que dans beaucoup d'autres territoires de l'Amérique du Sud, en Guyane la croyance populaire demeure persuadée qu'il ne faut donner aux enfants ni viande, ni fruits et même certains y ajoutent le poisson, en prétendant que cette alimentation déclenche chez les enfants des « crises de vers ». Il n'est pas inutile de dire combien pareille croyance est néfaste à un équilibre alimentaire déjà compromis, même parfois quantitativement.

Il nous est difficile de calculer une valeur calorique moyenne, la majorité des familles ne nous ayant donné que la composition qualitative de leurs repas.

I. — Enquête clinique

Elle avait pour but d'apprécier le développement physique des enfants et de noter tout signe pathologique pouvant rappeler un syndrome de malnutrition.

©Soc.pathol.
exo

Du fait qu'à la naissance l'enfant guyanais présente, en général, un poids et une taille voisins des standards internationaux, nous nous sommes appuyés sur le tableau d'ENGELBACH modifié par WILKINS pour évaluer le développement physique des enfants de Mana.

Nous avons examiné 259 enfants se répartissant ainsi : 141 filles, 118 garçons.

Sur ces 259 enfants, 34 (17 garçons et 17 filles) étaient âgés de 2 à 5 ans.

Nous avons pu constater au cours de cette enquête :

1° *Développement physique.*

Nous avons obtenu les résultats suivants :

— Excellent : 52 (24 filles, 28 garçons) soit 20 0/0.
— Normal : 87 (48 filles, 39 garçons) soit 33 0/0.
— Au-dessous de la normale : 43 (26 filles, 17 garçons) soit 17 0/0.
— Insuffisant notoire : 77 (43 filles, 34 garçons) soit 30 0/0.

En sommes près de la moitié des enfants examinés (47 0/0) présentaient un développement physique insuffisant. Les garçons cependant semblaient légèrement en meilleur état physique que les filles, peut-être grâce à leurs activités extra-scolaires : chasse, pêche, sports, travaux des champs.

2° *Constatations pathologiques.*

Notre enquête a porté tout particulièrement sur les points suivants :

a) *Peau.* — Sur les 259 enfants examinés nous avons compté : 16 cas de dépigmentation représentée par des taches achromiques sans caractère bien défini localisées au visage et au tronc et faisant penser à une mycose du type pityriasis. Jamais nous n'avons trouvé de peau sèche desquamante, ni de myœdème — mais nous avons constaté de plus 2 petites lésions achromiques caractéristiques de maladie de Hansen — actuellement confirmées et traitées. Deux autres cas ont été mis en observation comme suspects de lèpre.

b) *Cheveux.* — 10 cas de décoloration des cheveux ont été dépistés : les cheveux présentaient une couleur rousse mais n'étaient ni défrisés, ni clairsemés ou fins.

Nous n'avons pas attaché grande importance à ce signe, le mélange ethnique étant assez complexe.

c) *Abdomen.* — Le gros abdomen ballonné a été vu chez les petits de 2 à 5 ans.

©Soc.pathol.
exo

Sur les 34 enfants de cet âge, 29 cas : 14 garçons et 15 filles.

Il s'agit probablement de parasitose intestinale importante, mais aussi d'abdomen dilaté par fermentation intestinale due à une alimentation trop riche en féculents.

Chez les grands enfants, les gros abdomens sont plus rares. Sur les 225 examinés nous n'avons relevé que 13 cas : 3 garçons et 10 filles.

Mais il faut signaler que sur les 259 enfants examinés nous n'avons pas observé un seul cas de splénomégalie ou d'hépatomégalie.

d) *Dents.* — Par contre, l'état dentaire de ces enfants nous a paru déplorable : caries, fluorose, chicots saignants...

Chez les 34 plus jeunes enfants nous avons vu une évolution normale de la dentition, mais chez les 225 grands nous avons dénombré comme mauvaise denture :

76 cas sur 101 garçons soit 75 0/0 ;
103 cas sur 124 filles soit 83 0/0.

Au total 179 cas sur 225 enfants soit 79 0/0. Le manque d'hygiène dentaire élémentaire est en grande partie en cause, mais n'y peut-on voir plus probablement le résultat du manque de fluor ?

Une étude sérieuse par un stomatologiste qualifié nous semble indispensable dans l'ensemble de cette région de la Guyane.

e) *Système nerveux.* — Une séquelle de poliomyélite probable a été constatée ainsi qu'une polynévrite hansénienne et un cas de psychopathie chez une fillette.

Le contact avec les enfants au cours de notre examen et une enquête auprès du personnel enseignant ne nous ont pas permis de détecter de troubles caractériels chez les enfants de Mana.

En résumé : l'examen clinique des 259 enfants a révélé que 47 0/0 d'entre eux avaient un développement physique insuffisant et que 79 0/0 présentaient une denture défectueuse.

Village d'Aouara. — Nous avons recherché, près des enfants indiens de 0 à 5 ans vivant au village même d'Aouara, un terme de comparaison avec ceux de Mana.

Les difficultés de transport ne nous ont pas permis d'amener la balance et la toise. Nous ne rapportons donc que des « impressions ».

Sur 57 enfants examinés :

Bon état général : 45 (20 filles, 25 garçons).
Mauvais : 12 (4 filles, 8 garçons).
Du point de vue pathologique :
20 très mauvaises dentures ;
10 conjonctivites aiguës ;
13 abdomens volumineux ;
2 rhinopharyngites aiguës.

©Soc.pathol.
exo

Toutefois pas de malformation, ni d'hépato ou de splénomégalie à signaler.

II. — Bilan hématologique et parasitologique

Les examens suivants ont été pratiqués :

— sur le sang : hémogramme avec détermination du groupe sanguin, du facteur Rhésus et recherche de la falciformation par le test d'Emmel ;

— recherche des parasites sanguicoles sur gouttes épaisses et frottis ;

— sur le sérum : réactions sérologiques de la syphilis ;

— sur les selles : examen parasitologique sur un seul échantillon avec enrichissement par la technique de Willis pour les examens négatifs.

Résultats : *hématologie.*

172 hémogrammes ont été pratiqués, 145 portant sur des enfants Créoles et 27 sur des Galibis.

Nos résultats de numération des globules rouges sont portés dans le tableau suivant :

Origine	4.500.000 à 5.000.000	4.000.000 à 4.500.000	3.500.000 à 4.000.000	3.000.000 à 3.500.000	Moins de 3.000.000
Créoles (filles)	26	35	12	8	1
Créoles (garçons)	19	32	10	2	0
Total	45	67	22	10	1
Galibis	8	9	6	3	1
Total général	53	76	28	13	2

Il existe donc un pourcentage non négligeable d'anémies légères : par contre les anémies sévères (au-dessous de 3 millions) sont rares. Pour les numérations ne dépassant pas 4 millions de globules rouges, nous avons les pourcentages suivants :

— 37 0/0 chez les enfants Galibis ;
— 22 0/0 chez les enfants Créoles ;
— soit un pourcentage global de 25 0/0 d'anémies.

La morphologie des hématies nous a semblé sensiblement normale mais nous n'avons pas pratiqué d'électrophorèse de l'hémoglobine ; seul, systématiquement, le test d'Emmel a été étudié, nous donnant les taux suivants :

©Soc.pathol.
exo

— 2 positifs chez les Galibis soit dans 7,4 0/0 des cas ;
— 5 positifs chez les Créoles soit dans 3,4 0/0 des cas.

Indice global : 4 0/0.

Notons tout de suite que ce taux élevé chez les Galibis nous semble une preuve de métissage avec les Créoles ; le nombre des examens est trop faible pour considérer ces taux valables (des recherches sont en cours à l'Institut Pasteur de la Guyane associées à l'étude des hémoglobines par électrophorèse pour pouvoir porter des estimations plus précises sur le taux des porteurs du trait falciforme dans les différents groupes de la population guyanaise).

L'établissement de la formule leucocytaire nous a permis de noter la fréquence de l'éosinophilie sanguine :

— 21 fois chez les Galibis, soit dans 77 0/0 des cas ;
— 88 fois chez les Créoles, soit dans 60 0/0 des cas.

La recherche des parasites sanguicoles a été négative mais il n'a pas été pratiqué de prélèvement nocturne pour la recherche de microfilaires.

Groupes sanguins. — Tous les enfants Galibis (à l'exception d'un qui est du groupe A) sont du groupe O ; ils sont tous Rhésus positif).

Sur 145 enfants Créoles, nous avons les résultats suivants :

Groupe O	o/o	Groupe A	o/o	Groupe B	o/o	Groupe AB	o/o
79	54,5	39	27	25	17	2	1,5

Rhésus positif : 137 : 94,5 0/0.
Rhésus négatif : 8 : 5,5 0/0.

Parasites intestinaux. — 166 examens parasitologiques des selles nous ont donné les résultats suivants :

Ascaris	53 cas
Ascaris + Trichocéphale	21 »
Ascaris + Anguillule	1 »
Ascaris + Oxyure	1 »
Ankylostome	3 »
Ankylostome + Trichocéphale	1 »
Trichocéphale	31 »
Anguillule	2 »
Oxyure	8 »

Total : 121 examens positifs soit dans 72 0/0 des cas.

©Soc.pathol.
exo

Ce sont les Galibis qui sont le plus parasités : 23 sur 27, soit dans 85 0/0 des cas avec Ascaris dans 51 0/0 et Ankylostomes dans 14 0/0.

Chez les Créoles, nous trouvons 98 parasités soit dans 70 0/0 des cas. L'Ascaris vient également en tête mais la présence d'œufs d'Ankylostome n'a pas été mise en évidence, à un seul examen il est vrai. L'Ascaris a été retrouvé dans 44 0/0 des cas.

Enfin l'enquête sérologique (Kline, V. D. R. L., Kolmer) a révélé 2 sérologies positives : 1 chez les Indiens (3,7 0/0) ; 1 chez les Créoles (0,6 0/0).

En conclusion : il existe chez les enfants de la commune de Mana un pourcentage relativement élevé (25 0/0) d'anémies légères. Ces anémies nous paraissent relever principalement de déficience nutritionnelle et de parasitose intestinale, ainsi que l'atteste l'éosinophilie sanguine. L'endémie palustre semble, à l'heure actuelle, bien contrôlée puisque aucun hématozoaire n'a pu être mis en évidence ; cette endémie ne peut être évoquée pour expliquer l'étiologie des petites anémies observées.

L'incidence des tréponématoses endémiques (pian principalement) semble également très faible. Par contre, les parasitoses intestinales sont particulièrement fréquentes et parmi elles l'ascaridiose nous semble la plus répandue.

III. — Examens biochimiques

Il nous a semblé que la plus grosse perturbation aurait dû porter sur la protéinémie avec peut-être une incidence sur l'électrolytémie. Nos dosages ont donc porté sur les protides totaux, leur différenciation qualitative et quantitative, sur la natrémie, la kaliémie et la calcémie.

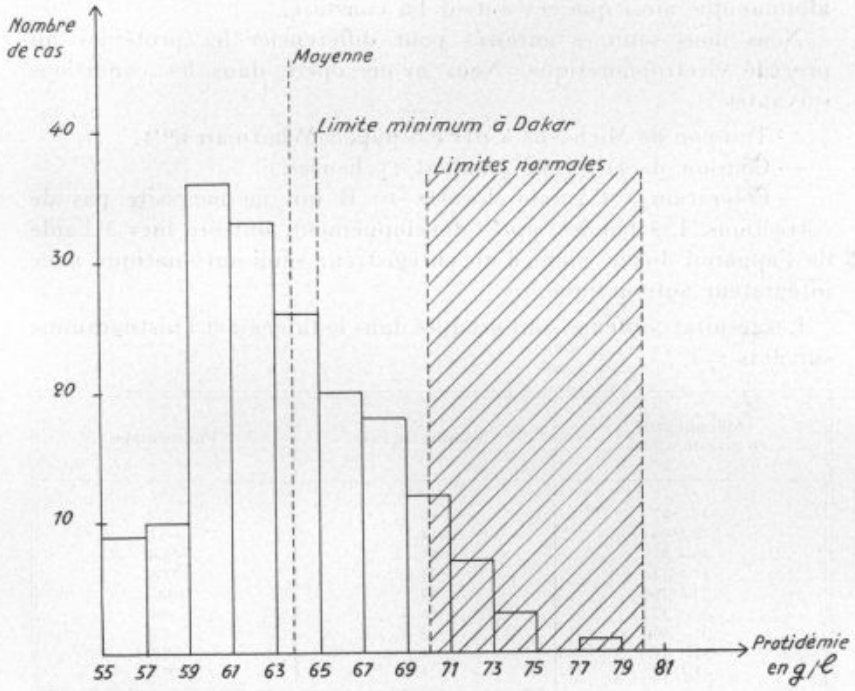
Protidémie. — Les prélèvements ont été effectués par séries de 20. Après coagulation et centrifugation sur place, les sérums ont été placés dans des flacons, et nous ont été adressés sous glace, en éboneige, de sorte qu'ils nous sont parvenus 36 heures après le prélèvement. Dans ces conditions, il était nécessaire de pratiquer le dosage par une méthode rapide dès réception des échantillons.

Nous avons utilisé la méthode photométrique au réactif de Gornall, notre sérum étalon étant le Versatol normal, fabriqué et titré par Warner Chilcott.

Dans ces conditions nous avons obtenu les résultats suivants :

©Soc.pathol.
exo

Protidémie grammes/litre	Nombre de cas	Pourcentage
55 -57	9	5,1
57,5-59	10	5,7
59,5-61	36	20,6
61,5-63	33	18,8
63,5-65	26	14,8
65,5-67	20	11,5
67,5-69	18	10,2
69,5-71	12	6,9
71,5-73	7	4
73,5-75	3	1,8
75,5-77	0	0
77,5-79	1	0,6
	Total : 175	Total : 100



Graphique I.

La représentation graphique par un histogramme permet de mieux faire ressortir l'insuffisance constatée (graphique I).

Les taux extrêmes que nous avons observés sont de 55 et 78 g./litre. Nous faisons figurer dans ce graphique la limite minimum normale

©Soc.pathol.
exo

relevée à Dakar par le professeur G. Pille. En effet il s'agit du taux relevé dans un pays où sévit le kwashiorkor, syndrome qui n'a encore été signalé que rarement en Guyane.

On peut constater que la moyenne de nos chiffres qui est de 63 g. 8/litre se situe au-dessous de ce minimum.

Nous avons relevé 104 protidémies inférieures à 65 g./litre soit 59,4 0/0 dont 31 n'atteignent pas 60 g./litre soit 29,8 0/0 de ces dernières.

On peut donc affirmer de façon certaine qu'il existe une carence protidique chez les enfants que nous avons examinés.

Albuminémie. — Nous référant toujours aux travaux de Pille, nous avons voulu savoir si l'hypoprotidémie observée portait sur l'ensemble des protéines circulantes ou simplement sur la fraction albuminique ainsi que cet auteur l'a constaté.

Nous nous sommes adressés pour différencier les protéines au procédé électrophorétique. Nous avons opéré dans les conditions suivantes :

— Tampon de Michaelis à pH 8,6 papier Whatman nº 1.

— Courant de 110 volts pendant 15 heures.

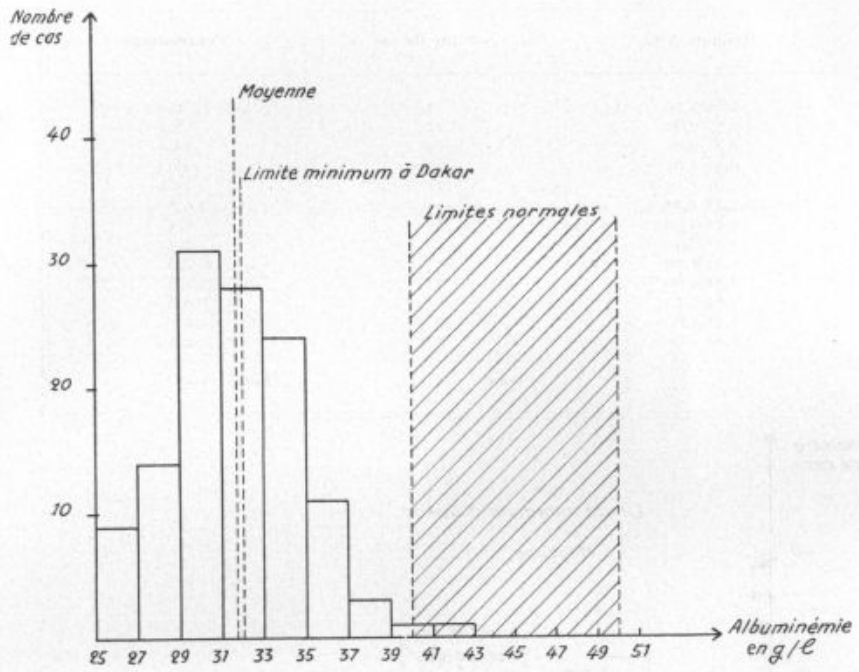
— Coloration à l'Amidoschwartz 10 B qui ne nécessite pas de corrections. Les bandes, après développement, ont été lues à l'aide de l'appareil Jouan muni d'un enregistreur semi-automatique avec intégrateur automatique.

Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau et l'histogramme suivants :

Albuminémie en grammes/litre	Nombre de cas	Pourcentage
25 -27	9	7,4
27,1-29	14	11,5
29,1-31	31	25,4
31,1-33	28	22,9
33,1-35	24	19,6
35,1-37	11	9,2
37,1-39	3	2,4
39,1-41	1	0,8
41,1-43	1	0,8
	Total : 122	Total : 100

Les taux extrêmes que nous avons relevés sont de 25 g. 8 et 42 g. 2/litre. Tout comme pour la protidémie, notre moyenne qui atteint 31 g. 7/litre est légèrement inférieure au taux minimum normal observé à Dakar et nettement inférieure aux chiffres considérés comme normaux.

©Soc.pathol.
exo



Graphique II.

La globulinémie moyenne étant de 32 g. 2/litre, donc comprise dans les limites normales de 25 à 35 g./litre l'hypoprotéinémie provient donc d'une baisse portant uniquement sur les albumines.

Rapport A/G. — Comme on peut s'en rendre compte sur le tableau suivant la plus forte proportion de rapports varie entre 0,80 et 1,20 encadrant ainsi parfaitement notre moyenne de 1,02. Ce chiffre se situe dans la zone indiquée comme normale à Dakar mais reste inférieur aux limites reconnues par les auteurs et qui sont de 1,2 à 1,5. Seulement 10,6 0/0 des sérums que nous avons testés donnent une réponse comprise entre ces deux valeurs.

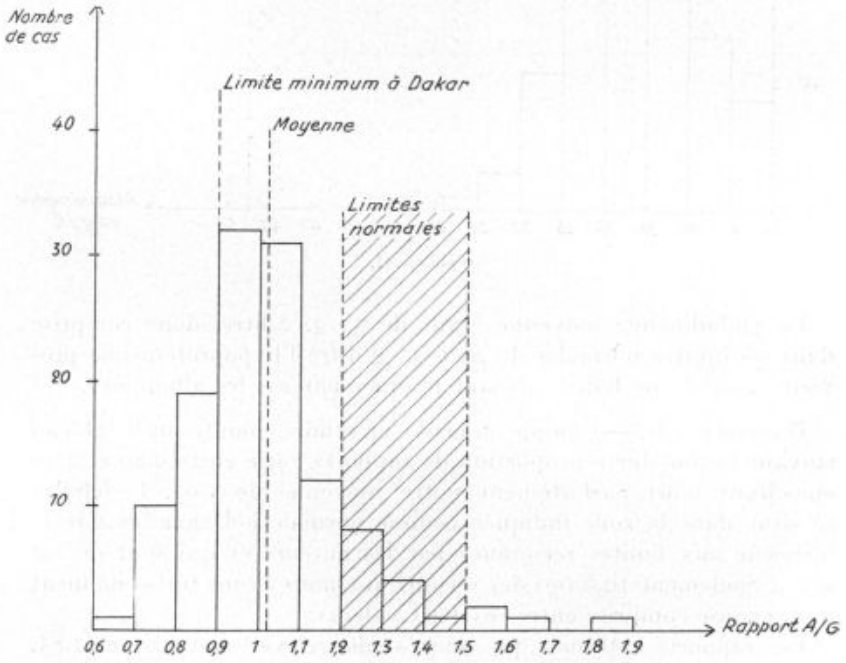
Les rapports extrêmes que nous avons relevés sont 0,61 et 1,85. 30 sont inférieurs à 0,90 soit 24,5 0/0.

Kaliémie. — Le dosage des électrolytes a été effectué au photomètre à flamme Jouan. Les solutions devant servir à l'étalonnage de l'appareil ont été remplacées par 3 dilutions de Versatol normal.

Opérant sur 131 échantillons, la moyenne que nous avons obtenue est de 4 méq. 7/litre avec des taux extrêmes de 3 méq. 5 et 6 méq. 3/litre. Nous n'avons relevé que 8 kypokaliémies inférieures à 4 méq./litre soit 6,1 0/0.

©Soc.pathol.
exo

Rapport A/G	Nombre de cas	Pourcentage
0,60-0,70	1	0,8
0,71-0,80	10	8,2
0,81-0,90	19	15,6
0,91-1,00	32	26,3
1,01-1,10	31	25,5
1,11-1,20	12	9,8
1,21-1,30	8	6,5
1,31-1,40	4	3,3
1,41-1,50	1	0,8
1,51-1,60	2	1,6
1,61-1,70	1	0,8
1,71-1,80	0	0
1,81-1,90	1	0,8
	Total : 122	Total : 100



Graphique III.

Natrémie. — 124 sérums testés nous ont donné une moyenne de 145 méq./litre avec les taux extrêmes de 117 méq. et 214 méq./litre. 13 échantillons présentaient une hyponatrémie inférieure à 130 méq./litre soit 10,5 0/0.

Calcémie. — Notre opinion était qu'il devait exister une hypocalcémie chez les enfants examinés, la majorité présentant une très

©Soc.pathol.
exo

mauvaise denture (ainsi qu'il est dit par ailleurs). De plus les eaux de Guyane sont très pauvres en sels minéraux en général, et en calcium en particulier.

Nos dosages ont porté sur 56 échantillons qui nous ont donné la moyenne de 5 méq. 1/litre avec des taux extrêmes de 4 méq. 6 et 5 méq. 6/litre.

Conclusion. — Résumons dans un tableau les chiffres que nous avons obtenus par comparaison aux taux normaux.

	Chiffres obtenus	Taux normaux (1)
Protides totaux	63,8 g./litre	70 - 80 g/.litre
Albuminémie	31,7 »	40 - 50 »
Globulinémie	32,2 »	25 - 35 »
Rapport A/G	1,02 »	1,20- 1,50 »
Kaliémie	4,7 méq./litre	4,4 - 5,2 méq./litre
Natrémie	145 »	135 -150 »
Calcémie	5,1 »	4,72- 5,2 »

(1) Les taux normaux ont été relevés sur « Examens de laboratoire en pratique médicale courante » édité par les laboratoires Toraude.

De l'examen de ce tableau, il résulte que la perturbation importante porte sur les protides sériques totaux, dont la baisse est due à une hypoalbuminémie importante dont le déficit atteint 29,5 0/0 en prenant comme valeur moyenne 45 g./litre. Les globulines existant à un taux normal, le rapport A/G est également abaissé.

A quelques exceptions près, on ne peut pas parler de déséquilibre électrolytique.

* * *

Conclusion. — Les habitants de Mana, et tout particulièrement les enfants examinés ont une alimentation manifestement carencée en protides.

— Les examens cliniques ont montré un développement statural inférieur à la moyenne (47 0/0 des cas) et une très mauvaise denture (79 0/0).

— Les examens biologiques ont mis en évidence une parasitose intestinale importante (72 0/0) et une anémie légère chez 25 0/0 des sujets.

— Les examens biochimiques ont permis de constater une baisse des protides sériques atteignant 29,5 0/0, due à une hypoalbuminémie importante.

©Soc.pathol.
exo

Donc nous sommes en présence de sujets jeunes mal nourris, qualitativement, carencés en protides. Cet état est aggravé par un important parasitisme intestinal, avec anémie légère, hypotrophie, et mauvaise denture.

— Bien que n'ayant pas de syndromes caractérisés de dénutrition grave, l'atteinte de l'organisme de ces enfants est suffisante pour que soient prises des mesures en vue d'améliorer leur état sanitaire.

Ces mesures doivent être d'ordre médical (déparasitage systématique, alimentation protidique complémentaire, contrôles stomatologiques réguliers) et d'ordre économique (développement des cultures vivrières, de l'élevage, de la pêche).

Enfin serait nécessaire une éducation sanitaire destinée à faire disparaître certaines croyances, et à donner leur pleine efficacité aux mesures envisagées.

SUMMARY

Results of an alimentary survey in a commune of French Guyana.

In a commune of French Guyana all the 1,200 inhabitants, and particularly the children, were found submitted to a protein deficient diet, and have been examined. Clinical examination showed a statural development inferior to the average (47 0/0 of the cases), and very bad teeth (79 0/0). Biological examination demonstrated a significant intestinal parasitosis (72 0/0) and a slight anemia in 25 0/0 of the individuals. Biochemical examination revealed a drop of the serum proteins reaching 29.5 0/0, due to a marked hypoalbuminemia. Although the children do not present characterized symptoms of severe denutrition, their health is damaged and measures should be taken to improve their sanitary condition. These measures should be at the same time medical ones (systematic elimination of parasites, complementary protidic diet, periodical stomatologic examinations) and economic ones (development of food-producing cultures, of breeding and fishing). Finally, a sanitary education would be necessary in order that certain superstitions may disappear and that the sanitary measures may be fully efficient.

Service de Protection maternelle et infantile, Cayenne.
Institut Pasteur de la Guyane.

©Soc.pathol.
exo

INTERPRÉTATION MATHÉMATIQUE SIMPLE DE LA SENSIBILITÉ D'*AEDES AEGYPTI* AUX INSECTICIDES A BASE DE D. D. T.

Par J. ALDIGHIERI, R. ALDIGHIERI, J. FONDARAI et J. SAUTET (*)

Nous intéressant à l'étude de l'action du D. D. T. sur des larves d'*Aedes aegypti* nous avons été amenés à mesurer la DL_{50} d'un certain nombre de souches géographiques.

Les résultats expérimentaux ont été exposés par ailleurs (1) tant sur diverses lignées pures que sur des croisements de ces souches. Or, les résultats obtenus furent en apparence peu cohérents.

Si d'une part deux générations consécutives d'une même souche en contact avec le D. D. T., paraissaient augmenter dans des proportions considérables leur résistance (2), par contre, il semblait que pour des souches conservées à l'abri du contact avec l'insecticide, cette résistance se perdait (3) (en accord d'ailleurs avec les résultats de PEFFLY et SHAWARBY (4) sur *Musca domestica vicina* et de DAVIDSON (5) sur *Anopheles sundaicus*).

Les souches hybrides, quant à elles, présentaient des résistances sans rapport apparent avec celles des souches dont elles étaient issues.

Nous avons constaté par ailleurs, ayant systématiquement mesuré la DL_{50} au bout de 1, 2 et 4 jours de contact avec le D. D. T., qu'il existait des variations extrêmement importantes en fonction du temps ainsi qu'il apparaît dans le tableau des résultats ci-après.

Cependant ces variations de la DL_{50} en fonction du temps présentaient, dans tous les cas, une allure commune : diminution rapide entre le 1er et le 2e jour, plus lente ensuite, la courbe semblant tendre vers une asymptote.

Cette allure commune nous a donc incités à nous demander s'il ne serait pas possible, par l'étude de ces courbes de décroissance, d'apporter quelques lumières quant au mécanisme de la plus ou moins grande résistance des larves aux insecticides. Il était pour cela nécessaire d'assimiler les courbes en question à une forme mathématiquement simple sans se dissimuler ce qu'une telle assimilation pouvait avoir d'arbitraire. Mais si, dans la limite des temps

(*) Séance du 13 mars 1963.

©Soc.pathol.
exo

étudiés, l'ajustement de ces points expérimentaux pouvait être considéré comme satisfaisant, la forme mathématique en question pourrait être tenue pour une représentation valable du phénomène.

TABLEAU

La résistance « réelle » et la résistance « utile ».

	DL_{50}			K	I	o/o d'écart par rapp. à la valeur théorique
	1 jour	2 jours	4 jours			
1re Série : 1956						
Malaisie	4,1	3,3	3	1,5	2,6	0
Parasitologie	4,4	1,3	0,8	4,8	— 0,4	35
Trinidad	6,7	4,9	4,7	2,6	4,1	9
Haïti souche orig.	8,4	6,6	5,5	3,9	4,5	1
Haïti 2e générat.	13,4	10,3	6,7	8,9	4,5	13
Lagos	5,2	3,5	1,5	4,9	0,3	25
2e Série : 1961						
Lagos	4,1	2,1	1,9	2,9	1,2	24
Tiatiao	7,0	2,7	1,9	6,8	0,2	25
Saigon	4,8	2,5	2,3	3,3	1,5	47
Tahiti	4,0	2,1	1,8	2,9	1,1	18
Haïti	1,1	0,3	0,15	1,3	— 0,2	33
Hybrides						
LL	13,2	5,1	3,7	12,7	0,5	25
LH	3,9	0,6	Indéterm.	5,2	— 1,3	54
LS	32,6	9,2	4,9	36,9	— 4,3	35
LT	13,4	9,5	7,4	8,0	5,4	1
HL	8,8	4,1	1,7	9,4	— 0,6	0
HH	4,3	2,1	0,9	4,4	— 0,1	0
HS	4,2	1,7	1,3	3,9	0,3	23
HT	5,7	Indéterm.	Indéterm.	7,6	— 1,9	100
SL	27,5	13,5	8,6	25,2	2,3	10
SH	5,9	3,6	1,7	5,6	0,3	16
SS	14,6	12,7	8,8	7,7	6,9	19
ST	16,9	5,7	2,4	19,3	— 2,4	21
TL	7,9	5,7	4,0	5,2	2,7	7
TH	5,2	2,8	1,5	4,9	0,3	2
TS	11,6	8,4	5,7	7,9	3,7	9
TT	15,1	3,9	2,4	16,9	— 1,8	40

Diverses possibilités de fonctions simples étaient offertes ; nous avons choisi la fonction hyperbolique pour des raisons de simplicité d'une part et, parce qu'elle dépend, d'autre part, de 2 paramètres dont la signification est immédiatement évidente.

©Soc.pathol.
exo

Si nous représentons une telle fonction par l'équation :

$$y = \frac{K}{t} + I.$$

Il est bien évident que I représentera la DL_{50} pour un temps infiniment long, alors que K exprimera l'allure de la décroissance. Ces valeurs sont naturellement purement théoriques :

— Il est impossible de parler d'une DL_{50} pour un temps infini ; ne serait-ce que parce que la totalité des larves survivantes est peu à peu transformée en nymphes, dont la résistance aux insecticides est fort différente.

— De surcroît l'assimilation à une branche d'hyperbole équilatère n'est sûrement pas valable pour les parties extérieures ; nous n'en voulons pour preuve que l'obtention pour I, dans certains cas, de valeurs négatives, manifestement absurdes.

Mais nous pensons qu'à condition de se limiter aux durées qui sont l'objet de notre expérimentation et dans la mesure où l'ajustement est convenable (ce qui est le plus souvent le cas comme il apparaît dans le tableau où cet ajustement a été testé par le pourcentage d'écart de la 3e valeur par rapport à la valeur théorique) nous avons ainsi en notre possession deux paramètres qui permettent d'individualiser deux aspects de la résistance aux insecticides.

I : correspond à ce que l'on pourrait appeler *la résistance réelle* puisque c'est en définitive une valeur au-dessous de laquelle on ne pourrait pas descendre même en prolongeant indéfiniment le contact.

K : mesure, quant à lui, la *résistance utile* c'est-à-dire celle qui est effectivement rencontrée lorsque la souche est maintenue un temps fini avec l'insecticide.

Plusieurs conséquences découlent de ces observations :

1° Les techniques de l'OMS préconisent un temps de lecture de la résistance des larves aux insecticides de 24 heures. Ce temps est, à notre avis, manifestement trop court étant donné l'allure de la courbe de variations, comme nous l'avions déjà signalé (2). La dérivée de cette courbe est évidemment :

$$\frac{dy}{dt} = -\frac{K}{t^2}.$$

Il en résulte que l'erreur commise au bout de 2 jours est 4 fois moindre que celle commise au bout de 1 jour et que celle commise au bout de 4 jours l'est 16 fois. Cependant si l'on peut discuter de l'opportunité de maintenir 4 jours de contact, à cause du développement éventuel des nymphes, nous croyons qu'on ne saurait descendre en

©Soc.pathol.
exo

dessous de 48 heures pour éviter des erreurs par trop importantes (surtout dans les cas de souches à K élevé).

2° Il en résulte également que dans le cas de la lutte antilarvaire sur le terrain, il est préférable pour éviter l'acquisition de résistance, de maintenir un contact prolongé avec des doses faibles plutôt qu'avec des doses fortes ; par exemple dans le cas fréquent où des pluies répétées amènent des changements de l'eau des gîtes il conviendrait de répéter rapidement les épandages avec des doses faibles d'insecticide plutôt que d'essayer de les espacer le plus possible en augmentant les doses.

3° Une souche d'*Aedes aegypti* en provenance de Haïti, testée dès son isolement sur le terrain puis après 2 générations mises en contact avec le D. D. T., semble avoir accru, par ces passages, sa résistance à l'insecticide d'une façon considérable.

En fait, si l'on calcule K et I, on constate que seul K (tableau) a été augmenté et que I est resté inchangé.

Il semble, par conséquent, que l'accoutumance a porté uniquement sur K et que I correspondant à la résistance propre de la souche n'a pas été affecté.

Il n'est malheureusement pas possible de comparer d'une façon absolue les résultats obtenus avec une même souche lors d'expériences faites à des années d'intervalle : les paramètres en question dépendent en effet de trop nombreux facteurs encore inconnus qui font que seules doivent être tenues pour comparables des mesures résultant d'expérimentation faites simultanément ; c'est pour cela que dans notre tableau nous avons séparé les différentes séries expérimentales.

Résumé

L'étude statistique des variations de la DL_{50} de différentes souches d'*Aedes aegypti*, dont les larves avaient été mises en contact avec le D. D. T. (8 souches géographiques — plus des hybrides) ont permis de mettre en évidence l'existence de deux paramètres correspondant à 2 aspects différents de la résistance aux insecticides : « la résistance réelle » (valeur au-dessous de laquelle on ne peut pas descendre, même en prolongeant indéfiniment le contact) et « résistance utile » (celle effective observée au bout d'un temps de contact défini).

Il en résulte :

1° Que le temps d'observation pour tester la résistance ne doit jamais être inférieur à 48 heures.

2° Que les contacts prolongés avec des doses faibles d'insecticide sont préférables à ceux réalisés avec des doses fortes.

©Soc.pathol.
exo

3° Que l'augmentation expérimentale de la résistance ne semble porter que sur la résistance utile.

Travail du Laboratoire d'Hygiène
et du Laboratoire de Physique
de la Faculté de Médecine de Marseille.

Bibliographie

(1) Aldighieri (J.). — Étude comparative morphologique et biologique de souches d'*Aedes aegypti* L. d'origines géographiques différentes. Monographies de l'Institut d'Hygiène Tropicale et de Médecine Sociale, n° 3, Marseille, 1962.

(2) Aldighieri (J.), Aldighieri (R.), Fondarai (J.) et Sautet (J.). — Accoutumance expérimentale à un insecticide à base de DDT d'une souche d'*Aedes aegypti* en provenance de Haïti et comparaison avec des souches d'autres provenances. Note II. Étude statistique. *Méd. Trop.*, novembre-décembre 1962, **21**, n° 6, 870-875.

(3) Aldighieri (J.), Aldighieri (R.), Fondarai (J.) et Sautet (J.). — Réapparition de la sensibilité chez une souche d'*Aedes aegypti* antérieurement résistante aux insecticides chlorés. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 970-974.

(4) Peffly (R. L.) et Shawarby (A. A.). — The loss and development of insecticide resistance in Egyptian houseflie. *The Journ. of Trop. Med. Hyg.*, 1956, **5**, n° 1, 183-189.

(5) Davidson (G.). — Studies on insecticide resistance in Anopheline mosquitoes. *Bull. O. M. S.*, 1958, **18**, 579.

DESCRIPTION DE *COTUGNIA DAYNESI* N. SP., CESTODE PARASITE DE LA POULE DOMESTIQUE A MADAGASCAR

Par Jean-Claude QUENTIN (*)

Introduction.

Nous devons les échantillons de ce Cestode au Docteur vétérinaire Pierre Daynes. Nous l'en remercions vivement ainsi que le Professeur J.-G. Baer de l'Université de Neuchâtel, qui a bien voulu nous prêter des exemplaires colorés et montés de *Cotugnia digonopora* (Pasquale 1890) récolté chez une poule d'Hanoï et déterminé par le Professeur Ch. Joyeux.

(*) Séance du 13 mars 1963.

©Soc.pathol.
exo

Description.

Hôte : *Gallus gallus* L. *domesticus*.
Localisation géographique : Majunga (Madagascar).
Date de récolte : 19 septembre 1962.
Matériel d'étude : un strobile entier long de 105 mm, avec scolex et proglottis gravides, + 8 fragments dont 2 avec scolex.

1) Scolex (fig. 1)

Les 3 scolex présentent un diamètre de 580, 600 et 630 µ. Les hauteurs respectives de chacun sont de 370, 450 et 500 µ. Le rostellum est resté invaginé sur les 3 échantillons. Il est composé d'une double couronne de crochets de 9 µ et de 10 µ dont le nombre total varie selon les scolex : 272, 294 et 300.

Les ventouses sont légèrement ovalaires et mesurent 220-200 × 190-170 µ de diamètre. Elles sont finement striées longitudinalement et portent sur la partie antérieure un bourrelet armé d'une dizaine de minuscules crochets.

2) Cou

Sa longueur est voisine de 400 µ.

3) Appareil musculaire

La musculature faiblement développée est constituée de fibres musculaires longitudinales disposées en files radiales, et de quelques fibres dorso-ventrales. Ces fibres sont limitées vers la partie médullaire du proglottis par quelques fibres transversales. Nous ne retrouvons donc pas la succession régulière de couches longitudinales et transversales qui a été observée par Meggitt (1924, p. 306-307) sur les couches histologiques de *Cotugnia fastigata* Meggitt 1920, *C. cuneata* Meggitt 1924 et *C. digonopora* Pasquale 1890.

4) Système excréteur

Il est composé de 2 paires de canaux osmo-régulateurs. Les ventraux sont reliés par un canal transversal postérieur. Les canaux dorsaux et ventraux sont sensiblement dans un même plan et passent

©Soc.pathol.
exo

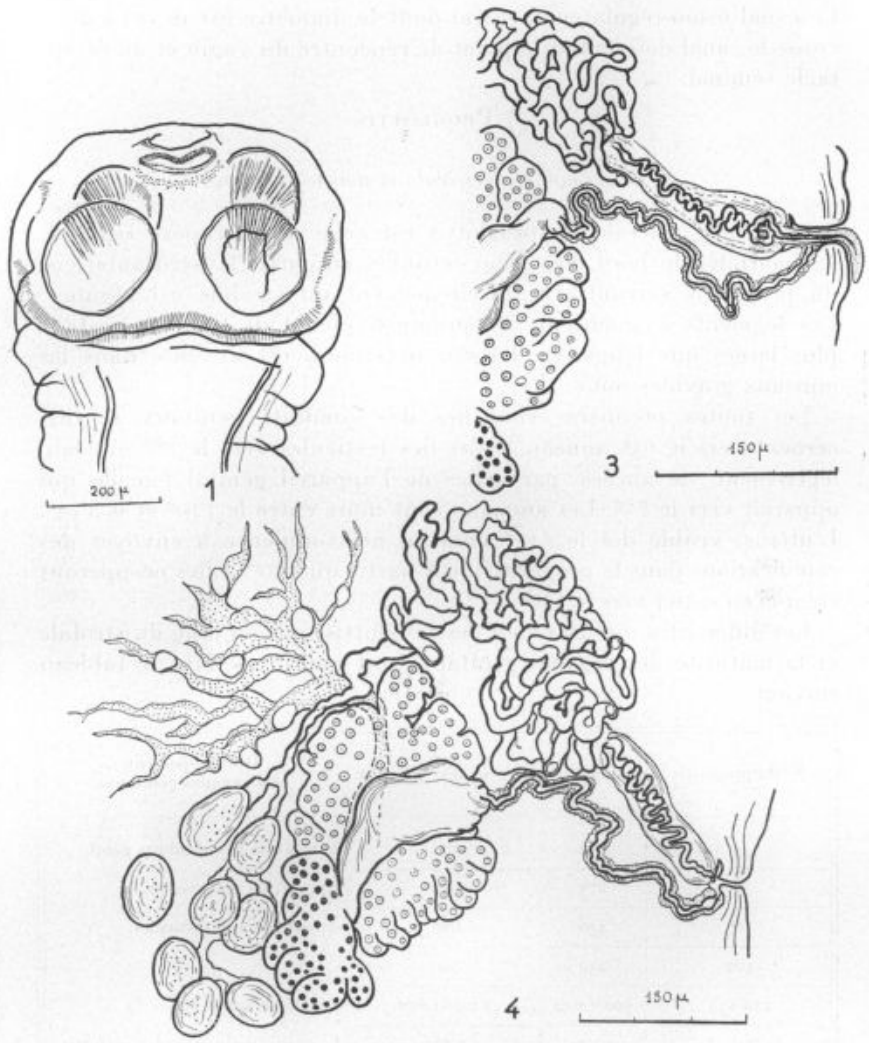


Fig. 1. — Scolex.

Fig. 3. — Poche du cirre, cirre en partie évaginé, vagin.

Fig. 4. — Atrium génital, complexe génital femelle et mâle, premières ramifications de l'utérus.

ventralement aux conduits génitaux. Les conduits osmo-régulateurs sont situés à environ $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{6}$ de la largeur totale, du bord du proglottis. Le canal osmo-régulateur dorsal de plus faible diamètre (15 µ) traverse le proglottis vers le milieu de la poche du cirre et du vagin.

©Soc.pathol.
exo

Le canal osmo-régulateur ventral dont le diamètre est de 20 à 25 μ croise le canal déférent et le point de rencontre du vagin et du réceptacle séminal.

5) Proglottis

A) *Morphologie générale et développement.*

La forme générale du proglottis est celle d'un trapèze régulier. Le bourrelet du bord postérieur recouvre en partie le bord antérieur du proglottis suivant. Le développement du strobile est régulier. Les segments augmentent très progressivement de taille en restant plus larges que longs. La largeur maximum est atteinte dans les anneaux gravides mûrs.

Les toutes premières ébauches des conduits génitaux se discernent vers le 65e anneau, celles des testicules vers le 88e anneau, légèrement devancées par celles de l'appareil génital femelle qui apparaît vers le 85e. Les anneaux sont mûrs entre le 120e et le 133e. L'utérus, visible dès le 115e anneau, ne commence à envoyer des ramifications dans le proglottis qu'à partir du 130e. Elles occuperont celui-ci en entier vers le 150e.

Les différentes mesures en μ des proglottis tout au long du strobile et la maturité des organes génitaux sont indiquées dans le tableau suivant.

N° du proglottis	Longueur	Largeur niv. p. génit.	Développement des organes génitaux
1	60	520	Formation des conduits génit.
75	275	630	Apparition des ovaires.
88	430	650	Apparition des testicules.
100	450	860	
120-133	500-1.050	1.030-1.250	Proglottis mûrs.
150	1.150	1.500	L'utérus occupe tout le proglottis.
175	1.400	1.800	
Proglottis détachés	1.800	2.560	Proglottis gravides.

B) *Appareil reproducteur.*

1) *Atrium génital.*

Les pores génitaux bilatéraux sont situés presque au milieu de l'anneau mûr non rétracté. Le vagin débouche légèrement en arrière de la poche du cirre dans un atrium génital de 25 μ de long.

©Soc.pathol.
exo

2) *Appareil reproducteur mâle.*

a) *Testicules.* — En moyenne le nombre de testicules par anneau est de 125. Nous avons compté par exemple 128, 132, 150, 117, 121. Ces testicules apparus vers le 88e segment semblent quelque peu diminuer de nombre dans les anneaux mûrs.

Les testicules sont groupés dans la moitié postérieure du proglottis. Le champ testiculaire s'étend depuis le niveau des pores

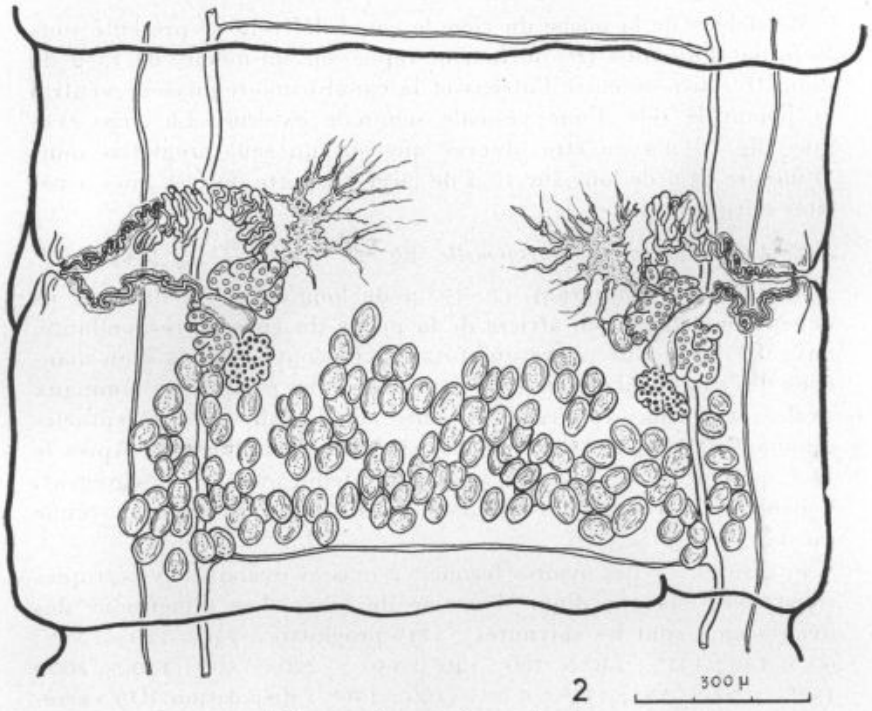


Fig. 2. — Anneau mûr, vue dorsale.

génitaux jusqu'au canal osmo-régulateur transversal. Sur coupe histologique transversale les testicules sont groupés dans la région médullaire ; l'épaisseur du champ testiculaire ne dépasse pas 2 testicules superposés. En vue dorsale les testicules sont disposés en un champ unique de 5 à 6 testicules dans le sens antéro-postérieur et de 28 à 30 en largeur.

Le champ testiculaire s'infléchit vers l'avant formant 2 pointes plus ou moins marquées entre les organes génitaux femelles. Les testicules au maximum de leur volume présentent des diamètres de 64 × 40 µ.

©Soc.pathol.
exo

b) *Poches du cirre.* — Mesurant en moyenne 180 à 195 µ de long sur 30 à 35 µ de large dans les anneaux mûrs, les poches du cirre présentent une orientation oblique antéro-postérieure. Elles sont légèrement courbées, la convexité tournée vers l'intérieur du proglottis.

Le fond de la poche se situe avant le niveau de l'abouchement vagin-réceptacle séminal. Le canal déférent contourné dans la poche du cirre, dans les anneaux mûrs joue le rôle d'une vésicule séminale tubulaire.

En dehors de la poche du cirre le canal déférent se présente sous la forme d'un tube très fortement replié sur lui-même, de 15 µ de diamètre, disposé entre l'utérus et le canal osmo-régulateur ventral et jouant le rôle d'une vésicule séminale externe. Le cirre évaginé (fig. 3) n'a pu être observé que sur un seul proglottis mûr. Il mesure 85 µ de long sur 10 µ de large. Il porte de très fines aspérités réfringentes.

3) *Appareil reproducteur femelle* (fig. 4).

a) *Vagins.* — Mesurant 320-350 µ de long sur 15 µ de large ils débouchent chacun en arrière de la poche du cirre correspondante, l'ayant longée dans sa presque totalité. Ils sont entourés d'un manchon de cellules glandulaires. Ils font suite à des réceptacles séminaux ovales ou piriformes situés au centre de l'ovaire. Ces réceptacles séminaux se terminent au niveau des glandes vitellogènes. Après le 150e proglottis, les ovaires puis les vitellogènes se désagrègent. Cependant les réceptacles séminaux subsistent. Leur taille moyenne est de 150 × 50 µ.

b) *Ovaires.* — Les ovaires forment 2 masses ovalaires symétriques constituées chacune d'une douzaine de lobes. Les dimensions des ovaires en µ sont les suivantes : 121e proglottis : 75 × 120 ; 128e : 90 × 150 ; 131e : 140 × 200 ; 140e : 150 × 220 ; 150e : 140 × 260 ; 152e : 130 × 220 ; 155e : 130 × 190 ; 156e : disparition. Du carrefour réceptacle séminal-glande vitellogène-ovaire, part un canalicule difficilement visible qui donne naissance aux différentes ramifications de l'utérus.

c) *Glandes vitellogènes.* — Plus compactes que les ovaires les glandes vitellogènes sont situées en arrière de ceux-ci. De dimensions relativement constantes (moyenne : 140 × 80 µ), elles présentent une légère augmentation de volume vers le 150e anneau et disparaissent vers le 160e. Le bord opposé au réceptacle séminal compte généralement 1/2 douzaine de lobes.

La glande de Mehlis n'est pas discernable.

d) *Utérus.* — Les premières ébauches utérines sont visibles vers le 100e-110e anneau. Elles sont constituées pour chaque utérus d'une

©Soc.pathol.
exo

petite masse ovalaire reliée au complexe ovaire-vitellogène. Ces masses utérines augmentent légèrement de taille et commencent à se ramifier vers le 130e anneau. Les différentes branches utérines envahissent progressivement les proglottis pour les occuper entièrement à partir du 148e anneau. Les proglottis gravides contiennent des capsules parenchymateuses uniovulées. Les œufs sont extrêmement nombreux et occupent en totalité le proglottis. Ils ont une forme ovalaire avec pour dimensions : 40-42 μ × 40-45 μ.

Les anneaux gravides que nous possédons étant colorés et montés entre lame et lamelle, il ne nous a pas été possible, de rehydrater les œufs et de distinguer une coque externe et une coque interne. A l'intérieur de l'œuf, l'oncosphère mesure 24-25 × 25-32 μ ; les crochets ont de 7 à 9 μ de long.

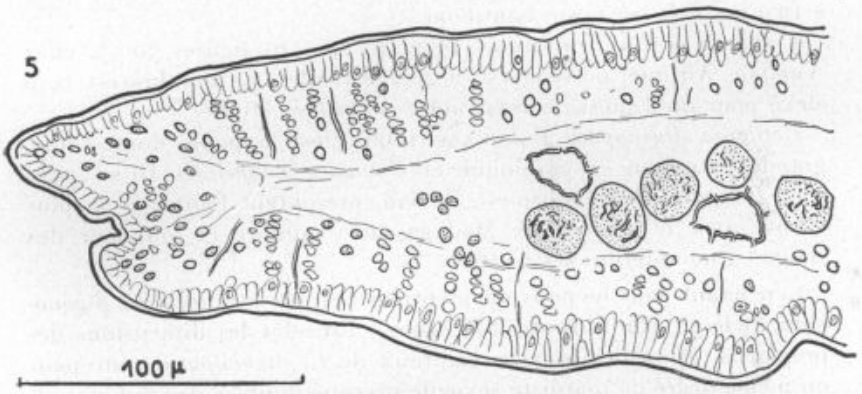


Fig. 5. — Coupe transversale de la bordure marginale d'un proglottis montrant la cuticule, la zone sous-cuticulaire, les fibres musculaires.
Dans la région médullaire, les canaux osmorégulateurs dorsaux et ventraux, et les testicules.

Discussion.

Hôte : *Gallus gallus* L. *domesticus*.

Localité : Majunga (Madagascar).

Longueur du strobile : 105 mm., largeur : 820 à 2.500 μ, diamètre du scolex : 600 μ, diamètre du rostellum : 130 μ, nombre total de crochets : 272 à 300, longueur des crochets : 9 et 10 μ, diamètre des ventouses : 170 × 200 μ, position des pores génitaux : centre du bord marginal, nombre des testicules : 117-150, groupés en une seule masse ; longueur de la poche du cirre : 195 × 35 μ, longueur du vagin : 320-350 μ, longueur du réceptacle séminal : 150 × 50 μ, diamètre des œufs : 40-42 × 40-45 μ ; 2 paires de canaux osmorégulateurs.

©Soc.pathol.
exo

Ces caractères nous ont permis de comparer l'espèce étudiée aux 35 espèces et variétés du genre *Cotugnia* Diamare 1893 déjà existantes. Nous nous sommes basés principalement sur les tailles des Cestodes, la largeur des derniers proglottis, le diamètre du scolex, le nombre total de crochets et leur longueur : environ 300 crochets de 10 μ de long, sur la position des pores génitaux sur le bord marginal du proglottis. La forme du champ testiculaire constituant une seule masse et non deux, le nombre des testicules compris entre 100 et 150 et la longueur de la poche du cirre : 180 à 200 μ ont permis de limiter la comparaison à 4 espèces :

Cotugnia rimandoi Tubangui et Masilungan 1937, p. 425-426, Pl. IV, figure 3, chez le pigeon domestique, Philippines, diffère de notre espèce par la longueur des crochets : 20 à 25 μ de long pour 9 à 10 μ mesurés sur nos échantillons.

Cotugnia crassa Fuhrmann 1909, p. 118-119, figures 36-37, chez *Numida*, Afrique, possède 150 à 200 testicules. Ce nombre est trop élevé pour qu'il puisse correspondre à l'espèce étudiée.

Cotugnia digonopora Pasquale 1890, chez la poule domestique, grande extension géographique et *Cotugnia polytelidis* Burt 1940 chez *Polytelis* (Psittaciformes), Ceylan, présentent l'analogie la plus étroite avec le Cestode de Madagascar : nombre et longueur des crochets, nombre des testicules.

Cependant nous ne pouvons identifier l'espèce étudiée à *C. digonopora*, redécrit par Siddiqi (1960-1961). En effet les dimensions des proglottis, celles des organes génitaux de *C. digonopora*, sont pour un même degré de maturité sexuelle presque doubles des dimensions correspondantes de l'espèce que nous possédons. Nous avons vu en outre que l'appareil musculaire est différent. Les dimensions et les dessins que donne Burt (1940) de *C. polytelidis* se rapprochent plus de notre description. Il en diffère cependant, d'une part par le système excréteur qui ne possède qu'une seule paire de canaux osmo-régulateurs, le Cestode que nous avons étudié présente 2 paires de canaux osmo-régulateurs, d'autre part, la longueur des 2 vers étant comparable, la largeur des proglottis de *C. polytelidis* est beaucoup plus importante.

Compte tenu de ces caractéristiques nous considérons notre espèce comme nouvelle et la nommons *C. daynesi*.

Résumé. — *Cotugnia daynesi* nouveau Cestode de la poule domestique à Madagascar, est proche, par le nombre et la longueur des crochets, le nombre de testicules et la longueur du strobile, de *C. polytelidis*, parasite du perroquet *Polytelis*. Il s'en distingue cependant par le nombre de canaux osmo-régulateurs et la largeur des proglottis.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Burt (D. R. R.). — New avian cestodes of the family *Davaineidae* from Ceylon. *Spolia Zeilanica*, 1940, **22** (1), 65-77.

Fuhrmann (O.). — Neue Davaineiden. *Centralbl. Parasitenk.*, I. Abt. Orig., 1909, **49**, 94-124.

Meggitt (F. J.). — The tapeworms of the Rangoon Pigeon. *Parasitology*, 1924, **16**, 3, 303-312, Pl. XIII, fig. 1-6.

Pasquale (A.). — Le tenie dei polli di Massana. Descrizione de una nouva specie. *Giorn. int. Sci. Med. Napoli*, 1890, **12**, 905-910.

Siddiqi (A. H.). — Studies on the morphology of *Cotugnia digonopora* Pasquale 1890 *(Cestoda: Davaineidae)*. Part I. *Z. f. Parasitenk.*, 1960, **20**, 368-380. Part II. Musculature. *Ibid.*, 1960, **20**, 420-433. Part III. Hooks and rostellum. *Ibid.*, 1961, **21**, 88-92. Part IV. Excretory system. *Ibid.*, 1961, **21**, 95-100.

Tubangui (M. A.) et Masilungan (V. A.). — Tapeworms parasites of Philippine birds. *Philippine Journal of Science*, 1937, **62**, 4, 409-436, Pl. I-VII.

(Laboratoire de Zoologie des Vers,
Muséum National d'Histoire Naturelle,
Professeur A. Chabaud).

NOUVELLES PUCES *(INSECTA, SIPHONAPTERA)* DE L'IRAN

(Deuxième communication)

Par J. M. KLEIN (*)

Chaetopsylla (Chaetopsylla) trichosa avicenni ssp. n.

Matériel de description. — Mâle holotype et 6 ♂ paratypes ; femelle allotype et 3 ♀ paratypes, récoltés sur *Meles meles canescens* Blanford, 1875 et de son terrier, à Gueurach, province de Hamadan, Kurdistan iranien, en octobre-novembre 1962, par le Docteur Y. Karimi et nous-même. L'holo- et l'allotype sont déposés dans la collection de l'Institut Pasteur, Paris (Laboratoire P. Grenier).

Description : **Tête :** tubercule frontal caduc. Palpe labial de 5 articles atteignant approximativement l'apex de la coxa de la patte antérieure. Chez le mâle, 2 (3) soies fortes dans la rangée frontale, 4 (3) dans la rangée oculaire, 2 dans la rangée occipitale antérieure, 3 dans la rangée occipitale postérieure, 8-9 le long du bord occipital postérieur et 5-6 soies plus faibles

(*) Séance du 13 mars 1963.

©Soc.pathol.
exo

le long du bord occipital supérieur. Chez la femelle, pas de soies développées dans la rangée frontale, 4 fortes dans la rangée oculaire, 1-3 soies faibles dans la rangée occipitale antérieure, 2 fortes ou moyennes dans la rangée occipitale postérieure et 8-10 fortes le long du bord occipital postérieur. Pas de soie génale au-dessous de l'œil (sauf chez un spécimen ♂ qui possède une telle soie bilatéralement, forte d'un côté mais faible de l'autre). Le long du bord postérieur de la fossette antennaire, 10-18 petites soies chez le ♂, 4-11 chez la ♀.

Thorax : sur le pronotum, une rangée de 7-11 soies précédée par 0-2 soies antérieures ; sur le mésonotum, une rangée principale de 6-7 soies, précédée par une rangée moyenne de 3-8 soies et par 0-2 soies antérieures ; 6-7 pseudosetae subapicales. Sur le métanotum, une rangée principale de 5-7 soies, précédée par une rangée moyenne de 6-10 soies et par 0-5 soies antérieures. Sur le métépimeron, 2 rangées de 3-5 soies chacune.

Abdomen : chez le mâle, les soies des tergites abdominaux sont, comme les soies thoraciques et céphaliques, extrêmement fortes et foncées ; sur T I, la rangée principale est de 5-6 soies, sur T II de 8-9, sur T III-VI de 6-8 et sur T VII de 5-7 soies ; parmi ces soies, 2 sont infra-stigmatiques sur T II-VII, quelquefois 3 sur T IV. En avant de la rangée principale, une rangée moyenne de 5-6 soies sur T I, de 9-11 sur T II, de 6-9 sur T III, de 3-6 sur T IV, de 2-4 sur T V et de 1-2 sur T VI-VII ; parmi ces soies, 2-3 sont infra-stigmatiques sur T II, 2 sur T III, 1-2 sur T IV et 0-1 sur T V-VII. Enfin, on note 1-2 soies antérieures en avant des deux rangées, au niveau de T I, aucune sur les autres tergites. Sur T VIII, 3-5 soies faibles au-dessus du stigmate et 2 très fortes au-dessous de lui.

Chez la femelle, les tergites abdominaux sont légèrement élargis dans leur portion infra-stigmatique et leur obliquité est relativement faible ; sur T I, la rangée principale est de 4-6 soies, sur T II-IV de 5-7 soies et sur T V-VII de 3-5 soies ; parmi elles, 1 (0) est infra-stigmatique sur T II, aucune sur T III-VII. La rangée moyenne est de 4-9 soies sur T I, de 5-12 sur T II-III, de 1-4 sur T IV et de 1 sur T V-VII ; parmi ces soies, 2-3 sont infra-stigmatiques sur T II, 2-4 sur T III, aucune sur T IV-VII. Enfin, on note 1-3 soies antérieures en avant des 2 rangées de soies, au niveau de T I et quelquefois 1 sur T II. Sur T VIII, 5-7 petites soies au-dessus du stigmate et une rangée de 6 (3-7) soies fortes au-dessous de lui ; les autres soies de ce tergite ainsi que le stigmate, comme sur la figure 5.

Sur les sternites abdominaux, chez le mâle, on compte 1 (0) soie sur S II, 4-9 sur S III, 3-7 sur S IV, 2-5 sur S V-VI, 1 sur S VII et aucune sur S VIII. Chez la femelle, on compte 1-3 soies sur S II, une rangée de 3-8 soies précédée par 2-7 autres sur S III-V, une rangée de 3-6 soies précédée par 0-2 autres sur S VI, une rangée de 4-6 soies sur S VII, enfin 6-11 soies le long du bord postéro-ventral de S VIII. Le striarium est bien développé dans les deux sexes le long du bord postérieur de S II.

Patte postérieure : le fémur porte, sur sa face externe, une rangée de 6-12 soies et, sur sa face interne, une rangée de 12-18 soies. La plus longue soie apicale du 2e article tarsal atteint le milieu ou les 3/4 du 4e article ; la plus longue soie du 4e article atteint approximativement le milieu du 5e article (fig. 1, A et B).

Segments modifiés. — *Mâle* (fig. 2) : la forme générale du processus fixe du clasper est un peu plus globuleuse que chez *Ch. tr. trichosa* Koh., 1903 (comparer fig. 2 et 3) du fait de la convexité légèrement plus accen-

©Soc.pathol.
exo

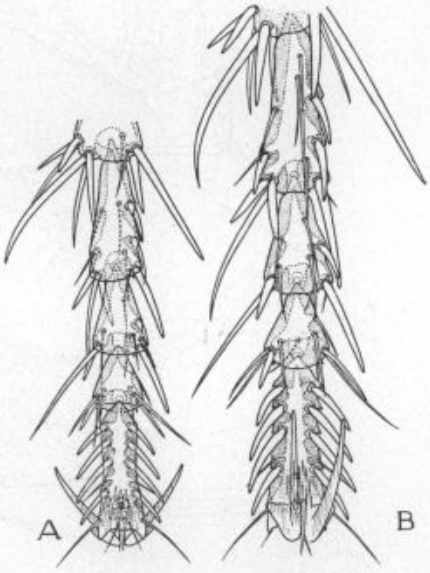


Fig. 1. — *Ch. tr. avicenni* ssp. n. Extrémité du tarse de la patte postérieure. A, du mâle (paratype) ; B, de la femelle (paratype).

tuée du bord postéro-ventral. On compte le long du bord dorsal 12-18 soies, le long du bord postéro-ventral 5-6 soies fortes, longues et recourbées en dedans et 12-16 petites soies ; les soies de la face interne sont disposées comme suit : 6-12 petites soies entre l'acétabulum et le bord dorsal, principalement le long de celui-ci, 4-6 soies insérées un peu en avant et au-dessous de l'acétabulum, 2-4 soies éparses entre celui-ci et le bord ventral du processus fixe, enfin, 3-4 soies plus fortes et quelques petites insérées près du bord postéro-ventral. Pas de soies sur la face externe. Le manubrium semble relativement court. Le digitoïde, qui est inséré approximativement à égale distance de la base du manubrium et de l'apex du clasper, est large à sa base et se rétrécit progressivement vers l'apex. Le sternite IX porte 4 soies à l'apex de sa branche horizontale.

Phallosome : on note les caractères suivants :

a) Le bord dorsal de l'aedeagus, au niveau de la base de la plaque pénienne, est fortement convexe ; la concavité qui fait suite vers l'arrière est également prononcée de telle sorte que l'aedeagus est fortement redressé vers le haut distalement.

b) Le lobe dorsal du paramère est, *grosso modo*, de forme rectangulaire par opposition à celui de la forme nominale qui présente une forte convexité postérieure ; le bord dorsal de ce lobe est dépourvu d'angulation contrairement à celui de la forme nominale (comparer fig. 2 et 3).

c) Le lobe latéral du paramère est bien individualisé, de petite taille et linguiforme (fig. 2, L).

d) La plaque pénienne (fig. 4, A) est plus courte et légèrement plus large que dans la forme nominale (fig. 4, B).

Femelle (fig. 5) : le bord apical du 7e sternite présente une sinuosité faible, quelquefois à peine marquée ; les variations observées sont représentées en figure 6. Spermathèque : bulga de forme voisine et de taille

©Soc.pathol.
exo

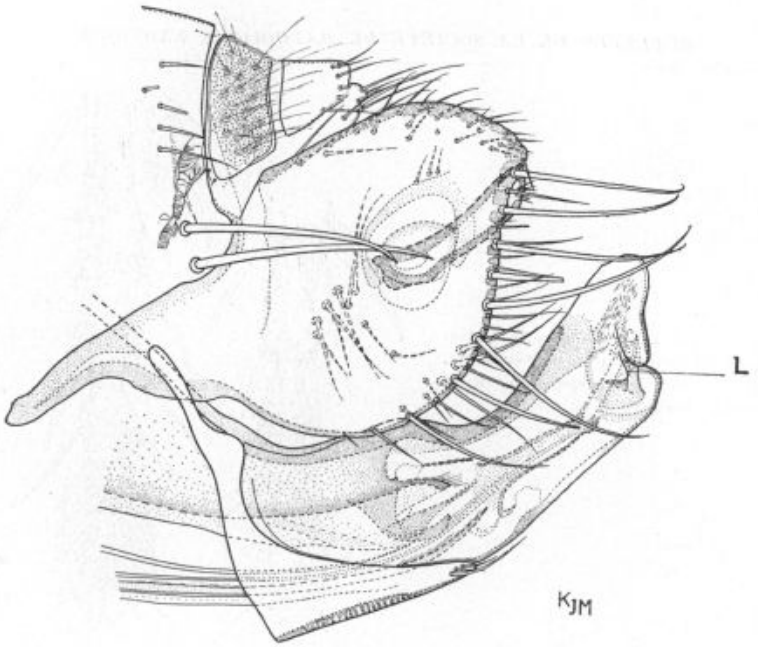


Fig. 2. — *Ch. tr. avicenni* ssp. n. Mâle holotype, clasper et aedeagus ; L, lobe latéral du paramère.

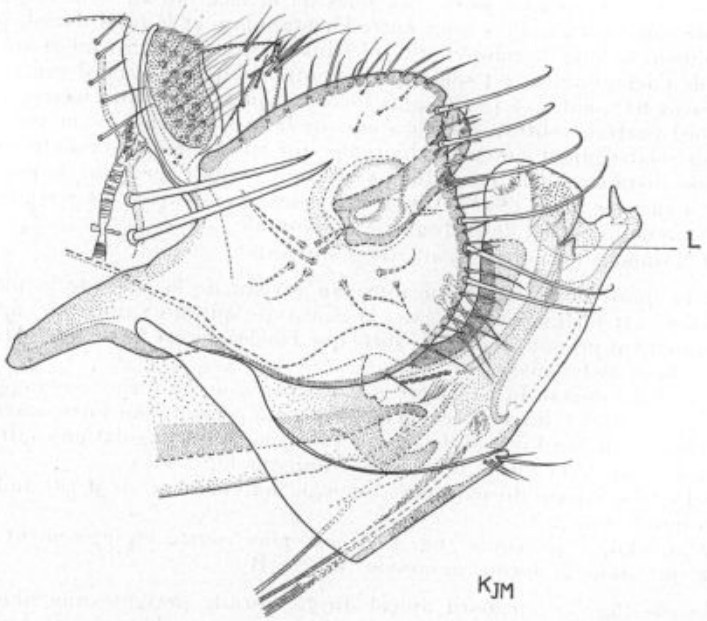


Fig. 3. — *Ch. tr. trichosa* Koh. 1903. Mâle, clasper et aedeagus ; L, lobe latéral du paramère (sur *Meles meles*, Jarkent, Kazakhstan, U. R. S. S., rec. W. Rückbeil, 15 novembre 1913).

©Soc.pathol.
exo

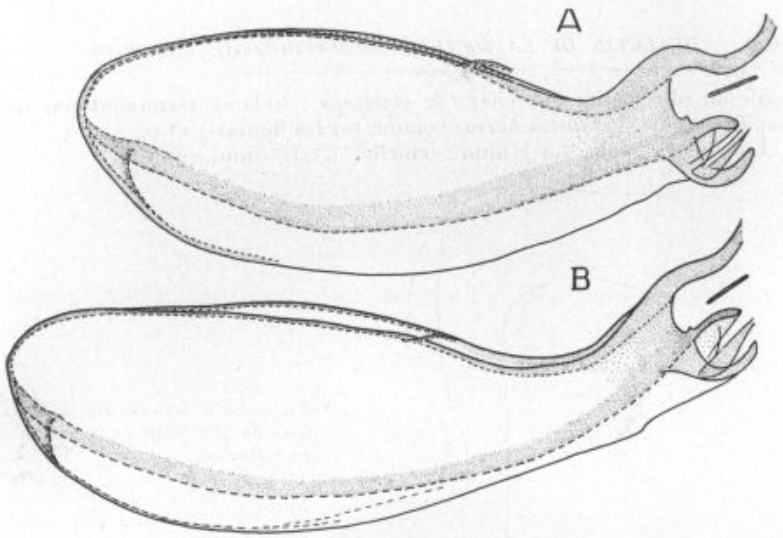


Fig. 4. — Plaques péniennes : A, *Ch. tr. avicenni* ssp. n. (holotype) ; B, *Ch. tr. trichosa* (même spécimen que fig. 3).

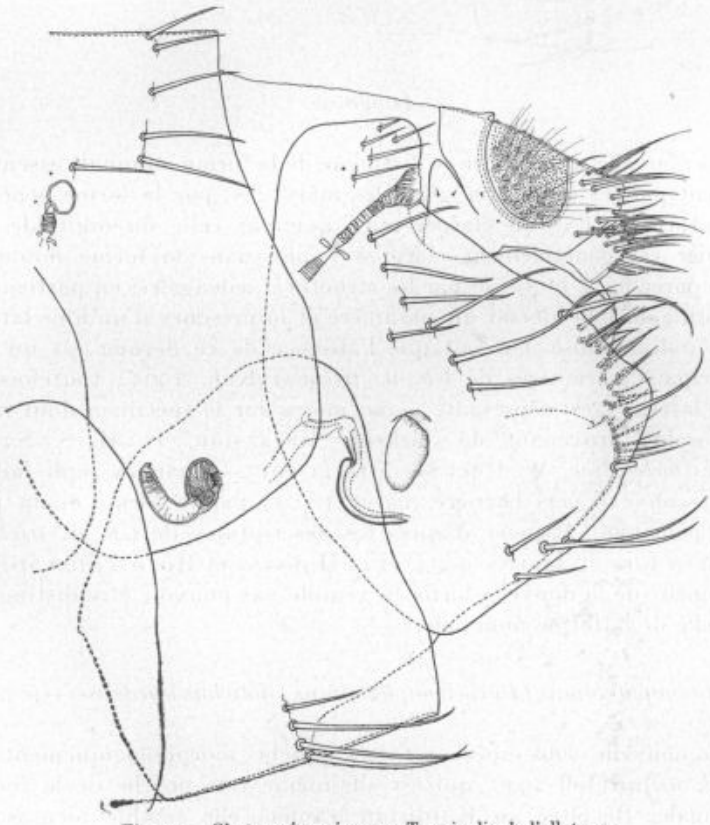


Fig. 5. — *Ch. tr. avicenni* ssp. n. Terminalia de l'allotype.

©Soc.pathol.
exo

égale ou plus petite que chez *Ch. globiceps ;* hilla se terminant par une papille apicale. Le *ductus bursae* comme sur les figures 5 et 6.

Longueur : mâle, 2,4-3 mm. ; femelle, 3,3-4,7 mm. environ.

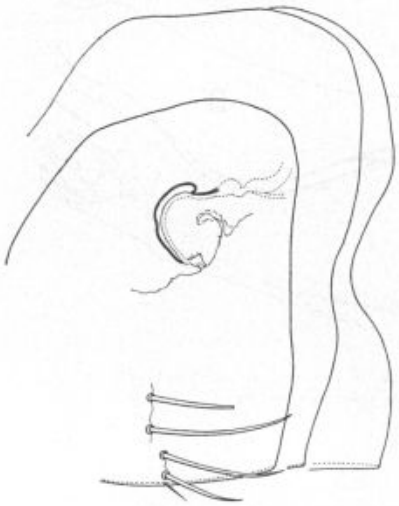


Fig. 6. — *Ch. tr. avicenni* ssp. n. Variations du 7e sternite de la femelle et *ductus bursae*.

Diagnose.

La nouvelle sous-espèce se distingue de la forme nominale essentiellement par les structures génitales mâles : *a*) par la forme générale du processus fixe du clasper ainsi que par celle du digitoïde ; ce dernier est généralement élargi à l'apex dans la forme nominale (comparer fig. 2 et 3) : *b*) par les structures ædeagales, en particulier, la forme du lobe dorsal du paramère et la présence d'un lobe latéral bien individualisé. On sait que l'absence de ce dernier est un des principaux caractères de *Ch. tr. trichosa* Koh. 1903 ; toutefois, le lobe latéral y est représenté — au moins sur le spécimen dont nous disposons, provenant de Jarkent, Kazakstan, U. R. S. S., de *Meles meles*, rec. W. Rückbeil, 15-11-1913 — par un repli faiblement convexe vers l'arrière (fig. 3, L) ; *c*) par la forme de la plaque pénienne. A juger d'après les descriptions de *Ch. tr. trichosa* Koh. *in* Ioff et Tiflov (1934) et *in* Hopkins et Rothschild (1956), la femelle de la nouvelle forme ne semble pas pouvoir être distinguée de celle de la forme nominale.

Ctenophthalmus (Paractenophthalmus) dolichus kurdensis ssp. n.

La nouvelle sous-espèce est très proche morphologiquement de *Ct. d. ustjurt* Ioff 1940, qui est elle-même très proche de la forme nominale. Récoltée au Kurdistan iranien, elle semble bien isolée

©Soc.pathol.
exo

géographiquement puisque aucune forme de *Ct. dolichus* n'a été signalée jusqu'à présent, à notre connaissance, dans les régions situées à l'ouest de la Volga et de la Mer Caspienne ainsi qu'au sud de celle-ci. On voit sur la carte de répartition de *Ct. dolichus* (fig. 7) que la forme géographiquement la plus proche de la nouvelle sous-espèce est *Ct. d. bair* Ioff 1940 existant en Turkménie, au Kopet-Dag,



Fig. 7. — Répartition géographique des sous-espèces de *Ctenophthalmus dolichus* : 1. *Ct. d. dolichus*, 2. *Ct. d. ustjurt*, 3. *Ct. d. bair*, 4. *Ct. d. idae*, 5. *Ct. d. kysyl*, 6. *Ct. d. quadrinus*, 7. *Ct. d. ursat*, 8. *Ct. d. kurdensis* ssp. n.

le long de la frontière iranienne. Au pied méridional de l'Elbourz, aux environs de Téhéran, nous n'avons rencontré jusqu'à présent aucune forme de *Ct. dolichus* au cours de nombreuses captures de mérions et creusements de terriers. Nous donnons ci-dessous, en résumé, la répartition géographique et les caractéristiques morphologiques essentielles des 8 sous-espèces de *Ct. dolichus* actuellement décrites.

©Soc.pathol.
exo

1. *Ct. d. dolichus* Rothschild 1913. Vallée du cours moyen du fleuve Ili au Kazakstan et région du lac Issik-Koul en Kirghizie. Morphologiquement, lobe L 2 du processus fixe du clasper mâle, digitiforme typique que l'on rencontre également chez *Ct. ustjurt*, *quadrinus* et *kysyl* ; apex du 8e sternite mâle faiblement pointu.

2. *Ct. d. ustjurt* Ioff 1940. Kazakstan : Oust-Ourt et le long de la côte nord-est de la Mer Caspienne jusqu'à Gourev à l'embouchure de l'Oural ; également quelques points de récoltes entre les embouchures de l'Oural et de la Volga. Morphologiquement caractérisée par l'apex du 8e sternite mâle fortement pointu.

3. *Ct. d. bair* Ioff 1940. Régions d'Achkhabad et de Serahs au Kopet-Dagh en Turkménie. L 2 du processus fixe épaissi mais non raccourci ; apex du 8e sternite mâle faiblement pointu ou arrondi.

4. *Ct. d. idae* Ioff 1940. Kara-Koum en Turkménie et Kara-Kalpak en Ouzbékistan. L 2 du processus fixe épaissi et raccourci ; branche distale du 9e sternite mâle raccourcie et apex du 8e sternite mâle faiblement pointu ou arrondi.

5. *Ct. d. kysyl* Ioff 1953. Steppes du Kizil-Koum central en Ouzbékistan. Branche distale du 9e sternite mâle courte et apex du 8e sternite faiblement pointu ou arrondi.

6. *Ct. d. quadrinus* Ioff 1953. Régions de Djamboul au Kazakstan et de Narine en Kirghizie. Caractérisée par 4 paires de soies latérales au dernier article tarsal de la patte postérieure ; apex du 8e sternite mâle faiblement pointu.

7. *Ct. d. ursat* Ioff 1953. Région d'Oursatevskaïa en Ouzbékistan. L 2 du processus fixe plus étroit ; branche distale du 9e sternite mâle plus longue ; apex du 8e sternite mâle faiblement pointu ou arrondi.

8. *Ct. d. kurdensis* ssp. n. Kurdistan iranien. L 2 du processus fixe légèrement plus large à la base et à bord dorsal généralement plus convexe que dans la forme typique ; apex du 8e sternite mâle habituellement fortement pointu.

Matériel de description. — Mâle holotype et 96 ♂ paratypes ; femelle allotype et 134 ♀ paratypes, récoltés par nous-même, en octobre-novembre 1961, en mai 1961 et 1962, à Akinlou, province de Hamadan au Kurdistan iranien, principalement sur *Meriones libycus* Lichtenstein 1823 et dans ses terriers localisés dans des terrains sablonneux. Sur les pentes pierreuses, nous avons récolté un petit nombre de spécimens sur *M. persicus* (Blanford) 1875 et de ses litières. Enfin, nous avons récolté quelques rares spécimens sur *M. vinogradovi* Heptner 1931 et de ses terriers localisés dans la

©Soc.pathol.
exo

terre argileuse des hauts plateaux. L'holo- et l'allotype sont déposés dans la collection de l'Institut Pasteur, Paris.

Description : la nouvelle sous-espèce a les caractères habituels pour l'espèce, en particulier 3 paires de soies latérales au dernier article tarsal de la patte postérieure. Les soies longues du 2e article tarsal de cette patte, comme sur la figure 8, A et B.

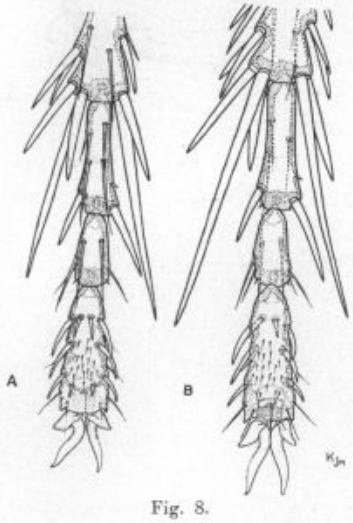


Fig. 8.

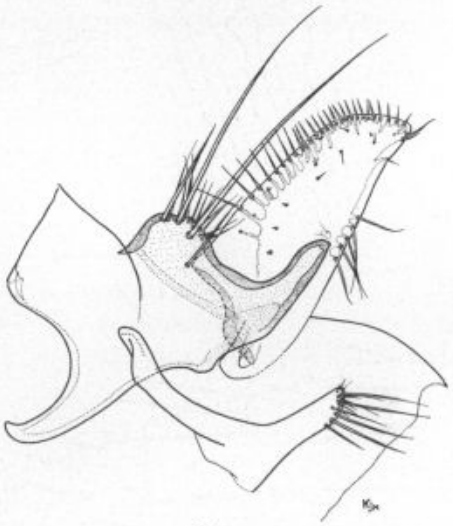


Fig. 9.

Fig. 8. — *Ct. d. kurdensis* ssp. n. Extrémité du tarse de la patte postérieure. A, du mâle (paratype) ; B, de la femelle (paratype).

Fig. 9. — *Ct. d. kurdensis* ssp. n. Mâle holotype, clasper, 9e sternite et apex du 8e sternite.

Mâle : le lobe L 2 du processus fixe du clasper a un aspect un peu plus massif que celui de *Ct. d. ustjurt*, à juger d'après les figures données pour cette forme par Ioff (1940), Ioff et Tiflov (1954) et Ioff et Bondar (1956) : la base du lobe L 2 apparaît plus évasée et le sinus formé par le bord du processus fixe entre les sommets des lobes L 1 et L 2 est en conséquence moins profond. En outre, le bord dorsal du lobe L 2 forme habituellement dans sa moitié distale, une convexité apparente (fig. 9 et 10, A)



Fig. 10 A-C. — *Ct. d. kurdensis* ssp. n. Variations de la protubérance du processus fixe du clasper mâle.

quelquefois réduite (fig. 10, B et C). L'apex du 8e sternite est généralement fortement pointu (fig. 9 et 11, A, B et C) ; pourtant dans 23 0/0 de nos

©Soc.pathol.
exo

spécimens, cet apex est en pointe émoussée comme sur la figure 11, de D à G. Le 9e sternite ne semble pas pouvoir être distingué de celui de *Ct. d. ustjurt* et probablement de celui de la forme nominale. Le phallosome (fig. 12) n'a pas encore été représenté, à notre connaissance, pour aucune des autres sous-espèces.



Fig. 11.

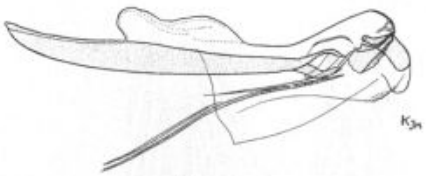


Fig. 12.

Fig. 11 A-G. — *Ct. d. kurdensis* ssp. n.
Variations de l'angle apical du 8e sternite mâle.

Fig. 12. — *Ct. d. kurdensis* ssp. n. Phallosome (holotype).

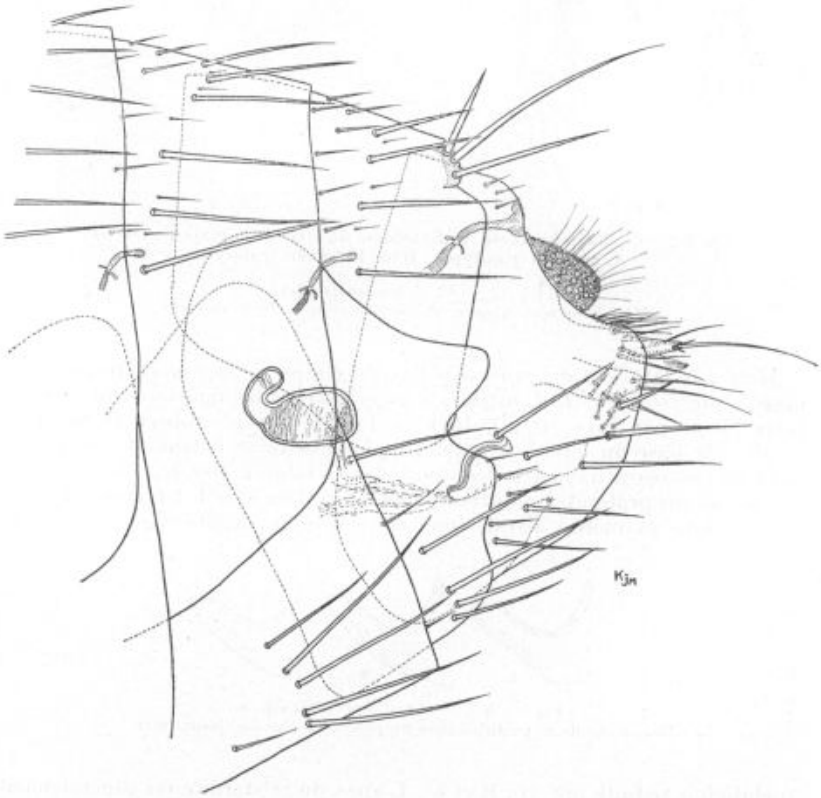


Fig. 13. — *Ct. d. kurdensis* ssp. n. Terminalia de l'allotype.

©Soc.pathol.
exo

Femelle (fig. 13) : les terminalia des femelles des différentes formes ne semblent pas pouvoir être distingués. Le bord apical du 7e sternite a été figuré par Rothschild (1913) pour *Ct. d. dolichus*, par Ioff et Tiflov (1954) pour *Ct. d. ustjurt* et par Ioff (1940) pour *Ct. d. bair ;* la spermathèque figure sur ces deux dernières représentations. Le *ductus bursae* (fig. 13) n'a pas encore été figuré, à notre connaissance.

Longueur : mâle, 2 mm. 3 ; femelle, 2 mm. 6 environ.

Remerciements. — Nous devons nos remerciements à tous ceux que nous avons déjà cités à cet égard dans la première communication. Nous remercierons particulièrement notre collègue et ami Y. Karimi qui a été le chef des missions de l'Institut Pasteur de l'Iran au cours desquelles nous avons pu récolter les nouvelles espèces de puces décrites plus haut. Notre gratitude s'adresse également à MM. les Docteurs F. G. A. M. Smit et Ch. Mofidi grâce auxquels nous avons pu disposer pour l'étude comparative, d'un spécimen mâle de *Ch. tr. trichosa* provenant de la collection Rothschild au British Museum.

Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran,
O. R. S. T. O. M.
et Coopération Technique Internationale, Paris.

Bibliographie

Hopkins (G. H. E.) et Rothschild (M.). — An illustrated catalogue of the Rothschild collection of fleas in the British Museum, vol. 2. The trustees of the British Museum. London, 1956.

Ioff (I. G.). — Au sujet de quelques espèces de puces *(Aphaniptera)* nouvelles ou peu connues. *Parasit. Sbornik Zool. AN SSR*, 1940, **7**, 210-229 *(en russe)*.

Ioff (I. G.) et Bondar (E. P.). — Les puces de Turkménie. *Trud. N. I. protivochumn. inst. Kavkaz i Zakavkazia*, 1956, **1**, 29-118 *(en russe)*.

Ioff (I. G.), Guerchkovitch (N. L.) et al. — Nouvelles espèces de puces *(Suctoria-Aphaniptera)*. Communication III. *Med. Parasit. i Parasit. Bolezni* (Moskva), 1953, **22** (5), 460-465 *(en russe)*.

Ioff (I. G.) et Tiflov (V. E.). — Zur Kenntnis der Flöhe Russlands, insbesondere der Gattung *Stenoponia* J. et R., *Coptopsylla* J. et R. und *Chaetopsylla* Koh. *Zeitschr. f. Parasitenk.*, 1934, **7**, 363-391.

Ioff (I. G.) et Tiflov (V. E.). — Manuel de détermination des *Aphaniptera* de l'U. R. S. S. du Sud-Est. Stavropol, 1954 *(en russe)*.

Rothschild (N. C.). — Five new *Siphonaptera* from asiatic Russia collected by W. Rückbeil. *Ann. Mag. Nat. Hist.*, 1913, **12**, 538-546.

©Soc.pathol.
exo

NOUVELLES PUCES *(INSECTA, SIPHONAPTERA)* DE L'IRAN

(Troisième communication)

Par J. M. KLEIN (*)

Paradoxopsyllus grenieri sp. n.

Matériel de description. — Mâle holotype et 1 ♂ paratype, femelle allotype et 17 ♀ paratypes récoltés à Akinlou, Province de Hamadan, en novembre 1960 sur *Meriones persicus* (Blanford 1875) par le docteur M. Chamsa. Dans la même région, nous avons récolté nous-même, 1 ♀ paratype dans les galeries d'un terrier de *M. persicus*, le 24 avril 1961, 1 ♂ paratype sur *M. vinogradovi* Heptner 1931, le 25 avril 1962 et 1 ♀ paratype dans la litière de cet hôte, le 2 mai 1962. L'holo- et l'allotype sont déposés dans la collection de l'Institut Pasteur, Paris (Laboratoire P. Grenier).

Description : **Tête** (fig. 1) : tubercule frontal présent. Rangée frontale de 3-4 soies chez le mâle, de 2-3 soies chez la femelle. Rangée oculaire de

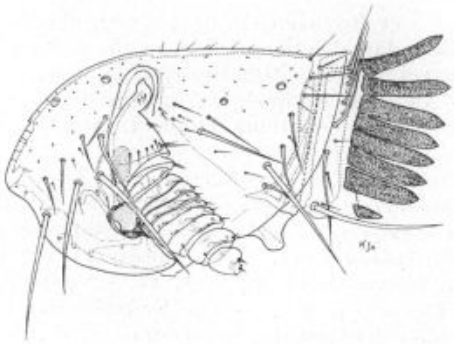


Fig. 1. — *P. grenieri* sp. n. Tête et pronotum (holotype).

3 soies fortes dans les deux sexes ; chez le mâle, une soie supplémentaire est insérée près du bord de la fossette antennaire, un peu au-dessous de la soie frontale supérieure. Œil bien développé mais relativement peu sclérifié avec un sinus antérieur échancrant l'œil plus ou moins fortement. Palpes labiaux atteignant approximativement l'apex de la coxa de la patte

(*) Séance du 13 mars 1963.

©Soc.pathol.
exo

antérieure. Soies de la région occipitale disposés selon la formule 0 (1) — 2 ; le long du bord occipital postérieur, on compte 6 à 8 soies.

Thorax : cténidie pronotale de 16-20 épines dont les plus grandes sont plus longues que le pronotum ; en avant d'elle, une rangée de 6-7 soies de chaque côté. Mésonotum avec une rangée principale de 5-6 soies et 2-4 pseudosetae distales. Métanotum avec une rangée principale de 6 soies et 2 épines marginales, de chaque côté. Métépimeron avec généralement 7 soies.

Abdomen : la rangée principale est de 4-6 soies sur T I, de 5-8 sur T II-VI, de 6 chez le mâle et de 4 chez la femelle sur T VII ; les tergites I et II portent une épine marginale de chaque côté. Sur les tergites II-VII chez le mâle et II à VI seulement chez la femelle, une soie de la rangée principale a son insertion au-dessous du niveau du stigmate ; celui-ci a, au niveau de ces tergites, approximativement la taille d'une fossette d'insertion d'une soie de rangée principale. Chez le mâle, 2 soies antépygidiales dont la supérieure a environ le tiers ou le quart de la longueur de l'inférieure ; chez la femelle, 3 soies antépygidiales dont la supérieure, la plus courte, a environ le tiers de la longueur de la moyenne ; la soie inférieure est un peu moins longue que la moyenne et peut être double comme c'est le cas, unilatéralement chez l'allotype (fig. 5). Chez le mâle, 1 soie latéro-ventrale sur S II, 3-4 soies sur S III-VII ; chez la femelle, 1-2 soies latéro-ventrales sur S II, 4 soies sur S III-VI et 5-6 soies sur S VII.

Patte postérieure : sur la face externe du fémur, une rangée de 3-5 soies chez le mâle, de 5-6 chez la femelle ; sur sa face interne, une rangée de 5-6 soies. Les 2 soies longues de l'apex du 2e article tarsal atteignent ou dépassent le milieu ou même les 3/4 du 5e article (fig. 2).

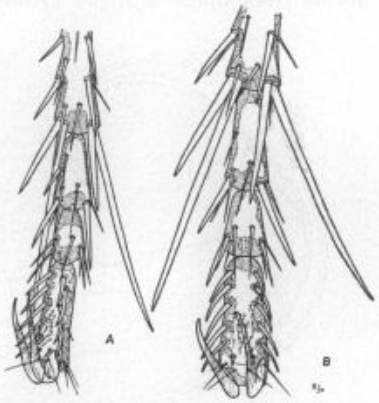


Fig. 2. — *P. grenieri* sp. n. Extrémité du tarse de la patte postérieure. A, mâle (holotype) ; B, femelle (paratype).

Segments modifiés. — *Mâle* (fig. 3) : le 8e tergite a un contour régulièrement arrondi et porte 2 soies fortes sur son bord dorsal, 2-3 autres sur sa face externe. Le bord apical du 8e sternite a une sinuosité faible. Clasper : le manubrium est relativement long et fin ; le processus fixe porte 4-5 soies à son apex, une forte soie acétabulaire approximativement au milieu de son bord postérieur et 1-2 soies relativement faibles à l'angle postéro-ventral.

©Soc.pathol.
exo

Le digitoïde est de forme ovalaire, à sommet faiblement anguleux ; sur son bord antérieur, l'angulation est située au-dessous du milieu de ce bord, le rapport des deux portions ainsi délimitées étant de 1,42-1,58 : 1 ; chétotaxie du digitoïde comme sur la figure 3. Sternite IX : la dilatation de la portion médiane de la branche distale est de largeur faible ; elle porte sur

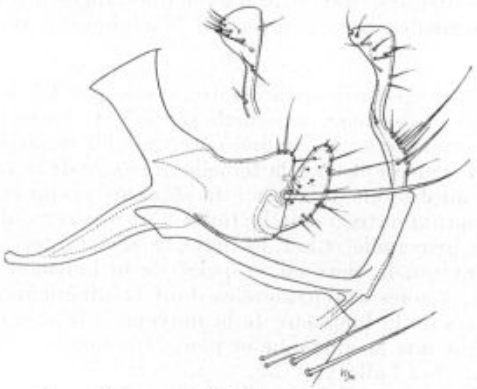


Fig. 3. — *P. grenieri* sp. n. Mâle holotype : clasper et sternite IX.

le bord postérieur 2-3 soies fortes dont la plus distale est la plus longue, et en outre, 4-7 soies fines éparses sur la dilatation. Le lobe apical est de forme triangulaire à angles arrondis. Phallosome, comme sur la figure 4.

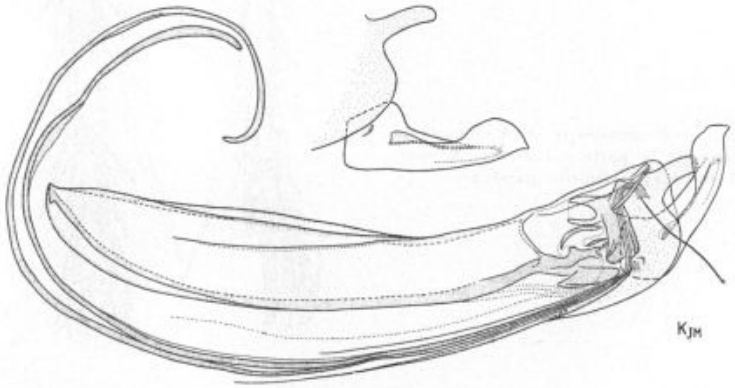


Fig. 4. — *P. grenieri* sp. n. Phallosome (paratype).

Femelle (fig. 5) : le bord apical du 7e sternite forme une faible proéminence dans sa partie inférieure au-dessous de laquelle le bord est droit ou légèrement onduleux ; les variations observées sont représentées figure 6. Spermathèque, comme sur la figure 5. La portion sclérifiée du *ductus bursae* est relativement longue et ses incurvations sont remarquablement faibles. Le bord antérieur du stigmate du 8e tergite forme une proéminence

©Soc.pathol.
exo

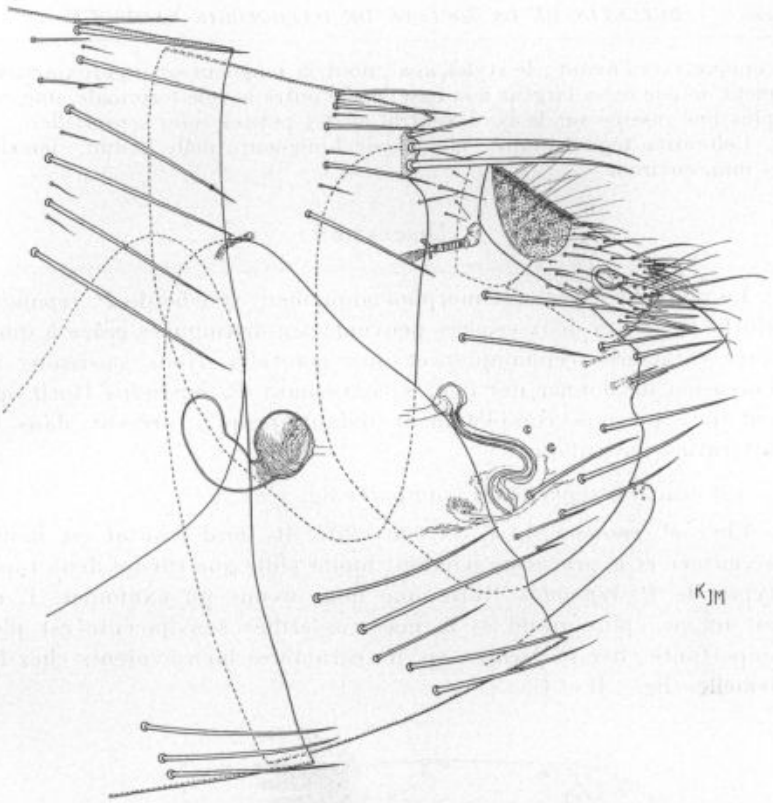


Fig. 5. — *P. grenieri* sp. n.
Terminalia de l'allotype.

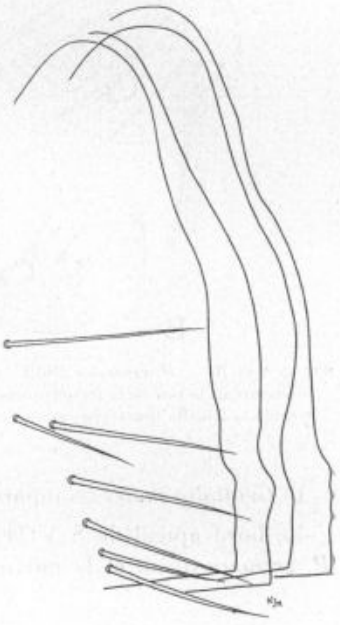


Fig. 6. — *P. grenieri* sp. n. Variations du bord apical du sternite VII chez les femelles (paratypes).

©Soc.pathol.
exo

conique vers l'avant ; le stylet anal, dont la longueur est approximativement double de sa largeur à la base, porte outre la soie terminale, une soie plus fine insérée sur le bord ventral et 2-3 petites soies sensorielles.

Coloration tégumentaire : jaune clair. Longueur : mâle, 2 mm. ; femelle, 3 mm. environ.

Discussion

La nouvelle espèce est morphologiquement proche de *P. repandus* Roth. 1913. Les deux espèces peuvent être distinguées grâce à quelques caractères céphaliques et aux genitalia. Nous saisissons ici l'occasion de donner des figures concernant *P. repandus* Roth. qui ont fait presque complètement défaut jusqu'à présent dans la littérature scientifique.

a) *Caractères céphaliques* (comparer fig. 1 et 7) :

Chez *P. grenieri* sp. n. la convexité du bord frontal est moins accentuée et le processus génal est moins effilé que sur les deux topotypes de *P. repandus* Roth. que nous avons pu examiner. L'œil est un peu plus grand et la masse sclérifiée sous-jacente est plus importante chez *P. grenieri* sp. n., caractères bien évidents chez les femelles (fig. 7 B et C).

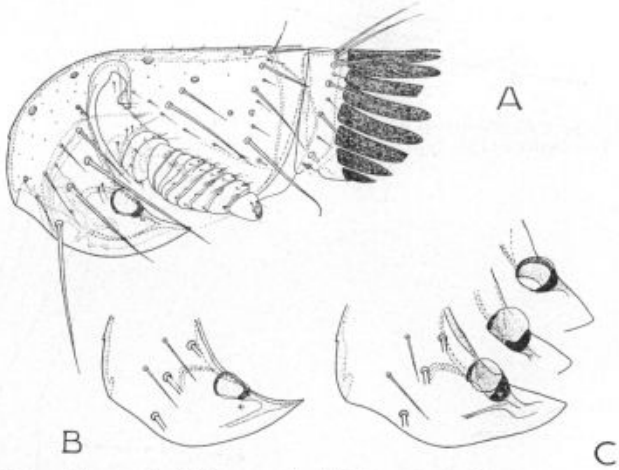


Fig. 7 A et B. — *P. repandus* Roth. 1913. A. Mâle (topotype), tête et pronotum ; B. Partie inférieure de la tête de la femelle (topotype) ; fig. 7 C. *P. grenieri* sp. n. Partie inférieure de la tête de la femelle (paratype) et variations de l'œil chez la femelle.

b) *Genitalia mâles* (comparer fig. 3, 4 et 8) :

Le bord apical de S VIII présente une sinuosité plus faible chez *P. grenieri* sp. n. et la partie apico-ventrale du sternite, qui se pro-

©Soc.pathol.
exo

longe vers l'arrière est plus large que chez *P. repandus* Roth. Au niveau du 9e sternite, la portion médiane dilatée de la branche distale apparaît un peu moins renflée chez *P. grenieri* sp. n. et le lobe apical de la branche distale est un peu moins large distalement ; l'angle antérieur de ce lobe est plus étiré vers l'avant chez *P. repandus* Roth. Sur le digitoïde, les soies de la moitié inférieure du bord postérieur sont au nombre de 4-5 chez *P. grenieri* sp. n. et de 2 seulement sur notre spécimen de *P. repandus* Roth. Le lobe latéral de la partie antérieure du phallosome est plus court chez *P. grenieri* sp. n. et pratiquement droit ; chez *P. repandus* Roth. sa plus grande longueur s'accompagne d'une incurvation vers le bas à l'apex.

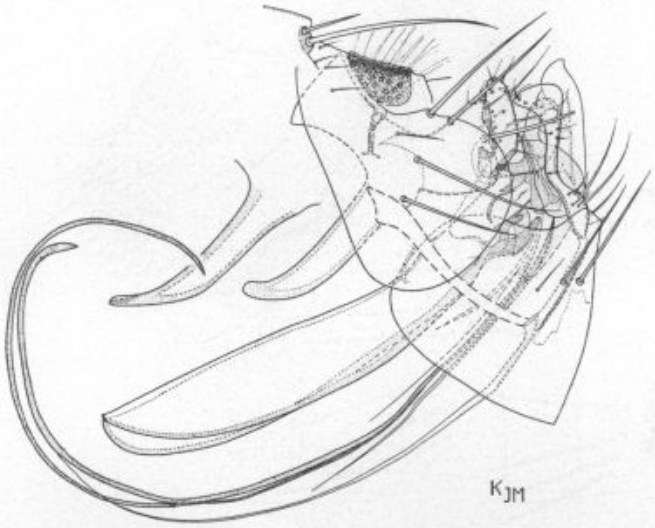


Fig. 8. — *P. repandus* Roth. 1913. Mâle (topotype), genitalia.

c) *Genitalia femelles* (comparer fig. 5 et 9) :

Les incurvations du *ductus bursae* sont faibles chez *P. grenieri* sp. n. comparées à celles de *P. repandus* Roth. Le bord apical du 7e sternite et celui du 8e tergite présentent dans les 2 espèces des différences qui ne pourront être précisées qu'à l'examen d'un plus grand nombre de spécimens. Nous noterons encore, chez *P. grenieri* sp. n. la plus grande taille du stigmate du 8e tergite et la plus grande longueur du stylet anal ; le rapport de la longueur du stylet anal à celle du 4e article tarsal de la patte postérieure varie de 0,83 à 1,16 chez *P. grenieri* sp. n. alors qu'il est de 0,65 sur le spécimen de *P. repandus* Roth. dont nous disposons.

©Soc.pathol.
exo

Taille des topotypes de *P. repandus* Roth. : mâle, 1 mm. 9 ; femelle, 2 mm. 8 environ.

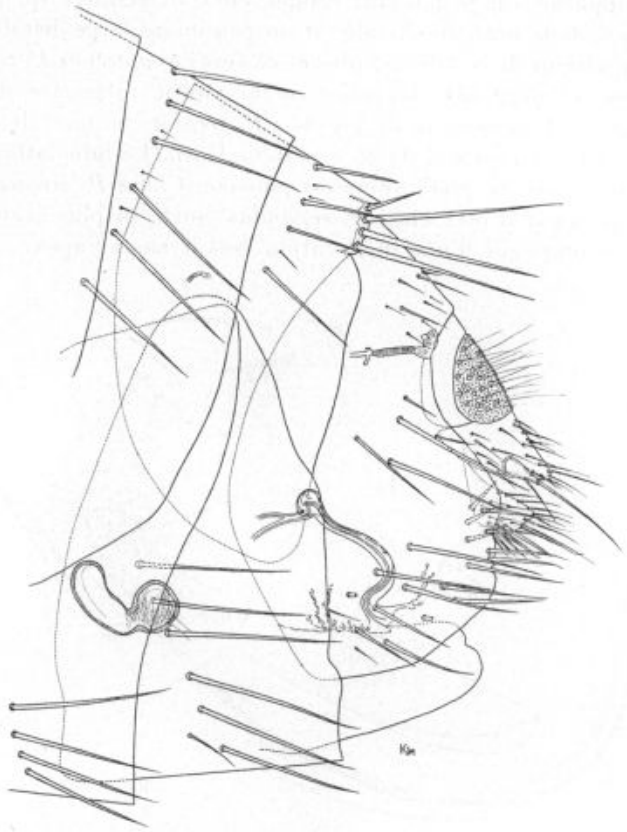


Fig. 9. — *P. repandus* Roth. 1913. Terminalia de la femelle (topotype).

La nouvelle espèce est dédiée en hommage et reconnaissance à M. le docteur P. Grenier, Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris et Chef de la Section d'Entomologie médicale à l'O. R. S. T. O. M.

Neopsylla teratura rhagesa ssp. n.

Matériel de description. — Mâle holotype et 1 ♂ paratype, femelle allotype et 1 ♀ paratype, récoltés le 13 janvier 1953 sur *Cricetulus migratorius* Pallas 1773, au bazar de Téhéran par les équipes de l'Institut Pasteur de l'Iran. L'holo- et l'allotype sont déposés dans la collection de l'Institut Pasteur, Paris.

©Soc.pathol.
exo

Description : **Tête :** rangée frontale de 4-5 soies, rangée oculaire de 3-4 soies, rangées occipitales antérieure et postérieure de 6-8 et 7-8 soies respectivement ; 8-9 soies le long du bord postérieur de la tête. L'apex des palpes labiaux dépasse un peu le milieu de la coxa de la patte antérieure.

Thorax : le peigne pronotal est de 18-20 épines dont les plus longues sont légèrement plus longues que le pronotum chez le mâle (45/43) et un peu plus courtes que lui chez la femelle (50/52) ; sur le pronotum la rangée principale est de 7-9 soies et la rangée antérieure, de 1-6 soies chez le mâle de chaque côté (holotype, 1-2 ; paratype, 6-3) et de 0-4 soies chez la femelle (allotype, 0-0 ; paratype, 4-3). Mésonotum : rangée principale de 7-8 soies ; 2-3 pseudosetae distales. Métanotum, 8-9 soies dans la rangée principale. Métépimeron, 12-15 soies.

Abdomen : la rangée principale comporte 6-9 soies sur T I, 8-12 soies sur T II-VI, 9-10 soies chez le mâle et 5-7 chez la femelle sur T VII ; une soie de cette rangée est infrastigmatique sur T II-VII (sauf sur T VII bilatéralement chez la femelle allotype). Les tergites I-V chez le mâle et T I-III ou IV chez la femelle portent 1 ou 2 (0-3) spinelets apicaux de chaque côté ; on en compte au total 7-8 de chaque côté chez le mâle et 4-7 chez la femelle. Dans les deux sexes, 3 soies antépygidiales dont la moyenne, la plus longue, a le double de la longueur de la soie inférieure ; la soie supérieure a environ la moitié ou les 3/4 de la longueur de la soie inférieure ; chez le mâle paratype, unilatéralement 4 soies antépygidiales, la supérieure étant double. Les soies principales sur les sternites abdominaux sont au nombre de 1 sur S II, de 3-6 sur S III-VII ; le striarium est bien développé sur S II.

Patte postérieure : sur la face interne de la coxa, le long du bord antérieur, une trentaine de soies fines ; sur la face externe du fémur, 1-2 soies à proximité de la base et 2-3 sub-apicales ventrales ; sur la face interne du fémur 2 soies à proximité de la base et 1 sub-apicale. Les soies externes du bord dorsal du tibia, à l'exclusion de la soie apicale, forment un faux-peigne de 7 soies. La soie apicale la plus longue du 2e article tarsal atteint approximativement l'apex du 3e article dont la plus longue soie apicale atteint la base ou le premier tiers du 5e article ; on compte 14-17 petites soies sur le champ plantaire du 5e article.

Segments modifiés. — *Mâle* : forme et ornementation du sternite VIII comme sur la figure 11 ; les soies apicales les plus longues ont un peu plus de la moitié de la longueur du sternite lui-même. Clasper (fig. 10) : le manubrium est relativement large dans sa partie apicale ; le processus fixe en 2 lobes, comme dans la forme nominale : L 1 porte sur sa face externe 4-5 soies fortes et une vingtaine de soies plus fines ; sur sa face interne, près du bord dorsal, une touffe de fines soies. L 2, d'aspect globuleux porte sur son bord apical 20-24 soies fines et 2-3 sur sa face externe à proximité de ce bord ; sur sa face interne, dans sa partie antéro-dorsale, une vingtaine de petites soies. Forme, ornementation et structure du digitoïde, comme sur la figure 10. Sternite IX (fig. 11) : branche distale à 2 rangées d'épines dont l'externe comprend 7 fortes épines proximales recourbées en dedans et vers l'avant et 4-5 soies distales relativement fines ; la rangée interne comprend 10-11 épines droites dont la taille est décroissante en allant vers l'apex du sternite. Phallosome comme sur la figure 10.

©Soc.pathol.
exo

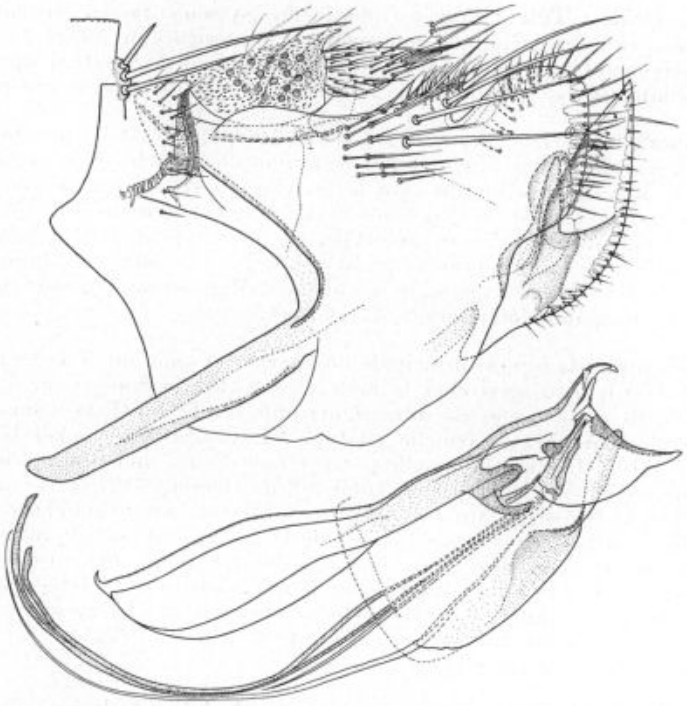


Fig. 10. — *N. t. rhagesa* ssp. n. Mâle holotype, clasper et phallosome.

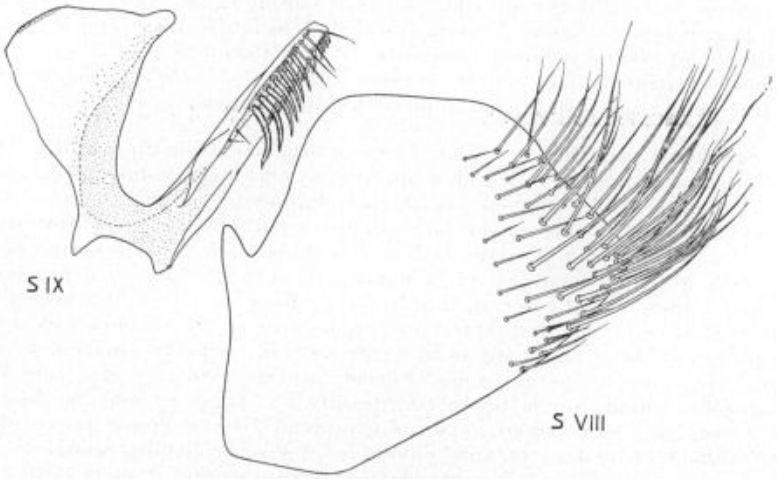


Fig. 11. — *N. t. rhagesa* ssp. n.
Mâle holotype ; *à gauche*, sternite IX ; *à droite*, sternite VIII.

©Soc.pathol.
exo

Femelle (fig. 12) : le lobe formé par l'angulation du bord apical du sternite VII est bien marqué ; au-dessous le bord apical est nettement concave. Le stigmate du 8e tergite est de taille relativement grande ;

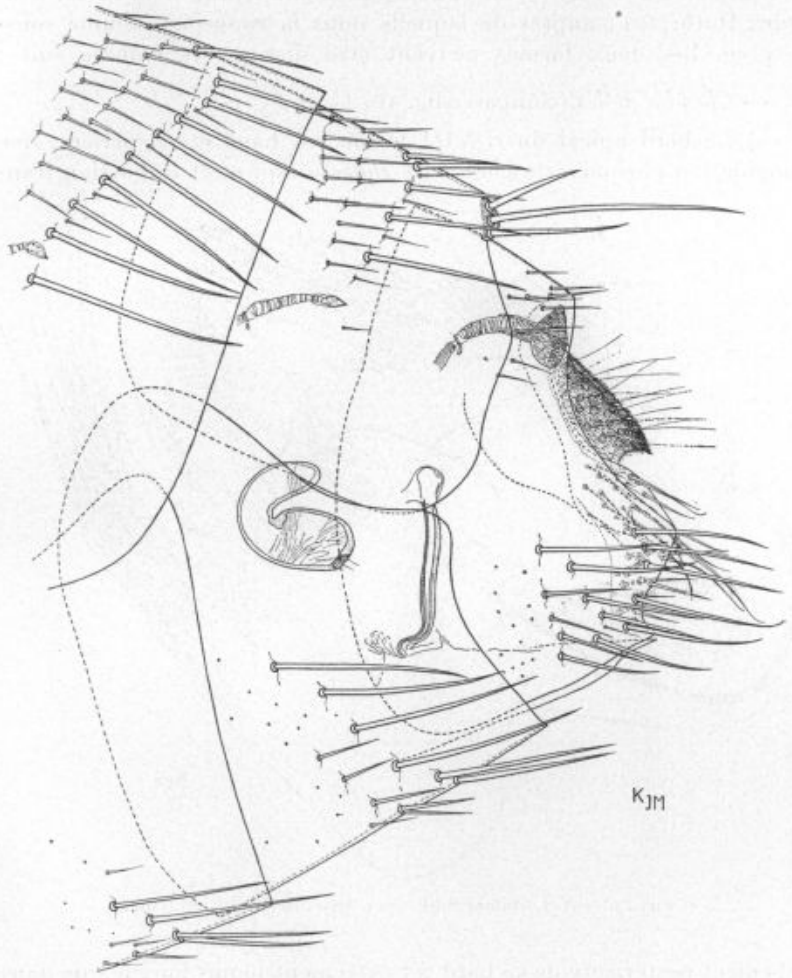


Fig. 12. — *N. t. rhagesa* ssp. n. Terminalia de l'allotype.

6-8 petites soies sont insérées au-dessus de son niveau et 2-4 au-dessous. L'encoche du bord ventral à l'apex du S VIII est très faible. Le sensilium présente un bord dorsal pratiquement droit et un apex nettement pointu.

Spermathèque et *ductus bursae* comme sur la figure 12.

Longueurs : mâle, 2 mm. 5 ; femelle, 2 mm. 8 environ.

©Soc.pathol.
exo

Discussion

La nouvelle forme est morphologiquement très proche de *N. teratura* Roth. 1913 auprès de laquelle nous la rangeons comme sous-espèce. Les deux formes peuvent être distinguées comme suit :

— *Chez les mâles* (comparer fig. 10, 11 et 13) :

a) Le bord apical du S VIII forme, en haut et en arrière, une angulation plus ouverte chez *N. t. rhagesa* ssp. n. et la portion fran-

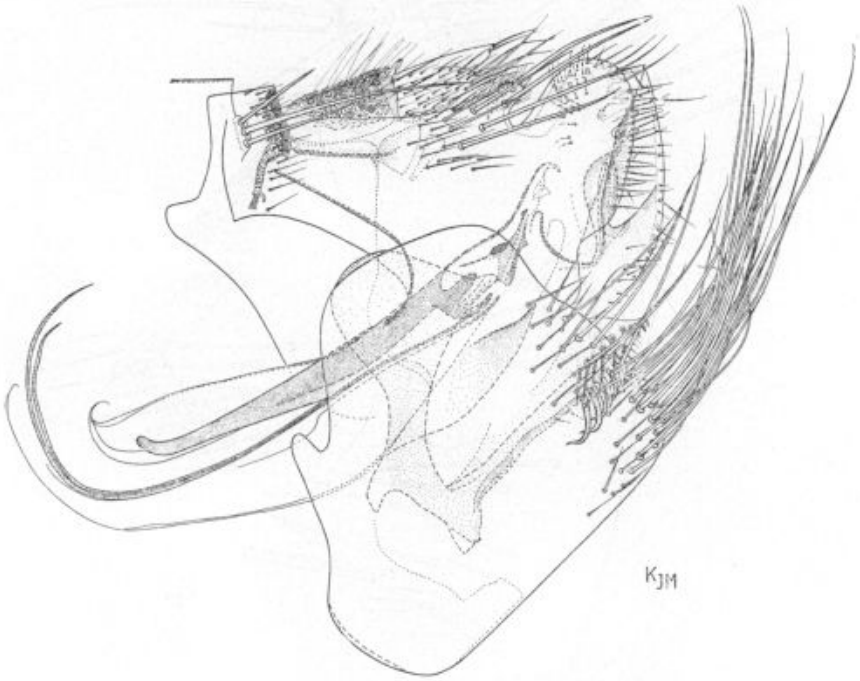


Fig. 13. — *N. t. teratura* Roth. 1913. Mâle (topotype), genitalia.

chement postérieure de ce bord est nettement moins longue que dans la forme nominale ; les soies les plus longues à l'apex de ce sternite ont un peu plus de la moitié de la longueur du sternite alors que celles de *N. t. teratura* Roth. 1913 ont la même longueur que le sternite ou légèrement plus.

b) Le manubrium du clasper apparaît plus large dans sa partie apicale que dans la forme nominale.

c) Sur la face externe du digitoïde, un peu au-dessous du niveau de l'acétabulum, le bord transversal est faiblement oblique chez

©Soc.pathol.
exo

N. t. rhagesa ssp. n. et forme en dedans un angle presque droit alors que dans la forme nominale ce bord est plus fortement oblique et s'incurve régulièrement en dedans. Au-dessous du bord transversal, on distingue chez *N. t. rhagesa* ssp. n. un renforcement chitineux longitudinal médian, inexistant dans la forme nominale.

Les différences que l'on observe dans la forme de l'apex de la branche distale de S IX ainsi que dans l'incurvation des épines de la rangée externe sur ce sternite peuvent être dues aux montages.

— *Chez les femelles* (comparer fig. 12 et fig. 312 *in* Hopkins et Rothschild, 1962) : nos 2 spécimens femelles de *N. t. rhagesa* ssp. n. ont un sensilium nettement pointu à l'apex alors que celui de *N. t. teratura* Roth. est fortement convexe à l'arrière. Notons que sur les 2 topotypes de *N. t. teratura* Roth. dont nous disposons, le peigne pronotal est de 18-19 épines dont les plus longues chez le mâle sont nettement plus longues que le pronotum (42/37) et légèrement plus courtes que lui chez la femelle (47/49) ; la rangée antérieure sur le pronotum comprend 5 soies de chaque côté chez le mâle et 3-7 soies chez la femelle. Par conséquent, dans les deux sous-espèces, le nombre d'épines pronotales et leur longueur par rapport à celle du pronotum sont identiques et la rangée antérieure de soies est généralement incomplète (0-7 soies).

Remerciements. — Nous devons nos remerciements à tous ceux que nous avons déjà cités à cet égard dans notre première communication. Notre gratitude va particulièrement à M. le docteur M. Chamsa qui nous a confié certains des spécimens décrits ci-dessus et à M. le docteur F. G. A. M. Smit qui a bien voulu mettre à notre disposition des topotypes de *P. repandus* Roth. et *N. t. teratura* Roth. ainsi que nous prodiguer ses conseils.

Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran,
O. R. S. T. O. M.
et Coopération Technique Internationale, Paris.

Bibliographie

Hopkins (G. H. E.) et Rothschild (M.). — An illustrated catalogue of the Rothschild collection of fleas *(Siphonatera)* in the British Museum. *The trustees of the British Museum London*, 1962, III, 169-171.

Rothschild (N. C.). — Five new *Siphonaptera* from asiatic Russia, collected by W. Rückbeil. *Ann. Mag. Nat. Hist.*, 1913, **12**, sér. 8, 540-544.

page 296 sur 1353

©Soc.pathol.
exo

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE

SÉANCE DU 28 JANVIER 1963

SÉANCE CHIRURGICALE

Présentation de malades.

— *Ostéomes des Maxillaires. Présentation de 2 cas*, par JEAN REYNAUD.

Communications.

— *Tactique opératoire actuelle dans les ulcères cancérisés de jambe*, par X. SÉRAFINO et P. A. MENYE.

— *Discussion du mécanisme pathogénique d'un décès post-opératoire après opération de Duhamel pour maladie de Hirschsprung*, par X. SÉRAFINO, C. QUÉNUM et G. SÉRAFINO.

— *Sur un nouveau cas de bilharziose du col utérin à forme pseudo-tumorale*, par X. SÉRAFINO, B. DIOUF et PH. BRETON.

— *Grossesse après hystéropexie type Doleris*, par R. LE CANNELIER et P. BOURGOIN.

— *Aménorrhée primaire par synéchie spontanée de la cavité utérine : syndrome de Netter et Musset* (à propos d'un cas), par R. LE CANNELIER, P. BOURGOIN et B. DIOP.

— *Deux cas de cancer du conduit auditif externe et de l'oreille moyenne*, par DIOP, LAMINE, A. CAYRET et J. TESTU.

©Soc.pathol.
exo

— *Anurie post-opératoire réflexe, guérison*, par G. Sérafino.

— *Staphylococcémie aiguë chez un diabétique âgé ayant présenté une urée sanguine élevée*, par G. Sérafino et A. Diop.

— *A propos d'un cas de lymphangiome kystique cervical, localisation exceptionnellement haute et déformation mandibulaire*, par P. Nosny, G. Clément, B. Courson, G. Grappin et A. Crayret.

— *Un cas de perforation de l'iléon chez un schizophrène, par ingestion massive d'objets métalliques*, par M. M. E. Benoist et J. Zwingelstein (Travail effectué à la clinique de Neuro-Psychiatrie du Centre Hospitalier de Fann sous la direction de M. le Professeur Henri Collomb).

SÉANCE DU 4 FÉVRIER 1963

— *Intérêt de l'épreuve thérapeutique de Gutmann, illustré par une observation de faux cancer gastrique*, par L. Cave, M. Louvain et J. Feral.

— *Les incidents et accidents du traitement de la trypanosomiase par le Mel W* (à propos de 38 cas), par H. Collomb, J. Wzingelstein, H. Ayats et I. Seek (résumé non parvenu).

— *Considérations radiologiques et pathogéniques sur les lésions artérielles dans la lèpre. A propos de 8 artériographies*, par J. Basset, L. Cave, P. Menye et I. Faye.

— *Considérations générales sur le tétanos à Dakar. A propos de 444 observations*, par M. Armengaud, I. Diop Mar, A. Sanakho et M. Louvain.

— *La ponction-biopsie du foie. Étude analytique à propos de 3.000 examens*, par M. Payet, P. Pené, R. Camain, M. Sankale, M. Moulanier, J. P. Ancelle et M. Louvain (résumé non parvenu).

©Soc.pathol.
exo

— *Hallucinations complexes olfacto-gustatives de tonalité agréable, provoquées par un méningiome frontal*, par B. Courson, J. Bert et L. Avramov.

— *Un foyer de brucellose humaine au Sénégal (Région de Diourbel). A propos de deux observations de malades hospitalisés et d'une enquête épidémiologique effectuée à leur village*, par M. Armengaud, M. Guérin, J. J. Bourgoin, I. Diop Mar, L. Chambon et J. Cadillon (de l'Institut Pasteur), Chambron (au Service d'Élevage).

SÉANCE DU 4 MARS 1963

— *Une condition inattendue d'explosion anesthésique*, par S. N'D. Gueye.

— *Réflexions sur deux cas de tétanos pithiatiques*, par H. Collomb, H. Ayats et J. Zwingelstein.

— *Solutions anciennes de Nesdonal à Dakar (expérimentation et clinique, intérêt pratique)*, par O. Sylla et S. N'D. Gueye.

— *Dislocation atloïdo-axoïdienne et maladie de Bouillaud*, par B. Courson, L. M. Hubert, Y. Philippe et A. Cayret.

— *Utilisation du succinate sodique de réhydroxypregnandion* (1) *dans deux cas de rage humaine*, par M. Ducloux présenté par le Docteur Hocquet (Dakar).

— *Protéinémie de l'Africain et mode de vie*, par E. N. Moyen, M. Mallet et H. Boiron.

— *Protéinémie de l'Africain : influence de la gestation*, par E. N. Moyen, M. Mallet et H. Boiron.

(1) Succinate sodique de 21-réhydroxypregnandion spécialisé sous le nom de Viadril (laboratoires Pfizer-Clin).

©Soc.pathol.
exo

SÉANCE DU 18 MARS 1963

Présentation de malades.

— *Macroglossie d'origine angiomateuse avec déformation mandibulaire. Résultat du traitement chirurgical et orthopédique*, par G. GRAPPIN, B. COURSON et Y. PHILIPPE.

— *Cancer avancé du sein et grossesse, attitude thérapeutique. Résultat deux ans après traitement*, par J. TESTU et B. DOUIF.

— *Blocage bi-maxillaire avec déformation importante des maxillaires. Intervention. Résultat*, par J. REYNAUD.

Communications.

— *A propos d'une colo-cystoplastie pour bilharziose urétéro-vésicale*, par X. SÉRAFINO, B. DIOUF et H. TOSSOU.

— *Invagination cæcocolique de l'adulte révélatrice d'un réticulosarcome cæcal*, par I. POUYE, CL. RICHIR, X. SÉRAFINO et O. SIMAGA.

— *Un nouveau cas d'accident aigu dû aux Gonadotrophines*, par A. CARAYON, D. AUPHAN et J. L. COURBIL (lecteur : Docteur BOURGOIN).

— *Faux cancer gastrique par lipomatose interstitielle antro-pylorique*, par X. SÉRAFINO, CL. RICHIR et L. CAVE.

— *Abcès anaérobie du cerveau* (présentation de documents), par H. COLLOMB, B. COURSON et Y. PHILIPPE.

— *Bilan sommaire de la Chirurgie des Cancers au cours de ces trois dernières années*, par X. SÉRAFINO et P. MENYE.

©Soc.pathol.
exo

SÉANCE DU 1er AVRIL 1963

Communications.

— *Tumeurs cérébrales chez l'Africain* (à propos de 43 cas), par H. Collomb, B. Courson, Y. Philippe, A. Carayon, R. Camain et M. Dumas.

— *Dysembryoplasies kystiques cutanées multiples chez un Africain*, par J. Plessis, Ibrahima Wone et R. Camain.

— *L'alcoolisme chez l'Africain en milieu hospitalier. Bilan de six années*, par H. Collomb, H. Ayats et Zwingelstein.

— *Résultats d'une enquête de prospection entomologique et parasitologique, dans la région du Sénégal oriental (Haute-Gambie)*, par E. Abonnenc, P. Camerlynck et M. Larivière.

— *Épisode splénalgique au cours d'une crise d'asthme chez un Sicklémique*, par M. Sankalé et F. Roumetz.

— *Lutte contre la fatigue en zone torride. Prophylaxie minérale et vitaminée des états de déshydratation* (note préliminaire), par G. Pille.

— *La maladie de Kahler chez l'Africain*, par M. Payet, M. Sankalé, P. Pène et B. Diop.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1963, 2e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4092, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 4695. — 9-1963.

©Soc.pathol.
exo

PÉRIODIQUES

REÇUS A LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

Acta Leidensia scholae Medicinae (Leiden).
Acta Medica Italica di Malattie infettive e parassitarie (Naples).
Acta Medica Philippina (Manille).
Acta Tropica. Revue des Sciences Tropicales et de Médecine Tropicale (Bâle).
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene (Baltimore).
Anais do Instituto de Medicina Tropical (Lisbonne).
Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale (Bruxelles).
Anales de la Facultad de Medicina de Montevideo (Montevideo).
Annali di Medicine Navale e Tropicale (Rome).
Annals of Tropical Medicine and Parasitology (Liverpool).
Archives de l'Institut d'Hessarek (Téhéran).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane et du territoire de l'Inini et publications (Cayenne).
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie (Alger).
Archives de l'Institut Pasteur du Maroc (Casablanca).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe (Basse-Terre).
Archives de l'Institut Pasteur de la Martinique (et Rapports) (Fort-de-France).
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis (Tunis).
Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar (Tananarive).
Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale et de Microbiologie (Bucarest).
Archivio Italiano di Scienze Mediche Tropicali et di Parassitologia (Rome).
Archivos Venezolanos de Patologia Tropical y Parasitologia Médica (Caracas).
Australian Veterinary Journal (Sydney).
Bulletin Agricole du Congo Belge (Bruxelles).
Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (Bâle).
Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Bulletin de l'Institut d'Études Centrafricaines O. R. S. T. O. M. (Paris et Brazzaville).
Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française (Dakar).
Bulletins et Mémoires de l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Dakar (Dakar).
Bulletin Signalétique d'Entomologie Médicale et Vétérinaire (O. R. S. T. O. M., Paris).
Central African Journal of Medicine (Salisbury).
Chinese Medical Journal (Pékin).
Compte Rendu de l'Académie des Sciences d'Outre-Mer (Paris).
Constantine Médical (Constantine).
Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Dermatologia (México).
International Journal of Leprosy (New Orleans).
Journal of Helminthology (Londres).
Journal of Tropical Pediatrics (New Orleans).
Kuba, Revista de Medicina Tropical y Parasitologia (Cuba).
Médecine Tropicale (Marseille).
Medicina Tropical (la) (Madrid).
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro).
Maroc Médical (Casablanca).
Missao de Combate as Tripanosomiases (Lourenço Marques).
Office International des Epizooties (Bulletins et Statistiques) (Paris).
O Hospital (Rio de Janeiro).
Parassitologia (Rome).

©Soc.pathol.
exo

Publications de la F. A. O.
Publications du Bureau Permanent Inter-Africain de la Tsé-Tsé et de la Trypanosomiase (Léopoldville).
Rapports sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de Brazzaville (Brazzaville).
Rapport annuel sur le fonctionnement technique des Instituts Pasteur du Vietnam (Saigon).
Review of Applied Entomology (Londres).
Revista Brasileira de Leprologia (São Paulo).
Revista Brasileira de Malariologia e doenças Tropicais (Rio de Janeiro).
Revista Iberica de Parasitologia (Grenade).
Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales (Mexico).
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (São Paulo).
Revue de Médecine et d'Hygiène d'Outre-Mer (Paris).
Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux (Alfort)
Revue de Médecine Navale (Métropole et Outre-Mer) (Paris).
Rivista di Malariologia (Rome).
Rivista di Parassitologia (Rome).
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (Londres).
Tropical Diseases Bulletin (Londres).
Tropical and Geographical Medicine (Amsterdam).
Zeitschrift für Bakteriologie, Tropenmedizin und Parasitologie (Stuttgart).
Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene (Originale et Referate) (Stuttgart).

©Soc.pathol.
exo

T. 56 1963 N° 3 (Mai-Juin)

AE 8° sup. 1640

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : **R. DESCHIENS** ET **M. RIOU**

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



BIBL. STE GENEVIÈVE

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

Publication périodique bimestrielle

©Soc.pathol.
exo

SOMMAIRE DU NUMÉRO 3

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES. 279

NÉCROLOGIE : Henri POISSON. 281

PRÉSENTATION D'OUVRAGES 283

COMMUNICATIONS 285

Gamet (A.) et Brottes (H.). — Processus pseudo-tumoral dû à un phycomycète : *Basidiobolus ranarum*. 285

Montestruc (E.) et Garcin (D.). — Un exemple de diffusion bacillaire lépreuse en milieu scolaire (*Discussion :* M. L.-R. Montel) 288

Gamet (A.) et Brottes (H.). — Étude d'un test d'innocuité pour le vaccin antirabique phéniqué Fermi 293

Le Gac (P.), Arquié (E.), Didier (A.) et Gaudy (M.). — L'étiologie rickettsienne et néo-rickettsienne de la sclérose en plaques confère au diagnostic précoce de cette affection une importance primordiale (*Discussion :* M. L.-R. Montel, M. Capponi, J. Levaditi). 296

Mattern (P.), Fromentin (H.) et Pilo-Moron (E.). — Comportement de la β_3-macroglobuline sérique chez le singe expérimentalement infecté par un trypanosome sp. souche Féo. 301

Do-Van-Quy, Nguyen-Van-Ai et Vandekerkove (M.). — Aperçu sur le comportement trophique des anophèles au Sud-Viet-Nam 305

Hamon (J.), Dyemkouma (A.) et Ouedraogo (C. S.). — Présence en Afrique Occidentale d'*Anopheles argenteolobatus* et d'*A. salbaii* et nouvelles localités pour *A. dthali* et *A. rufipes* var. *brucechwatti*. 309

MÉMOIRES. 314

Montestruc (E.) et Garcin (D.). — Cas d'infection lépreuse observés pendant la période 1954-1962 parmi les enfants contacts de lépreux vaccinés au B. C. G. à la Martinique. 314

Rostant (M.). — Essai de thérapeutique anti-hansénienne par l'acétylsulfaméthoxypyridazine (*Discussion :* J. Schneider) 320

Languillon (J.) et Périer (H.). — La lépromino-réaction des sujets contacts en Afrique Occidentale (*Discussion :* M. L.-R. Montel) 337

Tran-Van-Bang et Cao-Xuan-Son. — A la recherche des tests de la guérison de la lèpre. 346

Pick (F.) et Gibard (G.). — Sur le problème de l'intervention éventuelle des Réduvidés hématophages dans la transmission de *Pasteurella pestis* 356

Lalouel (J.) et Segonne (J.). — Staphylococcies après luettectomie 364

Balozet (L.) et Mailloux (M.). — Les germes du tube digestif de vipères lébétines et cérastes. . . . 371

Perpezat (A.), Mariat (F.), Destombes (P.) et Thomé (M.). — Importance du farcin chez le zébu du Tchad 375

Brès (P.), Lacan (A.), Diop (I.), Michel (R.), Peretti (P.) et Vidal (Cl.). — Les arbovirus au Sénégal. Enquête sérologique. 384

Sureau (P.), Damas (A. F.) et Uilenberg (G.). — Études sur la toxoplasmose à Madagascar (*Discussion :* E.-R. Brygoo). 403

Nicoli (R.-M.). — Le genre *Leishmania* R. Ross, 1903 408

Bentz (M.) et Macario (Ch.). — Le traitement systématique des individus porteurs d'hyper-β-2-macroglobulinémies (A. I. E. qualitatives) en zone d'endémie trypanique. 416

Macario (Ch.) et Bentz (M.). — Données épidémiologiques nouvelles sur la trypanosomiase humaine africaine à *T. gambiense* 422

Bentz (M.) et Diallo (I.). — Technique simplifiée pour la recherche systématique d'une bêta-2-macroglobulinémie pathologique en milieu tropical 434

Deschiens (R.), Floch (H.) et Le Connolier (Y.). — Actions molluscicide et piscicide du sel cuprosulfitique de Chevreul en prophylaxie des bilharzioses 438

Dollfus (R.-Ph.). — Un trématode peu connu parasite du cæcum de primate catarrhinien cynomorphe du Vietnam 442

Schneider (J.). — Traitement du tæniasis à *T. saginata* par le niclosamide : 5-chloro-N-(2-chloro-4-nitrophényl) salicylamide. 451

Lapierre (J.). — Traitement du tæniasis à *T. saginata* par le N-(2'-chloro-4'-nitrophényl)-chloro-salicylamide 461

Pirame (Y.) et Becquet (R.). — Dracunculose et tétanos. A propos de 15 observations 469

Fribourg-Blanc (A.), Niel (G.) et Mollaret (H.-H.). — Note sur quelques aspects immunologiques du cynocéphale africain. 1° Parenté antigénique de ses gamma-globulines avec les gamma-globulines humaines. 2° Foyer endémique guinéen de tréponématose 474

Pineau (A.). — Premier cas en Guadeloupe d'anémie hémolytique génotypique avec drépanocytose et hémoglobinose D. Histoire d'un diagnostic 485

Lacroix (A.-C.) et Monier (J.-Cl.). — Structure électrophorétique du sérum des Musulmans d'Algérie présentant un myo-œdème 507

Roman (E.). — Biologie des adultes d'*Anopheles maculipennis messeae* en Dombes. 513

Challier (A.). — Sensibilité de *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank, 1940 au DDT et à la dieldrine, déterminée au moyen de la trousse standard O. M. S. pour moustiques adultes. 519

Klein (J.-M.). — Les puces (*Insecta, Siphonaptera*) de l'Iran 533

Klein (J.-M.). — Nouvelles puces (*Insecta, Siphonaptera*) de l'Iran (Quatrième communication) . . . 550

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES 555

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE. . 555

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR. 561

ERRATUM 564

©Soc.pathol.
exo

Cinquante-sixième année 1963 N° 3

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 12 JUIN ET 10 JUILLET 1963

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 12 JUIN 1963

PRÉSIDENCE DE M. M. VAUCEL

BRES (P.), LACAN (A.), DIOP (I.), MICHEL (R.), PERETTI (P.) et VIDAL (Cl.). Les Arbovirus au Sénégal. Enquête sérologique. — CHALLIER (A.). Sensibilité de *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank 1948, au DDT et à la dieldrine déterminée au moyen de la trousse standard O. M. S. pour moustiques adultes. — DESCHIENS (R.), FLOCH (H.) et LE CORROLLER (Y.). Actions molluscicide et piscicide du sel cuprosulfitique de Chevreul et de l'oxyde cuivreux en prophylaxie des Bilharzioses. — FRIBOURG-BLANC (A.), NIEL (G.) et MOLLARET (H.). Sur quelques aspects immunologiques du cynocéphale africain. 1° Parenté antigénique de ses gamma-globulines avec les gamma-globulines humaines. 2° Foyer endémique guinéen de tréponémose. — HAMON (J.), DYEMKOUMA (A.) et OUEDRAOGO (C. S.). Présence en Afrique Occidentale d'*Anopheles argenteolobatus* et d'*A. salbaii* et nouvelles localités pour *A. dthali* et *A. rufipes* var. *brucechwatti*. — MATTERN (P.), FROMENTIN (H.) et PILO-

©Soc.pathol.
exo

Moron (E.). Comportement de la B2M macroglobuline sérique chez le singe expérimentalement infecté par un Trypanosome sp. souche féo. — Montestruc (E.) et Garcin (D.). Cas d'infection lépreuse observés pendant la période 1954-1962 parmi les enfants contacts de lépreux vaccinés au B. C. G. à la Martinique. — Nicoli (R. M.). Le genre *Leishmania* R. Ross, 1903. — Pineau (A.). Premier cas en Guadeloupe d'anémie hémolytique génotypique avec drépanocytose et hémoglobinose D. Histoire d'un diagnostic. — Pick (F.) et Girard (G.). Sur le problème de l'intervention éventuelle des Réduvidés hématophages dans la transmission de *Pasteurella pestis*. — Rostant (M.). Essai de thérapeutique anti-hansénienne par l'Acétil-sulfaméthoxypyridazine. — Sureau (P.), Damas (A. F.) et Uilenberg (G.). Études sur la toxoplasmose à Madasgascar. — Tran-Van-Bang et Cao-Xuan-Son. A la recherche des tests de la guérison de la lèpre.

SÉANCE DU 10 JUILLET 1963

Présidence de M. F. Blanc

Balozet (L.) et Mailloux (M.). Les germes du tube digestif de vipères lébétines et cérastes. — Bentz (M.) et Diallo (I.). Technique simplifiée pour la recherche systématique d'une bêta-2-macroglobulinémie pathologique en milieu tropical. — Bentz (M.) et Macario (Ch.). Le traitement systématique des individus porteurs d'hyper-bêta-2-macroglobulinémies en zone d'endémie trypanique. — Do-Van-Quy, Nguyen-Van-Ai et Vandekerkove (M.). Aperçu sur le comportement trophique des anophèles du Sud-Vietnam. — Dollfus (R. Ph.). Un trématode peu connu parasite du cæcum de primate catarrhinien cynomorphe du Vietnam. — Gamet (A.) et Brottes (H.). Étude d'un test d'innocuité pour le vaccin antirabique phéniqué Fermi. — Gamet (A.) et Brottes (H.). Processus pseudo-tumoral dû à un phycomycète *Basidiobolus ranarum*. — Klein (J. M.). Les puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran. — Klein (J. M.). Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran. — Lacroix (A. C.) et Monier (J. Cl.). Structure électrophorétique du sérum des Musulmans d'Algérie présentant un myo-œdème. — Lalouel (J.) et Segonne (J.). Staphylococcies après luettectomie. — Languillon (J.) et Perier (H.). La lépromino-réaction des sujets contacts en Afrique Occidentale. — Lapierre (J.). Traitement du teniasis à *T. saginata* par le N-(2′-chloro-4′-nitrophényl)-chloro-salicylamide.

©Soc.pathol.
exo

— Le Gac (P.), Arquie (E.), Didier (A.) et Gaudy (M.). L'étiologie rickettsienne et néo-rickettsienne de la sclérose en plaques confère au diagnostic précoce de cette affection une importance primordiale. — Macario (Ch.) et Bentz (M.). Données épidémiologiques nouvelles sur la trypanosomiase humaine africaine à *T. gambiense*. — Montestruc (E.) et Garcin (D.). Un exemple de diffusion bacillaire lépreuse en milieu scolaire. — Perpezat (A.) et Thome (M.). Importance du farcin chez le zébu du Tchad. — Pirame (Y.) et Becquet (R.). Dracunculose et tétanos. A propos de 15 observations. — Roman (E.). Biologie des adultes d'*Anopheles maculipennis messæ* en Dombes. — Schneider (J.). Traitement du tæniasis à *T. saginata* par le Niclosamide : 5 chloro-N-(2-chloro-4-nitrophényl) salicylamide.

NÉCROLOGIE

Henri POISSON
(1879-1963)

Notre collègue Henri Poisson, Inspecteur Général honoraire des Services Vétérinaire et de l'Élevage d'Outre-Mer s'est éteint le 8 mai dernier à l'âge de 84 ans. Diplômé de l'École Vétérinaire de Lyon en 1904, H. Poisson s'oriente bientôt vers l'étude des Sciences naturelles pour lesquelles, dès le lycée, il manifestait une prédilection particulière. Il passe sa licence en Sorbonne et entre au Muséum comme préparateur du Professeur Costantin ; auprès de ce Maître, il s'initie au travail méthodique et au goût d'une rigoureuse recherche bibliographique dont il ne se départira jamais au cours de ses travaux. En 1912, il est docteur ès Sciences naturelles après présentation d'une thèse sur la flore méridionale de Madagascar. Sa carrière se serait accomplie vraisemblablement au Museum si, mobilisé comme Vétérinaire-Lieutenant en 1914, il n'avait été désigné 2 ans plus tard pour servir dans la Grande Ile à Diégo-Suarez à un régiment d'artillerie coloniale. C'est là que je devais le rencontrer en 1917 et nouer avec lui d'amicales relations qui ne prirent fin qu'avec sa disparition. La guerre terminée, Poisson reprend sa place au Museum mais le cadre des Vétérinaires coloniaux vient d'être créé ; sur les instances de l'Inspecteur Général Carougeau qui procède à son organisation, Poisson accepte d'y entrer d'autant qu'on lui propose

©Soc.pathol.
exo

de repartir à Madagascar dont le séjour qu'il vient d'y faire lui a suggéré quelles perspectives offrait la Grande Ile à ses aspirations de naturaliste. Durant 35 années, il y trouvera ample matière à les satisfaire dans les domaines les plus variés, sans pour autant ne rien sacrifier à ses lourdes obligations professionnelles : zoologie, botanique, géologie, paléontologie, etc., font de sa part l'objet de plus de 500 publications qui le classent parmi les principaux historiens de Madagascar et l'appellent à siéger dans plusieurs académies et sociétés savantes françaises et étrangères. Mais dans la discipline qui est la nôtre, nous lui devons nombre d'acquisitions sur la pathologie des animaux domestiques qui constituent une des richesses du pays : bovins, moutons, porcins, volailles ; une trentaine de communications s'y rapportant figurent dans nos *Bulletins*. A Tuléar, il réorganise une autrucherie et développe l'élevage de cet échassier. Au cours de ses pérégrinations sur la côte ouest, il fait connaître, avec R. Decary, la répartition d'*Ornithodorus moubata* dont on savait déjà la présence dans la région de Majunga où, dix ans plus tôt, la fièvre récurrente à tiques avait été signalée par Thèzé. A Tananarive où il sera bientôt affecté, il professe les sciences naturelles à l'École de Médecine, au lycée Galliéni, contribue à la création de l'École Vétérinaire dont il assumera la direction pour la formation des vétérinaires auxiliaires autochtones. Il effectue plusieurs missions officielles notamment en Afrique du Sud et à l'île Maurice.

Henri Poisson était très attaché à notre Société et lorsque la Société des Sciences médicales de Madagascar lui fut affiliée en 1928, il en fut le Vice-Président et le resta jusqu'à son retour définitif en France. Comme Secrétaire général de cette filiale pendant 11 ans, je puis dire combien son concours me fut précieux pour assurer son fonctionnement régulier à côté du Président Fontoynont. Dès qu'il se fixa à Paris en 1954, nous l'appelions à siéger comme membre titulaire parmi nous. Il fut un des plus assidus à nos séances, ne manquant jamais selon une coutume, hélas révolue de nos jours, de s'excuser s'il était fortuitement empêché de s'y rendre.

De ce grand laborieux que fut Henri Poisson, on peut dire qu'il vécut la vie qu'il avait rêvée. On ne le consultait jamais en vain tant était vaste son érudition et prodigieuse sa mémoire. Sa grande courtoisie, la cordialité de son accueil, étaient appréciées de ses nombreux amis, tristement affectés par sa disparition. Il était du devoir d'un des plus fidèles d'évoquer ici son souvenir.

G. Girard

©Soc.pathol.
exo

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

M. H. HARANT fait hommage à la Société de Pathologie Exotique de la 5e édition de son *Précis pratique de Parasitologie Médicale et de Pathologie Exotique* (Maloine, Éditeur, 27, rue de l'École de Médecine, Paris-VIe).

Cet ouvrage rassemble les notions fondamentales de parasitologie médicale et de pathologie exotique qui avaient été présentées ultérieurement dans deux ouvrages séparés. Il représente la documentation *minima*, indispensable, sur les problèmes de pathologie et de médecine exotique que le médecin, le naturaliste et le biologiste doivent posséder pour s'orienter valablement.

L'ouvrage sous revue est aussi destiné aux étudiants en cours de scolarité ou inscrits aux cours de perfectionnement de parasitologie.

On sait que le médecin praticien dans les régions tempérées est de plus en plus amené à rencontrer des cas de maladies exotiques du fait de la présence en France de main-d'œuvre provenant des régions chaudes ou tropicales, d'étudiants et d'élèves recrutés outre-mer et de personnes originaires des pays exotiques séjournant ou transitant sur notre Territoire. Ceci signifie que la 5e édition de l'ouvrage de M. H. HARANT dont on connaît la clarté d'esprit et le sens didactique est la bienvenue.

M. A. WESTPHAL fait hommage à la Société d'une monographie sur le microscope à réflexion et à contraste de phase dans laquelle sont traités d'une manière approfondie les problèmes théoriques et pratiques concernant les conditions d'équipement des microscopes, la fourniture de sources de lumière appropriées, les structures microscopiques observées et leur définition. *Einführung in die Reflexmikroskopie und die physikalischen Grundlagen mikroskopischer Bildentstehung*, 1963, IV, 112 Seiten, 46 Abbildungen in 134 Einzeldarstellungen und 1 Farbtafel, Gr. 8° (Georg Thieme Verlag, Stuttgart) laminierter Kartoband, DM 29,40.

The National Academy of Science and The National Research Council font hommage à la Société d'un ouvrage constituant un rapport exhaustif sur les besoins de santé publique dans les régions tropicales et sur les ressources dont disposent actuellement les orga-

©Soc. pathol. exo

nisations et les Institutions sanitaires pour répondre aux objectifs de protection de la santé.

Dans cet ouvrage, de grand format et de 540 pages, les notions démographiques et statistiques de morbidité, de mortalité dans les différentes maladies infectieuses parasitaires et nutritionnelles de l'homme et des animaux domestiques sont considérées.

La répartition géographique de ces maladies est l'objet d'importants développements. Les inter-relations entre l'économie générale, l'économie rurale et les problèmes de santé publique sont développées.

La répartition des organisations sanitaires et des Instituts de santé publique contrôlés ou subventionnés par les U. S. A. dans le monde, ainsi qu'une politique américaine de la santé et de l'hygiène publique dans les régions tropicales, sont traitées.

Pour chaque maladie infectieuse, parasitaire ou nutritionnelle, une notice sur l'état actuel de l'épidémiologie, de la thérapeutique et de la prophylaxie est apportée avec l'indication des consultants et des rapporteurs compétents ayant fourni la note.

(*Tropical Health.* A report on a Study of Needs and Resources ; from the Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences. National Research Council, 1963).

R. D.

©Soc.pathol.
exo

COMMUNICATIONS

PROCESSUS PSEUDO-TUMORAL DU A UN PHYCOMYCÈTE : *BASIDIOBOLUS RANARUM*

Par A. GAMET et H. BROTTES (*)

En août 1962, un chirurgien (**) en service dans un hôpital du Nord Cameroun nous a adressé une biopsie pratiquée chez un enfant de 11 ans, de race Kirdi. Le protocole accompagnant la pièce précisait que le prélèvement provenait d'une « Tumeur maligne des parties molles du dos ».

En réalité, il ne s'agissait pas d'une néoplasie et l'examen histologique de la pièce mettait en évidence la nature inflammatoire de ce processus tumoral. Un granulome polymorphe infiltrait tous les tissus et dans les cellules géantes, nous notions la présence de filaments mycéliens qui nous paraissaient appartenir à un *Mucor* : le cliché photographique nº 1 montre un nodule granulomateux infiltrant les tissus graisseux et au centre, on aperçoit les tubes mycéliens que l'on distingue beaucoup mieux dans le 2e cliché pris à un plus fort grossissement (coupe D. 366).

Les préparations furent adressées à l'Institut Pasteur de Paris, pour confirmation. Le docteur Destombes donna l'interprétation suivante :

« Lésion inflammatoire chronique à plages granulomateuses multiples dispersées dans une fibrose importante. Dans les zones granulomateuses nombreux petits nodules de résorption à corps étranger, les cellules géantes renferment des éléments arrondis évoquant des tubes mycéliens. Cette paroi est jaunâtre (a été colorée par le Bouin). Zones purulentes où les mêmes sections de mycélium sont entourées par une *forte réaction fibrinoïde*. Cette réaction est

(*) Séance du 10 juillet 1963.

(**) Nous remercions ici le docteur Malchair, Directeur Départemental de la Santé Publique du Diamaré et chirurgien de l'Hôpital de Maroua qui nous a adressé ce malade.

©Soc.pathol.
exo

habituellement bien marquée autour des filaments de *Basidiobolus* » (BC. 1862).

La première pièce nous était parvenue fixée au liquide de Bouin. Nous avons demandé au médecin traitant une deuxième biopsie, non fixée, pour permettre la culture de ce champignon.

Par ailleurs, le petit malade ne pouvant être traité sur place fut évacué sur l'Hôpital Central de Yaoundé où il entrait en décembre 1962. Nous avons pu alors juger de l'importance de ce processus tumoral (clichés 3, 4, 5 et 6).

Il s'agissait d'une infiltration dure ligneuse, uniforme dans son épaisseur, intéressant toute la partie postérieure du thorax, les régions postérieures et latérales du cou et l'épaule droite. Nous en avons souligné les limites par un trait blanc. Les téguments étaient absolument normaux, la peau ayant gardé sa teinte noire brillante habituelle. Les traces relevées sur les clichés 3 et 4 sont celles laissées par la biopsie chirurgicale et les pansements. Sous cette peau normale, l'infiltration ligneuse constituait un véritable carcan fixé sur les plans profonds, entraînant la rigidité du thorax et du cou donnant au petit malade une attitude figée et rendant impossible toute rotation de la tête. On remarquera sur les clichés 3 et surtout 6, le sillon de compression qui se constituait autour du cou. De même, la comparaison entre les deux épaules révèle toute l'importance de l'infiltration de la région deltoïdienne.

L'état général de l'enfant était médiocre, visage bouffi, contrastant avec le tronc et les membres décharnés. L'examen des différents appareils était négatif, l'hémogramme pratiqué à l'entrée donnant :

Numération rouge.	3.690.000
Numération blanche	16.720
Taux d'hémoglobine	57 0/0 (9 g. 25)

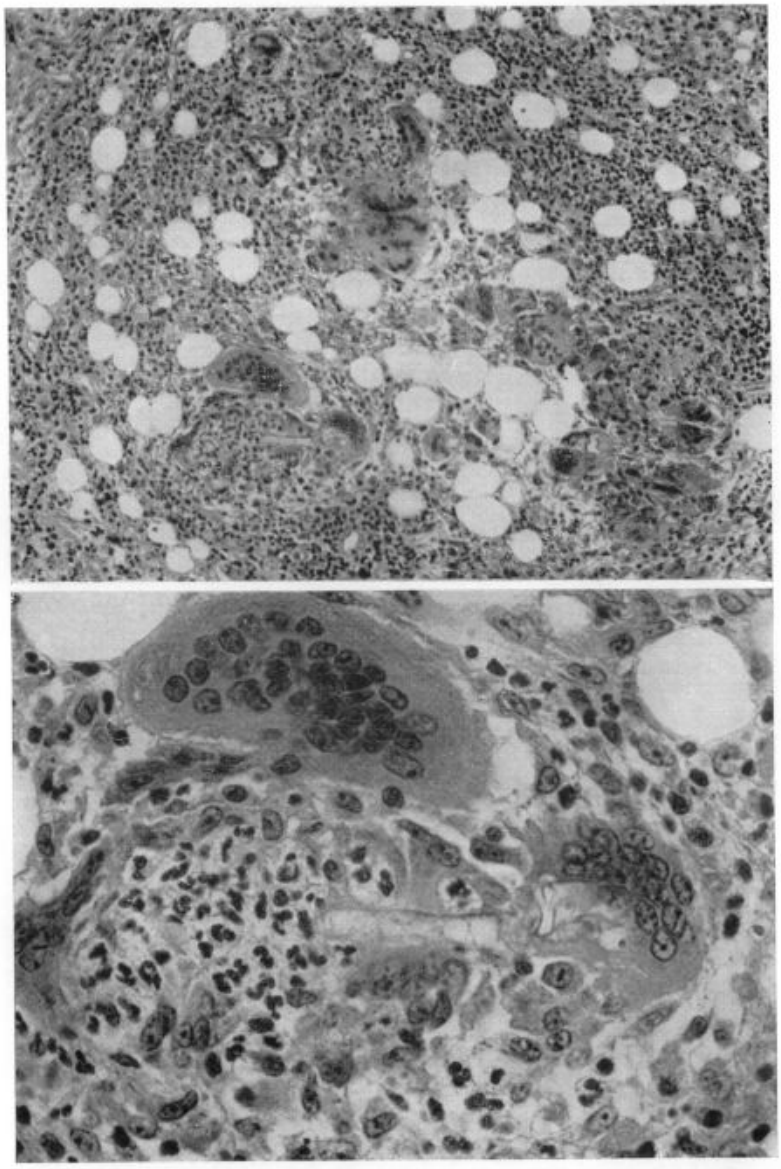
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	42 0/0
Polynucléaires éosinophiles	6 »
Monocytes	2 »
Lymphocytes	50 »

Pas d'hémoparasites.

La biopsie fut mise en culture sur tubes de gélose Sabouraud avec et sans actidione et sur lames avec les mêmes milieux. Une partie de l'inoculum fut adressée au Service de mycologie médicale de l'Institut Pasteur de Paris. M. SEGRETAIN identifia le champignon comme étant : *Basidiobolus ranarum*. Les clichés 7, 8, 9 et 10 ont

©Soc. pathol.
exo



135 ×

640 ×

Fig. 1 et 2.

©Soc.pathol.
exo

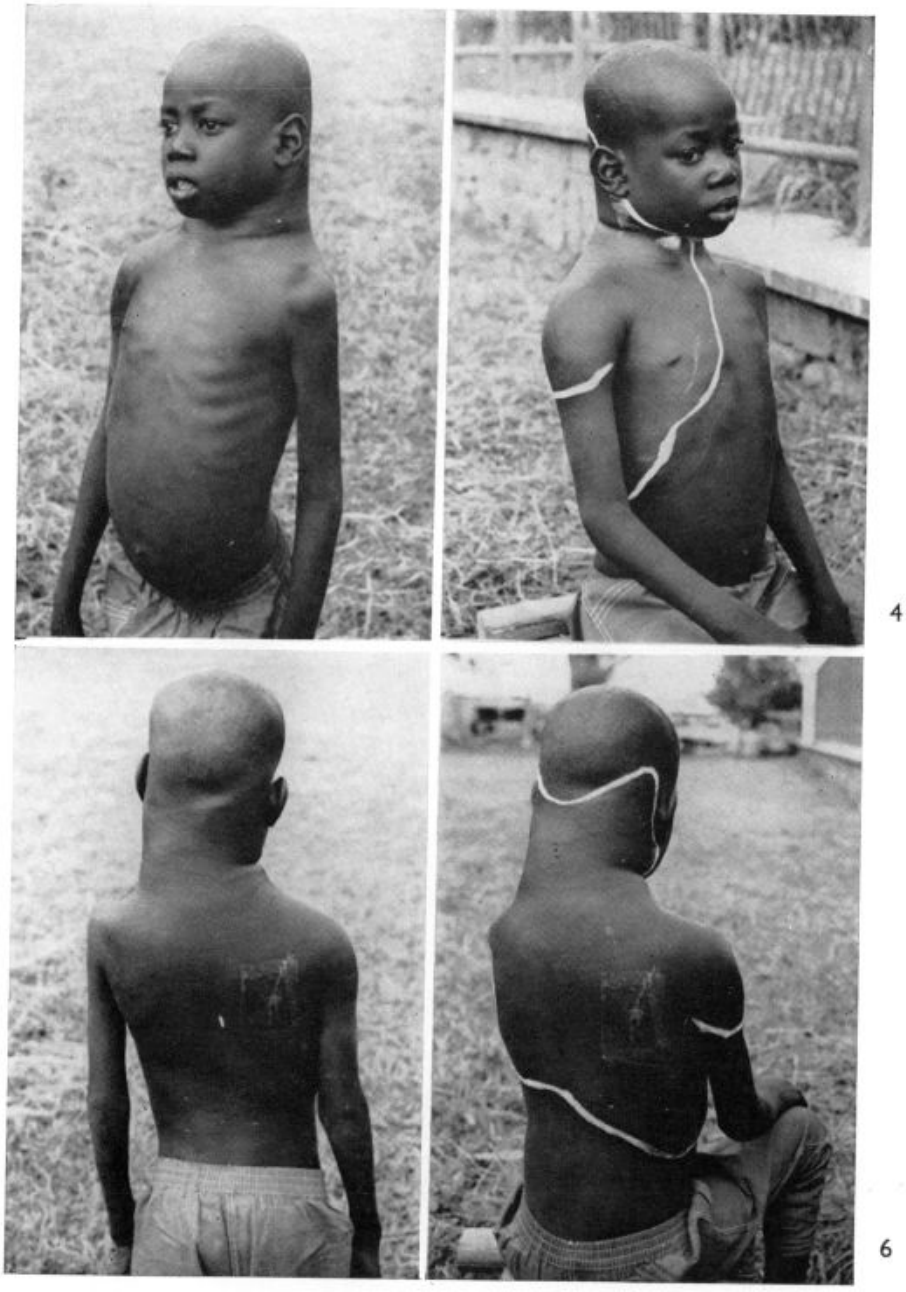
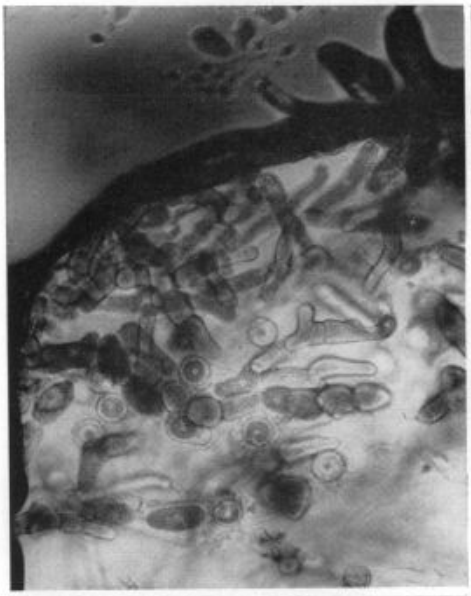


Fig. 3, 4, 5 et 6.

©Soc. pathol.
exo

7 8

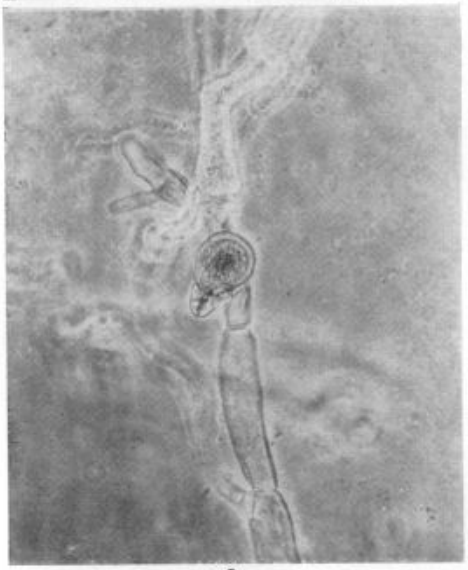
50 ×

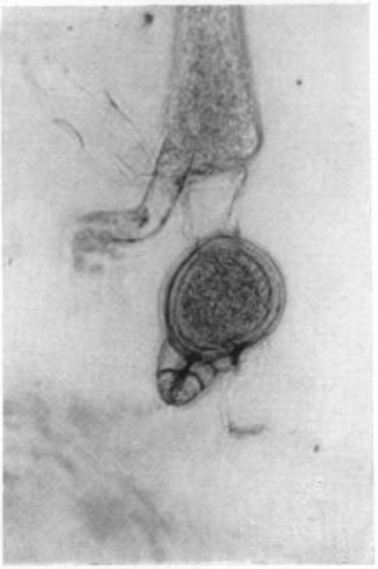




240 ×

40 ×





450 ×

9 10

Fig. 7, 8, 9 et 10.

©Soc.pathol.
exo

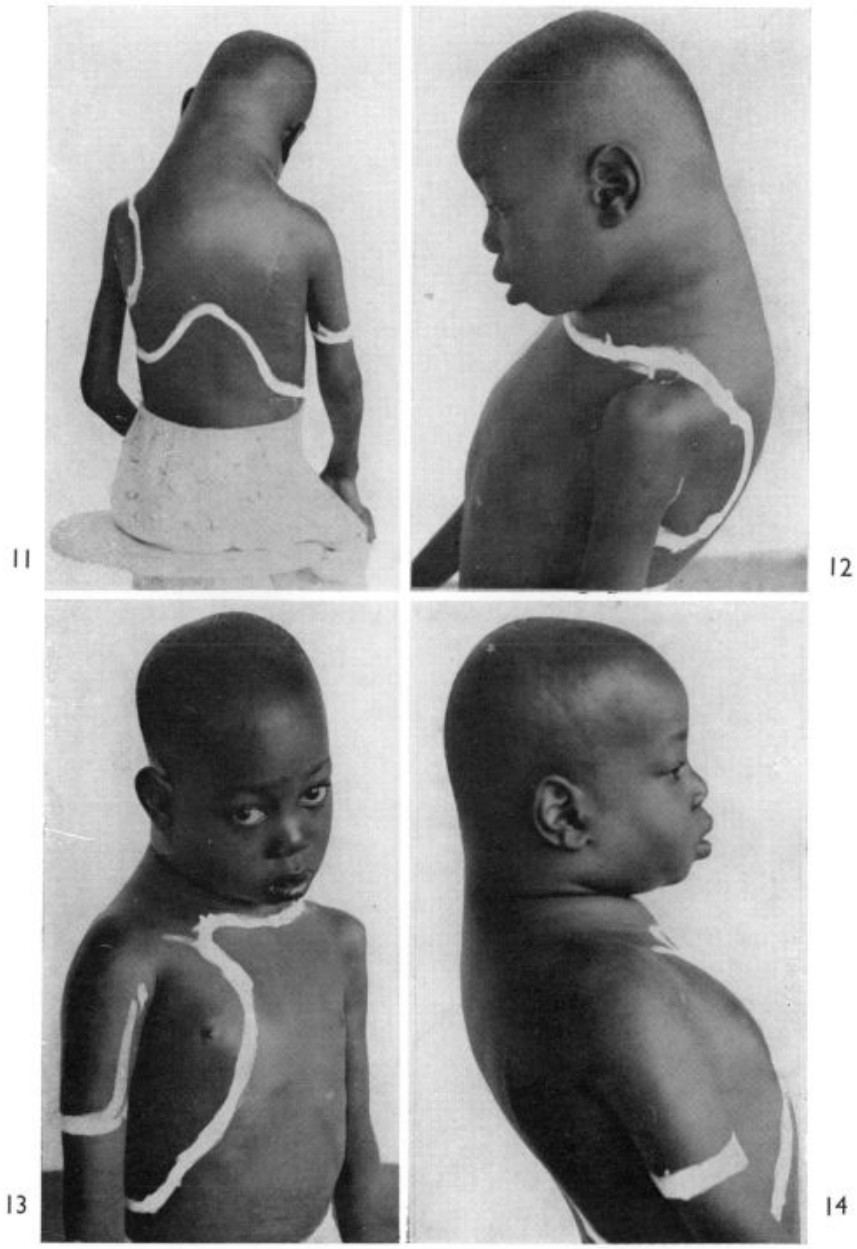


Fig. 11, 12, 13 et 14.

©Soc.pathol.
exo

été pris à partir des cultures sur lames que nous avons obtenues ici. On remarquera le développement du mycélium, irrégulièrement cloisonné, le grand nombre de chlamydospores et de zygospores et la zygospore au fort grossissement, cliché 10.

Sur les conseils du docteur DROUHET de l'Institut Pasteur de Paris, nous avons traité ce petit malade par des perfusions d'Amphotéricine B. L'antibiotique fut administré à doses croissantes, 5 mg., 10 mg., 15 mg., 20 mg., et 25 mg. dépassant ainsi légèrement la dose maxima de 1 mg. par kilogramme de poids, l'enfant pesant 22 kg. L'antibiotique était dissous dans du sérum glucosé isotonique et additionné de 25 mg. d'hémisuccinate d'hydrocortisone pour chaque perfusion avec une prémédication par chlorpromazine ou prométhazine *per os*. Les perfusions furent administrées tous les deux jours, puis tous les trois jours devant les réactions et les difficultés de plus en plus grandes de trouver chez ce petit malade amaigri des veines correctes. En deux mois et demi *vingt-huit perfusions* furent administrées. Le traitement commencé le 25 décembre 1962 fut stoppé le 15 mars 1963. Les clichés 11, 12, 13 et 14 montrent l'inefficacité totale de la thérapeutique. Après un début qui nous avait paru prometteur en raison d'une amélioration que nous avions cru déceler, nous avons constaté la progression inexorable du processus mycosique enserrant le thorax et surtout le cou dans une gangue de plus en plus rigide. Le malade fut alors repris par sa famille qui repartit dans son lointain village du Nord-Cameroun.

SUMMARY

A pseudo-tumoral process due to a Phycomycetes : « Basidiobolus ranarum ».

Observation of an imflammatory granulomatous tumour in an 11 years old child in Nord Cameroun. A biopsy and the microscopical study demonstrated the myoctic origin of the tumor. The fungus isolated belonged to the genus *Basidiobolus*. In spite of a prolonged treatment with amphotericin B perfusions, the child died.

Institut Pasteur du Cameroun.

©Soc.pathol.
exo

UN EXEMPLE DE DIFFUSION BACILLAIRE LÉPREUSE EN MILIEU SCOLAIRE

Par Étienne MONTESTRUC et Daniel GARCIN (*)

Le 25 avril 1963, le Service d'Hygiène scolaire nous adressait R. Rose-Marie, âgée de 15 ans. Cette fillette, chétive, malingre, en paraissait à peine 7 ou 8, pesait 23 kg. et, ce qui frappait immédiatement chez elle était un nez énorme, au moins le double du nez normal, luisant, érythémateux et les pavillons des oreilles très épaissis et parsemés de petits nodules.

Sa mère ajoute qu'elle est atteinte d'épistaxis fréquents, abondants, de longue durée, difficiles à arrêter.

Il existe disséminées un peu partout des lésions tégumentaires plus discrètes, en particulier dans la région dorsale.

Pas de troubles neuraux objectifs ou subjectifs. Les cubitaux, les sciatiques poplités externes ne sont pas perceptibles. Dans leur territoire la sensibilité est conservée.

Les examens bacilloscopiques de la sérosité dermique et du mucus nasal montrent, comme on pouvait s'y attendre, la présence de très nombreux bacilles de Hansen, en globies.

Il s'agissait donc d'une lèpre du type lépromateux nodulaire avec rhinite.

Et aussi paradoxal que cela puisse paraître, alors que les premiers accidents cutanés remontent à deux ans, selon les renseignements fournis par la mère et la malade (d'une vive intelligence d'ailleurs), cette fillette est encore en classe, en cours élémentaire, au milieu de 20 autres camarades, très sensiblement du même âge.

Un examen clinique de ces 20 fillettes n'a pas permis de déceler chez elle de signes de lèpre.

Il est pratiqué à chacune d'elles : une intradermo-réaction à la tuberculine à 10 unités et une intradermo-réaction à la lépromine. La première réaction est lue après 72 heures, la seconde au 21e jour.

Les résultats de ces examens immunologiques sont consignés dans le tableau suivant :

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Résultats de la tuberculino-réaction et nombre de sujets correspondants		Résultats de la lépromino-réaction tardive et nombre de sujets correspondants				
		o	±	+	++	+++
o	11	—	—	5	6	—
±	1	—	—	—	1	—
+	2	—	—	1	1	—
++	4	—	—	2	2	—
+++	2	—	—	—	1	1

Ainsi, alors que la tuberculino-réaction est négative dans 11 cas, douteuse dans 1 cas, faiblement positive dans 2, positive dans 4 et fortement positive dans 2, *toutes* les lépromino-réactions sont positives : 8 faiblement, 11 franchement et 1 fortement.

Ces chiffres prennent un intérêt encore accru si on les compare avec ceux déjà obtenus chez des enfants du même âge sensiblement, les uns contacts familiaux de lépreux, les autres non-contacts, fréquentant des établissements scolaires de Fort-de-France (1) :

TABLEAU II

Résultat de la réaction immunologique	Enfants non-contacts (o/o)	Enfants contacts familiaux (o/o)	Camarades de classe de R. Rose-Marie (o/o)
Tuberculino-réaction négative. . } et Lépromino-réaction positive . .	22,2	43,7	55
Total des lépromino-réactions positives	52,7	48,4	100
Total des lépromino-réactions négatives	47,2	51,5	o

Ces chiffres qui se rapprochent davantage de l'expérimentation que de la simple épidémiologie montrent sans discussion possible quel rôle de contamination, vis-à-vis de ses camarades, a joué la jeune malade.

Mais, une question importante et presque angoissante se pose maintenant. Quelle sera la conduite à tenir vis-à-vis de ces jeunes sujets ? Les constatations immunologiques montrent indiscutablement que ces fillettes ont été contaminées, nous voulons dire qu'elles

©Soc.pathol.
exo

hébergent dans leur organisme des bacilles lépreux. Nous pouvons l'affirmer pour 11 d'entre elles et il est infiniment probable qu'il en est de même pour les 9 autres qui présentent lépromino- et tuberculino-réaction positives, celle-ci pouvant être accusée d'avoir provoqué celle-là. Elles en sont donc à la période silencieuse de la lèpre.

Quel est leur avenir ? Il est vraisemblable que beaucoup ne présenteront jamais de lèpre évolutive. Mais il nous est impossible d'affirmer que quelques-unes ne seront pas, plus tard, atteintes d'infection lépreuse. D'autant plus qu'il s'agit d'infectation sans nul doute massive et que ces jeunes filles seront vraisemblablement, plus tard, sous le coup d'événements physiologiques (grossesses, accouchement, allaitement) dont on connaît le rôle déterminant sur le déclenchement des accidents lépreux évolutifs.

La vaccination par le B. C. G. est contre-indiquée. Nous avons, par ailleurs, déjà signalé, les dangers de cette vaccination sur l'apparition d'accidents lépreux chez des sujets déjà imprégnés par *M. leprae* (2) (3).

Reste donc la prophylaxie médicamenteuse. Dans le cas particulier, elle nous paraît tout à fait indiquée et ce, pendant une longue période, allant de deux à trois ans. Ainsi, pensons-nous, il sera possible d'éviter, dans une large mesure, une infection lépreuse évolutive chez ces sujets.

Résumé et conclusions

1° Les tests immunologiques (lépromino-réaction et tuberculino-réaction) pratiqués chez 20 fillettes âgées de 13 à 15 ans, camarades de classe d'une jeune malade atteinte de lèpre du type lépromateux avec rhinite fortement bacillifère et dont le début remontait à environ deux ans, ont montré que *toutes sans exception* présentaient une lépromino-réaction tardive (R. de Mitsuda) positive.

2° Des recherches antérieures avaient montré que, dans les mêmes conditions d'âge sensiblement les mêmes, les enfants contacts familiaux et les enfants non-contacts présentaient, à la Martinique, 52,7 et 48,4 0/0 de réactions lépromininiques positives.

3° Ces chiffres montrent indiscutablement le rôle de contamination joué, en milieu scolaire, par une jeune malade, fortement et depuis longtemps bacillifère.

4° Il y a le plus grand intérêt à instituer chez ces jeunes filles un traitement préventif par les sulfones, la prophylaxie biologique par le B. C. G. étant, en l'occurrence, contre-indiquée.

5° Cet exemple qui constitue presque une expérimentation montre quelles difficultés rencontre la prophylaxie antilépreuse, même dans des pays, comme à la Martinique, socialement évolués.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

A case of diffusion of lepra bacillus in a school.

Twenty girls, schoolmates of a girl suffering from lepromatous lepra, with a high bacilliferous rhinitis, yielded without exception a delayed positive lepromino-test. This fact shows the part played by contamination in a school environment. The twenty positive girls were subjected to a preventive sulfone treatment. Such an example shows the difficulties met with in anti-lepra prophylaxis, even in socially developed countries like La Martinique.

Institut Pasteur de la Martinique.
Dispensaires Marchoux et Calmette
de Fort-de-France.

BIBLIOGRAPHIE

1. MONTESTRUC (E.) et HYRONIMUS (J. C.). — Doit-on étendre dans un pays à forte endémicité lépreuse l'action prophylactique à la population tout entière (considérations immunologiques et épidémiologiques) ? *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, **55**, 1, p. 20-24.
2. MONTESTRUC (E.), BERDONNEAU (R.) et BENOIST (J.). — Réaction tuberculoïde dans la lèpre après administration de B. C. G. *Arch. Inst. Past. Martinique*, 1958, **11**, 3-4, p. 108-110.
3. FLOCH (H.) et MAILLOUX (M.). — Relations entre l'apparition rapide de plusieurs cas de lèpre tuberculoïde et la vaccination au B. C. G. chez les enfants en pays d'endémicité lépreuse. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, **51**, 3, p. 353-359.

Discussion.

M. L. R. MONTEL. — C'est une base bien fragile qu'une réaction de Mitsuda positive pour décider de l'institution d'un traitement soi-disant préventif d'une lèpre qui n'existe peut-être pas. Je me refuse à envisager une pareille thérapeutique.

©Soc.pathol.
exo

ÉTUDE D'UN TEST D'INNOCUITÉ POUR LE VACCIN ANTIRABIQUE PHÉNIQUÉ FERMI

Par A. GAMET et H. BROTTES (*)

L'importance de l'enzootie rabique au Cameroun est mise en évidence par quelques chiffres particulièrement éloquents :

Souches de rage des rues isolées :

1960 : 16 prélèvements de cerveaux : 8 souches.
1961 : 32 prélèvements de cerveaux : 13 souches.
1962 : 49 prélèvements de cerveaux : 29 souches.

Décès par rage enregistrés dans les formations hospitalières :

1960 : 5 décès.
1961 : 15 décès.
1962 : 11 décès.

Traitements antirabiques pratiqués :

1960 : 2.790 traitements.
1961 : 3.601 traitements.
1962 : 3.151 traitements.

Vaccin antirabique phéniqué Fermi préparé :

1960 : 223.000 ml.
1961 : 407.000 ml.
1962 : 563.000 ml.

Cette situation nous offre un vaste champ d'expérimentation et nous a permis d'acquérir une certaine expérience de problèmes apparemment résolus, qui, en réalité recèlent encore nombre d'inconnues. Nous évoquerons ici un point particulier du vaccin phéniqué Fermi : il s'agit d'un vaccin vivant, dont le pouvoir d'immunisation est lié à la persistance de particules virulentes. Dans ces conditions, quel est le test d'innocuité à pratiquer au cours des divers contrôles de ce vaccin ?

A relire les différents auteurs, il semble difficile de trouver une réponse satisfaisante, car les données exactes d'un test aussi capital, sont souvent mal précisées, voire inacceptables. Étant donné l'importance de notre production de vaccin, il était normal qu'à chaque lot fabriqué nous nous interrogions sur l'innocuité de notre produit, autant que sur son efficacité. Pour essayer de répondre à cette diffi-

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

cile question, nous avons multiplié les inoculations de contrôle, et fait varier les différents éléments des tests pratiqués.

Nous voulons rapporter ici les conclusions auxquelles nous avons abouti et la sanction pratique que nous avons prise concernant notre fabrication. Auparavant, nous avons repris l'étude de la virulence de la souche Louis Pasteur de virus fixe conservée en glycérine à + 4°, vis-à-vis des trois animaux de laboratoire couramment employés : lapin, cobaye, souris blanche.

Sensibilité des animaux de laboratoire vis-a-vis de la souche Louis Pasteur

Chez le lapin :

L'inoculation sous-cutanée de :

3 ml. d'émulsion au 1/10 de cerveau infecté de virus fixe ne déterminent jamais la rage,

3 ml. de la même émulsion, inoculés deux fois par semaine pendant trois semaines ne déterminent pas de rage.

L'inoculation intradermique de :

0 ml. 30 d'une émulsion au 1/10 d'un cerveau rabique provoque la rage après une incubation de 8 à 11 jours.

Chez le cobaye :

L'inoculation sous-cutanée de :

3 ml. d'une émulsion au 1/10 d'un cerveau rabique provoque toujours la rage,

2 ml. de la même émulsion provoquent toujours la rage,

1 ml. provoque la rage chez 4 animaux sur 5.

L'inoculation intradermique :

0 ml. 10 d'une émulsion au 1/10 d'un cerveau rabique provoque la rage après une incubation de 10 à 11 jours.

Chez la souris blanche :

L'inoculation sous-cutanée de :

1 ml. d'une émulsion au 1/10 de cerveau rabique provoque la rage,

0 ml. 50 de la même émulsion : rage chez 4 souris sur 5,

0 ml. 25 de la même émulsion : rage chez 1 souris sur 5,

0 ml. 10 de la même émulsion : rage chez 1 souris sur 5.

L'inoculation intradermique n'a pas été expérimentée.

©Soc.pathol.
exo

En conclusion :

Le lapin est sensible à la souche Louis Pasteur de virus fixe par la voie intracérébrale et la voie intradermique alors qu'il est insensible par la voie sous-cutanée. Cet animal ne peut donc pas être utilisé pour le test d'innocuité du vaccin phéniqué Fermi par cette voie, comme le proposent certains auteurs.

La souris blanche est sensible par la voie sous-cutanée mais les résultats sont irréguliers.

Le cobaye, par contre, est toujours sensible par la voie sous-cutanée à la dose de 2 ml. Il est également sensible par la voie intradermique. C'est donc, à notre avis, le seul animal à retenir pour le test d'innocuité du vaccin Fermi.

Application a la recherche d'un test d'innocuité

Partant de cette donnée, nous avons recherché un test simple et valable en utilisant les lots de vaccin que nous préparons chaque semaine.

Dans une première série d'expériences, le test fut pratiqué le lendemain de la préparation de l'émulsion vaccinale soit après un séjour de 24 heures à 22°. Ce test a consisté en une injection uniforme de 2 ml. de vaccin pur par voie sous-cutanée au cobaye, puisque 2 ml. d'émulsion au 1/10 de cerveau rabique inoculés par cette voie provoquent constamment la rage chez cet animal.

Sur 14 cobayes inoculés, 12 n'ont présenté aucun signe de rage, 2 ont fait une rage fixe après une incubation de 12 jours pour l'un, de 21 jours pour l'autre. Les deux lots de vaccin incriminé ont alors fait l'objet d'un nouveau test dès l'apparition des signes de rage. Les nouveaux cobayes inoculés ont reçu cette fois en sous-cutanée 5 ml. d'un vaccin qui avait donc séjourné 12 jours à + 4° pour le premier lot, et 21 jours pour le second. Les animaux sont restés indemnes de rage. Ceci n'est pas pour nous surprendre étant donné la baisse progressive du taux de virulence de l'émulsion vaccinale conservée à + 4°.

Dans une deuxième série d'expérience, le test a donc été pratiqué avec des lots de vaccin inactivés 24 heures à 22° et ayant séjourné 8 jours à + 4°, temps utilisé par ailleurs pour les autres contrôles.

20 cobayes furent inoculés par voie sous-cutanée : pas de rage ;
7 cobayes furent inoculés par voie intradermique : pas de rage.

L'observation des animaux a été prolongée pendant 30 jours. Mais avec l'expérience acquise nous estimons une observation de 15 jours suffisante.

©Soc.pathol.
exo

En conclusion :

Nous pratiquons systématiquement pour tous nos lots de vaccin, un test d'innocuité par inoculation sous-cutanée et intradermique à deux cobayes. Le vaccin est inoculé pur après atténuation de 24 heures à 22° et 8 jours à + 4°. 2 ml. sont injectés en sous-cutanée et 0 ml. 10 en intradermique. Les animaux inoculés sont observés pendant 15 jours et ceci permet de délivrer un vaccin ayant encore conservé tout son pouvoir d'immunisation. Ce test est, à notre avis, satisfaisant et nous paraît valable si l'on tient compte de l'importance de notre fabrication et des résultats des traitements antirabiques pratiqués, 500.000 ml. de vaccin et plus de 3.000 traitements annuellement.

SUMMARY

Studies on a safety test for Fermi's phenol antirabies vaccine.

In Cameroun, the control of antirabies vaccine comprises a safety test by means of subcutaneous and intradermal inoculation into two guinea-pigs per batch of vaccine, and the observation of the inoculated animals during 15 days. This test yields satisfactory results as to the immunogenic capacity of the vaccine.

Institut Pasteur du Cameroun.

BIBLIOGRAPHIE

COURTOIS (GH.) et WIKTOR (T.-J.). — Persistance du virus rabique dans les vaccins antirabiques phéniqués type Fermi. *Bull. Off. intern. Epizoot.*, 1954, **41**, 1081-1087.

BUGYAKI (L.). — La survie du virus fixe de Pasteur dans le vaccin antirabique phéniqué type Fermi et sa relation avec le degré d'immunité conférée. *Ann. Soc. Belge Méd. trop.*, 1959, **39**, 275-280.

SUREAU (P.). — Sur l'existence et la persistance du virus rabique vivant dans le vaccin antirabique phéniqué type Fermi. *Archives Institut Pasteur Madagascar*, 1962, 137-143.

KOERBER. — Rapport relatif à la Conférence sur la Rage, organisée par l'O. M. S. et la C. C. T. A., juillet 1955. Fonctionnement technique Institut Pasteur Dakar, 1954-1955-1956.

La Rage. Techniques de Laboratoire. Monographie O. M. S., n° 23 : vaccin phéniqué Fermi, p. 84.

©Soc.pathol.
exo

L'ÉTIOLOGIE RICKETTSIENNE ET NÉO-RICKETTSIENNE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES CONFÈRE AU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE CETTE AFFECTION UNE IMPORTANCE PRIMORDIALE

Par Paul LE GAC, Émile ARQUIÉ, André DIDIER et Michel GAUDY (*)

La sclérose en plaques est une des maladies les plus fréquentes parmi les affections organiques du système nerveux. Elle est en nette progression depuis une quinzaine d'années.

Qu'elle se manifeste soit sous la forme d'une simple paraplégie spasmodique, soit sous celle, plus complexe, d'une atteinte médullo-cérébelleuse, avec parfois participation des noyaux centraux, la sclérose en plaques est rarement diagnostiquée à son début et c'est le plus souvent une maladie chronique qui se présente aux neurologues.

L'importance d'un diagnostic précoce ne s'imposait pas tant qu'elle demeurait une maladie mystérieuse, incurable, d'origine inconnue.

Plusieurs observations épidémiologiques ayant attiré notre attention sur le rôle possible des rickettsies et des néo-rickettsies dans l'étiologie de la sclérose en plaques (1) (2), nous avons été amenés à reconsidérer la théorie infectieuse de Pierre Marie (3) qui, dès 1883, observant que cette affection se manifestait généralement à la suite d'une maladie infectieuse, incriminait le germe causal de cette dernière comme susceptible d'être l'agent pathogène responsable. Dans ses *Leçons* sur les maladies de la moelle épinière, il s'exprime ainsi « l'agent irritant de la sclérose en plaques circulant dans les vaisseaux est manifestement de nature infectieuse. Quel est-il au juste ? Nul jusqu'ici n'a pu l'isoler, mais cela viendra, n'en doutez pas ».

Nous inspirant de ses travaux et de ceux de Déjerine (4), nous avons établi que la sclérose en plaques pouvait être une complication vasculaire des rickettsioses et des néo-rickettsioses, dont les agents pathogènes spécifiquement angéiotropes provoquent au niveau de l'axe médullo-cérébelleux des lésions d'artérite, d'endartérite de thrombo-angéite oblitérante. Ce sont ces lésions vasculaires qui

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

entraînent une perturbation de la nutrition du tissu nerveux ainsi que l'avait déjà vu Rindfleisch (5) en 1863. Cette perturbation s'adressant aux éléments majeurs oxygène et glucose réalise un processus d'anoxie condamnant le tissu nerveux à un état de vie ralentie.

Dès lors, l'importance du diagnostic précoce s'impose d'autant plus que les rickettsies et les néo-rickettsies sont spécifiquement sensibles aux antibiotiques à large spectre qui en représentent le traitement pierre de touche.

Cette importance est mise en évidence par les cinq cas suivants dans lesquels un diagnostic précoce a permis d'appliquer le traitement spécifique assez tôt pour obtenir d'excellents résultats immédiats malgré la sévérité du tableau clinique.

Observation 31618. — Mme D..., 33 ans, présente en mars 1961 les premières manifestations d'une sclérose en plaques, diagnostiquée au 18e et au 20e jour par deux neurologues parisiens. Il s'agit d'une forme aiguë fébrile à évolution rapide. Le séro-diagnostic se montre légèrement positif vis-à-vis de *R. conori*. L'antibiothérapie à large spectre associée à la balnéothérapie alguée est appliquée le 24 mars.

La régression des divers troubles est spectaculaire et débute par un retour de la température normale, suivi d'une rapide récupération *ad integrum*. A la fin du mois de mai 1961 aucun signe clinique ne permet plus un diagnostic rétrospectif de sclérose en plaques. Un séro-diagnostic pratiqué en juin se montre négatif. La malade retrouve progressivement avec une vie normale, une activité sans cesse accrue lui permettant la reprise de divers sports (natation, tennis, etc.).

La récupération totale le demeure avec un recul de deux ans.

Observation 2387. — Mme P. J..., jeune femme belge de 29 ans, présente en mars 1961 une sclérose en plaques diagnostiquée un mois après l'apparition des tout premiers symptômes. Le séro-diagnostic pratiqué à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers se montre fortement positif vis-à-vis de *R. prowazeki* et légèrement vis-à-vis de la néo-rickettsie Q 18.

L'antibiothérapie à large spectre et bains algués permettent en deux mois la restitution *ad integrum* qui persiste depuis deux ans. La malade a retrouvé une activité entière dans une profession manuelle pénible et exposée aux intempéries (lavandière).

Observation 23037. — Mme R..., 34 ans, présente au cours d'un séjour dans la Moselle, début novembre 1959, les premiers signes d'une sclérose en plaques diagnostiquée le 8 décembre 1959. Il s'agit d'une paraplégie sans atteinte oculaire ni atteinte cérébelleuse. Le séro-diagnostic se montre négatif même après réactivation.

Les antibiotiques à large spectre associés à la balnéothérapie alguée prescrits le 20 décembre apportent une amélioration rapide et en janvier 1960, la malade a récupéré la majeure partie de son activité. Début février, la récupération est totale, elle le demeure avec un recul dépassant trois ans.

Mme R... assure à nouveau et très activement sa profession et pratique les sports en particulier la natation.

©Soc.pathol.
exo

Il est à souligner que la réaction sérologique de cette malade s'est toujours montrée négative même après réactivation ce qui s'explique entre autres par le fait d'une gamme insuffisante d'antigènes nécessaires à la réaction de micro-agglutination.

Observation 2456. — Mme V..., 31 ans, de nationalité belge, présente en août 1961, les premiers signes oculaires d'une sclérose en plaques, confirmée peu après par un neurologue. Le séro-diagnostic se montre positif vis-à-vis de *R. conori* et légèrement positif vis-à-vis de *R. prowazeki* et la néo-rickettsie V 14. La malade présente à ce moment une paraplégie spasmodique prononcée, avec troubles cérébelleux et oculaires.

Les antibiotiques à large spectre associés aux bains algués sont appliqués le 3 mars 1962 permettant dans les trois mois qui suivent une reprise de l'activité normale. Résultat confirmé deux ans après.

Observation 645. — M. M..., préparateur en pharmacie, 34 ans, présenté une sclérose en plaques, caractérisée par une paraplégie spasmodique sans atteinte cérébelleuse dont le diagnostic est établi en août 1961. Les premiers symptômes, paresthésies, se retrouvent dans les mois qui précèdent. Un séro-diagnostic d'abord négatif se montre par suite positif vis-à-vis de X 14. L'antibiothérapie et les bains algués appliqués en octobre 1961 sont suivis d'un rétablissement spectaculaire avec reprise du travail le 12 décembre 1961. A une activité professionnelle entière, M. M... ajoute depuis une activité sportive. Entre autres exercices, il réalise des sauts périlleux et tout récemment il vient d'entrer dans une équipe de rugby.

Le diagnostic précoce de la sclérose en plaques devra envisager par priorité l'atteinte oculaire et les troubles subjectifs de la sensibilité qui en représentent les éléments primordiaux.

On sait en effet que dans 68 à 70 0/0 des cas, la sclérose en plaques débute par une névrite rétrobulbaire. Mais ce qu'il importe de savoir par-dessus tout, c'est que la décoloration du segment temporal de la papille doit être considérée comme un signe précurseur initial pathognomonique de la sclérose en plaques, même en l'absence de tout autre symptôme : dès les premiers signes de névrite rétrobulbaire l'ophtalmologiste doit aussitôt alerter le médecin traitant.

Quant aux troubles subjectifs de la sensibilité qui comportent au premier plan les paresthésies, ils constituent la symptomatologie habituelle des périodes initiales de la sclérose en plaques, mais cette symptomatologie il ne faut pas l'oublier, revêt un caractère protéiforme susceptible de la faire attribuer au pithiatisme (7).

On comprend aisément l'intérêt considérable que représente le diagnostic précoce de cette affection permettant grâce aux antibiotiques à large spectre d'obtenir une récupération totale en quelques semaines de traitement comme le montrent les cinq cas dont nous reproduisons ci-dessus les observations.

©Soc.pathol.
exo

Conclusion

L'étiologie rickettsienne de la sclérose en plaques confère une importance primordiale au diagnostic précoce de cette affection.

Cinq cas récents réagissent spectaculairement au traitement spécifique avec rapide *restitutio ad integrum* conformément à la conclusion de notre note du 28 mars 1960 à l'Académie des Sciences (8).

Summary

The rickettsial and neo-rickettsial etiology of multiple sclerosis gives a primordial significance to the early diagnostic of the disease.

The possible rickettsial etiology of multiple sclerosis has a corollary: the necessity of an early diagnostic, if one wants to have any chance of influencing the course of the disease. The authors report 5 cases, in which an antibiotic treatment yielded valuable results.

Bibliographie

1. Le Gac (P.) et coll. — *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **250**, 1957.
2. Le Gac (P.). — *Journ. Méd. Bordeaux*, 1960, **137**, 577-589.
3. Pierre Marie. — *Revue de Méd.*, 1883, 536-568.
4. Déjerine. — *Revue de Méd.*, 1884, 172.
5. Rindfleisch. — *Virchows. Arch.*, 1863, 26.
6. Le Gac (P.). — *Rapport Journée d'Études d'Ostende*, 26-27 mai 1962.
7. Le Gac (P.) et Arquié (E.). — Journées d'Information des Rickettsioses, Paris, 8 mai 1963.
8. Le Gac (P.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **250**, 2474.

Discussions.

M. L. R. Montel. — La question est importante et mérite d'être inscrite à l'ordre du jour de notre Société ; je regrette cependant que cela se place à une séance de prévacances, ce qui explique l'absence regrettable des spécialistes des rickettsioses les plus compétents. Cela ne justifie pas la carence des neurologues, dont a parlé Schneider ; s'ils ne partagent pas les vues de Le Gac, ils devront apporter les raisons qui motivent leur attitude car la négation comme l'affirmation doit être démontrée.

©Soc.pathol.
exo

En pathologie générale, rien ne s'oppose à l'étiologie rickettsienne de la sclérose en plaques qui est une sclérose disséminée, par vascularite. La question que pose la communication de Le Gac, mérite d'être discutée et je suis heureux qu'elle soit venue à la tribune de la Société de Pathologie Exotique qui a la bonne fortune de compter parmi ses membres un neurologue éminent qui nous apportera, je l'espère, un avis motivé.

M. Capponi. — « En réponse à M. Arquié, il faut dire que dans le Service de M. Giroud, 1.100 sérums ont été vus en quelques années par la technique de micro-agglutination, pour des scléroses en plaque. Sur ces 1.100 sérums, environ 800 ont été entièrement négatifs. Les sérums positifs l'ont été à un taux faible et rarement deux fois de suite. Le plus grand nombre de ceux-ci (81) s'est montré positif sur *Rickettsia burneti*.

N. R. Grist, à Glasgow, a comparé par la technique de déviation du complément 50 sérums de sclérose en plaque et 50 sérums normaux: sur l'antigène *Rickettsia burneti*, il n'a pas trouvé de différence valable

Nous pensons comme lui qu'il est certainement difficile de prouver qu'une étiologie rickettsienne puisse exister d'une manière fréquente et certaine dans cette maladie déroutante qu'est la sclérose en plaque. »

J. Levaditi. — J'aurais aimé voir modifier le titre dont la rédaction paraît dépasser les conclusions d'ensemble du travail. Il serait plus mesuré de parler de l'origine rickettsienne possible de la sclérose en plaques et de l'intérêt d'un diagnostic précoce pour l'indication de la thérapeutique par l'auréomycine.

Si l'argument majeur apporté, en faveur de l'étiologie rickettsienne, est constitué par les résultats de la sérologie, il faut garder en mémoire, le fait qu'une agglutination positive, une fois constatée, peut n'être que la cicatrice immunologique d'une infection ancienne, sans rapport avec la maladie présente.

D'autre part, le large spectre d'action de l'auréomycine et, plus généralement des tétracyclines, diminue la valeur de son efficacité comme argument favorable à la spécificité de son action. Ceci est encore renforcé lorsque l'observation clinique rend compte de l'action thérapeutique favorable de l'auréomycine, alors même que la sérologie est négative.

Par contre, la notion d'un mécanisme pathogénique vasculaire de la sclérose en plaques, qui est la seconde partie de l'argumentation invoquée, reste une acquisition que nous devons à nos collègues, dont l'expérience est hors conteste et dont les recherches méritent l'attention de notre Société.

©Soc.pathol.
exo

COMPORTEMENT DE LA β_2-MACROGLOBULINE SÉRIQUE CHEZ LE SINGE EXPÉRIMENTALEMENT INFECTÉ PAR UN TRYPANOSOME SP. SOUCHE FÉO

Par P. MATTERN, H. FROMENTIN et E. PILO-MORON (*)

La souche Féo de *Trypanosoma* sp., d'origine humaine, est étudiée par L. Lapeyssonnie depuis de nombreuses années (1948, 1960, 1962). Ses caractères particuliers ont fait l'objet de plusieurs communications (P. Pélissier, 1958 ; L. Lapeyssonnie et G. Causse, 1962 ; H. Fromentin et L. Lapeyssonnie, 1962).

Les voici résumées :

La malade Féo reconnue trypanosomée à l'âge de 4 ans, en 1938, subit une thérapeutique trypanocide variée, sans pour autant être débarrassée de ses parasites. Son état général demeure excellent, le L. C.-R. est constamment normal. Un premier essai d'isolement de cette souche apparemment apathogène chez le porteur est négatif en 1949 ; un deuxième essai réussit en novembre 1961, vingt-trois ans après le dépistage. La souche « féo » est actuellement conservée sur le Rat albinos dans plusieurs laboratoires, en particulier par l'un de nous. Elle provoque une infection chronique aussi bien chez le Rat que chez le Hamster. Les animaux inoculés présentent, au terme de la maladie, une forte parasitémie pouvant persister de nombreux jours avant d'entraîner la mort, qui survient dans un délai de plusieurs semaines à plusieurs mois.

L'étude biométrique (1962) n'a pas permis de conclure quant à l'identité du parasite.

En effet, si l'origine humaine de celui-ci fait immédiatement penser à un parasite du groupe *brucei* inoculable à l'Homme, la grande variabilité de taille observée n'est pas, biométriquement, en faveur d'une parenté avec *T. gambiense*, parasite humain en Afrique occidentale. Mais, d'autre part, le faible indice de division constaté qui est de règle pour une souche peu pathogène et qui est le cas de la souche féo, ne permet pas de renoncer à l'identité avec *T. gambiense* dont on sait qu'il peut persister pendant des années, sans révélation clinique, chez les « porteurs sains ».

Dans l'espoir de faire progresser l'identification de ce curieux trypanosome, nous avons inoculé la souche féo à quatre singes : un cynocéphale et trois cercopithèques.

(*) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

Matériel et méthodes

Les inoculations sont pratiquées avec du sang de rat « féo » récolté sur liquoïde Roche, à l'acmé de l'infection :

0 ml. 5 sont inoculés par voie péritonéale et

0 ml. 2 par voie dermique, soit 100 millions de trypanosomes environ par animal.

Le taux de la parasitémie est noté. Il ne dépasse jamais 1 trypanosome par champ à Gr. × 900 et des analyses immuno-électrophorétiques du sérum prélevé à intervalle régulier (une fois par semaine) sont effectuées pour recherche de la β_2M.

Le trait de précipitation éventuel est révélé après migration pendant 2 h. 30 sous 30 volts et 8 mA en présence de tampon véronal à pH 8,6 par un sérum de cheval anti-β_2M humaine (anti-γ-1-globulines de Behringwerke).

Résultats

1° Cynocéphale (babouin) ♀. N'a pas présenté de trypanosomes dans le sang pendant deux mois de contrôle. L'analyse immuno-électrophorétique n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation du taux de la β_2M au cours de cette période d'observation.

2° Cercopithèque patas ♀ 2 kg. Sang positif 4 jours après l'inoculation.

L'augmentation du taux de la β_2M est mise en évidence par immuno-électrophorèse pratiquée sur l'échantillon de sérum du 17e jour ; le dosage quantitatif montre un taux de β_2M environ 16 fois supérieur à la normale.

Planche V

Fig. 1. — *En bas*, sérum du Patas : 24 jours après l'inoculation.

Fig. 2. — *En bas*, sérum du Patas : 68 jours après l'inoculation, veille du traitement.

Fig. 3. — *En bas*, sérum du Patas : 105 jours après l'inoculation ; 32 jours après le traitement.

En haut sérum de singe témoin.

Fig. 4. — *En haut*, sérum du Patas : 3 mois après le traitement.
En bas, sérum de singe témoin.

Le taux sérique de la β_2M se normalise progressivement environ trois mois après le traitement.

©Soc.pathol.
exo

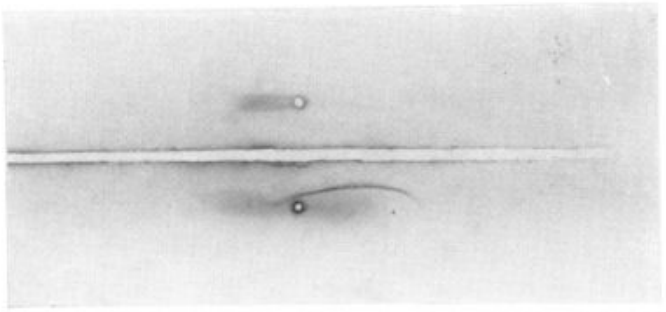


Fig. 1

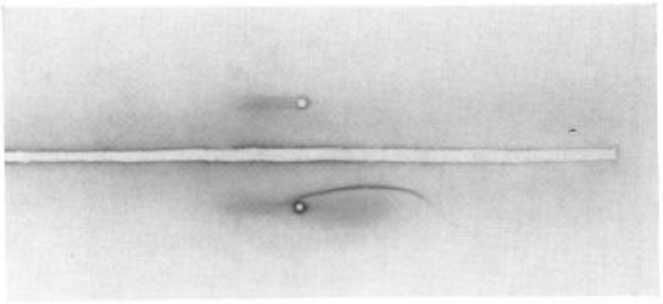


Fig. 2

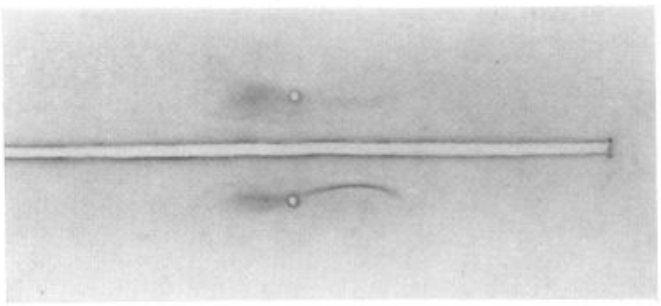


Fig. 3

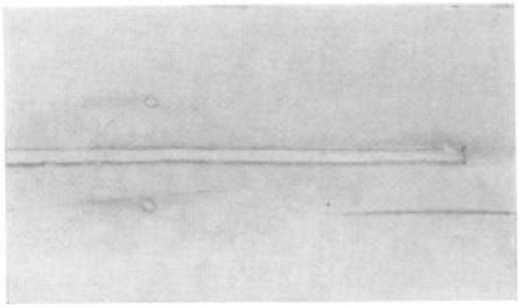


Fig. 4

Analyse immuno-électrophorétique révélée
par l'immunserum de cheval-anti β_2M humaine.

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

Deux mois après l'inoculation, le patas, amaigri et affaibli, ne s'alimente plus ; un traitement spécifique est institué. L'animal reçoit I.-V. 3 mg. 6/kg. d'Arsobal (SPECIA) sous phénergan.

L'état général s'améliore très vite. La recherche de parasites dans le sang demeure négative depuis lors.

Le taux sérique de la β_2M décroît régulièrement et redevient normal trois mois environ après le début du traitement (fig. 1 à 4).

L'inoculation du sang du patas à des rats qui restent indemnes confirme la guérison.

3° Cercopithèque callitriche ♂, 1 kg. 200 (4 mois, né à l'Institut Pasteur). Trouvé positif à l'examen le 14e jour après l'inoculation expérimentale avec un taux très fort de β_2M. Mort un mois après l'inoculation.

4° Cercopithèque callitriche ♀, 900 g. (6 mois, née à l'Institut Pasteur). Au 6e jour suivant l'inoculation, le sang est + T, mais il n'y a pas de β_2M dans l'échantillon de sérum. Le 13e jour, le taux de β_2M est élevé. Mort 3 semaines après l'inoculation.

Discussions et conclusions

A. Laveran et F. Mesnil (1912) précisent que *T. gambiense* est pathogène pour plusieurs espèces de singes, en particulier pour le macaque et le cercopithèque qui meurent de trypanosomose dans un délai de quelques semaines à quelques mois. Le cynocéphale, par contre, est en général réfractaire aux trypanosomes du groupe *brucei*.

Les résultats rapportés ici seraient en faveur de l'identification du parasite de la Togolaise Féo à un trypanosome du groupe *brucei* et donc, de par son origine humaine, à la sous-espèce *T. brucei-gambiense* d'Afrique occidentale. Il faut souligner, en outre, que la réaction sérique du cercopithèque à l'infection par un trypanosome d'origine humaine est identique à celle observée chez l'homme trypanosomé (P. Mattern et coll., 1961-1962) et chez le lapin à *T. equiperdum* (P. Mattern et coll., 1963).

Résumé

Quatre singes sont expérimentalement infectés par la souche *Trypanosoma* « féo ».

Le cynocéphale reste indemne pendant deux mois d'observation et son sérum ne contient pas de β_2M en excès, tandis que les trois cercopithèques (2 callitriches et 1 patas) s'infectent. Deux d'entre eux sont trouvés morts trois et quatre semaines après l'inoculation. Le sérum des 3 animaux infectés montre une perturbation protéi-

©Soc.pathol.
exo

nique importante avec accroissement du taux de la β_2M sérique, augmentation qui correspond à environ 16 fois le taux normal. Après traitement spécifique à l'un des cercopithèques, ce taux de la β_2M décroît régulièrement pour se normaliser trois mois après le début du traitement.

L'augmentation importante du taux de la β_2M sérique apparaît donc bien ici comme un critère de l'affection trypanosomienne en évolution, sa normalisation après traitement pouvant constituer un élément important de pronostic favorable.

SUMMARY

Comportment of the serum β_2-macroglobulin in monkeys experimentally infected with a « Trypanosoma » sp. strain Feo.

Four monkeys have been experimentally infected with the Feo strain. A Cynocephalus did not present any pathological symptom during two months observations. Three Cercopithecus became infected; two of them presented within 3-4 weeks a lethal parasitosis. The serum proteins of the three infected animals showed significant alterations of the β_2M, which proves therefore a valuable criterium of a developing Trypanosoma infection.

The return of β_2M to a normal level under the action of the treatment is considered as a favorable element of prognostic.

Institut Pasteur, Dakar
et Instituts Pasteur hors métropole, Paris.

BIBLIOGRAPHIE

FROMENTIN (H.) et LAPEYSSONNIE (L.). — Étude biométrique sur la souris d'un *Trypanosoma* sp. souche féo. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 1069-1077.

LAPEYSSONNIE (L.). — Un cas exceptionnel de pan-chimiorésistance. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1948, **41**, 613-621.

LAPEYSSONNIE (L.). — Deuxième note concernant un cas exceptionnel de trypanosomiase. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 28-32.

LAPEYSSONNIE (L.) et CAUSSE (G.). — Troisième note concernant un cas exceptionnel de trypanosomiase. Isolement de la souche féo. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 1064-1068.

LAVERAN (A.) et MESNIL (F.). — Trypanosomes et trypanosomiases. Paris, 1912.

MATTERN (P.), MASSEYEFF (R.), MICHEL (R.) et PERETTI (P.). — Étude immunochimique de la β_2-macroglobuline des sérums de malades atteints de trypanosomiase africaine à *T. gambiense*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 382-388.

©Soc.pathol.
exo

MATTERN (P.). — β_2-macroglobulinorachie importante chez des malades atteints de trypanosomiase africaine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1962, **102**, 64-68.

MATTERN (P.), DURET (J.) et PAUTRIZEL (R.). — Hyper-β_2-macroglobulinémie au cours de la trypanosomiase expérimentale du lapin à *T. equiperdum*. *C. R. Acad. Sci.*, 1963, **256**, 820-822.

PÉLISSIER (P.). — Les inconnues dans la trypanosomiase humaine africaine et le problème de la chimiorésistance. A propos d'une observation de chimiorésistance prolongée. *Thèse de Médecine, Montpellier*, novembre 1958.

APERÇU SUR LE COMPORTEMENT TROPHIQUE DES ANOPHÈLES AU SUD-VIET-NAM

Par DO-VAN-QUY, NGUYEN-VAN-AI et M. VANDEKERKOVE (*)

Les incidences endémiques du paludisme au Sud Viet-Nam varient suivant la physiographie des régions. Dans les régions montagneuses et les hauts plateaux où la population se compose essentiellement de tribus aborigènes, le paludisme est toujours plus grave et plus stable. La caractéristique malariologique de ces lieux est déterminée par l'abondance de *A. minimus*, *A. jeyporiensis*, *A. maculatus* et *A. balabacensis*.

Les pulvérisations de DDT, effectuées au Viet-Nam dès 1959, ont montré l'efficacité de l'insecticide sur la réduction des densités anophéliennes ; cependant, elles semblent avoir eu aussi des effets sur le comportement des anophèles dans quelques lieux de montagnes et de hauts plateaux, notamment l'irritabilité et l'éloignement des anophèles des surfaces traitées avec le DDT.

La question se pose de savoir si l'éloignement des moustiques des surfaces traitées entraînait aussi un changement de leur comportement trophique.

Ainsi, à Huong-Hoa (Quang-Tri) et Ninh-Sim (Khanh-Hoa), après 7 cycles de pulvérisation de DDT à l'intérieur des habitations (au taux de 2 g./m²), chaque cycle revenant tous les 6 mois, on a constaté que l'index malariométrique n'est pas effectivement réduit.

Les investigations entomologiques des dernières années ont montré l'insuccès des captures d'anophèles, de jour ou de nuit, dans les habitations de ces deux localités et que la densité des adultes capturés en dehors des habitations et celle des larves restent très basses.

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

Le tableau I donne les résultats des captures dans les étables de 19 heures à 21 heures, 2 fois par semaine par 4 collecteurs. Les étables sont des abris ouverts hébergeant de 15 à 20 buffles ou bœufs et situées à une distance relativement éloignée (à peu près 30 m.) des habitations. Ces résultats sont fournis par l'*Administration General for Malaria Eradication* de Saïgon.

TABLEAU I

Captures des adultes dans les étables (1962).

Espèces	Nombre d'heures (par semaine)	A Ninh-Sim	A Huong-Hoa (*)
A. minimus	4	165	65
A. jeypo. jeyporiensis	»	13	2
A. jeypo. candidiensis	»	20	3
A. balabacensis	»	2	8
A. maculatus	»	1.304	875
D'autres espèces	»	4.499	2.436

(*) De mai à décembre 1962.

Deux facteurs peuvent être évoqués ici : l'existence de quelques espèces exophiles telles que *A. balabacensis* et *A. maculatus* ; l'éloignement des anophèles des surfaces traitées et leur changement de comportement.

L'existence de *A. balabacensis* et *A. maculatus*, espèces exophiles dans ces régions, ne peut être déniée. Alors que la densité de *A. balabacensis* est tout à fait négligeable, celle de *A. maculatus* mérite d'être signalée.

L'absence d'adultes dans les habitations, après que ces dernières aient été traitées avec le DDT à effet résiduel à deux ou trois reprises, est un fait observé dans l'histoire de l'éradication du paludisme de beaucoup de pays. Il reste à élucider si l'éloignement des moustiques des contacts avec le DDT est dû à l'instinct des moustiques d'éviter de se poser sur les surfaces traitées, ou à l'effet irritant de l'insecticide lui-même.

Les épreuves de précipitines, effectuées à l'Institut Pasteur de Saigon en 1962, ont pour but de déterminer si l'absence des adultes dans les habitations avait une corrélation avec le changement de comportement trophique des moustiques. Nous avons pris de nombreux spécimens de sang des estomacs de moustiques capturés dans ces deux lieux (Ninh-Sim et Huong-Hoa) et aussi à Dilinh,

©Soc.pathol.
exo

centre d'études où la pulvérisation commença seulement l'année dernière pour la première fois. Malheureusement, les spécimens de sang des vecteurs sont peu nombreux et la plupart des moustiques capturés sont des espèces banales. Le tableau II montre les résultats des précipito-réactions faites sur des moustiques capturés à Huong-Hoa, Ninh-Sim, Dilinh et Saigon en 1962. Un seul sérum (le sérum anti-homme) était utilisé pour ces tests.

TABLEAU II

Résultats des réactions des précipitines des moustiques (1962).

Espèces	Huong-Hoa		Ninh-Sim		Dilinh		Saigon	
	Nombre	+	Nombre	+	Nombre	+	Nombre	+
A. minimus	0		10	0	0		0	
A. jeypo. jeyporiensis	0		1	0	1	0	0	
A. jeypo. candidiensis	0		0		0		0	
A. maculatus	18	1	17	0	4	2	0	
A. aconitus	1	0	11	0	137	4	0	
A. barbirostris	13	3	21	2	1	0	6	0
A. splendidus	0		1	0	39	1	0	
A. philippinensis	5	0	18	0	13	0	0	
A. kochi	11	0	48	0	58	0	0	
A. h. sinensis	2	1	7	0	223	7	7	0
A. h. nigerrimus	0		2	0	137	9	3	0
A. vagus	22	2	45	0	21	0	8	0
A. subpictus	0		0		0		16	0
A. annularis	0		0		29	3	0	
A. tesselatus	0		3	0	0		0	
Total	72	7	184	2	663	26	40	0

A. minimus et *A. jeyporiensis* sont connus comme espèces vectrices qui préfèrent le sang humain. Selon les observations de C. TOUMANOFF (4), *A. minimus* se comporte, dans l'Indochine du Sud, plutôt comme un moustique électivement anthropophile : il est gorgé de sang humain même dans les étables. Il en est de même de *A. jeyporiensis* qui apparaît très anthropophile. La différence est qu'il est plus facile de dévier sur les animaux *A. jeyporiensis* que *A. minimus*.

A. aconitus, espèce vectrice secondaire, a été plus souvent trouvée gorgée de sang humain. Cette espèce peut être qualifiée d'anthropophilie, mais avec un zootropisme déjà relativement différencié.

L'étude des aptitudes trophiques de *A. vagus*, *A. subpictus*, *A. h. sinensis* et *A. barbirostris* permet de constater que ces espèces

©Soc.pathol.
exo

communes du delta se gorgent le plus souvent, selon C. TOUMANOFF, du sang des animaux. Cependant, *A. barbirostris* apparaît plus anthropophile que *A. vagus*, *A. subpictus*, *A. hyrcanus*.

L'étude du même auteur sur les réactions de précipitines des espèces des groupes *Neocellia* et *Neomyzomyia*, notamment *A. maculatus*, *A. philippinensis*, *A. kochi*, *A. tessalatus* et *A. splendidus* a permis de savoir que ces espèces sont de tendances zoophiles.

Il semble donc que nos résultats de précipitines correspondent à ceux de C. TOUMANOFF en ce qui concerne les tendances trophiques des anophèles et qu'aucun signe de changement de comportement trophique n'est apparu, sauf pour deux spécimens de *A. minimus*. Cependant, il est très difficile de juger si *A. minimus* a dévié son anthropophilie élective et, avant qu'on puisse obtenir de nombreux autres résultats sur *A. minimus*, il est difficile d'affirmer que le changement trophique existe chez les anophèles et surtout chez *A. minimus*.

Il reste à prouver la position de *A. maculatus* et *A. balabacensis* et leur rôle dans la transmission du paludisme dans les régions citées.

Nous souhaitons particulièrement que soit étudié *A. balabacensis*. Sa présence a été établie dans ces régions, mais ses caractères bionomiques au Viet-Nam n'ont pas été précisés. Nous pensons qu'il est permis de croire que *A. maculatus* et *A. balabacensis* jouent un rôle certain dans la continuation de transmission du paludisme dans ces quelques endroits.

RÉSUMÉ

L'éloignement des anophèles des surfaces traitées par le DDT a été observé dans quelques localités du Viet-Nam particulièrement dans des régions montagneuses et sur les hauts plateaux.

Ce fait est peut-être dû à l'effet irritant du DDT sur les anophèles, ou à l'existence de quelques espèces exophiles, ou à ces deux facteurs en même temps.

Le problème est de savoir si l'éloignement des moustiques des surfaces traitées provoquait aussi le changement de leur comportement trophique.

Des résultats de précipitine-tests, effectués à l'Institut Pasteur de Saigon, en 1962, ont révélé qu'il n'y a pas de changement de comportement trophique des anophèles capturés dans les deux lieux étudiés (Huong-Hoa et Ninh-Sim). Le cas de *A. minimus* qui, irrité par le DDT, est forcé de fréquenter les étables pour chercher le sang

©Soc.pathol.
exo

des animaux, peut être interprété comme une déviation temporaire, mais pas encore comme une modification d'une anthropophilie élective.

Institut Pasteur du Viet-Nam.
Laboratoires d'Entomologie et de Sérologie
de l'Institut Pasteur de Saigon.
Directeur Général : NGUYEN-VAN-AI.

BIBLIOGRAPHIE

1. RAYNAL (J.) et GASCHEN (H.). — Méthode des précipitines appliquée aux anophèles. Résultats en Indochine Nord. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, **28**, 937-943.
2. TOUMANOFF (C.). — Observations sur les habitudes trophiques des anophélines de la Colonie de Hong-Kong. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1934, **27**, 745-749.
3. TOUMANOFF (C.). — Quelques faits sur les habitudes trophiques des anophélines d'Extrême-Orient. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1934, **27**, 932-936.
4. TOUMANOFF (C.). — L'anophélisme en Extrême-Orient. Masson et Cie, Éditeurs, 1936, 328-419.

PRÉSENCE EN AFRIQUE OCCIDENTALE D'*ANOPHELES ARGENTEOLOBATUS* ET D'*A. SALBAII* ET NOUVELLES LOCALITÉS POUR *A. DTHALI* ET *A. RUFIPES* VAR. *BRUCECHWATTI*

Par J. HAMON (*), A. DYEMKOUMA (**) et C. S. OUÉDRAOGO (**) (***)

I. — INTRODUCTION

En Afrique, bien que les anophèles, en tant que vecteurs du paludisme humain, aient été plus intensivement étudiés que la plupart des autres arthropodes d'importance médicale, leur répartition était encore très incomplètement connue il y a seize ans (DE MEILLON, 1947). Beaucoup de régions n'avaient été que très superficiellement prospectées, à l'aide de méthodes d'enquête ne fournissant pas toujours un échantillonnage satisfaisant de la faune anophélienne. Certaines zones, notamment dans les pays francophones, n'avaient fait l'objet d'aucune enquête.

(*) Entomologiste médical O. R. S. T. O. M.
(**) Infirmiers spécialistes du Centre Muraz, O. C. C. G. E.
(***) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

La mise à l'ordre du jour, par l'Organisation Mondiale de la Santé, de l'éradication du paludisme dans le monde entier, à l'aide de traitements insecticides à action rémanente, a entraîné une intensification des études concernant les anophèles. En Afrique au Sud du Sahara nos connaissances sur la répartition et le comportement des vecteurs se sont considérablement accrues, tout en faisant passer le nombre des espèces recensées de 69 à 87 en seize ans (Stone et coll., 1959).

II. — Observations

Au cours de prospections récentes dans les Républiques de Haute-Volta et du Niger nous avons fait les captures suivantes, qui sont particulièrement intéressantes au point de vue zoogéographique :

— *Anopheles dtali* Patton, 1905 : larves récoltées à El-Méki (Cercle d'Agadez, Niger, longitude 8°15′ Est, latitude 17°44′ Nord) dans des flaques d'eau sans végétation au bord d'une guelta, en compagnie d'*A. rhodesiensis* Theobald, 1901 (ou de sa sous-espèce *rupicolus* Lewis, 1937), en octobre 1962.

— *Anopheles salbaii* Maffi et Coluzzi, 1958 : une femelle rencontrée dans une habitation à Guidimouni (Cercle de Zinder, Niger, longitude 9° 30′ Est, latitude 13° 42′ Nord), en octobre 1962.

— *Anopheles argenteolobatus* Gough, 1910 : femelles prises sur appâts animaux et humains, sous moustiquaires-pièges en octobre 1962 à Koumbia (Cercle de Houndé, Haute-Volta, longitude 3° 42′ Ouest, latitude 11° 14′ Nord) et en octobre 1962 et février 1963 à Badala (Cercle de Bobo Dioulasso, Haute-Volta, longitude 4° 22′ Ouest, latitude 11° 23′ Nord).

— *Anopheles rufipes* var. *brucechwatti* Hamon, Taufflieb et Dyemkouma, 1961 : adultes dans une maison en ruines, à Dori (Haute-Volta, longitude 0° 02′ Ouest, latitude 14° 02′ Nord), en février 1962 et dans une habitation à Amaloul-Guidis (Cercle de Tahoua, Niger, longitude 4° 57′ Est, latitude 15° 07′ Nord), en octobre 1962.

III. — Discussion

A. dthali est une espèce des zones subdésertiques, s'étendant du Pakistan au Sud du Maroc (Sacca, 1960) et à Atar, en Mauritanie (Sénevet et coll., 1960). Les points de capture les plus proches du nôtre sont Zouar et Bardai, au Tibesti (Rioux, 1961) et Arak et le Hoggar, dans le Sahara Central (Clastrier et Sénevet, 1961), situés respectivement à 1.000 km. à l'Est-Nord-Est et à 600 km. au Nord. El-Méki est à la limite de la steppe boisée et de la steppe subdésertique (Aubréville et coll., 1959) et constitue la station la

©Soc.pathol.
exo

plus méridionale connue pour *A. dthali* dans l'Ouest Africain. En Afrique Orientale de nombreux points de capture de cette espèce sont situés au Sud du 10° de latitude Nord (DE MEILLON, 1947 ; MAFFI, 1960 ; CHOUMARA, 1961), mais correspondent aux régions subdésertiques bordant la Mer Rouge. Il est probable qu'*A. dthali* occupe toute la bordure méridionale du Sahara, dans la mesure où existent des gîtes larvaires favorables, se mélangeant dans l'Ouest comme dans l'Est de l'Afrique à la faune éthiopienne.

A. salbaii n'était jusqu'ici connu que de la localité d'où il a été décrit, Lugh Ferrandi, en Somalie (longitude 42° 30′ Est, latitude 3° 40′ Nord) (MAFFI et COLUZZI, 1958), à 3.800 km. à l'Est-Sud-Est de Guidimouni. Lugh Ferrandi et Guidimouni sont situés tous deux dans la même zone de végétation, la steppe boisée, mais les gîtes larvaires de Somalie étaient saumâtres, alors que les seuls points d'eau existant dans les environs de Guidimouni contiennent de l'eau douce. Il est probable que les larves d'*A. salbaii*, comme celles de nombreuses autres espèces des zones subdésertiques, peuvent vivre indifféremment dans des eaux douces ou saumâtres.

A. argenteolobatus est fréquent du Transvaal jusqu'au Haut Katanga (DE MEILLON, 1947 ; LIPS, 1959). La localité de capture la plus rapprochée des nôtres est donc située à plus de 4.000 km. au Sud-Est, dans une zone de végétation presque identique, mais à plus de 1.300 m. d'altitude. *A. argenteolobatus* accepte des altitudes de plus en plus faibles au fur et à mesure que la latitude augmente, du Katanga vers le Transvaal. Il est donc assez surprenant de capturer cette espèce à faible altitude en Afrique Occidentale. Il peut sembler également étonnant que dans une région prospectée de façon intensive depuis plus de 10 ans et dans des villages visités plus d'une centaine de fois, on puisse capturer en quelques jours 20 femelles d'une espèce anophélienne jamais encore rencontrée. L'explication réside probablement dans le fait que nous avons exécuté pour la première fois en octobre 1962 des captures sur appât animal à l'aide de moustiquaires-pièges ; dix-neuf des vingt femelles ont été prises sur veau (dix) mouton (deux) et chèvre (six) et deux seulement, non gorgées, sur homme, à proximité immédiate du bétail.

A. rufipes var. *brucechwatti* n'était précédemment connu que de Faya-Largeau (Tchad) et de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta) (HAMON et coll., 1961). Les deux nouvelles localités sont situées entre les deux anciens points de capture et confirment que la variété *brucechwatti* est une forme septentrionale d'*A. rufipes* Gough, relativement fréquente dans la steppe boisée où elle coexiste avec la forme type et, selon les observations de RIOUX (1960), fréquente dans la steppe subdésertique où elle coexiste avec *A. rufipes* var. *seneveti* Rioux, 1960 et *A. rufipes* var. *broussesi* Edwards, 1929.

©Soc.pathol.
exo

IV. — Conclusions

Ces différentes captures portent à six le nombre des espèces anophéliennes considérées jusqu'ici comme caractéristiques de l'Afrique Orientale et récoltées en Afrique Occidentale depuis 1955. Les captures précédentes ont été celles d'*A. sergenti* ssp. *macmahoni* Evans, 1936 en Haute-Volta (Adam et coll., 1956) et au Mali (Hamon et coll., 1961) et celles d'*A. squamosus* var. *cydippis* De Meillon, 1931 en Haute-Volta et d'*A. natalensis* Hill et Hayden, 1907 en Haute-Volta et en Côte-d'Ivoire (Rickenbach et coll., 1958).

Notre connaissance de la faune anophélienne africaine est donc encore imparfaite et les études sur la zoogéographie doivent être entreprises avec beaucoup de prudence. Une bonne connaissance de la faune ne peut être obtenue qu'en combinant toutes les méthodes d'enquête existantes, la prospection des gîtes larvaires et la capture de nuit sur appâts humains et animaux fournissant généralement le maximum d'informations.

V. — Summary

The authors record the presence in West Africa of *Anopheles salbaii* and *A. argenteolobatus*, hitherto only kwown from Somalia and from South-Eastern Africa.

They give new west African localities for *A. dthali* and *A. rufipes* var. *brucechwatti*.

They emphasize that, in despite of years of intensive study, gaps still occur in our knowledge on anopheline zoogeography in Africa and can only be filled by investigations using all existing methods for anopheline collection.

Section Entomologie médicale et vétérinaire de l'Office de la Recherche scientifique et technique Outre-Mer, Paris.

Laboratoire d'Entomologie du Centre Muraz, Organisation de Coopération et de Coordination dans la lutte contre les Grandes Endémies, Bobo-Dioulasso.

Bibliographie

Adam (J. P.), Rickenbach (A.) et Hamon (J.). — Présence en Afrique occidentale de *Anopheles macmahoni* Evans, 1936. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 674-676.

©Soc.pathol.
exo

Aubréville (A.), Duvigneau (P.), Hoyle (A. C.), Keay (R. W. J.), Mendoça (F. A.) et Pichi-Sermolli (R. E. G.). — *Carte de la végétation de l'Afrique au Sud du tropique du Cancer*. Oxford University Press, London, 1958.

Choumara (R.). — Notes sur le paludisme au Somaliland. *Riv. Malariol.*, 1961, **40**, 9-34.

Clastrier (J.) et Sénevet (G.). — Les moustiques du Sahara Central. *Arch. Inst. Past. Algérie*, 1961, **39**, 241-253.

De Meillon (B.). — *The Anophelini of the Ethiopian geographical Region. Publ. S. Afr. Inst. Med. Res.*, Johannesburg, 1947, 272 p.

Hamon (J.), Eyraud (M.), Diallo (B.) Dyemkouma (A.), Bailly-Choumara (H.) et Ouanou (S.). — Les moustiques de la République du Mali (*Dipt., Culicidae*). *Ann. Soc. ent. France*, 1961, **130**, 95-129.

Hamon (J.), Taufflieb (R.) et Dyemkouma (A.). — Observations sur la variabilité d'*Anopheles rufipes* Gough, 1910, avec description d'une nouvelle variété. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, 24-28.

Lips (A. H.). — Anophèles du Congo Belge. I. Espèces particulières du Katanga. *Riv. Parassit.*, 1959, **20**, 165-189.

Maffi (M.). — La malaria nelle regioni del Mudugh et della Migiurtinia, Somalia. *Riv. Malariol.*, 1960, **39**, 21-118.

Maffi (M.) et Coluzzi (M.). — *Anopheles (Neocellia) salbaii* n. sp. Morfologia ed ambiente. *Riv. Malariol.*, 1958, **37**, 45-55.

Rickenbach (A.), Adam (J. P.), Hamon (J.) et Bailly (H.). — Présence en Afrique occidentale française d'*Anopheles natalensis* Hill et Hayden, 1907 et d'*Anopheles squamosus* var. *cydippis* De Meillon, 1931. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 329-331.

Rioux (J. A.). — Contribution à l'étude des Culicidés (*Diptera, Culicidae*) du Nord Tchad. *Mission épidémiologique au Nord Tchad, Mission Prohuza, Comité de coordination scientifique du Sahara*, Paris, 1961, 53-92.

Sacca (G.). — Contributo alla conoscenza delle *Myzomyia* del Sud Marocchino. *Riv. Parassit.*, 1960, **21**, 319-322.

Sénevet (G.), Bernet (J.), Clastrier (J.) et Abonnenc (E.). — Présence de *Anopheles* (*Myzomyia*) *dthali* Patton en deux régions de l'Afrique voisines de l'Atlantique. Sa répartition géographique sur le continent africain. *Arch. Inst. Past. Algérie*, 1960, **38**, 106-111.

Stone (A.), Knight (K. L.) et Starcke (H.). — *A synoptic catalog of the mosquitoes of the world* (*Diptera, Culicidae*). Publ. Ent. Soc. America, Washington, 1959, 358 p.

©Soc.pathol.
exo

MÉMOIRES

CAS D'INFECTION LÉPREUSE OBSERVÉS PENDANT LA PÉRIODE 1954-1962 PARMI LES ENFANTS CONTACTS DE LÉPREUX VACCINÉS AU B. C. G. A LA MARTINIQUE

Par Étienne MONTESTRUC et Daniel GARCIN (*)

« La polémique a souvent imprimé sa marque aux publications sur le B. C. G. Celles des adversaires de la vaccination n'en relatent que les méfaits et s'étendent avec complaisance sur bien des incidents qui ne sont souvent que des coïncidences. A l'opposé, bien des partisans de la vaccination estiment que ses défaillances sont si rares et tellement compensées par ses bienfaits qu'il est inutile et peut-être néfaste de s'étendre sur les premières. Cette dernière attitude témoigne d'un protectionnisme excessif et n'est pas sans danger. A ne signaler jamais les défauts d'une méthode, on risque de causer des déceptions chez ceux qui, s'en étant servis, ont l'occasion de constater une de ces défaillances. Non avertis de leur possibilité et de leur fréquence avec laquelle on les voit survenir, ils risquent alors d'en tirer des conclusions exagérément pessimistes. »

« Il nous paraît, au contraire, que l'on a tout à gagner à faire connaître les insuffisances d'une méthode que l'on sait bonne et qui est amenée à rendre encore pendant longtemps de grands services. »

C'est ainsi que R. Mande, Colette Fillastre et Annick Rouillon commencent leur travail sur les « Cas de maladie tuberculeuse observés pendant la période 1948-1960 parmi les 41.263 vaccinés par la station Pilote B. C. G. du Centre International de l'Enfance » et qui a paru dans le *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé* (1963, Vol. 28, N° 2, pp. 189-215).

Il nous a donc paru utile, et ceci pour les mêmes raisons que celles évoquées ci-dessus, d'étudier les cas d'infection lépreuse survenus parmi les 691 enfants contacts de lépreux vaccinés au B. C. G. à Fort-de-France, depuis que le Centre de vaccination pour ces sujets a été installé au Dispensaire Calmette. D'autant plus qu'il s'agit, dans la lèpre, d'une para-immunité conférée par le B. C. G. et non

(*) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

d'une immunité spécifique, et que la polémique au sujet du bien-fondé de cette para-immunité a été extrêmement vive au cours des Congrès internationaux de Léprologie (Madrid, 1953 ; Tokyo, 1958) entre partisans et adversaires de la méthode. Cette polémique a été, en outre, favorisée par l'évolution même de la maladie lépreuse, dont la longue période silencieuse qu'il est impossible ou tout au moins bien difficile de déceler doit être, en la circonstance, placée au premier rang. De sorte que s'il est possible, en matière de tuberculose, de préciser avec de grandes chances de ne pas se tromper que le sujet a été vacciné en période pré-allergique et d'éliminer par conséquent tous les cas qui pourraient être considérés comme un échec à la vaccination, cela devient infiniment plus malaisé dans la lèpre.

Organisation du centre de vaccination.

La vaccination par le B. C. G. s'adresse aux contacts de lépreux âgés de moins de vingt ans, qu'il s'agisse de contacts de nouveaux lépreux, d'anciens malades, de malades bacillifères ou non. Ces contacts sont d'abord examinés du point de vue clinique : examen cutané et neural (ce qui a permis quelques dépistages précoces), puis éprouvés par des tests préalables à la tuberculine (intradermo-réaction à 10 unités) et à la lépromine (réaction précoce ou de Fernandez, réaction tardive ou de Mitsuda).

Les sujets ne réagissant ni à l'une, ni à l'autre de ces réactions sont alors vaccinés au B. C. G. et, de 1954 à 1962, les chiffres suivants indiquent l'activité générale de ce centre de vaccination :

Malades nouvellement dépistés	963
Nombre de foyers infectieux contrôlés . . .	469
Nombre de sujets contrôlés	1.058
Nombre de sujets vaccinés	691

Vaccin utilisé. — Le B. C. G. utilisé est du vaccin frais, conservé au frigidaire à + 2° + 4° C et dont la limite de préparation ne dépasse pas 7 jours.

Il est inoculé par la voie intradermique à raison de 1/10 de millilitre, représentant 1/10 de milligramme de corps microbien.

La valeur immunisante de ce vaccin est démontrée par les chiffres suivants qui concernent les enfants de Fort-de-France assujettis à la vaccination par la législation en vigueur, depuis 1954 :

Enfants vaccinés	14.668
Enfants contrôlés après vaccination. . .	6.959, soit 47,4 0/0
I. D. R. à la tuberculine (50 U) positives .	6.572
P : 100 d'allergiques	93 0/0

©Soc.pathol.
exo

En ce qui concerne la réaction de Mitsuda, dont la lecture est effectuée trois semaines après l'inoculation de lépromine, nous avons obtenu les résultats suivants :

Enfants vaccinés	691
Enfants contrôlés	200, soit 28,9 0/0,
Mitsuda positifs.	165, soit 82,5 0/0.

Ainsi, près de 20 0/0 des enfants contacts de lépreux vaccinés au B. C. G. ne virent pas leur lépromino-réaction après la vaccination.

Résultats d'ensemble

Nous avons soigneusement noté, chez nos nouveaux malades nouvellement recensés ceux qui appartiennent à des foyers familiaux déjà contaminés et, parmi ces foyers, ceux qui ont déjà été contrôlés et par conséquent, vaccinés au B. C. G. et ceux qui n'ont pas été contrôlés et, par la suite, non vaccinés.

Le tableau suivant indique les résultats enregistrés :

Tableau I

Types de lèpre	Foyers contrôlés									
	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	Total
Lépromateux et B. O. D.	—	—	—	—	1	—	—	1	1	3
Tuberculoïdes . . .	—	—	1	1	1	—	—	—	1	4
Indéterminés. . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total.	—	—	1	1	2	—	—	1	2	7

Types de lèpre	Foyers non contrôlés									
	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	Total
Lépromateux et B. O. D.	1	2	4	1	1	—	—	2	—	11
Tuberculoïdes . . .	7	9	12	7	7	3	4	2	—	51
Indéterminés. . . .	2	3	4	2	3	2	—	1	3	20
Total.	10	14	20	10	11	5	4	5	3	82

Il nous est impossible, ainsi que nous l'avons signalé par ailleurs, de comparer ces chiffres, car nous ne pouvons pas fixer le nombre exact des foyers non contrôlés et par conséquent celui des sujets non contrôlés.

©Soc.pathol.
exo

Cependant, ils nous apparaissent suffisants pour affirmer le bénéfique de la vaccination par le B. C. G. en matière de prophylaxie antilépreuse.

Cette affirmation est d'ailleurs confirmée par les chiffres suivants traduisant le nombre des nouveaux lépreux âgés de moins de 20 ans dépistés à Fort-de-France (85.000 habitants) où la vaccination par le B. C. G. a été appliquée rigoureusement dès 1954 suivant les dispositions légales et ceux dépistés dans les autres communes de l'île de la Martinique (170.000 habitants environ) où cette vaccination a été pratiquée bien plus tard et bien plus irrégulièrement : sur 280 nouveaux malades de cette catégorie, 71, soit 25,3 0/0 intéressent Fort-de-France et 209, soit 74,6 0/0 intéressent les autres communes.

Infection lépreuse chez les vaccinés. — Nous avons donc rencontré chez nos contacts familiaux de lépreux contrôlés et vaccinés au B. C. G. sept nouveaux malades, dont 3 atteints de lèpre du type lépromateux et 4 atteints de lèpre du type tuberculoïde. Le tableau suivant indique succinctement l'histoire des trois lépromateux et de deux tuberculoïdes qui ont pu avoir leur vaccination contrôlée.

TABLEAU II

Date de la 1re vaccination et âge des enfants à cette date	Date des différents contrôles tuberculiniques (T) et lépréminiques (L) et résultats	Date des revaccinations	Date du dépistage	Nature des contacts familiaux
		1° Lépromateux.		
H... J. PIERRE Janvier 1955 10 ans	Avril 1955 (T o et L o) Août 1955 (T o et L o)	Avril 1955 Août 1955	Août 1958	Père, frères et sœurs, oncles, cousins.
L... JEAN-RENÉ Septembre 1961	Novembre 1961 (T o et L o)	—	Novembre 1961	Sœur, oncle, cousins.
A... FLAVIENNE Janvier 1959	Avril 1959 (T o et L o)	Avril 1959	Mars 1962	Père, sœur.
		2° Tuberculoïdes.		
R... MOÏSE Juillet 1958 5 ans	Novembre 1958 (T +, L ±) Janvier 1959 (T +, L +)	—	Décembre 1961	Mère, sœur, cousins.
A... ROSE-HÉLÈNE Janvier 1959 5 ans	Avril 1959 (T +, L +)	—	Mars 1962	Père, sœur.

©Soc.pathol.
exo

Commentaires. — On peut retirer de ce tableau des constatations extrêmement intéressantes :

1° Tous ces sujets appartiennent à des foyers familiaux extrêmement infectés.

2° Les trois jeunes malades qui ont été atteints de lèpre lépromateuse n'ont viré ni tuberculino-, ni lépromino-réaction après la vaccination au B. C. G., deux d'entre eux même après une revaccination.

3° Il semble bien que le malade n° 2 ait été vacciné au début de la période évolutive de la maladie (les phtisiologues diraient : à la période pré-allergique). Les accidents lépromateux en effet, ont apparu 8 semaines après la vaccination, au moment du contrôle immunologique.

4° Les deux sujets atteints de lèpre tuberculoïde ayant pu être contrôlés ont montré que la tuberculino- et la lépromino-réaction avaient viré dans les délais normaux.

5° Aucun de ces enfants n'avait reçu de traitement prophylactique chimique.

Autre fait intéressant à souligner : parmi les 14.668 enfants assujettis légalement à la vaccination par le B. C. G. à Fort-de-France, nous n'avons rencontré qu'un seul cas de lèpre du type lépromateux ayant suivi la vaccination (confirmation de plus de l'action bénéfique du B. C. G. en prophylaxie antilépreuse). Or, cet enfant, B. Léontine, avait été vaccinée en février 1960 à l'âge de 10 ans et le 6 mai 1960, elle virait assez intensément la tuberculino-réaction (I. D. R. 50 U : ++). La lépromino-réaction n'a pas été pratiquée. Elle était dépistée trois ans plus tard, en avril 1963.

Pas de contact familial connu.

Si ce dernier cas peut être rangé parmi les échecs de la vaccination, on peut considérer ceux constatés chez les contacts vaccinés et devenus lépreux comme des demi-échecs.

Nous éliminerons le 2e cas lépromateux, vacciné, à peu près sûrement, au début de la phase évolutive. Pour les deux autres cas, il faut souligner l'absence de virage des réactions immunologiques et cela doit nous inciter à instituer une prophylaxie chimique chez ces sujets appartenant à des *foyers familiaux* très infectés.

Les deux jeunes sujets atteints de lèpre du type tuberculoïde après la vaccination, avaient viré tuberculino- et lépromino-réaction. Et il n'est pas osé de dire que la vaccination a sûrement limité les dégâts. Ces sujets ont été atteints de lèpre tuberculoïde très bénigne et on ne peut savoir qu'elle aurait été l'évolution infectieuse sans la vaccination.

©Soc.pathol.
exo

Résumé et conclusion

Nous avons constaté à la Martinique, de 1954 à 1963, chez 691 enfants contacts de lépreux, vaccinés au B. C. G., sur 1.058 contrôlés appartenant à 469 foyers familiaux infectés, 3 cas de lèpre du type lépromateux et 4 cas de lèpre du type tuberculoïde.

Tous ces cas appartenaient à des foyers familiaux extrêmement infectés.

Aucun des lépromateux n'avait viré les réactions à la tuberculine ou à la lépromine après vaccination et revaccination au B. C. G.

Les deux jeunes enfants atteints de lèpre tuberculoïde ayant pu être suivis, avaient au contraire viré ces deux réactions et ont présenté une infection très bénigne.

Pendant ce temps, dans les milieux infectés et non surveillés, on observait 82 cas d'infection lépreuse (11 lépromateux, 51 tuberculoïdes, 20 indéterminés) et, chez les 14.668 enfants des écoles de Fort-de-France appartenant à des foyers familiaux non infectés et soumis à la vaccination d'obligation légale par le B. C. G., on relevait un seul cas de lèpre du type lépromateux pouvant être considéré comme un échec certain de la vaccination.

Ces constatations permettent, pensons-nous, les conclusions suivantes :

1° La vaccination par le B. C. G. protège indiscutablement, dans une très large mesure, contre l'infection lépreuse.

2° Les échecs (ou plus exactement les semi-échecs) que nous avons constatés chez les enfants contacts de lépreux, se rencontrent parmi ceux vivant dans des milieux familiaux très infectés et mettent en évidence l'importance du facteur familial prédisposant à l'infection lépreuse.

3° Chez les sujets vaccinés au B. C. G. et qui, à la suite de la vaccination continuent à présenter une négativité de la réaction léprominique de Mitsuda, il y a le plus grand intérêt à instituer un traitement chimioprophylactique, toujours bien toléré et d'administration extrêmement facile, surtout chez ceux appartenant à un milieu familial hautement infecté.

Summary

Cases of lepra observed from 1954 to 1962 in children vaccinated with BCG, having had contact with lepers, in La Martinique.

Between 1954 and 1963, the authors have observed three cases of lepromatous, and four cases of tuberculoid lepra, out of 691 children vaccinated with BCG and living in contact with lepers. The

©Soc.pathol.
exo

three children suffering from lepromatous lepra had not presented any reaction to tuberculin and lepromin; among the children suffering from tuberculoid lepra and whom it was possible to follow, two had reacted to tuberculin and lepromin, and they presented a very benign lepra. These facts suggest that BCG immunization induces a high degree of protection against lepra.

Institut Pasteur de la Martinique
et dispensaire Calmette de Fort-de-France.

ESSAI DE THÉRAPEUTIQUE ANTI-HANSÉNIENNE PAR L'ACÉTYLSULFAMÉTHOXYPYRIDAZINE

Par M. ROSTANT (*)

Depuis la découverte des sulfones et leur utilisation courante en léprologie, on peut affirmer que des résultats importants ont été obtenus dans la thérapeutique de la maladie de Hansen. Cependant, il serait bien prématuré de conclure, comme on l'entend fort souvent, que la lèpre peut être actuellement guérie par l'unique médication sulfonée. En effet, la lèpre demeure avant tout une maladie essentiellement chronique, revêtant des formes cliniques très variées et réagissant par conséquent très différemment selon les lésions en cause et les stades de leur évolution, et voire même selon sa répartition géographique (P. HARTER).

A l'Hôpital de Pointe-Noire (Guadeloupe), nous traitons en moyenne chaque année environ 120 malades aussi bien par les sulfones (disulone, D. D. S.) que par un dérivé de la thio-urée spécialisé sous le nom de Ciba 1906. Si les résultats demeurent souvent encourageants, nous devons reconnaître qu'ils sont parfois bien décevants et c'est pourquoi nous avons voulu expérimenter l'action de l'acétylsulfaméthoxypyridazine, en suspension injectable, à la suite des récentes publications de la Société Rhône-Poulenc et de l'Institut Marchoux de Bamako (travaux de J. SCHNEIDER, J. LANGUILLON, J. CLARY, P. PICART et R.-H. BOISSAN).

Notre choix se justifiait, non pas parce qu'il s'agissait d'un nouveau produit anti-hansénien (en avril 1961, F. LITALIEN, P. HARTER, Mlles TRINH-THI-KIM-MONG-DON et NGUYEN-THI-LAU, soulignent déjà les résultats particulièrement intéressants obtenus chez des lépreux vietnamiens et chinois traités par la sulfaméthopyrazine orale) mais surtout à cause du mode d'administration permettant d'une part, de pallier les intolérances digestives dues parfois à l'inges-

(*) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

tion des comprimés, et d'autre part, d'assurer un contrôle plus efficace du traitement par des injections intra-musculaires régulièrement faites en milieu hospitalier.

Enfin, le produit a été utilisé uniquement dans les cas où l'emploi des autres thérapeutiques ne permettait pas toujours d'améliorations cliniques et bactériologiques appréciables, et où il persistait, en cours de traitement, des poussées évolutives si rebelles aux traitements actuels et ayant de si graves perturbations sur l'état général du malade.

Nous n'insisterons pas sur la formule chimique et les propriétés pharmaco-dynamiques de ce produit qui a déjà fait l'objet des remarquables travaux précités et qui est bien connu actuellement du Corps Médical Français sous le nom d'acétylsultirène, en suspension injectable, ou 9760 R. P.

Nous n'insisterons pas non plus sur l'étude remarquable de la sulfamidémie déjà publiée et codifiée par J. Languillon, J. Clary et P. Picart.

Notre propos est de confirmer l'activité déjà montrée de ce médicament, en rapportant les résultats cliniques et bactériologiques obtenus chez un groupe de 12 lépreux traités depuis six mois seulement à l'Hôpital Hansénien de Pointe-Noire (Guadeloupe), alors que, actuellement encore, notre expérimentation se poursuit.

Observation I. — M. C. (Ary), 43 ans, coiffeur.

Grand lépromateux, soigné depuis 1939 par diasone, cimédone, disulone, H de chaulmoogra, di-atox, isorilone, livazone, Ciba 1906 et DDS. Malgré tout cet arsenal thérapeutique, on note de nombreuses poussées d'intolérance avec efflorescence de nouveaux éléments lépromateux s'ulcérant spontanément à l'emporte-pièce, syndrome polynévritique et très mauvais état général, malade alité. Les téguments présentent de multiples infiltrations lépromateuses diffuses, souvent suppurées avec pachy- et sclérodermies et nombreuses lésions cicatricielles.

Examens complémentaires.

— Numération globulaire : GR = 4.220.000 ; GB = 26.800 ; Hb = 60 0/0.
— Formule : PN = 84 ; PE = 4 ; monocytes = 8 ; lymphocytes = 4 (*).
— Urines : Très légères traces d'albumine et de glucose.
— Culot urinaire : Rares éléments bacilliformes, colibacilles, hématies, très rares cellules de desquamation.
— Graphie pulmonaire : Ascension de la coupole diaphragmatique droite. Trame bronchique accentuée à la base droite. Images cavitaires au niveau du hile droit.
— Crachats : Très nombreux globi (BH en amas et libres).
— Mucus nasal : 7,4 (moyenne BH par champ) (**).
— Frottis biopsie cutanée : oreille gauche : 203,6 ; abdomen : 90,2 (**).

(*) PN = Polynucléaires Neutrophiles.
PE = Polynucléaires Éosinophiles.
(**) Les chiffres indiquent le nombre de BH par champ.

©Soc.pathol.
exo

Traitement suivi.

Acétylsultirène (2 g. par semaine pendant 6 semaines, puis 4 g. tous les 15 jours). Commencé le 19-3-1962.

Incidents constatés au cours du traitement.

A part une angine herpétique banale, le malade a présenté deux poussées lépromateuses : l'une de courte durée en avril sans grande importance, l'autre ayant duré un mois, très douloureuse, en octobre et ayant nécessité un arrêt de traitement pendant ce mois puis reprise du médicament à raison de 2 g. seulement tous les 15 jours après plusieurs petites transfusions de sang isogroupe.

Résultats obtenus.

Rareté des réactions lépromateuses (2 seulement en 6 mois au lieu d'une par mois).

— Résultats cliniques et bactériologiques appréciables.
— Diminution notable des lépromes et des œdèmes.

Absence de plaies. Amélioration sensible au point de vue nerveux (absence de douleurs en particulier).

Pas de modification au point de vue anesthésies et volume des nerfs à cause des lésions anciennes déjà sclérosées.

Le malade peut actuellement vaquer à ses occupations.

— Mucus nasal : *Néant.*
— Frottis de biopsie poitrine : *51,8* (quelques globi avec bacilles *granuleux*).
— Numération globulaire : GR = 5.000.000 ; Hb = 65 o/o.
— Urines : Absence d'albumine et de glucose.

Présence de très nombreux polynucléaires et de cellules de desquamation. Pas de germe.

— Vitesse de sédimentation : 80, 120, 128.

Observation II. — M. N... (Léopold), 73 ans, cultivateur.

Lépromateux, dépisté en janvier 1962. Jamais soigné.

Présente de nombreux nodules lépromateux à la face, au cou et à la nuque ; des plaques hyperchromiques aux faces antérieure et postérieure du tronc avec semis de petits lépromes ; des plaques hypochromiques aux membres supérieurs.

Atrophie musculaire des fesses.

Ébauche de griffes cubitales aux deux mains. Paralysie faciale gauche.

Anesthésie du nerf sus-orbitaire gauche.

Infiltration des PCS et des cubitaux (*).

Rhinite suintante bilatérale. Poids 57 kg.

Examens complémentaires.

— Numération globulaire : GR = 3.220.000 ; GB = 5.920 ; Hb = 65 o/o.
— Formule : PN = 77 ; PE = 5 ; Monocytes = 10 ; Lymphocytes = 8.
— Urines : Néant.
— Selles : Quelques œufs d'ankylostomes.
— Vitesse de sédimentation : 36, 75, 120.
— Azotémie : 0,25 o/oo.
— Mucus nasal : Négatif.

(*) PCS = Plexus cervicaux superficiels.

©Soc.pathol.
exo

— Biopsie : Peau front droit = 0,5 ; omoplate droite = 2 BH sur 50 champs.
— Mitsuda : Négative.

Traitement suivi.

Acétylsultirène (2 g. par semaine pendant 6 semaines, puis 4 g. tous les 15 jours). Commencé le 19-3-1962.

Incidents constatés au cours du traitement.

Syndrome névritique aux 2 membres inférieurs (probablement en rapport avec un terrain athéroscléreux).
Affection bronchopulmonaire traitée par les moyens habituels.

Résultats obtenus.

— *Pas de réaction lépromateuse.*
— *Grande amélioration clinique* : Poids 58 kg.
— Disparition des nodules lépromateux à la face, au cou et à la nuque. Persistance des plaques hypochromiques dont certaines desquament.
— Les zones hyperchromiques persistent encore au dos.
— Régression de l'amyotrophie des fesses.
— Persistance d'une ébauche de griffe cubitale droite.
— Pas de modification au point de vue anesthésies et paralysies.
— Les cubitaux sont normaux et les PCS encore légèrement hypertrophiés.
— Sensation d'engourdissements aux pieds. Persistance rhinite.
— *Négativation complète des examens bactériologiques.*
— Numération globulaire : GR = 4.000.000 ; Hb = 65 0/0.
— Urines : Néant.
— Vitesse de sédimentation : 16, 33, 110.

Observation III. — M. P... (Amboise), 57 ans, marin-pêcheur.
Lépromateux, dépisté en novembre 1961. Jamais traité.
Nodules lépromateux surélevés au visage. Infiltration du lobule des oreilles. Nombreux nodules hyperchromiques sur placard érythémateux au tronc (face ant. et post.), aux membres supérieurs et inférieurs.
Fonte des éminences thénar et hypo.
Griffe cubitale des 3e, 4e et 5e doigts de la main gauche.
Ébauche de griffe du 5e doigt de la main droite.
Hypertrophie du PCS, des cubitaux et du SPE gauche (*).
Anesthésie du lobule de l'oreille gauche et du tiers inféro-interne de l'avant-bras gauche.
Rhinite bilatérale avec hypertrophie à droite.
Ptérygion interne droit.
Poids = 63 kg. 500.

Examens complémentaires.

— Numération globulaire : GR = 5.500.000 ; GB = 8.000 ; Hb = 70 0/0.
— Formule : PN = 67 ; PE = 9 ; Monocytes = 9 ; Lymphocytes = 15.
— Urines : Néant.
— Selles : Quelques œufs d'ankylostomes.
— Vitesse de sédimentation : 12, 26, 92.
— Azotémie : 0,25 0/00.
— Sérologie : Négative.

(*) SPE = Sciatique Poplité Externe.

©Soc.pathol.
exo

— Mucus nasal : 23,6 (moyenne de BH par champ).
— Frottis de biopsies : Oreille = 75 ; Peau d'un lépreme = 1.000 env. (amas de globi avec bacilles libres normaux).
— Mitsuda : Négative.

Traitement suivi.

Acétylsultirène (2 g. par semaine pendant 6 semaines, puis 4 g. tous les 15 jours). Commencé le 18-4-1962.

Incidents constatés au cours du traitement.

Douleurs au point d'injection avec fébricule durant 2-3 jours.

Résultats obtenus.

— Pas de réaction lépromateuse.
— Cliniquement : Poids = 67 kg.
Disparition des lépromes de la face (les plus saillants ont été traités, il est vrai, par des infiltrations de corticoïdes).
Lobules des oreilles normaux.
Persistance des lépromes hyperchromiques sur placard érythémateux au tronc et aux membres supérieurs et inférieurs.
Persistance de l'amyotrophie des mains.
Persistance de la griffe cubitale gauche. Absence de griffe à D.
Les nerfs du PCS, des cubitaux et du SPE gauche sont encore légèrement hypertrophiés.
Plus d'anesthésie du lobule de l'oreille gauche, mais persistance d'une zone insensible au tiers inféro-interne de l'avant-bras gauche.
Rhinite bilatérale à prédominance droite.
— Bactériologiquement :
Mucus nasal : 0,6.
Frottis de biopsies : Oreille droite = 9,3 ; Bras droit = 222 (bacille légèrement granuleux).
— Numération globulaire : GR = 4.120.000 ; Hb = 70 o/o.
— Urines : Néant.
— Azotémie : 0,25 o/oo.
— Vitesse de sédimentation : 12, 28, 66.

Observation IV. — M. C... (Ulric), 57 ans, cultivateur.
Lépromateux, traité irrégulièrement depuis un an.
Lépromes aux deux lobules de l'oreille, à la base du nez, à la partie interne des sourcils. Petits nodules lépromateux au niveau des mamelons à la région épigastrique, aux membres supérieurs et inférieurs.
Taches achromiques au niveau de l'épaule droite, au tiers supéro-externe des membres supérieurs, à la hanche droite.
Infiltration des cubitaux et des SPE.
Anesthésie de la malléole interne des pieds.
Rhinite croûteuse bilatérale.
Poids : 68 kg.

Examens complémentaires.

— Numération globulaire : GR = 3.060.000 ; GB = 7.860 ; Hb = 60 o/o.
— Formule : PN = 55 ; PE = 10 ; Monocytes = 25 ; Lymphocytes = 10.
— Urines : Néant.
— Selles : Ascaris + ; Anguillules + ; Ankylostomes +.
— Vitesse de sédimentation : 102, 131, 137.
— Mucus nasal : 232 (moyenne de BH par champ).

©Soc.pathol.
exo

— Frottis de biopsies : Lobule oreille gauche = 217 ; Léprome abdomen = 217.
— Mitsuda : Négative.

Traitement suivi.
Acétylsultirène (même posologie que les précédentes observations). Commencé le 19-3-1962.

Incidents constatés au cours du traitement.
Néant à part une légère douleur au point d'injection.

Résultats obtenus.
— Pas de poussée lépromateuse.
— Sur le plan clinique : Poids 67 kg. 500.
— Absence des lépromes de la face. Cicatrices aux lobules de l'oreille.
— Diminution des lépromes aux mamelons et aux membres inférieurs.
— Macules achromiques en régression.
— Persistance hypertrophique du cubital droit et des SPE.
— Anesthésies non modifiées. Persistance rhinite croûteuse bilatérale.
— Bactériologiquement :
Mucus nasal : 5,7.
Frottis de biopsies : Lobule oreille gauche = 14 ; Abdomen = 62, avec bacilles *très granuleux*.
— Numération globulaire : GR = 4.000.000 ; Hb = 70 o/o.
— Urines : Néant.
— Vitesse de sédimentation : 38, 71, 118.

Observation V. — M. R... (Maurille), 20 ans, sans profession.
Tuberculoïde majeure : depuis 8 ans environ. Jamais traité.
Présence de macules achromiques surélevées au nez débordant les joues et le menton. Semis de taches hypochromiques du tronc. Énorme plaque hypochromique au membre supérieur droit.
Macules hypochromiques des genoux.
Fonte des éminences thénar et hypothénar. Œdèmes trophiques des mains et des pieds.
Griffe cubitale des 4 derniers doigts des 2 mains.
Grosse infiltration des cubitaux.
Anesthésies de la région nasale, des nerfs sous-orbitaux, de la main gauche, du cubital droit, de la face palmaire de la main droite en totalité, du genou droit, de la face externe des pieds.
Rhinite bilatérale, mais plus marquée à droite.
Poids : 55 kg.
Examens complémentaires.
— Numération globulaire : GR = 4.640.000 ; GB = 6.600 ; Hb = 70 o/o.
— Formule : PN = 23 ; PE = 23 ; Monocytes = 12 ; Lymphocytes = 42.
— Urines : Légères traces d'albumine. Glucose : néant.
— Selles : Ankylostomes ++ ; Bilharzies ++.
— Vitesse de sédimentation : 27, 58, 98.
— Mucus nasal : 2 éléments bacilliformes vus.
— Frottis de biopsies : Oreilles droite et gauche : 1 petit globi et 3 BH vus.
— Sérologie : Négative.
— Mitsuda ++.

©Soc.pathol.
exo

Traitement suivi.

Acétylsultirène (même posologie). Commencé le 7-5-1962.

Incidents constatés au cours du traitement.

Légère douleur au point d'injection.

Des infiltrations d'hydrocortisone sont pratiquées au niveau des cubitaux hypertrophiés et douloureux.

Résultats obtenus.

— Cliniques : Poids = 61 kg.

Plus de taches achromiques au menton. Présence d'une seule tache hypochromique de la région scapulaire gauche. Persistance des lésions au membre supérieur droit. Persistance amyotrophie des mains.

Persistance des griffes.

Pas d'œdèmes. Infiltration atténuée des cubitaux.

Disparition anesthésie du nez mais persistance des autres zones d'anesthésie. Rhinite bilatérale.

— Bactériologiques :

Mucus nasal : négatif.

Frottis de biopsies aux oreilles : *Négatifs.*

— Numération globulaire : GR = 5.000.000 ; Hb = 75 0/0.

— Vitesse de sédimentation : 10, 28.

— Urines : Néant.

Observation VI. — M. S... (Claude), 19 ans, sans profession.

Lépromateux, soigné irrégulièrement depuis l'âge de 8 ans par H de chaulmoogra, disulone (jusqu'à 240 mg. par jour) et sultirène (comprimés).

A l'admission, on note : Quelques petits lépromes au menton, aux joues, à la base du nez. Les deux pavillons de l'oreille sont très infiltrés.

Nombreux lépromes région médiastinale et mammaire gauche.

Présence d'une plaque hyperchromique occupant toute la région vertébrale.

Quelques lépromes disséminés sur plaques cicatricielles hyperchromiques au niveau des membres inférieurs.

Ébauche de griffe cubitale bilatérale.

Infiltration des PCS et des cubitaux.

Anesthésies du deltoïde droit, du cubital droit et de la face interne de l'avant-bras gauche.

Rhinite hypertrophique bilatérale.

Poids : 59 kg.

Examens complémentaires.

— Numération globulaire : GR = 4.380.000 ; GB = 4.200 ; Hb = 70 0/0.

— Formule : PN = 62 ; PE = 3 ; Monocytes = 9 ; Lymphocytes = 26.

— Urines : Néant.

— Selles : Ankylostomes +.

— Vitesse de sédimentation : 20, 45, 66.

— Azotémie : 0,25.

— Glycémie : 0,75.

— Mucus nasal : 41,9.

— Frottis de biopsies : Oreille gauche = 641,6 ; Bras gauche = 74,5 (avec amas de globi et bacilles libres normaux).

— Sérologie : Négative.

— Mitsuda : Négative.

©Soc.pathol.
exo

Traitement suivi.
Acétylsultirène, commencé le 13-6-1962.

Incidents constatés au cours du traitement.

Résultats obtenus.
— Cliniques : Poids 66 kg.
Présence d'un seul léprome au menton. Diminution infiltration des pavillons de l'oreille.
Absence de lépromes régions médiastinale et mammaire gauche. Disparition de la plaque hyperchromique vertébrale. Présence d'une tache hypochromique avec léprome central dans la région sous-scapulaire gauche. Pas de changement aux membres inférieurs. Disparition des griffes.
Les PCS et les cubitaux sont normaux. Persistance d'une anesthésie à la face interne de l'avant-bras gauche. Rhinite hypertrophique bilatérale.
— Bactériologiques :
Mucus nasal : 3,5 (rares petits globi, bacilles granuleux).
Frottis de biopsies : Oreille gauche = 134,6 ; Bras gauche = 13 (avec bacilles très granuleux).
— Numération globulaire : GR = 3.912.000 ; Hb = 65 0/0.
— Urines : Néant.
— Vitesse de sédimentation : 14, 36, 62.

Observation VII. — M. V... (Emmanuel), 55 ans, garde particulier.
Borderline, traité depuis juin 1961, par DDS (jusqu'à 160 mg. par jour), rovamycine et oléandomycine. Non traité du 20-12-1961 au 8-2-1962, date de son admission à l'hôpital.
A l'admission, poids = 59 kg. Hyperéflexie tendineuse. Infiltration érythémateuse aux joues, aux lobules de l'oreille. Plaques hyperchromiques avec nodules lépromateux au cou, à la nuque, au tronc, aux membres supérieurs et inférieurs, à contours bien limités, type « borderline ».
Atrophie musculaire des 2 jambes.
Début de griffe cubitale droite.
Paralysie des nerfs sus-orbitaires.
Grosse infiltration des PCS. Atteinte importante du cubital droit. Légère atteinte du SPE gauche.
Anesthésies des lobules de l'oreille, de la face, de la narine, de la face interne du tiers supérieur de l'avant-bras gauche, du dos de la main gauche, du tiers inférieur de la cuisse gauche, du tiers supérieur de la jambe gauche, de la face dorsale de la main droite, du tiers supérieur de la cuisse droite, de la face postéro-supérieure de la jambe droite et de tout le pied droit.
Rhinite croûteuse bilatérale.

Examens complémentaires.
— Numération globulaire : GR = 3.600.000 ; GB = 5.200 ; Hb = 65-70 0/0.
— Formule : PN = 73 ; PE = 4 ; Monocytes = 5 ; Lymphocytes = 18.
— Urines : Néant.
— Selles : Néant.
— Vitesse de sédimentation : 40, 80.
— Azotémie : 0,45 0/00.
— Mucus nasal : 1 bacille vu.

©Soc.pathol.
exo

— Frottis de biopsies : Lobule oreille gauche = plusieurs bacilles granuleux, 3 petits globi avec bacilles granuleux ; Bras gauche = 0.
— Sérologie : Négative.
— Mitsuda : Négative.

Traitement suivi.
Acétylsultirène, commencé le 10-3-1962 (mêmes doses).

Incidents au cours du traitement.
Hypertension artérielle isolée (19-10).
Œdèmes durs importants aux membres inférieurs, augmentant à la marche, avec adénopathies inguinales surtout gauches.

Résultats obtenus.
— Cliniques : Absence complète des nodules lépromateux.
Changement important de la coloration des lésions ; les plaques hyperchromiques deviennent hypochromiques. Leurs pourtours sont moins nets et ont tendance à se confondre avec la peau saine. Diminution du nombre et de l'étendue des lésions. Il persiste encore quelques macules hypochromiques au niveau des régions les plus atteintes et une petite hypertrophie du lobule de l'oreille gauche.
Paralysie du nerf sus-orbitaire gauche seulement.
Persistance des infiltrations du PCS gauche et surtout du cubital droit.
Cependant, pas d'atrophie musculaire, pas de griffe cubitale. Les réflexes tendineux sont normaux.
Persistance de certaines zones d'anesthésies (base du nez, lobules de l'oreille, queue du sourcil gauche, dos des mains, tiers supéro-interne de la jambe gauche, face dorsale du pied droit).
Rhinite hypertrophique droite.
Bon état général : poids = 73 kg.
— Bactériologiques :
Mucus nasal : Négatif.
Frottis de biopsies (oreille et bras gauches : négatifs).
— Numération globulaire : GR = 4.220.000 ; Hb = 70 0/0.
— Urines : Néant.
— Azotémie : 0,35.
Le malade est exeaté sur sa demande le 30-9-1962.
Revu en bon état en décembre 1962.

Observation VIII. — Mme J. E... (Gabrielle), 35 ans, sans profession.
Grande lépromateuse, soignée depuis 2 ans seulement, irrégulièrement par diasone (2 comprimés par jour pendant environ 3 mois), pénicilline par séries irrégulières (doses imprécisées), puis disulone, étisul, DDS (hospitalisation depuis le 21-9-1960).
A l'admission, très mauvais état général. Poids = 60 kg.
Réflexes ostéo-tendineux un peu vifs. Réflexe irien bloqué par iritis. Cyphose dorsale à grand rayon.
Léprologiquement, faciès léonin typique. Alopécie sourcilière. Infiltration importante des oreilles. Effondrement de l'arête du nez. Placards d'infiltration érythémato-hyperchromique des joues, du menton, de la nuque. Plaques érythémateuses superficielles mal limitées du tronc, des membres supérieurs et inférieurs, avec présence de gros lépromes durs, bien limités, œdème des mains (doigts boudinés), épaississement éléphantiasique des 2 pieds avec vastes ulcérations torpides (type « pied de Madura »).

©Soc.pathol.
exo

Début de résorption de la phalangette des 2e, 3e, 4e et 5e doigts des 2 mains.
Mal perforant sous 1re phalange du gros orteil droit.
Légère hypertrophie des cubitaux et des SPE.
Thermo-analgésie des 2 mains.
Rhinite hypertrophique bilatérale avec fréquentes épistaxis.
Asthme bronchique. Adénopathies trachéo-bronchiques gauches.

Examens complémentaires.

— Numération globulaire : GR = 4.040.000 ; Hb = 65 o/o.
— Formule : PN = 91 ; PE = 2 ; Monocytes = 1 ; Lymphocytes = 6.
— Urines : Néant.
— Selles : Néant.
— Vitesse de sédimentation : 65, 97, 125.
— Mucus nasal : 2 BH sur plus de 20 champs.
— Frottis de biopsies : Oreille droite = 1,8 ; Clavicule droite = 29,5.
— Sérologie : Négative.
— Examen bacilloscopique des crachats : Négatif.

Traitement suivi.

Acétylsultirène (6 injections I.-M. de 2 g. par semaine puis 11 injections de 4 g. tous les 15 jours). Commencé le 12-3-1962.

Incidents observés au cours du traitement.

Nombreuses poussées lépromateuses, avec état fébrile continu (du 12-3-1962 à juillet 1962 et en septembre également).

Résultats obtenus.

— Cliniques : amélioration des lésions, disparition du faciès léonin, diminution sensible des lépromes au point de vue nombre et dimension, nette amélioration de l'éléphantiasis, cicatrisation des plaies.
Hypertrophie des cubitaux et des SPE. Persistance de l'anesthésie des mains et de la rhinite hypertrophique.
— Bactériologiques :
Mucus nasal : 5,5 par champ (bacilles très granuleux, globi).
Frottis de biopsies : Oreille droite = 1 ; Clavicule gauche = 5,5 (avec bacilles très granuleux, globi, *bacilles libres*).
— Numération globulaire : GR = 3.820.000 ; Hb = 60 o/o.
— Urines : très légères traces d'albumine.
— Vitesse de sédimentation : 62, 95, 135.

Nota. — En raison des résultats peu satisfaisants du point de vue bactériologique, le traitement à l'acétylsultirène est suspendu et remplacé par le Ciba 1906 à compter du 1er octobre 1962.

Observation IX. — Mme S... (Denise), 28 ans, cultivatrice.

Lépromateuse, dépistée en 1952, traitée irrégulièrement par Ciba 1906 (4 comprimés par jour) et disulone.
A l'admission, infiltration du bord libre des pavillons de l'oreille.
Alopécie sourcilière discrète. Petits lépromes superficiels région péri-ombilicale, face post. du tronc. Infiltration diffuse avec lépromes érythémateux saillants, tendant à confluer en placards au niveau des membres supérieurs et inférieurs. Amyotrophie globale de la main gauche.
Léger steppage bilatéral.
Griffes partielles réductibles des 3 derniers doigts main gauche.
Hypertrophie du nerf sus-orbitaire gauche, des cubitaux et des SPE.

©Soc.pathol.
exo

Thermo-analgésie de la main et du poignet gauches.
Rhinite avec épistaxis.
Poids = 64 kg.

Examens complémentaires.
— Numération globulaire : GR = 4.320.000 ; Hb = 75 o/o.
— Urines : Néant.
— Selles : Néant.
— Vitesse de sédimentation : 23, 57, 95.
— Mucus nasal : 186,5 (amas, globi, bacilles jeunes).
— Frottis de biopsies : Lobule oreille gauche = 300 ; Genou droit = 100 (bacilles jeunes, certains en division).
— Sérologie : Négative.
— Mitsuda : Négative depuis septembre 1961.

Traitement suivi.
Acétylsultirène (mêmes doses). Commencé le 25-4-1962.

Incidents observés au cours du traitement.
Trois légères « poussées » atteignant rarement 39° et cédant rapidement par injections d'antimoniaux.
Les injections du produit sont très douloureuses et la douleur persiste pendant environ 3-4 jours.

Résultats obtenus.
— Cliniques : Poids = 74 kg.
Bonne tolérance du médicament malgré un état de gravidité de 3 mois.
Pas d'infiltrations des pavillons.
Absence de lépromes région péri-ombilicale et face post. du tronc.
Présence d'un semis de petits lépromes érythémateux région médio-thoracique antérieure.
Persistance de certains placards lépromateux indurés surtout à la face postéro-inférieure du bras gauche et aux membres inférieurs.
Persistance de l'amyotrophie de la main gauche et de la griffe cubitale gauche. Pas de steppage.
Diminution de l'hypertrophie des nerfs cubitaux et SPE.
Anesthésies aux deux mains.
Rhinite hypertrophique gauche avec épistaxis.
— Bactériologiques :
Mucus nasal : négatif.
Frottis de biopsies : Oreille gauche = 9,6 ; Genou droit = 117,5.
— Numération globulaire : GR = 3.660.000 ; Hb = 65 o/o.
— Urines : Néant.
— Vitesse de sédimentation : 45, 75, 110.

Observation X. — Mlle L... (Annette), 29 ans, ménagère.
Borderline, dépistée en décembre 1961. Jamais traitée.
Hospitalisée le 14-2-1962.
A l'admission, poids = 47 kg. Asthénie importante.
Abolition du réflexe achilléen droit.
Léprologiquement, œdèmes très importants des joues, paupières, nez et lèvre supérieure. La malade ne peut même pas ouvrir ses yeux.
Présence de nodules lépromateux au menton et au cou.
Processus desquamatif au front, nez et lèvres.
Grosse infiltration de l'oreille droite et du lobule de l'oreille gauche.

©Soc.pathol.
exo

Semis de petits lépromes à la partie supérieure de l'épaule droite et à la région deltoïdienne gauche.

Énorme placard hypochromique surélevé, desquameux et bien limité avec semis de petits nodules au niveau de la région scapulo-humérale postérieure gauche.

Présence de petits lépromes aux membres supérieurs et inférieurs.

Fonte des éminences hypothénar. Paralysie faciale droite.

Ébauche de griffe cubitale gauche.

Hypertrophie importante du PCS droit, du cubital gauche et du SPE droit.

Anesthésies des nodules de l'avant-bras gauche et au niveau des gros nodules des membres inférieurs. L'énorme placard scapulaire gauche est également insensible.

Rhinite hypertrophique bilatérale.

Examens complémentaires.

— Numération globulaire : GR = 4.000.000 ; GB = 7.000 ; Hb = 65 o/o.
— Formule : PN = 70 ; PE = 0 ; Monocytes = 22 ; Lymphocytes = 8.
— Urines : Néant.
— Selles : Quelques œufs de bilharzies.
— Vitesse de sédimentation : 24, 50, 102.
— Mucus nasal : négatif.
— Frottis de biopsies : Lobule oreille gauche : 1,1 ; omoplate gauche = 0,6.
— Sérologie : Négative.
— Mitsuda : Négative.

Traitement suivi.

Acétylsultirène (mêmes doses). Commencé le 19-3-1962.

Incidents observés au cours du traitement.

Néant.

Résultats obtenus.

— Cliniques : Poids = 50 kg. Persistance de l'asthénie.
Résultats spectaculaires. Fonte complète des œdèmes.
Présence de quelques lépromes hyperchromiques au menton.
Plaques hyperchromiques à la joue gauche et au front et hypochromiques allant de la joue droite au menton. Ces plaques sont bien limitées.
Les oreilles ne sont plus infiltrées et on distingue quelques cicatrices hyperchromiques, à la place des anciennes lésions.
Persistance de l'amyotrophie des éminences hypothénar.
Ébauche de la paralysie faciale droite.
Absence de griffe, d'hypertrophie des nerfs et des zones d'anesthésies.
Rhinite encore persistante.
— Bactériologiques :
Mucus nasal : négatif.
Frottis de biopsies : Oreille et omoplate gauches = négatifs.
— Numération globulaire : GR = 4.000.000 ; Hb = 70 o/o.
— Urines : Néant.
— Vitesse de sédimentation : 5, 15, 64.

Observation XI. — Mlle R... (Brunette), 23 ans, ménagère.
Lépromateuse, soignée depuis janvier 1961 par disulone (doses massives de 9 comprimés *pro die* !). Hospitalisée le 7-5-1962.
A l'admission, poids = 64 kg.

©Soc.pathol.
exo

Hyperéflexie tendineuse.

Léprologiquement, présente des macules hypochromiques des joues et de la base du nez. Infiltration hyperchromique du pavillon de l'oreille gauche. Macules hypochromiques de l'avant-bras droit, du coude gauche, de la face antérieure des cuisses et des jambes jusqu'aux genoux.

L'index et l'auriculaire de la main droite sont boudinés.

Légère hypertrophie des cubitaux.

Anesthésie du nez, du pavillon de l'oreille droite, du lobule de l'oreille gauche et du bord inféro-externe des 2 jambes.

Rhinite suintante bilatérale avec légère déviation de la cloison.

Examens complémentaires.

— Numération globulaire : GR = 4.380.000 ; GB = 4.740 ; Hb = 70 0/0.
— Formule : PN = 41 ; PE = 27 ; Monocytes = 8 ; Lymphocytes = 24.
— Urines : Très légères traces d'albumine.
— Selles : Ankylostomes +.
— Vitesse de sédimentation : 31, 67, 120.
— Mucus nasal : 1 petit globi vu sur plus de 200 champs.
— Frottis de biopsies : Oreille = 0 ; joue droite = 3 ; coude droit = 4,3.
— Sérologie : Négative.
— Mitsuda : Négative.

Traitement suivi.

Acétylsultirène (même posologie) commencé le 9-5-1962.

Incidents observés au cours du traitement.

— Bronchite bilatérale le 16-7-1962.
— Abcès du cuir chevelu le 8-10-1962.

Résultats obtenus.

— Cliniques : Poids = 65 kg.

Macule hypochromique de la joue gauche. Lobule de l'oreille gauche encore légèrement infiltré.

Présence de quelques placards hypochromiques aux membres inférieurs.

Les doigts de la main droite sont tout à fait normaux (absence d'œdèmes).

Les cubitaux ne sont plus hypertrophiés.

Régression totale des anesthésies.

Persistance rhinite bilatérale.

— Bactériologiques :

Mucus nasal : Négatif depuis le 23-9-1962.

Frottis de biopsies : Joue droite = 4 ; BH sur plus de 200 champs ; coude droit = négatif.

— Numération globulaire : GR = 4.000.000 ; Hb = 75 0/0.
— Urines : Néant.
— Vitesse de sédimentation : 10, 23, 63.

Observation XII. — Mlle F... (Clotilde), 27 ans, sans profession. *Lépromateuse*, dépistée en 1961, soignée par disulone (1 comprimé par jour).

Hospitalisée le 24-5-1962.

A l'admission : Poids = 53 kg.

Hypertrophie tendineuse.

Léprologiquement, présente des plaques hyperchromiques indurées sur toute la face, les joues, le menton, les oreilles, la nuque, au tiers moyen gauche et au tiers inférieur droit du dos.

Placards hyperchromiques à topographie symétrique au niveau de la

©Soc.pathol.
exo

région sous-deltoïdienne jusqu'à la face dorsale de la main, la peau offre un aspect kératosique plissé.

Semis de petites taches hyperchromiques symétriques aux fesses, cuisses, jambes, genoux et pieds.

Présence d'une grande tache achromique au tiers supérieur et inférieur des membres inférieurs. Légère hypertrophie des cubitaux et des SPE.

Anesthésies lobules de l'oreille et faces inféro-internes des jambes.

Rhinite hypertrophique bilatérale.

Examens complémentaires.

— Numération globulaire : GR = 3.700.000 ; GB = 8.000 ; Hb = 70 o/o.
— Formule : PN = 72 ; PE = 2 ; Monocytes = 3 ; Lymphocytes = 23.
— Urines : Néant.
— Selles : Ascaris ++.
— Vitesse de sédimentation : 60, 95, 122.
— Mucus nasal : 141,6.
— Frottis de biopsies : Oreille gauche = 202 ; avant-bras droit = 636,7.
— Sérologie : Négative.
— Mitsuda : Négative.

Traitement suivi.

Acétylsultirène (mêmes doses), commencé le 28-5-1962.

Incidents observés.

Trois poussées lépromateuses constatées (les 1-9-1962, 15-10-1962 et 14-12-1962), cédant par les moyens habituels.

Résultats obtenus.

— Cliniques : Poids = 59 kg.

Absence des plaques hyperchromiques. Présence de nombreux lépromes au dos et surtout aux membres supérieurs et inférieurs : les résultats lemblent difficiles à être interprétés car la malade présente une réaction sépromateuse au moment même de l'examen.

Rhinite hypertrophique bilatérale atténuée.

— Bactériologiques :

Mucus : 3 BH vus sur 200 champs.

Frottis de biopsies : Oreille gauche = 149 ; bras gauche = 122 (avec nombreux globi et bacilles très granuleux).

— Numération globulaire : GR = 4.880.000 ; Hb = 70 o/o.
— Urines : Néant.
— Vitesse de sédimentation : 133, 137, 140 (en période de poussée).

Posologie et mode d'administration

Les 12 malades traités étaient uniquement des adultes et la posologie utilisée a toujours été la même : soit 2 g. par semaine pendant 6 semaines, puis 4 g. tous les 15 jours (sauf pour le cas de l'observation I où nous avons dû interrompre le traitement pendant un mois et le reprendre ensuite à raison de 2 g. seulement tous les 15 jours à cause des réactions constatées).

Les quelques incidents observés sont sans intérêt dans l'ensemble. Aucun accident hématologique, hépatique ou rénal n'est à signaler.

©Soc.pathol.
exo

Par ailleurs, l'injection du produit n'a pas aggravé les manifestations rénales antérieures de certains malades (obs. I, V et XI).

Cependant, les injections, même profondément faites, sont très douloureuses et obligent souvent les malades à s'aliter pendant 2-3 jours surtout lorsque la dose de 4 g. est atteinte et nous avons dû parfois pratiquer simultanément 2 injections de 2 g. à chaque fesse ou adjoindre au produit 2 à 3 cm^3 de xylocaïne pour essayer de diminuer la douleur : ceci constitue toutefois un inconvénient incontestable pour le traitement ambulatoire (à domicile ou dans les dispensaires), car la douleur peut pousser le malade à l'interrompre.

Interprétation des résultats

A. — Dans l'observation V, il s'agit d'une *forme tuberculoïde majeure*, ancienne, dont les résultats sont indéniables sur les plans clinique et bactériologique :

1° Cliniquement, on note une nette diminution des lésions cutanées, des atteintes nerveuses et de certaines zones d'anesthésie. Par contre, l'amyotrophie des mains et les griffes cubitales ne sont pas sensiblement améliorées.

2° Bactériologiquement, les résultats sont spectaculaires puisqu'ils s'avèrent entièrement négatifs.

B. — Les observations VII et X permettent d'étudier *2 formes Borderline* récentes.

1° Cliniquement, presque tous les lépromes ont disparu. Il persiste des éléments du type tuberculoïde mais leur coloration est moins accentuée, leurs nombre et étendue diminués. Aucune modification sur les paralysies et les rhinites.

2° Bactériologiquement, le mucus nasal et les frottis de biopsies se sont entièrement négativés.

C. — Les observations I, II, III, IV, VI, VIII, IX, XI et XII portent sur *9 formes lépromateuses.*

1° Cliniquement, nous avons pu constater une amélioration notable sur l'ensemble des cas : le poids est augmenté (sauf pour les cas I, IV et VIII où il demeure inchangé) ; l'état général est satisfaisant ; les poussées lépromateuses sont nulles dans 5 cas (II, III, IV, VI et XI), atténuées dans 2 cas (IX et XII), augmentées dans 2 cas (I et VIII, ces derniers étant à vrai dire des formes déjà très avancées).

Chez tous les malades, à l'exception de celui décrit dans l'observation XII et pour lequel le contrôle a été fait en pleine période d'exacerbation, les téguments se sont avantageusement modifiés ; en particulier, nous avons pu constater une nette régression des

©Soc.pathol.
exo





Observation X.

Avant traitement
(19 mars 1962).

Après traitement
(décembre 1962).





Observation X.

Avant traitement
(19 mars 1962).

Après traitement
(décembre 1962).

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

lésions lépromateuses et des œdèmes, et la cicatrisation des lépromes ulcérés.

Les résultats sur les troubles tropho-neurotiques et polynévritiques peuvent être interprétés comme suit :

— Régression des amyotrophies, dans un seul cas (obs. II).

— Hypertrophie des nerfs, diminuée partiellement dans 4 cas (obs. II, III, IV et IX) et totalement dans 2 cas (obs. VI et XI).

— Réduction des griffes, partielle dans 2 cas (obs. II et III) et totale dans un seul cas (obs. VI).

— Aucune modification constatée sur les paralysies.

Le traitement ne semble pas agir rapidement sur les anesthésies cutanées, car nous ne constatons qu'une modification partielle dans 3 cas seulement (obs. III, VI et XI).

Enfin, dans tous les cas suivis, les rhinites persistent en dépit des soins locaux et de la négativation de la muqueuse pituitaire.

2° Bactériologiquement, un seul insuccès illustré par l'observation VIII (forme très avancée, peut-être résistante au produit).

— Le mucus nasal est négativé dans 3 cas (obs. I, IX et XI) et on peut noter une diminution des germes avec dégénérescence granulaire dans 4 cas (obs. III, IV, VI et XII).

— Les frottis de biopsies sont négativés dans un seul cas (obs. II), alors que dans 7 cas (obs. I, II, IV, VI, IX, XI et XII), l'examen bactériologique quantitatif montre également une diminution du nombre des BH qui prennent la forme granuleuse.

3° Les examens complémentaires pratiqués avant et après traitement nous permettent de conclure qu'il n'existe pas d'altérations hématologique et rénale.

Conclusion

Notre expérimentation porte sur 12 cas de lèpre (une forme tuberculoïde majeure, 2 formes borderline et 9 formes lépromateuses), traités depuis 6 mois seulement par injections intra-musculaires, régulièrement pratiquées, d'acétylsulfaméthoxypyridazine en suspension.

En l'absence d'un recul de temps suffisant pour affirmer l'efficacité réelle du produit, nous pouvons cependant reconnaître, d'après les résultats cliniques et bactériologiques certains obtenus, que son utilisation, aux doses précitées, peut rendre d'appréciables services dans la thérapeutique hospitalière de la maladie de Hansen, sans détrôner pour autant les autres médicaments léprostatiques actuellement connus.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Attempts at anti-hansenian treatment by means of Acetylsulfamethoxypyridazine.

In 12 cases of lepra, a major tuberculoid, two borderline, and nine lepromatous forms, treated for six months with intramuscular injections of acetylsulfamethoxypyridazine (2 g/week for 6 weeks, then 4 g/week for 6 months), the drug proved efficient against Hansen disease. Time will show in which measure this treatment is comparable to the already known leprostatic drugs.

Travail effectué à l'Hôpital Hansénien de Pointe-Noire (Guadeloupe).

BIBLIOGRAPHIE

(1) HARTER (P.). — Quelques aperçus géographiques sur la maladie de Hansen. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, **53**, 841.

(2) HARTER (P.), LITALIEN (F.) et Mlle TRINH-THI-KIM-MONG-DON. — Emploi d'une diphényl-thiourée (SUMMIT, 1906) dans certaines variétés de lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, **53**, 950.

(3) LANGUILLON (J.), CLARY (J.) et PICART (P.). — Étude de la sulfamidémie obtenue après administration espacée de sulfaméthopyrazine dans le but de préciser la posologie optimum dans le traitement de la lèpre. *Méd. Trop.*, 1960, **20**, 565.

(4) LITALIEN (F.), HARTER (P.) et Mlles TRINH-THI-KIM-MONG-DON et NGUYEN-THI-LAU. — Essai de traitement de la lèpre lépromateuse par la sulfaméthopyrazine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 219.

(5) SCHNEIDER (J.), LANGUILLON (J.), CLARY (J.), PICART (P.) et BOISSAN (R.-H.). — Traitement de la lèpre par un sulfamide retard : la sulfaméthopyrazine. *Méd. Trop.*, 1960, **20**, 543.

(6) SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'EXPANSION CHIMIQUE RHÔNE-POULENC. — Suspension injectable d'acétylsultirène (9760 RP-acétyl sulfaméthoxypyridazine).

Discussion.

J. SCHNEIDER. — J'ai écouté avec le plus grand intérêt les observations qui viennent de nous être rapportées. J'ai pu constater que, malgré un recul d'observation assez court (6 mois) pour le traitement de la lèpre, M. ROSTANT avait enregistré des résultats satisfaisants.

©Soc.pathol.
exo

Je me permettrai, cependant, de faire une critique :

La sulfaméthoxypyridazine est, comme nous l'avons montré, avec J. LANGUILLON dès 1959, un bon médicament de la lèpre ; nous avons toujours dit que le traitement « standard » faisait appel à la voie buccale et précisé une posologie simple basée sur l'étude de la sulfamidémie : prise de 0 g. 750 tous les deux jours. C'est avec cette technique que nous avons enregistré la plupart de nos résultats.

L'utilisation de suspensions insolubles est un pis-aller : elle répond à des impératifs précis concernant les difficultés du traitement de masse dans certaines régions du monde où il est encore impossible de prescrire aux malades la prise régulière de médicaments sur ordonnance médicale et où, en raison des risques d'intoxication, il est impossible de laisser faire des distributions non contrôlées.

C'est pour ces raisons que nous avons mis au point un traitement comportant l'administration bimensuelle d'une suspension insoluble (dépôt) d'une dose de 2 g. 50 d'acétyl-sulfaméthoxypyridazine, laquelle permet d'obtenir une sulfamidémie satisfaisante et d'excellents résultats thérapeutiques.

Mais cette technique comporte un inconvénient indiscutable : la douleur après injection. C'est pourquoi, dans tous les cas — et je range parmi ceux-ci les observations que nous venons d'entendre — où il est possible de donner le médicament par *voie orale* (malades habitués aux prescriptions médicales, malades d'hôpital, de dispensaire ou de léproserie), il faut utiliser cette voie.

LA LÉPROMINO-RÉACTION DES SUJETS CONTACTS EN AFRIQUE OCCIDENTALE

Par J. LANGUILLON et H. PÉRIER (*)

Le présent travail fut effectué d'abord dans un ensemble de trois villages très groupés : Fansira Coro, Fansira Coura et Fabougoula que, par commodité, nous désignerons sous le nom de Fansira, situés à 70 km. au nord de Bamako, capitale du Mali. Un autre village fut tiré au sort : Niamé à 78 km. au sud-ouest de Bamako. Ces deux ensembles furent retenus sans qu'aucune considération n'intervienne autre que celle de l'accessibilité par voiture.

Ces villages distants de 160 km. environ présentent des caractéristiques générales absolument identiques et les populations, de

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

race Bambara, vivent de la même manière : alimentation, conditions sanitaires et sociales, etc.

Les recensements administratifs et les prospections du Service des Grandes Endémies établirent les données suivantes :

Villages	Habitants recensés	Lépreux vivants connus	Prévalence	Lépromateux	Prévalence
Fansira .	1.394	24	17 0/00	4	0,3 0/0
Niamé . .	1.117	12	11 0/00	1	0,09 0/0

La statistique confirme que les prévalences globales des malades sont comparables car la différence n'apparaît pas « caractéristique ».

Quant à la prévalence des lépromateux le nombre de cas est trop faible pour pouvoir en tirer une conclusion valable.

Notons qu'à partir d'un certain seuil de prévalence les sujets sains deviennent tous des contacts.

Afin d'étudier l'incidence de la tuberculose dans la réaction de Mitsuda, nous avons également procédé à la réaction de Mantoux.

I) — Le matériel

a) La *lépromine* a été constamment la même (flacons provenant tous du même lot). Elle fut préparée à l'Institut Marchoux selon la méthode suivante :

— prélèvement de nodules lépromateux, contrôle de la richesse en bacilles, élimination des graisses, tissus fibreux et épiderme ;
— stérilisation par ébullition pendant 45 minutes ;
— dessiccation des nodules sous vide pendant 1 à 3 jours ;
— broyage jusque pulvérulence ;
— pesée 0 g. 40 de poudre pour 100 cm³, de sérum physiologique à 8 0/00 ;
— adjonction aux 100 cm³, de lépromine 0 g. 50 d'acide phénique ;
— mise en ampoules ;
— stérilisation une heure à 60° C ;
— conservation à + 4° C.

b) *La tuberculine.* — D'impérieuses nécessités nous contraignirent d'utiliser deux tuberculines différentes.

— Tuberculine de l'Institut Mérieux titrée à 0 ml. 1 = 100 U diluée extemporanément au 1/10 dans du sérum physiologique.
— Tuberculine purifiée du Statens Seruminstitut de Copenhague R T 23 contenant 0,005 0/0 de Tween 80, titrant 1 U par 0 ml. 1 (label jaune) solution toute prête à l'emploi.

Ces tuberculines furent conservées à + 4° C jusqu'à leur utilisation.

©Soc.pathol.
exo

2) Les techniques

a) *Injections.* — Les injections de lépromine et de tuberculine furent simultanées, la lépromine à la dose de 1/10 de millilitre sur la face antérieure du bras gauche, les tuberculines sur la face antérieure du bras droit. A la dose de 0 ml. 1, ce qui correspondait à 10 U pour Mérieux et 1 U pour la R T 23 de Copenhague. Cette inégalité est atténuée par le fait que la R T 23 avec Tween 80 donnera des réactions comparables à celles obtenues avec d'autres tuberculines (en particulier l'I. P. 48) à 5 U ; quoi qu'il en soit les résultats ne sont évidemment pas quantitativement comparables. Les habitants de Fansira reçurent la tuberculine Mérieux, ceux de Niamé la R T 23 de Copenhague.

b) La *lecture* fut faite 72 heures après les injections pour la réaction de Mantoux et de Fernandez et 24 jours après (milieu de la 4e semaine) pour le Mitsuda, à l'aide d'une réglette transparente, les résultats furent énoncés en millimètres.

Le même opérateur lut l'ensemble des réactions :

— Pour le Mitsuda furent considérées comme positives les réactions de 3 mm. et plus.
— Pour le Fernandez 10 mm. et plus.
— Pour le Mantoux (tuberculine Mérieux 10 U) 10 mm. et plus.
— Pour le Mantoux (R T 23 Copenhague 1 U) 6 mm. et plus.

L'ensemble des résultats ne porte pas sur le même nombre de sujets selon que l'on considère les réactions de Mitsuda, de Mantoux ou de Fernandez, ceci provient de ce que quelques sujets échappèrent à une ou deux lectures sur trois.

3) Les groupes d'age

Ils ont été délimités en fonction des possibilités d'évaluation à vue, les pièces d'état civil étant difficiles à obtenir et souvent erronées.

4) Les résultats

Ils sont détaillés dans les tableaux annexes.

a) *Réaction de Mantoux.* — Bien que furent utilisées deux tuberculines différentes, il est possible de faire quelques comparaisons surtout qualitatives entre les deux villages. On remarquera donc que les pentes des deux courbes sont très voisines et que, comme il

©Soc.pathol.
exo

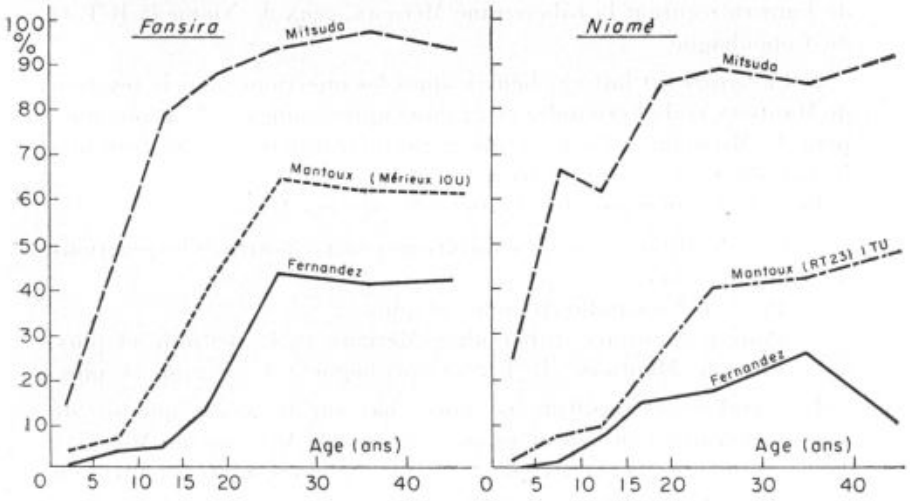
est habituel, le sommet de chacune d'elles est presque atteint après 20 ans.

Pour Fansira (10 U Mérieux) 540 personnes testées, pour Niamé (R T 23 Copenhague) 342.

b) *Réaction de Fernandez :*

— Fansira (374 testées) : la courbe monte doucement de 0 0/0 (0-4 ans) jusque 13,8 0/0 (15-20 ans), puis augmente brusquement et atteint son sommet 42,8 0/0 à 20-29 ans.

— Niamé (339 testées) : la courbe est beaucoup plus lente et n'atteint que 25,8 0/0 à son sommet, elle retombe ensuite très curieusement à 9,5 0/0 pour les plus de 40 ans.



c) *Réaction de Mitsuda :*

— Fansira (545 personnes testées) : la courbe croît très régulièrement et très rapidement de 13,5 0/0 (0-4 ans) jusque 87,2 0/0 (15-19 ans) pour ne progresser ensuite que beaucoup plus modérément jusqu'au sommet de 96,1 0/0.

Rapportée à l'ensemble de la population testée, la proportion de Mitsuda positif est de 72 0/0.

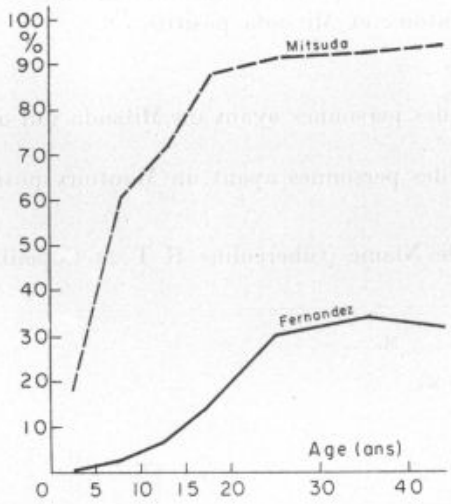
— Niamé (340 personnes testées) : la courbe est comparable à la précédente, cependant elle commence à un niveau supérieur 23,6 0/0 (0-4 ans) et fait un crochet irrégulier entre 10-14 ans du fait d'une diminution du pourcentage 5-9 ans 67 0/0 contre 61 0/0 pour 10 à 14 ans, mais la courbe reprend son allure rapidement ascendante et plafonne à 92,3 0/0. Le pourcentage total des positifs est de 68,8 0/0.

©Soc.pathol.
exo

Pourcentage des réactions de Mantoux, Fernandez, Mitsuda positives selon l'âge.

	Fansira			Niamé			Total	
	Mx(10 U)	Fz	Ma	Mx(1 U)	Fz	Ma	Fz	Ma
0-4 ans	3,3	0	13,2	1,8	0	23,6	0	17,3
5-9 ans	7	4	52	8	1,9	67	2,9	59,8
10-14 ans	23,4	5,1	78,1	10	8,1	61	6,5	72
15-19 ans	40,4	13,8	87,2	21	14,5	85,7	14,5	86,7
20-29 ans	63,7	42,8	93,3	40	17,1	88,2	30	91,4
30-39 ans	61,2	40	96,1	42	25,8	85,7	34,2	92,4
+ de 40 ans	60	41,3	93,1	47	9,5	92,3	31,5	92,9
Toute population testée	35	20,3	72	14,6	9,14	68,8	15	70,7

Il est clair que les courbes de Mitsuda dans ces deux villages sont très proches et si on groupe les statistiques, on obtient alors une courbe (voir annexe) très régulière qui culmine à 92,9 0/0 de sujets positifs.



La population totale testée est alors de 885 personnes dont 626 positives, soit 70,7 0/0.

©Soc.pathol.
exo

5) Interrelation des réactions étudiées

Sans que ce soit le but essentiel de notre étude, nous avons essayé de vérifier s'il existait une interrelation entre ces tests ; pour ce faire, nous avons dressé des tableaux à double entrée.

a) *Relation Mantoux-Mitsuda* (Mx-Ma).

— Villages de Fansira (tuberculine Mérieux 10 U) :

Mx \ Ma	o	+
o	131 92,2 o/o	189
+	11	166 93,8 o/o

131 personnes ont Mantoux et Mitsuda nuls.
11 ont un Mantoux positif et un Mitsuda nul.
166 ont Mantoux et Mitsuda positifs.

On voit que :

— 92,2 o/o des personnes ayant un Mitsuda nul ont un Mantoux nul.

— 93,8 o/o des personnes ayant un Mantoux positif ont un Mitsuda positif.

— Village de Niamé (tuberculine R T 23 Copenhague) :

Mx \ Ma	o	+
o	86 93,4 o/o	147
+	6	61 92,5 o/o

©Soc.pathol.
exo

De la même manière :

92,5 0/0 des Mantoux positifs sont Mitsuda positifs.
93,4 0/0 des Mitsuda nuls sont Mantoux nuls.

Il n'est évidemment pas possible de rassembler ces deux statistiques puisque les tuberculines utilisées diffèrent cependant on remarque aisément que dans chacun de ces cas le facteur qui positive la réaction de Mantoux positive également celle de Mitsuda. C'est vérifier la liaison bien connue entre la primo-infection tuberculeuse et le Mitsuda.

b) *Relation Fernandez-Mitsuda* (Fz-Ma).

— Villages de Fansira :

Fz \ Ma	o	+
o	93 97,9 o/o	207
+	2	75 97,4 o/o

97,4 0/0 des Fernandez positifs sont Mitsuda positifs.
97,9 0/0 des Mitsuda nuls sont Fernandez nuls.

— Village de Niamé :

Fz \ Ma	o	+
o	89 98,8 o/o	184
+	1	25 96,2 o/o

96,2 0/0 des Fernandez positifs sont Mitsuda positifs.
98,8 0/0 des Mitsuda nuls sont Fernandez nuls.

©Soc.pathol.
exo

On remarquera la grande similitude des deux résultats.
Nous pouvons les rassembler et on obtient :

Fz \ Ma	0	+
0	192 98,4 o/o	391
+	3	100 97 o/o

97,4 o/o des Fernandez positifs sont Mitsuda positifs.
98,4 o/o des Mitsuda nuls sont Fernandez nuls.

Sans vouloir rien affirmer à la suite d'une courte expérimentation que nous voudrions voir se développer, nous retiendrons à propos du couple Fernandez-Mitsuda que les pourcentages obtenus sont strictement parallèles au couple Mantoux-Mitsuda.

En somme, tout semble se passer comme si Fernandez et Mantoux révélaient chacun la présence de phénomènes biologiques différents capables l'un ou l'autre isolément de positiver le Mitsuda.

Nous avons repris ces tests comparatifs pour étudier une éventuelle coïncidence entre Fernandez et Mitsuda.

Nombre de personnes ayant	Fz + et Ma + : 100		14,7 o/o
	Fz 0 et Ma 0 : 182		26,9 o/o
Total des réactions convergentes :	282		41,6 o/o
Réactions divergentes	Fz + Ma 0		
	Fz 0 Ma + : 394		58,3 o/o

Dans 41,7 o/o des cas, les deux réactions ont concordé, c'est-à-dire que le Fernandez a été un signe précurseur du Mitsuda, par contre dans 58,3 o/o, il y eut résultats discordants.

Ces chiffres diffèrent essentiellement de ceux rapportés par Fernandez qui observait une très importante majorité de réactions concordantes.

En reprenant nos précédents résultats sur la réaction de Mitsuda dans les villages considérés, on constate qu'elle est positive dans un nombre élevé de cas : 70 o/o de la population testée et plus de 90 o/o des adultes.

Si on admet que le Mitsuda est une réaction de défense vis-à-vis des mycobactéries qu'elles soient tuberculeuses, paratuberculeuses ou lépreuses, on remarque que le contact tuberculeux ne peut, à lui seul,

©Soc.pathol.
exo

être tenu pour responsable de la haute proportion des Mitsuda positifs ; car, bien que l'utilisation de deux tuberculines ait gêné notre travail, la courbe du Mantoux est toujours très nettement en dessous de celle du Mitsuda ; la différence est même très importante quel que soit le village et par conséquent la tuberculine considérée.

Certes, l'action des bacilles paratuberculeux joue sans doute un rôle qu'il faudrait préciser (peut-être également ce facteur qui, positivant le Fernandez, positiverait le Mitsuda), cependant la part du bacille de Hansen nous paraît devoir être grande si l'on se souvient qu'à partir d'une certaine prévalence, tous les sujets sains peuvent être considérés comme des contacts. Nous essaierons ultérieurement de préciser ces premiers résultats.

Du fait qu'à notre connaissance cette étude soit la première du genre menée en Afrique Occidentale et que toute conclusion paraîtrait prématurée, nous nous bornerons à souligner la très importante proportion de personnes ayant un Mitsuda positif en particulier au-dessus de 20 ans et à suggérer que là réside peut-être la cause du pourcentage très réduit des formes lépromateuses en Afrique Occidentale (8 à 12 0/0).

Travail de l'Institut Marchoux
(O. C. C. G. E.)
et du Service des Grandes Endémies du Mali,
Bamako.

Discussion.

M. L. R. Montel. — J'ai dit ailleurs ce que je pensais du Mitsuda, broyat mal défini d'un léprome dont on ne savait s'il provenait d'un Blanc, d'un Jaune ou d'un Noir, d'un tuberculeux, d'un paludéen ou d'un syphilitique, etc. J'ai demandé à différentes reprises que cette réaction soit étudiée plus à fond.

L'intéressant travail ci-dessus vient à point dans ce sens ; la valeur de cette réaction en sort plutôt diminuée.

Au point de vue biologie générale et au point de vue lèpre en particulier, il y a, probablement, en Afrique de nombreuses mycobactéries qui, en dehors du *M. tuberculosis* et du *M. leprae* peuvent être réactogènes (*Mycobacterium* des robinets, *Mycobacterium ulcerans*, *M. leprae muris*, etc.).

Je pense que la réaction de Fernandez est liée à la présence dans le Mitsuda, broyat de léprome, de réactogènes divers que nous ne connaissons pas et n'a rien à voir avec la lèpre.

©Soc.pathol.
exo

A LA RECHERCHE DES TESTS DE LA GUÉRISON DE LA LÈPRE

Par TRAN-VAN-BANG et CAO-XUAN-SON (*)

Le dispensaire antilépreux de l'Institut Pasteur de Saigon

A l'angle sud-ouest de l'Institut Pasteur de Saigon, s'élève un petit pagodon aux murs nus, aux toits recourbés couverts de tuiles chinoises ; une courette de briques rouges l'entoure ; un mur bas le sépare du gros de l'enceinte. Le bâtiment minuscule enfoui sous l'épais feuillage de grands tamariniers a l'aspect d'un temple. On dirait un endroit de culte. Des touffes de bambous grêles, des tombeaux anciens érigés à quelques mètres de là, achèvent de donner une note de calme bouddhique et de vétusté qui contrastent avec la masse imposante des bâtiments des laboratoires.

Une porte s'ouvre sur la rue Hiên-Vuong (ex-Mayer). On ne voit sur cette porte ni insigne, ni pancarte, simplement le numéro 172. « 172, rue Mayer », telle est l'adresse du Dispensaire antilépreux de l'Institut Pasteur de Saigon qui fonctionne depuis plus de trente ans.

La modestie de ce centre de traitement anonyme a-t-elle été voulue par les fondateurs qui avaient le souci d'assurer le maximum de discrétion aux malades ? Ont-ils eu aussi le désir de pouvoir travailler dans la tradition pastorienne de silence et d'humilité ? En tout cas, le succès n'est pas négligeable. Le Dispensaire fonctionne sans interruption depuis 1931 (sauf pendant quelques mois après le Coup de force Japonais en 1945) ; plus de 8.000 malades y ont été soignés. Ils sont Vietnamiens, Cambodgiens, Chinois, Indiens, Européens. Ils sont venus de Saigon, Cholon et des provinces éloignées. Parmi ces malades beaucoup ont disparu, mais un nombre appréciable reste fidèle et vient régulièrement prendre la ration trimestrielle de Sulfones ; c'est dire qu'ils ont une confiance absolue dans le traitement qui les a blanchis et qui leur a permis de récupérer des conditions humaines de vie.

Ces malades sont guéris de leurs lésions cutanées, leurs difformités se sont fixées. Beaucoup se sont mariés et ont des enfants. La plupart

(*) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

mènent une vie convenable, bien qu'ils n'aient pu se débarrasser du « complexe de lépreux à vie » (R. Follereau).

Ils sont les meilleurs propagandistes du Dispensaire. Ce sont eux qui ont soufflé l'adresse « 172, rue Mayer » aux oreilles des nouveaux malades venus de plus en plus nombreux.

En parlant avec quelques-uns d'entre eux, il est touchant de les entendre se vanter d'être les « vétérans de la maison » et d'avoir connu tous les médecins du Dispensaire, en particulier R. Chaussinand et H. Marneffe. Certes, leur fierté n'est pas dénuée de gratitude pour ces hommes qui sont venus de loin apporter aux lépreux du Viet-Nam à la fois leur science et leur cœur.

En feuilletant les dossiers des anciens malades, on retrouve l'écriture de tous les médecins qui ont successivement travaillé au Dispensaire (*). Le soin qu'ils ont apporté à la rédaction des observations cliniques nous permet maintenant de suivre l'évolution des malades sinon de mois en mois, du moins d'année en année. Les documents photographiques soigneusement enveloppés dans des papiers-verre prouvent le souci de nos prédécesseurs de travailler pour l'avenir.

Celui qui a le privilège d'hériter de ces précieux documents cliniques pense à leurs auteurs avec admiration et reconnaissance. La meilleure manière de témoigner sa gratitude à ces devanciers ne consiste-t-elle pas à relater l'histoire des malades observés et soignés par eux ? Le côté sentimental mis à part, l'étude de ces malades après un traitement de plusieurs années nous permet aussi de considérer, sur le plan vietnamien, le problème des tests de la guérison.

Le problème des tests de la guérison

Quand peut-on arrêter les Sulfones ? Y a-t-il des tests de la guérison de la lèpre ? Il semble que la question, qui a été longtemps débattue, n'ait pas reçu de réponse définitive.

Les médecins de Carville ont cru, à un moment donné, pouvoir exéater les malades après 12 frottis mensuels négatifs.

En 1956, R. R. Wolcott (17) considère qu'après 8 ans de traitement, un lépromateux a 40 0/0 de chance que sa lèpre ne soit plus exposée à des rechutes.

En 1958, à la Conférence Internationale de Tokyo, on a adopté

(*) L. Souchard (1931-1935), R. Chaussinand (1936-1946), Mlle de Monts (1947), H. Marneffe (1948), R. Gros (1949-1950), P. de Lajudie (1951 et 1953), Aigle (1952), L. Chambon (1954 et 1958), Nguyen-Van-Ai (1955-1957), F. Litalien (1959), Nguyen-Luu-Vien (1960), D. Beytout (1961), Tran-Van-Bang (1962...).

©Soc.pathol.
exo

les critères de blanchiment suivants : bactériologie négative depuis 6 mois, lésions cutanées cicatrisées, état des nerfs et troubles anesthésiques stationnaires pendant la même période.

Montestruc (11) considère que le virage du Mitsuda est un critère important du blanchiment et de la cessation du traitement.

Nous essayons de dégager des observations de nos malades des faits qui pourront nous permettre de discuter les tests de la guérison.

Matériel d'étude

Nous choisissons, parmi les anciens malades du Dispensaire de l'Institut Pasteur de Saigon, ceux qui ont suivi un traitement à peu près continu.

Nous retenons 51 observations dont 5 indéterminés, 14 tuberculoïdes, 32 lépromateux. Disons tout de suite que le traitement a été très tardif. Les malades, ayant épuisé tous les médicaments sino-vietnamiens, sont venus à la consultation avec des lésions nerveuses et des troubles trophiques souvent irréversibles. Le début clinique remonte à un laps de temps variant entre 3 et 10 ans. Deux malades sont venus consulter 22 ans après l'apparition des premiers symptômes cliniques.

Avant 1952, les malades étaient traités avec le Savon de Krabao à la dose de 6 comprimés par jour, l'huile de Chaulmoogra à raison de 2 injections par mois. Les résultats thérapeutiques n'étaient pas tout à fait négligeables. On constatait l'amélioration des lésions cutanées (17 cas d'amélioration : 47 0/0 ; 10 cas d'état stationnaire : 28 0/0 ; 9 cas d'aggravation : 25 0/0) et la négativation bacilloscopique chez un lépromateux et un indéterminé après 3 ans de traitement par le Krabao.

Depuis 1952, on emploie uniquement les Sulfones (Diamidine et Disulone). Parmi les 51 observations que nous présentons, la durée minima de traitement sulfoné est de 9 ans et la durée maxima de 11 ans. Voici l'état actuel de ces malades.

Étude clinique

Le bilan clinique comprend l'étude des lésions cutanées, des troubles nerveux (sensibilité, griffe, paralysie, névrite), des troubles trophiques et des troubles sexuels.

©Soc.pathol.
exo

Lésions cutanées.

Parmi les 51 malades observés, 1 seul ne présentait pas de lésions cutanées visibles au début. Actuellement, après 10 ans de traitement sulfoné :

— 10 malades présentent un état cutané apparemment normal : les anciennes lésions cutanées ayant disparu, ne laissent plus aucune cicatrice visible ;

— 40 malades sont porteurs de cicatrices, soit sous forme de peau atrophique, hypochromique ou brunâtre, luisante et craquelée, soit sous forme de cicatrices chéloïdiennes, vestiges des anciennes lésions ulcérées.

Pour les 10 cas les plus satisfaisants, 5 tuberculoïdes et 1 indéterminé ont reçu un traitement précoce de 3 à 18 mois après l'apparition des premiers symptômes cliniques.

Nous avons observé 1 seul cas présentant encore une légère infiltration des lobules des oreilles. C'est 1 lépromateux ayant suivi un traitement discontinu.

En somme, malgré le traitement tardif, les résultats sont extrêmement favorables et l'on peut parler de guérison des lésions cutanées.

Lésions et troubles nerveux.

Troubles sensitifs. — Parmi les 51 malades étudiés, 50 présentaient des troubles sensitifs au début ou au cours du traitement. Actuellement, la récupération complète de la sensibilité s'observe chez 2 malades, la récupération partielle chez 16 malades et 32 malades présentent une légère amélioration ou le même état qu'au début. Parmi ces derniers, 10 présentent encore des séquelles sensitives importantes dont 9 lépromateux ayant commencé le traitement sulfoné 3 à 11 ans après le début et 1 tuberculoïde réactionnel traité 3 mois après l'apparition des premiers symptômes cliniques.

Compte tenu du traitement précoce, l'amélioration des troubles sensitifs est plus importante chez les lépromateux que chez les tuberculoïdes.

L'amélioration des troubles sensitifs est très en retard sur l'amélioration des lésions cutanées.

Névrite. — L'hypertrophie des nerfs s'observe chez 34 malades, intéressant les filets du plexus cervical superficiel (4 cas), le sciatique poplité externe (5 cas), les filets cutanés du radial (1 cas) et le cubital (34 cas).

La régression des lésions névritiques est peu importante et s'ob-

©Soc.pathol.
exo

serve dans : 3 cas de filets du plexus cervical superficiel, 1 cas de filets cutanés du radial, 6 cas de nerfs cubitaux qui ne sont plus palpables.

Troubles paralytiques. — Des séquelles paralytiques s'observent chez 7 malades, comprenant : 3 steppages, 2 mains de singe, 3 paralysies faciales dont 1 compliquée de lagophtalmie avec tics buccal et oculaire.

Griffes digitales. — Les griffes cubitales s'observent dans 11 cas et les griffes médio-cubitales dans 11 cas.

Troubles trophiques.

Amyotrophie. — L'amyotrophie séquellaire s'observe chez 14 malades, intéressant : les muscles de la main (éminences : 8 cas, interosseux : 12 cas), les muscles de l'avant-bras (2 cas), les muscles de la loge antéro-externe de la jambe (2 cas).

Aucun cas de régénération de troubles amyotrophiques n'est observé.

Les *maux perforants plantaires* sont guéris dans 4 cas et persistants dans 6 cas.

L'*effondrement de l'os propre du nez* s'observe dans 4 cas.

Les *mutilations* s'observent dans 6 cas.

Les malades présentant des difformités (griffes digitales et mutilations) plus fréquentes chez les lépromateux (14 lépromateux pour 4 tuberculoïdes et 2 indéterminés) n'ont reçu le traitement sulfoné que trop tardivement ; la plupart 10 à 14 ans après l'apparition des premiers symptômes cliniques (le traitement sulfoné le plus précoce était installé 7 ans après le début clinique et le plus tardif 22 ans).

Nous avons remarqué que ces difformités préexistent ou n'évoluent que dans la première ou deuxième année de sulfonothérapie. On a noté un seul cas d'apparition de griffe cubitale chez un tuberculoïde après 5 ans de traitement assez irrégulier avec la dose totale négligeable (843 comprimés à 100 mg. de Sulfones) et 2 ans d'interruption thérapeutique.

En somme, l'installation tardive du traitement sulfoné est en grande partie responsable du nombre important des troubles d'origine nerveux (troubles amyotrophiques : 14 malades, difformités : 25 malades). Mais les troubles peuvent apparaître même après l'application de la sulfonothérapie.

Troubles sexuels.

L'impuissance ou la frigidité s'observe chez 3 lépromateux, l'atrophie des testicules chez 3 autres lépromateux.

©Soc.pathol.
exo

Ce sont les lépromateux gravement malades, présentant des difformités importantes, qui sont le plus souvent porteurs de ces troubles sexuels.

Bactériologie

Parmi les 35 malades lépromateux et indéterminés ayant une bacilloscopie positive au début, la stérilisation bacillaire a été obtenue dans 31 cas entre la 2e et la 7e année de sulfonothérapie.

L'examen bactériologique périodique dans les frottis cutanés et dans le mucus nasal a donné les résultats suivants :

— la négativation bacillaire dans le mucus nasal s'observe au bout de 6 à 84 mois de traitement ;

— par contre, le temps nécessaire à la négativation dans les frottis cutanés est moins variable (minimum : 2 ans, maximum : 7 ans).

Ces résultats ont été obtenus avec des frottis cutanés uniques, pratiqués au niveau des lobules des oreilles ou des lésions cutanées primitives.

Récemment, à Carville (7), on a préconisé, pour le contrôle bactériologique des lépromateux ayant des lésions cutanées diffuses ou non visibles, la méthode des « frottis cutanés multiples » pratiqués en 21 endroits différents (1 front, 2 lobules des oreilles, 2 pommettes, 1 menton, 2 bras, 2 coudes, 2 avant-bras, 1 abdomen, 2 fesses, 2 cuisses, 2 genoux, 2 jambes).

Nous avons appliqué cette méthode à tous nos malades. Notre surprise est grande lorsque nous constatons la persistance des bacilles de Hansen chez 4 lépromateux et 1 indéterminé qui ont été longtemps considérés comme ayant une bacilloscopie négative.

1er cas : Nguyên-Van-G..., Vietnamien, lépromateux, traité depuis 1946 par le Savon de Krabao (1946-1952), puis par les Sulfones depuis 1952 avec 21 mois d'interruption. BH encore positifs en février 1962 (lobule de l'oreille gauche et mucus nasal).

2e cas : Duong Th..., Chinois, lépromateux, traité depuis 1946 par le Savon de Krabao (1946-1952), puis par les Sulfones depuis 1952, BH encore positifs à l'oreille gauche en 1962.

3e cas : Nguyên-Van-D..., Vietnamien, lépromateux, traité depuis 1950 par le Savon de Krabao (1950-1953), puis par le Sulfone depuis 1953 avec interruption pendant 1 an et demi, BH négatif en 1955, BH positif au coude droit et aux genoux en mai 1962.

4e cas : Huynh-Thi-N..., Vietnamienne, lèpre indéterminée, traitée depuis 1947 par le Savon de Krabao (1947-1951), puis par les Sulfones depuis 1952, BH négatif en 1957, BH positif à la joue gauche en février 1962.

©Soc.pathol.
exo

Cette persistance de bacilles de Hansen peut être considérée comme la conséquence d'un traitement irrégulier et discontinu, donc insuffisant. Les 4 malades ont absorbé une dose totale de DDS ne dépassant pas 2.000 comprimés. Alors que les autres ont pris une dose totale allant de 3.500 à 4.500 comprimés pendant 10 ans.

On peut se demander si la présence possible des bacilles paratuberculeux peut faire fausser les résultats ; c'est pourquoi nous avons essayé de faire la contre-épreuve en recherchant ces bacilles acido-alcoolo-résistants qui pourraient exister éventuellement dans certaines cicatrices de frottement (coude, genou, etc.). Nous avons pratiqué ainsi 30 frottis cutanés aux coudes cicatriciels de 30 malades du Service Médical de l'Hôpital Nguyen-Van-Hoc, atteints de diverses maladies autre que la lèpre. La recherche des bacilles acido-alcoolo-résistants a toujours été négative (docteur NGUYEN-VAN-AI).

Il résulte de ces faits que le contrôle bactériologique ne doit jamais être relâché et que, chez les malades ayant des frottis uniques négatifs, la méthode « frottis cutanés multiples » doit être appliquée.

IMMUNOLOGIE

D'après E. MONTESTRUC (11), le virage du Mitsuda est une preuve importante de l'évolution favorable de la maladie.

Nous avons observé seulement 3 cas de virage du Mitsuda parmi 32 cas de lèpre lépromateuse.

1er cas : le malade, cliniquement lépromateux, présentait cependant au début une bacilloscopie négative et une réaction de Mitsuda faiblement positive.

2e cas : lèpre lépromateuse (BH ++), ayant un Mitsuda négatif au début.

3e cas : lépromateux avec BH ++, son Mitsuda n'ayant pas été pratiqué au début est positif actuellement.

En somme le nombre de virages reste faible, malgré l'amélioration des signes cliniques.

HISTOPATHOLOGIE

Nous avons pratiqué 41 biopsies cutanées (NGUYEN-LUU-VIEN, Laboratoire d'Histopathologie de l'Institut Pasteur de Saigon). Toutes les coupes présentent encore la persistance de séquelles anatomopathologiques plus ou moins importantes :

— soit sous forme d'une discrète infiltration lympho-histiocytaire autour des vaisseaux superficiels (30 cas),

©Soc.pathol.
exo

— soit sous forme d'infiltrats lympho-histiocytaires plus importants et plus nombreux autour des vaisseaux superficiels, des formations pileuses, des glandes sudoripares ou sans localisation systématisée avec accumulation ou non d'œdème (11 cas).

Les images histologiques ne présentent plus d'aspect typique de lèpre lépromateuse ou de lèpre tuberculoïde mais beaucoup d'entre elles pourraient évoquer une lèpre indéterminée. Dans 2 cas, l'image histologique ressemble à celle d'une sclérodermie. Jamais on n'a pu mettre en évidence des bacilles de Hansen sur ces coupes.

On peut dire qu'il n'y a pas encore de guérison anatomique après 10 ans de traitement sulfoné.

Comportement familial et professionnel, complexe psychique

Après de petites conversations confidentielles avec les malades, nous avons appris que beaucoup d'entre eux mènent actuellement une vie convenable, possèdent chacun un métier (menuisier, peintre, maçon, cultivateur, commerçant, etc.), se sont mariés et sont devenus pères et mères de nombreux enfants ; mais aucun d'eux n'a pu se débarrasser du « complexe des lépreux à vie » (Raoul Follereau).

Parmi les 51 malades étudiés :

— 23 malades, mariés avant le début de la maladie, ont actuellement des enfants dont 3 d'entre eux étaient reconnus lépreux et en traitement.

— 7 malades (5 lépromateux et 2 tuberculoïdes), dont 3 atteints de formes bénignes, sont mariés après le début de la maladie et 4 lépromateux ayant été blanchis ont pu fonder une famille.

— 21 malades restent encore célibataires dont 5 présentent des troubles sexuels.

Quelques autres, encore jeunes, n'ont pas encore l'intention de se marier. Une malade, par complexe d'infériorité, a décidé le divorce dès le dépistage ; pour le reste (une dizaine), la plupart prétextent la pauvreté comme raison du célibat ; mais le sentiment d'être atteint d'une maladie honteuse, la peur d'une descendance héréditaire, les mutilations constituent le véritable fond de leur complexe psychique.

Intolérance aux Sulfones

Toutefois, il faut faire des réserves sur les rares cas d'intolérance aux Sulfones. L'observation suivante concerne un cas qui, après 8 ans de traitement sulfoné, est devenu intolérant non seulement aux Sulfones, mais encore à d'autres médications antilépreuses.

©Soc.pathol.
exo

Xiêm-Kh..., née en 1927, Chinoise, célibataire, est venue au Dispensaire pour la première consultation en 1947 avec des lésions cutanées multiples, griffe médio-cubitale, de l'amyotrophie des mains et BH ++.

La malade a reçu comme traitement spécifique, avant 1951, l'Hydrochaulmoogréol et la Cimédone et à partir de septembre 1951 jusqu'à 1958, la Disulone. Après 8 ans de traitement sulfoné, l'amélioration clinique était importante : disparition presque complète des lésions cutanées et négativation bacilloscopique ont été obtenues au bout de 31 mois (juillet 1955).

En novembre 1958, les premières réactions lépromateuses apparurent et la bacilloscopie est redevenue positive (BH ++) en août 1959. Les réactions lépromateuses sont devenues subintrantes. A plusieurs reprises, on a essayé de traiter la malade avec de petites doses de DDS associées aux anti-inflammatoires (Cortisone, Butazolidine, Phénylbutazone ou INH et Nivaquine) mais, au bout de quelques semaines, la réapparition des érythèmes noueux lépreux oblige à interrompre les DDS.

On a essayé également de remplacer la Disulone par d'autres médicaments spécifiques tels que la Promine intraveineuse ou les Sulfamides (Sultirène) et les Thiourées (Dialide) mais les réactions lépromateuses continuent périodiquement tous les un ou deux mois ; cependant, sauf pendant les réactions lépromateuses, l'état général reste satisfaisant. Actuellement, les troubles trophiques restent identiques, non aggravés, mais la bacilloscopie est toujours positive.

Nous rapportons l'histoire de cette malheureuse fille pour montrer que, si la majorité des malades bénéficient des bienfaits des Sulfones, il existe des exceptions qui ne sont pas rares et contre lesquelles on ne trouve pas encore de thérapeutique vraiment efficace.

Conclusion

L'étude du résultat thérapeutique de ces 51 malades montre que l'efficacité des Sulfones est nettement supérieure à celle du Chaulmoogra et du Krabao. Après 10 ans de traitement sulfoné, on a obtenu un véritable blanchiment cutané, la négativation bacillaire, sauf dans 4 cas, et surtout la fixation des troubles trophiques. Si la plupart des malades présentent des difformités préexistantes ou apparues dans les premières années de sulfonothérapie, c'est parce qu'ils ont été traités trop tardivement.

Cependant, malgré le blanchiment cutané, la constatation de la persistance de séquelles histologiques plus ou moins importantes dans toutes les biopsies, de la bacilloscopie encore positive chez 4 malades qui n'ont pas été traités d'une façon continue, nous empêche de parler de « guérison » dans le véritable sens du mot.

Il va de soi que le traitement doit être continué. Nous conseillons à nos malades un traitement d'entretien de 50 mg. par jour et 5 jours

©Soc.pathol.
exo

par semaine. Le contrôle médical se fait tous les 3 mois. De plus, il ne faut pas relâcher le contrôle bactériologique qui doit être toujours appuyé par des « frottis cutanés multiples ».

Résumé

Dans le préambule, les auteurs rendent hommage aux fondateurs du Dispensaire antilépreux de l'Institut Pasteur de Saigon, premier centre de recherche et de traitement au Viet-Nam.

Ils étudient 51 malades parmi les plus anciennement traités dans ce centre. Après 10 ans de traitement sulfoné, les résultats sont les suivants :

— le blanchiment cutané est total dans tous les cas ;
— les troubles sensitifs sont guéris dans 2 cas, améliorés dans 16 cas ;
— les névrites sont en régression dans 9 cas (26,4 0/0) ;
— il n'y a pas d'amélioration des troubles trophiques ;
— les maux perforants plantaires sont guéris dans 4 cas ;
— il y a 5 cas d'impuissance et de frigidité ;
— dans 4 cas, on trouve encore des BH ;
— il y a seulement 3 virages du Mitsuda ;
— il n'y a pas encore de guérison histologique ;
— huit malades sont fortement atteints du complexe psychique de « lépreux à vie ».

Étant donné les faits précédemment constatés, on peut conclure que, après 10 ans de Sulfones, les malades ne sont pas encore guéris ; la surveillance médicale et le traitement doivent être continués.

Summary

A search for tests of lepra recovery.

The authors have studied 51 former patients having been subjected to a ten years sulfone treatment. Among the findings are: a total skin whitening in all cases; healing of sensitive troubles in two cases; improvement of these troubles in sixteen cases; regression of neuritis in nine cases; healing of perforating ulcer of the foot in four cases; persistence of Hansen bacillus in nine cases; Mitsuda reaction in three cases; psychical complex of « life-long lepra » in eight cases. These findings show that after ten years of sulfone treatment and

©Soc.pathol.
exo

in spite of the improvements observed, certain recoveries are not definitive. A medical supervision of the treatment should be kept up.

Instituts Pasteur du Viet-Nam
Dispensaire antilépreux
de l'Institut Pasteur de Saigon
(Directeur général : Docteur NGUYEN-VAN-AI).

BIBLIOGRAPHIE

(1) CHAUSSINAND (R.). — *Intern. J. Leprosy*, 1948, **16**, 2, 300.
(2) COCHRANE (R. G.). — *Trans. Roy. Soc. Med. and Hyg.*, 1952, **46**, 122.
(3) COT LESMES (V.). — *Bull. Soc. Cubana Dermat. Sifilog.*, 1960, **17**, 62-66.
(4) ERICKSON (P. T.). — *Publ. Hlth Rep.*, 1950, **65**, 1147-1157.
(5) GEHR (E.). — *Docum. Méd. Géograph. et Trop.*, 1957, **9**, 58-68.
(6) JARDIN (CL.). — Agents thérapeutiques et remèdes traditionnels contre la lèpre, 1961.
(7) JONQUIÈRES (E. D. L.) et SANCHEZ CABALLIEROS (H. J.). — *Intern. J. Leprosy*, 1961, **3**, 325-328.
(8) LAVIRON. — *Maroc Méd.*, 1957, **36**, 1097-1105.
(9) LOWE (J.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1951, **44**, 635.
(10) MELLO-FROILANO (I. DE). — *Intern. J. Leprosy*, 1948, **16**, 2, 272.
(11) MONTESTRUC (E.). — a) *Arch. Inst. Pasteur Martinique*, 1960, **13**, 20-25 ; b) *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, **55**, 3, 346-352 ; c) *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1959, **52**, 742-746.
(12) RELVICH (A. L.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1956, **50**, 97-101.
(13) RODRIGUEZ (J. N.). — *Trans. of the VIIth Intern. Congress of Leprosy*, Tokyo, 1958, 233-240.
(14) SACHER (F.) et coll. — *Intern. J. Leprosy*, **20**, 341.
(15) SLOAN (N.). — *Intern. J. Leprosy*, 1950, **18**, 1.
(16) SWERTS (L.). — *Ann. Soc. Belge Méd. trop.*, 1955, **35**, 785-800.
(17) VVOLCOT (R. R.). — *Publ. Hlth Rep.*, 1956, **71**, 1000.

SUR LE PROBLÈME DE L'INTERVENTION ÉVENTUELLE DES RÉDUVIDÉS HÉMATOPHAGES DANS LA TRANSMISSION DE *PASTEURELLA PESTIS*

Par FRANÇOIS PICK et GEORGES GIRARD (*)

Les premiers travaux expérimentaux relatifs au rôle que pourraient jouer les Réduvidés hématophages dans la dissémination de l'infection pesteuse remontent à 1938 et sont dus à MERTENS. En 1954,

(*) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

AMES, QUAN et RYCKMAN (1) reprenaient à leur tour cette étude, mais leurs conclusions différaient sensiblement sur plusieurs points de celles de MERTENS. Aussi nous sommes-nous proposé de procéder à une analyse approfondie de ces travaux en même temps qu'à une expérimentation personnelle dans le but de trouver une explication à ces discordances et d'apporter, si possible, au problème une solution satisfaisante.

C'est en réalité BONNE (2) qui, en 1935, a envisagé pour la première fois une participation possible de *Triatoma rubrofasciata* à l'épidémiologie de la peste. C'est aussi BONNE qui, en 1936 (3), signalait la présence non rare de ce parasite au voisinage des nids de rats édifiés par ces rongeurs entre la double paroi des habitations de Buitenzorg (Java) et demandait à F. H. MEYER de rechercher si le sang ingéré par ces triatomes ne contenait pas des protéines de rat. De fait, MEYER (9) put à l'aide d'un sérum anti-rat mettre en évidence des précipitines spécifiques à la fois dans le sang absorbé par 5 triatomes capturés dans les habitations et dans celui de 3 autres de ces arthropodes découverts dans l'étable à moutons du laboratoire ; à cette occasion, MEYER soulignait que bien que ces triatomes eussent la possibilité d'attaquer aussi bien moutons que cobayes, ils n'en préféraient pas moins le sang du rat. Quant à l'attrait que manifesterait *T. rubrofasciata* pour le sang humain, MERTENS s'est basé sur un on-dit mentionné également par MEYER : dans ces maisons (où les triatomes examinés ont été trouvés), les enfants seraient parfois attaqués par eux. MEYER pense donc que *T. rubrofasciata* s'alimente dans la nature par préférence avec le sang du rat. Pour notre part, nous ne partageons pas ce point de vue et cette affinité à l'égard du rongeur ne correspond pas à une vérité biologique mais à une nécessité d'adaptation à des conditions données. Dans le cas des spécimens capturés entre les parois des habitations humaines, la chance de sortir de cette enceinte leur était refusée et ils ont été contraints de rester au voisinage de leurs ennemis les plus acharnés ; quant aux 3 spécimens pris dans l'étable à moutons, il devait s'agir de tout jeunes pouvant s'abriter dans les nids des rats, mais qui, à un stade plus avancé, auraient certainement abandonné ce gîte dangereux. En ce qui concerne les essais de précipitation proposés par BONNE et effectués par MEYER, nous avons actuellement à notre disposition un procédé simple qui consiste dans l'appréciation morphologique des cristaux d'hémoglobine élaborés biologiquement au niveau de l'estomac des Réduvidés hématophages à partir d'un sang ingéré par ces arthropodes (10) (12). Le simple prélèvement de sang ingéré par *T. rubrofasciata* aurait révélé la présence des cristaux spécifiques de l'hémoglobine du rat (fig. A), réaction identique pour toutes les espèces de Réduvidés hématophages.

©Soc.pathol.
exo

Pour démontrer l'existence d'une infection éventuelle des triatomes (qui provenaient de son propre élevage), MERTENS a eu recours au cobaye et non au rat blanc moins sensible à l'infection pesteuse expérimentale que le cobaye et dont la septicémie est toujours moins accusée que chez ce dernier à la phase ultime de la maladie. D'autre part, en vue des essais de transmission de l'infection au cobaye par piqûre de *T. rubrofasciata*, il fallait éliminer la possibilité d'un transport mécanique du virus par le proboscis ou les pattes de l'arthropode. A cet effet, MERTENS, à plusieurs reprises, a laissé une goutte de sang pesteux se dessécher sur la paroi d'un tube à essai stérile et a vu que, dans ces conditions, *Pasteurella pestis* ne survivait pas au-delà de 3 jours. Cette précaution était indispensable au cas où des scarifications, si légères fussent-elles, auraient été produites sur le territoire cutané du rongeur soigneusement épilé avant la fixation du triatome. Dans ces conditions, MERTENS opérant avec une souche très virulente de *P. pestis* a constaté que l'ingestion de sang pesteux provoquait chez cet arthropode un état « pestifère » d'une durée d'au moins 28 jours, attesté par l'infection de cobayes neufs inoculés sous la peau avec le broyat de deux exemplaires à des intervalles de 48 heures. Quant à la recherche d'un potentiel « pestigène », les tentatives réitérées de MERTENS qui ont porté sur 24 cobayes et près de 200 piqûres de triatomes infectés alimentés alternativement une semaine sur cobaye pesteux et l'autre semaine sur cobaye neuf, se sont soldés par un échec total. MERTENS a par ailleurs noté que *P. pestis* n'était pas transmise par les triatomes à leur descendance, que des rats pourraient le cas échéant s'infecter en ingérant ces arthropodes dont ils sont friands par analogie avec ce qui a été observé par KOFOID et DONAT (6) (7) avec *Rattus norvegicus* et *Triatoma protracta* infesté par *Tryp. cruzi*, mais que cette possibilité d'infection pesteuse murine ne doit se présenter que très rarement dans la nature.

Enfin, il n'a réussi qu'une seule fois sur 32 expériences à mettre en évidence le bacille pesteux dans les déjections de *T. rubrofasciata* apparemment 72 heures après leur émission, fait dénué de portée épidémiologique comme nous le verrons plus loin.

AMES et coll. ont envisagé le problème sous le même angle que MERTENS et se sont posé les mêmes questions ; mais ils ont opéré, selon la nature de leurs expériences, avec 8 espèces différentes de triatomes et utilisé comme source de virus la souris blanche qui, 48 heures après l'inoculation intrapéritonéale de la souche virulente indienne bien connue 195/P montre une septicémie décelable sur frottis de sang périphérique, donc suffisante pour infecter les Réduvidés hématophages. De leur travail se dégagent les données suivantes :

©Soc.pathol.
exo

1° *P. pestis* ne survit pas au-delà de 3 jours chez *T. protracta* infecté dont le broyat est inoculé à la souris ou au cobaye.

2° La transmission de l'infection par piqûre à la souris n'a été positive qu'avec *T. phyllosoma* et encore faut-il que le transport du parasite s'effectue sur une souris neuve aussitôt après le repas infectant sur la souris pesteuse. Dans des conditions identiques, les essais ont été négatifs avec *T. protracta*, *T. rubida*, *T. lectularia*, *T. dimidiata*, *T. infestans*.

3° Par ingestion de triatomes infectés, au maximum depuis 72 heures, la peste a été transmise à la souris par *T. protracta*, *T. infestans*, *Mestor megistus*.

4° Dans les déjections, *P. pestis* ne fut caractérisée après inoculation à la souris que sur deux exemplaires de la seule espèce *T. platensis* 15 minutes après le repas infectant et jamais après ce délai.

Nos propres recherches ont été entreprises avant la parution du travail de Ames et coll. dont nous n'avions pas eu connaissance. Comme ces auteurs, nous avons expérimenté sur des cobayes et des souris blanches avec des spécimens neufs du premier âge et des spécimens jeunes du troisième âge, alimentés préalablement sur lapin, de *T. infestans* et de *Panstrongylus megistus*, formes domiciliaires respectives de l'Uruguay et du Brésil. Nos résultats ont permis de confirmer en principe que la durée de la survie de *P. pestis* chez *T. infestans* et *P. megistus* est au moins de 28 jours comme l'avait constaté Mertens avec *T. rubrofasciata*, mais ils diffèrent considérablement des résultats de Ames et coll. qui estiment, avons-nous vu, à 3 jours ce délai maximum de survie chez *T. protracta*. Quelles sont les raisons de ce contraste ? A la vérité, nous en sommes réduits à des hypothèses. De part et d'autre, des souches différentes de *P. pestis* ont été employées mais elles étaient toutes éprouvées et hautement virulentes et il n'y a pas là d'objection valable. L'espèce de triatome a aussi varié, mais n'a pas empêché des constatations analogues entre les essais de Mertens et les nôtres et, d'après ce que nous savons des expériences réalisées par plusieurs auteurs avec d'autres arthropodes et notamment la punaise des lits sur le même sujet, nous ne retenons pas davantage l'hypothèse. Par contre, nous inclinons à penser que le facteur température a pu jouer un rôle déterminant ; en effet, il est bien établi que la virulence d'abord, la vitalité ensuite de *P. pestis* diminuent rapidement avec l'élévation de température ; à cet égard, nous devons souligner que les expériences de Mertens à Java, les nôtres à Paris furent réalisées à une température n'excédant pas 26° tandis que celles de Ames et coll. le furent à 30°, les triatomes infectés étant maintenus à ces mêmes températures. Mais encore, des facteurs inconnus interviennent proba-

©Soc.pathol.
exo

blement si l'on s'en réfère aux constatations rapportées par les nombreux auteurs ayant expérimenté sur la punaise des lits *(Cimex lectularius)* particulièrement étudiée dans son pouvoir pestifère et pestigène. D'après Pollitzer (13) qui a parfaitement résumé ces travaux, les délais de conservation de *P. pestis* s'échelonnent entre 3 et 147 jours suivant les expérimentateurs sans que l'on soit en mesure d'attribuer au facteur température des conclusions aussi divergentes, « l'état de jeûne plus ou moins marqué au moment de l'infection serait pour Novikova et Lalazarov à prendre en considération ». Il est possible qu'il en soit de même pour les triatomes.

Mais l'analyse des travaux résumés plus haut appelle de notre part plusieurs commentaires.

a) Les tableaux publiés par Mertens à propos de ses essais montrent que la survie moyenne des cobayes infectés après inoculation sous-cutanée du broyat des triatomes est voisine de 6 jours (5,47 jours), sensiblement le double de celle qui suit l'administration par la même voie d'une dose mortelle de culture de la même souche de *P. pestis*. Nous pensons que cette différence appréciable peut s'expliquer si nous admettons qu'une réaction tissulaire de défense s'est établie autour du broyat. En conséquence, nous avons volontairement négligé ce mode de transmission pour inoculer sous la peau ou dans le péritoine nos cobayes avec le sang des Réduvidés infectés *prélevé directement par de fines ponctions abdominales*. Dans ces conditions, la durée d'évolution de la maladie a été du même ordre qu'avec la culture, soit 3 à 4 jours.

b) Pour ce qui est de l'absence de transmission de l'infection pesteuse à la descendance des Réduvidés hématophages signalée par Mertens avec *T. rubrofasciata*, elle n'est pas pour nous surprendre et nous n'avons pas jugé nécessaire de procéder à cette vérification. En effet, les bacilles pesteux ingérés par les arthropodes ne peuvent émigrer de la paroi semi-perméable de l'estomac pour atteindre les ovaires.

c) La mise en évidence de *P. pestis* dans les déjections des Réduvidés une fois sur 32 essais par Mertens 72 heures après leur émission et deux fois par Ames 15 minutes après le repas infectant n'a de signification que sur le plan théorique. Nous savons que ces insectes, après s'être gorgés du sang de leur hôte s'éloignent de lui pour digérer et émettre leurs excreta sous cette réserve qu'ils soient libres de leurs déplacements. Il en est autrement si, pour se nourrir, ils sont confinés dans un espace restreint ; dans ces cas, on peut souvent observer que le siège de leur piqûre est amplement souillé par leurs déjections susceptibles de contenir *P. pestis* en provenance d'une ingestion antérieure de sang infectieux. Dans les conditions naturelles, cette coïncidence ne peut exister ; en conséquence, sur

©Soc.pathol.
exo

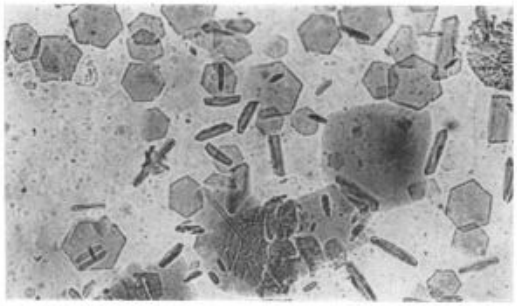


Fig. A. — Cristaux d'hémoglobine du sang de rat ingéré par *T. infestans* et élaborés au niveau de l'estomac de cet arthropode.

Les cristaux hexagonaux d'hémoglobine montrent des diamètres diagonaux allant jusqu'à 150 µ.

©Soc.pathol.
exo

le plan épidémiologique, la présence possible de *P. pestis* dans les fèces des triatomes ne mérite pas d'être prise en considération.

d) Sur le pouvoir infectant du sang pesteux desséché en tube à essai, MERTENS a vu que *P. pestis* peut survivre 3 jours. De notre côté, nous avons procédé à la dessiccation du sang pesteux ingéré par des Réduvidés hématophages, sang étalé sur une lame porte-objet. Après remise en suspension en eau salée physiologique, nous avons constaté tant par l'ensemencement que par l'inoculation à la souris la persistance de la vitalité et de la virulence de *P. pestis* après 48 heures de dessiccation. Des résultats identiques ont été obtenus en partant de sang ingéré par les Réduvidés morts depuis 48 heures. Mais là encore, ces faits sont dépourvus de portée épidémiologique. Tout au plus, par la voie des muqueuses oculaire ou nasale, une contamination pourrait survenir chez l'homme accidentellement, au laboratoire par exemple, comme avec du matériel pesteux quelconque répandu et desséché depuis peu, circonstance à la vérité bien exceptionnelle mais qui n'est pas sans être à l'origine de certains cas de peste pulmonaire primitive ; au surplus, cette réflexion déborde le cadre de notre exposé.

Discutons encore l'hypothèse avancée par MERTENS d'une transmission possible de la peste par du sang infectant imprégnant le proboscis ou les pattes de triatomes entrant en contact avec des animaux réceptifs comme les rongeurs. Pour nous, l'éventualité d'une souillure du rostre des Réduvidés hématophages n'est pas réalisable et nous affirmons qu'elle n'existe pas. Le mécanisme de l'ingestion de sang par ces insectes comprend plusieurs stades. Le rostre est simplement appuyé sur le plan cutané de l'animal à exploiter, sous la condition que le tégument ne soit pas mouillé ; par la suite, les mandibules sont enfoncées et ouvrent la voie aux maxilles qui sont encore plus profondément évaginées, aspirant le sang d'un capillaire à travers une fente située apicalement ; la prise de sang se fait donc dans la profondeur du tissu sous-cutané ; que le repas sanguin soit terminé ou seulement interrompu, les pièces de l'appareil piqueur sont retirées dans l'ordre inverse de leur évagination sans qu'on puisse déceler ensuite aucune déhiscence épidermique. DARWIN (5) le premier a signalé que la piqûre des Réduvidés hématophages ne laisse pas de trace, fait qui a été confirmé par BRUMPT et PIRAJA DA SILVA. Même à l'aide d'une loupe binoculaire, BRUMPT n'a pu découvrir le point d'insertion de l'appareil piqueur de ces arthropodes et, pour notre part, nous n'avons jamais réussi à déceler un point hémorragique pas plus chez l'homme que chez l'animal exploité après la piqûre des Réduvidés hématophages. Nous pensons qu'on est fondé à admettre que la profondeur de la prise du sang capillaire et le rétrécissement provoqué par l'élasticité du tissu

©Soc.pathol.
exo

épidermique sont responsables de ce particularisme et que le rostre seulement appuyé extérieurement ne peut pas être souillé du sang de l'hôte. Par contre, l'infection des pattes, ou plutôt des griffes des pattes s'insérant dans les excoriations cutanées d'un hôte au stade de la septicémie pesteuse ne saurait être entièrement exclue ; mais pour que la transmission de l'infection se produise ensuite chez un animal neuf, il faudrait que ce dernier portât aussi des excoriations sur lesquelles les griffes récemment souillées se fixeraient à leur tour, circonstance en vérité bien exceptionnelle que l'on ne rencontrerait guère que dans le cas d'un repas sanguin interrompu et complété sur l'animal neuf. Dans les conditions naturelles, l'intervalle entre deux repas de sang est suffisamment long pour que la virulence de *P. pestis* adhérente aux griffes de l'arthropode ait disparu. Nous n'aurons donc discuté l'hypothèse de Mertens que pour lui dénier tout intérêt épidémiologique. Nous n'accordons pas davantage de portée pratique au seul résultat positif de transmission de *P. pestis* à un cobaye à la suite de la piqûre de *T. rubrofasciata* infecté relatée par Mertens, pas plus qu'aux deux transmissions réussies à la souris avec *T. phyllosoma* par Ames et coll. Ces expériences ont été réalisées avec des Réduvidés dont le repas sanguin infectant avait été interrompu et nous pensons que l'interprétation d'un transport mécanique de l'infection par les pièces buccales donnée par les auteurs n'est pas tenable. A notre avis, il s'agit plutôt d'un état pathologique des insectes en question, comme on l'a démontré pour le même mode exceptionnel de transmission de *Tryp. cruzi*. Il est indispensable, en effet, pour que cette transmission réussisse, que l'agent pathogène parvienne aux glandes salivaires. Il nous paraît utile de rappeler à ce propos quelques données sur la biologie des Réduvidés hématophages. Ayant mis en expérience *Rhodnius prolixus*, Wigglesworth (14) a constaté qu'il perd 3 à 4 heures après son repas de sang les trois quarts de l'eau sanguine par excrétion urinaire. Cette perte hydrique s'accroît encore par une partielle utilisation d'eau pour la formation de l'hémolymphe (10). La membrane semi-perméable de l'estomac ne laisse passer que les globulines et albumines sériques (11) et des infravirus comme par exemple celui de la poliomyélite (12) tandis que les corps bactériens ne la franchissent pas. Donc pour que ceux-ci parviennent aux glandes salivaires, il faudrait que la paroi stomacale ait perdu son pouvoir de semi-perméabilité. Nous n'avons jamais disposé de Réduvidés sous cet état pathologique et nous ne sommes pas surpris de nos échecs qui étaient prévisibles au même titre que l'absence de transmission ovarienne de *P. pestis* signalée par Mertens.

L'infection des rongeurs par ingestion de Réduvidés pestifères n'a été suivie de succès que par Ames et coll. après qu'ils eurent privé

©Soc.pathol.
exo

leurs souris pendant 18 heures de toute alimentation solide ou liquide ; mais nous concevons que dans la nature, ce mode d'infection doit demeurer très exceptionnel.

Si nous envisageons maintenant l'éventualité d'une infection humaine par des Réduvidés pestifères, selon quelles modalités serait-elle susceptible de se produire ? Théoriquement, d'après MERTENS, par les déjections déposées au siège de leur piqûre ? Processus à éliminer puisque celles-ci sont émises au plus tôt 6 heures après le repas sanguin et que le triatome a quitté son hôte durant sa digestion. En fait, un seul mode d'infection de l'homme semble plausible : l'écrasement d'un triatome infecté sur la peau entraînant ainsi une auto-inoculation à la faveur de grattages, car il est acquis que la piqûre de ces insectes est parfois prurigineuse en raison de la présence d'histamine dans leur salive. Dans l'état actuel de nos connaissances sur la biologie des formes domiciliaires des Réduvidés hématophages, nous savons qu'ils s'attaquent presque exclusivement à l'homme, beaucoup plus rarement aux animaux domestiques qui cohabitent près de lui. C'est surtout au cours d'une infection humaine survenant dans une habitation infestée par ces arthropodes que le processus dont il est question pourrait jouer à la condition que le degré de septicémie du malade soit suffisant pour infecter le parasite.

En résumé, et ce sera notre conclusion, les Réduvidés hématophages sont capables de s'infecter en ingérant du sang riche en bacilles pesteux et de se maintenir pestifères pendant environ 30 jours. Ils se comportent à cet égard, les puces mises à part, comme la majorité des insectes et des acariens mais, comme eux également, ils ne tiennent pratiquement aucune place en épidémiologie pesteuse ; ils ne peuvent transmettre l'infection que dans des circonstances exceptionnelles et sont incapables de l'entretenir dans la nature. Ils ne sont ni réservoirs, ni vecteurs de *P. pestis*. Nos recherches après celles de MERTENS et de AMES et coll. confirment ce point de vue en ce qui concerne les triatomes.

SUMMARY

The problem of the possible intervention of hematophagous Reduvidae in the transmission of « Pasteurella pestis ».

Hematophagous Reduvidae may become infected by ingestion of blood rich in plague bacilli and remain carriers for at least 30 days. From this point of view they behave (fleas excepted) like most insects and mites. However, under natural conditions, they never are reservoirs or vectors of *P. pestis*.

Institut Pasteur,
Laboratoire de la Peste.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Ames (Ch. T.), Quan (S. F.) et Ryckman (R. E.). — *Triatominae* in experimental transmission of Plague. *Am. J. trop. Med.*, 1954, **3**, 890-896.
2. Bonne (C.). — Handelingen. VII. *Ned. Ind. Natuurw.* Congr. Batavia, 1935, 284.
3. Bonne (C.). — Over de crithidien van *Triatoma rubrofasciata* de Geer. *Geneesk. Tijdschr. Ned. Ind.*, 1936, **76**, 2483-2486.
4. Brumpt (E.) et Piraja da Silva. — Existence du *Schizotrypanum cruzi* Chagas, 1909, à Bahia (Matta de São João). Biologie du *Conorhinus megistus*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1912, **5**, 22-26.
5. Darwin (Ch.). — The voyage of the « Beagle ». Collin's, London, 1845.
6. Kofoid (C. A.) et Donat (F.). — Experimental infection with *Trypanosoma cruzi* from intestin of Cone-nose Bug, *Triatoma protracta*. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1932-1933, **30**, 489-491.
7. Kofoid (C.) et Donat (F.). — The experimental transfer of *Trypanosoma cruzi* from naturally infected *Triatoma protracta* to mammalian in California. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1933, **26**, 257-259.
8. Mertens (W. K.). — Kan *Triatoma rubrofasciata* (de Geer) pest overbrengen ? *Medeel. Dienst Volksgezondheid, Ned. Ind.*, 1936, **27**, 171-176.
9. Meyer (F. H.). — Over de crithidien van *Triatoma rubrofasciata* de Geer. *Geneesk. Tijdschr. Ned. Indie*, 1936, **76**, 1908-1910.
10. Pick (F.). — Sobre la cristalizacion reduvidica de la hemoglobina humana. *Arch. Soc. Biol.*, Montevideo, 1953, **20**, 83-96.
11. Pick (F.). — Recherches électrophorétiques sur l'hémolymphe des Réduvidés hématophages. *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 564-565.
12. Pick (F.). — Les Réduvidés hématophages (*Hemiptera, Heteroptera, Reduviidae*). Source de nouvelles réactions biologiques. *Rev. Méd. Hyg. Outre-Mer*, 15 juin 1947, nº 258.
13. Pollitzer (R.). — La peste. Monographie nº 22. *Org. mond. Santé*, Genève, 1954, 1 vol., 737 p. (cf. 415-427).
14. Wigglesworth (V. B.). — The physiology of excretion in a blood-sucking insect, *Rhodnius prolixus* (*Hemiptera, Reduviidae*). *J. exp. Biol.*, 1931, **8**, 411-427.

STAPHYLOCOCCIES APRÈS LUETTECTOMIE

Par J. LALOUEL et J. SEGONNE (*)

Devant la fréquence des complications staphylococciques constatées cliniquement après luettectomie, nous avons recherché systématiquement les staphylocoques dans la gorge des enfants ayant subi cette intervention ; cette recherche n'a cependant pu être menée à bien qu'au cours du dernier trimestre 1962, époque où le laboratoire

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

de l'Hôpital de Fort-Lamy a enfin fonctionné comme un laboratoire de microbiologie.

La section de la luette s'avère à Fort-Lamy une véritable plaie des consultations de Pédiatrie. Pratiquée chez les nourrissons et tout jeunes enfants, cette luettectomie a déterminé l'hospitalisation de 120 petits tchadiens au cours de l'année dernière, hospitalisations motivées par la gravité des cas vus lors des consultations externes.

La luettectomie a Fort-Lamy

Cette pratique qui ne semble pas très ancienne, ne revêt aucun caractère rituel. Certaines interprétations relèvent de la plus haute fantaisie et l'interrogatoire des parents nous a montré que, ni l'origine ethnique, ni la classe sociale, pas plus que l'appartenance religieuse ne jouent un rôle dans cette mutilation. Elle est en fait pratiquée pour combattre certains troubles du jeune âge, mais elle peut être systématique dans certaines familles. Notre camarade Lucquiaud, oto-rhinolaryngologiste de l'Hôpital de Fort-Lamy pense que cette section de la luette est déterminée par le volume parfois excessif que présente la luette chez les tchadiens adultes.

Les opérateurs sont en général des barbiers ou tout bonnement des vieilles femmes utilisant des instruments rudimentaires : ciseaux ordinaires ou plus fréquemment une sorte d'alène à l'extrémité recourbée. Pratiquée sans la moindre asepsie, cette alène étant affûtée sur la cuisse, on conçoit facilement que des complications surgissent.

Pas plus qu'il n'existe de raison valable justifiant cette pratique, on ne rencontre un âge déterminé pour l'exécuter, avec cependant un échelonnement de 3 semaines à 3 ans. Sur 120 petits hospitalisés, 50 0/0 d'entre eux ont de 6 mois à 1 an.

Tous hospitalisés pour complications, celles-ci apparaissent au 10^{e} jour en moyenne, les cas extrêmes se situant au 3^{e} et au 21^{e} jour suivant l'intervention.

Aspects de ces complications

Elles sont locales et générales : ce sont elles qui déterminent la famille à consulter. Pratiquée chez des enfants sains ou malades, la luettectomie entraîne ou aggrave des affections du rhino-pharynx dont la fréquence à Fort-Lamy tant en milieu africain qu'européen a été signalée par Lucquiaud.

Les complications locales varient selon l'habileté de l'opérateur et la qualité de l'instrumentation : la section peut être franche,

©Soc.pathol.
exo

partielle ou au contraire entamant largement le voile du palais... cette plaie opératoire est pratiquement toujours infectée.

Les complications générales sont secondaires et signent dans la quasi-majorité des cas l'origine staphylococcique : troubles respiratoires objectivés par des signes de pneumopathie dyspnéisante, phénomènes asphyxiques de faux croup, troubles digestifs avec gastro-entérite, déshydratation et toxicose.

C'est ainsi que nous relevons sur les 120 cas hospitalisés, en 1962 :

Pneumopathie aiguë	60 cas
Gastro-entérite sévère	57 cas
Laryngite striduleuse	3 »

Les gastro-entérites avec phénomènes de pré-toxicose sont en général vues plus précocement que les manifestations pulmonaires. Celles-ci se présentent sous les diverses formes tout à fait classiques des staphylococcies pleuro-pulmonaires :

Formes broncho-pneumoniques	26 cas
Formes pneumoniques	23 »
Formes pleuro-pulmonaires	3 »
Formes médiastinales	2 »
Formes bulleuses	6 »
(dont pneumothorax bulleux, 1 cas).	

Cette fréquence des affections respiratoires à staphylocoques n'est pas particulière à Fort-Lamy : en 1952, Le Long et Alison n'ont-ils pas montré que les 9/10 des pleuro-pneumopathies infantiles étaient dues au staphylocoque ? Par contre, la gravité de ces complications reste particulièrement sévère au Tchad puisque nous avons enregistré plus de 25 0/0 d'échecs.

Ces insuccès se classent en :

Décès par manifestations pulmonaires	11 cas
Décès par gastro-entérite-toxicose	9 »
Décès par causes associées	8 »
Décès par causes locales	4 »

La moyenne des décès se situe à la 72e heure de l'hospitalisation, un seul décès s'étant produit au 35e jour.

Étude bactériologique

Trente-six cultures ont permis d'isoler de la gorge de ces petits luettectomisés 22 souches de staphylocoques. La surinfection par le staphylocoque a donc pu être prouvée pour 60 0/0 des cas.

©Soc.pathol.
exo

Ces 22 souches (numérotées de 1 A à 22 A (voir tableau I)) possèdent les caractères essentiels des staphylocoques pathogènes :

— colonies pigmentées jaune d'or,
— culture sur milieu hypersalé de Chapman,
— fermentation du mannitol,
— production d'une coagulase pour le plasma de lapin oxalaté (technique habituelle = 0 cm^3 5 de plasma oxalaté + 0 cm^3 5 de culture en bouillon de 24 heures).

Pour certaines souches ont été étudiées, la production d'hémolysines et de fibrinolysine : toutes possèdent une hémolysine α et une fibrinolysine, mais sont dépourvues d'hémolysine β.

Afin de compléter cette étude des staphylocoques pathogènes au Tchad, nous avons observé comparativement 16 souches de provenances diverses (numérotées de 1 B à 16 B) : prélèvements de gorge, pus, selles, etc. Ces 16 souches ont été isolées chez des Africains et des Européens vivant au Tchad et il s'agit le plus souvent d'enfants de moins de 6 ans. Ces souches possèdent les caractères déjà décrits des staphylocoques pathogènes.

A noter que les souches 9 A et 8 B bien qu'isolées l'une après luettectomie, l'autre dans une angine ulcéreuse ne possèdent pas les caractères de pathogénicité et ne sont pas typables du point de vue antigénique.

Il nous a paru intéressant de voir si les souches isolées présentaient une parenté sérologique les reliant les unes aux autres et offraient une originalité vis-à-vis des souches d'Europe. Nous avons adressé 14 souches (des deux séries) à un laboratoire spécialisé dans cette étude (*).

Les résultats sont consignés dans la colonne de droite du tableau I.

L'examen de ces résultats met en évidence :

— d'une part, l'analogie entre les agglutinogènes de surface constituant leur type antigénique et le type antigénique des souches isolées en France ;
— d'autre part, une certaine communauté antigénique parmi les 14 souches étudiées.

Comme pour les souches étudiées en France par Pillet et coll., on note que les staphylocoques du type 1 agglutinent exclusivement avec le sérum spécifique 1. On retrouve la fréquence des antigènes 9 et 12. Par contre, aucune souche n'est du type 1-11-5, fréquemment rencontré par ces auteurs.

(*) Laboratoire du professeur Pillet à qui nous exprimons ici notre gratitude.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Luettectomies et autres affections	Pigment	Coagulase	Mannitol	Hémolysine α	Hémolysine β	Fibrinolysine	Type sérologique
Luettectomies							
1 A ASIAN A...	doré	+	+				
2 A BRAHIM	doré	+	+				
3 A BITOU M...	doré	+	+	+	—	+	4-8-12-16-C III.
4 A EMMANUEL	doré	+	+	+	—	+	9-10-16-(12).
5 A HAOVA E...	doré	+	+	+	—	+	1.
6 A MANGABAYE	doré	+	+	+	—	+	9.
7 A BIPIOU	doré	+	+	traces	—	+	4-8-12-16.
8 A MAIDOUM N...	doré	+	+				
9 A DIMANCHE	crème	—	±	—	—	—	Pousse mal en milieu liquide (type 14 probable).
10 A DIAMINGAR	doré	+	+	+	—	+	10.
11 A BANGTA	doré	+	+	+	—	+	1.
12 A YOUSSOUF	doré	+	+	+	—	+	9-12-16-C III.
13 A MEKOULA	doré	+	+				
14 A ABDOULAYE F...	doré	+	+				
15 A YAKAM	doré	+	+				
16 A FATIME	doré	+	+				
17 A DJIGUE	doré	+	+				
18 A NODJALNGAR	doré	+	+				
19 A KOUDOU	doré	+	+				
20 A TOSDOM	doré	+	+				
21 A ABDOULAYE	doré	+	+				
22 A MADANGAR	doré	+	+				
Autres affections							
1 B Enfant A...	doré	+	+	+	—	+	4-8-12-16-C III.
2 B Enfant BR...	doré	+	+	+	—	+	1.
3 B MAMAT	doré	+	+				
4 B MANGUE	doré	+	+				
5 B EKEON	doré	+	+	+	—	+	9-10-16-(12).
6 B Enfant D...	doré	+	+	+	—	+	17-C II.
7 B Enfant BI...	doré	+	+				
8 B Enfant A...	citrin	—	—	—	—	—	Pousse mal en milieu liquide (non typable).
9 B DE S...	doré	+	+				
10 B Enfant H...	doré	+	+				
11 B P. L...	doré	+	+				
12 B Enfant LA...	doré	+	+				
13 B Enfant LE...	doré	+	+				
14 B Enfant N...	doré	+	+				
15 B Enfant B...	doré	+	+				
16 B YENOUSSI	doré	+	+				

Ces résultats démontrent, bien que se rapportant à un nombre limité de cas, que les souches de staphylocoques du Tchad et vraisemblablement celles d'Afrique, ne diffèrent pas des souches isolées en France.

Si l'on compare le type antigénique des 12 souches pour lesquelles

©Soc.pathol.
exo

il a pu être défini, on s'aperçoit que ces souches peuvent être rassemblées en trois groupes antigéniques principaux :

Type 1 : 3 souches ;
Type 4-8-12-16 : 3 souches ;
Type 9 et 9-10-16 : 4 souches.

On note également qu'il n'y a pas de différence entre les deux séries A et B et que les trois groupes y sont représentés.

Il était intéressant de connaître le comportement de ces souches vis-à-vis des antibiotiques dont nous pouvions disposer à l'Hôpital de Fort-Lamy. Cette étude a pu être effectuée pour une partie des souches et les résultats sont résumés dans le tableau II.

TABLEAU II

	Novobiocine	Pristinamycine	Spiramycine	Staphylomycine	Érythromycine	Oléandomycine	Chloramphénicol	Tétracycline	D. M. Pénicilline	Kanamycine
3 A	S	S	S	—	R	R	R	R	S	—
4 A	S	S	S	—	S	S	—	S	S	—
1 B	S	S	S	—	—	R	R	R	limite	—
8 B	S	S	R	—	R	R	—	—	S	S
9 B	S	S	R	S	R	R	—	—	S	—
10 B	S	S	R	S	R	—	—	—	R	—
11 B	S	S	S	S	—	S	—	—	S	—
12 B	S	S	S	—	—	R	—	—	R	—
13 B	R	R	R	R	—	R	S	R	R	S
14 B	S	S	S	—	S	—	—	—	—	S
15 B	S	S	S	—	S	S	—	—	—	—
16 B	S	R	R	—	R	—	S	R	—	S

Les souches 5 A, 6 A, 7 A, 9 A, 10 A, 11 A, 12 A, 14 A, 15 A, 16 A, 18 A, 20 A, 2 B, 5 B et 6 B sont toutes sensibles à la Pristinamycine ou Pyostacine (diamètre minimum d'inhibition $\geqslant$ 23 mm).

Les souches 17 A et 19 A se sont montrées résistantes à cet antibiotique.

La pristinamycine testée sur 33 souches s'est montrée très active sur 29 d'entre elles (soit 88 0/0). Comme l'a signalé tout récemment M. JEUNE, la pristinamycine est susceptible de devenir l'antistaphylococcique de routine par suite de son maniement facile, d'où l'apparition à brève échéance de résistance.

Parmi les autres antibiotiques testés sur un nombre de souches moins important, on note que la diméthoxypénicilline semble ici moins active, alors que M. JEUNE note que les cas de résistance d'emblée sont rarissimes. La novobiocine, la staphylomycine et la

©Soc.pathol.
exo

kanamycine ont également un pouvoir antibiotique très net et il apparaît que nous disposons d'une gamme assez étendue d'antibiotiques pour lutter contre ces complications des luettectomies.

Conclusion

Que le staphylocoque préexiste dans la gorge de l'enfant ou qu'il soit apporté par un instrument septique, la section de la luette se complique dans la majorité des cas de staphylococcies graves.

Il nous a paru intéressant d'isoler ces staphylocoques pour en faire une étude bactériologique et antigénique qui a démontré leur identité avec les staphylocoques isolés en France.

Ces staphylocoques se sont montrés résistants à certains antibiotiques courants ayant eu leur vogue dans le traitement de ces affections, il nous reste cependant un arsenal antibiotique valable pour les combattre.

Summary

Staphylococcal infections after uvulectomy.

Uvulectomy is a popular, if not ritual practice in infants in Fort-Lamy. This unusual habit is a cause of care for pediatrists in this area, because of the local or systemic complications it induces. Local complications are due to the operator's lack of skill: incomplete section or lesion of the soft palate. Systemic complications are represented by an infection, staphylococcal infection most often (pneumopathia, false croup, gastro-enteritis, dehydration and toxicosis). In these severe staphylococcal infections, the strains isolated are similar to those of the temperate regions. An antibiotic treatment is sometimes difficult, because of the resistance of certain strains.

Hôpital de Fort-Lamy,
République du Tchad.

Bibliographie

1. Martin (R.) et Sureau (B.). — *Rev. Praticien*, 1957, **7**, 1303-1310.
2. Cluzel (R.), Verner (M.), Vaurs (R.) et Cluzel-Nigay (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **99**, 875-882.
3. Pillet (J.), Ortab, Foucaud (M.) et Perrier (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **100**, 713-724.
4. Vialatte (G.). — *Médecine Infantile*, 1962, **69** (4), 229-233.
5. Gillot et coll. — *Algérie Médicale*, 1962, **9**, 65, 637-643.

©Soc.pathol.
exo

LES GERMES DU TUBE DIGESTIF DE VIPÈRES LÉBÉTINES ET CÉRASTES

Par L. BALOZET et M. MAILLOUX (*)

Depuis quelques années, plusieurs travaux ont été consacrés à l'étude des microbes isolés des reptiles, en particulier les *Enterobacteriaceae* et, plus spécialement, les *Salmonella* et *Arizona*.

Pour la préparation du sérum anti-venimeux (anti-scorpionique et anti-vipérin), des vipères sont élevées à l'Institut Pasteur d'Algérie, apportées ou expédiées par des chasseurs qui les capturent sur les Hauts Plateaux et aux confins du Sahara.

L. BALOZET (3) a consacré une monographie importante à l'étude de la vipère lébétine et son venin. Une revue de la répartition géographique, l'histoire, l'étiologie, l'écologie du reptile précèdent la parasitologie de cette vipère et l'étude biologique du venin (action hémolysante), sa neutralisation.

Par ailleurs, plusieurs chercheurs se sont intéressés aux germes isolés de reptiles.

Dès 1946, E. MCNEIL et W. R. HINSAW (1) isolèrent des Salmonelles à partir de tortues et d'iguanes aux Iles Galapagos.

En Indochine, après une première enquête chez l'homme et les denrées alimentaires en 1956, par M. CAPPONI, P. SUREAU et L. LE MINOR (2) ; des études poursuivies par R. MILLE, L. LE MINOR et M. CAPPONI (6) en 1958 chez 609 lézards (*Leiolepis bellina guttata*) du Centre et Sud Viet-Nam permettent d'isoler 242 salmonelles, dont 15 sérotypes différents. L. CHAMBON, L. LE MINOR et P. MARTIN (8) examinent 150 serpents (*Ancistrodon rhodostoma*, *Enhydrina schistosa* et *Lapemis hardwickii*) et 407 lézards (*Hemidactylus blecker* et *Peripia peronii*) ; ils isolent 32 souches de salmonelles appartenant à 9 sérotypes connus et 69 souches d'*Arizona*.

En France, L. LE MINOR, M. A. FIFE et P. R. EDWARDS (4) (5) (7) sur 310 espèces de vipères capturées, trouvent 1,8 0/0 de *S. paratyphi* B, 43,2 0/0 d'*Arizona* appartenant à 16 sérotypes différents et, chez 30 animaux, ils relèvent la présence de 2 sérotypes simultanément.

P. R. EDWARDS, M. A. FIFE, L. LE MINOR et L. CHAMBON (5), isolent ensuite 5 nouveaux sérotypes d'*Arizona* : 1 sérotype provient d'un reptile du Viet-Nam, les autres de reptiles de France. Puis ces mêmes auteurs (4) isolent de fèces de serpents apparemment normaux 3 nouveaux sérotypes d'*Arizona*.

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

En 1959, P. R. Edwards, L. Le Minor et M. A. Fife (11) diagnostiquent chez des reptiles normaux 6 nouveaux sérotypes d'*Arizona*.

P. R. Edwards, M. A. Fife et Ch. Ramsey (10) publient en 1959 une étude très complète du groupe *Arizona* dans la famille des *Enterobacteriaceae* : parenté des *Salmonella* et *Arizona*, caractères différentiels.

En Éthiopie, M. A. Fife, P. R. Edwards, L. Le Minor et Ch. Sérié (9) isolent à partir de serpents 6 nouveaux sérotypes d'*Arizona* en 1959, Ch. Sérié et L. Le Minor (12) étudient les *Salmonella* et *Arizona* isolés par coproculture de Colubridés et Vipéridés. Chez 350 *Nahia*, résultats négatifs, chez 25 *Dendraspis* : 4 *Salmonella* de 4 sérotypes différents ; chez 225 vipéridés 37 *Salmonella* de 13 sérotypes différents et 15 *Arizona* représentant 7 sérotypes.

A Brazzaville, P. Ravisse (15) en 1960 fait une revue sur les serpents du Congo.

A Madagascar, E. R. Brygoo et P. Le Noc (17) recherchent des Salmonelles chez les caméléons et en 1962 isolent 8 nouveaux sérotypes (19). Puis, L. Le Minor, P. Le Noc, D. Drean et Ch. Charrie-Marsaines (18) diagnostiquent 4 nouveaux sérotypes en 1961 (*). Sur 33 lézards, ils isolent 13 souches de salmonelles appartenant à 12 sérotypes différents dont 4 nouveaux.

Enfin au Maroc, J. Vincent, R. Néel et L. Le Minor (16) isolent 86 souches de salmonelles appartenant à 15 sérotypes dont 1 nouveau chez 56 tortues, à Tanger. G. Blanc, B. Delage et L. Ascione (14) étudient expérimentalement le comportement des salmonelles inoculées par voie sanguine selon leur technique originale chez *Testudo graeca*.

***

En 1961-1962, nous avons isolé de nombreux germes des selles et aussi de la bouche de vipères lébétines et cérastes.

Dans le même temps, l'un de nous, L. Balozet, avec J. Brisou et C. Tysset, a étudié plus particulièrement sept souches de microbes isolés du sang du cœur et de lésions œdémateuses et purulentes de la bouche de vipères mortes. Les résultats font l'objet d'une communication séparée (20).

L'isolement, pour ce qui concerne le présent travail, est fait sur milieu S. S. et parallèlement sur milieu de Drigalski. Les diverses colonies isolées sont repiquées sur gélose pour vérification. Puis, une identification rapide est faite à l'aide des réactions suivantes :

(*) Les références 18 *bis*, 19 *bis* et 19 *ter*, furent connues alors que cette note était à l'impression.

©Soc.pathol.
exo

Urée-indol et tryptophane désaminase,
Mannitol-mobilité,
Hajna-Rolland : lactose, glucose, SH^2, lysine décarboxylase,
Utilisation du citrate de Na,
Eau peptonée : catalase.

Après ce diagnostic d'orientation, une étude complète du germe est alors effectuée.

Nous avons examiné 73 prélèvements de selles et 25 prélèvements de bouche (73 vipères au total). Plusieurs vipères, en captivité, étaient atteintes d'inflammation du tube digestif : souvent l'issue était fatale.

Nous avons isolé 315 germes. Les identifications ont donné les résultats suivants :

Arizona	86	*Pseudomonas*	82
Salmonella	6	*Achromobacter*	2
Citrobacter	66	*Flavobacterium*	3
Cloaca	4		
Hafnia	6	*E. coli*	16
Proteus	36	*A. faecalis*	4
Providencia	6		

Il semble donc que nos résultats soient en accord avec les travaux cités plus haut : les reptiles d'Afrique du Nord hébergent divers germes parmi lesquels de nombreuses entérobactéries. Nous relevons également comme dans les autres régions, et sur d'autres continents, une forte proportion d'*Arizona* (diagnostic confirmé par M. le professeur L. Le Minor, que nous remercions chaleureusement).

Une même vipère héberge fréquemment plusieurs entérobactéries : les cas ne sont pas rares où l'on isole 5 germes dont 3 ou 4 entérobactéries. Nous n'avons pas rencontré ni *S. typhi*, ni *S. paratyphi* A ou B.

Nous n'avons pas isolé de germes différents chez les vipères malades et les animaux apparemment sains.

Existe-t-il une relation entre la présence de ces bactéries dans la bouche et les selles des vipères, et l'inflammation du tube digestif ? ou cette maladie est-elle due à la captivité et à une carence ? La réponse ne peut pas être donnée.

Étant donné le mode de vie de ces reptiles, leur nourriture, il n'est pas étonnant de noter dans leur flore microbienne la présence de germes appartenant aux genres *Pseudomonas*, *Achromobacter* et des germes retrouvés dans le sol ou les végétaux.

Résumé : Chez des vipères lébétines et cérastes capturées en Afrique du Nord, les coprocultures et les isolements de germes

©Soc.pathol.
exo

de la bouche ont montré la présence de *Pseudomonas*, d'*Achromobacter* et surtout d'*Enterobacteriaceae : Citrobacter*, *Proteus*, *Cloaca*, *Salmonella* et *Arizona*. Comme il a été déjà démontré sur d'autres continents, les vipères d'Afrique du Nord ne font pas exception à la règle et hébergent de nombreux *Arizona*.

Institut Pasteur d'Algérie.

Bibliographie

(1) McNeil (E.) et Hinsaw (W. R.). — Salmonella from Galapagos turtles, Agila monster and an Iguana. *Amer. J. Veter. Res.*, 1946, **7**, 62-63.

(2) Capponi (M.), Sureau (P.) et Le Minor (L.). — Contribution à l'étude des salmonelles du Centre Viet-Nam. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1956, **49**, 796-801.

(3) Balozet (L.). — La Vipère lébétine et son venin. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1957, **35**, 220-295.

(4) Fife (M. A.), Le Minor (L.), Edwards (P. R.) et Chambon (L.). — Trois nouveaux sérotypes d'*Arizona*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1958, **94**, 236-238.

(5) Edwards (P. R.), Fife (M. A.), Le Minor (L.) et Chambon (L.). — Cinq nouveaux sérotypes d'*Arizona* (1,4 : 26-25 : 9 : 29-31 : 10 : 1, 2, 5, 6 : 19, 22-31 : et 20 : 24-21) isolés de reptiles. *Ann. Inst. Pasteur*, 1958, **94**, 782-784.

(6) Mille (M.), Le Minor (L.) et Capponi (M.). — Nouvelle contribution à l'étude des *Salmonella* du Centre et du Sud Viet-Nam. Recherches des lézards. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, **51**, 198-203.

(7) Le Minor (L.), Fife (M. A.) et Edwards (P. R.). — Recherches sur les *Salmonella* et *Arizona* hébergées par les vipères en France. *Ann. Inst. Pasteur*, 1958, **95**, 326-333.

(8) Chambon (L.), Le Minor (L.) et Martin (P.). — Recherche d'entérobactéries chez les animaux à sang froid du Centre et du Sud Viet-Nam. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1959, **52**, 720-723.

(9) Fife (M. A.), Edwards (P. R.), Le Minor (L.) et Sérié (Ch.). — Six nouveaux sérotypes d'*Arizona* isolés de serpents en Éthiopie. 26 : 23-21 : 26 : 32-31 : 30 : 22-25 - 16 : 22-31 : 24 : 22-25 : 24 : 29-31. *Ann. Inst. Pasteur*, 1959, **96**, 487-489.

(10) Edwards (P. R.), Fife (M. A.) et Ramsey (C. H.). — Studies on the *Arizona* group of *Enterobacteriaceae*. *Bact. Rev.*, 1959, **23**, 155-174.

(11) Edwards (P. R.), Le Minor (L.) et Fife (M. A.). — Six new *Arizona* types recovered from normal reptiles. 1,4 : 24-38 : 1,4 : 29-38 : 1,33 : 23-21 : 1,33 : 24-25 : 5 : 24-28 : 5 : 26-31. *Zentr. Bakt. Parasit. Infekt. u. Hyg.*, 1959, **174**, 348-351.

(12) Sérié (Ch.) et Le Minor (L.). — *Salmonella* et *Arizona* isolées par coproculture de Colubridés et Vipéridés. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1959, **52**, 133-137.

(13) Blanc (G.), Delage (B.) et Ascione (L.). — Comportement des Salmonelles inoculées par voie sanguine chez *Testudo graeca* (1re note). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, **53**, 131-133.

(14) Blanc (G.), Delage (B.), Ascione (L.). — Comportement des

©Soc.pathol.
exo

Salmonelles inoculées par voie sanguine chez *Testudo graeca*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, **53**, 774-776.

(15) Ravisse (P.). — Notes sur les serpents de Brazzaville. *Bull. Inst. Études Central Africaines*, 1960, **19-20**, 45-53.

(16) Vincent (J.), Neel (R.) et Le Minor (L.). — Les *Salmonella* des tortues. Contribution à l'étude des *Salmonella* du Maroc. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1960, **37**, 187-194.

(17) Brygoo (E. R.) et Le Noc (P.). — Note préliminaire sur les Salmonelles des caméléons malgaches. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 166-169.

(18) Le Minor (L.), Le Noc (P.), Drean (D.) et Charrie-Marsaines (Ch.). — Quatre nouveaux types de *Salmonella*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 164-166.

(18 *bis*) Le Noc (P.). — Bilan actuel des sérotypes de Salmonelles à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1961, **29**, 9-13.

(19) Le Minor (L.), Le Noc (P.) et Coynault (C.). — Huit nouveaux sérotypes de *Salmonella* isolés à Madagascar. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, **55**, 216-220.

(19 *bis*) Le Noc (P.) et Brygoo (E. R.). — Les Salmonelles des caméléons malgaches. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1962, **30**, 93-116.

(19 *ter*) Le Noc (P.). — Les Salmonelles des serpents de Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1963, **31**, 91-97.

(20) Balozet (L.), Brisou (J.) et Tysset (C.). — Infections microbiennes de vipères en captivité. *Arch. Inst. Pasteur Algérie* (sous presse).

IMPORTANCE DU FARCIN CHEZ LE ZÉBU DU TCHAD (*)

Par A. PERPEZAT, F. MARIAT, P. DESTOMBES et M. THOMÉ (**)

Généralités sur la maladie.

Le farcin du bœuf est une maladie infectieuse qui évolue le plus souvent sous une forme chronique. Il se caractérise par une inflammation des ganglions lymphatiques des membres et de la racine

(*) Le terme de Farcin s'applique en pathologie à un syndrome lymphangitique et ganglionnaire pouvant évoluer vers la nécrose et l'abcédation.

On distingue :

1° Les farcins des Équidés :

a) L'un est dû à une bactérie : *Malleomyces mallei* dont la localisation pulmonaire est la Morve et la localisation lymphatique le Farcin.

b) L'autre est dû à un champignon : *Histoplasma farciminosum*. Celui-ci est évidemment à distinguer de l'Histoplasmose (ex-« Blastomycose ») des voies lacrymales de l'âne due à *Histoplasma mirandei*.

2° Le farcin des Bovidés :

Dû à *Nocardia farcinica*, objet de cette étude.

(Note du Comité de Lecture du *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*).

(**) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

des membres. On peut parfois observer une généralisation du processus avec apparition de pseudo-tubercules sur les différents organes ; les lésions peuvent rappeler alors une tuberculose miliaire. L'agent causal est un germe de la famille des actinomycétacées provoquant des actinomycoses profondes : *Nocardia farcinica*.

Historique.

Dès le début du XIX^e siècle une maladie qui pourrait être le farcin a été signalée en France par différents vétérinaires SORILLON et NEBOUT (1829) en Gironde et en Charente, MAILLET (1837) en Anjou, LAFOSSE (1859) dans la région toulousaine, mais ce n'est qu'en 1888 que NOCARD isola l'agent en cause en faisant l'examen de produits pathologiques envoyés de la Guadeloupe par COUSIN. En 1830, la maladie était connue dans cette île ; elle y présentait une extrême gravité avec des manifestations aiguës.

Depuis 1891, date à laquelle MOUSSU l'a diagnostiquée sur des animaux de concours, la maladie semble avoir disparu d'Europe. Par contre, elle est toujours signalée à la Guadeloupe, BERNARD (1924), XIROUDAKIS (1931, 1932, 1935), aux Indes HOLMES (1909), KRISHNAMURTI AYYA (1927) en Indochine, à Sumatra VRIJBURG (1907), dans l'île Maurice, en Somalie, en Érythrée, au Kenya DAUBNEY (1927), au Soudan AWAD, au Sénégal (1958) ; les Services Vétérinaires du Tanganyika, de la Rhodésie du Nord, d'Ouganda, du Congo Léopoldville, de la Nigeria l'ont également signalée, GONZALO LUQUE, en 1946, a révélé que la maladie existait aussi en Colombie.

Elle est signalée en règle générale par de nombreux auteurs dans la plupart des pays tropicaux et subtropicaux.

Tchad.

Au Tchad, ce n'est qu'en 1951 que GRABER a attiré l'attention sur la maladie localisée à l'est du territoire dans toute la partie sud du Ouaddaï. Les indigènes qui l'appellent « Nemlé » pensaient que la maladie était venue du Soudan il y a une dizaine d'années. Elle y causait quelques pertes (5 0/0 dans certains troupeaux). Depuis, à maintes reprises, elle a été décrite dans diverses régions du pays, mais comme elle ne provoquait pas une mortalité importante (les rapports donnaient 1 0/0 dans le Ouaddaï en 1955), ne présentait pas d'incidence économique elle n'avait pas fait l'objet d'études particulières.

L'attention du Service Vétérinaire a été plus spécialement attirée sur cette maladie le jour où les abattages de zébus sont devenus

©Soc.pathol.
exo

importants à Fort-Lamy (en 1945 : 1.500 bœufs étaient abattus ; en 1960 : 38.201 l'étaient dans le nouvel abattoir mis en service en août 1958). En effet, les lésions provoquées par le farcin peuvent prêter à confusion avec celles de la tuberculose bovine, il était donc intéressant pour l'inspecteur des viandes de savoir à quoi il avait affaire.

Enquête à l'abattoir de Fort-Lamy.

C'est en vue de montrer l'importance relative du farcin et de la tuberculose que fut entreprise dès 1952 par SACQUET une enquête systématique à l'abattoir de Fort-Lamy sur tous les ganglions considérés comme suspects par l'inspection des viandes. L'enquête fut complétée en 1953-1954, puis abandonnée par manque de personnel.

Les résultats obtenus avaient été les suivants :

En 1953, 137 ganglions avaient fait l'objet d'un examen bactériologique complet. Cela avait permis de préciser les germes intéressants les plus fréquemment rencontrés dans les adénites suppurées.

Nocardia farcinica	55 cas
Streptocoque pyogène	27 »
Corynebacterium pyogène	11 »
Pasteurella	10 »
Mycobacterium tuberculosis	2 »
Brucella melitensis	1 »

En 1954, sur 27 ganglions lésés :

Nocardia farcinica avait été mis en évidence 10 fois.
Mycobacterium tuberculosis avait été mis en évidence 8 fois.

D'autre part, alors qu'en 1953, *Nocardia farcinica* avait pu être cultivé plusieurs fois, en 1954, seuls les frottis et les inoculations au cobaye avaient donné des résultats, les essais de culture avaient été infructueux et aucune souche n'avait pu être récoltée.

L'enquête fut reprise à l'automne 1960 toujours aux abattoirs de Fort-Lamy où une centaine de bêtes était abattue en moyenne par jour (*).

Elle fut conduite de la façon suivante :

Seuls les ganglions et organes présentant des lésions faisant penser à la tuberculose étaient prélevés. Ils étaient contrôlés par

(*) Nous remercions vivement le personnel de l'Abattoir de Fort-Lamy pour son aide et nos collaboratrices Mmes MILLOT et CHATELAIN pour leur assistance technique.

©Soc.pathol.
exo

examen de frottis colorés au Gram et au Ziehl, puis ensemencés sur milieu de Loewenstein-Jensen, enfin inoculés à des cobayes.

En 1960, l'examen de 25 animaux nous a permis de préciser :

Nocardia farcinica	16 cas
Mycobacterium tuberculosis	5 »
Streptocoques	2 »

En 1961, année durant laquelle 38.201 bœufs furent abattus, 476 ganglions suspects ont été prélevés en vue d'examen. Pour chacun, nous avons pu mettre en évidence *Nocardia farcinica*. C'étaient surtout les ganglions superficiels qui étaient intéressés ; dans 90 0/0 des cas, il s'agissait de ganglions préscapulaires, dans 7 0/0 des ganglions illiaques et précruraux. Deux animaux présentaient un farcin généralisé rappelant une pseudo-tuberculose miliaire des viscères abdominaux et thoraciques.

Il est à remarquer qu'au cours de l'année 1961 aucun cas de tuberculose n'a été mis en évidence. La tuberculose est certainement une maladie rare au Tchad. Elle a été signalée pour la première fois et à deux reprises à Fort-Archambault en 1939, puis en 1945 un cas fut décrit à Fort-Lamy. C'était un cas de tuberculose ganglionnaire caséeuse généralisée sans lésions d'organes ou de séreuses. N'était-ce pas du farcin ? L'absence de laboratoire à cette époque empêchait d'apporter la précision.

En effet, les lésions constatées à l'abattoir ne permettent pas un diagnostic différentiel sûr entre la tuberculose et le farcin sauf peut-être lorsqu'il s'agit d'un farcin localisé exclusivement au système lymphatique d'un membre. Le laboratoire par l'examen de frottis, des cultures et l'inoculation au cobaye, contribue efficacement à préciser ce diagnostic. Farcin et tuberculose sont étroitement liés, des cobayes inoculés avec du farcin donnent une réaction positive à la tuberculine, inversement des cobayes inoculés avec le bacille tuberculeux réagissent à « la farcinine » fabriquée selon la technique de R. Koch pour la tuberculine. Les études sérologiques confirment qu'il existe un antigène commun entre le bacille tuberculeux et le farcin.

D'après notre enquête le farcin paraît se présenter comme une maladie chronique au Tchad. D'ailleurs, à notre connaissance, il n'a pas été signalé de formes aiguës identiques à celles décrites par Bernard à la Guadeloupe. Le farcin se trouve chez les bovidés quelle que soit leur race, quel que soit leur sexe. Les adultes payent un lourd tribut mais il n'est pas exceptionnel de trouver des jeunes atteints.

©Soc.pathol.
exo

Les lésions.

Elles sont essentiellement caractérisées par l'atteinte des ganglions. On remarque des nodules sous-cutanés dont la taille varie de celle d'un œuf à une orange. Au début ce sont des hypertrophies ganglionnaires laissant sourdre un liquide gluant à la section. Plus tard, se forme un abcès et il est rare que le pus qu'il contient ulcère la peau et se fasse jour à la manière de celui des abcès farcineux du cheval. Les plaies suppurées que l'on remarque proviennent la plupart du temps de l'application intempestive de pointes de feu. La section de ces nodules fait apparaître une couche corticale et une couche médullaire. Il peut arriver que seule une portion du ganglion soit atteinte. Le contenu a une consistance qui varie avec l'ancienneté de la lésion : crémeux, de couleur jaune pâle au début, il devient caséeux par la suite. Ce pus, toujours inodore, n'a pas tendance à s'écouler. *Nocardia farcinica* se trouve avec une relative facilité sur les parois des abcès jeunes, il est au contraire difficile à mettre en évidence dans les lésions anciennes ; il en est de même pour la recherche du bacille tuberculeux.

Les lésions viscérales font apparaître des pseudo-tubercules, en saillie sur les organes et recouverts d'une paroi fibreuse et blanchâtre. Les organes et les séreuses peuvent être atteints.

L'étude anatomo-pathologique a été faite à l'Institut Pasteur de Paris (P. Destombes). Les résultats seront publiés ultérieurement.

Étude de l'agent causal

Morphologie.

Nocardia farcinica rencontré dans le pus se présente sous la forme de petits amas enchevêtrés d'une façon inextricable avec, à la périphérie de fins prolongements dont la plupart semblent ramifiés ; c'est la semence de bardane (cf. Nocard). Nous n'avons jamais rencontré *Nocardia farcinica* sous la forme de bacilles ou de coques provenant de la fragmentation de la forme filamenteuse.

Le procédé de coloration qui semble le meilleur est le Ziehl classique. *Nocardia farcinica* se détache en rubis sur fond bleu de la préparation. La coloration de Gram est moins agréable en particulier dans les produits pathologiques où *Nocardia farcinica* coloré en violet foncé se détache mal.

©Soc.pathol.
exo

Caractères culturaux.

Notre première souche fut isolée sur un milieu de Loewenstein. Après quelques tâtonnements et des échecs, nous mettons maintenant l'inoculum en contact durant 24 heures avec 200 unités pénicilline/millilitre, afin de détruire la flore associée. Nous avons pu obtenir ainsi plus d'une vingtaine de souches que nous avons transmises à l'Institut Pasteur de Paris (F. MARIAT) pour parfaire l'étude des caractères biochimiques.

Nous avons employé indifféremment des milieux liquides ou des milieux solides en gardant une préférence pour le Loewenstein-Jensen. Sur ce milieu les cultures, faites à 37°, ce qui semble la température optima pour leur développement, capuchonnées au bout de 24 heures, démarrent très irrégulièrement mais il faut plus d'un mois pour obtenir une belle colonie. Des primo-cultures apparaissent parfois au bout de 8 à 10 jours. Les colonies sont arrondies, lisses, non pigmentées, puis prennent une forme irrégulière verruqueuse, rappelant les cultures de *Mycobacterium tuberculosis*. On peut remarquer à la surface du milieu des cercles très nettement irisés autour des microcolonies dès leur apparition.

En milieu liquide, *Nocardia farcinica* est aérobie, on constate la formation de grumeaux blanchâtres qui se rassemblent en culot au fond du tube. Parfois apparaît en surface une pellicule adhérant à la paroi. La culture est pauvre. En général, elle est peu aisée ; un pH neutre ou alcalin semble préférable à un milieu acide. L'expérimentation demande à être poussée davantage sur ce problème, certains facteurs de croissance non encore déterminés seraient peut-être nécessaires pour faciliter le développement de *Nocardia farcinica*.

Les souches de *Nocardia farcinica* isolées au Laboratoire de Dakar présentent des caractères différents. En 4 à 6 jours apparaissent de petites colonies pigmentées. Cette pigmentation diffuse au bout de quelques jours dans le milieu de culture qui perd sa couleur initiale. Les colonies se développent le plus souvent sous la forme R.

Inoculation.

Quelques inoculations expérimentales ont été effectuées sur des cobayes. Les voies sous-cutanées et intra-péritonéales ont été utilisées pour l'introduction du pus des divers ganglions.

Par voie sous-cutanée :

Le farcin se manifeste sous la forme d'un processus essentiellement chronique. On assiste à la formation d'un abcès volumineux au

©Soc.pathol.
exo

point d'inoculation avec engorgement du ganglion lymphatique correspondant. Contrairement à ce que nous avons pu voir chez les bovins l'abcès s'ouvre spontanément, la cicatrisation est difficile et il reste un noyau d'induration dans lequel *Nocardia farcinica* est mis difficilement en évidence.

Par voie intra-péritonéale :

Nous n'avons jamais obtenu la mort de l'animal et les lésions rencontrées à l'autopsie sont généralement discrètes. Dans de rares cas, *Nocardia farcinica* a été mis en évidence au niveau des ganglions mésentériques et une fois dans le pus d'une orchite.

La tuberculination pratiquée un mois après l'inoculation, quelle que soit la voie utilisée, s'est toujours révélée fortement positive.

Trois cobayes ont été inoculés par voie sous-cutanée avec une culture pure de *Nocardia farcinica*. La tuberculination fut positive au bout de 30 jours. Ces mêmes animaux ont reçu par la suite et également par voie sous-cutanée une culture de *Mycobacterium tuberculosis* provenant d'une tuberculose pulmonaire humaine. Ils ont été sacrifiés 3 mois après. Ils présentaient des lésions au niveau des poumons, du foie, des ganglions thoraciques. Des bacilles isolés, alcoolo-acido-résistants, étaient trouvés sur les frottis de ganglions ou d'organes ; des cultures sur Loewenstein donnaient des colonies de *Mycobacterium tuberculosis* mais il n'était pas possible de mettre *Nocardia farcinica* en évidence.

Propriétés biologiques.

Gonzalo Luque signale que *Nocardia farcinica* possède la propriété de ne pas se laisser contaminer ; il le trouve toujours pur dans les lésions naturelles, expérimentales, ainsi que dans les cultures, le filtrat se montrerait actif sur certaines bactéries.

Pour notre part, nous avons rencontré dans certains ganglions présentant *Nocardia farcinica* des germes divers gênant la culture. Dans un bouillon où nous avions fait pousser *Nocardia farcinica*, nous avons ensemencé un staphylocoque doré qui a arrêté la croissance de *Nocardia*. Il est à signaler d'ailleurs que Bernard et Holmes en particulier ont très rarement rencontré *Nocardia* à l'état pur dans les lésions.

Conclusion

Le farcin est une maladie que l'on peut rencontrer sur tout le territoire du Tchad. Bien qu'il ne cause pas autant de dégâts que la peste ou la péripneumonie, ce n'est pas une infection négligeable.

©Soc.pathol.
exo

Le farcin peut passer inaperçu ou être confondu dans de nombreux cas avec la tuberculose. Les deux maladies se ressemblent certes et nous avons vu que dans les deux cas, les réactions à la tuberculine sont positives. D'un autre côté, il est certain qu'il ne doit pas exister un, mais plusieurs types de *Nocardia farcinica* : nous avons vu qu'il existe des différences entre les souches de l'Afrique Occidentale isolées au Sénégal et celles de l'Afrique Équatoriale isolées au Tchad. Il sera donc intéressant d'entreprendre une étude plus approfondie de leurs différents caractères.

Laboratoire de Farcha, Fort-Lamy, Tchad.
Institut Pasteur, Paris.

Bibliographie

Awad (F. I.). — Nocardiose of the bovine udder and testis. *The Vet. Rec.*, 1960, **72**, n° 18, 341-342.

Awad (F. I.). — The interrelationship between tuberculosis and bovine farcy. *J. Comp. Path.*, 1958, **68**, 324-330.

Awad (F. I.) et Karib (A. A.). — *Zbl. Vet. Med.*, 1958, **5**, 265.

Bishop (L. M.) et Fenstermacher (R.). — And acidfast actinomyces obtained from lesions resembling bovine tuberculosis. *Cornell Vet.*, 1933, **23**, 288.

Bernard (M.). — Le cheptel guadeloupéen. *Rec. Méd. Vét.*, décembre 1924.

Bernard (M.). — Farcin du bœuf. Thèse Paris, 1927.

Cruzel (A.). — Traité des maladies de l'espèce bovine, 1re éd., 1869.

Cousin (C.). — Étude sur le farcin de la Guadeloupe. *Rev. Gén. Vét.*, 1879, **1**, 401-450.

Cadeac (C.). — Pathologie chirurgicale de la peau et des vaisseaux. Encyclopédie Cadeac, 1905, n° 21, 399-409. J.-B. Baillière et fils, Éditeurs.

Curasson (G.). — Traité de pathologie exotique vétérinaire et comparée. Édition 1942, **2**, 139, Vigot, Éditeur.

Daubney (R.). — Bovine lymphangitis or tropical actinomycosis. *J. Comp. Patho. and Therap.*, 1927, **1**, 195-216. *Rec. Méd. Vét. Exot.*, 1928, **1**, 33.

Drake (C. H.) et Henrici (A. T.). — *Ameri. Rev. Tuberc.*, 1943, **48**.

Goyal (R. K.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1937, **39**, 94.

Gonzalo Luque (F.). — Streptothricose bovine en Colombie. *R. Méd. Vét. de Bogota*, 1946, n° 90.

Hurtrel D'Arboval (L. H.-J.). — Dictionnaire de médecine, chirurgie et hygiène vétérinaire (Édition refondue et augmentée par A. Zundel, 1874).

Holmes (J. D. E.). — A pecular form of streptothricosis among cattle. *J. Trop. Vet. Sc. Calcutta*, 1908, **3**, 289.

Jensen (K. A.). — F. A. O. Agriculture studies, 1953, n° 25, 35.

Krishnamurti Ayyal (V.). — Études sur la lymphangite bovine. Mem. of depart. of Agr. of India, 1927, IX, 103-127.

©Soc.pathol.
exo

LACHAUX (P.). — Le farcin du bœuf. Thèse Lyon, 1951.
LAFOSSE (B.). — Farcin du bœuf. *Journal des Vét. du midi*, 1849, p. 432 et 1853, p. 481.
M'FADYEAN (J.). — *J. Comp. Path.*, 1917, **30**, 139.
MAILLET (R.). — Du farcin considéré dans l'espèce du bœuf. *Rec. Méd. Vét.*, 1837, p. 57.
MOUSIS (J.). — Mémoire sur le farcin des bêtes à grosses cornes. *Rec. Méd. Vét.*, 1837, **1**, p. 113.
MEMERY (G.), MORNET (P.) et CAMARA (A.). — Premiers cas authentiques de farcin de bœuf en A. O. F. *Rev. Elev. Méd. Vét. Pays Trop.*, 1958 **1**, 11-15.
NOCARD (E.). — Note sur la maladie des bœufs, connue à la Guadeloupe sur le nom de farcin. *Ann. Inst. Pasteur*, 1888, **2**, 292-302.
NEUMANN (L. G.). — Traité des maladies parasitaires non microbiennes des animaux, 1888, Vigot, Éditeur.
NOCARD (E.) et LECLAINCHE (E.). — Maladies microbiennes des animaux, 1903, Paris, II, 363.
PIER (A. C.), D. V. M., GRAY (D. M.), M. S., FOSSATTI (M. J.), B. S. — *Nocardia asteroides* : a newly recognized pathogen of the mastitis complex. *Am. J. Vet. Res.*, 1958, XIX, 71, 319-330.
PIRANI (A.). — Contributo alla conoscenza di alcune infezioni del bastiame un Eritrea. *Clin. Vet.*, 1930, **4**, 216.
RAPPORTS DU SERVICE DE L'ÉLEVAGE DU TCHAD, 1912-1960.
RAY SAHIB DEBAKAR DEY. — Un cas intéressant de streptothricose chez une vache. *Ind. Vét. Jour.*, 1928, **2**, 110.
RAYMOND (F.). — Lymphangite infectieuse du bétail. *J. Trop. Vét. Sc.*, 1910, V, 213-232.
SFORZA (M.). — Pluralità di specie del cosidetto *Actinomyces farcinicus*. *Arch. Ital. Sc. Med. Colon.*, 1940, **21**, 406-418 et *Vet. Bull.*, 1942, **12**, 406.
SHEATHER (A. L.). — Bovine lymphangitis. *J. Comp. Path. and Therap.*, 1920, **33**, 158-185.
SORILLON (M.). — Exemple du farcin dans le bœuf. *Rec. Méd. Vét.*, 1829, p. 631.
TRAUM (J.). — Case reports of lymphangitis in cattle caused by an acid-alcoholic fast organism. *J. Ameri. Vet. Med. Ass.*, 1916, XLIX, 254-256.
VRIJBURG (A.). — Une espèce particulière du farcin du bœuf sévissant en Deli (Sumatra). *Bull. Inst. Pasteur*, 1907, **1**, 577. *Rec. Méd. Vet. Paris*, 1907, LXXXIV, 31, 171.
WAKSMAN (S. A.). — Les actinomycètes. Un vol. 1949, Imp. Waltham Mass (U. S. A.).
XIROUDAKIS (N.). — Les ixodes. *Revue agricole de la Guadeloupe*, 1931.
XIROUDAKIS (N.). — Élevage à Saint-Martin et Saint-Barthélémy (Guadeloupe), 1932.
XIROUDAKIS (N.). — Lymphangite épizootique du bœuf (farcin de bœuf). *Rev. Méd. Vét. Exot.*, 1935, VIII, 3, 112-117.

©Soc.pathol.
exo

LES ARBOVIRUS AU SÉNÉGAL

Enquête sérologique.

Par P. BRÈS, A. LACAN, Issa DIOP, R. MICHEL, P. PERETTI
et Cl. VIDAL
avec la collaboration technique de B. CARRONIER, G. HERY et A. LIMA (*)

Une enquête sérologique a été entreprise en 1962 pour rechercher les anticorps contre les arbovirus dans la population sénégalaise (**).

Le territoire de la République du Sénégal est situé sur la côte ouest de l'Afrique entre le 16e parallèle au nord et le 12e parallèle au sud. Le fleuve Sénégal le sépare de la Mauritanie au nord, région subdésertique, et du Mali à l'est, région de savanes sèches. La frontière sud-est, commune avec la République de Guinée, est une zone de forêts montagneuses et la frontière sud-ouest, commune avec la Guinée portugaise, est en majeure partie constituée par le delta de la rivière côtière Casamance, c'est une région basse, chaude et humide. Le Sénégal réunit ainsi plusieurs types de climats et de végétations : une forêt-savane à saison sèche et humide alternées (région du Cap-Vert) ; des bandes forestières le long du fleuve ; une zone sub-désertique au nord-est (le Ferlo) ; une région de mangrove à palétuviers (la Casamance). Ce polymorphisme géographique constitue un élément *a priori* favorable à différents virus transmis par des arthropodes variés appartenant à différents systèmes écologiques.

Jusqu'alors aucune enquête sérologique concernant les arbovirus n'avait encore été entreprise dans l'ouest africain francophone. Cette publication expose les premiers résultats obtenus. Il va sans dire que le choix des souches d'épreuve a été arbitraire pour commencer et qu'il pourra être modifié à l'avenir, en fonction notamment des isolements de souches locales connues ou inconnues.

Matériel et méthodes

Virus. — La souche amarile « French Neurotropic Virus » (F. J. FNV) provient du National Institute of Hygiene de Londres et nous a été transmise par l'Institut Pasteur de Paris (docteur Panthier). Les souches des virus Chikungunya (Chik.), O'Nyong-

(*) Séance du 12 juin 1963.

(**) Nous remercions M. le Ministre de la Santé Publique du Sénégal pour sa bienveillante sollicitude.

©Soc.pathol.
exo

Nyong (O'N. N.), Zika, Uganda S (Ug. S.), West Nile (W. N.) et Bunyamwera (Bun.) nous ont été aimablement fournies par l'East African virus Research Institute à Entebbe (Docteur Haddow).

Sérums. — Les sérums ont été récoltés le matin sur le terrain en faisant rassembler la population des villages sous le contrôle direct d'un médecin pour veiller à obtenir un échantillonnage assez représentatif des divers groupes d'âge dans les deux sexes. L'âge des sujets a été évalué par le médecin. Les prises de sang ont été effectuées à la veine du pli du coude au moyen de « vénotubes ». Les tubes de sang ont été transportés sur la glace et les sérums séparés au laboratoire, puis stockés à + 4°. Une partie des sérums obtenus en quantité suffisante a été conservée à — 20°.

Réaction d'inhibition de l'hémagglutination (lire IH). — La technique suivie pour la réaction d'inhibition est exactement celle de Clarke et Casals (1). La préparation des antigènes a été effectuée soit par la méthode de la suspension aqueuse alcaline soit par l'extraction avec le Fréon 113 (équivalent de l'Arcton 63, un dérivé fluoro-carboné), selon un procédé inspiré de Porterfield (2.) Les inhibiteurs non spécifiques ont été éliminés par la méthode au kaolin dans les conditions décrites par Clarke et Casals (1). Pour les anticorps FNV et W. N. les sérums ont été titrés en partant de la dilution au 1/10. Les sérums ont été soumis pour les autres anticorps à un criblage préliminaire au 1/40.

Réaction de Fixation du Complément (lire FC). — Il a été fait emploi d'une méthode utilisant 8 unités antigéniques, 2 unités 5 de complément, une suspension d'hématies de mouton à 1,5 0/0 et un sérum hémolytique dilué au 1/2.000, avec un temps de fixation correspondant à une nuit au réfrigérateur (+ 4° à + 10°).

Test de Séro-Protection (lire TSP). — L'épreuve de séro-protection a été effectuée en suivant la technique recommandée par l'OMS (3) avec quelques modifications mineures. Le temps de neutralisation a été d'une heure au bain-marie à 37° et les souris, âgées de 4 à 6 semaines, ont été inoculées par voie intracérébrale.

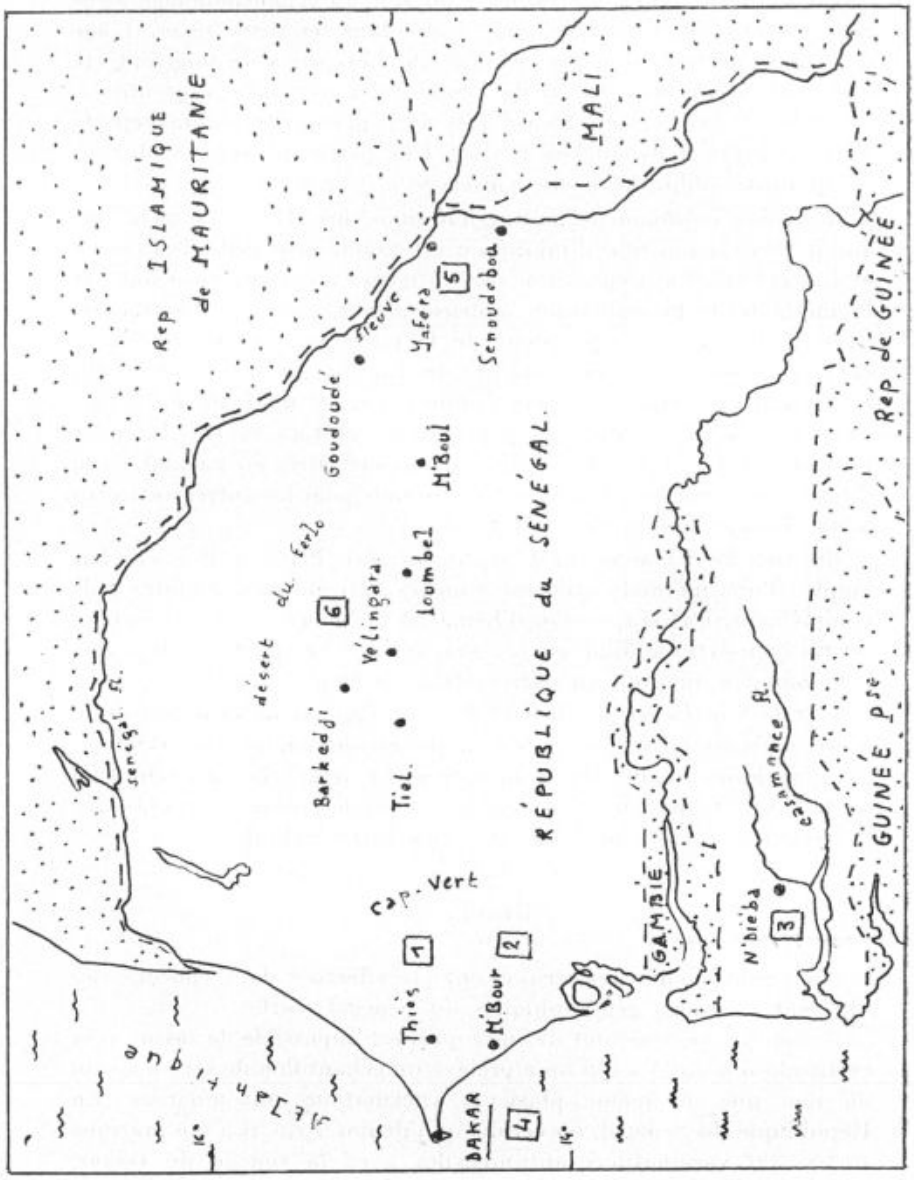
Résultats

Les prélèvements des sérums ont été effectués dans chacune des différentes régions géographiques du Sénégal (carte).

Il doit être précisé tout de suite qu'il est impossible de savoir avec certitude si le sujet à qui on a prélevé un échantillon de sérum a subi ou non une ou même plusieurs vaccinations anti-amariles. En République du Sénégal, on estime que depuis 1939, il a été pratiqué 10.500.000 vaccinations anti-amariles avec la souche de Dakar,

©Soc.pathol.
exo

ce qui correspond statistiquement, pour une population d'environ 3 millions d'habitants, à une moyenne de 3 vaccinations par habitant pour une période de 23 ans. Ceci pose principalement le problème des anticorps hétérologues à l'intérieur du groupe B qui sera discuté plus loin.



©Soc.pathol.
exo

1. *Résultats des réactions d'inhibition de l'hémagglutination.*

Les résultats obtenus avec les 6 antigènes choisis :

groupe A : Chikungunya,
groupe B : Fièvre Jaune (souche FNV), Zika, Uganda S, West Nile,
groupe Bunyamwera : Bunyamwera,

sont globalement les suivants :

Sérums examinés	440
Sérums négatifs pour les 6 antigènes	40
Sérums positifs pour un ou plusieurs des 6 antigènes.	400

Nous notons que 9 0/0 seulement des sérums sont négatifs pour tous les antigènes essayés. La répartition des résultats positifs en fonction de chacun de ces antigènes est indiquée par le tableau I.

TABLEAU I

Nombre de sérums positifs en fonction des divers antigènes
(Réaction d'IH).

Groupe	Virus	Positifs	Négatifs	Pourcentage de positifs
A	Chikungunya	243	197	55,1
B	Fièvre jaune	384	56	86,7
	Zika	146	294	33,3
	Uganda	140	300	31,7
	West-Nile	159	281	36
Bun.	Bunyamwera	84	356	19

Les anticorps vis-à-vis des antigènes étudiés sont donc largement représentés dans la population du Sénégal ; certains sont même très fréquents comme Chikungunya et Fièvre Jaune. Leur distribution en fonction des différentes régions géographiques est donnée par le tableau II.

Ce tableau fait apparaître des prédominances géographiques pour la distribution des anticorps :

— *Anticorps Chikungunya :* La moyenne générale est de 55,1 0/0 ; mais les deux localités explorées au Cap-Vert ont les plus forts pourcentages (Thiès 74 0/0 et M'Bour 65 0/0). Une étude plus détaillée

©Soc.pathol.
exo

des résultats dans la population du Ferlo est également intéressante. Les sérums positifs sont répartis très inégalement parmi les villages de cette zone quasi désertique à peuplement nomade :

Goudoude : Sérums positifs : 0 Sérums examinés : 13.
Ioumbel : Sérums positifs : 9 Sérums examinés : 12.
Velingara : Sérums positifs : 13 Sérums examinés : 15.

TABLEAU II

Pourcentage de sérums positifs en fonction des antigènes et des régions géographiques (Réaction d'IH).

Région	Type géographique	Nombre de sérums examinés	Pourcentage de sérums positifs					
			Chik.	F. J.	Zika	Ug. S.	W. N.	Bun.
Cap-Vert (Thiès)	Forêt Savane	64	74	92	34	53	68	18
Cap-Vert (M'Bour)	Forêt Savane	73	65	93	14	33	41	14
Casamance	Delta	97	48	90	64	32	32	28
Dakar	Urbain (*)	92	46	90	34	25	30	15
Fleuve	Galeries forestières	50	46	80	28	32	26	31
Ferlo	Désert	64	44	58	7	16	23	7

(*) Il s'agit d'une population africaine flottante habitant le quartier d'une gare routière.

Il est encore impossible de dire s'il s'agit d'une différence fondamentale de micro-climat favorable ou défavorable à l'implantation du virus ou si le front épidémique n'a pas encore atteint la localité de Goudoude. Nous verrons plus loin d'autres arguments en faveur d'une infestation épidémique relativement récente par ce virus, ou du moins par un virus du groupe A.

— *Anticorps amarils :* Aucun argument ne permet d'affirmer qu'il s'agit d'anticorps naturels ou d'anticorps vaccinaux. Une forte présomption s'établit cependant en faveur d'une large prédominance des anticorps vaccinaux étant donné le grand nombre de vaccinations pratiquées dans toutes les régions du Sénégal. On n'oubliera pas, pour ne pas négliger la possibilité d'intervention du virus sauvage, qu'avant la mise en pratique des vaccinations systématiques en 1939, une enquête préliminaire avait révélé environ 20 0/0 de sérums protecteurs contre la Fièvre Jaune.

©Soc.pathol.
exo

— *Anticorps Zika :* Ils se manifestent très inégalement au Sénégal. Ils sont de loin plus fréquents en Casamance (64 0/0) alors qu'ils sont très rares dans le Ferlo (7 0/0). Les pourcentages des deux villages prospectés dans le Cap-Vert sont sensiblement différents (Thiès 34 0/0, M'Bour 14 0/0).

— *Anticorps Uganda :* Leur distribution est plus uniforme. Toutefois ils sont plus fréquents dans la région de Thiès (53 0/0) et plus rares dans la région du Ferlo (16 0/0).

— *Anticorps West Nile :* Les anticorps inhibiteurs West Nile sont plus fréquents dans la région de Thiès (68 0/0) où ils viennent en importance immédiatement après ceux de Chikungunya et où ils concernent plus de la moitié de la population. Ils sont à peu près également représentés partout ailleurs.

— *Anticorps Bunyamwera :* La moyenne globale de 19 0/0 se retrouve sensiblement dans chaque région, argument probablement en faveur d'une endémicité, mais on note que le taux le plus faible est atteint dans le Ferlo.

L'ensemble de ces résultats considérés du point de vue géographique permet de dire que les anticorps contre les six virus étudiés (mis à part le cas spécial du FNV) sont présents chez environ le tiers de la population examinée, sont moins fréquents dans la zone sub-désertique du Ferlo et sont plus fréquents dans la région du Cap-Vert où l'on peut même distinguer une prédominance en faveur de la région de Thiès.

* * *

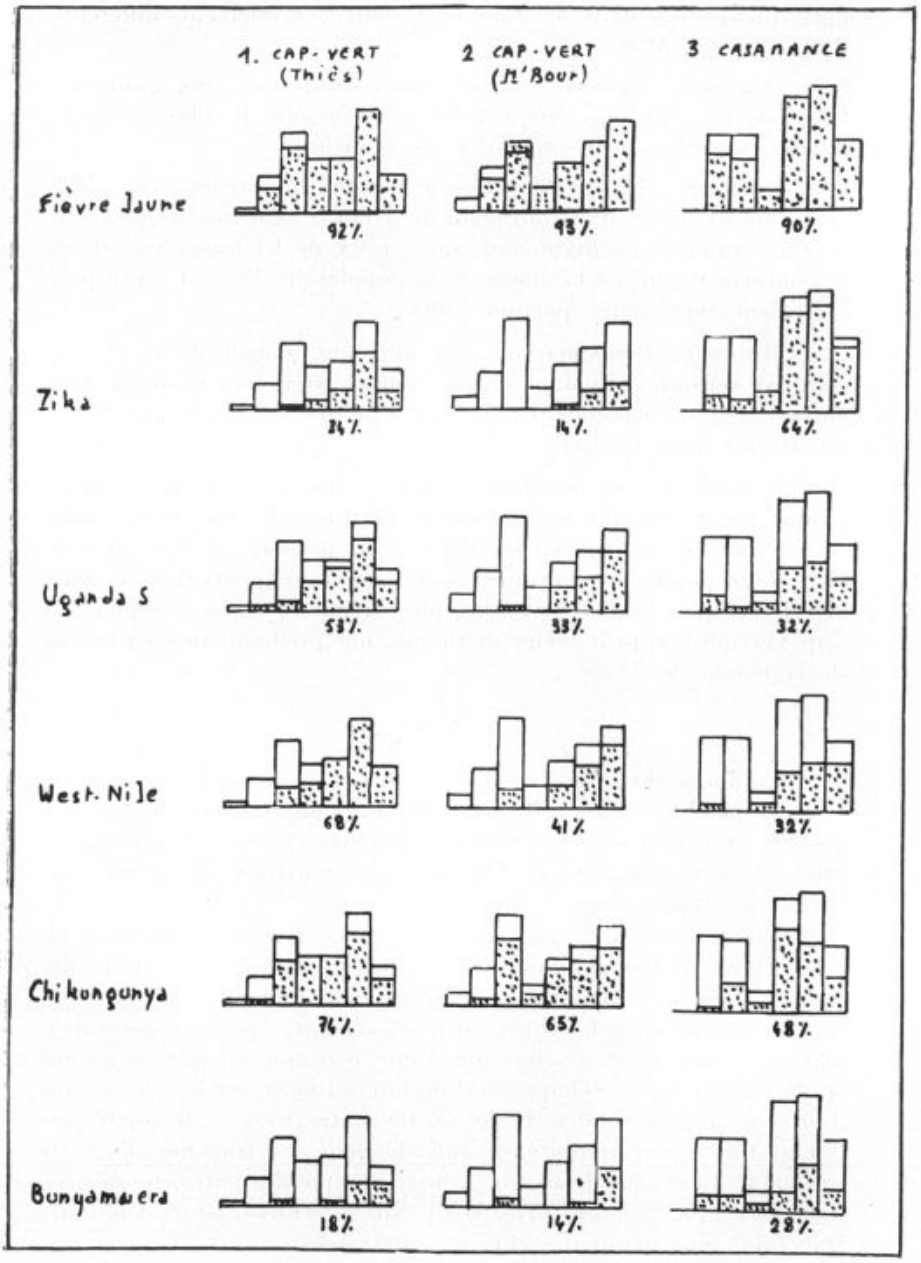
Étant donné ces différences assez nettes de répartition géographique il n'est pas sans intérêt de considérer la distribution des sérums positifs et négatifs en fonction des localités et par groupes d'âges. On se reportera au tableau III où cette répartition est figurée sous forme d'histogrammes.

A partir de 20 ans, il est de règle de trouver dans une fraction importante de la population, des anticorps contre un ou plusieurs des six antigènes considérés. Une mention spéciale doit être réservée aux anticorps amarils. On a vu qu'il y avait répétition des vaccinations ; on conçoit dès lors que toute personne au-delà de 20 ans ait pu difficilement échapper à l'immunisation. C'est pourquoi dans toutes les régions sauf le Ferlo, on rencontre 100 0/0 de sujets porteurs d'anticorps inhibiteurs amarils dans les tranches d'âge de 20-29, 30-39 et plus de 40 ans. L'histogramme des anticorps Zika en Casamance et des anticorps West Nile à Thiès montre aussi des nfections plus fréquentes chez les sujets âgés.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU III. — *Répartition des sérums positifs et négatifs pour l'inhibition de l'hémagglutination en fonction de la localité et du groupe d'âge.*

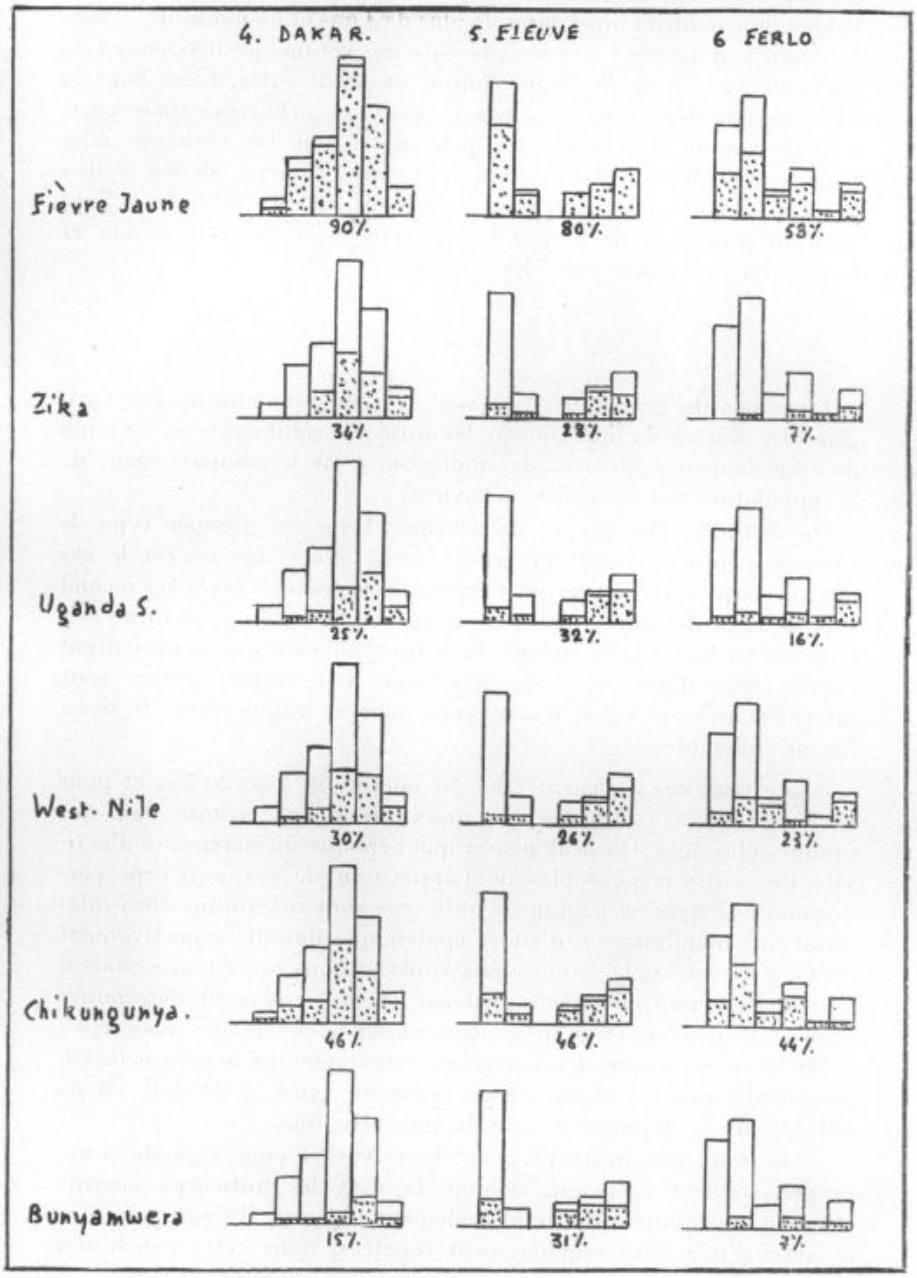
(Les colonnes correspondent de gauche à droite aux tranches d'âge : 0-4 ans ; 5-9 ans ; 10-14 ans ; 15-19 ans ; 20-29 ans ; 30-39 ans ; 40 ans et plus.) Sérums positifs en pointillé.



©Soc.pathol.
exo

TABLEAU III. — *Répartition des sérums positifs et négatifs pour l'inhibition de l'hémagglutination en fonction de la localité et du groupe d'âge.*

(Les colonnes correspondent de gauche à droite aux tranches d'âge : 0-4 ans ; 5-9 ans ; 10-14 ans ; 15-19 ans ; 20-29 ans ; 30-39 ans ; 40 ans et plus). Sérums positifs en pointillé.



©Soc.pathol.
exo

En dessous de 20 ans, la représentation des anticorps est variable selon les cas. Les sérums des cinq enfants de 0 à 4 ans, provenant du Cap-Vert sont négatifs, même pour Chikungunya dont le passage épidémique pourrait ainsi dater de plus de 4 ans et de moins de 10 ans. La tranche d'âge de 5 à 9 ans présente des sérums positifs pour l'un ou l'autre des antigènes à un endroit ou à un autre. C'est donc là l'âge moyen des premiers contacts avec les arbovirus mais aussi avec le vaccin anti-amaril. On peut noter que les anticorps Zika manquent à M'Bour en dessous de 20 ans. Comme on les trouve ailleurs, même entre 5 et 9 ans, il est plausible de s'attendre à l'apparition prochaine de manifestations virales dans cette région et plus particulièrement chez les jeunes.

***

L'examen du graphique 1 où sont tracées pour chacun des antigènes les courbes du taux moyen des anticorps inhibiteurs en fonction de l'âge fournit également des indications sur le comportement de la population vis-à-vis des arbovirus.

On distingue trois types de courbes. Dans un premier type, le taux des anticorps croît progressivement avec l'âge : c'est le cas des anticorps amarils avec les vaccinations répétées. Dans un second type le taux des anticorps est pratiquement le même quel que soit l'âge : c'est le cas pour les anticorps Bunyamwera qui se présentent comme ceux d'une affection endémique. Les autres courbes sont intermédiaires entre ces deux types mais se comportent de deux façons différentes :

— Le taux des anticorps Zika est maximum à 20-29 ans et pour Chikungunya à 15-19 ans ; les taux diminuent ensuite dans les groupes plus âgés. On peut penser que l'époque du maximum d'activité des virus responsables de l'apparition de ces anticorps correspond aux âges où les taux d'anticorps sont maximum. Ceci inférerait une manifestation d'allure épidémique datant respectivement de 15 et 20 ans. Cela s'ajoute aux constatations précédentes mais il est certain qu'un effet de rappel par exemple pourrait déterminer également un sommet au même endroit sur la courbe des anticorps : il est donc nécessaire d'apporter quelques réserves à la conclusion précédente quant à la nature des virus en cause et la date où ils ont atteint la population pour la première fois.

— Le taux des anticorps pour West Nile et pour Uganda S est progressivement croissant, comme le sont les anticorps amarils et le taux maximum est atteint également à 40 ans. Il s'agit peut-être là aussi d'infections régulièrement répétées, mais cette conclusion

©Soc.pathol.
exo

doit être prudente. Retenons que la courbe des anticorps Uganda S est très différente de la courbe Zika, bien que les deux virus soient voisins.

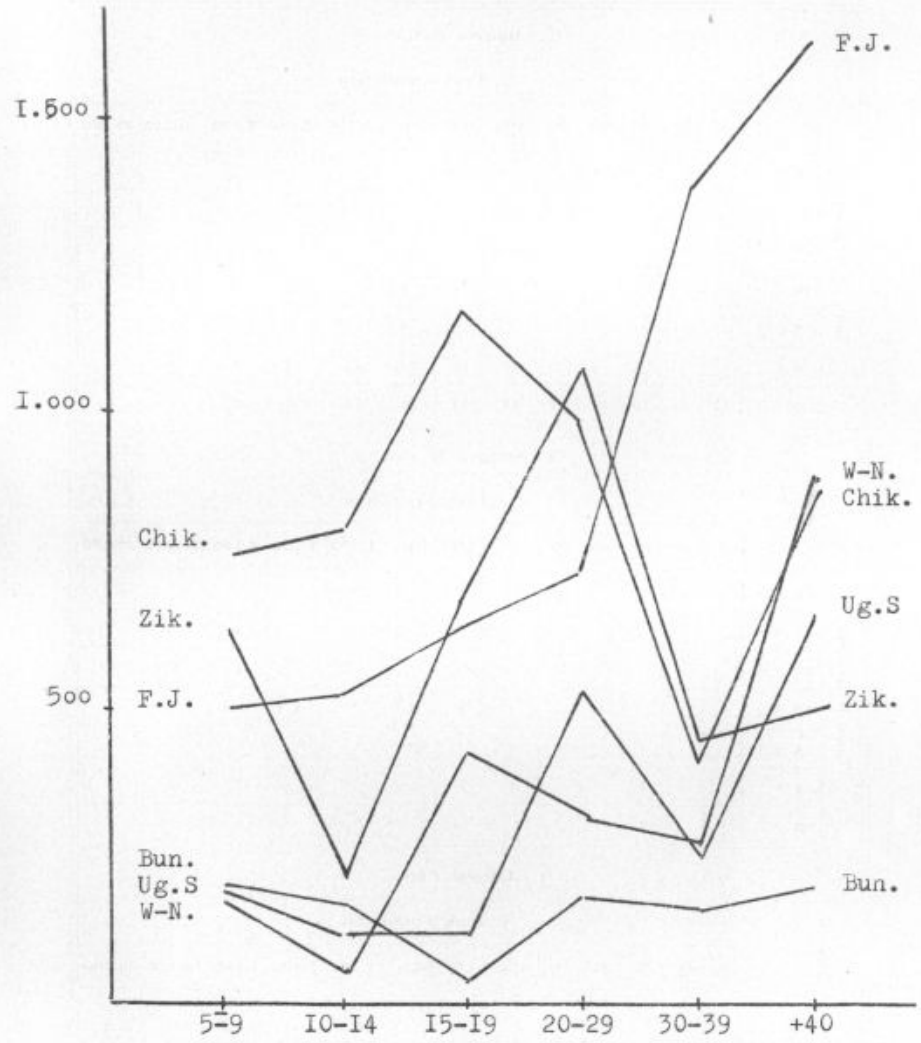


Fig. 1. — Taux moyen des anticorps IH en fonction de l'âge.
(En abscisses : groupes d'âges de la population. En ordonnées : dénominateur du taux de dilution).

2. *Résultats des réactions de fixation du complément.*

Il n'a pas été matériellement possible d'effectuer avec chaque antigène la réaction de FC pour chaque sérum comme cela a été fait

©Soc.pathol.
exo

Tableau IV

Corrélation IH et FC.

1. Antigène F.N.V.

Taux de fixation	Taux d'inhibition												
	0	10	20	40	80	160	320	640	1.280	2.560	5.120	10.240	20.480
80 ++													
40 ++													
20 ++													
10 ++								1				3	1
5 ++							3	5	6	9	6	7	2
5 +		1	3	4	9	12	19	23	24	12	2	3	
0	32	8	10	26	22	32	23	24	14	3	2		

2. Antigène W. N.

Taux de fixation	Taux d'inhibition												
	0	10	20	40	80	160	320	640	1.280	2.560	5.120	10.240	20.480
80 ++													
40 ++											4		
20 ++								1			1	1	
10 ++							1	1	2	1			
5 ++			1		1			2	1				
5 +			1			1	1						
0			5	6									

3. Antigène Chik.

Taux de fixation	Taux d'inhibition												
	0	10	20	40	80	160	320	640	1.280	2.560	5.120	10.240	20.480
80 ++													
40 ++										1			
20 ++										1		1	
10 ++								1	2	2			
5 ++				1		1		1	1				
5 +				3		2							
0				4									

©Soc.pathol.
exo

avec l'antigène amaril. Nous ne disposons que des résultats partiels obtenus avec des sérums positifs en inhibition pour les antigènes Chikungunya et West Nile. Ces résultats sont reportés sur des tableaux à double entrée où chaque sérum est situé à l'intersection des rangées correspondant à ses taux d'inhibition et de fixation (tableau IV).

Il est ainsi possible d'apprécier d'un simple coup d'œil la corrélation entre la réaction d'IH et la réaction de FC. On peut schématiser cette corrélation comme suit (la notation 5^{+} correspond à 50 0/0 d'hémolyse à la dilution au 1/5 et 5^{++} à l'absence d'hémolyse) :

Inverse du taux d'inhibition	Antigène F. J.	Antigène W. N.	Antigène Chik
—	—	—	—
0			
10			
20			
40			5^{+}
80			5^{+}
160			5^{+}
320		5^{+}	5^{++}
640	5^{+}	5^{++}	5^{++}
1.280	5^{+}	10^{++}	10^{++}
2.560	5^{+}	20^{++}	20^{++}
5.120	5^{++}	40^{++}	
10.240	10^{++}		
20.480	10^{++}		

On remarque qu'un grand nombre de sérums inhibiteurs pour l'antigène amaril restent négatifs en fixation du complément. Seuls les sérums doués d'un taux d'inhibition élevé fixent le complément mais en atteignant au maximum le 1/10. Le taux de fixation suit de plus près le taux d'inhibition pour les antigènes West Nile et Chikungunya. La signification de ceci nous échappe et nous ne saurions dire si la fixation du complément témoigne du caractère récent de l'infection. Nous notons seulement que cette réaction est nettement moins sensible que l'inhibition.

3. *Résultats des réactions de neutralisation.*

Les résultats obtenus dans 290 tests de séro-protection avec le virus amaril FNV sont reportés dans le tableau V en tenant compte pour chaque sérum du taux d'inhibition correspondant.

De l'examen de ce tableau il ressort un manque de corrélation entre l'inhibition et la neutralisation. Un nombre assez important de sérums non protecteurs sont inhibiteurs et peuvent même atteindre des taux élevés ; ceci est probablement dû au fait que l'inhibition

©Soc.pathol.
exo

est plus sensible aux réactions hétérologues. Inversement des sérums protégeant 8 souris sur 8 peuvent donner des taux d'inhibition faibles, sans doute parce que les anticorps protecteurs se maintiennent à un taux élevé plus longtemps que les anticorps inhibiteurs. Nous reprendrons ceci lors de la discussion des résultats. Les tests de séro-protection avec les cinq autres virus n'ont pu être effectués faute de temps et de souriceaux disponibles.

Tableau V

Corrélation IH et séro-protection antigène FNV.

T.S.P.	(*)	Taux d'inhibition (**)									
		0	10	20	40	80	160	320	640	1.280	2.560
protecteurs	8/8		2	2	3	13	21	19	25	14	29
	7/8		1		3	1	8	5	7	6	10
	6/8				3	2	1	5		1	2
douteux	5/8			2		1	3	2	2		
	4/8		1		4	2			1	1	
	3/8				1		4		2		
non protecteurs	2/8			1	1						1
	1/8	2				1					
	0/8	42	8	6	6	2	5		2	1	3

(*) Taux de protection.
(**) Dénominateur de la dilution.

Discussion

L'interprétation de ces résultats sérologiques soulève plusieurs problèmes. Theiler (4) a montré pour les arbovirus qu'une infection secondaire par un agent appartenant à un même groupe sérologique entraînait l'apparition d'anticorps hétérologues pour les autres virus de ce groupe. Ces anticorps se manifestent dans les trois réactions ici utilisées : dans l'inhibition, dans la FC bien qu'elle soit plus

©Soc.pathol.
exo

spécifique que l'IH et dans la neutralisation par voie intracérébrale, bien qu'elle soit encore plus spécifique que ces deux premières réactions. Les taux des anticorps hétérologues observés en FC et en IH dépassent en règle presque générale le taux des anticorps homologues.

* * *

Dès lors une première question se pose : la répétition des vaccinations antiamariles provoque-t-elle l'apparition d'anticorps hétérologues dans le groupe B ? Wisseman (5) a montré que, chez les sujets sans antécédent d'arbovirus B, les anticorps de revaccination avec la souche 17 D sont hautement spécifiques de la Fièvre Jaune et n'entraînent pas d'anticorps hétérologues ni pour le West Nile, ni pour la Dengue. Il était permis de craindre le contraire à la suite des vaccinations répétées contre la Fièvre Jaune avec la souche de Dakar, antigéniquement plus forte. Nous avions montré en effet (6) que, chez les revaccinés ou chez les sujets ayant fait une réaction post-vaccinale avec la souche de Dakar, les anticorps amarils inhibiteurs et fixateurs sont plus fréquents et plus élevés qu'après vaccination avec la souche 17 D. Les sérums qui ont servi pour cette démonstration ont été mis ultérieurement en présence des antigènes Zika, Uganda S, West Nile et n'ont montré aucun pouvoir inhibiteur hétérologue. Les revaccinations avec la souche de Dakar ou les réactions post-vaccinales n'entraînent donc pas d'anticorps hétérologues, même pour des antigènes très voisins comme Zika et Uganda S. D'ailleurs, les histogrammes obtenus avec l'antigène Zika (tableau III) ne sont pas comparables à ceux de l'antigène amaril.

* * *

La deuxième question, découlant également du principe énoncé par Theiler, est celle-ci : les anticorps inhibiteurs observés dans cette enquête correspondent-ils à la présence réelle des virus qui ont servi à préparer les antigènes ou sont-ils uniquement des réactions hétérologues au cours d'infections secondaires ? Il est certain qu'il serait impossible de répondre à cette question sur le vu des résultats d'un seul sérum. Les sérums examinés dans cette enquête peuvent se classer comme ci-dessous d'après la variété d'anticorps inhibiteurs du groupe B en mettant plus particulièrement en évidence les anticorps amarils.

©Soc.pathol.
exo

	Nombre de sérums
Négatifs groupe B	56
Positifs groupe B	384
Positifs pour un seul antigène	
F. J.	153
Zika	2
Uganda	0
W. Nile	0
Positifs association F. J. et autres antigènes	
F. J. + Zika.	47
F. J. + Uganda.	10
F. J. + W. Nile.	26
F. J. + Zika + Uganda	9
F. J. + Zika + W. Nile	13
F. J. + Uganda + W. Nile	47
F. J. + Zika + Uganda + W. Nile	77
Total	384

Les taux maxima des anticorps inhibiteurs observés dans chacun de ces cas sont les suivants (tableau VI).

TABLEAU VI

Taux maxima des anticorps inhibiteurs (exprimés par l'inverse de la dilution).

Sérums réagissant avec	Taux maximum des anticorps inhibiteurs			
	F. J.	Zika	Uganda	West Nile
F. J.	5.120			
Zika.		160		
F. J. + Zika	2.560	2.560		
F. J. + Uganda	5.120		160	160
F. J. + W. Nile	2.560			
F. J. + Zika + Uganda	5.120	640	320	160
F. J. + Zika + W. Nile	1.280	640		
F. J. + Uganda + W. Nile	5.120		1.280	1.280
F. J. + Zika + Uganda + W. Nile.	20.480	10.240	5.120	10.240

On remarque dans ces deux tableaux que les 153 sérums positifs pour la Fièvre Jaune seulement possèdent des taux d'inhibition allant

©Soc.pathol.
exo

jusqu'à 1/5.120 sans entraîner d'anticorps hétérologues, ce qui confirme encore la conclusion du paragraphe précédent sur l'absence de réactions hétérologues après les vaccinations amariles répétées.

Deux sérums montrent des inhibiteurs isolés pour l'antigène Zika. L'un (1/160) provient d'un garçonnet de 9 ans en Casamance, l'autre (1/160) provient d'une fillette de 6 ans dans un village du Fleuve. En l'absence d'anticorps amarils, la présence du virus Zika au Sénégal devient probable à moins que chez ces sujets, cependant encore très jeunes, il y ait déjà eu contact avec d'autres virus de ce même groupe B n'appartenant pas à notre clavier sérologique. Pareille éventualité est douteuse. Les remarques faites au paragraphe des résultats à propos de la distribution géographique du virus Zika sont donc valables bien que les anticorps Zika soient certainement le plus souvent rencontrés dans notre enquête au titre d'anticorps hétérologues. Le tableau VII montre d'ailleurs que les associations sont inégalement fréquentes selon les régions géographiques et qu'en l'espèce c'est en Casamance que l'association des anticorps F. J. + Zika est prédominante :

TABLEAU VII

Associations d'anticorps inhibiteurs en fonction du lieu d'enquête.

F. J.	+		+	+	+	+	+	+	+
Zika		+	+		+		+		+
Uganda				+	+			+	+
West Nile						+	+	+	+
Cap-Vert (Thiès) . . .	14	0	0	2	0	8	4	14	17
Cap-Vert (M'Bour) . .	35	0	1	0	0	5	0	16	11
Casamance	20	1	27	3	5	0	8	3	19
Dakar	38	0	16	1	2	6	0	7	15
Fleuve et Ferlo . . .	46	1	3	4	2	7	0	7	13

Les données de l'enquête sont moins faciles à interpréter pour les virus Uganda S et West Nile. Pour le virus West Nile on remarquera cependant l'aspect de l'histogramme pour la région de Thiès (tableau III) qui permet de supposer sa présence au Sénégal. Pour le virus Uganda S il semblerait que les anticorps inhibiteurs décelés soient le reflet, tant d'après les taux que d'après la répartition géographique, des associations FNV + Zika ou même FNV + W. Nile.

* * *

©Soc.pathol.
exo

Selon le même principe, les anticorps observés avec l'antigène Chikungunya peuvent être une réaction hétérologue à l'intérieur du groupe A imputable à un autre virus notamment O'Nyong Nyong. Nous n'avons pu pratiquer qu'un nombre limité d'inhibitions avec O'Nyong Nyong parce que nous avons éprouvé des difficultés dans la préparation d'un antigène assez puissant sans utiliser la protamine. Le tableau suivant (tableau VIII) montre le taux d'anticorps inhibiteurs O'N. N. obtenus en corrélation avec des taux d'anticorps Chikungunya faibles ou forts. Les taux d'inhibition des antigènes Chikungunya et O'Nyong Nyong apparaissent étroitement liés. L'un des sérums examinés appartenant à une fillette de 15 ans originaire de Thiès inhibe l'antigène Chikungunya au 1/40 et l'antigène O'Nyong Nyong à 1/2.560. Ce serait donc plutôt O'Nyong Nyong que Chikungunya qui serait responsable de l'immunité très fréquemment observée au Sénégal dans le groupe A. Pareille similitude des taux d'inhibition pour ces deux virus très voisins a également été observée par Williams (7) en région d'épidémie due au virus O'Nyong Nyong.

Tableau VIII

Corrélation de l'inhibition des antigènes Chikungunya et O'Nyong Nyong (inverse des taux de dilution).

O'N. N.	Chikungunya								
	40	80	160	320	640	1.280	2.560	5.120	10.240
5.120									3
2.560	1					2	1	3	1
1.280						11	6	1	1
640			7			10			
320			16			4			
160			10						
80			10						
40			4						

Il est évident enfin que les résultats obtenus dans cette enquête sont dépendants du choix de la gamme des antigènes utilisés. On

©Soc.pathol.
exo

peut comparer les résultats du Sénégal à ceux obtenus en Nigeria, Ghana et Libéria dans une enquête effectuée en 1961 par THEILER (8).

Dans cette enquête, 11 0/0 seulement des sérums sont complètement négatifs et les anticorps inhibiteurs A, B et Bun. sont très fréquents :

— Groupe A (Chik., SF, Sind.) : Chikungunya prédominant.

— Groupe B (Spond., Zika, SAH 336, Wessel., Den_{1-2}, W. N.) : associations fréquentes mais spécialement chez les enfants résultats caractéristiques pour Zika, Wesselbron et Fièvre Jaune.

— Groupe Bun. (Bun., Ilesha, Germ.) : Bun. plus rare, Ilesha et Germiston plus fréquents.

La gamme choisie apparaît donc suffisamment représentative pour une première enquête, mais elle devra être ultérieurement mieux adaptée aux conditions locales en fonction des souches qui seront éventuellement isolées.

CONCLUSIONS

Une enquête sérologique portant sur 440 sérums a été entreprise en République du Sénégal pour rechercher la présence d'anticorps vis-à-vis des arbovirus : Chikungunya, O'Nyong Nyong, Fièvre Jaune, Zika, Uganda S, West Nile et Bunyamwera. Les anticorps contre un ou plusieurs de ces virus sont présents dans 91 0/0 des sérums.

Dans le groupe A : 55,1 0/0 des sérums renferment des anticorps pour le virus Chikungunya. Un certain nombre de sérums présentent des taux identiques pour les anticorps Chikungunya et O'Nyong Nyong.

Dans le groupe B : les anticorps amarils sont très fréquents (86,7 0/0) mais la population du Sénégal est soumise depuis 1939 à des vaccinations systématiques contre la Fièvre Jaune. Les personnes ayant reçu plusieurs fois le vaccin anti-amaril de Dakar ne présentent pas d'anticorps hétérologues, à condition de ne pas avoir rencontré un autre virus du groupe. Les nombreuses réactions hétérologues observées dans le groupe B indiquent la présence fréquente d'un ou même deux virus de ce groupe. La distribution géographique des anticorps apporte des arguments en faveur des virus Zika (33 0/0) et West Nile (36 0/0).

Les anticorps vis-à-vis du virus Bunyamwera sont présents dans 19 0/0 des sérums.

©Soc.pathol.
exo

Summary

Arboviruses in Senegal. A virological survey.

A serological survey of 440 sera in order to demonstrate antibodies against the following arboviruses: Chinkungunya, O'Nyong-Nyong, yellow fever, Zika, Uganda S, West Nile and Bunyamwera, showed that 91 0/0 of these sera contained antibodies against one at least of these viruses. In the A group, 55.1 0/0 of the sera contained antibodies for Chinkungunya virus. In the B group, 86.7 0/0 of the sera contained anti-amaril antibodies; however, a restriction should be made: since 1939, the population of Senegal is subjected to anti-yellow fever systematic vaccinations.

Travail de l'Institut Pasteur de Dakar (Directeur : L. Chambon) *de la Direction de la Santé Publique* (Directeur : docteur Peccarrère) *et du Service des Grandes Endémies* (Directeur : A. Lacan).

Références

(1) Clarke (D.) et Casals (J.). — Techniques for haemagglutination and haemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses. *Amer. J. Trop. Med. and Hyg.*, 1958, **7**, 561-573.

(2) Porterfield (J.). — Haemagglutination with certain arthropod borne viruses and its inhibition by certain phospholipids. *Virology*, 1960, **11**, 765-770.

(3) Org. Mond. Santé. — Rapport technique, 1957, **136**.

(4) Theiler. — The serological reactions in Yellow Fever. *Amer. J. of Trop. Med. and Hyg.*, 1958, **7**, 585-594.

(5) Wisseman (C.) et Sweet (B.). — Immunological studies with group B arthropod-borne viruses III. Response of human subjects to revaccination with 17 D strain Yellow Fever vaccine. *Amer. J. of Trop. Med. and Hyg.*, 1962, **11**, 570-575.

(6) Brès (P.). — La fixation du complément et l'inhibition de l'hémagglutination après vaccination contre la Fièvre Jaune par la souche de Dakar. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 997-1001.

(7) Williams (M.) *et al.* — O-Nyong-Nyong Fever : an epidemic virus disease in East Africa V. human antibody studies by plague inhibition and other serological tests. *Trans. Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, 1962, **56**, 166-172.

(8) Theiler. — Rockefeller Foundation Virus laboratory. Annual Report, 1961, 55.

©Soc.pathol.
exo

ÉTUDES SUR LA TOXOPLASMOSE A MADAGASCAR

Par P. SUREAU, A. F. DAMAS et G. UILENBERG (*)

Depuis plus de soixante ans, l'Institut Pasteur de Madagascar et le Service Vétérinaire procèdent à des examens divers (examens de frottis de sang et de frottis d'organes, examens anatomo-pathologiques, inoculations) sur des prélèvements d'origine humaine et animale. Une collaboration étroite a toujours uni les deux laboratoires.

Cependant, jusqu'en 1962, aucun cas de toxoplasmose n'avait été diagnostiqué, ni chez l'homme ni chez l'animal. Or, récemment, à quelques mois de distance, deux souches de toxoplasme ont été isolées, l'une d'un mammifère, l'autre d'un oiseau.

Que cette parasitose ait été jusqu'ici méconnue à Madagascar ou qu'elle y soit d'introduction récente, la confirmation de son existence chez l'animal nous a amenés à en rechercher les manifestations humaines. Aucune souche humaine n'a encore été isolée mais une étude sérologique a montré l'existence chez l'homme d'anticorps témoins de cette infection.

La toxoplasmose est connue dans le monde entier et depuis de longues années mais le fait que son identification à Madagascar soit récente suscite à son égard, localement du moins, un certain intérêt qui nous a paru justifier cette courte note.

1° Isolements de *T. gundii* a partir d'animaux

I. — *Premier isolement à partir d'un lémurien.*

Le premier isolement de toxoplasme a été obtenu à partir des organes d'un *L. catta* (1) vivant en captivité dans une famille de Tananarive et mort après une courte maladie. La souche a montré, au départ, une certaine spécificité d'hôte et trois passages sur lémurien de la même espèce ont été nécessaires avant que la souche soit bien adaptée à la souris blanche.

Cette souche est régulièrement entretenue sur souris, par passages de l'exsudat péritonéal ; elle en est actuellement (mai 1963) après

(*) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

plus d'un an à son 75e passage ; elle tue régulièrement la souris en 4 jours avec production d'une abondante péritonite, riche en toxoplasmes.

Depuis le premier isolement de *T. gundii* chez le gondi par Nicolle et Manceaux (2), ce parasite a été trouvé chez de nombreuses espèces de mammifères et parmi de très nombreuses références, nous ne citerons que les plus récentes concernant l'existence de la toxoplasmose chez le chien (3), le chat (4), le porc (5), le mouton (6) (7), le rat (8), le chinchilla et le vison (9), divers mustélidés : belettes, putois (10), la sarigue des marais (11) et le péramile d'Australie (« bandicoot ») (12), enfin le singe capucin (13).

A Madagascar, la première mention de l'existence de toxoplasmose que nous avons retrouvée concerne un cas de toxoplasmose observé par H. G. Plimmer (14) chez un *Cryptoprocta ferox* provenant de Madagascar, en captivité au zoo de Londres. Il n'est pas possible de savoir si cet animal avait contracté sa maladie pendant sa captivité. Il n'est pas fait mention d'isolement du parasite, mais seulement d'un diagnostic morphologique sur des prélèvements *post mortem*.

A notre connaissance, la souche que nous avons isolée du lémurien représente le premier isolement de *T. gundii* obtenu à Madagascar et aussi le premier cas de toxoplasmose signalé chez un lémurien.

II. — *Deuxième isolement, à partir d'un pigeon.*

Le deuxième isolement a été obtenu six mois plus tard, à partir d'un pigeon (15). Ici aussi, la souche a montré au départ, une certaine spécificité pour son hôte d'origine. Après trois passages difficiles sur la souris blanche, nous avons dû avoir recours à trois passages en série sur des pigeons ; à ce moment, au 7e passage depuis l'isolement, la souche s'est bien adaptée à la souris.

Cette souche est régulièrement entretenue sur souris, par passages de l'exsudat péritonéal ; elle en est actuellement (mai 1963) après 8 mois, à son 35e passage ; elle tue régulièrement la souris en 4 jours, avec production d'une péritonite riche en toxoplasmes.

La constatation de toxoplasmes chez un oiseau ne pose pas en soi de problème particulier. La toxoplasmose des oiseaux est aussi bien connue et admise que celle des mammifères les plus divers. Elle a été étudiée en particulier par Vogelsang et Gallo (16) au Venezuela et *T. gundii* a été isolé du corbeau par Finlay et Manwell (17), du pic-vert par Pande et coll. (18) et de divers oiseaux domestiques : poule, pintade, dindon, canard et oie, en Yougoslavie par Smitch et coll. (19).

Mais la description par Garnham (20) en 1950, en Afrique Orientale,

©Soc.pathol.
exo

d'un parasite des oiseaux qu'il a appelé *Atoxoplasma* oblige à discuter ce diagnostic. Selon la description de Reichenow (21), le parasite dénommé *Atoxoplasma* présente les caractères suivants : inclusions ovales dans les lymphocytes du sang et dans les monocytes, surtout dans les poumons. Il se différencie du toxoplasme par une forme plus arrondie, un noyau plus grand, un cytoplasme très faiblement coloré ; mais surtout il n'y a qu'un seul parasite par cellule et pas de formes de division. De plus, ce parasite n'est pas transmissible expérimentalement sur d'autres animaux, même pas à des oiseaux de la même espèce.

Chez le pigeon dont nous avons isolé notre deuxième souche de toxoplasme malgache nous avons constaté, sur les frottis de sang et sur les frottis et empreintes de poumon, des parasites libres extracellulaires et des parasites intra-cellulaires dans les leucocytes avec plusieurs parasites dans une même cellule, groupés par deux, quatre, six ou plus, et avec des formes de division. Ceci écarte la possibilité d'*Atoxoplasma*, d'autant plus que le toxoplasme vu chez le pigeon a été transmissible expérimentalement à la souris et à d'autres pigeons.

II. — Recherches sur la toxoplasmose humaine

Malgré plusieurs tentatives d'isolement de toxoplasme, par inoculation à la souris, à partir de divers prélèvements humains (ganglions en particulier) plus ou moins suspects, aucune souche de toxoplasme n'a, à ce jour, été isolée de l'homme à Madagascar.

Les seuls renseignements que nous possédions sur l'éventualité de l'infection humaine à *T. gundii* sont fournis par les résultats d'une enquête sérologique récemment effectuée.

Nous avons examiné, au moyen de la réaction de fixation du complément, avec des antigènes préparés à partir d'exsudat péritonéal de souris, 2.305 sérums (22). Nous avons trouvé des anticorps anti-toxoplasmiques dans un certain nombre de ces sérums, témoignant d'une infection humaine certaine par le toxoplasme. Mais le pourcentage de sérums positifs est faible, 4,2 0/0 de sérums positifs à la dilution de 1/2 ou plus et seulement 1,6 0/0 de sérums positifs à la dilution de 1/8 et plus.

Résumé et conclusions

La toxoplasmose n'a été reconnue à Madagascar que tout récemment (1962). Deux souches ont été isolées d'animaux (l'une du lémurien, l'autre d'un pigeon). Aucune souche n'a encore été isolée de

©Soc.pathol.
exo

l'homme, mais la recherche des anticorps a montré l'existence d'une infection humaine latente certaine. L'attention des cliniciens (obstétriciens, pédiatres, ophtalmologistes et neurologues en particulier) étant attirée sur l'existence possible de la toxoplasmose chez l'homme à Madagascar, on peut penser que la confirmation par isolement d'une souche humaine sera obtenue un jour ou l'autre.

Summary

Studies on toxoplamosis in Madagascar.

Only recently has toxoplasmosis been identified in Madagascar. Two strains have been isolated by the authors: the first one from a Lemur, the other one from a pigeon. Although a parasite has never been isolated in man, the study of antibodies has demonstrated the existence of an unquestionable latent human infection. Clinicians should think of the possibility of human toxoplasmosis and of the possible isolation of a corresponding strain.

Institut Pasteur de Madagascar
et Laboratoire du Service Central de l'Élevage.

Bibliographie

1. Sureau (P.), Raynaud (J. P.), Lapeire (C.) et Brygoo (E. R.). — Premier isolement de *Toxoplasma gundii* à Madagascar. Toxoplasmose spontanée et expérimentale de *Lemur catta*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, n° 3, 357-362.
2. Nicolle (C.) et Manceaux (L.). — Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *C. R. Acad. Sciences*, 1908, **147**, 763-766.
3. Lozac'h (M.) et Vialat (C.). — Toxoplasmose du chien en France. *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, **88**, 526.
4. Meier (H.), Holzworth (J.) et Griffiths (R. C.). — Toxoplasmosis in the Cat. Fourteen cases. *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 1957, **131**, n° 9, 395-414.
5. Harding (J. D. J.), Beverley (J. K. A.), Shaw (I. G.), Edwards (B. L.) et Bennet (G. M.). — Toxoplasma in English pigs. *Vet. Record*, 1961, **73**, 3-6.
6. Beverley (J. K. A.) et Watson. — Ovine abortion and Toxoplasmosis in Yorkshire. *Vet. Record*, 1961, **73**, 6-11.
7. Cook (I.). — Ovine Toxoplasmosis. *Austral. vet. J.*, 1961, **37**, n° 12, 451-456.
8. Eyles (D. E.). — Toxoplasma in the Norway Rat. *J. Parasit.*, 1952, **38**, 226-229.
9. Hulland (T. J.). — Toxoplasmosis in Canada. *J. Amer. Veter. Med. Ass.*, 1956, **128**, 74-79.

©Soc.pathol.
exo

10. Lainson (R.). — The demonstration of Toxoplasma in animals, with particular reference to members of the Mustelidae. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1957, **51**, 111-117.
11. Thompson (S. W.) et Reed (T. H.). — Toxoplasmosis in a Swamp Wallaby. *J. Amer. Veter. Med. Ass.*, 1957, **131**, 545-551.
12. Pope (J. H.), Derrick (E. H.) et Cook (I.). — Toxoplasma in Queensland. I. Observations on a strain isolated from a bandicoot, *Thylacis obesulus*. *Austr. J. Exp. Biol. med. Sci.*, 1957, **35**, 467-479.
13. De Rodaniche (E.). — Spontaneous Toxoplasmosis in the white Face Monkey *Cebus capucinus* in Panama. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1954, **3**, 1023-1025.
14. Plimmer (H. G.). — Report on the Deaths which occured in the zoological gardens during 1914, together with a list of the blood parasites found during the year. *Proc. zool. Soc. of London*, mars 1915, 123-130.
15. Sureau (P.) et Uilenberg (G.). — Isolement à partir d'un Pigeon domestique d'une seconde couche de *Toxoplasma gundii* à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1963, **32**, n° 1, *à paraître*.
16. Vogelsang (E. G.) et Gallo (P.). — Toxoplasmosis en Aves de Venezuela. *Rev. Med. Veter. (Caracas)*, 1954, **13**, 59-61.
17. Finlay (P.) et Manwell (R. D.). — Toxoplasma from the crow, a new natural host. *Exp. Parasit.*, 1956, **5**, 149-153.
18. Pande (P. G.), Sekariah (P. C.) et Shukla (R. R.). — Toxoplasma from the Woodpecker, a new natural host. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1961, **55**, 277-283.
19. Simitch (T.), Bordjochki (A.), Petrovitch (Z.), Tomanodovitch (B.) et Savin (Z.). — La Toxoplasmose des Oiseaux. I. L'infection naturelle de la volaille domestique par *Toxoplasma gundii* en Yougoslavie. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1961, **39**, 135-139.
20. Garnham (P. C. C.). — Blood Parasites of East African Vertebrates. *Parasitology*, 1950, **40**, 328-337.
21. Reichenow (E.). — Lehrbuch der Protozoenkunde. 6e Ed. 1953. Fischer verlag Ed. Iena.
22. Damas (A. F.) et Sureau (P.). — Enquête sérologique sur la Toxoplasmose humaine dans la population de Tananarive. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1963, **32**, n° 1, *à paraître*.

Discussion.

E. R. Brygoo. — Si l'existence de *Toxoplasma gundii* chez les oiseaux est maintenant bien établie, et dans ce domaine le travail de Sureau et de ses collaborateurs en est une belle confirmation, la présence de toxoplasmes chez les reptiles est beaucoup plus discutée. Après vous avoir projeté quelques photographies de toxoplasmes de l'observation Sureau, je vous présenterai des parasites observés dans les éléments figurés du sang de certains reptiles à Madagascar. Pour comparaison, je vous montrerai d'abord des gamontes d'*Hepatozoon* dans le sang d'un caméléon. Les éléments en discussion ont été observés dans le sang d'un iguane, un *Oplurus*

©Soc.pathol.
exo

et dans le sang d'un caméléon. Je les considère comme des sporozoïtes de *Schellackia* et je pense que de telles formations ont pu parfois être à l'origine des diagnostics de toxoplasmes de reptiles.

Ces formations se différencient à la fois des gamontes d'*Hepatozoon* et des toxoplasmes par la répartition des masses chromophiles et par la présence fréquente d'une formation sphérique, bleutée au Giemsa. Les cellules-hôtes sont plus variées que pour les *Hepatozoon* dans le sang des caméléons mais elles appartiennent cependant le plus souvent à la série rouge ce qui serait exceptionnel pour les toxoplasmes.

LE GENRE *LEISHMANIA* R. ROSS, 1903

Par R. M. NICOLI (*)

Il peut paraître prématuré de définir le genre *Leishmania*. Il n'en fut pas toujours ainsi. Les Cliniciens y groupaient sans discussion des « espèces » bien définies : *L. donovani*, responsable du Kala-azar, dont ils notaient les rapports avec *L. infantum* et éventuellement *L. canis*, *L. tropica*, agent du Bouton d'Orient, *L. brasiliensis*, cause de la Uta et de la Espundia. C'était là une schématisation commode, mais très imparfaite que nous retrouvons aujourd'hui dans les grands traités. Voici une dizaine d'années, nous pouvions écrire ces quelques mots : « Le genre *Leishmania* groupe les *Trypanosomidae* à évolution complexe prenant chez l'Insecte la forme monadienne et chez le Vertébré la forme *leishmania*. » Nous mesurons maintenant combien cette définition était insuffisante, combien l'apparente simplicité du genre *Leishmania* était trompeuse. Dans les pages suivantes, nous allons brièvement exposer nos réflexions à ce sujet et nous tenterons de bâtir une hypothèse de travail valable.

1° Quelles sont les espèces reconnues actuellement dans le genre *Leishmania* ?

Elles sont nombreuses, mais rares sont celles dont l'étude est suffisamment avancée. Certaines sont même très problématiques.

(*) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

a) *Espèces inféodées aux Sauropsidés.*

Nous les citerons dans l'ordre chronologique de leurs descriptions :

— *L. henrici* (M. Leger, 1918 *sub nomine Leptomonas* h.),

décrit de l'île de la Martinique chez un Saurien du genre *Anolis* (rectum, sang). Vecteur inconnu.

— *L. tarentolae* C. M. Wenyon, 1921,

connu d'Afrique du Nord dès 1914 à la suite des travaux de Ed. et Et. Sergent, G. Lemaire et G. Sénevet (ces auteurs y voyaient à tort l'agent du Bouton d'Orient) chez *Tarentola mauritanica* (K. Linné, 1758) (sang, organes). Vecteur discuté : *Phlebotomus papatasi* fut primitivement retenu, mais les expériences de L. Parrot, 1931 furent négatives. *Prophlebotomus minutus* est un vecteur plus vraisemblable. L. Parrot croit à une adaptation imparfaite du parasite à l'Insecte (1935).

— *L. chamaeleonis* C. M. Wenyon, 1921,

observé à Robben Island dès 1915 par R. Bayon dans le cloaque de *Chamaeleon pumilus* Daudin, 1802, puis par C. M. Wenyon, dans le cloaque de *Chamaeleon chamaeleon* (K. Linné, 1758). On rencontre dans le cloaque des formes flagellées leptomonadiennes et des formes leishmaniennes, mais celles-ci ne paraissent pas intracellulaires. Vecteur inconnu.

— *L. hemidactyli* (F. P. Mackie, B. M. das Gupta, C. S. Swaminath, 1923 *sub nomine Herpetomonas* h.),

décrit aux Indes chez *Hemidactylus brooki* J. E. Gray, 1845 (= *H. gleadovii* Murray, 1884), considéré comme très proche de *L. tarentolae*, ce parasite fut obtenu par hémoculture (il était d'ailleurs associé à un Trypanosome). Le vecteur est inconnu, mais H. E. Shortt et C. S. Swaminath, 1928 ont pu facilement infester des Phlébotomes dans la proportion de 60 o/o.

— *L. ceramodactyli* S. Adler et O. Theodor, 1929,

décrit du Proche-Orient après hémoculture chez *Ceramodactylus doriae* (= *Mabuya doriae* G. A. Boulenger, 1887) (forme *Leptomonas*). Vecteur inconnu, mais expérimentalement *Phlebotomus papatasi* est réceptif : les flagellés se dirigent vers l'intestin postérieur *(Metaventriculus)* attachés à la *Membrana peritrophica*. Des méthodes immunologiques ont démontré que *L. ceramodactyli* est distinct de *L. tarentolae*.

©Soc.pathol.
exo

— *L. agamae* A. David, 1929,

décrit également de Palestine chez *Agama stellio* K. Linné, 1758. Parasite obtenu par hémoculture (un seul mononucléaire sur une seule lame fut trouvé infesté). Vecteur inconnu, mais A. David assure avoir obtenu une infection sur Phlébotome.

— *L. adleri* R. B. Heish, 1958,

décrit du Kenya chez *Latastia longicaudata revoili* Vaillant, obtenu par hémoculture. Vecteur inconnu, mais *Phlebotomus clydei* est réceptif et les *Leptomonas* occupent une position antérieure dans le tube digestif.

Il existe enfin, dans la littérature, un *Leptomonas* décrit par R. P. Strong, 1924 dans le « hind-gut » du lézard *Cnemidophorus lemniscatus* pour lequel a été posée la question de sa parenté avec les *Leptomonas* des Euphorbiacées (*).

b) *Espèces inféodées aux Mammifères.*

— *L. tropica* (J. H. Wright, 1903 *sub nomine Helcosoma* tr.),

espèce méditerranéenne (au sens large), primitivement parasite des Rongeurs (*Rhombomys*, *Meriones*, *Leptodactylus*, etc.) et passée sans doute secondairement aux Artiodactyles, aux Insectivores, aux Carnivores et à l'Homme (leishmaniase cutanée).

Cette espèce est très certainement une espèce complexe dont les multiples souches se comportent comme autant de clones particuliers. On peut, *très provisoirement*, opposer les deux espèces élémentaires suivantes :

L. tropica tropica (J. H. Wright, 1903) = var. *major* auct. des Rongeurs et de l'Homme (Bouton d'Orient humide). Vecteurs : *Phlebotomus papatasi*, *Phl. arpaklensis*, *Phl. caucasicus*...

L. tropica urbis n. nov. de l'Homme = var. *minor* auct. (Bouton d'Orient sec) et de quelques Mammifères (Insectivores, Carnivores domestiques). Vecteurs : *Phlebotomus papatasi*, *Phl. sergenti*...

— *L. donovani* (A. Laveran et F. Mesnil, 1903 *sub nomine Piroplasma* d.),

semble, au contraire, inféodée primitivement aux Carnivores (*Canidae* surtout) et accessoirement à l'Homme (leishmaniase viscérale). Comme l'espèce précédente, il s'agit là d'un ensemble

(*) A été également rattaché parfois au genre *Leishmania* le *Leptomonas denticis* H. B. Fantham et A. Porter, 1920 décrit d'un poisson de Cape Town *Dentex argyrozona* (sang, intestin). Pour des raisons évidentes, il ne peut s'agir ici de *Leishmania*.

©Soc.pathol.
exo

excessivement complexe. Nous avons distingué selon les régions (1953) :

L. donovani sinensis R. M. Nicoli, 1953 du Chien et de l'Homme (Chine au nord du Yang-Tsé-Kiang). Vecteur : *Phlebotomus chinensis chinensis.*

L. donovani donovani (A. Laveran et F. Mesnil, 1903) des Indes orientales et sud-orientales, connue pratiquement uniquement chez l'Homme. Vecteur : *Phlebotomus argentipes argentipes.*

L. donovani infantum (Ch. Nicolle, 1908) de la Région Méditerranéenne (répartition large et discontinue). Parasite essentiellement des Canidés (Chien, Chacal) et accessoirement de l'Homme. Vecteurs : *Phlebotomus perniciosus, Phl. major...*

L'infection est ventriculaire ou proventriculaire selon l'origine géographique des vecteurs.

L. donovani chagasi (A. M. da Cunha et E. Chagas, 1937), sud-américaine, parasite des Canidés *(Lycalopex)* et très accessoirement de l'Homme. Vecteur : *Phlebotomus longipalpis.*

L. donovani archibaldi (A. Castellani et A. J. Chalmers, 1919) pose un étrange problème : ce parasite d'Afrique Orientale (3 ou 4 foyers d'endémie distincts) se rencontre essentiellement chez les Rongeurs *Xerus, Tatera, Gerbillus*, à un degré moindre sans doute chez l'Homme qui montre parfois des lésions cutanéo-viscérales. Vecteur : *Phlebotomus langeroni orientalis.* En un mot, nous avons l'impression que *L. archibaldi n'appartient pas* au cercle *L. donovani* (*).

— *L. brasiliensis* C. Vianna, 1911,

espèce néotropicale de nombreux mammifères (Marsupiaux, Rongeurs, Insectivores) et peut-être même de certains reptiles, déterminant chez l'Homme des lésions cutanéo-muqueuses. Vecteurs : Phlébotomes néotropicaux : *Phl. intermedius...*

Cette espèce est certainement très complexe. Sa plasticité n'est pas sans évoquer celle du *Schizotrypanum cruzi* pourtant bien différent.

— *L. myoxi* (A. Laveran et G. Franchini, 1921),

décrit chez *Glis glis* (K. Linné, 1766), à Bologne (formes *leishmania* et *leptomonas*) (sang, rate, foie). Vecteur inconnu.

(*) Il s'agit, en fait, d'un problème systématique et parasitologique encore non résolu et très souvent ignoré. Des travaux très récents, en particulier ceux de P. Manson-Bahr (1961) et S. Adler (1962) nous apportent à ce sujet des informations très intéressantes, sur lesquelles, nous ne saurions insister dans le cadre étroit de cette note.

©Soc.pathol.
exo

— *L. enrietti* J. Muniz et M. Medina, 1948,

du *Cavia porcellus* (K. Linné, 1758) (un seul cas à l'Institut de Biologie de Curitiba) (lésions cutanées). Vecteur inconnu.

Il existerait enfin selon C. Richardson et C. M. Wenyon, 1925, des lésions viscérales leishmaniennes du Cheval et selon S. C. J. Bennett, 1935, des lésions cutanées chez le même animal au Soudan... Curson, 1926, a décrit également un *Leishmania caprae* chez la Chèvre en Afrique du Sud et E. de Paolis, 1935, des *Leishmania* chez les Ovins.

c) *Espèces incertaines.*

— La première a été rapportée au genre *Herpetomonas* S. Kent, 1880 (coexistence chez l'insecte des formes *trypanosoma*, *crithidia*, *leptomonas* et *leishmania*). Décrite dès 1912 par C. M. Wenyon chez *Prophlebotomus minutus* (Rondani, 1843) et uniquement chez les femelles (Algérie), cette espèce fut revue chez le même Phlébotome par W. S. Patton, 1919, en Mésopotamie. Le nom de *Herpetomonas phlebotomi* (P. Mackie, 1914 *sub nomine Bodo phl.*) lui est souvent donné. Mais P. Mackie avait devant lui un parasite que H. E. Shortt et C. S. Swaminath, 1931, devaient considérer comme une forme évolutive d'un Trypanosome de l'*Hemidactylus frenatus* Duméril et Bibron, 1836.

— La seconde a longtemps été confondue avec la précédente, puis rapportée au genre *Leptomonas* S. Kent, 1880 (coexistence chez l'insecte des formes *leptomonas* et *leishmania*). C'est *L. papatasii* A. Laveran et G. Franchini, 1920, découvert par C. M. Wenyon en Algérie (1912) chez *Phlebotomus papatasi* (J. A. Scopoli, 1786), revu par W. S. Patton, 1919 en Mésopotamie et enfin par A. Laveran et G. Franchini, 1920 (Italie, Palestine).

Bien entendu, aucun critère ne justifie ces distributions génériques.

— Un dernier Trypanosomide *Trypanosoma varani* du *Varanus exanthematicus* (L. Bosc, 1792) prend la forme *crithidia* chez *Prophlebotomus minutus* (Taylor, 1929) (*).

2° Une classification des espèces est-elle possible ?

Laissant de côté les espèces des Sauropsidés, nous pourrions éventuellement opposer ainsi les espèces du second groupe en tenant compte — non du tableau clinique des affections humaines — mais de la spécificité parasitaire dominante vis-à-vis de l'hôte mammalien.

(*) Nous passons sous silence la mise en évidence de *trypanosoma* et de *crithidia* chez des Phlébotomes indéterminés au Turkestan (N. I. Chodukin, 1927).

©Soc.pathol.
exo

a) Espèces à spécificité parasitaire relativement étroite :

aa) Leishmania des Rongeurs : *L. tropica tropica, L. archibaldi.*

ab) Leishmania des Canidés : *L. donovani sinensis, L. d. infantum, L. d. chagasi.*

ac) Leishmania des Primates : *L. tropica urbis, L. donovani donovani.*

b) Espèce à spécificité parasitaire très lâche : *Leishmania brasiliensis.*

On relèvera immédiatement le caractère très artificiel de cette distribution, la section « *Leishmania* des Primates » étant certainement polyphylétique et groupant des espèces issues des deux autres sections.

Force nous est alors de concevoir un autre critère de classification : *Il n'est possible que de s'en rapporter au vecteur phlébotomien*, hypothèse déjà émise en partie par R. Kirk, dès 1949.

La définition du genre *Leishmania* devient alors celle-ci : *Le genre* Leishmania *réunit les espèces de Trypanosomides parasites des Invertébrés de la famille des* Phlebotomidae (Nematocera), *où elles prennent la forme leptomonadienne, ces espèces acquérant en général, chez les Vertébrés, la forme* leishmania, *forme intracellulaire parasite essentiellement du réticulum.*

Une telle définition permet de placer le genre *Leishmania* dans le groupe des Trypanosomides digénétiques, non loin des *Phytomonas*, des *Trypanosoma* et des *Schizotrypanum*.

Mais, au-delà la classification des espèces à l'intérieur du genre est encore bien obscure. Il est probable que demain, nous pourrons définir les *Leishmania* des *Prophlebotomus* et les opposer aux *Leishmania* des *Larroussius* par exemple. Mais, nous n'en sommes point encore là.

C'est pourtant dans cette direction qu'il nous faut travailler. Rien ne sera possible avant que les points suivants n'aient été résolus, ce qui — ne l'oublions pas — demandera l'union des efforts de nombreux chercheurs :

1° Établir une classification phylétique des Phlébotomes aussi précise que possible.

Reconnaître les divers biotypes sans doute fort nombreux.

2° Réaliser des élevages de la plupart des espèces de Phlébotomes, écueil probablement très délicat à franchir.

3° Étudier le devenir des divers flagellés dans le tube digestif de ces insectes.

A ce titre, on oppose volontiers les *Leishmania* des vertébrés à sang chaud dont le développement est antérieur aux *Leishmania*

©Soc.pathol.
exo

des vertébrés à sang froid dont le développement est postérieur. Cette règle présente quelques exceptions (J. COLAS-BELCOUR) ; il est absolument nécessaire d'en fixer les limites.

4° Éventuellement, étudier les réactions des divers hôtes vertébrés. C'est ce seul point qui a jusqu'ici retenu l'ensemble des chercheurs.

Bien des années seront sans doute encore nécessaires pour mener à bien une telle synthèse. Mais la compréhension du monde leishmanien est à ce prix.

Laboratoire de Parasitologie,
Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Marseille.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

ADLER (S.). — An analysis of the *Leishmania* Sandfly problem. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1929, **23**, 289-300.

ADLER (S.). — Mode de transmission des protozoaires sanguicoles et particulièrement des leishmanioses (Rapport introductif). *Bull. Soc. Path. exot.*, séance du 25e annivers., 1933, **26**, 207-222. Discussion F. MESNIL, E. BRUMPT, 222-223.

ADLER (S.) et THEODOR (O.). — Observations on *Leishmania ceramodactyli* n. sp. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1929, **22**, 343-356.

ADLER (S.). — Approaches to research in leishmaniasis. *Sci. Rep. Ist. Sup. Sanit.*, 1962, **11**, 143-150.

ADLER (S.). — The behaviour of a lizard Leishmania in Hamsters and baby Mice. *Rev. Inst. Med. Trop. (São Paulo)*, 1962, **4**, 61-64.

ARCHIBALD (R. G.). — A preliminary report on some further investigations Kala-Azar in the Sudan. *J. Roy. Arm. Med. Corps*, 1914, **23**, 479-495.

BAYON (R.). — *Herpetomonidae* found in *Scatophaga hottentota* and *Chamaeleon pumilus*. *Trans. Roy. Soc. S. Africa*, 1915, **5**, 61.

BAYON (R.). — *Herpetomonas* in the cloaca of African Chamaeleons. *Parasitology*, 1926, **18**, 361-362.

BENNETT (S. C. J.). — Equine cutaneous leishmaniosis : treatment with berberine sulphate. *J. Comp. Path. a. Ther.*, 1935, **48**, 241.

CHAGAS (E.), CUNHA (A. M. DA) et coll. — Leishmaniosa visceral americana. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1937-1938, **32**, 321-390 et **33**, 89-229.

CURASSON (G.). — Traité de Protozoologie vétérinaire et comparée. Tome I. Trypanosomes. Vigot édit., Paris, 1943.

CURSON. — *Leishmania caprae. 11th and 12th Rep. Dir. Vet. Educ. Res. Union S. Afr.*, 1926, 29.

DAVID (A.). — Recherches expérimentales sur un hématozoaire du genre *Leishmania* (*L. agamae* A. David). *Thèse Sc. Univ. Paris*, 1929, 52 p. Note préliminaire. *Ann. Par. hum. comp.*, **7**, 190-192.

FANTHAM (H. B.) et PORTER (A.). — On the natural occurence of Herpetomonads (leptomonads) in the blood of a fish *Dentex argyrozona* and its significance. *J. Paras.*, 1920, **7**, 16.

GRASSÉ (P. P.). — Ordre des Trypanosomides. *In* Traité de Zoologie. I., 1952, 1er fasc., 602-668.

©Soc.pathol.
exo

HEISH (R. B.). — On *Leishmania adleri* sp. nov. from lacertid Lizards (*Latastia* sp.) in Kenya. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1958, **52**, 68-71.

KIRK (R.). — The differentiation and nomenclature of *Leishmania*. *Parasitology*, 1949, **39**, 263-273.

KIRK (R.). — Experimental differentiation of *Leishmania*. *Parasitology*, 1950, **40**, 58-60.

LAVERAN (A.). — Les Leishmanioses. Masson édit., Paris, 1917.

LAVERAN (A.) et FRANCHINI (G.). — Sur un *Herpetomonas* du Loir. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1921, **14**, 278-280.

LAVERAN (A.) et MESNIL (F.). — Nouvelles observations sur *Piroplasma donovani* (Laveran et Mesnil). *C. R. Ac. Sc.*, 1903, **138**, 187.

LEGER (M.). — Infection sanguine par *Leptomonas* chez un saurien. *C. R. Soc. Biol.*, 1918, **81**, 772.

MACKIE (P.). — Kala-Azar in Assam. *Proc. 3th All.-India San. Conf. Suppl. to Ind. J. Med. Res.*, 1914, **5**, 12.

MACKIE (F. P.), DAS GUPTA (B. M.) et SWAMINATH (C. S.). — Progress report on Kala-Azar. *Ind. J. Med. Res.*, 1923, **11**, 591.

MANSON-BAHR (P. E. C.). — Immunity in Kala-azar. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1961, **55**, 550-555.

MANSON-BAHR (P. E. C.) et HEISCH (R. B.). — Transient Infection of Man with Leishmania (*L. adleri*) of Lizards. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1961, **55**, 381-382.

MUNIZ (J.) et MEDINA (H.). — Leishmaniose tegumentar do cobaio *Leishmania enrietti* n. sp. *O. Hosp.*, 1948, **42**, 1-25.

NICOLI (R. M.). — Essai sur la Biologie des *Phlebotomidae*. 1re partie, introduction. *Leishmania donovani*. *Thèse Médecine Marseille*, 206 p. (bibliographie importante).

NICOLLE (CH.). — Culture de corps de Leishman isolés de la rate dans trois cas d'anémie splénique infantile. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1908, **1**, 121-126.

PAOLIS (E. DE). — La leishmaniosi delle pecore. *Clin. Veter.*, 1935 (3), 183.

PARROT (L.). — Évolution d'un Hématozoaire du Gecko (*Leishmania tarentolae*) chez un moucheron du groupe des Phlébotomes. *C. R. Acad. Sc.*, 1934, **199**, 1073.

PARROT (L.). — L'évolution de *Leishmania tarentolae* chez *Phlebotomus minutus* Rond. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1934, **27**, 839.

PARROT (L.). — Sur la durée de l'infection du Gecko *Tarentola mauritanica* par *Leishmania tarentolae* Wenyon. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 337.

PATTON (W. S.). — Note on the etiology of oriental Sore in Mesopotamia. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1919, **12**, 500.

RANQUE (J.). — Quelques problèmes étiologiques et épidémiologiques concernant les leishmanioses viscérales. *Gaz. Méd. France*, 1957, **64**, 1057-1064.

RANQUE (J.), DEPIEDS (R.) et NICOLI (R. M.). — Les phénomènes d'immunité dans les Leishmanioses. *Pathologie-Biologie*, 1960, **8**, 99-107.

SERGENT (ED. et ET.), LEMAIRE (G.) et SENEVET (G.). — Insecte transmetteur et réservoir de virus du clou de Biskra. Hypothèse et expériences préliminaires. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1914, **7**, 577-579.

SERGENT (ED. et ET.), LEMAIRE (G.) et SENEVET (G.). — Hypothèse sur le Phlébotome « transmetteur » et la tarente « réservoir de virus » du Bouton d'Orient. *Ann. I. P.*, 1915, **29**, 309-323.

©Soc.pathol.
exo

SHORTT (H. E.) et SWAMINATH (C. S.). — Preliminary note on three species of *Trypanosomidae*. *Ind. J. Med. Res.*, 1928, **16**, 241-245.
STRONG (R. P.). — Investigations upon flagellate infections. *Am. J. Trop. Med.*, 1924, **4**, 345.
WENYON (C. M.). — Note on the occurence of *Herpetomonas* in the Phlebotomus of Aleppo. *J. of London Sch. of Trop. Med.*, 1912, **1**, 98.
WENYON (C. M.). — Observations on the intestinal Protozoa of three Egyptian lizards, with a note on a cell-invading fungus. *Parasitology*, 1921, **12**, 350.
WENYON (C. M.). — The transmission of *Leishmania* infections. A review. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1932, **25**, 319-348.
WRIGHT (J. H.). — Protozoa in a case of tropical ulcer « Dehli Sore ». *J. Med. Res.*, 1903, **10**, 472.

LE TRAITEMENT SYSTÉMATIQUE DES INDIVIDUS PORTEURS D'HYPER-BÊTA-2-MACROGLOBULINÉMIES (A. I. E. QUALITATIVES) EN ZONE D'ENDÉMIE TRYPANIQUE

Par M. BENTZ et Ch. MACARIO (*)

L'élévation de la fraction bêta-2-M révélée par l'analyse immuno-électrophorétique selon GRABAR et WILLIAMS (8) est une des modifications sériques les plus frappantes de la trypanosomiase humaine (10) (11).

Quoique cette perturbation humorale ne soit pas spécifique de cette parasitose (12) (4) (7) (1) (5), nous avons, cependant, pu montrer, avec DUCASSE, CARRIÉ et PERIER, l'intérêt que peut présenter sa recherche systématique, ou son estimation quantitative, dans certains foyers résiduels (3) (6) (**).

Malgré tout, un certain nombre de sujets dysprotéinémiques restent muets sur les plans clinique et parasitologique. Nous avons, pour ces cas, envisagé la possibilité d'une trypanosomiase sous-jacente, dont on n'a pu apporter la preuve.

Dans ces conditions, la dysprotéinémie devrait régresser au traitement.

I. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Nous avons choisi un village du « Foyer Senoufo » (9), en République de Côte-d'Ivoire, réunissant un certain nombre de conditions nécessaires : endémie relative (I. C. N. 2 0/0), isolement et stabilité

(*) Séance du 10 juillet 1963.

(**) Nous remercions très vivement le docteur MATTERN de l'Institut Pasteur de Dakar pour l'accueil qu'il nous a réservé et les techniques auxquelles il a bien voulu nous initier.

©Soc.pathol.
exo

de la population, etc. Ce village comprend 333 personnes au-dessus de trois ans.

En décembre 1961, la prospection médicale du Service des Grandes Endémies de la Côte-d'Ivoire avait dépisté 9 nouveaux trypanosomés.

Une deuxième prospection eut lieu en mai 1962, deux jours avant le prélèvement général de sang (début juin).

L'analyse immuno-électrophorétique est effectuée dans les meilleurs délais. Nous avons utilisé la microméthode de Scheidegger dans les conditions techniques décrites par Wieme et Rabaye (13) (*).

L'ensemble des sujets présentant une macroglobulinémie anormale (estimation qualitative) est revu et surveillé, pendant huit jours, sur les plans clinique, parasitologique, hématologique, etc. Cela permet de découvrir de nouveaux trypanosomés passés inaperçus lors des visites antérieures.

Tous les sujets dysprotéinémiques (trouvés trypanosomés ou non) sont alors traités. Ceux dont le L. C. R. ne présente pas de modification albumino-cytologique reçoivent 5 injections de lomidine à doses pondérales. Les malades en deuxième période et un des anciens trypanosomés reçoivent deux séries d'arsobal (**).

La bêta-2-macroglobulinémie est estimée après 15 jours ou 1 mois dans un premier temps, puis après 2 ou 3 mois dans un deuxième temps.

II. — Résultats

a) *Recherche systématique de la dysprotéinémie.*

Sur l'ensemble des 333 personnes, nous avons noté (tableau I) :

33 cas (9,9 0/0), fortement (17 cas) ou moyennement (16 cas) positifs.

Parmi ces 33 cas :

1 ancien trypanosomé, dépisté et traité en décembre 1961, mais encore fortement positif. Il sera retraité (n° 395) ;

1 nouveau trypanosomé dépisté en mai 1962, deux jours avant le prélèvement (n° 61) ;

6 nouveaux trypanosomés n'ayant que peu ou pas de signes cliniques (dont deux malades en 2e période), trouvés porteurs du parasite après l'estimation de leur macroglobulinémie ;

25 sujets parasitologiquement négatifs.

(*) Nous remercions vivement le professeur Janssens (Directeur) et le docteur Van Sande (Biochimie) pour l'accueil qu'ils nous ont si aimablement réservé à l'Institut de Médecine Tropicale Prince-Léopold.

(**) Le reste du village est Lomidinisé.

©Soc.pathol.
exo

Tableau I

Évolution de la bêta-2-macroglobulinémie après traitement.

Cas	Estimation avant traitement	Estimation après traitement				Observations
		1re estimation		2e estimation		
		Temps	Valeur	Temps	Valeur	
61	++	2 mois	f +	4 mois	—	Individus trouvés porteurs du parasite.
4	++	1 »	+	3 »	—	
228	++			1,5 »	+	
247	++			1,5 »	f +	
248	++	15 jours	+	2 »	—	
348	++	15 »	f +	2 »	—	
244	+	15 »	f +	2 »	—	
189	++	1 mois	f +	3 mois	—	Individus non trouvés porteurs du parasite malgré des examens répétés.
224	++	1 »	+	3 »	f +	
325	++	15 jours	f +	2 »	—	
31	++	1 mois	f +	3 »	—	
110	++	1 »	++	3 »	f +	
239	++	15 jours	f +	2 »	—	
274	++	15 »	+	2 »	—	
278	++	15 »	+	2 »	—	
304	++	15 »	+	2 »	f +	
327	++	16 »	+	2 »	f +	
2	+	1 mois	—	3 »	—	
50	+	1 »	—	3 »	—	
105	+	1 »	+	3 »	f +	
106	+	1 »	f +	3 »	f +	
109	+	1 »	—	3 »	—	
200	+	1 »	f +	3 »	—	
237	+	1 mois	—	3 mois	—	
243	+	15 jours	—	2 »	—	
254	+	15 »	—	2 »	—	
257	+	15 »	—	2 »	—	
264	+	15 »	—	2 »	—	
285	+	3 semaines	—	2 »	—	
289	+	15 jours	f +	2 »	—	
318	+	3 semaines	—	2 »	—	
384	+			1,5 »	—	
395	++	1 mois	—	3 mois	—	

++ : Cas fortement positifs : présence de la macroglobuline en quantité importante par rapport au témoin.
+ : Cas moyennement positifs.
f + : Cas faiblement positifs.
— : Cas négatifs : présence de la macroglobuline en quantité normale par rapport au témoin.

©Soc.pathol.
exo

b) *Évolution de la dysprotéinémie après traitement.*

Nous avons réuni dans le tableau I comparatif, l'ensemble des estimations qualitatives obtenues (*).

La bêta-2-macroglobulinémie régresse de façon spectaculaire dans la grande majorité des cas, que les sujets soient ou non, trouvés porteurs du parasite.

Parfois le retour aux limites normales est obtenu en des délais extrêmement courts et tels qu'ils nous ont surpris. En 15 jours, le nouveau trypanosomé nº 348 (très fortement positif avant traitement) s'est normalisé, c'est le cas également de l'ancien trypanosomé nº 395 après sa remise en traitement.

Quoique moins brutale, les autres malades accusent cependant une régression nette et significative de leur macroglobulinémie. Seul, le malade Nº 228 reste encore moyennement positif 1 mois et demi après le début de son traitement.

Les sujets non trouvés porteurs du parasite réagissent également au traitement. Là encore les négativations s'obtiennent en de brefs délais. Parmi les 11 personnes revues 15 jours après le début de leur traitement, 5 se trouvent déjà normalisées de façon définitive, le deuxième examen ne faisant que confirmer le premier.

Dans certains cas cependant la variation est moins brutale, tout en restant sensible. Il faut attendre deux à trois mois pour constater une franche diminution (cas 110, 264 et 304 particulièrement). L'estimation quantitative de la fraction selon une méthode mise au point par l'un de nous (2) permettra une interprétation plus objective des variations lentes.

Seuls, deux cas — 105 et 106 — ne présentent pas de variations suffisamment nettes pour être considérées comme significatives, ils seront suivis tous les trois mois pendant un an.

III. — Discussion

L'ensemble des sujets dysprotéinémiques, sauf deux cas, réagit au traitement par la lomidine ou l'arsobal. La dysprotéinémie disparaît rapidement, la normalisation est stable et persiste après trois mois.

(*) Les résultats complets et quantitatifs de cette expérimentation seront publiés ultérieurement.

©Soc.pathol.
exo

Cette normalisation s'explique aisément dans les cas de trypanosomiases confirmées. En effet, l'agent pathogène disparaît ainsi que le ou les facteurs excitant le système responsable de la formation des macroglobulines.

Mais la majorité des cas de dysprotéinémie dans ce village (25 cas sur 33) n'ont pu être étiquetés sur le plan clinique et parasitologique. Ils réagissent cependant au traitement par la lomidine (sauf deux cas, classés initialement parmi les moyennement positifs). Il est, par conséquent, possible d'envisager deux hypothèses.

L'une suivant laquelle il ne s'agit effectivement pas de trypanosomiase, mais d'une dysprotéinémie actuellement cryptogénétique. La lomidine interviendrait en inhibant ou en bloquant le système macroglobulinoformateur.

La seconde hypothèse nous semble cependant plus vraisemblable, surtout lorsque l'on opère en zone d'endémie trypanique. Ces dysprotéinémies seraient dues, en grande majorité, à une trypanosomiase (latente ? fruste ?) dont on n'a pu fournir la preuve parasitologique. Ces porteurs de parasites passent totalement inaperçus malgré tout le soin que l'on peut apporter au dépistage. Ils posent par conséquent un grave problème épidémiologique et prophylactique.

Des travaux ultérieurs permettront de déterminer dans quelle mesure l'une ou l'autre de ces deux hypothèses peut être envisagée.

Résumé

Nous avons recherché systématiquement les cas d'hyper-bêta-2-macroglobulinémie dans un village situé dans une zone d'endémie trypanique.

Grâce à cette recherche de nouveaux trypanosomés ont été dépistés alors qu'ils étaient passés inaperçus lors des visites antérieures.

L'ensemble des sujets dysprotéinémiques qu'ils aient été, ou non, trouvés porteurs du parasite, est traité par la lomidine (ou l'arsobal s'il y a altération du L. C. R.).

La dysprotéinémie disparaît rapidement chez tous les individus sauf dans deux cas pour lesquels l'analyse qualitative ne peut trancher.

Ce fait nous incline à penser que les sujets à dysprotéinémie isolée pourraient être en réalité des porteurs de trypanosomes. Ce réservoir humain de virus, non contrôlé, pose un grave problème épidémiologique et prophylactique.

©Soc.pathol.
exo

Summary

Systematic treatment of individuals suffering from hyper-γ-macroglobulinemia (qualitative immuno-electrophoretic analysis) in trypanosoma endemia areas.

Systematic studies of cases of hyper-γ-macroglobulinemia in a village located in a trypanosoma endemia aera of the Ivory Coast Republic, suggest that individuals suffering from dysproteinemia might be trypanosoma carriers.

Travail du Laboratoire de Biochimie du Centre Muraz (Bobo-Dioulasso) et du Service des Grandes Endémies de Côte-d'Ivoire.

Bibliographie

1. Aron (E.) et Vargues (R.). — *Presse Méd.*, 1962, **70**, 1071-1074.
2. Bentz (M.). — *Rev. Ét. Clin. et Biol. (à paraître).*
3. Bentz (M.), Carrié (J.), Ducasse (P.), Macario (Ch.) et Perier (P.). — 9e Réunion du C. S. I. R. T., Conakry, août 1962, document (62), 49.
4. Bergot (J.), Charmot (G.), Dupoux (R.), Orio (J.), Ravisse (P.), Reynaud (R.) et Vargues (R.). — *Sem. Hôp. (Path. Biol.)*, 1958, **34**, 1883-1902.
5. Buffe (D.), Ternynk (Th.) et Burtin (P.). — *Rev. Et. Chim. et Biol.*, 1963, **7**, 292-293.
6. Ducasse (P.), Perier (P.), Carrié (J.), Macario (Ch.) et Bentz (M.). — *Bulletin de l'O. C. C. G. E.*, nº 2 *(à paraître).*
7. Fouchet (M.), Vargues (R.) et Charmot (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, **53**, 164.
8. Grabar (P.) et Williams (C. A.). — *Biochem. Biophys. Acta*, 1955, **17**, 67.
9. Macario (Ch.). — *Méd. Trop. (à paraître).*
10. Mattern (P.), Masseyeff (R.), Michel (R.) et Peretti (P.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 382-388.
11. Nicoli (J.), Bergot (J.) et Demarchi (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 596-610.
12. Waldenström (S.). — *Schw. Med. Wschr.*, 1948, **78**, 927.
13. Wieme (R. J.) et Rabaye (M.). — *Naturwiss.*, 1957, **44**, 12.

©Soc.pathol.
exo

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES NOUVELLES SUR LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE A *T. GAMBIENSE*

Par Ch. MACARIO et M. BENTZ (*)

I. — Introduction

Des travaux récents, notamment ceux de Burtin (6), de Mattern (10) et de Nicoli (11) ont prouvé la constance et l'importance de l'hyperbêta-2-macroglobulinémie chez les malades trypanosomés et sa régression après le traitement. Nous-mêmes (4) et avec Ducasse, Carrie et Perier (2) (7) avons noté l'intérêt d'une recherche systématique de cette dysprotéinémie qui, en zone d'endémie, constitue un test de présomption significatif de la maladie du sommeil, car ce test permet une présélection d'individus parmi lesquels des investigations poussées amènent à dépister des trypanosomés passés inaperçus lors des visites systématiques. Néanmoins, certains sujets positifs n'ont pu être étiquetés sur le plan étiologique. Dans ces conditions, peut-on envisager ces hyperbêta-2-macroglobulinémies comme l'expression d'une trypanosomiase cliniquement et parasitologiquement silencieuse ?

Partant de cette hypothèse de travail, nous avons étudié la fréquence de cette dysprotéinémie dans un village-foyer de trypanosomiase et avons recherché dans quelles mesures elle pourrait témoigner en fait de cette affection.

II. — Modalités de l'enquête

A) *Le choix du village.*

Notre choix s'est porté sur le village, foyer de Fodonkaha, du canton Sinematiali (Macario (9)) qui réunissait les conditions indispensables pour mener à bien cette enquête, à savoir : accessibilité en toute saison, population restreinte (398 habitants), compréhensive et de mœurs sédentaires, endémie trypanique évolutive (9 trypanosomés en décembre 1961) et absence de toute lomidinisation.

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

B) *Protocole utilisé.*

Nous avons pratiqué fin mai 1962 la visite médicale systématique de toute la population avant la collecte de sang pour l'A. I. E. qui eut lieu fin juin et dont les résultats furent obtenus 3 semaines après. Le 26 juin tous les sujets négatifs ont été lomidinisés tandis que les positifs étaient hospitalisés et soumis à des examens cliniques et biologiques détaillés. Tous les cas positifs ont été traités qu'ils aient été ou non trouvés trypanosomés et nous avons suivi chez eux l'évolution de la bêta-2-macroglobulinémie.

La visite médicale préliminaire a été essentiellement clinique : dépistage des maladies endémiques ou autres et toutes les affections décelées ont été notées.

« Toute adénopathie cervicale ou sus-claviculaire même minime a été systématiquement ponctionnée », de plus, nous avons pratiqué chez tous les sujets un examen du sang à l'état frais et une goutte épaisse colorée. En définitive, nous nous sommes placés dans les conditions classiques de prospection améliorées par un examen médical plus soigneux (bien que sommaire) et par des examens complémentaires en vue de ne laisser filtrer aucun trypanosomé cliniquement décelable.

Le prélèvement du sang en vue de l'évaluation des β2M a été fait chez tous les sujets ponctionnables (au-dessus de 2 ans) ; le sérum prélevé et conservé dans les conditions optima.

Dès leur arrivée au laboratoire, les sérums sont soumis à l'A. I. E. selon la technique de Scheidegger (12) en utilisant les modifications données par Wieme (15). Pour ces enquêtes nous analysons 2 sérums par plaque. Les résultats qualitatifs peuvent être lus directement. Les sérums qualitativement positifs sont alors confrontés avec un témoin et, selon la méthode de l'un de nous (Bentz (3)) nous déterminons le titre en bêta-2-macro- et gamma-globulines. Nous avons considéré arbitrairement positifs au test des β2M les sujets chez lesquels le titre était égal ou supérieur au 1/8.

Tous les sujets positifs sont hospitalisés durant une dizaine de jours environ et subissent des examens systématiques et réitérés axés surtout sur le dépistage de la trypanosomiase. Ils sont ensuite traités soit par 5 injections de lomidine (malades en 1re période et sujets à test positif non retrouvés trypanosomés), soit par l'arsobal (malades en 2e période) selon les schémas classiques.

Nous évaluons ensuite l'évolution du titre en bêta-2-macro- et gamma-globulines des positifs traités. La première évaluation est faite de 15 jours à 1 mois après le traitement, la deuxième à 2 mois et demi 3 mois, la troisième à 6 mois. De même, nous avons suivi la bêta-2-macroglobulinémie chez l'ensemble de la population lomidinisée à 3 et 6 mois de l'injection prophylactique.

©Soc.pathol.
exo

III. — Résultats de l'enquête

A) *Résultats de la visite médicale préliminaire.*

Tous les habitants du village, soit 380 personnes réparties en 78 hommes, 128 femmes et 174 enfants ont été examinés. Les principales affections rencontrées ont été :

— *La trypanosomiase.* — La palpation des aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires a permis de déceler 31 porteurs d'adénopathies ponctionnables, dont 7 moyennement suspectes et 1 typique, De plus, nous avons trouvé 11 sujets ayant des micro-adénopathies non ponctionnables. L'examen des 31 sucs ganglionnaires (3 lames par suc) ne nous a fait découvrir qu'une trypanosomée en première période qui avait des ganglions caractéristiques (cas 61, fillette de 8 ans). Une femme de 37 ans (cas 189) qui présente des troubles mentaux récents n'a pu être étiquetée trypanosomée : elle n'avait pas d'adénopathie cervicale et son liquide céphalo-rachidien était normal. Par ailleurs, les examens systématiques sur sang frais et sur frottis colorés ont été négatifs. Sept des neuf trypanosomés dépistés en décembre 1961 ont été revus et leur contrôle clinique et biologique était négatif.

— *Le paludisme* (*). — La goutte épaisse colorée a révélé 109 paludéens pour la plupart des enfants infestés par *Pl. falciparum.*

— *L'onchocercose.* — 38 sujets ont été reconnus porteurs de kystes onchocerquiens et 9 d'entre eux atteints de cécité.

— *La lèpre.* — Nous avons revu 3 lépreux en traitement (2 tuberculoïdes améliorés, 1 lépromateux stationnaire) et dépisté 1 lépreux indifférencié, aucun ne présentait de β2M.

— *Les autres affections.* — N'offrent pas d'intérêt car le test β2M est négatif.

En résumé, si la prospection systématique de décembre 1961 révèle 9 trypanosomés, celle de mai 1962 n'en décèle qu'un seul en première période. Les anciens trypanosomés ne présentent aucun signe d'évolutivité clinique ou biologique. Ainsi, en définitive, dans ce village-foyer de trypanosomiase le réveil ne semble que de courte durée et l'endémie trypanique contenue.

B) *Résultats de l'analyse immuno-électrophorétique (A. I. E.).*

Nous avons prélevé et analysé 331 échantillons de sang dont les résultats d'ensemble sont :

— Négatifs : 296 cas, soit 89,44 0/0,

— Moyennement positifs (titre 1/8 et 1/16), 18 cas, soit 5,43 0/0,

(*) Nous remercions vivement la section paludisme du Centre Muraz pour les examens des gouttes épaisses qu'elle a bien voulu effectuer.

©Soc.pathol.
exo

— Fortement positifs (titre supérieur ou égal au 1/32) : 17 cas, soit 5,13 0/0.

Au total 35 sujets sont positifs et se répartissent à peu près également dans les trois classes : homme (15,3 0/0), femme (14,0 0/0), enfant (13,7 0/0). Parmi ces positifs on trouve 3 trypanosomés dépistés et traités en décembre 1961 et 1 nouveau trypanosomé dépisté à la visite médicale préliminaire. Il reste donc 31 cas positifs à étudier.

Le jour de la lomidinisation, l'examen sur place des positifs a permis de dépister un nouveau trypanosomé (cas 4), ce qui porte à 30 le nombre des positifs hospitalisés à l'hypnoserie pour examens complémentaires.

En outre, 5 sujets β2M négatifs, mais porteurs d'adénopathie suspecte ont été également hospitalisés pour investigations complémentaires. Leurs examens ont tous été négatifs.

C) *Résultats des examens cliniques et biologiques des sujets hospitalisés.*

Chez les 31 sujets hospitalisés, des investigations poussées (en particulier la triple centrifugation du sang) nous ont permis de découvrir 6 trypanosomés qui avaient échappé à la visite médicale dont 5 ne présentaient pas de signes évidents et parmi eux 2 malades en 2e période.

Quant au restant des sujets (hormis les cas 189, 224 et 325 qui présentent une faible suspicion de trypanosomiase), ils sont indemnes de troubles cliniques évocateurs et chez tous la mise en évidence du trypanosome a été négative — signalons une hépatomégalie isolée pour les 110, 239, 2 et 106.

IV. — Discussion des résultats

La visite médicale effectuée conformément au protocole fixé, n'a pas donné les résultats escomptés, en effet, la seule malade dépistée (cas 61) était porteuse d'une adénite cervicale sus-claviculaire bilatérale et ne pouvait passer inaperçue lors d'une prospection même sommaire.

Par contre, l'enquête immuno-électrophorétique révèle un taux de positivité élevée (10 0/0 environ) que la pauvreté de l'enquête clinique était loin de laisser soupçonner. La discordance est flagrante et d'autant plus accusée que nous avons trouvé dans le lot des sujets positifs, 6 nouveaux trypanosomés qui avaient échappé au filtrage clinique. Ces 6 nouveaux cas découverts grâce au test des β2M nous permettent d'affirmer que la prospection médicale clas-

©Soc.pathol.
exo

sique, malgré tout le soin que l'on y apporte, n'est pas assez sensible pour apprécier à sa juste valeur l'importance du réservoir de virus humain en zone endémique.

La discrétion des signes cliniques de ces malades explique qu'ils aient pu passer inaperçus à la visite médicale.

Chez 5 d'entre eux, on constate l'absence : d'adénite typique à la palpation des chaînes carotidiennes et sus-claviculaires, d'altération de l'état général et de signes suspects de trypanosomiase. Le sixième (cas 4) ne présentait à la première visite qu'un petit ganglion sus-claviculaire gauche, de la taille d'un pois, à suc négatif, mais un mois après sont apparus au niveau des deux aires sus-claviculaires quelques ganglions de même taille que le premier à suc positif.

Devant l'absence dans la plupart des cas d'adénite pathognomonique, nous avons exploré les autres territoires ganglionnaires et avons constaté que tous ces malades étaient porteurs de ganglions inguinaux dont la ponction peut parfois présenter un intérêt puisque dans un cas, nous avons pu y découvrir le trypanosome (cas 247), alors que la triple centrifugation n'avait été positive qu'à la troisième lame du troisième examen. Ce trypanosome inguinal nous sembla d'ailleurs atypique et nous avons tenté une inoculation au rat.

Le jour de l'inoculation, soit 14 jours après la pose d'un diagnostic parasitologique particulièrement difficile, le sang de la malade fourmillait de trypanosomes d'aspects normaux (3 à 4 par champ) et elle-même était fébricitante. Ceci ne nous étonnera pas et les périodes de septicémie et d'éclipse parasitaire sont classiques dans la trypanosomiase humaine. Chez cette malade également, nous n'avons décelé aucun trouble mental ou nerveux malgré l'altération du L. C. R. Il en est de même de la malade 248 qui avait pourtant une altération liquidienne beaucoup plus accusée.

Nous insisterons encore sur le fait que le diagnostic parasitologique a été établi avec grande difficulté chez ces malades (quatre d'entre eux à la troisième triple centrifugation le dernier à la quatrième) et que le diagnostic clinique était impossible en l'absence de tout signe évocateur de trypanosomiase tant à l'interrogatoire qu'à l'examen médical.

Ajoutons que les deux parturiantes ont accouché à terme d'enfants apparemment sains (pas de mise en évidence de trypanosome dans le sang frais ni la goutte épaisse). Nous n'avons pu prélever à l'accouchement le sang du cordon afin d'y rechercher la présence de β2M.

En résumé, sur le plan clinique, nous retrouvons la notion que la maladie du sommeil « est capricieuse et inattendue et n'obéit pas à un schéma précis et rigide » (M. Vaucel).

©Soc.pathol.
exo

Quant aux examens hématologiques, peuvent-ils aider au diagnostic de la trypanosomiase ?

Le test de SIA a une valeur présomptive assez nette, ses rapports avec la β2M sont d'ailleurs connus. Mais s'il est d'exécution facile, son interprétation est souvent délicate.

La VSH n'a pas de valeur diagnostique, mais elle nous renseigne sur le degré d'évolutivité de l'affection. Ainsi les deux malades en deuxième période ont une VSH supérieure à 100 mm à la première heure.

L'hémogramme montre dans tous les cas une anémie moyenne normo- ou hypochrome, une formule leucocytaire perturbée avec leucopénie, lymphomonocytose et éosinophilie. Si l'éosinophilie importante traduit l'association d'une onchocercose, la lympho-monocytose et l'anémie sont en faveur d'une trypanosomiase,

On retrouve l'absence classique de syndrome hémorragipare, les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Ainsi ces examens hématologiques n'ont qu'une très faible valeur d'orientation diagnostique.

Parmi les 25 sujets bêta-2-macroglobulinémiques restants, seuls trois sujets présentent quelques troubles suspects associés à un test fortement positif (au 1/64).

Le cas 189 a des troubles mentaux à type d'accès kleptomaniaques avec état stuporeux intermittent. La survenue de ces troubles est récente et coïncide avec le dépistage de 9 nouveaux trypanosomés. Bien que le L. C. R. soit normal, il aurait été intéressant d'évaluer la bêta-2-macroglobulinorachie selon la technique de MATTERN, mais les conditions ne s'y sont pas prêtées.

Le cas 224 présente une altération légère du L. C. R. (2,8 cellules et 0,20 d'albumine) associée à la présence d'un ganglion cervical droit dont la ponction est restée muette et des arthralgies nocturnes (Kline négatif). La VSH est fortement augmentée.

Le cas 325 est le plus intéressant car il soulève le problème des splénomégalies macroglobulinémiques et mérite le rapprochement avec les maladies de WALDENSTRÖM (14) et de CHARMOT (5) (8). Il présente un L. C. R. subnormal (2 cellules et 0,18 d'albumine), une vitesse de sédimentation très élevée, des adénopathies multiples associées à une hépato-splénomégalie moyenne et à une anémie avec leucopénie et lympho-monocytose. Le Kline est positif (syphilis sérologique), il n'a pas d'ictère dans ses antécédents et on ne constate pas dans son diagramme d'augmentation de la fraction alpha-2 (haptoglobine).

Le diagnostic différentiel avec la maladie de WALDENSTRÖM est facile. En effet, il ne présente pas de perte de poids, ni d'asthénie, ni de douleurs osseuses, ni de syndromes hémorragipares (pas de

©Soc.pathol.
exo

gingivorragie ni d'épistaxis, les temps de saignement et de coagulation sont normaux). Enfin et surtout l'arc β2M n'est pas à double courbure comme c'est le cas dans la maladie de WALDENSTRÖM. Nous éliminons de même la maladie de CHARMOT, car le sujet présente une polyadénopathie, un état général bien conservé, une splénomégalie peu importante, ni œdème ni subictère. Enfin, il ne semble pas, d'après ARON et VARGUES (1) que la β2M soit très élevée dans cette maladie, puisque selon ces auteurs « l'A. I. E. échoue généralement à identifier l'arc β2M à double courbure assez caractéristique de la maladie de WALDENSTRÖM. Il s'agit le plus souvent d'une augmentation des gamma-globulines lentes ou gamma-2. »

Quant au kala-azar, qui doit vraisemblablement entraîner une bêta-2-macroglobulinémie, il est inconnu dans la région.

Dans le lot des 22 sujets positifs restants, les investigations pratiquées en vue du dépistage de la trypanosomiase ont toutes échouées. Cependant, 3 sujets sont porteurs d'adénopathies cervicales faiblement suspectes, 3 autres sont porteurs d'adénites inguinales et cervicales associées, 8 d'adénites inguinales isolées et enfin les 8 derniers sont indemnes de toute adénopathie.

Chez tous ces sujets, le L. C. R. est normal, la VSH aux environs de 50 mm. à la première heure, le test de SIA en général positif et l'hémogramme ne révèle, pour la plupart des cas, qu'une lymphomonocyte associée à une éosinophilie. Cette éosinophilie s'explique par une onchocercose dans la grande majorité des cas.

Quelle étiologie peut-on envisager pour ces bêta-2-macroglobulinémies ne relevant pas *a priori* de la trypanosomiase ? Les autres affections tropicales : paludisme, onchocercose et filariose, ainsi que les helminthiases ne sont pas à retenir car on les retrouve chez de nombreux sujets à test β2M négatif. Quant aux autres causes de bêta-2-macroglobulinémie telles que sarcomes, cancers épithéliaux, néphrose, lupus érythémateux et mononucléose infectieuse, elles sont facilement éliminées. L'hépatite chronique mérite que l'on s'y attarde, car elle peut entraîner une bêta-2-macroglobulinémie moyenne associée à une importante hyperalpha-2. Or, 5 de nos positifs présentent une hépatomégalie isolée et dans 2 cas, elle s'associe à une importante élévation des alpha-2 (haptoglobine) : cas 2 et 106. Dans les antécédents du cas 2 on retrouve un ictère (probablement hépatite virale épidémique). Dans le cas 106, on pourrait envisager dans la production de cette hyperalpha-2 l'interférence d'une onchocercose évolutive qui entraîne très souvent une importante hyperalpha-2.

Il reste donc un important lot de sujets hyperbêta-2-macroglobulinémiques qu'il nous a été impossible d'étiqueter du point de vue étiologique. S'agit-il d'hyperbêta-2-macroglobulinémies isolées ou

©Soc.pathol.
exo

d'hyperbêta-2-macroglobulinémies secondaires à une trypanosomiase qui n'aurait pas fait sa preuve ? Les difficultés que nous avons rencontrées pour asseoir péniblement le diagnostic de trypanosomiase dans les quelques cas dépistés qui, nous l'avons vu, sont paucisymptomatiques, la nécessité de répéter les examens, l'alternance parasitémique et surtout la présence marquée de l'endémie trypanique dans ce village-foyer nous amènent tout naturellement à émettre l'hypothèse que ces dysprotéinémies pourraient être l'expression d'une trypanosomiase muette : inapparente ou latente. Ne pouvant apporter la preuve parasitologique de cette maladie, nous avons tourné la difficulté en tentant l'épreuve thérapeutique et arbitrairement tous ces sujets positifs ont été considérés comme trypanosomés en première période. Dans ces conditions, si cette dysprotéinémie traduit effectivement une trypanosomiase latente ou inapparente, elle devrait régresser au traitement trypanocide.

V. — Évolution de la dysprotéinémie et des signes cliniques chez les sujets positifs traités

Tous les sujets positifs trypanosomés ou non ont été traités comme nous l'avons précédemment indiqué dans le protocole. Signalons cependant que l'ancien trypanosomé 395 a été repris en traitement par l'arsobal car il présentait un test fortement positif. Nous consignons dans le tableau joint les titres du sérum en β2M et gammaglobulines avant et après traitement.

A) *Évolution de la dysprotéinémie.*

Variation du titre de la β2M. — Le traitement entraîne une chute brutale de la β2M que les sujets soient trouvés ou non trypanosomés, sauf pour les cas 105 et 106 dont les variations sont d'une amplitude trop faible pour être formelles. Cette chute est souvent très marquée 15 jours après le début du traitement. En l'espace de 2 à 3 mois, 17 sujets sont négatifs et 26 au bout de 6 mois, qu'ils aient été trouvés porteurs ou non de trypanosomes. Dans l'ensemble, les autres cas tendent à la négativation. Nous avons été surpris par le cas 395. Ce trypanosome en 2e période (185 cellules, 0,45 d'albumine, T + dans le L. C. R.) dépisté et traité par 9 arsobal en décembre 1961 montre au contrôle 6 mois après, un L. C. R. normal (1 cellule, 0,20 d'albumine) contrastant avec la positivité du test β2M. Cette discordance nous a incité à reprendre le malade en traitement par une série de 3 arsobal qui a entraîné la négativation du sujet. Il pourrait s'agir dans ce cas, soit d'une réinfestation, soit d'une insuffisance de la thérapeutique.

©Soc.pathol.
exo

Tableau comparatif

Titrages des fractions bêta-2-M et gamma-, avant et après traitement.

N°	Avant traitement	Après traitement						Observation
		1er contrôle		2e contrôle		3e contrôle		
	Titre β2M/gamma	Temps (*)	Titre (**) β2M/gamma	Temps (*)	Titre β2M/gamma	Temps (*)	Titre β2M/gamma	
61	250/500 f	2 mois	8/64	4 mois	8 f/32	7 mois	4 f/32 f	
4	128/250	1 »	16 f/64	3 »	8 f/32	6 »	2/16	Trouvés trypanosomés au prélèvement
228	64 f/64	Début traitement		1,5 »	32 f/64	6 »	8 F/32	
247	32 F/128 f	*Id.*		1,5 »	16/64 F	6 »	4/32	
248	64/250	15 jours	8 F/64	2 »	8/32	6 »	4 F/64	
348	128/250	15 »	8/128		—	6 »	2/32	
244	16/128	15 »	8/128	2 »	4/64	6 »	2/32	
189	64/128	1 mois	8/64	3 mois	—	6 mois	4/32 f	Non trouvés trypanosomés
224	64/250	1 »	32 f/64	3 »	8/32	6 »	8/32	
325	64/250	15 jours	8 F/128	2 »	—	6 »	8/64	
31	128 f/250	1 mois	8/32	3 »	4/32	6 »	4/64	
278	128/128 F	15 jours	32/250	2 »	8/64	6 »	4 f/32	
110	64/128 F	1 mois	16/64	3 »	8 F/32	6 »	8/32	
239	32/250	15 jours	8/32	2 »	4/64	6 »	4/64	
257	32/128		—	2 »	8/64	6 »	8/64	
274	32/128	15 jours	16/64	2 »	8 F/64	6 »	4/32	
304	32/64	15 »	16/64	2 »	16/32 F	6 »	8/32	
327	32/128	15 »	16/64 F	2 »	8/64	6 »	8 f/32	
2	16 f/128	1 mois	4/32	3 mois	2/32	6 mois	1/32	
50	16/64 F	1 »	8/32	3 »	4/32	6 »	4 f/32	
200	16 f/128	1 »	8/32	3 »	4/32	6 »	4 f/32	
237	16/32 F	1 »	4/32	3 »	—	6 »	4/64	
243	16/128	1 »	2/32	2 »	—	6 »	4/32	
254	16 f/128		—	2 »	4/32	6 »	4/32	
264	16 F/128	15 jours	4 F/64	2 »	4 F/64	6 »	2/32	
289	16 f/128	15 »	8 f/64	2 »	2/64	6 »	4/64	
318	16/128	21 »	4/128	2 »	4/32	6 »	4 f/32	
384	16/250	En trait.	16/128	1,5 »	4/64	6 »	4/32	
105	8/128	1 mois	4/128 F	3 »	4/64 F	6 »	4 f/32	
106	8/128	1 »	4/64	3 »	4/32	6 »	4/32	
109	8/64	1 »	4/32	3 »	2/64	6 »	2/32	
285	8/64	3 sem.	4/32	2 »	4 f/32	6 »	1/32	
303	8/64	Non	Traité	3 mois	8/64	6 mois	8 f/32	Anciens trypanosomés
338	8 tf/128	Non	Traité	3 »	8/64	6 »	—	
395	16/128	1 mois	4/32	3 »	8/64	6 »	4/32	

(*) Temps écoulé depuis l'instauration du traitement.
(**) Dans les colonnes « Titre β2M/gamma » les abréviations F, f et tf signifient :
F : Fort : arc très marqué,
f : faible } arc faiblement visible.
tf : très faible }

©Soc.pathol.
exo

Variation du titre des gamma-globulines. — D'une façon très générale les gamma-globulines qui sont très augmentées tendent à se normaliser assez rapidement dans les 3 mois après l'instauration du traitement.

Variation qualitative des autres fractions : La normalisation du diagramme d'A. I. E.

— *La fraction alpha-2 (haptoglobine).* — Lors du premier contrôle, soit 15 jours à un mois après le traitement, on note dans tous les cas qui présentent d'emblée une diminution nette de la fraction β2M, une élévation importante et corrélative de l'haptoglobine. Lors du deuxième prélèvement soit 2 mois et demi à 3 mois après le traitement, cette fraction s'est normalisée. Ce fait pourrait traduire un phénomène inflammatoire.

— *La fraction bêta-1-A.* — Cette fraction semble se normaliser après traitement. Elle est en effet fréquemment abaissée chez le trypanosomé.

B) *Évolution des signes cliniques.*

Nous avons revu les malades positifs 3 mois et demi à 4 mois après le traitement et avons fait les remarques suivantes :

— Certains d'entre eux ont constaté la disparition de troubles mineurs auxquels ils n'avaient pas prêté attention et qu'ils ne nous avaient pas signalé au décours de leur hospitalisation. La disparition de ces troubles après le traitement les a frappés.

Ainsi le 228 déclare une asthénie attribuée à la grossesse.

Le 237 constate la disparition de myalgies brachiales droites.

Le 244 signale la disparition d'une gonalgie droite.

Le 248 alléguait une asthénie et des myalgies nocturnes.

Le 278 présentait des crampes nocturnes.

Le 285 se plaignait au coucher d'une scapulalgie associée à une céphalée hémi-crânienne droite qui lui donnaient l'impression d'avoir une paralysie localisée : il ne pouvait soulever les membres ni remuer la tête.

Le 327 accusait des arthralgies nocturnes.

Ces malaises apparaissant pour la plupart la nuit, étaient attribués à la fatigue due au travail des champs. Tous ces sujets ont été frappés par l'incidence du traitement sur la disparition de cette symptomatologie fruste. L'hépatomégalie que présentaient certains malades a régressé dans 3 cas sur 5. Elle n'a que faiblement diminué dans le cas 2 et est restée stationnaire dans le cas 106 chez qui la variation du taux de β2M est peu significative. L'hépato-splénomégalie du cas 325 a totalement régressé après traitement. La malade 189 a depuis son traitement un comportement plus normal. Les adénopathies, par contre, persistent dans la plupart des cas, excepté le 61

©Soc.pathol.
exo

qui a une régression quasi totale. Ainsi le bilan immuno-électrophorétique post-thérapeutique nous permet de constater que les sujets à test positif qu'ils soient ou non reconnus trypanosomés réagissent dans le même sens. Nous avons vu qu'il existe des malades apparemment sains pour lesquels seule la positivité du test β2M avait attiré l'attention et chez qui la mise en évidence du trypanosome s'est avérée difficile. La multiplication des examens aurait sans doute encore réduit le nombre des positivités inexpliquées les rattachant à la trypanosomiase. C'est pourquoi nous pensons que les sujets positifs ayant réagi au traitement et ne présentant aucun signe d'autre affection réputée dysprotéinémique, sont en fait des malades inapparents ou latents, ce qui porterait aux alentours de 10 0/0 le taux d'infestation réelle dans le cas particulier de ce village-foyer alors que le taux de morbidité totale après 2 prospections consécutives n'était que de 2,5 0/0 ! Ceci vient à l'appui des idées de NEUJEAN (G.) qui évalue à 10 ou 15 0/0 le nombre des cas qui échappent lors des opérations de dépistage les mieux conduites.

VI. — RÉSULTATS DE LA CHIMIO-PROPHYLAXIE

Les contrôles effectuées trois mois et six mois après la lomidinisation ne mettent en évidence aucune élévation anormale de la bêta-2-M et, par ailleurs, nous n'avons pas trouvé dans cette population lomidinisée, de suspect à l'examen clinique. On peut donc admettre que le traitement de tous les sujets positifs par une série de lomidine a stérilisé le réservoir de virus humain et que la lomidinisation a protégé la population pendant un laps de temps suffisant correspondant au moins à la durée de vie du vecteur infesté au moment de la lomidinisation.

Ainsi l'association de ces deux méthodes : traitement des sujets β2M positifs et lomidinisation des négatifs, nous a permis d'éradiquer l'affection dans ce village-foyer qui était pourtant très évolutif puisqu'il avait été dépisté 16 trypanosomés en l'espace de 6 mois sur une population de 398 habitants.

Il ne nous a pas été possible d'incriminer un éventuel réservoir de virus animal.

VII. — CONCLUSIONS

Nous étudions dans ce travail la fréquence de l'hyperbêta-2-macroglobulinémie dans un village-foyer de trypanosomiase et son évolution après traitement trypanocide des sujets positifs et lomidinisation du reste du village.

©Soc.pathol.
exo

La fréquence de cette dysprotéinémie (10 0/0 environ) diffère très nettement de l'index de morbidité totale de ce village qui n'est que de 2,5 0/0 après deux prospections et de 4 0/0 si l'on tient compte des cas dépistés grâce au test. Mais, la paucisymptomatologie de ces derniers cas et la difficulté d'asseoir un diagnostic parasitologique nous incitent à penser que les sujets à test positif sans étiquette étiologique, seraient en fait des trypanosomés inapparents ou latents.

Par ailleurs, l'évolution post-thérapeutique du diagramme immuno-électrophorétique confirme ce point de vue : elle est identique chez tous les sujets positifs qu'ils aient été ou non trouvés trypanosomés.

L'interprétation de cette évolution chez les sujets à test positif non retrouvés trypanosomés doit résider dans l'action trypanocide directe de la lomidine qui, en supprimant le parasitisme entraîne la disparition des bêta-2-macroglobulines. Il ne semble pas qu'il faille « attribuer à la lomidine une action élective sur les hyper-macroglobulinémies » (SCHNEIDER (13)).

Ainsi le trypanosomé clinique ne constitue pas le seul réservoir de virus humain de la trypanosomiase. Il faut y ajouter le malade inapparent ou latent, qui, à tout moment, peut montrer une parasitémie. Son importance n'est pas négligeable puisqu'il représente ici 75 0/0 du réservoir de virus.

La possibilité d'évaluer le réservoir de virus humain total grâce à un test immuno-électrophorétique simple éclaire d'un jour nouveau l'épidémiologie et partant la chimio-prophylaxie de cette affection.

Le succès d'une campagne prophylactique dépendra essentiellement de la stérilisation totale du réservoir de virus humain associée à la lomidinisation des sujets sains. Ainsi, dans le cas particulier de ce village-foyer, cette association s'est révélée efficace et six mois après, nous n'avons rencontré aucun cas de trypanosomiase ni d'hyperbêta-2-macroglobulinémie.

Travail réalisé au Service des Grandes Endémies de Côte-d'Ivoire (secteur départemental de Korhogo). Directeur : Docteur M. RIVES *et à la Section Biochimie du Centre Muraz (O. C. C. C. E.), Bobo-Dioulasso (République de Haute-Volta).*

BIBLIOGRAPHIE

1. ARON (E.) et VARGUES (R.). — *Presse Méd.*, 1962, **70**, 1071-1074.
2. BENTZ (M.), CARRIE (J.), DUCASSE (P.), MACARIO (CH.) et PERIER (P.). — 9e Réunion de C. S. I. R. T., Conakry, août 1962, document (62), 49.

©Soc.pathol.
exo

3. Bentz (M.). — Technique de titrage de la bêta-2-macroglobuline et de la gamma-globuline sériques. *Rev. Fr. Ét. Clin. et Biol. (à paraître).*
4. Bentz (M.) et Macario (Ch.). — Le traitement systématique des individus porteurs hyperbêta-2-macroglobulinémies en zone d'endémie trypanique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **56**, 416-421.
5. Bergot (J.), Charmot (G.), Dupoux (R.), Orio (J.), Ravisse (P.), Reynaud (R.) et Vargues (R.). — *Sem. Hôp. (Pathol. Biol.)*, 1958, **34**, 1883-1902.
6. Burtin (P.). — *In* Analyses I-E de Grabar et Burtin (Masson, éd., 1960, 225).
7. Ducasse (P.), Perier (P.), Carrie (J.), Macario (Ch.) et Bentz (M.). — *Bulletin O. C. C. G. E.*, nº 2 *(à paraître)*.
8. Fouchet (M.), Vargues (R.) et Charmot (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, **53**, 164.
9. Macario (Ch.). — La reviviscence d'un foyer de trypanosomiase. *Méd. Trop.*, 1963, **23**, 493-498.
10. Mattern (P.), Masseyeff (R.), Michel (R.) et Perreti (P.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 382-388.
11. Nicoli (J.), Bergot (J.) et Demarchi (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 596-610.
12. Scheidegger (J. J.). — *Inst. Arch. Allergy*, 1955, **7**, 103-110.
13. Schneider (J.). — Communication personnelle.
14. Waldenström (S.). — *Schw. Méd. Wschr.*, 1948, **78**, 927.
15. Wieme (R. J.) et Rabaye (M.). — *Naturwiss*, 1957, **44**, 12.

TECHNIQUE SIMPLIFIÉE POUR LA RECHERCHE SYSTÉMATIQUE D'UNE BÊTA-2-MACROGLOBULINÉMIE PATHOLOGIQUE EN MILIEU TROPICAL

Par M. BENTZ et I. DIALLO (*)

Une des répercussions biologiques importantes de la trypanosomiase est l'augmentation souvent massive d'une fraction sérique particulière, qualifiée d'immuno-globine, la bêta-2-macroglobuline (4) (5). La recherche systématique de cette fraction s'est, dès à présent, révélée très intéressante dans la zone d'endémicité trypanique (1).

Mais la technique utilisée dans nos enquêtes était qualitative et, les taux de bêta-2-M étant très variables, un grand nombre de résultats restaient d'interprétation délicate et difficile à classer. D'autre part, l'A. I. E. courante est une technique trop lente pour envisager son extension à des groupements dépassant 300 personnes.

Pour résoudre les difficultés d'interprétation, nous avons déterminé

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

à l'aide d'une méthode particulière (2) les teneurs en bêta-2-M chez des trypanosomés et chez un grand nombre d'individus témoins (3), en principe non suspects de trypanosomiase. Pour un titre en bêta-2-M égal ou inférieur à 1/8, la probabilité d'une trypanosomiase est très faible.

Pour rendre la recherche utilisable sur des groupes importants, nous avons essayé de mettre au point une technique simplifiée, traitant un grand nombre de sérums à la fois, et donnant un résultat directement interprétable. On sélectionne ainsi d'emblée les individus pouvant être suspectés.

Méthode

Le principe est simple en lui-même : il convient de rechercher la présence ou l'absence de la fraction bêta-2-M dans une dilution définie des sérums à analyser. Cette recherche est effectuée par immuno-électrophorèse dans des conditions particulières décrites dans un travail antérieur (2).

1° *Dilution des sérums.*

Considérés sous l'angle de la trypanosomiase des titres en bêta-2-M équivalents ou inférieurs au 1/8 n'ont pas de signification, surtout en prospection systématique. Certes, il existe des trypanosomés a-bêta-2-macroglobulinémiques, mais ils sont rares et faciles à déceler cliniquement. Aussi est-il inutile de considérer ces petites élévations qui obligeraient à revoir un trop grand nombre d'individus.

Par contre, un titre du 1/16 n'est plus négligeable et implique une certaine présomption de trypanosomiase.

Aussi les sérums seront-ils dilués au 1/16 en sérum physiologique, avant d'être analysés.

2° *Électrophorèse.*

Le reste de la méthode s'apparente à celle que nous utilisons pour les titrages.

Les plaques de verre — 76 × 76 × 2 mm. 5 — sont recouvertes d'un film de gélose tamponnée (pH 8,3, force ionique 0,05) de 1 mm. d'épaisseur. Ce film est percé de 15 trous espacés de 5 mm., sur une même ligne à 40 mm. du bord positif.

A l'aide d'une micropipette jaugée, on dépose 1 µl. 5 de sérum dilué dans chaque réservoir. Il est donc possible d'analyser 15 sérums par plaque, soit 90 sérums par séance, l'appareil (*) recevant six

(*) Polyphor, conçue par Frentz, réalisée par la maison Chaix, Nancy.

©Soc.pathol.
exo

plaques. Une même cuve peut être utilisée 6 fois en inversant les pôles à chaque séance.

Les conditions d'électrophorèse sont identiques à celles du titrage, la séparation des fractions étant nettement suffisante pour la mise en évidence de la seule bêta-2-M.

3° *Révélation immunologique.*

Après migration, le point de concentration maximum en bêta-2-M est situé à 6 mm. du réservoir de départ vers le pôle négatif.

Comme pour le titrage, la première rangée de godets destinés au dépôt d'immun-sérum est découpée à 6 mm. des réservoirs de départ et en quinconce par rapport à eux. Chaque godet reçoit 1 µl. d'immun-sérum de cheval antisérum humain normal de l'Institut Pasteur, n° 365 (lot 13464) non dilué.

A 10 mm. du réservoir de départ, on découpe une deuxième rangée de godets qui recevront également 1 µl. du même immun-sérum non dilué. Cette deuxième rangée pourrait être facultative mais elle est utile. Elle constitue souvent une confirmation du résultat obtenu à 6 mm. puisque, dans les conditions adoptées, seule la fraction bêta-2-M peut précipiter à ce niveau. Elle permet également d'avoir une idée approximative du titre de cette fraction en concrétisant son étendue.

Le temps de révélation peut être réduit à 24 heures, à la température ordinaire du laboratoire.

4° *Lavage. Séchage. Coloration.*

Ces opérations sont identiques à celles utilisées pour le titrage. Ainsi, sur une même lame microscopique de format standard, seront groupées 15 analyses.

5° *Lecture des résultats.*

La présence d'un arc de précipitation quelle que soit son étendue, quelle que soit l'intensité de sa coloration, constitue un résultat positif et des examens complémentaires pourraient être faits. La suspicion d'une trypanosomiase — en particulier d'une forme jeune — sera d'autant plus forte que les arcs de précipitations seront plus marqués.

La figure 1 représente des microphotographies de lames obtenues avec cette technique lors d'une enquête systématique dans un village Sénoufo.

©Soc.pathol.
exo

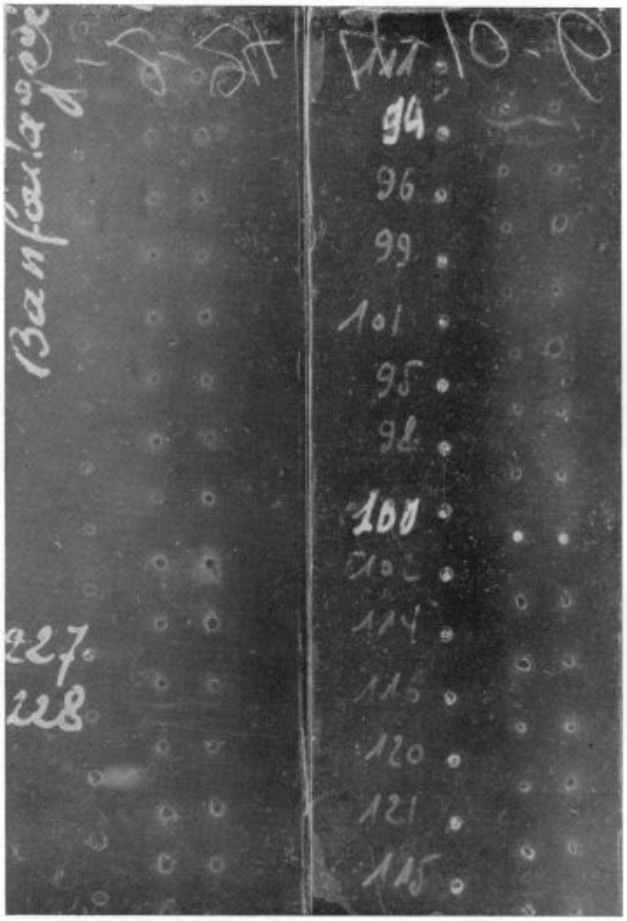


Fig. 1. — Recherche systématique d'une hyperbêta-2-macroglobulinémie. Les cas 228 et 94 sont fortement positifs. Le cas 100 est moyennement positif.

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

Conclusion

Cette méthode permet de déterminer rapidement, lors d'enquête systématique, les sujets porteurs d'une bêta-2-macroglobulinémie très souvent significative d'une trypanosomiase, dans nos régions. Cela revient à effectuer une présélection rationnelle des individus susceptibles d'héberger des trypanosomes. Le nombre des individus suspects étant réduit, les recherches parasitologiques, sérologiques et autres pourront être plus complètes et plus fouillées.

La méthode ne nécessite pas un personnel hautement spécialisé. Un bon technicien peut faire deux séances, soit 180 sérums, par jour.

Summary

A simplified technique for systematic demonstration of pathological β_2 macroglobulinemia in tropical regions.

Description of a rapid method for the demonstration of the presence or absence of the β_2M fraction in a given serum dilution, by means of immuno-electrophoresis.

Laboratoire de Biochimie de l'O. C. C. G. E., Centre Muraz, Bobo-Dioulasso.

Bibliographie

(1) Bentz (M.), Carrie (J.), Ducasse (R.), Macario (C.) et Perier (M.). — 9e Réunion de C. S. I. R. T., Conakry, août 1962, document (62), 49.

(2) Bentz (M.). — *Rev. Ét. Clin. et Biol. (à paraître).*

(3) Ducasse (R.), Carrie (J.), Macario (C.), Perier (M.) et Bentz (M.). — *En préparation.*

(4) Mattern (P.), Masseyeff (R.), Michel (R.) et Perreti (P.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 382-388.

(5) Nicoli (J.), Bergot (J.) et Demarchi (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 596-610.

©Soc.pathol.
exo

ACTIONS MOLLUSCICIDE ET PISCICIDE DU SEL CUPROSULFITIQUE DE CHEVREUL EN PROPHYLAXIE DES BILHARZIOSES

Par R. DESCHIENS, H. FLOCH et Y. LE CORROLLER (*)

Au cours des recherches que nous avons conduites sur les molluscicides électivement anti-mollusques (1) (2), nous avons attiré l'attention sur l'intérêt qui s'attachait au sel cuprosulfitique de Chevreul et à l'oxyde cuivreux dont l'action anti-mollusque s'exerce en épreuve standard à l'O. M. S. à la concentration de 1 à 2 p. p. m. (1 à 2 parties par million), alors qu'il faut atteindre une concentration de 90 p. p. m., soit 45 à 90 fois supérieure, pour tuer les poissons.

Considéré sous cet aspect, le sel cuprosulfitique apparait bien comme molluscicide électif susceptible d'être employé, en prophylaxie, chaque fois que les hôtes utiles du biotope aquatique doivent être ménagés. En dehors des sels cuprosulfitiques étudiés dans le présent mémoire, nous avons expérimenté, avec des résultats similaires, le cuivre Sandoz (oxyde cuivreux additionné d'un excipient à base de silicate), et le cuivreux 50 U. C. L. A. F. (mélange d'oxyde cuivreux et d'hydroxyde de cuivre additionné d'un excipient à base de silicate d'aluminium).

Dans les expériences que nous avons engagées, les mollusques soumis à l'action des sels de cuivre appartenaient aux espèces suivantes : *Bulinus contortus*, *Australorbis glabratus*, *Planorbis corneus*, *Limnea truncatula*, *Limnea stagnalis*. Les poissons éprouvés appartenaient aux genres et espèces suivants : *Carassius auratus*, le poisson rouge commun ; *Gasterosteus aculeatus*, l'épinoche à 3 épines ; *Lebistes reticulatus*, le « guppy » des aquariums ; *Tilapia nilotica*, poisson d'étang camerounais.

Les contrôles effectués sur les poissons sous revue ont été conduits suivant l'épreuve standard comparée, intéressant les divers hôtes du biotope aquatique, que nous avons décrits antérieurement (3) : épreuve de contact de 24 heures, 2 jours, 3 jours ; observation, après épreuve, pendant 48 heures, après transfert en eau de fontaine.

Le sel cuprosulfitique de Chevreul que nous avons surtout utilisé correspond à deux fabrications distinctes : 1° Un sel cuprosulfitique de fabrication française que nous désignons par l'indicatif C. U.

(*) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

2° Un sel cuprosulfitique de fabrication suisse que nous appelons C. Sp.

Le sel de Chevreul (C. U.) micronisé (fragments de 20 à 50 μ de diamètre) contient 50 0/0 de cuivre métallique et un excipient complémentaire neutre, non toxique (silice, carbonate de calcium).

La composition du second sel de Chevreul C. Sp. est analogue à celle du sel précédent, l'excipient comportant une proportion de 50 0/0 d'une poudre neutre à base de silicates, non toxique.

Nous insistons sur la nécessité de n'utiliser, dans les actions molluscicides par le sel de Chevreul, que des produits bien définis, en ce qui concerne même l'excipient, car celui-ci doit être toxicologiquement neutre pour les poissons et pour les hôtes utiles du biotope aquatique. Les expérimentateurs doivent être très attentifs à ce qu'il en soit ainsi.

Les deux composés que nous avons étudiés ont un pouvoir dispersif excellent, la poudre se répandant rapidement et de façon homogène dans tout le volume d'eau traité, exerçant ses effets toxiques et se sédimentant lentement, tout en gardant, dans l'eau, son activité anti-mollusque, variable d'ailleurs en la présence ou en l'absence de vase organique.

En ce qui concerne l'action piscicide du sel de Chevreul nous pensons utile de donner quelques précisions surtout à la suite d'une note récente de MM. H. S. Hopf et J. Duncan (4).

Dans nos nombreux essais au laboratoire les adultes de *Carassius auratus* ont résisté jusqu'à la concentration de 90 p. p. m., à 24 heures, 48 heures et 3 jours de contact (eau pH 6 à 9) après remise en eau saine (observations de 4 à 7 jours).

L'épreuve sur les *Lebistes reticulatus* ou guppies (10 adultes femelles d'une longueur moyenne « hors tout » de 28 mm. et 10 adultes mâles d'une longueur moyenne « hors tout » de 25 mm.) nous a donné des résultats identiques aux précédents. Quant aux alevins de ces « guppies » âgés de deux jours (longueur 5 à 6 mm.), ils ont très bien résisté jusqu'à la concentration de 60 p. p. m. à un contact de 48 heures.

Dans l'expérimentation de H. S. Hopf et J. Duncan relatée ci-dessus, concernant l'action piscicide du sel cuprosulfitique, les auteurs utilisant un échantillon de poudre contenant 50 0/0 de sel cuprosulfitique et 50 0/0 d'un excipient (non défini), ont noté, chez des exemplaires de guppies de 2 cm. *(Lebistes reticalatus)*, et pour une concentration de 6 p. p. m. de sel cuprosulfitique, les résultats suivants :

Pour un pH de 5,1 de l'eau, l'ionisation de l'oxyde cuivreux provenant du sel cuprosulfitique est rapide et toxique pour les « guppies »

©Soc.pathol.
exo

à la concentration de 6 p. p. m., en 24 heures. Pour un pH de 8,5 de l'eau, l'ionisation est lente et le sel cuprosulfitique n'exerce pas d'effets toxiques sur les poissons dans les mêmes conditions que précédemment.

Reprenant cette expérimentation après avoir eu des échanges de vue avec M. H. S. Hopf, nous avons observé que les guppies de 2 cm., qui sont adultes (8 exemplaires), ne subissaient pas d'effets toxiques (épreuve O. M. S. de 24 heures) de la part des échantillons de sel cuprosulfitique ou d'oxyde cuivreux que nous avons utilisés (produits U. C. L. A. F., produits Sandoz), à la concentration de 6 p. p. m. dans une eau à pH 5,2-5,5. En ce qui concerne les alevins de « guppies » mesurant 0,5 à 0,6 cm. (6 exemplaires), ils se sont montrés plus sensibles pour cette même concentration ; au pH de 5,2-5,5, 2 exemplaires sont morts dans un délai de 24 à 36 heures ; mais 4 n'ont pas été affectés. A la même concentration et pour des pH situés entre 6 et 8,5 les alevins ont bien résisté jusqu'à la concentration de 60 p. p. m.

Il convient d'ailleurs de remarquer que des alevins de « guppies » (5 à 6 mm.), placés dans une eau à pH 5,2 sans addition de sel cuprosulfitique meurent dans une proportion de 30 0/0, probablement du fait de l'acidité de l'eau.

Nous avons vérifié, d'autre part, que les mollusques vecteurs des bilharzioses, et en particulier *Bulinus contortus* et *Australorbis glabratus* meurent ou quittent l'eau lorsque son pH descend à 5 p. p. m. (5), ce qui, sur le plan pratique, conduit à penser que ces eaux acides ne sont pas à traiter, habituellement, dans la nature, par des molluscicides. Un autre versant pratique des confrontations molluscicide et piscicide du sel cuprosulfitique (et de l'oxyde cuivreux) consiste dans la nécessité de s'assurer que le produit utilisé à cette fin est une association de sel de cuivre pur et d'un excipient neutre toxicologiquement pour les poissons.

Le comportement de l' « épinoche à 3 épines » a été entre nos mains identique à celui du « poisson rouge ».

Nous ajouterons qu'un poisson des étangs de pisciculture au Cameroun, *Tilapia nilotica*, a été signalé par notre collègue, le docteur A. Gamet, Directeur de l'Institut Pasteur du Cameroun, comme non sensible au sel cuprosulfitique de Chevreul C. U. aux concentrations molluscicides de 5,7 et 10 p. p. m. de sel pur.

Le sel cuprosulfitique de Chevreul exerce une action molluscicide rémanente qui peut s'observer pendant plus d'un an, en aquarium conditionné, à la concentration de 10 p. p. m., mais qui, néanmoins, s'atténue peu à peu. Pour obtenir une action piscicide après 4 à 5 mois de conservation de sel de Chevreul en aquarium, nous avons pu voir

©Soc.pathol.
exo

qu'il fallait atteindre, au départ, une concentration de 150 p. p. m., au moins.

* * *

Il ressort des faits que nous avons exposés que le sel cuprosulfitique de Chevreul exerçant son action molluscicide à la concentration de 1 à 2 p. p. m. ne présente de toxicité pour les poissons *(Carassius auratus, Gasterosteus aculeatus, Lebistes reticulatus)* qu'à la concentration de 90 p. p. m. ; dans ces conditions, l'indice de sécurité $\left(\frac{\text{D. L. 100 poissons}}{\text{D. L. 100 mollusques}}\right)$ est de 45 à 90, ce qui laisse une marge considérable.

Le sel cuprosulfitique de Chevreul et l'oxyde cuivreux apparaissent bien comme des molluscicides sélectifs, de nature à être utilisés dans la prophylaxie des bilharzioses lorsque la faune utile du biotope — les poissons, en particulier — doit être respectée, ce qui est le cas dans les étangs de pisciculture des régions chaudes et tropicales.

Summary

Molluscicid and piscicid activity of Chevreul's cuprosulfitic salt in bilharziosis prophylaxis.

On the field, Chevreul's salt, producing copper oxide, destroys molluscs vectors of bilharzioses when used at a concentration of 2 p. p. m. For fish, this compound is toxic only at a concentration of 90 p. p. m. (i. e. ninetyfold), which affords a large safety factor. The fish tested were the common gold fish, the three stickleback, the aquarium guppy, and the Cameroun pond fish. The authors point out the fact that excipients of cuprosulfitic salts used for prophylaxis should never possess any toxicity for fish. This point is important when bilharziosis carried out in fish containing waters.

Institut Pasteur
Service de Parasitologie.

Bibliographie

(1) Deschiens (R.), Le Corroller (Y.), Pastac (I.) et Pastac (S.). — Utilisation du protoxyde de cuivre comme molluscicide sélectif en prophylaxie des bilharzioses. *C. R. Acad. Sci.*, 1961, **252**, 4221-4222.

(2) Deschiens (R.) et Floch (H.). — Le contrôle de l'activité des molluscicides chimiques, notamment du sel cuprosulfitique de Chevreul. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 300-307.

©Soc.pathol.
exo

(3) Floch (H.), Deschiens (R.) et Le Corroller (Y.). — Sur les propriétés molluscicides du sel cuprosulfitique de Chevreul en prophylaxie des bilharzioses. *Bull. Soc. Path. exot.*

(4) Hopf (H. S.) et Duncan (J.). — Summary of work to date on stabilized Chevreul Salt. *Report W. H. O. Inf. Mal.*, 10-18 janvier 1963.

(5) Deschiens (R.). — Incidence de la minéralisation de l'eau sur les mollusques vecteurs des bilharzioses. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 915-929.

UN TRÉMATODE PEU CONNU PARASITE DU CÆCUM DE PRIMATE CATARRHINIEN CYNOMORPHE DU VIETNAM

Par R. Ph. DOLLFUS (*)

En 1908, le docteur Fernand Noc, médecin des troupes coloniales, disséquant un *Macacus cynomolgus* (L., 1758), a récolté 424 individus d'un Paramphistome dans le cæcum ; il les envoya à Théodore Barrois, professeur de parasitologie à la Faculté de Médecine de Lille.

Sous le nom de « *Chiorchis Noci*, Nov. Sp. », une description — non accompagnée de figure — fut donnée de ce parasite par Th. Barrois (1908, p. 791-793), qui annonça la publication d'une étude détaillée ; celle-ci ne fut jamais publiée et Barrois s'abstint de dire dans quelle contrée Noc avait trouvé le Trématode en question. Toutefois, comme Noc était alors à Saigon, d'après les renseignements que j'ai pu recueillir, on est en droit de considérer la Cochinchine comme le lieu d'origine de ce Paramphistome.

De nombreuses publications relatent des récoltes d'helminthes chez des Macaques, mais aucune de celles que j'ai consultées ne concerne *Chiorchis Noci* Th. Barrois ; il a été vraisemblablement retrouvé, puisque des spécimens appartenant à l'Institut de Médecine Tropicale de Hambourg ont été communiqués à Karl-Erich Näsmark (1937, p. 564, pl. X, fig. 4-5), qui a donné la photographie de deux d'entre eux.

Cependant, Näsmark, dans sa monographie des Paramphistomes n'a donné aucun renseignement sur ce parasite ; le nom est seulement cité dans l'explication de la planche ; il n'en est pas ailleurs question dans le texte de l'ouvrage (**).

(*) Séance du 10 juillet 1963.

(**) Cependant Näsmark (1937, p. 438) renvoie aux deux figures de sa planche X à propos de l'habitus de la sous-famille *Watsoniinae* K. E. Näsmark, 1937 et cette sous-famille ne comprend pas le genre *Chiorchis* qu'il place dans la sous-famille *Cladorchiinae* Fischoeder, 1901, dont il a retiré *Watsonius*, qui y avait été placé par Stiles et Goldberger (1910, p. 212).

©Soc.pathol.
exo

Après celle de Fischoeder, antérieure à Barrois, d'autres monographies des Paramphistomes que celle de Näsmark ont été publiées ; elles sont postérieures à Barrois, en particulier : celles de Ch. W. Stiles et J. Goldberger (1910), Tamao Fukui (1929), P. A. Maplestone (1923), Lauro Travassos (1934) ; aucune ne mentionne ce parasite. Rarement son existence a été signalée dans quelques ouvrages de parasitologie ; il y est seulement cité (voir Ch. W. Stiles et A. Hassall 1929, p. 439, 526, 530 ; S. Yamaguti, 1958, p. 966).

Il est singulier qu'un parasite qui n'est probablement pas exceptionnel chez le macaque, animal de laboratoire, n'ait pas retenu l'attention des parasitologistes.

* * *

Lors de l'autopsie d'un *Macacus* (*) à Pnompenh (Cambodge), le Docteur Vétérinaire Bergeon a récemment trouvé, dans le cæcum quelques exemplaires d'un Paramphistome qui m'a été envoyé pour identification par le Dr. Yvonne Rouget-Campana. L'examen de ce matériel m'a montré qu'il s'agissait de *Chiorchis noci* Th. Barrois. Malheureusement, les spécimens récoltés par le Dr. Vét. Bergeon avaient été fixés trop tardivement et n'étaient pas très favorables à une étude anatomique. Le matériel original de F. Noc existant en bon état au laboratoire de parasitologie de la Faculté de Médecine de Lille, j'en ai obtenu communication, grâce à l'amabilité du Professeur Jean Biguet, que je suis heureux de pouvoir remercier ici.

Description. — Corps ovale-lancéolé, s'atténuant antérieurement en un court lobe céphalique, s'élargissant ensuite jusque dans sa partie moyenne, puis diminuant de largeur pour se terminer par un bord postérieur arrondi. La face ventrale est plate, sauf à l'extrémité postérieure acétabulaire, dont le bord se courbe vers la face ventrale. Les bords latéraux sont minces, presque aliformes, souvent ondulés et courbés vers la face ventrale. La face dorsale est fortement bombée-convexe. L'épaisseur augmente en direction postérieure, atteignant son maximum au niveau de l'acétabulum.

Les exemplaires conservés en alcool, après fixation au formol, mesurent, pour les plus petits, 4 × 3 mm., pour les autres 8,5-10 × 3,5-5 mm., mais après aplatissement *in vivo*, avant fixation, un grand exemplaire mesure 17 × 10 mm.

La cuticule est lisse, sauf au voisinage de la bouche et du pore

(*) Il y a quatre espèces de *Macacus*, dont l'une avec deux variétés, au Vietnam.

©Soc.pathol.
exo

génital, où elle présente de petites papilles coniques. La musculature du corps est très développée, surtout ventralement. L'acétabulum, profond, situé à l'extrémité postérieure du corps, a son ouverture à la face ventrale.

La bouche est terminale ; c'est l'ouverture directe du vestibule, plus ou moins cylindrique ou tronc-conique, de la cavité bucco-pharyngienne à épaisse paroi musculaire, dans le fond de laquelle s'ouvrent deux gros diverticules symétriques à épaisse paroi musculaire ; ces poches s'étendent sur une longueur un peu supérieure à celle du vestibule antérieur.

L'œsophage est environ 2 fois plus long que la distance entre l'extrémité antérieure du corps et l'extrémité postérieure des poches pharyngiennes. Le tiers proximal, environ, de l'œsophage présente un élargissement bulbiforme, qui est plutôt un épaississement de sa paroi musculaire, qu'un bulbe bien nettement individualisé.

Immédiatement après ce renflement, se trouve la bifurcation intestinale. Les deux branches s'écartent l'une de l'autre, dessinant un U ou un V renversé et s'étendent, sans ondulations, à peu près jusqu'à la mi-longueur du corps, ou un peu plus loin, mais elles n'atteignent généralement pas le niveau du bord postérieur du testicule postérieur.

Le pore génital est au centre d'une papille non saillante ou à peine saillante, située dans un cercle, qui n'est pas une ventouse génitale, au niveau où le lobe céphalique se termine et où la région antérieure du corps commence à s'élargir. Si le lobe céphalique est en rétraction (fig. 2), le pore génital se trouve au niveau du bord postérieur des poches œsophagiennes ; s'il est en extension (fig. 1), le pore est un peu en arrière.

Les testicules sont situés l'un devant l'autre, sans être en contact, dans l'espace intercæcal, sans dépasser, ou dépassant à peine, la terminaison des cæca ; leur forme est plus ou moins arrondie, les bords sont lobés. Les *vasa efferentia* se réunissent en un *vas deferens* un peu en arrière de la bifurcation intestinale. Le *vas deferens* devient presque tout de suite une vésicule séminale externe très sinueuse et renflée, qui aboutit à la poche du cirre, piriforme, s'ouvrant dans l'atrium génital.

L'ovaire, plutôt petit, globuleux, est situé un peu à gauche dans l'espace entre le testicule postérieur et l'acétabulum ; à son contact se trouve la glande de Mehlis où aboutissent les vitelloductes transverses et d'où partent le canal de Laurer et l'utérus. Le canal de Laurer s'ouvre assez loin en avant sur la ligne médio-dorsale, très en avant du pore excréteur, sans croiser le canal évacuateur de la vessie. Les vitellogènes sont constitués par de nombreux follicules plus ou moins arrondis (diamètre 81-106 μ) répandus entre le bord

©Soc.pathol.
exo

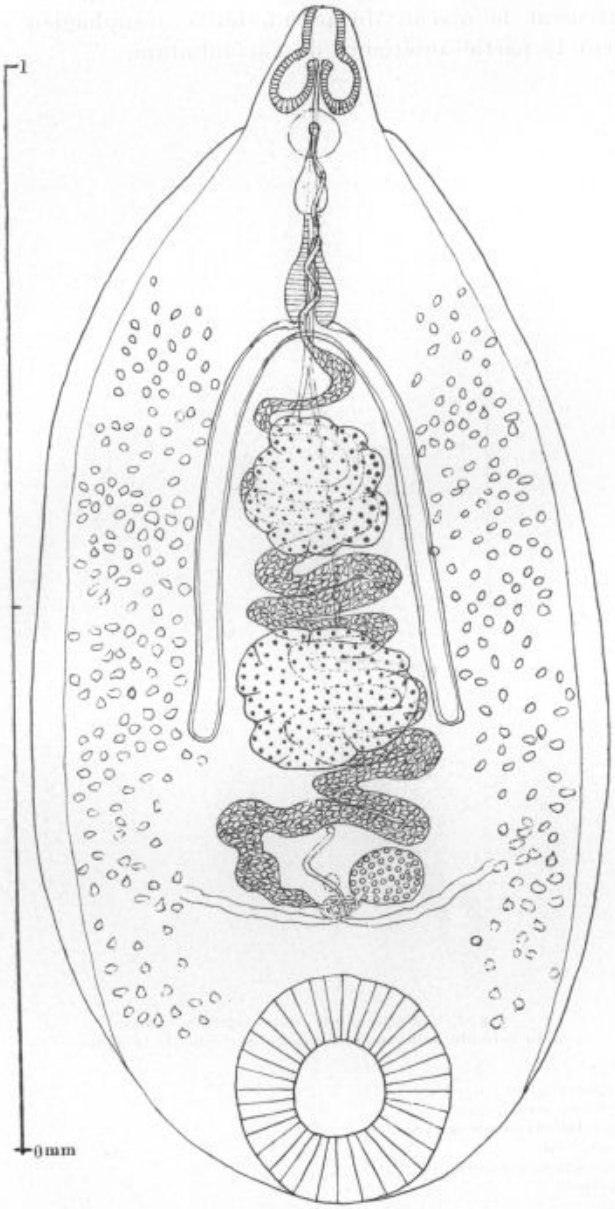


Fig. 1. — *Chiorchis (Prochiorchis) noci* Th. Barrois 1908, Syntype, du cæcum d'un *Macacus cynomolgus* (L. 1758), autopsié à Saigon par le Docteur Fernand Noc, en 1908.

Chez cet individu, le lobe céphalique est un peu en extension.

©Soc.pathol.
exo

externe des cæca et la bordure aliforme latérale du corps ; ils atteignent antérieurement le niveau du pseudo-bulbe œsophagien et postérieurement la partie antérieure de l'acétabulum.

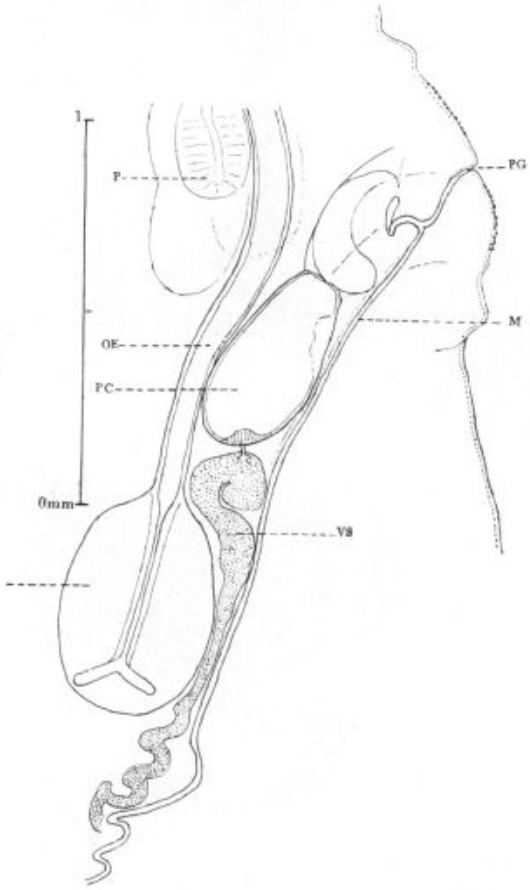


Fig. 2. — Partie d'une coupe sagittale épaisse d'un individu de même provenance que celui de la figure 1.

OE : œsophage,
P : poche pharyngienne droite,
B : pseudobulbe œsophagien,
PG : pore génital environné de papilles,
PC : poche du cirre,
VS : vésicule séminale externe,
M : métraterme.

L'utérus décrit des sinuosités ascendantes dorsalement aux testicules ; au niveau de la bifurcation intestinale il devient ventral

©Soc.pathol.
exo

et se continue en métraterme, ventralement à la vésicule séminale, qui le sépare du pseudo-bulbe œsophagien (fig. 2). Le métraterme suit ventralement la poche du cirre pour se terminer dans l'atrium génital où il est rejoint par le canal éjaculateur. Leur réunion forme le *ductus hermaphroditicus*, s'ouvrant au centre de la papille génitale.

Les œufs sont pourvus d'un petit opercule et mesurent, en général, 140-142,7 × 57,7-63 μ 2 ; j'ai aussi mesuré 137 × 70 μ.

Discussion. — Th. Barrois a placé son espèce nouvelle dans le genre *Chiorchis* F. Fischoeder 1901, de la sous-famille *Cladorchiinae*. La diagnose générique a été établie par F. Fischoeder (1901, p. 374 ; 1902, p. 43-44 ; 1903, p. 621) d'après une seule espèce : *Ch. fabaceus* (Diesing 1838) de l'intestin de *Trichecus manatus* L. 1758 (*) du Brésil et Fischoeder a considéré ce genre comme monotypique. Des espèces parasites de poissons sud-américains ont été ensuite attribuées à *Chiorchis*, mais H. W. Stunkard (1925, p. 1451-46 ; 1929, p. 255) a montré que cette attribution n'était pas à retenir et que *fabaceus* restait la seule espèce du genre (**).

Si l'on admet, avec Barrois, que l'espèce *noci* appartient à *Chiorchis*, il faut modifier la diagnose générique établie seulement d'après le générotype. Si l'on estime les différences entre *fabaceus* et *noci* trop importantes pour justifier leur appartenance à un même genre, il faut chercher si, dans le système des Paramphistomes, un autre genre peut convenir pour *noci*. De cette recherche, il résulte qu'aucune diagnose générique, même en dehors de la sous-famille *Cladorchiinae* F. Fischoeder 1901, ne peut s'appliquer exactement à *noci* et qu'il est nécessaire soit de modifier la définition de *Chiorchis*, soit de proposer un nouveau genre, distinct de *Chiorchis*, ou un nouveau sous-genre dans le genre *Chiorchis* modifié. Quelle solution adopter ? Dans de nombreux cas analogues, de difficultés d'attribution générique, les helminthologistes ont diversement considéré ce problème.

Rappelons que l'acception de *Chiorchis* fut beaucoup étendue par Tamao Fukui (1929, p. 326-328) qui y admit 3 sous-genres : *Chiorchis*, *Helostomatis* et *Microrchis* et par T. Southwell et A. Kirshner (1937, p. 237) qui mirent en synonymie de *Chiorchis* dix genres : *Microrchis* Daday 1907, *Hawkesius* Stiles et Goldberger 1910, *Schizamphistomum* A. Looss 1912, *Allassostoma* H. W. Stunkard 1917, *Schizam-*

(*) Diesting a désigné ce Sirénien sous le nom de *Trichecus exunguis* Natterer.

(**) Stunkard n'a pas discuté l'attribution à *Chiorchis* de l'espèce de Barrois et n'en a pas fait mention. On a trouvé *fabaceus* chez d'autres Siréniens. *Schizamphistoma manati* D. Sokoloff et Ed. Caballero, 1932, de *Trichecus latirostris* Harlan, 1823, du Mexique, est considéré comme synonyme.

©Soc.pathol.
exo

phistomoides H. W. Stunkard 1925, *Tugumaea* T. Fukui 1926, *Ophioxenos* Sumwalt 1926, *Dadaytrema* L. Travassos 1931, *Travassosina* Z. Vaz 1932, *Nematophila* L. Travassos 1934. La réunion à *Chiorchis* de tous ces genres pouvait permettre d'attribuer à *Chiorchis* des espèces qui en étaient anatomiquement éloignées ; c'est ainsi que St Prudhoe, employant *Chiorchis* dans l'acception de Southwell et Kirshner a pu y placer *Chiorchis burti* St Prudhoe (1944, p. 10-12, fig. 4), de *Rana hexadactyla* R. P. Lesson 1834, de Colombo (Ceylan), qui a le pore génital en arrière de la bifurcation intestinale. Pour l'espèce *burti*, le genre *Pseudochiorchis* a été créé par S. Yamaguti (1958, p. 377-378) avec une nouvelle sous-famille : *Pseudochiorchiina* S. Yamaguti 1958. Plusieurs autres espèces ont été retirées de *Chiorchis*, par exemple *Chiorchis pangasii* (G. A. Mac Callum 1905) T. Fukui 1929, parasite de Silure, qui a le pore génital immédiatement en arrière de la bifurcation intestinale est devenu *Maccallumia pangasii* (G. A. Mac Callum 1905) R. C. Chatterji 1938. C'est toujours une erreur de réunir dans un même genre des parasites d'homéothermes et des parasites de pécilothermes, aussi est-il compréhensible que Ed. Caballero n'ait pas voulu admettre dans *Chiorchis* une espèce ayant le pore génital un peu plus loin en arrière de la bifurcation intestinale et il a préféré créer un genre *Parachiorchis*, générotype *P. parviacetabulatus* Ed. Caballero 1943, parasite de Chélonien. De même, *Chiostichorchis* a été proposé par P. Artigas et G. Pacheco (1932, p. 110 diagnose) pour une espèce très voisine de *Chiorchis* : *Chiostichorchis myopotami* (Artigas et Pacheco 1932) parasite de *Myocastor coypus* (Molina 1782) ; le pore génital est au niveau de la bifurcation intestinale.

Ainsi, bien souvent, l'embarras est grand quand il s'agit d'attribuer à un genre précis une espèce de la sous-famille *Cladorchiinae* et l'on peut hésiter entre : proposer un nouveau genre (ou sous-genre) et étendre encore plus loin l'acception de *Chiorchis*. M. A. E. Ezzat (1945, p. 20) a préféré le second terme de cette alternative et a beaucoup étendu l'acception de *Chiorchis* ; il en a donné une nouvelle définition pour pouvoir y placer une espèce parasite d'Hippopotame, très éloignée de *Chiorchis sensu stricto*. Si l'on suivait cet exemple, le genre *Chiorchis* perdrait toute homogénéité.

Revenons donc à la diagnose originale de F. Fischoeder, comparons *fabaceus* (*) et *noci* et examinons l'importance des différences.

(*) Pour comparaison, j'ai eu à ma disposition des spécimens originaux récoltés au Brésil par Natterer.

©Soc.pathol.
exo

A part les caractères ci-dessous, tous les autres sont concordants.

	fabaceus	*noci*
Diverticules pharyngiens	petits	grands.
Cæca intestinaux	longs, atteignant les côtés de l'acétabulum	très courts, atteignant au plus le niveau du bord postérieur du testicule postérieur.
Pore génital	au niveau de la bifurcation intestinale, à l'extrémité postérieure de l'œsophage	au niveau du bord postérieur des diverticules pharyngiens au début de l'œsophage.
Testicules	à quatre branches	arrondis à bord lobé.
Œufs	150-156 × 83-90 µ	140-142,7 × 57,7-63,2 µ et 137 × 70 µ

J'estime ces différences trop peu importantes pour justifier un nouveau genre, mais suffisamment importantes (en particulier l'emplacement du pore génital) pour justifier un nouveau sous-genre. Je propose donc *Prochiorchis* n. s. g.

La définition de *Chiorchis* devient :

Cladorchiinae à corps étendu longitudinalement. Face ventrale plane ou presque plane, face dorsale bombée, bords latéraux aigus. Acétabulum complètement ventral. Musculature du corps très puissante. Cavité bucco-pharyngienne à forte musculature. Diverticules pharyngiens peu développés chez le générotype (sous-genre *Chiorchis*), très étendus et développés chez le sous-genre *Prochiorchis*. Œsophage plutôt long avec un élargissement bulbiforme musculaire de la paroi, immédiatement en avant de la bifurcation intestinale. Branches de l'intestin non sinueuses, longues chez le générotype, où elles atteignent le niveau du centre de l'acétabulum, très courtes chez *Prochiorchis*, où elles ne dépassent pas le testicule postérieur. Pore génital dépourvu de ventouse, situé au niveau de l'extrémité postérieure de l'œsophage ou de la bifurcation intestinale chez le générotype et au niveau de l'extrémité antérieure de l'œsophage chez *Prochiorchis*. Testicules intercæcaux en tandem, formés de 4 branches plus ou moins en croix chez le générotype, arrondis à bord ondulé ou un peu lobé chez *Prochiorchis*. Poche du cirre présente. Vitellogènes extracæcaux à follicules dispersés s'étendant depuis le niveau de l'œsophage jusqu'aux côtés de l'acétabulum. Ovaire petit, situé ventralement entre le testicule postérieur et le bord antérieur de l'acétabulum. Utérus à sinuosités intracæcales, dorsales à l'ovaire et aux testicules. Canal de Laurer s'ouvrant à peu près au niveau de l'ovaire, non croisé par le canal évacuateur de la vessie, qui s'ouvre plus antérieurement. Parasites intestinaux, principalement du cæcum,

©Soc.pathol.
exo

chez des homéothermes aquatiques (s. g. *Chiorchis*) ou terrestres (s. g. *Prochiorchis*).

Résumé. — En 1908, Théodore Barrois a décrit, sans en donner de figure, un Paramphistome du cæcum d'un *Macacus*, il l'a nommé *Chiorchis Noci*, dédiant l'espèce au Docteur Fernand Noc, qui l'avait découverte. Depuis lors, ce Trématode n'avait pas été retrouvé. J'ai reçu récemment des spécimens de cette espèce, récoltés chez un *Macacus* à Pnompenh (Cambodge). J'ai étudié ces spécimens comparativement à ceux décrits par Barrois ; j'ai donné une nouvelle description et 2 figures. J'ai conservé l'attribution au genre *Chiorchis*, mais j'ai proposé un nouveau sous-genre : *Prochiorchis*, pour tenir compte des différences anatomiques avec *Chiorchis sensu stricto*.

Ouvrages cités

Artigas (Paulo) et Pacheco (Genesio). — *Chiostichorchis myopotami* (Artigas e Pacheco, 1932), parasito do *Myocastor coipus*, *Chiostichorchis* n. gn. (Trematoda : Paramphistomidæ). *Revista de Biologia e Hygiene*, vol. III, fasc. 3/4, dez. 1932, p. 103-111, pl. V, fig. 1-3, pl. VI, fig. 4-7.

Barrois (Théodore). — Sur un Paramphistome nouveau (*Chiorchis Noci*, nov. sp.) parasite du cæcum du *Macacus cynomolgus*. *Comptes rendus séances Soc. Biologie*, Paris, t. LXIV, nº 16, 15 mai 1908, p. 791-793.

Caballero (Eduardo). — Trematodos de las Tortugas de Mexico. III. Descripcion de un nuevo genero de la subfamilia *Cladorchinæ* Fischoeder 1901, y redescripcion de *Dermatemytrema trifoliata* Price 1937. *Anales Instituto Biologia*, Mexico, t. XIV, nº 1, 1943, p. 161-172, fig. 1-5.

Ezzat (Mohamed Abd Elmoneim). — Helminth parasites of some Ungulates from the Giza Zoological Gardens, Egypt, with an appendix on some Nematodes from the African Rhinoceros. *Ministry of Agriculture, Egypt Technical and Scientific Service (Veterinary Section), Bull.*, nº 241, 1943, Cairo 1945, VI + 104 p., pl. I-LX, fig. 1-119.

Fischoeder (Franz). — Die Paramphistomiden der Säugethiere. *Zoolog. anzeiger*, Bd XXIV, Nr. 646, 24 juin 1901, p. 367-375.

Fischoeder (Franz). — Die Paramphistomiden der Säugetiere. Inaugural-Dissertation Doctorwürde Univ. Königsberg in Pr., 8 février 1902, 59 p., fig. 1-4.

Fischoeder (Franz). — Die Paramphistomiden der Säugethiere. *Zoolog. Jahrbücher*, Abth. *Systematik*, Bd XVII, Heft 4-6, 9 février 1903, p. 485-660, fig. texte A-Q, pl. XX-XXXI, fig. 1-104.

Fukui (Tamao). — Studies on Japanese Amphistomatous Parasites, with revision of the group. *Japan. Journ. Zoology*, v. II, nº 3, 20 août 1929, p. 219-351, fig. 1A-45N.

Maplestome (Philip, Alan). — A revision of the Amphistomata of Mammals. *Ann. trop. Medicine and Parasitology*, v. XVII, nº 2, 12 juillet 1923, p. 113-212, fig.-texte 1-32, pl. V-VIII.

©Soc.pathol.
exo

NÄSMARK (KARL-ERIK). — A revision of the Trematode family Paramphistomidæ. *Zoologiska Bidrag fran Uppsala*, Band 16, 4 décembre 1937, p. 301-566, fig. 1-104, p. I-XIII.

PRUDHOE (STEPHEN). — On some Trematodes from Ceylan. *Annals and Mag. Nat. Hist.*, sér. 11, vol. XI, janvier 1944, p. 1-13, fig. 1-4.

SOUTHWELL (THOMAS) et KIRSHNER (A.). — A description of a new species of Amphistome, *Chiorchis purvisi*, with notes on the classification of the genera within the group. *Annals Tropical Medicine and Parasitol.*, v. XXXI, nº 2, 18 juillet 1937, p. 215-244, fig. 1-5.

STILES (CH. WARDELL) et HASSALL (ALBERT). — Key-catalogue of parasites reported for Primates (Monkeys and Lemurs) with their possible public health importance. And a Key-catalogue of Primates for which parasites are reported by C. W. STILES and Mabelle Orleman Nolan. *Hygienic Laboratory Bulletin*, nº 152, november 1929, Washington, p. 409-601.

STUNKARD (HORACE W.). — The present status of the Amphistome problem. *Parasitology*, vol. XVII, nº 2, 18 mai 1925, p. 137-148.

STUNKARD (HORACE W.). — The parasitic worms collected by the american museum of natural history expedition to the Belgian Congo 1909-1914. Part I. Trematoda. *Bull. American Museum Nat. Hist.*, vol. LVIII, art. VI, 15 avril 1929, p. 233-289, fig. 1-37.

TRAVASSOS (LAURO). — Synopse dos Paramphistomoidea. *Memor. Inst. Oswaldo Cruz*, t. XXIX, fasc. 1, novembre 1934, p. 19-178, fig. 1-86.

YAMAGUTI (SATYU). — Systema helminthum. Vol. I. The Digenetic Trematodes of Vertebrates. XI + 157 p., pl. I-CV, fig. 1-1283.

Laboratoire d'Helminthologie
Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

TRAITEMENT DU TÆNIASIS A *T. SAGINATA* PAR LE NICLOSAMIDE (*) : 5-CHLORO-N-(2-CHLORO-4-NITROPHÉNYL) SALICYLAMIDE

Par JEAN SCHNEIDER (**)

Des divers tænias parasites de l'homme, *T. saginata* est celui qui fait l'objet essentiel des préoccupations du médecin praticien en France ; la recrudescence actuelle de l'infestation humaine a justifié, au cours de ces dernières années, la recherche de médicaments nouveaux, plus actifs et mieux tolérés que les produits utilisés jusqu'à présent.

Depuis longtemps, nous nous sommes intéressés à cette question

(*) Niclosamide : nom commun proposé pour le Yomesan (nom déposé Bayer) ou 10768 RP.

(**) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

et avons, tour à tour, employé les médicaments classiques : extraits éthérés de fougère mâle (administrés sous forme de capsules ou par tubage), semences de courges, sels d'étain, association pyréthrine/sels d'étain, mépacrine (Quinacrine)...

Ces médicaments ont tous une indéniable activité mais celle-ci est insuffisante car, à l'exception de la mépacrine (Quinacrine) — avec laquelle nous avons obtenu une forte proportion de succès mais souvent au prix d'une mauvaise tolérance — les autres ne nous ont permis de guérir au mieux que 50 à 60 0/0 des malades en une cure.

En 1958, nous avons rapporté des essais de traitement du tæniasis à *T. saginata* par un nouveau médicament : le Dichlorophen (6). Celui-ci nous a permis d'améliorer nos statistiques, les pourcentages de guérisons contrôlées étant respectivement de 77,4 0/0 chez les malades non encore traités par d'autres médicaments et de 60 0/0 chez les malades dont le tænia avait résisté à d'autres thérapeutiques.

Le Dichlorophen, produit plus actif que ses prédécesseurs, a le léger inconvénient de provoquer une diarrhée parfois durable ; dans quelques cas, nous avons signalé une asthénie post-thérapeutique et, une fois, un rash scarlatiniforme. Mais, surtout, la proportion de succès obtenus après une seule cure est encore insuffisante, ceci même lorsque le traitement est poursuivi pendant trois jours de suite.

Les imperfections de la thérapeutique existante nous ont donc encouragé à poursuivre nos essais et c'est ainsi que nous avons été amené à expérimenter un produit nouveau : le niclosamide.

Celui-ci a été introduit dans la pharmacopée par des travaux effectués en Allemagne : c'est Gonnert (1) qui, le premier, au laboratoire, a démontré son activité sur *H. diminuta*. Une étude de la toxicité du produit, faite par Hecht (2) a permis de constater la quasi-atoxicité de ce médicament.

Ce dernier a ensuite été étudié dans le traitement du tæniasis chez l'homme, études qui ont fait l'objet de plusieurs publications toutes très favorables parmi lesquelles nous citerons les premières : celles de Knorr (4), de Krall (5), d'Hoffmann (3) et de Tietze (7).

Ces auteurs ont utilisé une posologie comportant l'administration, chez un malade à jeun depuis 12 à 15 heures, d'une première dose de 1 g., suivie, une heure plus tard, d'une deuxième dose identique ; après quoi, le malade est laissé à jeun 3 heures encore, puis reçoit une purgation saline.

Les premières publications ne font état que de succès mais dans nombre de ces cas le scolex n'a pas été retrouvé et la durée d'observation est insuffisante pour permettre d'affirmer la guérison définitive.

©Soc.pathol.
exo

Nos essais personnels ont commencé au mois de novembre 1960, mais nous avons attendu jusqu'à présent (juillet 1963) pour en rapporter les résultats car il nous a fallu préciser la posologie et multiplier les observations pour arriver aux conclusions que nous allons maintenant exposer.

Près de 300 malades ont été traités selon nos directives, mais, parmi eux, 178 seulement l'ont été sous notre contrôle personnel et ce sont ces seuls cas dont nous ferons état ici.

Nos résultats actuels ont été acquis après une série d'essais effectués en 4 étapes :

— *1re série de traitement :*

Nous avons ici, administré le médicament à 31 porteurs de *T. saginata*, en suivant strictement les indications relevées dans la littérature et que nous avons indiquées ci-dessus. Nos résultats furent loin d'être satisfaisants :

Sur les 31 malades traités, nous n'avons enregistré que *6 succès* indiscutables : dans 1 cas l'expulsion du scolex fut constatée ; dans les 5 autres la guérison fut confirmée par une observation de plus de quatre mois sans rechute.

Sur les 25 restants, il en est 15 qui n'ont pu être contrôlés avec un recul suffisant et, pour ceux-là, nous restons dans l'incertitude quant au résultat final ; par contre, nous sommes certain que pour les 10 autres malades de cette série le traitement a échoué car, après une période de quelques semaines d'accalmie, ils ont recommencé à rejeter des anneaux et il a fallu les traiter à nouveau.

Cette première série d'essais, décevante dans ses résultats, nous a cependant permis de confirmer la remarquable tolérance du médicament, *aucun de nos malades n'ayant présenté le moindre trouble.*

— *2e série de traitement :*

En raison de l'excellente tolérance de cet anthelminthique et vu la médiocrité des résultats enregistrés au cours de la première série de traitement, nous avons augmenté les doses et avons prescrit la prise de 1 g. 50 (au lieu de 1 g.) répétée, comme précédemment, 1 heure plus tard.

31 malades ont été ainsi traités : la tolérance a toujours été excellente et les résultats thérapeutiques un peu meilleurs puisque nous avons obtenu *14 guérisons*, dont 3 avec constatation de l'expulsion du scolex et 11 confirmées par une observation sans rechute de de plus de 4 mois.

Dans cette série, 5 malades n'ont pu être contrôlés avec un recul suffisant ; quant aux 12 autres, ce sont des échecs, confirmés par la reprise, après quelques semaines, de l'élimination d'anneaux.

©Soc.pathol.
exo

— *3e série de traitement :*

Pour essayer d'améliorer ces résultats, nous avons, dans un troisième temps, modifié encore la posologie en augmentant la dose totale de médicament et nous avons ainsi traité 16 malades en leur administrant, pendant 3 jours consécutifs, les doses quotidiennes suivantes :

au réveil, à jeun, 2 g., puis, 1 heure plus tard, 1 g., soit 3 g.

La proportion des succès a été une fois de plus améliorée : sur 16 cas nous avons enregistré *11 guérisons*, dont une avec expulsion du scolex et 10 confirmées par plus de 4 mois d'observation sans rechute ; cependant, il y eut encore 5 échecs.

Ainsi, dans ces trois premières séries de traitement, et quelle que soit la posologie employée, sur un total de *78 malades*, nous n'avons constaté que *31 guérisons* ; 20 malades n'ont pu être contrôlés et il y eut *27 échecs* vérifiés.

Malgré la remarquable tolérance du médicament, nous n'aurions certainement pas poursuivi nos essais si nous n'avions acquis une notion nouvelle qui nous a conduits à modifier le mode d'administration du médicament :

Nous avons appris en effet que des expérimentateurs d'Outre-Rhin, après avoir conseillé indifféremment l'absorption de comprimés entiers ou leur absorption après mastication, avaient constaté que le fait de mâcher les comprimés et d'absorber le produit de la mastication avec une minime quantité d'eau avait permis d'obtenir de meilleurs résultats. Ceci s'explique très simplement lorsque l'on sait qu'il est nécessaire, pour obtenir un résultat satisfaisant, que le produit arrive, sous une forme pulvérulente très fine, à concentration utile dans le duodénum, ce qui est obtenu lorsque la préparation pharmaceutique des comprimés permet une mise en suspension de très fines particules. Malgré cela, la rapidité du transit gastrique peut être telle que le délitement des comprimés dans l'estomac est incomplet et que l'émulsion risque de se faire au-delà de l'objectif (scolex qui, on le sait, est très haut situé dans le grêle). C'est à cet inconvénient que la mastication préalable des comprimés permet de remédier ; le fait d'absorber le broyat avec un minimum d'eau laisse le produit arriver à forte concentration au contact de ce scolex.

— *4e série de traitement :*

Tenant compte de ces notions nouvelles, nous avons entrepris une autre série d'essais, en opérant de la façon suivante :

Les 100 malades de cette série ont été traités en 1 jour ; nous leur

©Soc.pathol.
exo

avons fait mâcher devant nous les comprimés et nous leur avons ensuite fait avaler le broyat avec une très petite quantité d'eau, la dose administrée étant chaque fois — sauf le cas particulier de très jeunes enfants — de 1 g. à la 1re prise, administrée le matin à jeun après un repas très léger la veille et à nouveau de 1 g. 1 heure plus tard (soit 2 comprimés à 0 g. 50 à chaque prise).

Contrôle de l'activité.

Chaque fois que cela a été possible, c'est-à-dire dans plus de 80 0/0 des cas, les malades ont été hospitalisés afin que le tænia puisse être examiné après expulsion, en vue de la recherche du scolex.

Dans les autres cas, les malades nous ont apporté le tænia après expulsion.

Lorsque le scolex n'a pas été retrouvé, les malades ont été mis en observation et ont été contrôlés 4 mois au moins après le traitement, ce contrôle permettant d'affirmer la guérison par l'absence de rechute après cette période d'observation.

Résultats.

Pour donner une idée d'ensemble des résultats obtenus, nous avons rassemblé, dans un tableau annexé à la présente communication, le résumé des observations, où nous avons indiqué les traitements antérieurs — lorsqu'il y en avait eu — et les résultats observés. Nous n'avons pas eu, pour cette série d'observations, à faire état d'accidents : en effet, *dans tous les cas, la tolérance a été absolument remarquable* ; à la différence de ce qu'on observe avec n'importe quel autre médicament actif, aucun malade n'a présenté le moindre trouble lié à la prise du médicament.

1° *Action immédiate :* Dans les 100 cas rapportés, le résultat immédiat a été favorable et l'on a assisté à l'arrêt de l'élimination des anneaux.

2° *Action définitive. Pourcentage de guérisons :* Sur les 100 malades traités, il en est 19 pour lesquels le recul d'observation est encore insuffisant, allant de 3 mois 1/2 à 1 mois ; néanmoins, sur ces 19 cas, il y a 3 guérisons acquises (obs. nos 84, 95 et 96) par la constatation de l'expulsion du scolex. Sur les 81 malades restants, traités depuis plus de 4 mois, il n'en est que 4 que nous n'avons pu contrôler, pour des raisons diverses (éloignement de Paris, départ hors de France...) et dont nous ne pouvons tenir compte jusqu'à nouvel ordre dans notre statistique.

©Soc.pathol.
exo

NICLOSAMIDE

4e série d'essais

(Janvier 1962-Mai 1963)

N° observation	Nom	Age	Sexe	Échecs de traitements antérieurs par :	Guérisons			Échecs
					Constatation de l'expulsion du scolex	Guérison confirmée par une observation de 4 mois minimum	Guérison apparente mais délai d'observation insuffisant	
1	G. C.	18	M	Étain Fougère mâle		+		
2	M. C.	59	F	Non traitée		+		
3	F. A.	52	M	Non traité		+		
4	D. F.	7	F	Non traitée		+		
5	M. V.	34	F	Étain Fougère mâle 2 cures		+		
6	L. Q.	40	F	Graines de courges	+			
7	B. J. L.	43	M	Fougère mâle		+		
8	G. D.	29	M	Fougère mâle Étain	+			
9	G. A.	16	M	Non traité		+		
10	F. E. O.	52	M	Yomesan 2 cures 1re et 2e séries		+		
11	R. P.	54	M	Étain 2 cures Fougère mâle 2 cures		+		
12	B. G.	58	F	Non traitée	+			
13	C. P.	7	M	Non traité		+		
14	M. S.	47	F	Acridine		+		
15	S. D.	60	F	Non traitée		+		
16	M. L.	49	F	Non traitée	+			
17	L. M.	29	F	Fougère mâle		+		
18	C. J.	45	M	Yomesan 1re série	+			
19	Z. J.	24	F	Non traitée		+		

©Soc.pathol.
exo

N° observation	Nom	Age	Sexe	Échecs de traitements antérieurs par :	Guérisons			Échecs
					Constatation de l'expulsion du scolex	Guérison confirmée par une observation de 4 mois minimum	Guérison apparente mais délai d'observation insuffisant	
20	B. A.	2 ½	F	Non traitée		+		
21	D. C.	34	M	Non traité		+		
22	M. R.	22	F	Non traitée	+			
23	R. J.	50	F	Non traitée		+		
24	C. M.	16	F	Non traitée	+			
25	C. M.	24	F	Étain 2 cures	+			
26	B. R.	29	F	Étain 2 cures Fougère mâle		+		
27	B. M. T.	33	F	Étain 2 cures		+		
28	L. F.	61	M	Non traité		+		
29	A. Y.	44	M	Sel d'étain Yomesan 2e série		+		
30	T. S.	50	M	Yomesan 1re série		+		
31	H. A.	24	M	Fougère mâle 2 cures Étain 2 cures Yomesan 3e série				+
32	C. R.	38	M	Fougère mâle 2 tubages		+		
33	C. L.	54	F	Étain 2 cures	+			
34	B. A.	56	M	Fougère mâle 2 cures Étain 2 cures		+		
35	R. B.	40	F	Sel d'étain	+			
36	A. A.	38	M	Fougère mâle		+		
37	R. J.	27	F	Fougère mâle Sel d'étain		+		
38	B. P.	17	M	Non traité		+		
39	B. L.	51	F	Fougère mâle Étain 2 cures		+		
40	F. J.	30	M	Fougère mâle Étain		+		
41	D. S.	8 ½	M	Fougère mâle Étain Dichlorophen		+		

©Soc.pathol.
exo

N° observation	Nom	Age	Sexe	Échecs de traitements antérieurs par :	Guérisons			Échecs
					Constatation de l'expulsion du scolex	Guérison confirmée par une observation de 4 mois minimum	Guérison apparente mais délai d'observation insuffisant	
42	C. R.	41	M	Étain 3 cures		+		
43	C. J.	26	M	Fougère mâle 2 cures Étain 2 cures		+		
44	B. G.	41	M	Fougère mâle Étain	+			
45	P. M.	60	M	Étain 2 cures		+		
46	W. M.	62	M	Sel d'étain		+		
47	B. Y.	36	F	Étain 2 cures Fougère mâle		+		
48	L. W.	58	M	Non traité		+		
49	L. A.	8 ½	F	Non traitée		+		
50	H. V.	63	F	Fougère mâle 2 tubages Étain 2 cures		+		
51	B. S.	49	F	Fougère mâle		+		
52	Z. M.	32	M	Non traité		+		
53	L. P.	52	M	Yomesan 1re série		+		
54	D. C.	16	F	Étain 2 cures		+		
55	S. H.	28	F	Non traitée		+		
56	M. H.	43	F	Non traitée		+		
57	D. O.	42	F	Non traitée		+		
58	L. P.	42	M	Sel d'étain		+		
59	A. J.	11	M	Étain 2 cures		+		
60	A. M. M.	6	M	Non traité		+		
61	C. M.	70	F	Non traitée		+		
62	A. M.	30	M	Étain 2 cures		+		
63	C. A.	60	M	Sel d'étain	+			
64	L. A.	32	F	Sel d'étain		+		
65	L. R.	46	M	Fougère mâle Étain 2 cures		+		

©Soc.pathol.
exo

N° observation	Nom	Age	Sexe	Échecs de traitements antérieurs par :	Guérisons			Échecs
					Constatation de l'expulsion du scolex	Guérison confirmée par une observation de 4 mois minimum	Guérison apparente mais délai d'observation insuffisant	
66	P. P.	43	M	Non traité		+		
67	R. J.	52	M	Yomesan 1re série		+		
68	L. L.	57	F	Non traitée		+		
69	C. G.	13	M	Sel d'étain Fougère mâle Graines de courges Acridine	+			
70	V. A.	17	F	Non traitée		+		
71	J. M.	32	M	Sel d'étain			+	
72	C. Y.	49	F	Étain 4 cures		+		
73	B. H.	9	M	Fougère mâle Dichlorophen		+		
74	M. J.	32	M	Fougère mâle Étain			+	
75	T. Y.	50	F	Non traitée		+		
76	L. R.	64	M	Étain 2 cures		+		
77	E. L.	8	F	Non traitée			+	
78	B. M.	33	F	Non traitée			+	
79	M. F.	43	M	Non traité	+			
80	F. R.	60	M	Étain 2 cures Graines de courges Yomesan 1re série		+		
81	L. R.	19	F	Non traitée		+		
82	M. M.	46	F	Non traitée			+ 3 mois ½	
83	D. C.	11	F	Étain 3 cures Graines de courges 2 cures Dichlorophen 2 cures			+ 3 mois ½	
84	D. M.	28	M	Non traité	+			
85	B. J.	34	M	Non traité			+ 3 mois	
86	M. M.	30	F	Non traitée			+ 2 mois ½	
87	A. P.	23	M	Non traité			+ 2 mois	

©Soc.pathol.
exo

N° observation	Nom	Age	Sexe	Échecs de traitements antérieurs par :	Guérisons			Échecs
					Constatation de l'expulsion du scolex	Guérison confirmée par une observation de 4 mois minimum	Guérison apparente mais délai d'observation insuffisant	
88	L. R.	46	M	Fougère mâle 2 cures Étain 3 cures			+ 2 mois	
89	C. J.	25	F	Fougère mâle			+ 2 mois	
90	T. J.	51	M	Non traité			+ 2 mois	
91	D. P.	48	F	Fougère mâle			+ 2 mois	
92	M. P.	36	M	Non traité			+ 2 mois	
93	A. J.	22	M	Fougère mâle 2 cures			+ 6 sem.	
94	Q. O.	27	F	Fougère mâle			+ 6 sem.	
95	P. F.	5	M	Non traité	+			
96	T. J.	12	M	Non traité	+			
97	C. E.	30	F	Non traitée			+ 1 mois	
98	V. S.	40	F	Non traitée			+ 1 mois	
99	P. B.	42	F	Dichlorophen			+ 1 mois	
100	A. M.	52	F	Non traitée			+ 1 mois	

Il y a donc, dans cette série, 77 malades pour lesquels nous avons un recul d'observation de plus de 4 mois ; sur ces 77 cas, nous n'avons observé qu'un seul échec (obs. n° 31) : il s'agit d'un homme âgé de 24 ans, porteur de tænia depuis de nombreuses années puisque, depuis 1958, il a déjà subi une dizaine de traitements (fougère mâle, 2 cures ; sels d'étain, 2 cures ; sel d'acridine, 1 cure ; niclosamide (2e série), 1 cure). Ce malade, chez qui une nouvelle cure de niclosamide eut une action immédiate favorable, nous a informé que, deux mois après le traitement, il avait recommencé à émettre des anneaux ; il devait revenir nous voir pour un nouveau traitement, mais nous ne l'avons pas encore revu, ce qui fait que nous n'avons pu authentifier personnellement cet *unique échec.*

Les 76 autres cas sont des *succès*, qui se répartissent ainsi :

— 14 guérisons confirmées immédiatement par la constatation de l'expulsion du scolex (obs. nos 6, 8, 12, 16, 18, 22, 24, 25, 33, 35, 44, 63, 69 et 79) ;

©Soc.pathol.
exo

— 62 guérisons définitives, confirmées par l'absence de rechute après une période de plus de 4 mois d'observation.

Ces résultats sont particulièrement remarquables, d'autant plus que nous tenons à souligner que, sur les 100 malades traités dans cette série, *56 avaient été des échecs de traitements antérieurs* faisant appel à des médicaments éprouvés tels que : fougère mâle, sels d'étain...

La proportion de succès enregistrés : 76 sur 77 malades contrôlés avec un recul suffisant, correspond à un pourcentage de *98,7 0/0*, chiffre jamais atteint — et de loin ! — dans aucune de nos statistiques antérieures.

Ce résultat, associé à la notion de la remarquable tolérance du médicament, nous amène à conclure que, à l'heure actuelle, le niclosamide est le meilleur médicament utilisable pour le traitement du taeniasis à *T. saginata* de l'homme.

Chaire de Pathologie Exotique de la Faculté de Médecine de Paris et Consultation de Médecine Tropicale et Parasitaire de l'Hôpital Claude-Bernard, Paris.

Bibliographie

(1) Gonnert (R.) et Schraufstatter (E.). — *Arzneim-Forsch.*, 1960, **10**, 881.
(2) Hecht (G.) et Gloxhuber (C. H.). — *Arzneim-Forsch.*, 1960, **10**, 884.
(3) Hoffmann (O. von). — *Med. und Ernährung*, 1961, **2**, 9, 205.
(4) Knorr (R.). — *Medizin. Klinik.*, 1960, **55**, 43, 1937.
(5) Krall (F.). — *Medizin. Klinik.*, 1960, **55**, 43, 1951.
(6) Schneider (J.). — *Thérapie*, 1959, XIV, 63.
(7) Tietze (A.). — *Med. Welt.*, 1960, **38**, 1995.

TRAITEMENT DU TÆNIASIS A *T. SAGINATA* PAR LE N-(2'-CHLORO-4'-NITROPHÉNYL)-CHLORO-SALICYLAMIDE

Par J. LAPIERRE (*)

La longue liste des thérapeutiques et méthodes proposées au clinicien pour la cure du tæniasis suffit à elle seule à prouver que le médicament parfait n'est pas encore en notre possession. Certes, des progrès ont été faits durant ces dernières années mais les recherches

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

ont continué dans le but de découvrir un produit permettant de réaliser un traitement ambulatoire simple, sûr et inoffensif.

En 1960, la lecture de publications allemandes concernant les effets très favorables d'un nouveau ténifuge, le N-(2'-chloro-4'-nitro-phényl)-5-chloro-salicylamide, nous avait incité à nous procurer ce produit pour l'expérimenter personnellement dans le cas de la seule espèce du *Taenia saginata*, de loin la plus fréquemment rencontrée en France (*).

Le N-(2'-chloro-4'-nitro-phényl)-5-chloro-salicylamide se présente sous la forme d'une poudre blanc jaunâtre, insipide et inodore, insoluble dans l'eau et n'irritant pas la muqueuse gastrique ni celle de l'intestin. Il est présenté en plaquettes de 4 comprimés à 0 g. 50 de principe actif dont le goût a été amélioré par l'addition de 0 mg. 5 de sulfimide sodique d'acide *o*-benzoïque et d'un arôme de vanille afin d'en permettre l'ingestion agréable même aux enfants.

La technique de cure recommandée est la suivante :

Dès l'après-midi du jour précédent la cure, les malades doivent observer une diète liquidienne (jus de fruits, lait, etc.).

Dans la soirée, un laxatif est prescrit aux sujets constipés afin d'évacuer l'intestin. Le lendemain matin à jeun, 2 comprimés (1 g.), sont avalés entiers ou de préférence mâchés avec de l'eau. Une heure plus tard, les deux autres comprimés sont ingérés de façon identique. En ce qui concerne la posologie infantile, elle est la suivante : pour les enfants de plus de 8 ans, la posologie est identique à celle de l'adulte ; les enfants de 2 à 8 ans reçoivent la moitié de la dose et ceux de moins de deux ans, le quart de la dose des adultes. Le premier repas est permis deux heures après la prise de la seconde dose de comprimés. La cure peut être ainsi terminée. Dans les deux jours qui suivent, le ténia décomposé par les sucs intestinaux est éliminé dans les selles par fragments plus ou moins digérés.

Cependant, pour assurer une évacuation plus prompte du ver, il y a intérêt à prescrire avant le premier repas un purgatif drastique. Bien que cette purge ne soit pas indispensable, elle est néanmoins conseillée non seulement pour des raisons psychologiques (satisfaction du malade de constater l'élimination du ver, objet de répulsion) mais aussi parce qu'elle permet une recherche du scolex, assurant immédiatement dans le cas où il est retrouvé, le succès du traitement. Dans le cas contraire, un recul de 3 à 4 mois est nécessaire au contrôle de la guérison.

(*) Nous tenons à remercier ici les Laboratoires Bayer, qui ont mis à notre disposition gracieusement 60 paquets de Cestocide Bayer 2353 : Yomesane, nom déposé ou Niclosamide, nom commun proposé.

©Soc.pathol.
exo

Notre expérimentation qui a commencé en septembre 1961 a porté sur 64 cas, dont 53 cas seulement ont pu être suivis, les autres n'ayant pas donné de nouvelles. Quand le scolex n'a pas été retrouvé ou recherché, nous avons décidé d'adopter un délai de 5 mois comme test de guérison.

Chez 7 malades, le recul n'étant pas suffisant, c'est finalement sur un total de 46 cas que l'interprétation des résultats a pu porter.

Douze malades ont été hospitalisés (*), ils ont subi une préparation diététique et reçu une purgation qui a permis la recherche du scolex sur le ver expulsé.

Les 41 autres, traités en ville, ont suivi la cure suivant des modalités différentes.

Au total des 46 cas interprétables :

— 16 malades ont respecté plus ou moins la diète liquidienne la veille du traitement mais n'ont pas pris de purgatif ;

— 30 ont suivi une technique de cure précise comportant diète préalable et purgation.

La recherche du scolex a été effectuée 23 fois.

Les 30 premiers patients traités ont pour la plupart, avalé les comprimés. Aux suivants, il a été formellement conseillé de mâcher les comprimés.

Dans le tableau récapitulatif qui suit, nous avons mentionné l'âge et le sexe des malades ainsi que le nombre de traitements antérieurs éventuellement suivis, la technique de la cure en ce qui concerne la prise ou non d'une purgation et enfin, les incidents et le résultat du traitement.

Discussion

De l'analyse du tableau suivant, il ressort que la tolérance du médicament a été excellente en tenant compte du fait que le produit a été administré à des jeunes enfants, à des femmes enceintes, à des vieillards et à un certain nombre de sujets débilités ou qui présentaient des troubles digestifs antérieurs au tæniasis. A ce propos, tous les auteurs sont d'accord et en particulier Abdallah, qui a démontré, en ayant recours à des tests hépatiques, rénaux et sanguins, que le médicament était dénué de toxicité.

Les résultats sont très satisfaisants puisque sur un total de 46 cas, nous totalisons 38 succès, soit 82 0/0 de guérisons.

(*) Nous remercions le docteur Barbier, qui a bien voulu hospitaliser et suivre ces malades à l'Hôpital de la Cité universitaire.

©Soc.pathol.
exo

Noms	Traitements antérieurs	Technique de cure, laxatif + ou —	Résultats				
			Expulsion du Scolex	Guérison affirmée par un recul de 5 mois	Recul insuffisant	Échec	Incident de cure
M. Arm... 50 ans	—	—		+			
J. M. Curm... 14 ans	—	+	Scolex non retrouvé	+			
M. Juh... 35 ans	—	+		+			
M. Rous... 30 ans	—	+	Scolex non retrouvé	+			
Enfant Peg... 4 ans	—	1/2 dose 2 comp. —		+			
M. Baud... 67 ans	3 cures	+	Scolex non retrouvé			Rechute 3 mois 1/2	
M. Mesn... 17 ans	—	+		+			
M. Bau... 25 ans	1 cure	—		+			
M. Champ... 40 ans	1 cure	+	Scolex non retrouvé	+			
Mme Carc... 28 ans	—	+		+			
M. Mong...	—	+		+			
Mme Hun... 25 ans	—	—		+			
M. Calv... 50 ans	—	+	Scolex non retrouvé	+			
M. X...	—	+		+			
M. Heur... 25 ans	—	—				Rechute 1 mois 1/2	
M. Brul... 25 ans	—	+	Scolex non retrouvé	+			
M. Aug... 27 ans	—	+	*Scolex* +				

©Soc.pathol.
exo

Noms	Traitements antérieurs	Technique de cure, laxatif + ou —	Résultats				
			Expulsion du Scolex	Guérison affirmée par un recul de 5 mois	Recul insuffisant	Échec	Incident de cure
M. Heur... 25 ans	2e cure Yomesane	+	Scolex non retrouvé	+			
M. Caus... 8 ans	3 cures	+	Scolex non retrouvé			Rechute 4 mois 1/2	
M. Vaud... 55 ans	1 cure	+				Rechute 2 mois	
M. Le Rol... 24 ans	—	—		+			
Enfant Pic... 7 ans	1 cure	1/2 dose				Rechute 3 mois	
M. Kop... 25 ans	—	—		+			
Enfant Bur... 11 ans	—	+	Scolex non retrouvé	+			
Enfant Pic... 7 ans	2 cures dont une de Yomesane	1/2 dose		+			
Mme Gont... 31 ans	3 cures	+		+			
Mme Mor... 23 ans	—	+	Scolex non retrouvé			Rechute 4 mois 1/2	Vertiges. Sommeil profond.
Mme Her... 77 ans	1 cure	—		+			
Mme Guib... 52 ans	—	+				Rechute 3 mois	Quelques nausées.
Mme Hou... 49 ans	—	—		+			
Mme Gru... 58 ans	—	—		+			
Mme Lab... 33 ans	—	—		+			
M. Mar... 40 ans	—	—		+			

©Soc.pathol.
exo

Noms	Traitements antérieurs	Technique de cure, laxatif + ou —	Résultats				
			Expulsion du Scolex	Guérison affirmée par un recul de 5 mois	Recul insuffisant	Échec	Incident de cure
Mme Fil... 63 ans	3 cures	+	Scolex non retrouvé	+			
Mlle Haud... 23 ans	1 cure	+	Scolex non retrouvé	+			
M. Fruc... 27 ans	—	+		+			
Mlle Souc... 20 ans	—	—		+			
M. Dut... 25 ans	—	+	Scolex non retrouvé	+			
M. Mont... 21 ans	—	+	Scolex non retrouvé	+			
M. Glei... 32 ans	—	+		+			
M. Aza... 28 ans	—	+	Scolex non retrouvé			+ Rechute 2 mois 1/2	
Mme Alph... 52 ans	—	+	Scolex non retrouvé	+			
M. Pap... 40 ans	—	+	Scolex non retrouvé	+			
Mlle Maf...	2 cures	—		+			
Mlle Belh... 26 ans	—	+	Scolex non retrouvé		X		Nausées.
M. Mart... 25 ans	—	+	Scolex non retrouvé		X		
Mme Moris... 23 ans	—	+			X		
M. Coutel... 19 ans	3 cures	—			X		

©Soc.pathol.
exo

Noms	Traitements antérieurs	Technique de cure laxatif + ou —	Résultats				
			Expulsion du Scolex	Guérison affirmée par un recul de 5 mois	Recul insuffisant	Échec	Incident de cure
Mlle Le Ble... 28 ans	2 cures	+	Scolex non retrouvé		X		Fièvre légère (38°) pendant 2 jours ?
M. Joui... 25 ans	1 cure	+			X		
Mme Mart... 40 ans	—	—			X		
Mme Fou... 60 ans	—	+	*Scolex* +				
M. Sou... 30 ans	—	+	*Scolex* +				Légère céphalée. Troubles de l'accommodation.

En ce qui concerne l'influence de la technique de cure sur les résultats du traitement, il est difficile de se faire une opinion précise d'après le nombre de nos cas, mais il apparaît que la purgation n'est pas nécessaire à la réussite de la cure puisque sur 16 cas n'ayant pas reçu de purgation, 14 succès ont été enregistrés et sur 30 sujets ayant observé rigoureusement les prescriptions diététiques, nous avons eu 24 succès dont 6 échecs. Nos résultats concordent d'ailleurs avec ceux de Ferreira et coll., d'Abdallah et d'Aparicio Garrido qui obtiennent des résultats apparemment aussi satisfaisants sans purgation. Cependant le dernier auteur cité, aurait observé chez les sujets n'ayant pas reçu de purgatif des manifestations d'intolérances (diarrhée, urticaire), plus fréquentes.

Par contre, il faut souligner l'importance du mode d'ingestion des comprimés qu'il est certainement préférable de mâcher plutôt que d'avaler. En effet, sur les 30 premiers traitements où les comprimés ont été avalés, nous avons enregistré 7 échecs (70 0/0 de succès) contre 1 seulement pour 16 lorsque les comprimés ont été mâchés (93 0/0 de succès). A ce propos, nous avons observé le cas démonstratif d'un enfant de 7 ans chez qui un échec a été constaté lors d'une première cure par comprimés avalés, alors qu'une deuxième cure fut suivie de succès après qu'il eût été conseillé de mastiquer soigneusement les comprimés.

Abdallah d'ailleurs a également obtenu de meilleurs résultats avec cette deuxième technique de cure.

©Soc.pathol.
exo

Quant à la recherche du scolex, elle ne nous a donné que peu de résultat, puisqu'elle n'a été positive que 3 fois sur 23 recherches effectuées et à ce propos nous sommes étonnés des résultats extraordinairement favorables obtenus par certains auteurs qui ont réussi à retrouver des vers complets 43 fois sur 49. De toute façon, si la recherche du scolex est souhaitable, son absence ou l'impossibilité de le mettre en évidence ne doit pas laisser une impression pessimiste puisqu'en fin de compte, la cure est suivie de succès dans la grande majorité des cas.

En conclusion, le N-(2'-chloro-4'-nitro-phényl)-chloro-salicylamide nous paraît être un bon traitement du tæniasis tant par son efficacité que par la commodité de son emploi et son excellente tolérance.

Bibliographie

Abdallah (A.) et Saif (M.). — The efficacity of N-(2'-chloro-4'-Nitrophenyl)-5-chloro-salicylamide in the treatment of Teniasis. *J. Egyptian Med. Ass.*, 1961, **44**, 5, 379-381.

Aguilau (Portilla J.) et Siller (Flores J.). — Tratamiento de las parasitosis por tenias con Yomesan. *Rev. Med. Hosp. Colonia Mexico*, 1961, **9**, 52-1313.

Aparicio (Garrido J.). — Una nueva terapeutica de las cestodiasis. *Med. Trop. Madrid*, 1962, XXXVIII, 1, 8-14.

Donkaster (R.), Donoso (F.), Atias (A.), Faiguenbaum et Jarpo (A.). — Ensayo terapeutico de las teniasis con un derivado de la salicilamida (communication preliminaire). *B. chileno de Parasit.*, 1961, **16**, 1, 4-6.

Ferreira (F. S. da C.), Lecuona (M. de O. F.) et Da Cuhna (C. A. L.). — Ensaios terapeutico com o Bayer 2353 (Yomesan) na teniase *(T. saginata)*. *Annais Inst. Med. Trop.*, Lisbon, décembre 1960, **17**, 4, 1009-1015.

Gonnert (R.), Schraufstattei (E.), Mecht (G.), Gloxhuber (Chr.), Strufe (R.) et Gonnert (R.). — Experimentelle Untersuchungen mit N-(2'chloro-4'-nitrophenyl)-5-chlorsalicylamid, einem neuen Bandwurmmittel. 1° Chemotherapeutische Versuche. 2° Toxikologische Untersuchungen. 3° Studien über die Verteilung im Intestinal trakt der Ratte. *Arzneimuttel. Forsch*, 10 881 ff., 1960.

Knorr (R.). — Bandwurmbehandlung mit Yomesan bei 36 Patienten. *Med. Klin.*, 1960, **55**, Nr. 43, 1937-1938.

Krall. — Erfahrungsbericht über die Wirkung von Yomesan (Präparat Bayer 2353) gegen Tænien. *Med. Klin.*, 1951, **55**, 1960 Nr. 43, 1951-1952.

Shafei (A. Z.) et Abaza (H. M.). — N-(2'-chloro-4'-nitrophenyl)-5-chlorosalicylamide in the treatment of *Tenia saginata* et *Hymenolipis nana* infections. *Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. Stuttgart*, 1962, **13**, 2, 194-198.

Tietze (A.). — Kurzbericht über klinische Erfabrungen mit Bayer 2353 (Yomesan) bei menschlicher Bandwurmerkrankung. *Med. Welt*, 1960, 1995, Nr. 38.

©Soc.pathol.
exo

DRACUNCULOSE ET TÉTANOS. A PROPOS DE 15 OBSERVATIONS

Par Yves PIRAME et René BECQUET (*)

En avril dernier, dans une étude consacrée au tétanos en Haute-Volta, l'un de nous analysait les 211 observations recueillies en deux ans. Or, sur ce nombre, 15 se rapportaient à un tétanos associé à une dracunculose ; devions-nous y voir une simple coïncidence, ou devions-nous considérer qu'un rapport existait entre ces deux affections : l'ulcération filarienne servant de porte d'entrée au bacille de Nicolaïer ? C'est pour tenter de répondre à cette question que nous avons entrepris ce travail.

I. — *La dracunculose.*

En Haute-Volta, la dracunculose est essentiellement une maladie de la saison des pluies ; à cette époque, l'on assiste à la multiplication et à l'accroissement des mares, qui vont favoriser la transmission de la Filaire de Médine.

Le rôle de l'eau est, en effet, capital :

— c'est le contact de l'eau sur l'extrémité antérieure de la filaire qui provoque l'émission des embryons ou microfilaires ;

— c'est dans l'eau que les microfilaires rencontreront le cyclops, hôte intermédiaire indispensable à leur évolution, puisqu'en quelques semaines, chez ce petit crustacé, se fera la maturation en larve infestante ;

— c'est par l'eau de boisson, renfermant des cyclops parasités, que se réalisera l'infestation de l'homme.

Les larves sont libérées dans l'estomac, grâce à l'action du suc gastrique qui détruit les cyclops ; ces larves traversent la paroi gastrique et gagnent, suivant Moorthy et Sweet, l'espace rétro-œsophagien. Les larves donneront alors des vers adultes, et, après fécondation par le mâle, la femelle se dirigera vers les membres inférieurs où elle séjournera dans l'épaisseur du derme avant d'extérioriser son pôle antérieur (qui est aussi son pôle génital) par une ulcération cutanée. Le contact de l'eau provoquera alors une hernie de l'utérus suivie d'une rupture qui libérera les microfilaires.

L'ensemble du cycle parasitaire aura duré de 9 à 12 mois, c'est-à-dire l'intervalle séparant deux saisons des pluies, et une constatation

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

s'impose immédiatement à la lecture de nos observations, à savoir : la *fréquence particulière du tétanos post-dracunculeux pendant les mois de juin-juillet-août, époque de la saison des pluies* : en effet, sur les 15 observations dont nous pouvons faire état, 10 se situent au cours de ces trois mois.

II. — *Dracunculose et tétanos.*

Par le caractère hautement invalidant de ses complications touchant l'appareil locomoteur, la dracunculose représente, dans les régions où elle est implantée, un fléau social dont on ne saurait trop souligner les méfaits. Le pronostic de cette filariose est donc habituellement envisagé sous l'angle fonctionnel des séquelles à type d'ankyloses ou de rétractions tendineuses. Il arrive, cependant, que se trouve engagé — et très sévèrement — le pronostic vital. Nous laisserons volontairement de côté l'apparition d'une septicémie mortelle compliquant les abcédations filariennes des membres inférieurs, car il n'entre pas dans le cadre de notre étude d'envisager les différentes complications de la dracunculose. Notre but est d'insister sur le fait que le tétanos peut survenir, aggravant dans des proportions considérables, l'évolution de cette parasitose.

En Haute-Volta, le *tétanos nous est apparu comme une complication relativement fréquente et presque toujours mortelle de la dracunculose.*

La seule observation de tétanos post-dracunculeux, dont nous ayons connaissance, est due à Carayon, Camain, Guiraud et Havret (1961).

Elle concerne une femme de 37 ans (originaire également de Haute-Volta) qui présentait un tétanos dont la seule porte d'entrée possible était un abcès filarien de la cheville droite. *Cette observation se situait au mois de juin*, donc à l'époque de la saison des pluies, confirmant ainsi les constatations que nous avons énoncées plus haut. En dehors de cette unique observation, nous n'avons trouvé aucune mention de cette complication grave, que ce soit dans les traités classiques, ou dans les publications spécialisées. Notre statistique, qui fait état de 15 observations, apporte donc un élément important à l'étude des complications de la dracunculose et suscitera peut-être d'autres travaux, qui attireront de plus en plus l'attention sur ce problème de Santé publique.

Sur un total de 211 cas de tétanos admis en deux ans à l'Hôpital de Ouagadougou, nous avons retenu 15 observations de malades (soit 7,1 0/0) qui présentaient au niveau des membres inférieurs (à l'exclusion de toute autre solution de continuité des téguments et des muqueuses) la petite ulcération qui constitue l'orifice de sortie habituel du ver de Guinée.

©Soc.pathol.
exo

Nous pensons que, dans tous ces cas, il faut rejeter la possibilité d'une simple coïncidence et que, bien au contraire, il faut admettre que l'ulcération filarienne a servi de porte d'entrée au bacille tétanique.

Renonçant à un exposé détaillé, qui serait fastidieux, nous avons résumé les faits saillants de nos observations afin de les présenter dans un tableau (tableau I) qui regroupe les éléments nécessaires à notre démonstration ; dans la 1re colonne, sont indiqués le sexe (M ou F) et l'âge (qui s'échelonne de 9 ans à 55 ans) de chaque malade ; dans la 2e colonne, se trouve spécifié le mois d'admission à l'hôpital ; la 3e colonne correspond à ce que nous appellerons par désir de simplification : incubation, il s'agit en réalité du temps écoulé entre l'apparition de l'orifice de sortie du ver de Guinée et la première manifestation clinique du tétanos, dans la 4e colonne, nous avons indiqué le temps d'extension de la maladie, dont la valeur pronostique n'est plus à souligner, enfin la 5e colonne comporte l'indication de l'évolution.

TABLEAU I

Sexe/âge		Mois	Incubation	Extension	Évolution
M/9	1	Juillet	?	1 jour	Décès
M/15	2	Juin	12 jours	1 jour	Décès
F/19	3	Mai	?	?	Décès
F/22	4	Juillet	5 jours	1 jour	Décès
F/25	5	Janvier	4 jours	4 jours	Décès
M/27	6	Juin	8 jours	1 jour	Décès
F/29	7	Juin	6 jours	?	Décès
M/29	8	Mai	2 jours	2 jours	Décès
M/30	9	Juin	15 jours	1 jour	Décès
M/30	10	Juin	6 jours	1 jour	Décès
M/40	11	Août	6 jours	1 jour	Décès
M/40	12	Décembre	?	?	Décès
M/42	13	Mars	10 jours	1 jour	Guérison sans séquelles
F/43	14	Juin	14 jours	1 jour	Décès
M/55	15	Juillet	20 jours	3 jours	Guérison avec séquelles vertébrales

©Soc.pathol.
exo

Les faits que nous venons de résumer dans le tableau I appellent quelques remarques :

Sur ces 15 malades :

— 10 étaient du sexe masculin,
— 5 étaient du sexe féminin.

Sur les 10 malades du sexe masculin, 8 avaient plus de 20 ans et il nous a paru intéressant de comparer ces chiffres à ceux du tableau II, qui concernent la répartition de nos 211 cas de tétanos en fonction du sexe et de l'âge.

TABLEAU II

Age	Sexe masculin	Sexe féminin
Période néo-natale	34	22
Moins de 20 ans (période néo-natale non comprise)	41	40
20 ans et au-dessus.	29	45

La comparaison des statistiques des tableaux I et II montre qu'à partir de 20 ans, sur 29 tétaniques du sexe masculin, 8 (soit 27,5 0/0) sont porteurs d'un ver de Guinée, dont l'orifice de sortie est devenu précisément la porte d'entrée du tétanos. Il nous semble difficile de ne voir là qu'une simple coïncidence...

Pourquoi la dracunculose intervient-elle plus fréquemment dans le déterminisme du tétanos chez l'adulte en général et chez l'homme en particulier ? La réponse nous en est donnée par la fréquence plus grande de cette filariose chez l'adulte, et tout spécialement chez l'homme.

Nos observations appellent une autre remarque : la précocité de l'infection tétanique, qui se déclare dans les jours qui suivent l'extériorisation du ver de Guinée (20 jours étant le délai maximum). Tout se passe comme si le facteur toxique et nécrosant de la filaire favorisait l'implantation du bacille de Nicolaïer .

Les nécroses tissulaires de la dracunculose semblent également exalter la toxi-infection tétanique, comme en témoigne l'extension rapide de la maladie et surtout son extrême gravité.

Sur nos 15 malades :

— 13 sont morts (soit 86,6 0/0) ;
— 1 a guéri sans séquelles,

©Soc.pathol.
exo

— 1 a guéri avec des séquelles vertébrales (cyphose par aplatissement cunéiforme des 7e et 8e vertèbres dorsales).

Le bilan du tétanos post-dracunculeux est donc particulièrement défavorable puisque l'on y observe une mortalité de 86,6 0/0 contre une mortalité de 74,4 0/0 pour l'ensemble des 211 cas de tétanos observés.

Les rapports que nous pensons être autorisés à établir entre la dracunculose et le tétanos, et la gravité de cette association morbide, nous conduisent à envisager les mesures prophylactiques indispensables.

Dans un pays en voie de développement, la généralisation de la vaccination antitétanique se heurte à des difficultés bien compréhensibles. Mais, si l'éradication de cette redoutable toxi-infection ne peut être envisagée qu'à long terme, il faut tenter dès à présent de réduire l'incidence du bacille de Nicolaïer sur la morbidité et sur la mortalité, par l'action conjuguée de l'éducation sanitaire et surtout de la vaccination sélective réservée aux plus menacés (qui sont, d'ailleurs, le plus souvent, les plus accessibles).

Dans cette perspective prophylactique, nous estimons que les porteurs de ver de Guinée devraient être soumis systématiquement à la séro-vaccination antitétanique, alors que trop souvent encore, ils sont abandonnés aux seules méthodes dites indigènes d'extraction du Ver ; ainsi, pensons-nous, pourra être résolu le problème que nous avons voulu évoquer parce qu'il nous a paru très réel en Haute-Volta.

Conclusions

En terminant cet exposé, nous nous croyons autorisés à formuler les conclusions suivantes :

1° Un ensemble de 15 observations nous permettent d'affirmer que le tétanos a sa place dans le chapitre des complications de la dracunculose.

2° Le tétanos post-dracunculeux revêt en général une forme gravissime et rapidement mortelle.

3° La prophylaxie par la séro-vaccination antitétanique devrait être la règle chez tout porteur de ver de Guinée.

Hôpital de Ouagadougou,
Laboratoire de Parasitologie
et de Pathologie exotique
de la Faculté Libre de Médecine de Lille.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

A propos de 15 observations de tétanos survenus chez des porteurs de dracunculose (sur une série de 211 cas de tétanos admis en deux ans à l'Hôpital de Ouagadougou), les rapports de la dracunculose et du tétanos sont envisagés, et précisées les conséquences pratiques qui en résultent.

Summary

In connection with 15 observations of tetanos occurring in people infected by dracontiasis (Guinea-Worm disease) — among 211 cases of tetanos admitted to the hospital of Wagadugu (Upper-Volta), in two years — relations between dracontiasis and tetanus are considered, and practical results specified.

Bibliographie

Carayon (A.), Camain (R.), Guiraud (R.) et Havret (Ph.). — Aspects chirurgicaux des helminthiases en Afrique de l'Ouest. Pathologie des migrations habituelles, aberrantes ou manquées de la Filaire de Médine. *Méd. Trop.*, septembre-octobre 1961, **21**, 5, 538-549 et *Presse Méd.*, **69**, 36, 1599-1600.

Pirame (Y.). — Aspects du Tétanos en Haute-Volta. A propos de 211 cas observés en deux ans. *Presse Méd.*, 24 avril 1963, **71**, 20, 1043-1046.

NOTE SUR QUELQUES ASPECTS IMMUNOLOGIQUES DU CYNOCÉPHALE AFRICAIN

1° Parenté antigénique de ses gamma-globulines avec les gamma-globulines humaines. 2° Foyer endémique guinéen de tréponématose.

Par A. FRIBOURG-BLANC, G. NIEL et H. H. MOLLARET (*)

Dans le cadre de nos recherches sur l'application de l'immunofluorescence à la détection des anticorps sériques et à l'identification antigénique des souches microbiennes, la nécessité de disposer d'immun sérums antiglobulines de lapin de qualité analogue à nos immun-sérums antiglobulines humaines nous a conduits à utiliser

(*) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

le singe cynocéphale comme animal récepteur. En effet, la chèvre, le cheval, l'âne, le canard semblent réagir insuffisamment ; une poule de race Rhode Island nous a donné d'excellents résultats mais évidemment un volume réduit d'immun-sérum. L'immunisation prolongée de 2 jeunes cynocéphales nous donne actuellement des résultats encourageants mais encore insuffisants. Parallèlement, l'un d'entre nous immunisait un troisième cynocéphale envers une souche du type I (souche 14-I) du bacille de Malassez et Vignal. Pour compléter ces systèmes immunitaires nous avons préparé un sérum de lapin antigamma-globulines de singe.

Ces diverses expérimentations ont entraîné la manipulation d'un certain nombre de sérums de cynocéphales et l'aspect souvent très anormal de ces sérums, parfois presque eau de roche, nous a conduits à en entreprendre une étude systématique immunologique et électrophorétique, qui porte maintenant sur 150 animaux. Les résultats obtenus nous paraissent susceptibles de retenir votre attention.

Nous tenons à remercier pour les sérums de singe qu'ils nous ont confiés M. le professeur Lépine, M. le docteur Baltazard et M. le docteur Oudin, ainsi que M. le professeur Nouvel et M. Chauvier du Muséum d'Histoire Naturelle. Nous remercions également tout particulièrement M. le docteur Cheyroux pour les prélèvements de sang et les examens cliniques des animaux qu'il a régulièrement effectués.

I. — *Parenté antigénique des gamma-globulines de l'homme et du cynocéphale.*

Elle est mise en évidence par les observations suivantes :

1° En technique d'immuno-fluorescence un immun-sérum de lapin antiglobulines humaines se fixe de façon identique sur les molécules de gamma-globulines d'homme ou de cynocéphale. Inversement un immun-sérum de lapin antiglobuline de cynocéphale réagit identiquement vis-à-vis des globulines de cynocéphale et d'homme.

L'expérience nous a prouvé qu'il était possible de détecter les anticorps tréponémiques d'un homme syphilitique avec la même précision en utilisant des immun-sérums de lapin antiglobulines humaines ou antiglobulines de cynocéphale. Nous verrons plus loin qu'il en est de même dans le cas inverse.

2° La technique du « ring-test » confirme les résultats de la technique indirecte d'I.-F. La floculation observée à la limite de séparation dans un tube capillaire d'une dilution d'un antigène avec une dilution d'un immun-sérum correspondant permet, en utilisant

©Soc.pathol.
exo

des dilutions progressivement croissantes de l'antigène, de titrer approximativement la qualité d'un antisérum. Ainsi un immun-sérum de lapin anti-cynocéphale mis au contact de dilutions croissantes de gamma-globulines humaines donne un anneau de floculation jusqu'au 1/40.000.

3° Des particules de latex sensibilisées par fixation de γ-globulines humaines purifiées sont agglutinées identiquement par les immun-sérums de lapin anti-humain ou anti-cynocéphale. L'agglutination est du même type que celle obtenue avec le sérum d'un sujet atteint de polyarthrite chronique évolutive et possédant des anticorps antiglobuline humaine.

Il est également nécessaire de rechercher si cette parenté est limitée au cynocéphale ou, comme il est beaucoup plus vraisemblable, si elle est commune à toutes les races de singes. Nous avons pu déjà étudier 3 sérums de chimpanzés, 2 sérums de patas, 2 sérums de macaques rhésus, 3 variétés de cercopithèques et 1 colobe. Tous ces sérums ont révélé la même identité antigénique. Nos examens se poursuivent dans cette voie grâce à l'aide du Muséum.

Mais un problème plus général se pose concernant la double spécificité des immun-sérums globuliniques vis-à-vis d'une part du type de globuline (α, β ou γ) et d'autre part de l'espèce animale dont proviennent les globulines antigéniques. Certaines expériences en cours semblent montrer que, si la spécificité envers le type de globuline est très étroite, il n'en est pas de même envers l'espèce animale. La parenté antigénique des γ-globulines humaines et simiennes ne peut donc être interprétée comme preuve de la parenté originelle de ces deux espèces animales.

II. — *Étude électrophorétique des protides sériques.*

Elle montre des perturbations très fréquentes et parfois considérables, portant sur toutes les fractions protidiques. On en trouve quelques aspects sur le cliché annexé et l'énumération individuelle dans le tableau récapitulatif final. Sur 122 diagrammes 20 seulement sont normaux.

Les globulines α_1 et surtout α_2 sont à peu près systématiquement augmentées, comme on l'observe chez l'homme au cours des infections microbiennes aiguës ou chroniques.

Les lipo-protéines β ne sont que rarement modifiées, mais on observe cependant parfois quelques nettes élévations.

Les γ-globulines paraissent assez souvent élevées, sans atteindre cependant les augmentations considérables que l'on observe si

©Soc.pathol.
exo

souvent chez les populations noires africaines et essentiellement imputables au paludisme.

Un aspect très particulier est fréquemment observé (21 cas sur 122), c'est une diminution importante de l'albumine (fraction V), allant parfois jusqu'à une disparition presque totale et s'associant bien entendu à une hypoprotidémie très importante. Cet aspect ne s'observe qu'exceptionnellement chez l'homme, au cours de néphropathies gravissimes, mais il nous paraît en l'occurrence bien plutôt imputable à une carence alimentaire.

Les tests de floculation ordinairement utilisés chez l'homme pour détecter les perturbations globuliniques ne semblent guère utilisables chez le cynocéphale. Le MacLagan est ordinairement très faible et le Kunkel sulfate de zinc n'est augmenté que dans les grandes hypergamma-globulinémies ; le Kunkel lipides, en général faible comme l'est le cholestérol chez tous les animaux non carnivores, est parfois élevé sans que l'on observe le parallélisme frappant chez l'homme avec les perturbations des lipoprotéines β.

III. — *Anticorps microbiens acquis.*

L'électrophorèse ne permet pas évidemment des diagnostics étiologiques précis. Grâce à la similitude antigénique des globulines γ de l'homme et du cynocéphale nous avons pu rechercher certains anticorps microbiens par la technique indirecte d'immuno-fluorescence en utilisant nos immun-sérums de lapins anti-humains de titres élevés. Nous avons recherché actuellement la présence d'anticorps vis-à-vis des streptocoques de type A et accessoirement C et D, vis-à-vis du bacille de Malassez et Vignal, de deux souches de *Pasteurella pestis* (H3 et EV), de *P. tularensis* et de *P. aviseptica*.

Certes, ces titrages n'ont qu'une valeur indicative, puisque ces applications personnelles de la technique d'immuno-fluorescence n'ont pas encore fait l'objet chez l'homme d'une étude suffisante pour permettre d'affirmer leur spécificité indiscutable. Nous avons cependant de sérieuses raisons de croire que dans l'ensemble ces titrages traduisent bien la présence ou l'absence d'anticorps spécifiques acquis au cours d'infections microbiennes correspondantes.

A. *Streptocoques.* — Les anticorps vis-à-vis du streptocoque A sont très fréquents et atteignent chez près de 80 0/0 des animaux examinés des titres significatifs. Par contre, nous n'avons jamais observé d'anticorps vis-à-vis du streptocoque D. Les résultats obtenus avec le type C ne sont pas actuellement interprétables pour des raisons techniques.

B. *Pasteurelles.* — 64 sur 140 des sérums examinés soit 45 0/0

©Soc.pathol.
exo

présentent des titres d'anticorps supérieurs à 150, pouvant atteindre 12.000 et semblant indiscutablement significatifs vis-à-vis du bacille de Malassez et Vignal.

Les anticorps anti-*pestis* sont encore beaucoup plus fréquents et de titres élevés (98 sur 146 pour la souche H3, 109 sur 146 pour la souche EV qui semble antigéniquement spécialement réactive), soit des pourcentages respectifs de 67 0/0 et 75 0/0.

S'agit-il d'anticorps croisés entre ces 3 séro-types traduisant une similitude antigénique entre eux ou même envers un autre type de pasteurelle voisine, ou bien ces singes ont-ils été infestés par chacun de ces germes provoquant une infection endémique, notre étude ne peut encore répondre à cette question ; elle ne peut non plus dire s'il s'agit chez ces animaux d'anticorps correspondant à une infection latente persistante ou à des anticorps résiduels : l'éventail très ouvert des titres observés, allant de la négativité totale à 12.000, semble indiquer des degrés très divers d'infection microbienne. Notons à ce propos que la technique d'immuno-fluorescence paraît offrir une remarquable possibilité d'investigation du domaine encore très mystérieux des anticorps microbiens ou viraux et que bien des recherches doivent en bénéficier.

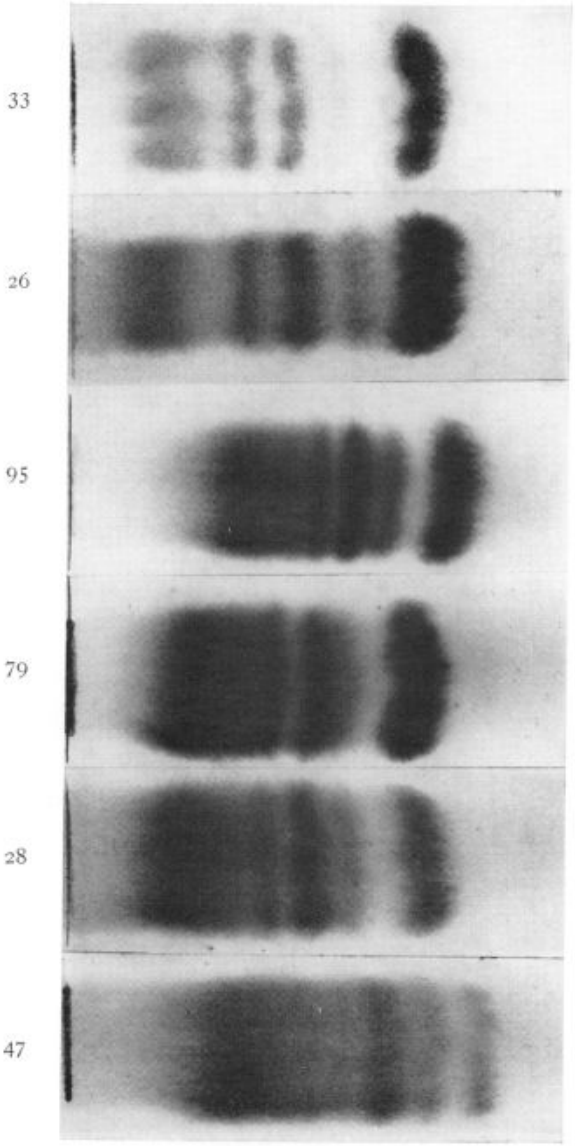
Parallèlement, l'un de nous pratiquait sur 70 sérums la recherche des anticorps vis-à-vis du bacille de Malassez et Vignal (souche 5 I) et de *P. pestis* (souche EV) par la technique classique de séro-agglutination. Tous les séro-diagnostics de *P. pestis* se sont montrés négatifs et seulement 5 sérums ont montré des anticorps agglutinants le bacille de Malassez et Vignal à des taux du 1/20 à 1/50. Ces taux ne sont en rien significatifs et, chez l'homme, ne sont pris en considération que des titres supérieurs à 1/80 pour certains auteurs allemands ou à 1/200 pour nous. Ces résultats peuvent paraître en contradiction avec ceux de l'immuno-fluorescence, mais il faut faire deux remarques à ce sujet :

1° Aucune étude de séro-agglutination n'a encore été pratiquée sur des singes infectés expérimentalement par une souche virulente de bacille de Malassez et Vignal. Le singe que nous avons hyper-immunisé avec une souche tuée par la chaleur a donné les titres d'agglutination suivants (schéma 2). Cette chute progressive des titres observés au cours de l'immunisation passive montre que le cynocéphale élabore mal et élimine vite ses anticorps agglutinants et il ne peut être exclu qu'il n'en soit pas de même au cours de l'infestation aiguë ou chronique par le bacille de M. et V.

2° Notons par ailleurs que le docteur Cheyroux a isolé récemment d'organes de 3 des singes dont nous rapportons ici les explorations sérologiques (mais dont les conditions de prélèvements ne permettent

©Soc.pathol.
exo

TOME LVI
PLANCHE IX
Communication :
A. FRIBOURG-BLANC
G. NIEL et H. MOLLARET



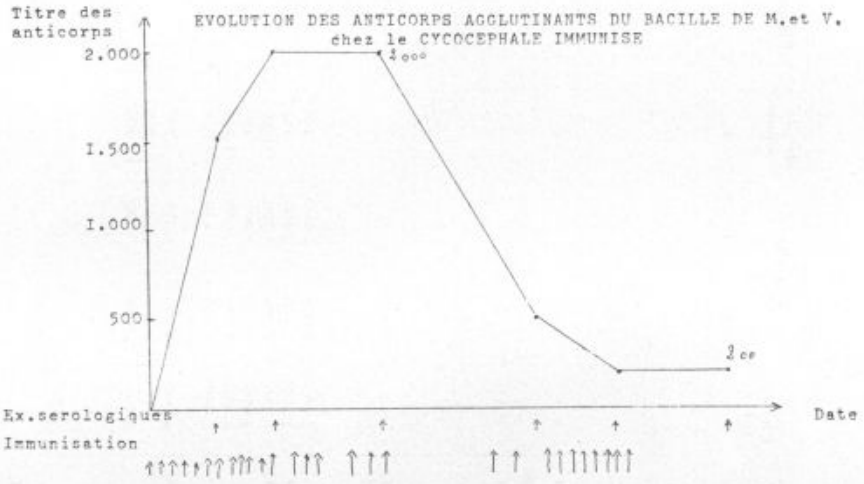
©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

malheureusement pas de préciser les numéros) des souches de bacilles de Malassez et Vignal qui ont été authentifiées au laboratoire de la peste de l'Institut Pasteur.

Par contre, nous n'avons jamais observé d'anticorps significatifs vis-à-vis de *P. tularensis* et *aviseptica*.

C. *Tréponèmes*. — 50 0/0 des cynocéphales guinéens examinés (72 sur 140) présentent des titres d'anticorps significatifs vis-à-vis de la souche Nichols de *Treponema pallidum*. On sait que cette souche, pathogène, est utilisée en immuno-fluorescence et dans le test d'immobilisation de Nelson. Aucun doute n'est possible car dans ce domaine de détection des anticorps tréponémiques nous avons, sur plus de



13.000 sérums humains examinés depuis 3 ans, parfaitement précisé la technique.

Les titres d'immuno-fluorescence observés chez ces 72 animaux s'échelonnent entre 450 et 24.000, correspondant à tous les stades observés au cours de l'évolution de la syphilis humaine. Tous ces cas ont été authentifiés par la positivité du test de Nelson dont les titres observés s'échelonnent entre 15 et 1.100.

La sérologie cardiolipidique est, comme prévu, de peu d'intérêt. Les réactions de floculation sont assez souvent légèrement positives, ainsi que les réactions d'hémolyse, mais celles-ci sont fréquemment troublées par un fort pouvoir anti-complémentaire lié aux perturbations globuliniques décelées par ailleurs.

Nous n'avons pu encore faire de recherche bactériologique des tréponèmes, dont on sait d'ailleurs la difficulté dans les tréponémoses latentes.

©Soc. pathol. exo

N°	Date	Origine	Tréponémose			Pseudo-tuber.	*P. pestis*		Strepto-coques	Électrophorèse			Floculation			
			I.-F.	T. I. T.	B.-W.		H_3	EV	A	α	γ	A_1	M	S	L	G
1	15-12	Guinée	900	60	+						Normal					
2	7-3	»	1.350	600	−+					+	+					
3	14-3	»	4.000	120	−+					+						
4	15-3	»	0	0						+		− −				
5	15-3	»	0	0							Normal					
6	15-3	»	0	0							Normal					
7	26-3	Guinée	0	0	− AC	++	++	+		+	+		10+			
		1-63														
8	26-3	»	0	0	− AC	++	++	+			Normal					+++
9	»	»	1.350	50	− AC	++	++	+		+			20			+++
10	»	»	0	0	−	+	+	+		+			12			
11	»	»	0	0	−	+	+	+		+					Normal	
12	»	»	12.000	200	−+	+	+	+		+			10			+++
13	»	»	4.000	300	+	+	+	+		++			10			+++
14	»	»	0	0	−	+	+	+		+			11			
15	»	»	450	30	− AC	+	+	+			Normal				58	
16	»	»	1.350	160	− AC	+	+	+								+++
17	29-3	Londres	0	0		±	±	±			Normal		10			+++
18	»	»	0	0		±	±	±		+			10			+++
19	2-4	Guinée	1.350	400	−+	4.000	4.000	4.000	450	+	+	−				+++
20	»	»	2.700	500	− AC	4.000	1.350	4.000	450	++		−				+++
21	»	»	1.350	60	− AC	1.350	2.700	2.700	1.350	+						+++
22	»	»	2.700	300		4.000	2.700	4.000	450	++		− −				+++
23	»	»	0	0		4.000	4.000	900	1.350	+		−				+++
24	»	»	4.000	900		450	450	450	1.350	++					Normal	
25	»	»	0	0	−	0	±	±	±	+					Normal	
26	»	»	0	0	− AC	4.000	4.000	1.350	2.700	++						+++
27	»	»	0	0	−	0	±	±	150	++		−				+++
28	»	»	4.000	300	±+	4.000	900	900	4.000	+	+	−		28		+++
29	8-4	»	1.350	400	−	+	+	+			Normal					+++
30	»	»	450	410	−	±	+	±			Normal					+++
31	»	»	0	0	−	+	±	±		+						+++
32	»	»	1.950	250	−	++	+	+		+						+++
33	»	»	4.000	40	+	+	++	++			Normal					+++
34	»	»	24.000	1.050	+ AC	+	+	+		+	+			24		+++
35	»	»	2.700	30	−	+	+	+								+++
36	»	»	4.000	200	−	+	+	+		++	+					+++
37	»	»	8.000	90	+ AC	+	+	+		+						+++
38	12-4	»	1.350	90	+ AC	1.350	+	+		+		− −				+++
39	»	»	1.350	300	− AC	+	+	+		++	+					+++
40	»	Londres	0	0	−	150	450	1.350	300			− −				+++
41	»	»	0	0	−	+ faibl.	0	0	150	+						+++
42	»	»	0	0	−	150	900	1.350	150	+	+				Normal	
43	»	Guinée	0	0	−	50	0	0		+					Normal	
44	»	»	0	0	−	50	50			++				28		
45	»	»	0	0	−	150	300	450	1.350	++						
46	»	Londres	0	0	−	50	0	0	150		Normal				53	
47	»	»	0	0	− AC	+	0	100	8.000						40	
48	»	Guinée	0	0	− AC	50	50	50							Normal	
49	»	»	900	150	−+	+	+	+	1.350		Normal					
50	»	»	900	150	− AC	50	50	50	450	+	+				40	+++
51	23-4	»	450	120	±+	0	0	0	1.350	+	+					+++
52	»	»	4.000	450	−	150	1.350	1.350	1.350	++						+++
53	»	»	1.350	600	−	1.350	2.700	4.000	+	+						+++
54	»	»	1.350	80	−±	0	0	0	1.350	++						+++
55	»	»	450	120	−	1.350	1.350	900	1.350	+	+					+++
56	»	Londres	±	0	−	0	±	±	450	+	+	−				00+
57	»	»	0	0	−	0	±	±	0	+	+	−			38	
58	»	»	0	0	−	0	±	±	4.000	+	+				Normal	
59	»	»	0	0	−	0	±	±	450	+					Normal	
60	»	»	0	0	− AC	0	0	0	0						35	
61	»	»	0	0	−	0	0	0	4.000		+	−			Normal	
62	»	»	0	0	−	0	0	0	450		Normal				Normal	
63	26-4	Guinée	2.700	800	−±	0	0	±	4.000	+						+++
64	»	»	1.350	500	−	300	1.350	1.350	4.000	+		−				+++
65	»	»	0	0	− AL	0	1.350	450	900	+					Normal	
66	»	»	2.700	900	± AC	450	1.350	1.350	4.000	+	+	−				+++
67	»	»	4.000	300	− AC	100	100	450	4.000	+						+++
68	»	»	4.000	1.800	−	150	100	900	4.000		+					+++
69	»	»	900	400	−	300	900	900	8.000	+	+					+++
70	»	»	0	0	−	±	150	450	900	+						00+
71	»	»	2.700	200	−	150	450	900	8.000	+	+					+++
72	3-5	»	1.350	450	−	0	150	150	1.350		+	−				+++
73	»	»	2.700	120	−	0	300	300	12.000		+				Normal	
74	»	»	450	50	−	0	100	100	12.000			−				
75	»	»	8.000	130	−±	0	0	0	12.000	++						+++
76	»	»	0	0	− −	0	0	0	2.700	+						+++
77	»	»	4.000	30	−+	0	0	±	2.700	+	+					+++
78	»	»	450	8	−±	1.350	1.350	1.350	12.000		+					0++
79	»	»	1.350	300	− −	150	900	1.350	8.000	+	++					+++
80	»	»	0	0	− −	0	150	450	4.000		+					+++
81	»	»	1.350	420	− AC	0	150	2.700	4.000		Normal			26		+++
82	»	»	±		± AC	0	100	450	900		Normal				55	
83	»	»	0		− AC	50	50	150	1.350	+	+				50	+++
84	»	»	4.000	450	−+	100	450	450	900		+					+++
85	»	»	4.000	300		150	450	900	1.350		++				40	+++
86	7-5	»	0		− AL	450	450	1.350	1.350	++						+++
87	»	»	0		− AL	900	900	900	2.700		Normal				Normal	

©Soc. pathol. exo

N°	Date	Origine	Tréponémose			Pseudo-tuber.	*P. pestis*		Strepto-coques	Électrophorèse			Floculation			
			I.-F.	T. I. T.	B.-W.		H3	EV	A	α	γ	A_1	M	S	L	G
88	7-5	Guinée	0		—	2.700	2.700	2.700	8.000	+						+++
89	»	»	2.700	60	+++	450	450	1.350	1.350	+						+++
90	»	»	0		—	150	150	450	450		+					+++
91	»	»	12.000	500	−+ AC	300	300	450	2.700	+	+					
92	»	»	0		—	0	150	150	1.350	+				Normal		
93	»	»	4.000	40		150	900	900	1.350	+				Normal		
94	»	»	0		—	12.000	4.000	4.000	4.000	+	+					+++
95	»	Londres	0		—	0	0	0	1.350	++	+			Normal		
96	10-5	Guinée	0		++	450	300	300	1.350	+	+	−				
97	9-5	»	12.000	1.500	±+++	450	450	450	1.350	+		−				
98	»	»	0		—	50	450	1.350	4.000	+	+					
99	»	»	0		—	0	450	450	12.000		+					
100	»	»	0		—	2.700	4.000	4.000	1.350		+					
101	»	»	1.350	600	−+	150	1.350	0	1.350		+					+++
102	»	»	4.000	350	−+	50	150	450	4.000	+	+			Normal		
103	»	»	4.000	300	− AC	50	900	900	1.350	+				Normal		
104	»	»	0	0	—	50	450	450	12.000	+	+					+++
105	»	»	4.000	1.300	− AC	150	1.350	1.350	4.000	+						o++
106	»	»	450	500	−+	50	300	450	4.000	+	+					+++
107	»	»	2.700	800	−+	0	150	300	4.000	+						+++
108	»	»	0	0	—	1.350	1.350	1.350	1.350	+	+					+++
109	13-5	»	1.350	180	—	1.350	4.000	8.000	1.350	+	++					+++
110	»	»	1.350	400	—	4.000	4.000	4.000	450			−−				+++
111	10-5	»	0	0		1.350	4.000	4.000	4.000		++			Normal		
112	30-9	»	8.000	1.500		450	1.350	2.700	1.350		++			Normal		
113	14-5	»	0		—	50	450	900	4.000		+					+++
114	»	»	0		—	300	1.350	1.350	4.000		Normal			Normal		
115	»	»	0		—	100	900	900	1.350	+						++
116	»	»	4.000	450	—	4.000	4.000	8.000	450			−−		Normal		
117	»	»	2.700	450	—	0	1.350	1.350	12.000			−				++
118	»	»	2.700	900		50	300	300	1.350		Normal					+++
119	»	»	1.350	80	—	150	450	1.350	1.350	+						+++
120	»	»	0	0	—	150	300	450	4.000					Normal		
121	»	»	0	0	—	0	1.350	1.350	1.350					Normal		
122	»	»	4.000	900	− AC	100	100	450	1.350							
123	»	»	4.000	1.200	—	50	150	1.350	1.350							
124	»	»	1.350	50	− AC	100	900	1.350	450							
125	»	»	0		—	150	450	1.350	12.000							
126	»	»	0		—	150	450	1.350	4.000							
127	17-5	Muséum J. des Pl.	0			450	1.350	1.350	0	++	−					

128	»	»	0			450	1.350	4.000	1.350	+						
129	»	»	0			300	450	1.350	300	+	−					
130	24-5	Londres	0	0		150	2.700	2.700	450							
131	»	»	0	0		150	4.000	4.000	900							
132	»	»	0			0	4.000	12.000	150							
133	»	»	0			0	1.350	1.350	1.350							
134	»	»	0			450	4.000	8.000	1.350							
135	»	»	0			0	1.350	1.350	300							
136	»	»	0			150	2.700	4.000	1.350							
137	»	»	0			150	4.000	4.000	1.350							
138	»	»	0			150	4.000	4.000	1.350							
139	»	»	0			450	4.000	12.000	1.350							
140	»	»	0			900	2.700	8.000	1.350							
141	»	»	0			0	1.350	1.350	450							
142	»	Guinée	1.350	300		150	1.350	400	1.350							
143	»	»	2.700	80		150	1.350	1.350	450							
144	»	»	4.000	700		50	1.350	1.350	900							
145	»	»	12.000	500		150	1.350	1.350	450							
146	»	»	4.000	950		300	4.000	12.000	150							
165	30-5	Patas	0	0	−−	0	150	150	450		+					
166	»	»	0	0		0	0	0	450							
167	5-6	Colobe	0	0		0	150	450	0							
168	»	Rhésus	0			100	300	300	300		+					
169	»	»	0			150	300	900	150							

— Date : Celle du prélèvement sanguin, singes en règle générale arrivés en Europe depuis 2 ou 3 mois. Les précisions de sexe, d'âge et de poids ont été écartées du tableau, n'apportant pas d'éléments discriminatifs importants.

— Origine Londres : Singes provenant vraisemblablement d'Afrique Orientale.

— Tréponémose : I.-F. et T. I. T. : Les chiffres correspondent aux titres quantitatifs observés. Rappelons que les titres significatifs minimum sont 150 pour l'I.-F. et 10 pour le T. I. T. B.-W. : Le premier signe correspond aux deux réactions de floculation (Kline et V. D. R. L.), à peu près toujours parallèles. Le deuxième signe correspond à la réaction d'hémolyse de Kolmer. AC = anticomplémentaire.

— Pasteurellose, M. et V. et *P. pestis* : Nous ne considérons comme significatifs que les titres supérieurs à 150. Les titrages d'anticorps *P. tularensis* et *P. aviseptica*, toujours négatifs ou non significatifs n'ont pas été reportés.

Il faut noter que les cynocéphales provenant d'Afrique Orientale présentent un indice endémique nul vis-à-vis des tréponémoses et des indices nettement inférieurs à ceux des cynocéphales de Guinée vis-à-vis des bacilles de Malassez et Vignal et de *P. pestis*.

— Streptocoque D : Tous négatifs, non reportés.

— Quelques titrages d'anticorps anti-Eberth, Arizona et méningocoque se sont montrés négatifs.

— Électrophorèse : Les modifications des globulines α et γ, peu nombreuses, n'ont pas été reportées. Les signes + ou − représentent l'intensité de l'augmentation ou de la diminution des globulines ou et de l'albumine.

— Floculation : M = MacLagan (normalement inférieur à 10 chez l'homme, en moyenne à 3-5 chez le singe) ; S = Kunkel sulfate de zinc (normalement inférieur à 25 chez l'homme, en moyenne à 10-15 chez le singe) ; L = Kunkel lipides (normalement inférieur à 30 chez l'homme, en moyenne à 10-15 chez le singe) ; G = Gros (normalement chez l'homme 000).

Les singes 111 et 112 sont 2 chimpanzés de l'Institut Pasteur. Le 127 est un cercopithèque *Etiope sabeus* du Muséum. Le 128 est un cercopithèque *Cephus moustac* du Muséum. Le 129 est un *Cercocebus cristatus* (Mangabay à crête) du Muséum. Les 165 et 166 sont 2 patas de l'Institut Pasteur. Le 167 est un colobe du Muséum. Les 168 et 169 sont 2 macaques rhésus de l'Institut Pasteur de Téhéran.

©Soc.pathol.
exo

Il est à noter que les singes dont nous avons examiné les sérums proviennent de deux origines. La majorité vient de Guinée (111 sur 140), 27 proviennent probablement d'Afrique Orientale. Or, tous les cas positifs concernent uniquement les cynocéphales guinéens et un chimpanzé d'origine inconnue. Tous les singes d'Afrique Orientale sont indemnes. L'indice endémique des cynocéphales de Guinée s'élève donc à 65 o/o. Tous ces titrages, d'anticorps tréponémiques ont été pratiqués simultanément avec les immun-sérums fluorescents de lapin anti-humain et anti-simien. La concordance des titres est absolue, sans aucune exception : c'est à nos yeux la preuve indiscutable de la parenté antigénique exposée ci-dessus.

Quelle est la nature de cette tréponémose ? On sait que le T. I. T., comme l'I.-F., s'ils sont absolument spécifiques des tréponémoses pathogènes, ne permettent pas de distinguer *Treponema pallidum* de *T. pertenue* ou *carateum*. Il n'est pas exclu qu'une variété nouvelle de tréponème, spécialement adaptée au singe, soit l'agent étiologique de cette infection. Mais il n'est pas douteux qu'il s'agisse d'une espèce pathogène et non de simples saprophytes qui ne sauraient en aucun cas entraîner des titres d'anticorps aussi élevés.

Certains arguments nous font penser que l'agent responsable est *Treponema pertenue* : d'une part, la Guinée est une des contrées du monde où l'endémie pianique est la plus importante ; par ailleurs, la latence de cette tréponémose l'apparente cliniquement plus au pian qu'à la syphilis, puisque jusqu'à présent aucune lésion clinique n'a été observée (mais il faut remarquer que l'étude dans ce domaine n'a encore été qu'ébauchée).

On peut donc, nous semble-t-il, être justifié à supposer que dans certaines régions les singes et les hommes seraient atteints par la même endémie pianique, et il n'est pas exclu que le singe puisse être un réservoir de virus favorisant la contamination humaine. Nous devons à ce propos rappeler l'observation que nous avons faite il y a deux ans au cours d'une étude biologique très complète de 300 sérums d'Indiens de Guyane de race pure et vivant absolument isolés dans la forêt amazonienne : nous avons alors observé 7 cas seulement d'anticorps tréponémique, indiscutables, dans une région où la syphilis est inconnue et l'endémie pianique certaine. Nous avions à l'époque été troublés d'observer un indice endémique aussi faible chez une population dont on connaît la haute immunité cutanée naturelle mais vivant dans des conditions d'hygiène déplorables. On peut maintenant envisager que les singes amazoniens soient responsables de ces cas sporadiques.

©Soc.pathol.
exo

Conclusions

Les diverses considérations sur l'immunologie et la pathologie du cynocéphale africain nous paraissent justifier des études plus approfondies et poser des problèmes à résoudre.

L'isotypie des globulines humaines et simiennes doit nous permettre d'étudier avec plus de précision l'élaboration des anticorps microbiens aux divers stades de l'infection.

L'éradication de l'endémie pianique humaine n'impose-t-elle pas simultanément la protection de l'homme et du singe ?

Summary

Immunological aspects in African Cynomolgous.

The authors have used the immuno-fluorescence technique to detect serum antibodies and antigens, and to identify microbial strains. This technique allows to demonstrate an antigenic relationship between human and Cynomolgous γ-globulins. Guinean Cynomolgous tested with Nichol's strain of *Treponema pallidum* do not allow to differentiate *T. pallidum* from *T. pertenue* agent of yaws, and from *T. carateum*. In 50 0/0 of the cases they probably react to yaws antigen, and this fact suggests that eradication of human yaws endemia should also involve an action against monkeys.

Institut Pasteur.
Laboratoire de Biologie médicale.

PREMIER CAS EN GUADELOUPE D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE GÉNOTYPIQUE AVEC DRÉPANOCYTOSE ET HÉMOGLOBINOSE D. HISTOIRE D'UN DIAGNOSTIC (*)

Par A. PINEAU (**)

L'observation que nous présentons nous a semblé particulièrement intéressante, non seulement en raison du caractère assez exceptionnel des anomalies d'ordre hématologique, mais encore en raison de la

(*) Travail réalisé à l'Hôpital Saint-Jules de Pointe-à-Pitre, avec la collaboration des Laboratoires de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe auxquels nous exprimons toute notre reconnaissance et celle du personnel infirmier de notre service de Médecine dont l'aide constante nous a permis de mener à bien cette étude.

(**) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

richesse et de la diversité des troubles observés sur le plan clinique et aussi en raison des circonstances qui ont égaré le diagnostic pendant plusieurs années. Or ce diagnostic, facile si l'on pense à la fréquence des hémoglobinopathies en Guadeloupe, n'a été rétabli qu'à la suite de la longue histoire que voici.

*
* *

Observation. — Mme B. E., cultivatrice, née aux Abymes (Guadeloupe) et y demeurant, est soumise pour la première fois à notre examen et mise en observation médicale à l'Hôpital Saint-Jules de Pointe-à-Pitre le 27 mai 1961. Elle est âgée alors de 46 ans et nous est adressée par un des services de chirurgie de l'Hôpital Général. Le certificat d'hospitalisation se borne à mentionner : « Vomissements bilieux, troubles gastriques. »

En réalité, les troubles digestifs semblent remonter à 8 ans au moins. Il s'agit de *crises douloureuses de la partie haute de l'abdomen et de la région épigastrique*. Douleurs intenses accompagnées parfois d'un léger état de choc et toujours de vomissements alimentaires ou bilieux. Ces douleurs n'ont pas les caractères ni la périodicité de douleurs ulcéreuses. Les crises, d'une durée de un à huit jours, peuvent être séparées par des intervalles de temps très variables, allant de quelques jours à quelques mois. En outre, les périodes de crises sont suivies d'un fléchissement marqué de l'état général : asthénie intense, fatigabilité au moindre effort, étourdissements, palpitations de cœur, bref un ensemble de troubles qui évoquent ceux que l'on observe au cours des déglobulisations rapides.

Puis tout s'atténue progressivement jusqu'à ce qu'une nouvelle période douloureuse ramène le même ensemble de symptômes.

Des renseignements plus détaillés sur le passé de la malade montrent que ces crises douloureuses font suite à une série d'événements pathologiques dont voici les plus saillants.

1° *A l'âge de 8 ans*, elle aurait présenté des *douleurs de la hanche gauche*, qu'elle attribue à une chute. Ces douleurs semblent avoir été en rapport avec une atteinte articulaire assez sérieuse pour l'obliger à rester couchée pendant trois mois. Toutefois, bien que cette atteinte ait laissé une légère diminution de la mobilité de l'articulation coxo-fémorale, elle n'aurait plus jamais ressenti de douleurs à ce niveau.

2° *A l'âge de 22 ans*, en 1937, *un phlegmon de la mâchoire inférieure gauche* exige une intervention.

3° *A l'âge de 30 ans*, intervention pour un *panaris de la main droite*.

4° *A l'âge de 38 ans*, la malade est hospitalisée dans le service de chirurgie de l'Hôpital Saint-Jules. Le 21 mars 1953, elle y subit une intervention au cours de laquelle on aurait réalisé une *hystérectomie pour fibrome*, *l'exérèse d'un kyste de l'ovaire* et la *cure opératoire d'une hernie ombilicale*.

Les douleurs abdominales, qui ont eu probablement un rôle déterminant dans la décision chirurgicale, ne disparaissent pas après l'intervention. Au contraire, c'est dans les mois qui suivent que la malade commence à présenter des crises douloureuses épigastriques sous la forme que nous avons décrite.

5° Après avoir enduré ces crises douloureuses pendant huit ans, la malade est hospitalisée le 23 mars 1961 dans un service de chirurgie de l'Hôpital Général avec le diagnostic d'*ulcus duodénal*. Les examens préopératoires se montrent satisfaisants. L'examen hématologique ne

©Soc.pathol.
exo

révèle qu'une anémie discrète (3.470.000 hématies, 70 0/0 d'hémoglobine), sans anomalies de la formule blanche. L'intervention est donc décidée et pratiquée le 11 avril 1961. On réalise ainsi une *gastro-entérostomie transmésocolique postérieure*. Le protocole opératoire signale que « l'ulcère est très loin situé sur le duodénum » et que « la vésicule paraît normale ».

Les suites opératoires sont assez inquiétantes jusqu'au 22 avril : apparition d'un état fébrile avec poussées thermiques vespérales, accélération progressive du pouls qui atteint 120 le 20 avril avec une température à 37°6, hypotension à 8/6, oligurie. L'azotémie monte à 1 g. 85 le 14 avril et à 2 g. 10 le 17. A partir du 22 avril, tout rentre cependant dans l'ordre et la malade peut quitter l'Hôpital le 2 mai 1961.

A son retour chez elle, c'est entre le 20 et le 27 mai qu'elle présente à nouveau des vomissements bilieux accompagnés de douleurs abdominales. Envoyée en consultation le 27 mai dans le service de chirurgie qui venait de l'opérer, elle est dirigée sur un service de médecine et hospitalisée le même jour à l'Hôpital Saint-Jules. C'est cette « polytraumatisée chirurgicale » qui fut alors soumise pour la première fois à notre examen.

L'*examen à l'entrée* ne permettait de tirer aucune conclusion diagnostique précise. En dehors des nausées continuelles dont se plaignait la malade, des rares vomissements qu'elle présentait et des douleurs épigastriques qu'elle accusait, son état général ne semblait pas profondément touché et l'examen somatique ne révélait aucune atteinte viscérale cliniquement évidente. L'abdomen était très douloureux à la palpation, surtout au niveau des cicatrices opératoires, qui étaient en bon état, mais il n'y avait pas de contracture abdominale. Le volume du foie ne pouvait pas être apprécié en raison de l'état de la paroi abdominale. Il n'y avait pas de splénomégalie apparente. La malade était apyrétique et la tension artérielle était à 14/9 au Vaquez.

Les *examens complémentaires* donnaient les résultats suivants : urines normales ; azotémie à 0 g. 30 ; glycémie : 1 g. 75 ; cholestérol total : 1 g. 62 ; cholestérol estérifié : 0 g. 61 ; rapport d'estérification : 0,37 ; lipides totaux : 3 g. 20 ; protides totaux : 66 g. avec hypoalbuminémie (38 0/0), hypergammaglobulinémie (31 0/0) et inversion du quotient albumineux du sérum (0,61) ; V. S. G. (méthode de Westergreen) subnormale : 14/32 mm ; indice photométrique de Vernes (réaction à la résorcine) : 42 ; test de Gros : 2 ; thymol-test : 6 unités Vernes ; analyse parasitologique des selles et réactions sérologiques négatives ; taux de prothrombine : 55 0/0.

L'*examen radiographique de l'estomac* montrait la présence de liquide de stase au niveau de la partie haute du moignon. Les passages étaient cependant normaux et il n'y avait pas de lésions visibles au niveau de l'abouchement.

La mise en observation de la malade pendant quatre mois, du 27 mai au 22 septembre 1961, allait révéler des troubles qui n'apparaissaient pas au premier examen et préciser leurs modalités évolutives.

1° Les *vomissements* s'arrêtent dès le 31 mai et ne reparaîtront que de façon épisodique à trois ou quatre reprises, cédant chaque fois à un simple traitement sédatif et antispasmodique.

2° L'*existence d'un syndrome anémique* d'un caractère particulier s'est d'abord manifestée sur le plan clinique. Vers le 25 juin, la malade accuse une *sensation d'asthénie* apparue depuis 10 à 15 jours et d'intensité progressive, avec fatigabilité et sensations de faiblesse aux membres inférieurs

©Soc.pathol.
exo

et des palpitations de cœur diurnes et nocturnes très pénibles. Les hémogrammes pratiqués entre le 28 mars et le 18 septembre 1961 mettent parfaitement en évidence les caractères hématologiques et évolutifs du syndrome anémique (voir le tableau général des hémogrammes pratiqués au cours des hospitalisations successives).

TABLEAU DES HÉMOGRAMMES PRATIQUÉS DU 28 MARS 1961 AU 30 NOVEMBRE 1962

Dates	Hémoglob. (o/o)	G. R.	G. B.	Poly. Neut. (o/o)	Poly. Éosino. (o/o)	Poly. Baso. (o/o)	Lympho. (o/o)	Mono. (o/o)	V. G.
I. — *Première hospitalisation en Médecine.*									
28-3-1961	70	3.470.000	10.200	75	3	0	15	7	1,03
31-5-1961	65	3.070.000	9.200	65	4	0	28	3	1,06
4-7-1961	50	2.160.000	10.900	47	11	0	34	8	1,15
17-7-1961	65	3.460.000	14.000	60	18	0	19	3	0,94
31-7-1961	50	2.620.000	10.300	63	10	0	22	5	0,95
29-8-1961	60	2.720.000	10.000	49	0	0	48	3	1,11
18-9-1961	60	3.270.000	8.400	49	7	0	40	4	0,92
II. — *Deuxième hospitalisation.*									
15-2-1962	65	3.160.000	24.800	76	6	1	9	8	1,03
20-3-1962	60	3.080.000	10.800	73	0	0	23	4	0,97
12-4-1962	60	3.130.000	13.300	59	11	0	27	3	0,96
III. — *Troisième hospitalisation.*									
6-9-1962	45	2.440.000	16.900	60	14	0	25	1	0,92
12-11-1962	60	2.440.000	4.800	66	3	0	25	6	1,20
20-11-1962	60	3.060.000	20.000	80	1	0	10	9	1

Alors que le nombre des hématies n'était que peu diminué avant gastro-entérostomie (3.470.000) et après cette intervention (3.070.000), on notait entre le 31 mai et le 4 juillet une perte de près de 1 million de globules rouges (2.160.000 le 4 juillet), le taux d'hémoglobine passant de 65-70 o/o à 50 o/o. La réparation rapide de l'anémie constatée le 17 juillet (3.460.000 G. R. ; Hb : 65 o/o) était suivie d'une nouvelle phase de déglobulisation, les hématies diminuant de 800.000 entre le 17 et le 30 juillet. Enfin le 29 août, l'examen hématologique montrait l'*apparition d'érythroblastes polychromatophiles (4 0/0) dans le sang circulant.*

©Soc.pathol.
exo

Une dernière particularité de cette anémie mérite d'être signalée : c'est sa *sensibilité apparente*, à cette période tout au moins, *aux traitements anti-anémiques* (hépatothérapie sous forme d'injections d'extraits de foie concentrés non purifiés, cyanocobalamine et acide folique entre le 7 et le 24 juillet ; hépatothérapie seule à partir du 29 août).

Les troubles subjectifs ressentis par la malade et surtout les palpitations de cœur, accompagnées de bruits de souffle à l'auscultation de toute l'aire précordiale, ont en outre fait pratiquer une radiographie du thorax qui montrait des poumons normaux, mais qui mettait en évidence une *augmentation globale du volume du cœur*. L'*électrocardiogramme* était cependant normal (28 juin 1961).

3° Le *20 juillet 1961*, la malade se plaint pour la première fois de *douleurs de la hanche gauche* : douleurs intenses à la marche, mais persistant au repos, aussi intenses la nuit que le jour, ne se calmant dans aucune position. Il existe des signes évidents d'atteinte de l'articulation coxo-fémorale gauche : vives douleurs à la pression de l'arcade crurale, douleurs exagérées par la mobilisation active et passive de l'articulation, avec limitation de tous les mouvements et surtout de l'hyperextension de la cuisse sur le bassin.

L'*examen radiographique de la hanche* (24 juillet) montre d'importantes lésions de l'articulation coxo-fémorale et de la tête du fémur du côté gauche. Les images radiologiques sont absolument différentes de celles que l'on trouve dans les ostéo-arthropathies les plus classiques, coxalgie, coxa-vara, coxarthrose, etc.

Quoi qu'il en soit, la malade ayant cessé de se plaindre de toute douleur après avoir été envoyée en consultation chirurgicale le 11 août, ces troubles ne motivent aucun traitement spécial. La réaction de Vernes à la résorcine était à 41 ; la V. S. G. à 14/30 mm (méthode de Barbier et Piquet) pendant la période douloureuse.

Le 22 septembre 1961, l'état de la malade paraissant satisfaisant, elle quitte l'Hôpital sans que le diagnostic exact ait été fait.

Elle est de nouveau hospitalisée d'urgence à l'Hôpital Saint-Jules le 13 février 1962. Son médecin traitant donne les renseignements suivants : « J'ai vu en urgence cette nuit cette assistée que je soigne pour paludisme, hépatisme et arthralgie. *Il s'est agi d'une véritable crise de vomissements, accompagnée de convulsions et de plaintes*. N'était le vomissement, on aurait pu penser à de l'hystérie. »

En fait, à son entrée, elle présente des vomissements incoercibles interdisant toute alimentation. On note en outre une altération marquée de l'état général : amaigrissement important, fièvre à 38°2 et à 40° le lendemain, asthénie profonde. Elle accuse en outre un *point de côté particulièrement douloureux à la base pulmonaire droite*.

L'examen montre des signes de déshydratation. Le pouls est à 120, la tension artérielle à 9/5. L'auscultation révèle l'existence d'un *foyer de condensation à la base du poumon droit* en arrière. L'abdomen est toujours douloureux à la palpation, mais sans contracture pariétale.

La transparence pulmonaire est normale à l'examen radiographique du thorax qui montre à nouveau l'augmentation globale du volume du cœur.

Le diagnostic de pneumonie ou de congestion pulmonaire a semblé se justifier par l'activité apparente du traitement antibiotique. Toutefois la température ne s'abaisse que très progressivement et n'atteint 37°

©Soc.pathol.
exo

que le 28 février, au 16e jour d'hospitalisation. Les vomissements qui ont persisté les 10 premiers jours disparaissent pour se reproduire encore entre le 15 mars et le 20 avril, par périodes de 3 à 4 jours, associés à de la diarrhée. Cependant, on assiste à une amélioration continue de l'état général et la malade est en état de quitter l'Hôpital le 14 mai 1962, après un séjour de trois mois.

Les examens hématologiques, dont les résultats se trouvent dans le tableau général, montraient surtout le 15 février une augmentation notable des leucocytes (24.800), une anisocytose et une poïkilocytose marquée des hématies, la présence de 1 0/0 de myélocytes neutrophiles et de *2 0/0 de normoblastes acidophiles*. Ainsi s'affirmait pour la deuxième fois une érythroblastose sans doute discrète et passagère, mais d'origine encore inexpliquée.

Le *3 septembre 1962, la malade est encore une fois hospitalisée d'urgence à l'Hôpital Saint-Jules*, avec les renseignements suivants donnés par son médecin traitant : « Je viens de voir en urgence à son domicile cette malade pour crise de vomissements bilieux verdâtres avec douleur abdominale (région de la rate). La palpation du foie et de l'estomac est douloureuse. Subictère. »

Cette dernière hospitalisation va permettre de souligner l'importance de certains groupes de symptômes que la découverte d'une hémoglobinopathie viendra enfin éclairer en même temps que tout le passé pathologique de la malade.

1° L'*état général* est profondément altéré ; l'amaigrissement est important et l'asthénie intense. La courbe de température montre d'abord des *accès fébriles* isolés, de 12 à 24 heures de durée, accompagnés de frissons : 39° à l'entrée, 39°2 le 14 septembre, 40°6 le 17. Après une période d'apyrexie du 18 septembre au 22 octobre, une phase fébrile de 4 jours, entre 38° et 39°, s'installe du 23 au 26 octobre. Deuxième phase fébrile de 12 jours entre le 3 et le 14 novembre. A partir du 21 novembre, la courbe thermique montre enfin une longue suite d'oscillations anarchiques qui échappent à toute description. *Une hémoculture* pratiquée le 12 novembre reste négative. *Enfin cet état fébrile paraît insensible à tous les traitements antibiotiques et aux antipaludiques.*

2° Les *troubles digestifs et surtout les vomissements* sont encore plus fréquents et plus graves que par le passé. Les crises douloureuses abdominales se signalent par une intensité accrue et par leur localisation prédominante à l'hypocondre gauche, c'est-à-dire à la région splénique.

L'examen radiographique de l'estomac et du duodénum montre sans doute un ralentissement du transit au niveau de la bouche de gastro-entérostomie et la présence de liquide de stase dans l'estomac. La difficulté du transit peut expliquer l'importance de ces vomissements qui, tout au long de l'histoire de cette malade, n'ont pas cessé de se placer au premier plan du tableau clinique. Mais l'existence éventuelle d'un « processus évolutif de duodénite persistante » évoquée au cours d'une consultation chirurgicale, ou celle de lésions ulcéreuses anciennes du duodénum semblent difficiles à incriminer comme causes du syndrome douloureux observé.

3° *Il existe en outre un syndrome ictérique*, indépendant d'une atteinte de la vésicule ou des voies biliaires. Cet ictère, quoique discret, est cependant cliniquement évident. Son existence est confirmée par l'analyse des urines qui sont chargées de sels et de pigments biliaires et par une biliru-

©Soc.pathol.
exo

binémie totale à 90 mg./l. le 5 septembre 1962. *C'est un ictère hémolytique :* le 17 octobre, une analyse plus précise montre l'*absence de bilirubine directe* et la *présence de 16 mg./l. de bilirubine indirecte, avec érythroblastose.*

Les explorations fonctionnelles hépatiques donnent les résultats suivants : test de Gros : 1,8 ; test de MacLagan : 12 unités Vernes ; test de Hanger : négatif. L'épreuve de Rosenthal à la B. S. P. montre une rétention sanguine de 60 0/0 à la 15e minute et de 2 0/0 à la 45e minute. Cholestérol total : 1 g. 32 ; cholestérol estérifié : 0 g. 48 ; rapport d'estérification : 0,36.

4° Les *troubles ostéo-articulaires* se manifestent toujours par des *douleurs de la hanche gauche,* dont les exacerbations périodiques sont de plus en plus rapprochées. Tous les mouvements sont très limités et très douloureux. L'aspect radiographique (27 septembre 1962) est le même que celui du 24 juillet 1961.

5° Les *examens hématologiques* vont confirmer l'existence d'une anémie grave, déjà évidente sur le plan clinique et permettre de rattacher les troubles à une hémoglobinopathie. Dans le sang circulant (voir le détail des examens dans le tableau général), on note le 6 septembre : anisocytose, poïkilocytose et polychromatophilie des hématies, *présence de 8 0/0 de normoblastes polychromatophiles* ; le 12 novembre, anisocytose et poïkilocytose, *1 0/0 de normoblastes basophiles.*

Le *13 septembre, la découverte d'hématies falciformes* fait demander une étude électrophorétique et biochimique de l'hémoglobine dont voici les résultats :

— L'*électrophorèse* montre une seule tache de mobilité relative égale à l'hémoglobine S.

— L'*épreuve de la résistance à la dénaturation alcaline* (méthode de Singer) montre l'existence d'une fraction hémoglobinique correspondant à 10 0/0 d'une hémoglobine de type F que nous préférons désigner simplement comme hémoglobine résistante à la dénaturation alcaline (Hb R. D. A.) que comme hémoglobine fœtale (Hb F).

— L'*étude de la solubilité de l'hémoglobine réduite,* en tampon phosphaté, donne enfin un précipité d'hémoglobine S et un filtrat coloré.

Il existe donc dans le filtrat une fraction hémoglobinique correspondant à une hémoglobine ayant la même migration électrophorétique que Hb S, mais plus soluble à l'état réduit. Cette fraction soluble est caractérisée comme étant de l'*hémoglobine D.*

L'*évolution de la maladie,* jusqu'à la sortie de l'Hôpital le 9 janvier 1963, n'a montré aucune tendance à l'amélioration. La crise hémolytique aiguë qui s'est manifestée par l'apparition d'un état fébrile presque permanent depuis le 3 novembre échappe à toute thérapeutique. L'état général ne cesse de s'aggraver et la malade sort de l'Hôpital sur sa demande.

* * *

Cette observation tire avant tout son intérêt de l'*existence d'une double tare érythrocytaire et du caractère exceptionnel de l'association de la drépanocytose avec une hémoglobinose D.* D'autres combinaisons sont plus fréquentes. Ainsi l'association drépanocytose-hémoglobinose C est bien connue et a déjà été signalée dans la zone Caraïbe (premier cas signalé à la Martinique par Montestruc et Berdonneau (39), observation de Brumpt pour la Guadeloupe en

©Soc.pathol.
exo

1957 (3), etc.). L'association thalassémie-drépanocytose, surtout fréquente chez les sujets de race blanche issus du bassin méditerranéen, a été cependant décrite à la Jamaïque par WENT et MAC IVER (34, 49), et tout récemment, en juin 1962, FÉLIX (14) rapportait à la Société de Médecine Militaire un cas d'anémie hémolytique observé chez un Antillais de 20 ans et classé dans le cadre de la maladie de Silvestroni et Bianco. Il existe encore des associations plus rares ou plus complexes : association drépanocytose-hémoglobinose J décrite par WENT et MACIVER (50), combinaison de l'hémoglobinose G avec la drépanocytose et la thalassémie (SCHWARTZ (46)), complexe hémoglobinose C, drépanocytose et thalassémie (SINGER (48)), etc. L'existence de tels cas est théoriquement possible dans la zone Caraïbe, mais leur observation demeurera toujours exceptionnelle.

L'*hémoglobinose D* représente une anomalie dont la fréquence est difficile à apprécier, qu'elle existe à l'état pur ou en association avec d'autres tares érythrocytaires. Son identification étant difficile, il est possible qu'elle puisse passer inaperçue. D'après les études de C. LOCKARD-CONLEY, Hb D existerait chez les Noirs Américains dans une proportion de 4 0/00. A l'état pur, elle réaliserait, comme la drépanocytose, des formes hétérozygotes, sans expression clinique et des formes homozygotes. Toutefois ces dernières, contrairement à ce que l'on observe pour Hb S, se caractérisent par la bénignité de leurs manifestations. Au maximum pourrait-on observer des anémies hémolytiques qui restent toujours sans gravité. On y signale par ailleurs des troubles ostéo-articulaires (arthralgies des doigts notées dans un cas rapporté dans l'étude générale de CHERNOFF, en 1958 (8)).

L'*association drépanocytose-hémoglobinose D*, décrite par ITANO (23) (24), compte parmi les plus rares des associations de tares érythrocytaires. Il semble qu'elle n'ait jamais été signalée en Guadeloupe, de même que les formes pures d'hémoglobinose D. Cette association résulterait d'un double hétérozygotisme, le malade héritant du gène drépanocytaire d'un de ses parents et de la tare hémoglobinique D de l'autre parent. Or, même si les parents ne présentaient que des formes mineures ou latentes, correspondant en principe à des formes hétérozygotes, le sujet se comporte comme s'il était homozygote vis-à-vis de l'une de ces deux tares. Cet homozygotisme apparent est lourd de conséquences, car la maladie s'exprime sur le plan clinique avec les symptômes de la plus grave des deux tares, c'est-à-dire de la drépanocytose. *Pratiquement le sujet réalise une forme majeure, homozygote, de la drépanocytose.*

C'est bien ainsi que se présentait la malade de notre observation. Son histoire mérite quelques commentaires.

©Soc.pathol.
exo

1° *Du point de vue clinique*, l'ensemble symptomatique de la sicklémie était assez caractéristique.

a) Le *syndrome anémique* était avant tout remarquable par sa variabilité, avec des crises de déglobulisation rapide suivies de phases de réparation. Il s'agissait d'une *anémie normochrome*, dans la mesure où les variations de la valeur globulaire que nous avons signalées sont trop faibles pour être prises en considération. Toutefois, LANGUILLON (30), contrairement à la plupart des auteurs, a noté la fréquence d'une légère hypochromie et d'une hyperchromie dans les cas graves. Son étude, réalisée en Guadeloupe, permettrait de supposer l'intervention de facteurs exogènes dans l'évolution des anémies drépanocytaires.

L'*apparition fréquente d'érythroblastes dans le sang circulant* signait le processus d'hyperhémolyse. Enfin l'existence fréquente, mais non constante, d'une augmentation des leucocytes, avec parfois polynucléose, est d'observation habituelle dans la drépanocytose.

Nous soulignons encore la sensibilité apparente du syndrome anémique aux traitements anti-anémiques. Ce fait laisse également supposer que le destin évolutif de la maladie n'est pas entièrement régi par la seule malformation des érythrocytes et laisse place à d'autres facteurs étio-pathogéniques.

b) L'*ictère hémolytique* constaté au cours de la dernière hospitalisation a été précédé d'une longue période de latence clinique, au cours de laquelle on aurait cependant pu mettre en évidence une légère augmentation de la bilirubine indirecte.

c) L'*atteinte hépatique* était certaine. L'hépatomégalie habituelle de la drépanocytose était sans doute difficile à mettre en évidence, les interventions abdominales antérieures rendant l'hypocondre droit difficilement accessible à la palpation. Le protocole opératoire de gastro-entérostomie parlait d'une vésicule biliaire apparemment normale, mais était muet sur l'état du foie. L'insuffisance hépatique se marquait cependant par une diminution sensible du cholestérol sanguin entre mai 1961 et septembre 1962 : le cholestérol total passe de 1 g. 62 à 1 g. 32, le cholestérol estérifié de 0 g. 61 à 0 g. 48, le rapport d'estérification restant inchangé. Par ailleurs, la diminution des lipides totaux (3 g. 20), l'hypo-albuminémie (38 0/0) avec hypergamma-globulinémie (31 0/0), l'abaissement du taux de prothrombine (55 0/0), l'évolution du test de Mac Lagan qui passe de 6 à 12 unités Vernes entre mai 1961 et septembre 1962, semblent indiquer une atteinte hépatique d'aggravation progressive. Quant aux résultats de l'épreuve de Rosenthal à la B. S. P., l'existence d'un ictère rend difficile leur interprétation, qu'il eût été préférable de fonder sur le délai d'apparition de la B. S. P. dans la bile.

d) Les *crises douloureuses abdominales*, qui furent toujours au

©Soc.pathol.
exo

premier plan du tableau clinique, ont des caractères séméiologiques typiques. Ce sont pourtant ces douleurs qui, avant d'être rapportées à leur véritable cause, ont motivé de graves décisions chirurgicales. Même si les interventions subies par la malade correspondaient à des lésions exigeant un traitement chirurgical (fibrome utérin, kyste de l'ovaire, hernie ombilicale, ulcus duodénal), il semble que les indications opératoires aient été fondées moins sur des constatations lésionnelles impératives que sur l'intensité des douleurs abdominales. Faire le diagnostic d'une drépanocytose n'a donc pas qu'un intérêt purement théorique : c'est la seule façon d'éviter des décisions chirurgicales dont l'opportunité peut être discutable.

e) Les *troubles ostéo-articulaires*, caractérisés par une atteinte élective de la tête du fémur et de l'articulation coxo-fémorale du côté gauche, étaient d'autant plus significatifs qu'ils étaient associés aux crises douloureuses abdominales. Comme l'écrit Giraud (19) : « lorsque les crises abdominales s'associent à des crises articulaires, le diagnostic de drépanocytose doit toujours être évoqué surtout chez un Noir. »

Par ailleurs la malade nous avait déclaré avoir présenté un « phlegmon » de la mâchoire inférieure gauche à l'âge de 22 ans. Il est permis de se demander s'il ne s'agissait pas de phénomènes fluxionnaires. En effet l'atteinte des maxillaires, qui a été spécialement étudiée par Robinson et Sarnat (44) dans la drépanocytose, y paraît assez fréquente. Ici l'incertitude d'un diagnostic rétrospectif rend toute hypothèse fragile, l'étude radiologique des maxillaires inférieurs n'ayant pas montré en 1962 d'altérations osseuses évidentes.

L'examen radiographique du squelette montrait surtout une atteinte de la tête fémorale gauche, dont les images, comparables à celles d'une nécrose aseptique de la tête fémorale, se sont montrées identiques de 1961 à 1962 et restaient inchangées sur un dernier cliché que nous avons pu faire pratiquer en mars 1963. Il existait en outre des anomalies morphologiques des vertèbres : à tous les étages du rachis osseux, il n'existe pas une seule vertèbre qui ait une forme comparable à celle des vertèbres voisines. Le corps des deux dernières vertèbres lombaires montrait en outre une image de condensation osseuse et, sur le cliché de profil, leurs bords avaient un aspect de « tôle ondulée ». Il existait enfin un spondylolisthésis accentué. Par contre, l'aspect radiologique des mains, des poignets, des pieds, des chevilles et des genoux était sensiblement normal. Au niveau des os de la jambe gauche existaient des fissurations de la corticale visibles au tiers supérieur de la crête tibiale et à la partie moyenne de la diaphyse péronière. L'examen radiographique du crâne montrait seulement un développement particulièrement accentué des sinus, notamment des sinus frontaux.

©Soc.pathol.
exo

Notre expérience des troubles ostéo-articulaires de la drépanocytose, dont nous poursuivons actuellement l'étude systématique, nous a montré qu'il n'existe pas de relation constante entre les aspects radiologiques et l'évolution clinique. Nous croyons qu'il faut distinguer :

— *d'une part des anomalies morphologiques*, liées à un trouble précoce du développement osseux, compris dans l'ensemble des troubles du développement somatique, génital et neuro-psychique que l'on constate parfois chez les sicklémiques ;

— *d'autre part des altérations structurales du tissu osseux* résultant d'infarctus osseux et représentant des accidents évolutifs fréquents au cours de la maladie ;

— *enfin des phénomènes articulaires de type fluxionnaire* qui peuvent toucher soit des articulations déjà profondément bouleversées par les infarctus osseux au niveau des épiphyses des os longs des membres, soit des articulations apparemment indemnes de toute altération épiphysaire. Ces fluxions articulaires, d'évolution aiguë, toujours passagère, mais à récidives plus ou moins fréquentes, paraissent obéir à des facteurs étio-pathogéniques plus complexes.

f) Les *troubles cardio-vasculaires*, sous leur aspect subjectif et fonctionnel, étaient surtout liés à l'anémie. Mais l'augmentation globale du volume du cœur signait le retentissement de la maladie sur le myocarde, malgré l'absence d'anomalies électro-cardiographiques.

g) Enfin les *troubles pulmonaires aigus* qui avaient fait porter le diagnostic de pneumonie ou de congestion pulmonaire, peuvent aussi faire évoquer un infarctus pulmonaire, dont la survenue a été signalée soit dans les formes pures de drépanocytose (Moser et Shea (40)), soit dans les formes associées à une hémoglobinose C (F. Y. K. Lau (32)).

L'existence éventuelle de lésions rénales, que l'on peut soupçonner en raison de la poussée urémique post-opératoire présentée par la malade, aurait mérité une exploration plus complète de la fonction rénale. Il est vraisemblable que l'existence de tares érythrocytaires a augmenté ici les risques de troubles post-opératoires et peut-être la production d'infarctus rénaux dont l'apparition spontanée est déjà assez fréquente dans la drépanocytose.

En résumé, le tableau clinique correspond en tout point à celui d'une drépanocytose majeure. Il est impossible d'y trouver quelque particularité séméiologique qui traduise la présence de l'hémoglobine D.

2° *Du point de vue génétique*, l'étude des membres de la famille de la malade n'a pas pu être réalisée, ceux-ci étant dispersés dans

©Soc.pathol.
exo

des secteurs ruraux éloignés et ayant perdu presque toute relation avec la malade. Sa mère, âgée de 75 ans environ, serait en bon état de santé apparent. Son père est mort en 1944, à la suite d'une courte maladie. La famille comptait douze enfants, dont quatre sont déjà morts : deux filles décédées l'une à 23 ans, l'autre à 10 ans ; un garçon décédé à 1 an ; un dernier enfant est mort avant la naissance de la malade, à un âge qu'elle ne peut préciser. Il lui reste quatre sœurs et trois frères qu'elle a perdus de vue depuis longtemps et dont elle ignore l'état de santé. Elle-même est mariée, mais n'a jamais eu ni enfants, ni grossesses avant l'hystérectomie subie en 1953.

Il est regrettable que les recherches génétiques se heurtent encore en Guadeloupe à de multiples difficultés. On le regrette d'autant plus que l'hémoglobinose D, seule ou associée à d'autres hémoglobinopathies, est encore mal connue. D'après Chernoff (7) (8), elle se rencontre surtout chez les Noirs américains, mais il paraît difficile de dire si l'ascendance indienne qu'il a invoquée pour quatre familles représente, en Amérique du Nord, le réservoir de l'hémoglobine D. Jacob (26) a retrouvé Hb D dans l'Ouganda. On l'a signalée au Caucase. Hynes (22) l'a trouvée chez une persane. Arends (2) a cité un cas d'hémoglobinose S-D chez un enfant portugais. Lucci (33) a signalé l'association de Hb D avec une thalassodrépanocytose chez quatre membres d'une famille de Ferrare. Enfin, chez les indigènes musulmans algériens, la recherche systématique des hémoglobinopathies réalisée par Cabannes (4) a montré qu'elles existent chez 6 0/0 des 1.877 sujets examinés (112 cas). L'hémoglobinose D a été rencontrée dix fois, toujours sous la forme hétérozygote. Elle représenterait donc 6 0/0 des cas d'hémoglobinopathies et 0,53 0/0 de l'ensemble des sujets étudiés. Il ne semble donc pas possible, à l'heure actuelle, d'établir une correspondance ethnique précise pour Hb D, dont l'extension géographique n'est d'ailleurs connue que de façon incomplète.

3° *Sur le plan étio-pathogénique*, il est tentant de considérer la drépanocytose, et, d'une façon générale, les hémoglobinopathies, comme des « maladies moléculaires ». Ici le point de vue du biochimiste peut être assez absolu. Dans sa leçon inaugurale en 1959, Schapira (45) s'exprimait ainsi : « La maladie peut être interprétée entièrement en termes biochimiques. Toutes les manifestations anatomo-cliniques sont la conséquence d'une propriété physico-chimique très simple de l'hémoglobine anormale, son défaut de solubilité lorsqu'elle perd son oxygène. » Si cette conception se fonde sur des faits incontestables, elle est loin cependant de tenir compte de la complexité de la réalité clinique. Pour notre part, nous ne pensons pas que les anomalies structurales de la molécule

©Soc.pathol.
exo

d'hémoglobine contiennent tout le destin physiologique et pathologique des hémoglobinopathies.

Nous avons déjà souligné les variations du syndrome anémique et l'importance des crises de déglobulisation observées chez notre malade. Le contexte clinique et évolutif de ces crises les rapproche de très près des *crises aplasiques de la série érythroblastique* qui ont fait l'objet d'une étude récente de Marchal (36). Il s'agit là d'un phénomène général observé au cours de toutes les anémies hémolytiques. Ces crises, parfois désignées sous le nom d'érythroblastopénie aiguë, sont liées à un blocage de la maturation des érythroblastes. Elles ont été décrites, dans le cas particulier des anémies hémolytiques drépanocytaires, par les études de Singer (47), de Chernoff et Josephson (9), de Manios (35), d'Hilkovitz (21), etc. Cliniquement la période de blocage se traduit par l'apparition d'un état fébrile, avec aggravation rapide des signes d'anémie. La déglobulisation s'accompagne d'une diminution du nombre des leucocytes et des thrombocytes et surtout de la disparition des réticulocytes. La période de déblocage est caractérisée par une régénération globulaire très active, avec augmentation des leucocytes et des plaquettes et par une crise réticulocytaire, tandis que la fièvre régresse, puis disparaît.

Si l'étude de la réticulocytose manque dans notre observation, il semble bien que la malade ait présenté à plusieurs reprises de telles crises de blocage. La première, révélée le 4 juillet 1961 par une chute des hématies à 2.160.000, avec 10.900 leucocytes, et par un état subfébrile, est suivie d'une phase de régénération très active. En 13 jours, le nombre des hématies remonte à 3.460.000, avec une leucocytose à 14.000 ; la fièvre a disparu. Le 14 février 1962, la malade qui présentait un état fébrile à 40° paraît avoir été hospitalisée en pleine période de déblocage : 3.160.000 hématies avec anisocytose marquée et poïkilocytose intense, 24.800 leucocytes. Quand elle revient à l'Hôpital le 3 septembre 1962, l'existence d'un déblocage est encore probable : disparition d'un état fébrile transitoire ; hématies : 2.440.000 ; leucocytes : 16.900. Après amélioration de son état, la mise en observation prolongée permet d'assister à une nouvelle crise aplasique : phase fébrile continue de 12 jours du 3 au 14 novembre, 2.440.000 hématies, 4.800 leucocytes. Un déblocage paraît encore possible entre le 18 et le 20 novembre : apyrexie, signes de régénération globulaire, 3.060.000 hématies, 20.000 leucocytes. Par la suite, l'évolution devient anarchique et l'ensemble clinique paraît traduire l'épuisement des processus de compensation qui, depuis de nombreuses années, permettaient à la malade de surmonter chaque poussée évolutive.

©Soc.pathol.
exo

L'*étude cytologique et caryométrique des éléments de la lignée rouge dans la moelle osseuse*, que nous n'avons pas pu réaliser, aurait été indispensable pour compléter l'étude de ces crises aplasiques et confirmer le blocage de maturation de la série érythroblastique. L'intérêt de ce phénomène n'est pas seulement théorique. Il conduit en effet à penser que le blocage peut être déclenché dans certains cas par des facteurs exogènes divers. Cette hypothèse repose d'abord sur les observations d'Owren (42) qui a décrit, en 1948, au cours de l'anémie hémolytique de Minkowski-Chauffard, l'apparition presque simultanée d'une crise aplasique chez quatre membres d'une même famille, ce qui suppose l'intervention d'un facteur exogène commun. Un fait semblable a été ensuite observé dans la drépanocytose par Hilkovitz (21) : apparition simultanée d'une crise aplasique avec anomalie de la maturation érythroïde chez trois membres d'une même famille.

Les facteurs exogènes capables de frapper la moelle soit directement au niveau des cellules souches de la lignée rouge, soit par épuisement des facteurs de maturation, seraient assez divers.

a) Certains facteurs infectieux peuvent d'abord être incriminés. Or, si la sensibilité des sicklémiques aux infections a été souvent signalée, il est rare qu'on ait considéré ces infections comme causes d'aggravation de leur état. Toutefois Chernoff et Josephson (9) ont signalé, au cours d'une drépanocytose, une érythroblastopénie aiguë déclenchée par une mononucléose infectieuse. En général, la preuve d'un état infectieux est souvent difficile à faire. On ne peut compter ni sur la fièvre, ni sur la leucocytose ni sur les modifications de la formule blanche. La réaction de Vernes à la résorcine est d'interprétation délicate. La vitesse de sédimentation globulaire, basse en principe dans les formes majeures de la drépanocytose, pourrait peut-être fournir quelques indications. Nous l'avons trouvée de 32 mm. à la 1re heure et de 60 mm. à la 2e heure (méthode de Barbier et Piquet) en l'absence de toute fièvre. Nous signalons le fait sans pouvoir en tirer de conclusion.

b) Les *facteurs toxiques*, en particulier les intoxications alimentaires et les intoxications thérapeutiques, doivent être pris en considération et inciter à la prudence dans la conduite thérapeutique adoptée à l'égard des hémoglobinopathes.

c) Le *rôle de facteurs allergiques* a été également invoqué. C'est là un aspect encore assez mal connu des hémoglobinopathies qui mériterait un approfondissement des recherches.

d) Les *facteurs carentiels, nutritionnels et métaboliques* ont une importance certaine. La carence en acide folique a été une des mieux étudiée. D'abord mise en évidence dans la thalassémie par Chanarin (6) et par Jandl (27), mentionnée dans deux observations

©Soc.pathol.
exo

de thalassémie rapportées par MARCHAL (36), son rôle dans la drépanocytose a été étudié par JONSSON (28) et tout récemment par PIERCE et RATH (43).

Parmi les facteurs nutritionnels, ce sont surtout les carences protidiques qui retiennent le plus l'attention. Le seul fait de la carence protidique a été considéré comme responsable de certaines érythroblastopénies, notamment dans le kwashiorkor où KHO-LIEN-KENG (30) a mis en évidence l'apparition de « pro-érythroblastes géants ». C'est surtout dans le cadre des anémies hémolytiques que l'étude cytologique et caryométrique de la moelle osseuse a permis de noter, au cours des crises de blocage, une augmentation paradoxale de la série érythroblastique, phénomène pour lequel CAZAL (5) et EMBERGER (13) ont proposé le nom de *stathmo-érythropoïèse*. Il existerait une sorte d'asynchronisme de l'évolution nucléocytoplasmique, avec apparition d'érythroblastes très semblables à des mégaloblastes. S'agit-il, comme le pense MARCHAL (36), d'une simple ressemblance cytologique que l'étude caryométrique permettrait de différencier d'un véritable processus mégaloblastique ? Pourtant certains auteurs, comme Fosco et BOURONCLE (17), n'ont pas hésité à parler de coïncidence de la drépanocytémie et de l'anémie pernicieuse. OLINER et HELLER (41) ont décrit dans la drépanocytose des phénomènes d'hémolyse acquise avec érythropoïèse mégaloblastique et JONSSON (28) (29) a même employé l'expression d' « anémies mégaloblastiques nutritives » à propos des sicklémiques. Quelle que soit l'interprétation donnée aux images cytologiques observées, il n'est pas possible de sous-estimer le rôle des facteurs nutritionnels comme éléments d'aggravation chez les sujets porteurs d'hémoglobines anormales, si l'on considère que les régions ou les milieux où vivent ces sujets sont en même temps ceux où l'on rencontre si souvent des états de déséquilibre alimentaire ou de malnutrition, pour ne pas dire de dénutrition. Enfin les facteurs nutritionnels s'associent à de multiples déviations métaboliques. Tous ces éléments peuvent être à la fois cause ou effet et s'intriquent sans cesse en renforçant leur action.

e) Enfin les traumatismes et surtout les traumatismes opératoires pourraient être de nature à provoquer des crises aplasiques. MARCHAL (36) a observé des phénomènes de blocage érythroblastique après splénectomie chez deux frères atteints d'anémie hémolytique constitutionnelle non sphérocytaire. L'étude de ces faits a été cependant assez rarement réalisée dans les hémoglobinopathies. Ou bien le malade subit une ou plusieurs interventions successives sans que l'on sache qu'il s'agit d'un sujet affecté d'anomalies de l'hémoglobine et les perturbations entraînées par les interventions ne sont pas étudiées en connaissance de cause. Ou bien le diagnostic d'hémoglo-

©Soc.pathol.
exo

binopathie est connu et les interventions chirurgicales ne sont pratiquées que pour des raisons exceptionnelles de gravité ou d'urgence. Si l'influence des traumatismes opératoires est encore mal connue, l'abstention chirurgicale ne saurait cependant être érigée en principe absolu. Ainsi MARCHAL (37) a signalé un cas de drépanocytose qui a paru nettement amélioré après une splénectomie pratiquée en raison de violentes douleurs de l'hypocondre gauche qui faisaient craindre une rupture de la rate.

Nous n'en estimons pas moins que, dans le cas particulier rapporté ici, les multiples interventions chirurgicales subies par la malade ne semblent pas avoir eu pour effet d'améliorer les troubles dont elle se plaignait. Après l'opération pratiquée en 1953, huit ans s'écoulent et les douleurs abdominales ne cessent de s'aggraver pour aboutir à une gastro-entérostomie en 1961. A l'action possible des traumatismes opératoires s'ajoute ainsi une cause supplémentaire de troubles digestifs. Les perturbations du transit digestif, les cicatrices abdominales, l'existence d'adhérences épiploïques dans la région ombilicale et d'adhérences dans la région duodénopancréatique, les périodes d'intolérance digestive avec vomissements et diarrhée sont encore associées à un régime alimentaire déséquilibré, tel que peut l'être celui d'une malade sans ressources et inapte à tout travail dans une zone rurale de la Guadeloupe. Les troubles nutritionnels peuvent être considérés comme réels et constants, et n'ont sans doute pas été sans influence sur l'évolution de la maladie.

Il est classique d'admettre que les sicklanémiques ont peu de chances de vivre longtemps. C'est pourquoi nous sommes moins frappés par l'importance des troubles présentés que par la résistance remarquable dont la malade a fait preuve jusqu'à l'âge de 47 ans, en dépit de tout ce qu'elle a pu endurer. Il faut admettre que les formes majeures de la drépanocytose, comme les formes associées à d'autres anomalies de l'hémoglobine — qui ont la même allure clinique que les formes homozygotes — peuvent présenter assez souvent des formes prolongées. Il semble qu'il existe chez certains malades des processus réactionnels capables de compenser les troubles liés aux anomalies de l'hémoglobine, même dans des conditions de vie défavorables.

La malade étudiée ici possédait une fraction hémoglobinique alcalino-résistante évaluée à 10 0/0. Faut-il la considérer comme la persistance de la fraction alcalino-résistante de l'hémoglobine que l'on trouve normalement chez l'adulte (10 0/0 environ d'hémoglobine de type *f.* 1 et *f.* 2, 90 0/0 d'hémoglobine de type *a.* 1 et *a.* 2) ? S'agit-il d'une reprise de l'hémoglobinogénèse fœtale, phénomène classiquement décrit comme tel dans la drépanocytose ? Le fait est-il en rapport avec l'augmentation de certains consti-

©Soc.pathol.
exo

tuants de l'hémoglobine adulte doués de la propriété d'alcalino-résistance comme les constituants de Hb F, conformément aux opinions de DERRIEN (10) (11) (12). Quelle que soit la signification de cette fraction hémoglobinique, l'intérêt clinique en a été récemment souligné par JACKSON (25). Ses observations tendent à montrer que, dans les drépanocytoses majeures, celles qui montrent la présence d'une hémoglobine résistante à la dénaturation alcaline — cet auteur parle d'hémoglobine fœtale — correspondraient à des formes moins graves. Sur 61 malades étudiés, 38 dont l'hémoglobine contenait 12 0/0 et plus d'Hb R. D. A. (ou Hb F) présentaient des accidents pathologiques sensiblement moins graves et moins fréquents que les 23 malades dépourvus d'Hb R. D. A.

Ainsi l'étude des hémoglobinopathies ne cesse de s'engager dans de nouvelles voies et de poser de nouveaux problèmes. La recherche de déviations métaboliques, liées ou associées aux anomalies de l'hémoglobine, appelle chaque jour de nouveaux approfondissements : études immuno-chimiques et immuno-hématologiques, études du métabolisme du cuivre et de celui du fer (avec ses aspects cytologiques et tissulaires, dont les hémochromatoses sont les mieux connus), étude des métabolismes de l'eau et des électrolytes, des troubles enzymatiques humoraux et tissulaires, des phénomènes d'inhibition et d'activation des systèmes enzymatiques, etc. La possibilité d'association des tares hémoglobiniques avec des déviations métaboliques héréditaires (dont la liste s'allonge sans cesse) mérite d'être envisagée et conduirait à la conception de « maladies héréditaires pluri-moléculaires ». Faut-il chercher un rapport éventuel avec la maladie périodique, affection apparemment héréditaire et familiale, liée sans doute à une déviation innée du métabolisme et dont les caractères cliniques essentiels (crises douloureuses abdominales d'allure chirurgicale, accès ou périodes fébriles de courte durée, atteintes articulaires à type de mono-arthrites aiguës inflammatoires à résolution rapide mais à récidives multiples) se rapprochent singulièrement de ceux des drépanocytoses majeures ? Dans tous les cas, il est facile de prévoir que l'étude des hémoglobinopathies bénéficiera sans cesse de tous les progrès des examens de laboratoire, comme d'un approfondissement constant de l'observation clinique et des recherches génétiques.

En fait, le comportement des malades porteurs de tares érythrocytaires apparaît comme entièrement différent de celui des sujets normaux. C'est pourquoi ces malades méritent en outre, sur le plan humain, le même intérêt que celui que l'on porte aux malades atteints d'infirmités plus apparentes. Sans doute le caractère de leurs troubles n'est pas susceptible de provoquer des réactions comparables à celles que peuvent susciter des anomalies congénitales aussi évi-

©Soc.pathol.
exo

dentes que les grandes aplasies des membres. Cependant les anomalies métaboliques sont telles qu'on pourrait les considérer comme aussi « monstrueuses » qu'une malformation anatomique. Il faut accorder à ces malades la même sollicitude, le même effort d'assistance et la même considération en raison de leur éminente dignité d'infirmes.

* * *

L'histoire que nous avons rapportée est enfin l'histoire d'un diagnostic autant que celle d'un cas clinique. Elle donne toute sa valeur au principe formulé par MACHT et HERMANN : « Penser à la drépanocytose, c'est en faire le diagnostic. » Les multiples aventures médicales et chirurgicales de cette malade viennent bien de ce qu'on n'avait pas pensé à une hémoglobinopathie. A l'heure actuelle, où la fréquence de ces faits commence à être parfaitement connue, il est presque aussi grave de ne pas les déceler que d'ignorer un état diabétique ou une méningite purulente.

La fréquence de la drépanocytose en Guadeloupe a été évaluée dès 1952 par une étude systématique de LANGUILLON (31), fondée sur 3.000 examens hématologiques. La présence d'hématies falciformes, mise en évidence par la technique d'Emmel, a été trouvée 240 fois, soit dans une proportion de 8 0/0 des sujets examinés. Cette enquête, faite sans tenir compte de l'état de santé des sujets, mériterait d'être complétée par la recherche de la proportion d'hémoglobinopathes dans une collectivité de malades, notamment dans le cadre d'un service hospitalier. Du point de vue clinique en effet les correspondances qui peuvent exister entre la tare hémoglobinique et les troubles motivant la mise en observation médicale seraient particulièrement intéressantes à établir et à discuter. Il peut en outre arriver, comme ce fut le cas pour la malade étudiée ici, que le diagnostic soit établi très tardivement, même s'il existe un ensemble séméiologique évocateur. Ainsi cette malade a pu présenter une série d'événements pathologiques qui, depuis 1923 environ, jusqu'au 13 septembre 1962, c'est-à-dire pendant trente-neuf ans, n'ont jamais été rapportés à leur véritable cause. Évidemment lorsqu'elle présenta en 1923 cette atteinte si évocatrice de la hanche gauche, il aurait été bien difficile de la rattacher à la maladie que HERRICK avait décrite chez un Noir de la Grenade treize ans auparavant. Et jusqu'en 1949 la drépanocytose n'avait guère retenu l'attention des cliniciens ou des biologistes français en Métropole. A part les études de P. L. MARIE en 1925, de COMBY en 1928 et les deux observations rapportées par LEROY et LINHARD au Cameroun en 1943, la plupart des travaux avaient été réalisés à l'étranger. La troisième édition du *Précis de Médecine Coloniale* de JOYEUX en 1944 ne

©Soc.pathol.
exo

mentionnait pas l'existence de la drépanocytose. L'observation publiée par HARVIER (20) en 1949, point de départ de la thèse d'ALDIGHIERI (1), concernait le premier cas de drépanocytose étudié en Métropole, chez une Martiniquaise de 30 ans. Il serait pourtant injuste d'oublier que dès 1944, en Guyane, FLOCH et DE LAJUDIE (15) (16) avaient décrit un cas de drépanocytose, ainsi que MONTESTRUC (38) en 1946 à la Martinique. Il convient de souligner le mérite de ces médecins « coloniaux » qui ont vu très tôt l'intérêt de ces faits qui ne commencèrent à trouver d'écho en Métropole qu'à la suite de la communication d'HARVIER à l'Académie de Médecine. Dès lors, les travaux vont se multiplier, aboutissant en 1952 à la thèse de FOURQUET (18) à Bordeaux. Cette étude, inspirée par GALLAIS, est le premier travail d'ensemble important sur les syndromes sicklémiques, tout au moins en France.

Dès 1950 l'Institut Pasteur de Pointe-à-Pitre était en mesure de dépister les drépanocytoses. Pourtant, en 1953, la malade subit une importante intervention abdominale, sans que la présence d'hématies falciformes ait été décelée par l'examen hématologique pratiqué avant toute opération. Après huit ans de crises douloureuses, elle sera encore opérée en 1961 sans que la tare érythrocytaire ait été soupçonnée. Ce n'est qu'à la suite d'une observation prolongée dans un service de Médecine qu'on pourra enfin mettre en évidence une hémoglobinopathie complexe s'exprimant sous les traits d'une drépanocytose majeure.

Une telle observation, ajoutée aux cas de plus en plus nombreux rapportés dans la littérature médicale, montre l'importance actuelle des hémoglobinopathies. Il ne s'agit pas de simples curiosités, mais d'affections fréquentes. Elles forment un vaste chapitre de pathologie qui n'intéresse pas seulement les territoires d'Outre-Mer, mais qui tend à déborder les cadres géographiques qui semblaient autrefois en limiter l'importance. L'ampleur actuelle des migrations humaines ne permet plus d'assigner de frontières aux hémoglobinoses, en même temps qu'elles cessent de représenter, sur le plan ethnique, la propriété plus ou moins exclusive de tel ou tel groupement humain.

SUMMARY

Report of a case of genotypic hemolytic anemia with drepanocytosis and D hemoglobinosis in La Guadeloupe. History of a diagnostic.

Drepanocytosis is not rare in La Guadeloupe; the importance of the case reported lies in the existence of a hemoglobinopathia, manifested by a major drepanocytosis, discovered after a surgical operation, carried out because of a duodenal affection.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Aldighieri (R.). — La maladie à hématies falciformes. *Thèse Médecine Paris*, 1949, nº 241.
2. Arends (T.), Layrisse (M.) et Rincon (A. R.). — Hémoglobinose à hémoglobine S et D chez un enfant portugais. *Acta Haematologica*, 1959, **22**, 118-126.
3. Brumpt (L. C.), Lacourbe et Abiven. — Un cas d'hémoglobinose pathologique chez une guadeloupéenne doublement hétérozygote S-C. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 13 mars 1957.
4. Cabannes (R.), Duzer (A.), Portier (A.), Massonnat (J.), Sendra (L.) et Buhr (J. L.). — Hémoglobines anormales chez l'algérien musulman. *Le Sang*, 1956, **27**, 580-585.
5. Cazal (P.), Izarn (P.) et Emberger (J.). — Érythroblastopénie aiguë de Gasser. Étude caryométrique. *Le Sang*, 1959, **30**, 1.
6. Chanarin (I.), Dacie (J.) et Mollin (D.). — Folic acid deficiency in haemolytic anaemia. *Brit. J. Haemat.*, 1959, **5**, 245.
7. Chernoff (Amoz I.). — On the prevalence of hemoglobin D in the American negro. *Blood*, 1956, **11**, 907-909.
8. Chernoff (Amoz I.). — The hemoglobin D syndroms. *Blood*, 1958, **13**, 116-127.
9. Chernoff (Amoz I.) et Josephson (A.). — Acute erythroblastopenia in sickle-cell anemia and infectious mononucleosis. *Amer. J. Dis. Child.*, 1951, **82**, 310-323.
10. Derrien (Y.), Laurent (G.) et Raynaud (J.). — Étude comparée des courbes de relargage et d'électrophorèse des fractions alcalino-résistantes de l'hémoglobine humaine (Nouveau-nés, sicklémiques, thalassémiques). *Journées biochimiques Italo-Franco-Helvétiques*, Naples, 1954.
11. Derrien (Y.), Laurent (G.), Raynaud (J.) et Roche (J.). — Étude comparée des fractions alcalino-résistantes de l'hémoglobine des nouveau-nés, des sicklanémiques et des thalassémiques. *Vᵉ Cong. Intern. de Transfusion Sanguine*, Paris, 1954, p. 506.
12. Derrien (Y.), Laurent (G.) et Borgomano (M.). — Identification des hémoglobines humaines normales et pathologiques par leurs courbes de relargage et leur alcalino-résistance. *XVᵉ Congrès des Pédiatres de Langue Française*, Marseille, 1955, Sopic, éd., Marseille, p. 169.
13. Emberger (J.). — Cytogénèse des cellules sanguines normales et pathologiques. Étude caryométrique. *Thèse Montpellier*, 1960.
14. Félix (H.), Fromantin (J.), Joly (J.) et Schmit (A.). — Thalassodrépanocytose de Silvestroni et Bianco. *Soc. Méd. Mil. Franç.*, 14 juin 1962.
15. Floch (H.) et de Lajudie (P.). — Sur la méniscocytémie en Guyane Française. *Publication de l'Institut Pasteur de la Guyane*, 1944, nº 92, 8 p.
16. Floch (H.). — La méniscocytémie en Guyane Française. *Médecine Tropicale*, 1952, nº 5, 522-531.

©Soc.pathol.
exo

17. Fusco (F. A.) et Bouroncle (B. A.). — La coïncidence de la drépanocytémie et de l'anémie pernicieuse. *Acta Haemat.*, 1958, **20**, 383-386.

18. Fourquet (R.). — La dystrophie falciforme des hématies. Les syndromes sicklémiques. *Thèse Bordeaux*, 1952.

19. Giraud (P.), Orsini (A.), Mangiapan (Th.) et Le Poullain (R.). — La drépanocytose. *Sem. Hôp. Paris (Annales Pédiatrie)*, 1957, **33**, 3089-3100.

20. Harvier, Brumpt (L.), Lavergne (H.) et Aldighieri (R.). — Anémie à drépanocytes (hématies falciformes) et ulcères de jambes. *Acad. Nat. de Méd.*, 22 février 1949.

21. Hilkovitz (G.). — Maladie à hématies falciformes. Comment il s'est produit chez trois membres d'une même famille une « crise aplasique » et une anomalie de la maturation érythroïde. *Arch. Int. Med.*, 1960, **105**, 76-82.

22. Hynes (M.) et Lehmann (H.). — Haemoglobin D in a Persian girl : the first case of haemoglobin D-thalassaemia. *Brit. Med. J.*, 1956, nº 4998, 923-924.

23. Itano (H. A.), Bergren (W. R.) et Sturgeon (P.). — Identification of a fourth abnormal human hemoglobin. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 2278.

24. Itano (H. A.). — The Hemoglobins. *Ann. Rev. Biochem.*, 1956, **25**, 331.

25. Jackson (J. F.), Odom (J. L.), Weyman (W. T.) et Simon (H.). — Diminution de la gravité de la maladie des hématies falciformes par persistance de l'hémoglobine fœtale. *J. A. M. A.*, 1961, **177**, 867-869.

26. Jacob (G. F.). — Recherche des hémoglobines C et D en Ouganda. *Brit. Med. J.*, 1955, nº 4912, 521-522.

27. Jandl (J. H.) et Greenberg (M. S.). — Bone marrow failure, due to relative nutritional deficiency in Cooley's hemolytic anemia. Painful erythropoietic crisis in response to folic acid. *New Engl. J. Med.*, 1959, **260**, 461-468.

28. Jonsson (U.). — Nutritional megaloblastic anemia in sickle-cell states and the relation of folic acid to aplastic crisis in hemolytic anemias. *VII^e Cong. Int. Soc. Haemat.*, Rome, p. 155.

29. Jonsson (U.), Roath (O. S.) et Kirkpatrick (C.). — Nutritional megaloblastic anemia associated with sickle-cell states. *Blood*, 1959, **14**, 535-547.

30. Kho-Lien-Keng. — Erythroblastopenia with giant proerythroblasts in Kwashiorkor. *Blood*, 1957, **12**, 171-182.

31. Languillon (J.). — L'anémie à hématies falciformes (A propos de deux observations chez des noirs de la Guadeloupe). *Sem. Hôp. Paris*, 1952, **28**, 2559-2563.

32. Lucci (R.) et Soffritti (E.). — Premières observations sur l'hémoglobine D et la microcytémie chez 4 membres d'une famille de Ferrare. *Minerva Med.*, 1959, **50**, 2892-2896.

33. Lau (F. Y. K.). — Infarctus pulmonaire et atrophie de la rate associés avec la maladie des drépanocytes à hémoglobine C. *New Engl. J. Med.*, 1959, **260**, 907-911.

©Soc.pathol.
exo

34. Mac Iver (J. E.), Went (L. N.) et Cruickshank (E. K.). — Sickle-cell thalassemia disease in Jamaica. *Blood*, 1958, **13**, 359-366.

35. Manios (S. L.). — Érythroblastopénie aiguë bénigne. *Thèse, Thessalonique*, 1956.

36. Marchal (G.) et coll. — Le blocage de maturation de la série érythroblastique au cours des anémies hémolytiques. Étude clinique et caryométrique. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, **38**, 1039-1047.

37. Marchal (G.). — Cf. Discussion générale à propos des communications sur les hémoglobinopathies. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séances des 22 et 29 juin 1962.

38. Montestruc (E.). — In *Arch. de l'Institut Pasteur de la Martinique*, 1948.

39. Montestruc (E.) et Berdonneau (R.). — Premier cas d'hémoglobinose C S à la Martinique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1957, **50**, 94.

40. Moser (K. M.) et Shea (J. G.). — L'infarctus pulmonaire au cours des états à hématies falciformes. *Amer. J. Med.*, 1957, **22**, 561-579.

41. Oliner (H. L.) et Heller (P.). — Érythropoïèse mégaloblastique et hémolyse acquise dans l'anémie à drépanocytes. *New Engl. J. Med.*, 1959, **261**, 19-22.

42. Owren (P.). — Congenital hemolytic jaundice : the pathogenesis in the « hemolytic crisis ». *Blood*, 1948, **3**, 231.

43. Pierce (L. E.) et Rath (C. E.). — Evidence d'une déficience d'acide folique dans la genèse des crises de drépanocytanémie. *Blood*, 1962, **20**, 19-32.

44. Robinson (J.) et Sarnat (B.). — Étude radiologique des mâchoires et des maxillaires dans l'anémie à cellules falciformes. *Radiology*, 1952, **58**, 517-523.

45. Schapira (G.). — Leçon inaugurale. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, **36**, 287-295.

46. Schwartz (H. C.), Spaet (T. H.), Zuelzer (W. W.), Neel (J. V.), Robinson (A. R.) et Kaufman (S. F.). — Combination of hemoglobin G, hemoglobin S, and thalassemia occurring in one family. *Blood*, 1957, **12**, 238-250.

47. Singer (K.), Motulsky (A.) et Wile (S.). — Aplastic crisis in sickle-cell anemia. *J. Lab. Clin. Med.*, 1950, **35**, 721-736.

48. Singer (K.), Josephson (A. M.), Singer (L.), Heller (P.) et Zimmermann. — Studies on abnormal hemoglobins. XIII. Hemoglobin S-thalassemia disease and hemoglobin C-thalassemia disease in siblings. *Blood*, 1957, **12**, 593-602.

49. Went (L. N.) et Mac Iver (J. E.). — An unusual type of hemoglobinopathy resembling sickle-cell thalassemia disease in a Jamaican Family. *Blood*, 1958, **13**, 559-568.

50. Went (L. N.) et MacIver (J. E.). — Sickle-Cell/haemoglobin-5 disease. *Brit. Med. J.*, 1959, nº 5144, 138-140.

©Soc.pathol.
exo

STRUCTURE ÉLECTROPHORÉTIQUE DU SÉRUM DES MUSULMANS D'ALGÉRIE PRÉSENTANT UN MYO-ŒDÈME

Par A. C. LACROIX et J. Cl. MONIER (*)

Nous avons présenté à l'Académie Nationale de Médecine (1) un ensemble de trente études faites sur les composantes biochimiques du sérum de musulmans algériens (M. A.) présentant le phénomène du myo-œdème, que nous avons qualifié de socio-physiologique parce que non accompagné d'état pathologique organiquement décelable et retrouvé chez plus de 50 0/0 des individus.

Depuis, nous avons recueilli 35 observations pour lesquelles d'ailleurs nos recherches ne se sont pas bornées à l'étude des protéines du sérum, mais se sont étendues à celle de la composition quantitative et qualitative des acides aminés (2).

Dans le tableau ci-après figure l'ensemble des 30 + 35 = 65 observations présentées dans un ordre d'intensité de la réponse du muscle brachial à l'excitation de pincement transversal que nous avons abondamment décrit.

Dans la première colonne, figure le poids des protéines totales par litre de sérum.

Dans la deuxième se lit le rapport sérum/albumine-sérum/globulines.

Dans la troisième, le poids de l'albumine en grammes par litre.

Dans la quatrième, le poids des gamma-globulines en grammes par litre.

Enfin dans la cinquième, le rapport gamma-globulines/globulines totales.

Le choix de cette présentation est inspiré des constatations que nous avons faites lors de notre première étude.

De cet ensemble ressortent les constatations suivantes :

Protidémie totale :

Si l'on considère que la protidémie normale se situe entre 70 et 85 g. par litre, on conclut que :

Nous l'avons trouvée supérieure à 85 g. dans 3 cas sur 65 : 92 (20), 90 (47), 96,5 (54).

Inférieure à 70 dans 11 cas sur 65.

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

Rapport sérum albumine/sérum globuline :

Acceptant pour normaux les rapports égaux ou supérieurs à *1,2* on déduit de la lecture du tableau :

— qu'il est franchement élevé deux fois (1,8 (21) et 1,61 (38)),
— qu'il est diminué 59 fois sur 65 cas.

Poussant plus avant l'analyse, cette réduction du rapport est due :

— 27 fois sur 59 uniquement à la diminution de la sérum-albumine si nous considérons comme normal un taux compris entre 38 et 55 g. par litre,
— 12 fois sur 59 uniquement à l'augmentation des globulines,
— 20 fois sur 59 à l'association d'une diminution du taux des albumines et à l'augmentation des globulines.

Pourcentage des gamma-globulines :

Dans notre précédente étude, nous avions parfois constaté une augmentation des gamma-globulines sériques. Revue dans le groupement des 30 + 35 observations nouvelles, le fait se trouve être confirmé.

En adoptant pour normal un poids de gamma-globulines compris entre 10 et 17 g. par litre, on établit les chiffres suivants :

— augmentation dans 32 cas sur 65,
— diminution dans 4 cas sur 65.

Rapport gamma-globulines/globulines :

Ce rapport doit être considéré comme élevé lorsqu'il est supérieur à 0,5. Parmi les 65 cas dépouillés, 10 fois il a été trouvé augmenté. On en déduit que 10 fois sur 32 seulement, l'augmentation des gamma-globulines ne s'accompagne pas d'une augmentation des autres globulines.

Donc 59 fois sur 65 le rapport SA/SG est inversé, et 47 fois la diminution du taux des albumines en a la responsabilité entière ou partagée avec une augmentation des globulines.

©Soc.pathol.
exo

Électrophorèses.

Nos	Protéines totales par litre	Albumine / Globuline	Albumine (g./litre)	γ-globulines (g./litre)	γ-globulines / globulines
1 ++	69 (*)	0,93	32,98	16,56	0,46
2 ++	64,5 (*)	0,90	30,66	15,11	0,44
3 ++	54 (*)	0,99	26,88 (*)	5,13	0,22
4 ++	58,7 (*)	0,73	24,97 (*)	16,16	0,48
5 ++	72,2	1,23 (*)	39,81	14,97	0,46
6 ++	79,6	0,66	31,84 (*)	23,48 (*)	0,49
7 ++	70	0,97	34,50 (*)	16,97	0,47
8 ++	90,3	0,81	40,46	23,09 (*)	0,47
9 ++	77,9	0,90	36,94 (*)	20,36 (*)	0,49
10 ++	75,4	1,25 (*)	41,53	10,26	0,30
11 ++	73,2	0,85	37,43 (*)	13,8	0,39
12 ++	81,2	0,85	37,43 (*)	13,8	0,31
13 ++	79,4	1,01	40,02	17,03 (*)	0,43
14 ++	70	1,33 (*)	40,01	14,12	0,47
15 ++	64,7 (*)	0,71	26,88 (*)	12,66	0,33
16 ++	73,9	0,82	32,28 (*)	21,98 (*)	0,53 (*)
17 ++	72	1,18	37,6 (*)	13,03	0,40
18 ++	70	1,2	32,06 (*)	16,31	0,43
19 ++	77	1	38,50	18,63 (*)	0,49
20 ++	92	0,92	41,97	25,95 (*)	0,52 (*)
21 ++	74,5	1,8 (*)	47,68	10,43	0,39
22 ++	78	1,14	40,71	17,77 (*)	0,48
23 ++	74	1,9 (*)	48,1	12,43	0,49
24 ++	83,8	1,2	45,75	17,50 (*)	0,46
25 ++	75,7	1,18	37,25 (*)	14,15	0,36
26 ++	70	1	35,35 (*)	15,89	0,44
27 ++	77	0,89	31,72 (*)	21,40 (*)	0,47
28 ++	71	0,75	30,38 (*)	15,90	0,39
29 ++	72	0,77	30,96 (*)	14,04	0,34
30 ++	79	0,96	38,71	18,96 (*)	0,47
31 ++	73,5	1,06	37,85 (*)	15,95	0,45
32 ++	79 (*)	1	39,50	19,75 (*)	0,50
33 ++	69 (*)	0,99	34,01 (*)	21,32 (*)	0,61 (*)
34 +++	83,1	0,53	29,06 (*)	27,38 (*)	0,50
35 +++	73,7	0,98	36,51 (*)	15,93	0,43
36 +++	65,6 (*)	0,90	31,09 (*)	10,81	0,31
37 +++	62,6 (*)	0,84	33,24 (*)	9,95	0,34
38 +++	57,5 (*)	1,61 (*)	35,53	7,59	0,34
39 +++	77,5	0,53	26,98 (*)	24,69 (*)	0,48
40 +++	72	0,66	28,88 (*)	25,22 (*)	0,58 (*)
41 +++	80,4	0,78	35,17 (*)	20,75 (*)	0,46
42 +++	72	0,92	34,53 (*)	16,76	0,45
43 +++	77,4	1	37,73 (*)	16,27	0,41
44 +++	71,6	0,75	30,53 (*)	21,51 (*)	0,52 (*)
45 +++	74,9	0,66	29,96 (*)	22,69 (*)	0,50
46 +++	74	1	37 (*)	17	0,46
47 +++	90	0,7	37,62 (*)	27,18 (*)	0,52
48 +++	70	0,43	21,42 (*)	23,60 (*)	0,48
49 +++	81	0,95	38,88	22,51 (*)	0,53 (*)
50 +++	71	0,7	29,82 (*)	17	0,41
51 ++++	76,5	1,09	40,02	19,92 (*)	0,54 (*)
52 ++++	77,2	0,94	37,55 (*)	15,39	0,38
53 ++++	66 (*)	0,73	27,92 (*)	15,96	0,42
54 ++++	96,5	0,73	37,42 (*)	25,63 (*)	0,43

©Soc.pathol.
exo

Nos	Protéines totales par litre	Albumine / Globuline	Albumine (g./litre)	γ-globulines (g./litre)	γ-globulines / globulines
55 ++++	76	0,70	31,38 (*)	19,63 (*)	0,44
56 ++++	81	0,55	28,90 (*)	26,37 (*)	0,50
57 ++++	76,5	0,55	27,94 (*)	23,50 (*)	0,48
58 ++++	66,4 (*)	1,10	35,19 (*)	12,72	0,40
59 ++++	80,1	0,92	39,44	20,02 (*)	0,50
60 ++++	73,4	0,65	27,67 (*)	20,62 (*)	0,45
61 ++++	71	0,98	34,79 (*)	14,91	0,41
62 ++++	73	0,47	23,87 (*)	11,90	0,24
63 ++++	79	0,54	27,65 (*)	29,40 (*)	0,57 (*)
64 ++++	80	1,05	40,48	20,88 (*)	0,52 (*)
65 +++++	76	0,63	29,62 (*)	22,69 (*)	0,49
	(*) = un taux de protéines inférieur à la normale.	(*) = rapport $\frac{SA}{SG}$ normal.	(*) = taux d'albumine inférieur à la normale.	(*) taux de γ-globulines supérieur à la normale.	

Il est intéressant de rechercher s'il existe une relation entre l'intensité du myo-œdème et l'importance de la chute du rapport SA/SG. Aussi avons-nous groupé dans un tableau, le pourcentage des rapports SA/SG plus petit que 0, 8, compris entre 0, 8 et 1, 2 et plus grand ou égal à 1, 2, suivant le caractère du myo-œdème du sujet.

	SA/SG < 0,8	0,8 < SA/SG > 1,2	SA/SG > 1,2
++++ et +++++	60	40	0
+++	52,9	41,2	5,9
++	15,1	63,7	21,2

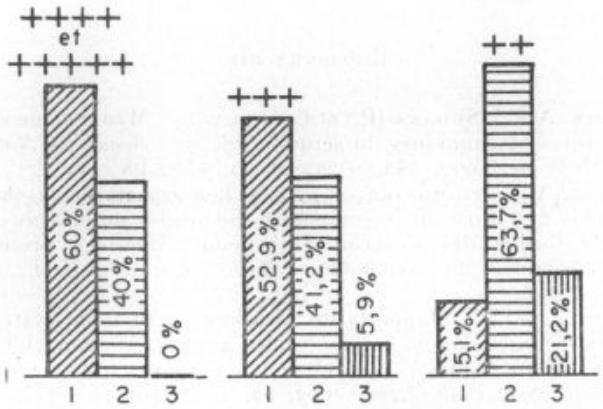
Pour faciliter l'interprétation des résultats, nous les avons représenté par les diagrammes ci-après.

On s'aperçoit, en examinant ces diagrammes, que les petits rapports SA/SG sont plus fréquents (60 0/0) chez les myo-œdémateux ++++ et +++++, que chez les myo-œdémateux ++ (15,1 0/0) et que, au contraire, les rapports SA/SG plus élevés sont retrouvés surtout chez les myo-œdémateux ++ (21 0/0) contre 0 0/0 chez les myo-œdémateux ++++ et +++++.

Il semble donc qu'il existe un certain parallélisme entre l'intensité du phénomène du myo-œdème et l'importance de la chute du rapport SA/SG.

* * *

©Soc.pathol.
exo



1 = < 0, 8,
2 = 0, 8 ⩽ < 1, 2,
3 = ⩾ 1, 2.

En conclusion, nous rapprocherons cette modification du rapport SA/SG du sérum des myo-œdémateux de celle identique que l'on rencontre dans la dystrophie des farineux et le kwashiorkor (3). Dans la pathogénie de ces deux affections on incrimine au premier chef la carence en protéines et surtout en protéines animales.

Ainsi avons-nous une raison de plus de soupçonner une telle carence à l'origine de l'apparition du phénomène de myo-œdème.

Dans une étude récente dans la population vietnamienne, Truong Manh-Khai (4) ne trouve pas d'hypoprotidémie malgré la carence en protéines de la population mais note une inversion du rapport $\frac{A}{G}$ avec augmentation du taux des globulines et baisse du taux des albumines. Ces constatations rejoignent les nôtres.

Summary

Electrophoretic studies of serum in Moslems suffering from myxoedema.

The authors report 65 cases. In 3 cases, the proteinemia was higher than 85 g. The albumin/ratio was high in two cases, decreased in 59 cases. The percentage of γ-globulins was increased in 32 cases. The ratio γ-globulins/globulins was inversed in 59 cases out of 65.

Institut d'Hygiène et de Médecine d'Outre-Mer,
Alger (juin 1962).

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

(1) Lacroix (A.-C.), Sudaka (P.) et Carie (A.). — Myo-œdème et composantes biochimiques du sérum. *Bull. de l'Académie Nationale de Médecine*, 1960, **144**, nº 23 et 24, 539-540.
(2) Lacroix (A.-C.) et Monier (J.-C.). — Les aspects de la chromographie à 2 dimensions sur papier des acides aminés du sérum et de l'urine des Français Musulmans Algériens présentant le phénomène du myo-œdème. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 947-951.
(3) Frontali (G.). — Rapports du kwashiorkor et de la dystrophie des farineux. Colloque sur les acides aminés. Masson et Cie, 1951.
(4) Truong-Manh Khai. — La protéinémie normale chez les vietnamiens. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, **55**, 1202-1208.

BIOLOGIE DES ADULTES D'*ANOPHELES MACULIPENNIS MESSEAE* EN DOMBES

Par E. ROMAN (*)

En Dombes, où le paludisme était encore au siècle dernier un véritable fléau, la présence d'*Anopheles maculipennis* Meigen *s. l.* a été signalée en 1906 par A. Conte et C. Vaney. Depuis la subdivision de cette espèce, j'ai reconnu (1958) *A. maculipennis messeae* Falleroni (**) à la suite de l'examen de vingt pontes émises par des femelles récoltées à Birieux (Ain), une des localités de ce plateau où les étangs sont les plus nombreux ; dans ce total, il n'a pas été tenu compte de celles entièrement noires, difficilement déterminables. Les années suivantes, j'ai pu, d'après le même critère, rapporter à la même sous-espèce plusieurs femelles provenant de Birieux et d'autres points des Dombes ; comme les précédentes, elles avaient été recueillies de jour dans des abris créés par l'homme, où elles s'étaient réfugiées ; les lieux géographiques et les circonstances de captures de tous ces Anophèles sont rapportés dans le tableau ci-dessous, où le mot « étable » désigne un local, où sont enfermés des bovins.

(*) Séance du 10 juillet 1963.

(**) Pour l'interprétation systématique du complexe *Anopheles maculipennis*, j'adopte ici un peu modifiée la conception de G. Buonomini et M. Mariani (1954).

©Soc.pathol.
exo

Localité	Abri	Date de récolte des femelles	Pontes déterminables
Birieux	Étable	23-4-1954	1
	Étable	8-5-1954	3
	Étable	9-5-1955	1
	Porcherie	9-5-1955	6
	Étable	3-5-1956	5
	Porcherie	3-5-1956	1
	Étable	15-5-1957	3
	Étable	20-5-1959	2
Villars	Étable	11-5-1960	2
Le Chollier près Lent	Étable	12-6-1960	1
Joyeux	Étable	9-5-1961	1
	Poulailler	9-5-1961	2

D'après ces données, mes récoltes ont été effectuées dans les mêmes conditions que celles indiquées « des Dombes », sans autre désignation de localité, sous le nom de *Anopheles maculipennis*, par E. Marchoux (1927), à une époque où les formes réunies sous cette appellation n'étaient pas encore nettement séparées. Si mes constatations n'excluent pas l'existence d'autres biotypes dans les localités que j'ai prospectées, elles y démontrent une prédominance certaine de *A. maculipennis messeae*. La plupart des auteurs admettent que cette sous-espèce pique principalement les animaux, mammifères et, d'après F. Weyer (1948), aussi oiseaux. Elle paraît cependant avoir été à l'origine de l'infestation palustre de plusieurs contrées, où elle coexiste avec *A. maculipennis maculipennis*, par exemple, pour ne citer que des régions peu éloignées de la Dombes et, comme elle aujourd'hui assainies, de l'Alsace (J. Callot, 1953 ; J. Callot et V. Rochedieu-Assenmacher, 1953), de la rive nord du lac de Constance (L. Fischer et E. Schupp, 1956), du sud-Wurtemberg (K. Fessler, L. Fischer et G. Sorg, 1950).

***

Les observations qui vont suivre ont été effectuées à Villars-les-Dombes dans une propriété devenue Ferme expérimentale du Centre technique du Cuir pour des recherches sur l'Hypodermose. Ce terrain est presque entièrement occupé par un vaste pâturage, où sont parqués une trentaine de bœufs. Ces ruminants ne trouvent un peu d'ombre qu'auprès de quelques frênes et aubépines arborescentes formant une rangée assez clairsemée près des étables, non loin de l'angle nord-ouest de la prairie. Du côté est, ils ne peuvent

©Soc.pathol.
exo

pas pénétrer dans un petit bois planté principalement d'aunes, mais envahi par places par d'assez nombreux acacias *(Robinia pseudacacia)*. A environ 600 m. de ce massif d'arbres, se trouve l'étang au nord de Bourdonnière, qui, suivant la coutume de « l'évolage » était à sec en 1961, mais remis en eau au début de 1962. D'assez nombreuses fermes assez groupées sont proches de la limite nord de celle de l'Hypodermose.

Jusqu'à l'été dernier, je n'avais jamais été piqué par un représentant du complexe *Anopheles maculipennis*. Alors que je recherchais *Culex modestus*, assez fréquent en 1961 autour de Villars, une femelle d'Anophèle de ce groupe s'est posée sur moi en plein air le 11 septembre vers 16 heures (*) au Bois de Chazelet, situé à un peu plus de 1 km. au nord-est de mon principal terrain d'observation ; ne l'ayant pas déterminée de suite, je l'ai capturée avant qu'elle ait pu me piquer. En 1962, des individus très vraisemblablement semblables ont été attirés par moi dans le boqueteau attenant au pâturage de la ferme de l'Hypodermose ; dix de ces femelles se sont gorgées de sang sur moi entre le 16 et le 24 août, trois entre 14 et 15 heures, sept entre 18 et 19 heures ; pendant la même période, j'étais assailli sous ces ombrages par de nombreux *Culex modestus* ; aucun moustique n'y avait été vu en 1961, alors que les étangs du voisinage étaient à sec. Dans le pré lui-même, je n'ai été piqué qu'une fois ; c'était par un individu de cette dernière espèce (23 août).

Quatre seulement des Anophèles, qui se sont nourris sur moi, ont pondu au Laboratoire ; deux d'entre eux, capturés le 17 août, ont émis des œufs entièrement sombres, mais ceux déposés par deux des cinq de la récolte du 23 ont présenté très nettement les caractéristiques d'*Anopheles maculipennis messeae*. J'attribue cette faible proportion de femelles effectivement fertiles aux difficultés inhérentes à la conservation au Laboratoire des adultes vivants de cette sous-espèce, ce que G. P. Shute et E. Ungureanu (1939, 1941) avaient déjà signalé.

Bien entendu, je me suis préoccupé de savoir si les mêmes moustiques ne cherchent pas aussi leur nourriture d'autres manières.

Deux fois, en août 1962, je me suis installé entre 18 et 20 heures dans une des étables de la Ferme de l'Hypodermose, après avoir vérifié qu'il s'y trouvait des Anophèles à ailes tachées, ce qui n'était pas le cas à toutes mes visites. Les deux fois, j'ai constaté qu'à ce moment de la journée, qui correspond au coucher du soleil, ces insectes, en grande majorité femelles, se dirigeaient vers les ouvertures pour gagner l'extérieur ; ceux arrivant contre les vitres étaient arrêtés par elles. Le 8 août, aucun moustique n'a été attiré par moi dans cette

(*) Les heures citées ici sont les heures légales.

©Soc.pathol.
exo

étable, où j'étais seul ; le 16, les Anophèles qui s'y trouvaient n'ont pas essayé de me piquer, pas plus d'ailleurs que quatre bœufs, qui y étaient attachés. Avant la division de l'espèce collective *A. maculipennis*, un comportement analogue avait été observé en Vendée par E. Roubaud (1920) ; il ne concernait probablement pas le même biotype.

J'ai aussi voulu savoir si, à Villars, les représentants du complexe envisagé cherchent à se nourrir sur les bestiaux au pâturage ; je ne l'ai pas constaté, lorsque ces animaux étaient au gros soleil ; en outre, le 24 août, jour de très beau temps, je n'ai vu aucun moustique sur eux entre 13 h. 30 et 14 h. 30, pendant qu'ils ruminaient sous les arbres à proximité des étables ; le 7 septembre, le ciel étant couvert et l'atmosphère orageuse, je n'ai vu entre 13 h. 30 et 15 heures aucun Anophèle s'approcher d'eux, alors qu'ils se trouvaient dans une partie de la prairie non ombragée, mais voisine du boqueteau.

En somme, jusqu'à maintenant, l'agressivité en Dombes de moustiques du groupe de *A. maculipennis* n'a été certainement observée que vis-à-vis de l'homme et en plein air.

* * *

Une telle constatation peut paraître étonnante. Des auteurs d'ouvrages didactiques relativement récents qualifient en effet de domestiques tous les représentants du complexe *Anopheles maculipennis*. Parmi eux, M. Neveu-Lemaire (1938), se référant à la définition de l'illustre R. Ross (1910), admet qu'il s'agit de moustiques qui passent la plus grande partie de leur vie dans les maisons. D'après les recherches modernes, il n'est pas possible d'appliquer ce terme à tous les constituants du groupe.

Avant que l'espèce collective *Anopheles maculipennis* ait été subdivisée, divers biologistes, à la suite du célèbre B. Grassi (1900), ont rapporté d'assez nombreuses observations directes de moustiques de ce complexe ayant piqué l'homme, notamment en plein air. Je ne mentionnerai ici que l'une d'entre elles, publiée par E. Roubaud en 1918, parce qu'elle rappelle particulièrement ce que j'ai vu en Dombes : en octobre 1914, près de Montdidier (Somme) des *Anopheles maculipennis*, qui, vers 18 heures, volaient au ras du sol dans une prairie, ont été aperçus en train de sucer le sang de militaires se reposant à une de ses extrémités en lisière d'une futaie marécageuse ; aucun ne s'était attaqué à l'éminent Pastorien, qui se tenait à l'opposé dans une maison du village de Pierpont-Hamel. Depuis, si, au Laboratoire, des expérimentateurs se sont souvent fait piquer, connaissant leur identité, par les divers constituants du complexe envisagé, il n'a été rapporté que peu d'obser-

©Soc.pathol.
exo

vations de piqûres spontanées, où soit spécifié le biotype de l'Anophèle agressif.

Se conformant à cette règle, N. H. Swellengrebel et A. de Buck (1938) signalent qu'en Hollande *A. labranchiae atroparvus* van Thiel et *A. maculipennis messeae* entrent dans les habitations et s'y nourrissent à l'occasion du sang de l'homme. Cependant, sur le territoire de la réserve naturelle du Federsee, dans le sud-Wurtemberg, où cette sous-espèce est largement prédominante, K. Fessler (1948) a capturé, en même temps que des *A. claviger* Meig. (= *bifurcatus* Meig.), des *A. maculipennis* volant (F. Weyer (1951) en citant cet auteur indique piquant) en plein air dans des bosquets humides. Le même F. Weyer (1948) avait auparavant fait remarquer que *A. maculipennis messeae* s'observe en Allemagne au voisinage des bestiaux au pâturage et qu'il peut satisfaire ses désirs de sang à l'extérieur aux dépens de divers oiseaux aquatiques.

T. Ekblom (1945) suppose que c'est à *A. maculipennis maculipennis* qu'il convient de rapporter des Anophèles, qui, d'après B. Poppius (1913), sont très importuns en pleine nature au nord de la Suède, près de la frontière finlandaise.

Les renseignements publiés sur le comportement des femelles de *A. maculipennis subalpinus* Hackett et Lewis, apparaissent contradictoires. J. Gil Collado (1937) signale qu'à Valence, en Espagne, cette sous-espèce, qu'il nomme *melanoon*, s'attaque fréquemment à l'homme à l'air libre. Selon V. M. Remennikova (1958), elle pique le plus souvent les habitants de la République d'Azerbaïdjan à l'extérieur, ce que favorise l'habitude qu'ont ces populations de dormir dehors. En Camargue, d'après J. Mouchet, J. Rageau, J. Brengues et R. Subra (1962), ces mères se nourrissent dans les écuries, surtout sur les chevaux, occasionnellement sur les humains qui y pénètrent.

A. Missiroli, L. W. Hackett et E. Martini (1933) indiquent que *Anopheles labranchiae labranchiae* Falleroni suce le sang de l'homme de préférence à l'intérieur, mais qu'il l'attaque aussi parfois en plein air. En Sicile, au bord de lacs de montagne éloignés de toute maison, G. D'Alessandro et M. Mariani (1948, 1952) ont constaté que les femelles de cette sous-espèce ne se repaissent à ses dépens qu'à l'extérieur.

A. labranchiae atroparvus, qui est à la fois anthropophile et zoophile, est la sous-espèce du complexe envisagé la plus étroitement liée à l'habitation ; R. Senior-White (1954) en accord avec les autres auteurs, la qualifie d' « endophage » et d' « endophile », pour indiquer qu'elle pique dans les demeures, où s'accomplit, au moins en grande partie, la maturation ovulaire.

Si, comme il a été dit plus haut, certains biologistes ont, entre les

©Soc.pathol.
exo

deux guerres, attribué l'épithète domestique à tous les représentants du complexe *A. maculipennis*, J. Sautet (1937) avait, dès cette époque signalé, en Corse, des rassemblements dans des abris en pleine nature de femelles de *A. labranchiae labranchiae* et de *A. sacharovi* Favre (= *elutus* Edw.). Sans retenir le cas assez à part de cette dernière unité systématique, il a été plusieurs fois confirmé depuis que la première est souvent « exophile ». Mes constatations montrent nettement que *A. maculipennis messeae* a, certainement en Dombes, des mœurs « endo-exophiles ».

***

Une partie des observations dans la Nature rapportées ci-dessus a été effectuée sur les terres de M. Cl. Côte, dont je salue avec respect la mémoire, sur celles de M. G. Audras, Entomologiste très estimé, que je suis heureux de remercier ici. A la Ferme de l'Hypodermose, j'ai trouvé toutes les facilités souhaitables grâce à la compréhension de M. le professeur Tapernoux et de ceux, qui, sous sa direction, sont chargés des examens des animaux en observation, le professeur agrégé A. Magat et le vétérinaire Inspecteur N. Faure. Pour la bibliographie, j'ai été très aidé par le Doyen Callot ; j'ai aussi été utilement documenté par le docteur P. G. Shute, le professeur L. C. Brumpt, le professeur agrégé J. A. Rioux, le professeur J. M. Doby. Que tous reçoivent l'assurance de ma bien vive gratitude.

Résumé

Par la constatation directe de plusieurs repas de sang humain pris sous ombrages par des Anophèles, que deux pontes permettent de rapporter certainement à *A. maculipennis messeae*, il est démontré que les adultes de cette sous-espèce, seule jusqu'à maintenant trouvée en Dombes, présentent, comme ceux d'autres représentants du même complexe, des mœurs « exophiles » pendant une partie de leur existence.

Bibliographie

Alessandro (G. d'). — Studio di un habitat montano dell' *A. labranchiae* in Sicilia. *Riv. Parassit.*, 1954, **15**, n° 4, 361-372.

Alessandro (G. d') et Mariani (M.). — Biologia anofelinica e Malaria. *Giorn. Sc. nat. e econ. Palermo*, 1948, sér. 2, n° 1, 1-30.

Buonomini (G.) et Mariani (M.). — Gli Anopheles del mondo appartenenti al subgenus *Maculipennia* Buonomini e Mariani. Revisione degli Anophelini del cosi detto « complesso *Maculipennis* ». *Boll. Soc. entomol. Ital.*, 1954, **84**, n° 3-4, 35-49.

©Soc.pathol.
exo

CALLOT (J.). — Le paludisme en Alsace et en Moselle à propos d'une enquête récente. *Ann. Parasit.*, 1948, **23**, n° 5-6, 289-295.

CALLOT (J.) et ROCHEDIEU-ASSENMACHER (V.). — Le paludisme en Alsace ; Historique, Extension, Régression. *Rev. Path. gén. et comp.*, 1953, **53**, n° 7, 1153-1185.

CONTE (A.) et VANEY (C.). — Répartition de l'*Anopheles maculipennis* Meigen dans la région lyonnaise. *C. R. Acad. Sci.*, 1906, **143**, n° 21, 778-779.

EKBLOM (T.). — Studien über die Malaria und Anopheles in Schweden und Finland. *Acta path. et microbiol. scand.*, 1945, suppl. 59, 1-88.

FESSLER (K.). — Beitrag zur Biologie einheimischen Anophelen. *Inaug. Diss., Med.*, Tübingen, 1949 (dactyl.).

FESSLER (K.), FISCHER (L.) et SORG (G.). — Anophelesbefunde in Sudwürtemberg und ihre Beziehung zum Problem der einheimischen Malaria. *Zeitschr. Tropenmed.*, 1950, **1**, n° 4, 458-483.

FISCHER (L.) et SCHUPP (E.). — Untersuchungen über die Anophelen des Bodenseegebietes. *Zeitschr. Tropenmed.*, 1956, **7**, n° 1, 1-14.

GIL COLLADO (J.). — La distribucion geografica de las variedades de *Anopheles maculipennis* en Espana con breves consideraciones acerca de sui biologia. *Riv. malariol.*, 1937, **16**, n° 4, sér. 1, 279-289.

GRASSI (B.). — Studii di uno zoologo sulla Malaria. *Atti R. Accad. Lincei, sér.* 5, *Mem. Cl. Sc. fis., mat. e nat.*, 1900, **3**, 299-516.

MARCHOUX (E.). — Le paludisme dans les Dombes et en Camargue. *Bull. Acad. Méd.*, 1927, **97**, n° 2, 3e sér., 67-89.

MISSIROLI (A.), HACKETT (L. W.) et MARTINI (E.). — Le razze di *Anopheles maculipennis* e loro importanza nelle distribuzione della malaria in alcuni regioni d'Europa. *Riv. malariol.*, 1933, **12**, n° 1, 1-56.

MOUCHET (J.), RAGEAU (J.), BRENGUES (J.) et SUBRA (R.). — Observations sur la biologie et la sensibilité aux insecticides d'*Anopheles melanoon subalpinus* Hackett et Lewis, 1935, en Camargue. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, **55**, n° 6, 1171-1179.

NEVEU-LEMAIRE (M.). — Traité d'Entomologie médicale et vétérinaire. Vigot, Paris, 1938.

POPPIUS (B.). — Nagra fynd av *Anopheles maculipennis* i Sverige. *Entomol. Tidskr.*, 1913 (cité par T. EKBLOM).

REMENNIKOVA (V. M.). — Sur quelques facteurs en rapport avec le rôle épidémiologique d'*Anopheles maculipennis subalpinus* ; conditions d'attaque des personnes par ce moustique aux différentes époques de la saison épidémique. *Med. Parasit.*, 1958, **27**, n° 3, 283-290 (en russe, C. R. DE W. HONORST in *Centralbl. Bakt.*).

ROMAN (E.). — Contribution à la répartition en France des Diptères de la famille des Culicidés ; gîtes larvaires particuliers de quelques-uns d'entre eux. *Ann. Parasit.*, 1958, **33**, n° 1-2, 115-130.

ROSS (R.). — The prevention of malaria. J. Murray, London, 1910.

ROUBAUD (E.). — Recherches sur la transmission du paludisme par les Anophèles des régions non palustres. *Ann. Inst. Pasteur*, 1918, **32**, n° 9, 430-462.

ROUBAUD (E.). — Les conditions de nutrition des Anophèles en France *(Anopheles maculipennis)* et le rôle du bétail dans la prophylaxie du paludisme. *Ann. Inst. Pasteur*, 1920, **34**, n° 4, 181-228.

SAUTET (J.). — Contribution à l'étude de l'exophilie de l'*Anopheles maculipennis labranchiae* et de l'*Anopheles sacharovi* dans ses rapports

©Soc.pathol.
exo

avec la transmission du paludisme. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1937, **30**, nº 5, 387-392.

Senior-White (R.). — Adult Anopheline behaviour patterns ; a suggested classification. *Nature*, 1954, **173**, nº 4407, 730.

Shute (P. G.) et Ungureanu (E.). — Rapport préliminaire sur la longévité des races d'*Anopheles maculipennis*. Org. Hyg. S. D. N., C. H. Malaria, 1939, 273, 1-12 (dactyl.).

Shute (P. G.) et Ungureanu (E.). — The longevity of the female adults of three races of *Anopheles maculipennis* which occur in northern Roumania. *Arch. roum. Path. exper.*, 1941, **11**, nº 4, 403-421.

Swellengrebel (N. H.) et Buck (A. de). — Malaria in the Netherlands. Scheltema et Holkema, Amsterdam, 1938.

Weyer (F.). — Die « Rassen » von *Anopheles maculipennis* in Deutschland. *Zeitschr. Parasit.*, 1948, **14**, 38-59.

Weyer (F.). — Neue Beobachtungen über Anopheles in Deutschland. *Zeitschr. Tropenmed.*, 1951, **2**, nº 3, 367-401.

SENSIBILITÉ DE *GLOSSINA PALPALIS GAMBIENSIS* VANDERPLANK, 1949 AU DDT ET A LA DIELDRINE, DÉTERMINÉE AU MOYEN DE LA TROUSSE STANDARD O. M. S. POUR MOUSTIQUES ADULTES

Par A. CHALLIER (*)

Introduction

Depuis que le phénomène de la résistance des Insectes aux insecticides a été découvert, de nombreuses méthodes ont été mises au point pour étudier la sensibilité des Insectes vecteurs de maladies.

L'O. M. S. met à la disposition des laboratoires du monde entier un équipement standard pour déterminer la sensibilité des moustiques, des poux et des punaises aux différents insecticides (O. M. S., 1960).

Pour les glossines, aucune méthode de ce genre n'existe. Il est vrai qu'aucune résistance, jusqu'à ce jour, n'a été décelée chez ces insectes et que les nombreuses campagnes expérimentales entreprises dans différentes régions d'Afrique sont pleines de promesses. Toutefois, il serait bon d'avoir en réserve une méthode standardisée qui permette de comparer les sensibilités des espèces ou, dans une même espèce, les sensibilités des individus dans différents états physiologiques (âge, sexe, état trophique).

(*) Séance du 12 juin 1963.

©Soc.pathol.
exo

Au Tanganyika, en 1959, Armstrong et Bransby Williams (*in* Hamon et Mouchet, 1961) utilisent, pour les glossines, la trousse standard O. M. S. destinée aux moustiques adultes. Mais les résultats obtenus ne permettent pas de conclure car les effectifs sont trop petits et la mortalité témoin trop élevée.

En Haute-Volta, J. Hamon (1960, Com. pers.), avec la même trousse, détermine la sensibilité de *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank, 1949, au DDT. La durée du contact est de 30 minutes et celle de l'observation, 24 heures. Les mouches sont réparties par 10 dans les tubes.

En Nigeria du Nord, Kernaghan (1962) met au point une méthode pour étudier la rémanence des dépôts insecticides sur la végétation et propose que le matériel simple qui a été réalisé soit employé pour étudier la sensibilité des glossines en découpant des disques dans le papier imprégné et distribué par l'O. M. S.

A la demande de l'O. M. S., nous avons effectué, au laboratoire d'Entomologie du Centre Muraz à Bobo-Dioulasso (République de Haute-Volta), des essais avec la trousse destinée aux moustiques. Ces essais devaient nous permettre : 1° de rechercher les meilleures conditions pour obtenir une basse mortalité des témoins, lors des tests (capture, transport, transferts, repas sanguins, durée du jeûne avant le test) ; 2° d'étudier les modalités d'emploi de la trousse O. M. S. (concentrations à utiliser, nombre de glossines par tube, durée des périodes de contact et d'observation) afin de pouvoir exploiter au mieux les résultats.

Les résultats des premiers essais au DDT en octobre 1962 ont fait l'objet d'un rapport à la Section du Contrôle des vecteurs, Division de l'Assainissement, O. M. S. à Genève.

En janvier 1963, nous avons effectué des essais avec la dieldrine pour appliquer les recommandations que nous avions formulées dans notre rapport à l'O. M. S.

Le présent article expose les résultats obtenus en 1960 par J. Hamon et nos résultats de 1962 et 1963.

I. — Essais d'utilisation de la trousse O. M. S. pour étudier la sensibilité des glossines aux insecticides.

A. — Sensibilité de *Glossina palpalis gambiensis* au DDT

a) Méthodes : *Capture, transport et conservation des glossines au laboratoire.* — Les glossines soumises aux tests insecticides ont été capturées dans les forêts de Nasso et de Dindéresso situées

©Soc.pathol.
exo

à une vingtaine de kilomètres de la ville de Bobo-Dioulasso (11° 10′ Nord, 4° 18′ Ouest).

Les mouches, prises au filet ordinaire, étaient transférées dans des tubes à essais, puis réparties dans des cages Roubaud à raison de 25 individus par cage. Les mâles étaient séparés des femelles.

Les cages Roubaud étaient aussitôt placées dans une caissette en bois spécialement aménagée pour maintenir les mouches dans des conditions satisfaisantes d'humidité et d'aération.

A l'arrivée à l'insectarium, les glossines étaient nourries sur cobayes pendant une trentaine de minutes. La salle, pourvue d'un climatiseur, était maintenue à une température moyenne de 25° C (24°-26° C) et à une humidité relative de 85 0/0.

b) Catégories de glossines soumises aux tests. — Burnett (1962, *a* et *b*) a montré que la sensibilité des glossines femelles, aux insecticides, varie avec l'âge.

Hadaway et Barlow (1956) ont observé un effet de l'état trophique sur la sensibilité des moustiques.

Nous avons réparti les glossines sauvages en six catégories sans tenir compte de leur âge :

Glossines gorgées { mâles, femelles non gravides, femelles gravides.

Glossines à jeun { mâles, femelles non gravides, femelles gravides.

Les individus gorgés étaient testés quelques heures après le repas de sang, les individus à jeun 48 heures après.

Les femelles gravides étaient reconnues à la dissection.

c) Tests. — Les mouches étaient transférées des cages Roubaud dans les tubes d'observation O. M. S. au moyen d'un aspirateur à moustiques.

Chaque tube de 12 glossines (de 8 à 13) contenait un mélange des différentes catégories. Après une courte période d'attente, le passage des mouches dans le tube d'exposition était obtenu soit en maintenant les tubes en direction de la lumière et en soufflant pour chasser les individus, soit en donnant une brusque secousse aux tubes maintenus verticaux. Ce traitement n'a causé aucun préjudice aux insectes.

La durée du contact était de 30 minutes à une température de 23° C. Après le contact, les tubes d'observation étaient placés dans

©Soc.pathol.
exo

une salle obscure de l'insectarium, maintenue à 25° C. Chaque tube était garni d'un tampon de coton imbibé d'eau saccharosée.

Le décompte des morts était fait 24 heures après le contact.

d) Résultats. — Dans le tableau I, sont portées les CL 50 (concentrations létales) évaluées graphiquement. Nous avons joint à nos propres résultats de 1962, ceux de J. Hamon, obtenus en 1960.

Les effectifs des femelles gravides à jeun et des femelles gravides gorgées étaient trop petits ; nous avons groupé les résultats.

Les tableaux II, III, IV concernent les résultats détaillés obtenus avec les mâles, dans trois conditions trophiques différentes.

Les droites des figures 1, 2, 3 et 4 ont été obtenues en joignant les points observés expérimentalement.

Tableau I. — *Sensibilité de* Glossina palpalis gambiensis *au DDT :* CL 50, mâles et femelles répartis en 6 catégories.

Femelles à jeun, testées dès leur capture (1960)	0,55
Mâles à jeun, testés dès leur capture (1960)	0,75
Femelles à jeun depuis 48 heures (1962)	1,05
Mâles à jeun depuis 48 heures (1962)	1,55
Femelles non gravides, gorgées (1962)	2,10
Mâles gorgés (1962)	2,30
Femelles gravides à jeun ou gorgées	3,4

Sensibilité au DDT
de *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank

(Contact : 30 minutes,
lecture de la mortalité 24 heures après la fin du contact).

Tableau II. — *Mâles à jeun, testés dès leur capture.*

DDT (o/o)	Nombre testé	Observations après 24 heures		Mortalité (o/o)	
		Morts	Vivants	Brute	Corrigée
0	52	4	48	8	—
0,5	62	29	33	47	42
1	56	29	27	52	48
2	54	49	5	91	90
4	10	10	0	100	100

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU III. — *Mâles à jeun depuis 48 heures.*

DDT (o/o)	Nombre testé	Observations après 24 heures		Mortalité (o/o)	
		Morts	Vivants	Brute	Corrigée
0	88	6	82	6,8	—
0,25	55	10	45	18,1	12,1
0,5	65	22	43	33,8	28,9
1	104	36	68	34,4	29,5
2	108	76	32	70,3	68,1
4	86	84	2	97,6	97,4

TABLEAU IV. — *Mâles gorgés.*

DDT (o/o)	Nombre testé	Observations après 24 heures		Mortalité (o/o)	
		Morts	Vivants	Brute	Corrigée
0	89	2	87	2	—
0,25	45	0	45	0	0
0,5	69	4	65	5,7	5,7
1	76	9	67	11,8	11,8
2	88	31	57	35,2	35,2
4	60	56	4	93,3	93,3
4 (45 min. de contact)	21	21	0	100	100

B. — SENSIBILITÉ DE *Glossina palpalis gambiensis* A LA DIELDRINE

a) MÉTHODES. — Pour ces essais, effectués au mois de janvier 1963, seuls les mâles ont été utilisés.

Les méthodes de capture, de transport et de conservation au laboratoire ont été les mêmes qu'en 1962.

Nous avons nourri les mâles sur des cobayes, sur les lieux de capture. En effet, les glossines de ce sexe se nourrissent difficilement à leur arrivée au laboratoire. Nous avons observé, en outre, que les mouches des deux sexes se nourrissent plus facilement aux températures de 26°-27° C qu'aux températures plus basses.

©Soc.pathol.
exo

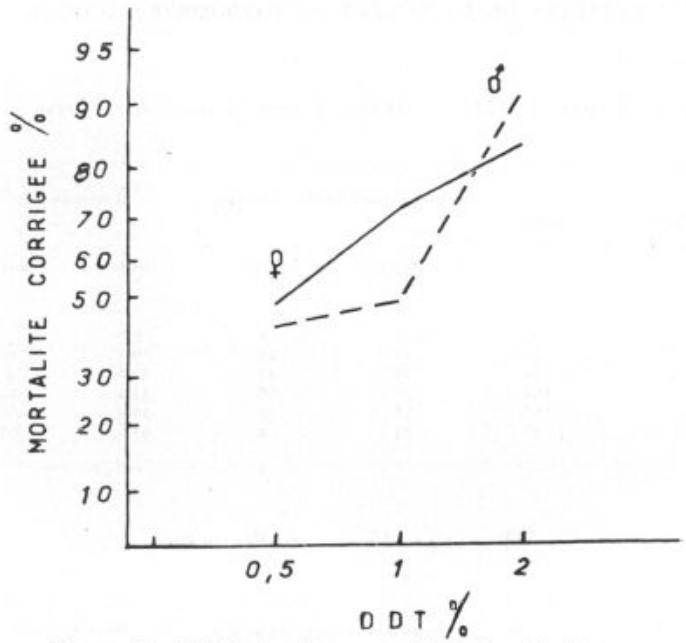


Fig. 1. — Sensibilité des femelles non gravides et des mâles, à jeun, testés dès leur capture *(Glossina palpalis gambiensis ;* test 1960*)*. DDT.

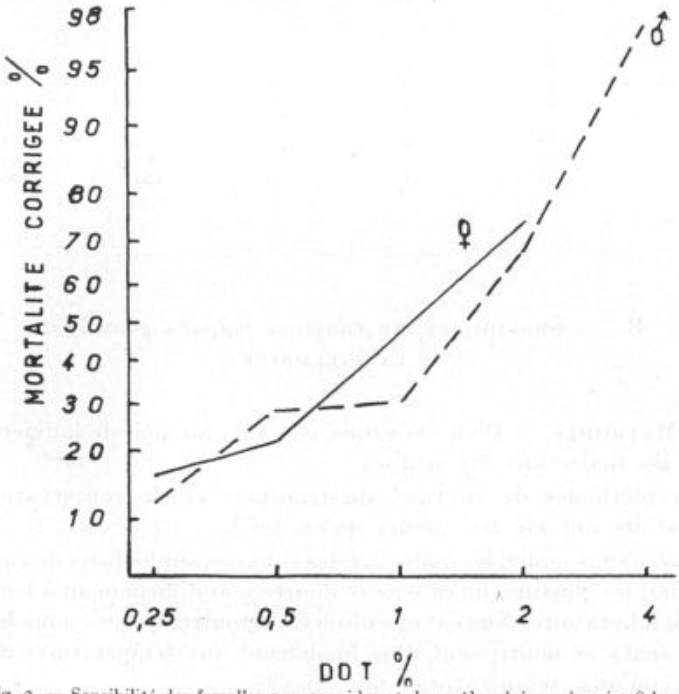


Fig. 2. — Sensibilité des femelles non gravides et des mâles, à jeun depuis 48 heures *(Glossina palpalis gambiensis ;* test 1962*)*. DDT.

©Soc.pathol.
exo

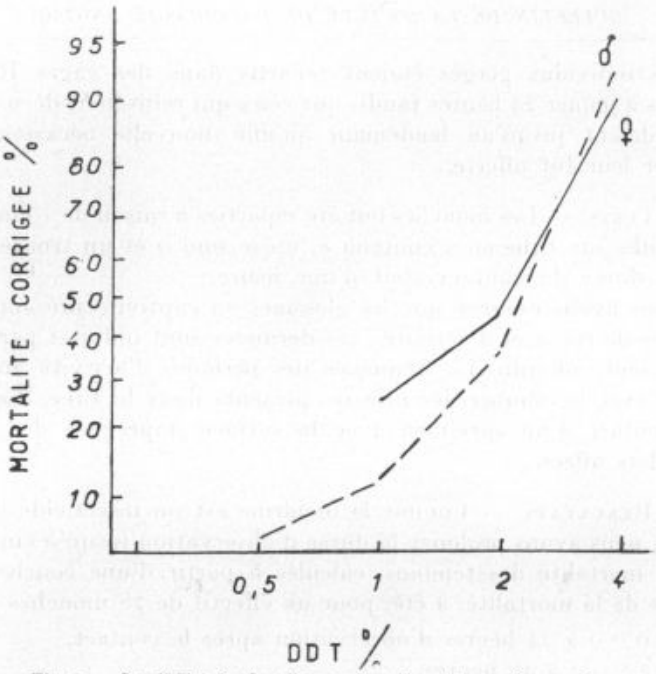


Fig. 3. — Sensibilité des femelles non gravides et des mâles, gorgés *(Glossina palpalis gambiensis ;* test 1962*)*. DDT.

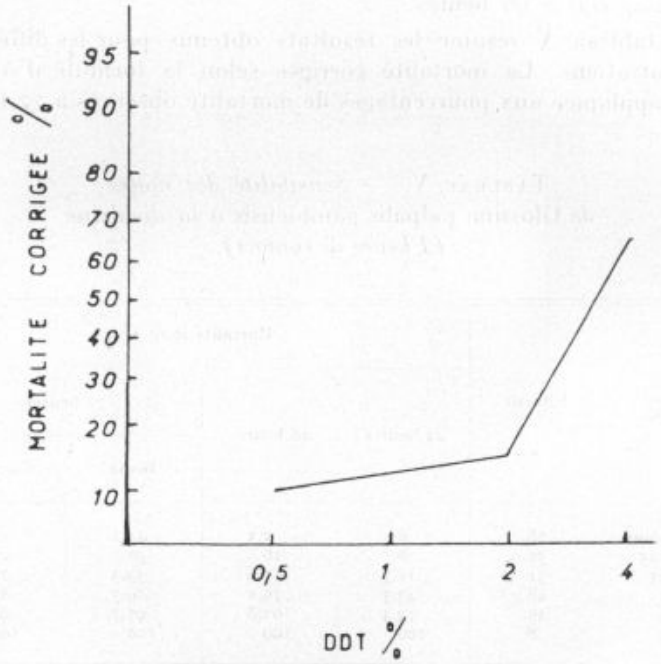


Fig. 4. — Sensibilité des femelles gravides à jeun et gorgées *(Glossina palpalis gambiensis ;* test 1962). DDT.

©Soc.pathol.
exo

Les individus gorgés étaient répartis dans des cages Roubaud et mis à jeûner 24 heures tandis que ceux qui refusaient de se nourrir attendaient jusqu'au lendemain qu'une nouvelle occasion de se gorger leur fût offerte.

b) Tests. — Les mouches ont été réparties à raison de 10 individus par tube (un tube en a contenu 8, un second 9 et un troisième 11).

La durée du contact était d'une heure.

Nous avons observé que les glossines en captivité présentent des phases de repos et d'activité ; ces dernières sont induites par l'envol d'un seul individu. La fréquence des périodes d'activité augmente donc avec le nombre des insectes présents dans le tube. Le temps de contact d'un spécimen avec la surface imprégnée des papiers est alors affecté.

c) Résultats. — Comme la dieldrine est un insecticide à action lente, nous avons prolongé la durée d'observation jusqu'à cinq jours.

La mortalité des témoins, calculée à partir d'une courbe cumulative de la mortalité, a été, pour un effectif de 78 mouches :

— 0 0/0 à 24 heures d'observation après le contact,
— 2,8 0/0 à 48 heures,
— 12,5 0/0 à 72 heures,
— 20,7 0/0 à 96 heures.

Le tableau V résume les résultats obtenus pour les différentes concentrations. La mortalité corrigée selon la formule d'Abbott a été appliquée aux pourcentages de mortalité observés à 72 heures.

Tableau V. — *Sensibilité des mâles de* Glossina palpalis gambiensis *à la dieldrine (1 heure de contact).*

C (0/0)	Effectif	Mortalité (0/0) à			
		24 heures	48 heures	72 heures	
				Brute	Corrigée
Témoins	78	0	2,5	14,1	—
0,025	50	8	16	38	27,8
0,05	51	11,7	17,6	33,3	22
0,1	48	43,7	79,1	89,5	87,6
0,2	49	73,4	93,8	97,7	97,4
0,4	8	100	100	100	100

©Soc.pathol.
exo

A la concentration de 0,4 o/o de dieldrine, nous n'avons utilisé que 8 individus car la mortalité était complète.

La figure 5 représente les lignes de régression. Les points ne sont pas alignés si nous considérons les données observées pour les concentrations de 0,025 o/o de dieldrine.

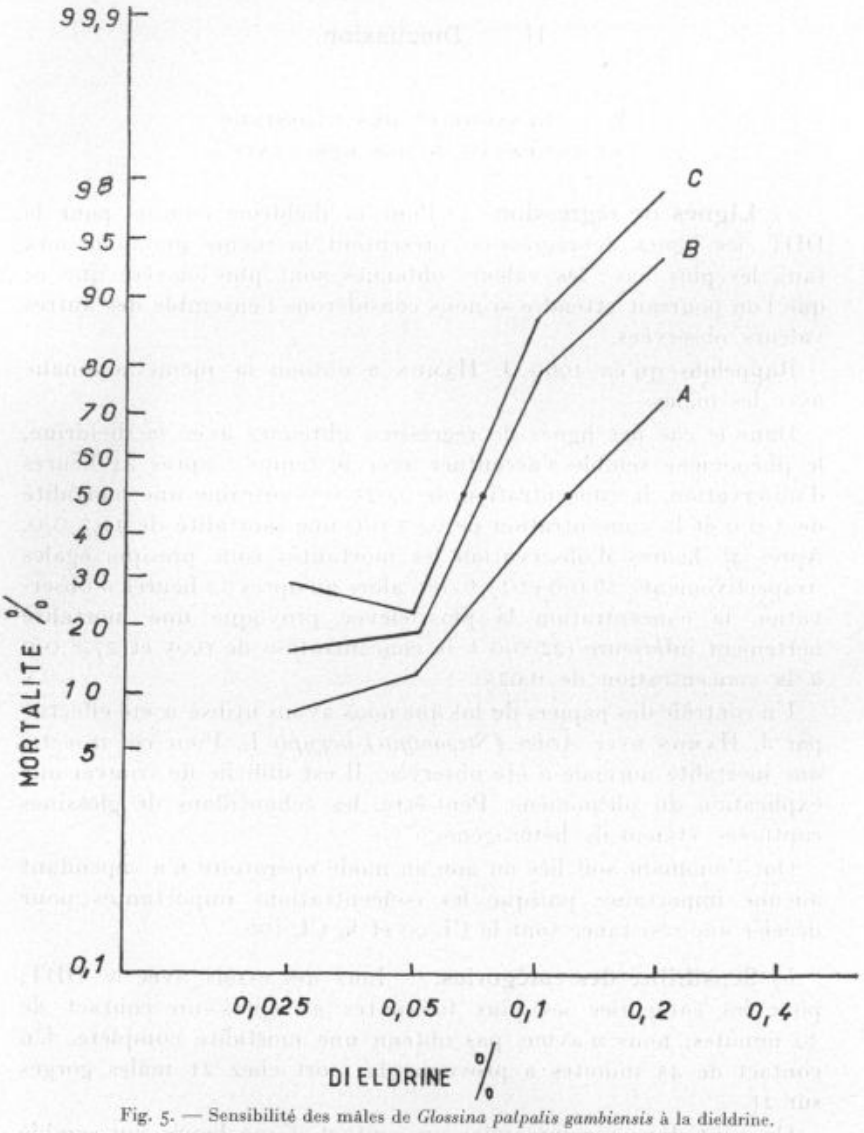


Fig. 5. — Sensibilité des mâles de *Glossina palpalis gambiensis* à la dieldrine.
(Droite A : mortalité 24 heures après le contact ; droite B : mortalité après 48 heures ; droite C : mortalité après 72 heures).

©Soc. pathol. exo

Les CL 50 évaluées graphiquement sont :

— 0,12 après 24 heures d'observation,
— 0,07-0,08 après 48 heures,
— 0,06-0,07 après 72 heures.

II. — Discussion.

A. — Sensibilité des glossines et comparaison des résultats

a) **Lignes de régression**. — Pour la dieldrine comme pour le DDT, les lignes de régression présentent la même anomalie aux taux les plus bas ; les valeurs obtenues sont plus élevées que ce que l'on pourrait attendre si nous considérons l'ensemble des autres valeurs observées.

Rappelons qu'en 1960 J. Hamon a obtenu la même anomalie avec les mâles.

Dans le cas des lignes de régression obtenues avec la dieldrine, le phénomène semble s'accentuer avec le temps : après 24 heures d'observation, la concentration de 0,025 0/0 entraîne une mortalité de 8 0/0 et la concentration de 0,05 0/0 une mortalité de 11,7 0/0. Après 48 heures d'observation les mortalités sont presque égales (respectivement : 16 0/0 et 17,6 0/0) alors qu'après 72 heures d'observation la concentration la plus élevée provoque une mortalité nettement inférieure (22 0/0 à la concentration de 0,05 et 27,8 0/0 à la concentration de 0,025).

Un contrôle des papiers du lot que nous avons utilisé a été effectué par J. Hamon avec *Aedes (Stegomyia) aegypti* L. Pour cet insecte, une mortalité normale a été observée. Il est difficile de trouver une explication du phénomène. Peut-être, les échantillons de glossines capturées étaient-ils hétérogènes ?

Que l'anomalie soit liée ou non au mode opératoire n'a cependant aucune importance puisque les concentrations importantes pour déceler une résistance sont la CL 90 et la CL 100.

b) **Sensibilité des catégories.** — Lors des essais avec le DDT, pour les catégories les plus tolérantes et après un contact de 30 minutes, nous n'avons pas obtenu une mortalité complète. Un contact de 45 minutes a provoqué la mort chez 21 mâles gorgés sur 21.

On peut donc recommander un contact d'une heure qui semble convenir également pour d'autres diptères supérieurs.

©Soc.pathol.
exo

Nos tests sur les mâles concernent trois états trophiques différents : mâles testés dès leur capture (mélange d'individus affamés à des degrés divers), mâles à jeun de 24 heures et mâles à jeun de 48 heures. Les sensibilités observées sont nettement différentes. Il est donc nécessaire, dans une méthode standard, de bien définir l'état trophique des glossines testées.

Nourrir les glossines dès leur capture et les maintenir à jeun pendant une durée de 24 heures semble être la meilleure condition d'expérimentation (nous avions utilisé une durée de 48 heures avec le DDT).

Les mâles sont moins sensibles que les femelles non gravides (tableau I). Une étude statistique n'a pu être faite en raison des anomalies citées plus haut et des effectifs insuffisants de certaines catégories.

Burnett (1962, *a* et *b*) a obtenu des résultats différents avec *Glossina morsitans* Westw. et *Glossina swynnertoni* Aust. : les CL 50 obtenues avec les femelles sont supérieures à celles des mâles.

Il est difficile de comparer des résultats observés dans des conditions différentes.

Burnett a opéré par applications topiques sur le dorsum du thorax et les femelles testées avaient plus de 21 jours d'âge.

Lorsqu'on opère avec la trousse O. M. S., l'insecte s'administre lui-même une dose d'insecticide. Les femelles que nous avons employées provenaient de populations « sauvages ». Les individus de moins de 21 jours étaient peut-être en forte proportion. On peut aussi remarquer que dans la catégorie des femelles non gravides, il devait se trouver de nombreux spécimens assez jeunes (de moins de 15 jours puisque c'est à cet âge que la larve se développe rapidement dans l'utérus de la mère).

Un fait cependant est bien établi : les femelles gravides sont beaucoup plus tolérantes aux insecticides que toute autre catégorie.

Burnett (1962, *a*) pense qu'il est improbable que les femelles qui ont récemment déposé leur larve recouvrent la sensibilité des jeunes mouches.

B. — Recherche d'une méthode standard pour déterminer la sensibilité des glossines aux insecticides

Les faibles mortalités obtenues chez les témoins après 24 heures et 48 heures d'observation et les mortalités encore acceptables, après 72 heures (12 0/0), montrent que les glossines supportent sans grand dommage les manipulations (capture, transport, transferts) et les conditions du laboratoire.

©Soc. pathol. exo

En outre, le matériel cédé par l'O. M. S. très maniable sur le terrain, peut être employé tel qu'il existe actuellement. La gamme des concentrations peut donner un spectre de mortalité convenable. Si la mortalité complète ne peut être obtenue il suffira de prolonger la durée de contact.

Nos essais, toutefois, ont été effectués sur une espèce assez facile à élever au laboratoire, mais des espèces plus exigeantes pourraient être testées, puisque des spécimens de *Glossina tachinoides* Westw., espèce difficile à maintenir en survie, ont été, par mégarde, testées avec des *G. palpalis gambiensis* lors de nos essais de septembre-octobre 1962 (il y avait encore des individus vivants 48 heures après le contact avec l'insecticide).

La méthode des applications topiques de Burnett (1962) est une méthode de recherches au laboratoire.

La méthode des disques préconisée par Kernaghan (1962) présente l'avantage d'être précise mais ne peut en aucune façon être utilisée avec les papiers imprégnés de la trousse standard. L'emploi de ces derniers exige des durées de contact allant de la demi-heure à l'heure. Pour une méthode d'application de l'insecticide à chaque individu, la manipulation serait lente et laborieuse sur le terrain.

Conclusion

Puisque le matériel fourni par l'O. M. S. donne satisfaction, nous ne voyons pas l'utilité d'innover en la matière ; d'autant plus que ce matériel convient aussi pour étudier la sensibilité d'autres Diptères supérieurs tels que les Stomoxes (J. Hamon, rapport non publié, 1962).

En matière de conclusion, nous ferons les recommandations suivantes en vue de l'adoption d'une méthode standard :

1° Les glossines soumises aux tests seraient utilisées 24 heures après avoir été gorgées, pour être dans le même état trophique. Les individus mal gorgés ou qui refusent de se nourrir seraient maintenus en cage pour qu'une seconde occasion de se gorger leur soit offerte.

2° La gamme des papiers imprégnés de DDT et de dieldrine est utilisable si l'on choisit une durée de contact d'une heure.

3° La durée de l'observation peut être assez longue puisque la mortalité des témoins est encore acceptable 72 heures plus tard.

4° Le décompte des morts peut être fait après 24 heures pour le DDT et après 48 ou 72 heures pour la dieldrine (48 heures suffiraient, puisque les CL 50 pour ces deux durées d'observations semblent peu différentes).

©Soc.pathol.
exo

5° Le nombre de glossines par tube doit être constant ; dix spécimens par tube semblent convenir.

6° Les mâles seraient de préférence utilisés car leur sensibilité ne varie pas avec l'âge (BURNETT, 1961).

7° Si les femelles devaient être employées elles seraient séparées des mâles, car dans les tubes peut se produire l'accouplement pendant lequel le mâle ne serait plus en contact avec le papier imprégné.

Les femelles prêtes à déposer leur larve seraient marquées pour être classées parmi les gravides, à la dissection, car ces femelles sont susceptibles de déposer leur progéniture dans le tube de contact.

8° Les femelles seraient disséquées pour connaître leur âge. La méthode de détermination de l'âge physiologique préconisée par SAUNDERS (1962) pourrait être employée.

RÉSUMÉ

Des essais ont été effectués en vue d'appliquer aux glossines une méthode standardisée de détermination de la sensibilité aux insecticides au moyen de l'équipement O. M. S. destiné aux moustiques.

La sensibilité au DDT a été étudiée sur des individus répartis en : mâles à jeun, mâles gorgés, femelles non gravides à jeun, femelles non gravides gorgées et en femelles gravides.

La durée d'exposition a été d'une demi-heure et la mortalité a été observée 24 heures après le contact.

Les résultats montrent que les femelles gravides sont beaucoup plus tolérantes et que l'état trophique de l'insecte est un facteur important de variation de la sensibilité.

La sensibilité à la dieldrine a été étudiée sur des mâles à jeun de 48 heures. La durée d'exposition a été d'une heure ; la lecture de la mortalité a été faite, 24, 48 et 72 heures après la fin du contact. La mortalité des témoins est encore inférieure à 20 0/0 après 72 heures d'observation.

Parmi les méthodes déjà employées pour la détermination de la sensibilité des glossines aux insecticides, la méthode utilisant l'équipement standard de l'O. M. S. serait la mieux adaptée aux recherches sur le terrain.

SUMMARY

Experiments were carried out in order to apply to *Glossina* a standard method for determining the susceptibility to insecticides with WHO kit for adult mosquitoes.

The susceptibility to DDT was studied on the flies divided into: fasting males, fed males, fasting non pregnant females, fed non

©Soc. pathol. exo

pregnant females and pregnant females. The exposure period was one half of an hour. Mortality was observed 24 hours after the exposure. The results show pregnant females to be far more tolerant to insecticides than other and the state of nutrition to be an important factor influencing susceptibility.

The susceptibility to dieldrin was studied on 48 hours fasting males. The exposure period was one hour. Mortality was read 24, 48 and 72 hours after the end of the exposure. The control mortality was lower than 20 per cent after 72 hours.

Among the methods used for determining the susceptibility of *Glossina* to insecticides, the one using WHO standard kit would be the most convenient for investigations in the field.

Section d'Entomologie médicale et vétérinaire
de l'O. R. S. T. O. M., Paris.
Laboratoire d'Entomologie médicale du Centre Muraz,
O. C. C. G. E., Bono-Dioulasso (Haute-Volta).

Remerciements

Nous tenons à remercier la Section du Contrôle des Vecteurs, Division de l'Assainissement de l'O. M. S. à Genève pour l'aide matérielle qu'elle nous a apportée et pour l'autorisation de faire de larges emprunts au rapport que nous lui avions adressé en 1962.

Nos vifs remerciements s'adressent également à J. Hamon, Directeur de recherches de l'O. R. S. T. O. M., pour les nombreux conseils qu'il nous a prodigués et pour les résultats qu'il a eu l'amabilité de nous communiquer.

Bibliographie

Burnett (G. F.). — The susceptibility of tsetse flies to topical applications of insecticides. III. The effects of age and pregnancy on the susceptibility of adults of *Glossina morsitans* Westw. *Bull. ent. Res.*, 1962 *a*, **53**, 337-345.

Burnett (G. F.). — The susceptibility of tsetse flies to topical applications of insecticides. IV. Wild-caught adults of *Glossina swynnertoni* Aust. *Bull. ent. Res.*, 1962 *b*, **53**, 347-354.

Hadaway (A. B.) et Barlow (F.). — Effects of age, sex and feeding on the susceptibility of mosquitoes to insecticides. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1956, **50**, 438-443.

Hamon (J.) et Mouchet (J.). — Observations sur les méthodes actuellement disponibles pour déterminer la sensibilité aux insecticides des insectes d'importance médicale. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, 1143-1156.

©Soc. pathol. exo

KERNAGHAN (R. J.). — A method of determining insecticide persistence on tsetse fly control operations. *Bull. Org. mond. Santé*, 1962, **26**, 139-141.

O. M. S. — Insecticide resistance and vector control. Tenth report of the Expert Committee on Insecticides. *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, Genève, 1960, **191**.

SAUNDERS (D. S.). — Age determination for female Tsetse Flies and the age compositions of samples of *Glossina pallidipes* Aust., *G. palpalis fuscipes* Newst. and *G. brevipalpis* Newst. *Bull. ent. Res.* 1962, **53**, 579-595.

LES PUCES (*INSECTA, SIPHONAPTERA*) DE L'IRAN

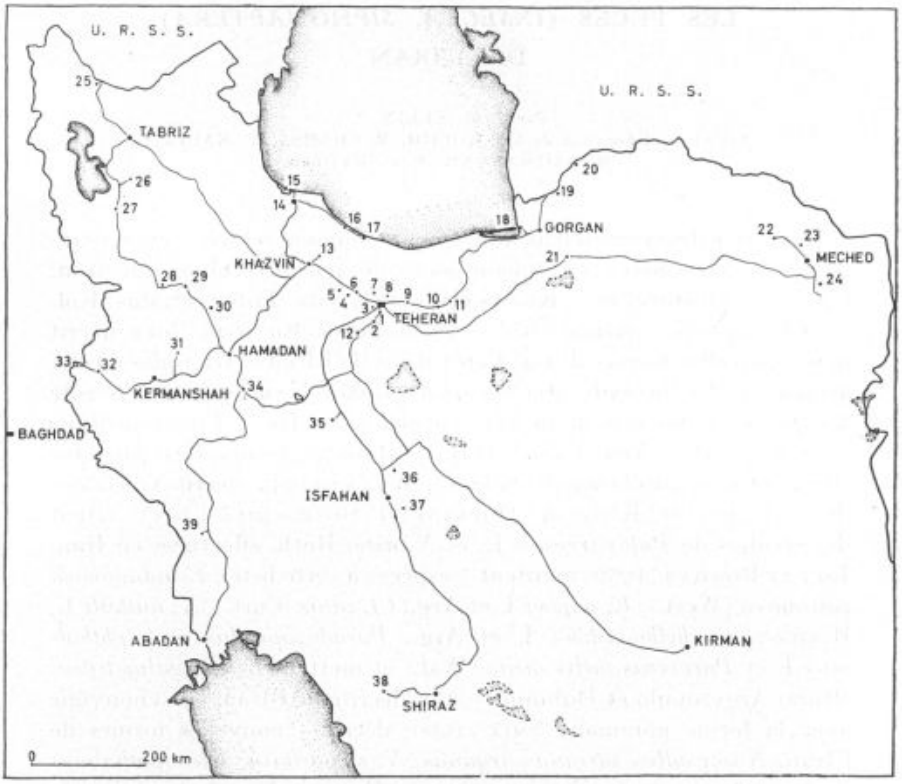
Par J. M. KLEIN (*)
Avec la collaboration de CH. MOFIDI, M. CHAMSA, Y. KARIMI, M. BAHMANYAR et B. SEYDIAN

Dans la littérature scientifique, nous pouvons relever l'enregistrement de 31 espèces ou sous-espèces de puces récoltées en Iran. En voici l'historique : KOLENATI (1863) cite *Pulex striatus* Kol. (= *Chaetopsylla hyaenae* (Kol.)) de la Perse. En 1946, IOFF décrit deux nouvelles formes d'Asie Centrale et de l'Iran : *Neopsylla pleskei ariana* et *Amphipsylla schelkovnikovi irana*. KALITA (1948) récolte 4 espèces sur les rats de la Côte caspienne en Iran : *Ctenocephalides felis felis* (B.), *Xenopsylla cheopis* (Roth.), *Nosopsyllus fasciatus* (Bosc) et *Leptopsylla segnis* (Schön.). JORDAN (1949) décrit *X. buxtoni* de la région de Khazvin, HOPKINS et ROTHSCHILD (1953) citent des récoltes de *Pulex irritans* L. et *X. astia* Roth. effectuées en Iran, IOFF et BONDAR (1956) ajoutent 7 espèces à cette liste : *Echidnophaga gallinacea* (West.), *E. popovi* I. et Arg., *Ct. canis* (Curt.), *X. nuttalli* I., *Wagnerina schelkovnikovi* I. et Arg., *Paradoxopsyllus microphthalmus* I. et *Paraceras melis melis* (Wal.) et mettent *Citellophilus tiflovi elbursi* Argyropulo et Dubinin (1948), décrite de l'Iran, en synonymie avec la forme nominale. SMIT (1960) décrit 3 nouvelles formes de l'Iran, *Nosopsyllus sarianus aryanus*, *N. s. parthius*, *Ctenophthalmus iranus persicus* et cite *N. iranus iranus* Wag. et Arg. de la région de Khazvin. Nous avons nous-mêmes décrit de l'Iran 8 nouvelles formes (KLEIN, 1962, 1963) dont *N. parsus* K., 1962, que nous mettons ici en synonymie avec *N. mikulini* Kun. et Kun., 1961. Nous ramenons *Stenoponia insperata* Weiss, citée de l'Iran *in* BALTAZARD *et al.* (1952),

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

Pollitzer (1960) et Golvan *et al.* (1961) à *S. tripectinata irakana* Jord. Enfin, nous mettons *A. s. irana* Ioff, 1946 en synonymie avec la forme nominale, d'origine transcaucasienne. Nous ajoutons ici 23 espèces ou sous-espèces à cette faune ; ces formes nouvellement enregistrées pour la faune iranienne portent dans la liste ci-dessous un astérisque à leur numéro d'ordre. Nul doute que les 54 formes de puces ainsi connues de l'Iran ne constituent encore qu'une fraction de la faune pulicidienne existant dans ce pays puisque de nombreux mammifères, les nids d'oiseaux et d'immenses régions n'ont jamais été prospectés dans ce domaine de recherches.



Carte géographique de l'Iran avec les localités de récoltes et les routes de liaison.

1. Ghalé Morghi. — 2. Hassanabad. — 3. Seidabad. — 4. Kamalabad. — 5. Najmabad. — 6. Hessarek. — 7. Kan, Vanak, Youssefabad. — 8. Talow. — 9. Roudehen, Morabad. — 10. Dalé Tchaï, Aru Ouzné. — 11. Firouzkou. — 12. Azizabad. — 13. Mazraeh. — 14. Recht. — 15. Bender-Pehlevi. — 16. Ramsar. — 17. Abasabad. — 18. Bender-Shah. — 19. Pol. — 20. Dach-Bouroun. — 21. Sharoud. — 22. Akhlamad. — 23. Tous. — 24. Mosenabad, Feizabad, Sangué Atéché. — 25. Shahmar. — 26. Maragué. — 27. Miandoab. — 28. Sar-Barguélé. — 29. Bidjar. — 30. Agh Bolagh Morched, Akinlou, Ab Mechkine, Gueurach. 31. Songhor. — 32. Sar-Pol-Zahab. — 33. Khasr-Shirin. — 34. Malayer. — 35. Mahallat. — 36. Ghalé Tapé. — 37. Ziar, Goulounabad. — 38. Kazeroun. — 39. Shoush.

©Soc.pathol.
exo

Nous avons examiné pour ce travail plus de 21.000 puces dont la majeure partie a été récoltée sur les rongeurs et dans leurs nids au Kurdistan iranien. Toutes les récoltes, sauf exceptions mentionnées, ont été effectuées par les équipes de l'Institut Pasteur de l'Iran et par nous-mêmes. Les localités de récoltes figurent sur la carte ci-jointe. On trouvera de nombreuses indications zoogéographiques et bibliographiques sur les mammifères-hôtes ainsi que des données climatologiques sur l'Iran *in* Misonne (1959).

Famille des *Pulicidae*

Sous-famille des Pulicinae.

1. *Echidnophaga gallinacea* (Westwood, 1875).

Signalée de la région de Bender-Shah par Ioff et Bondar (1956). Nos récoltes : 1 ♂, 20 ♀, hérisson (probablement *Hemiechinus auritus persicus* Sat., 1907), Youssefabad, 19.5.52.

2. *Echidnophaga popovi* Ioff et Arg., 1934.

Signalée de Khazvin par Ioff et Bondar (1956). Nos récoltes : 36 ♂, 82 ♀, terrier de renard, Hessarek, 8.7.55 ; 16 ♀, *Meles meles canescens* Bl., 1875, Gueurach, 1.10.62 ; 1 ♀, terrier de renard, Agh Bolagh Morched, 4.11.62.

3*. *Echidnophaga oschanini* Wagner, 1930.

5 ♂, *Meriones libycus* Licht., 1823, Dach Bouroun, nov. 57 ; 1 ♀, *M. persicus* (Bl., 1875), Ziar, 20.2.63, réc. A. Nadim.

4. *Pulex irritans* Linné, 1758.

Signalée *in* Hopkins et Rothschild (1953) de l'homme et du chien du nord-ouest de l'Iran et du Golfe Persique. Baltazard *et al.* (1960) la signalent dans les habitations de Zeïnal Kandi (région de Miandoab). Nos récoltes : nombreux exemplaires sur chien, Bender-Pehlevi, 21.4.52 ; dans les habitations de Gamichan (Songhor), 6.6.52 ; dans des terriers de renard, Hessarek, 8.7.55, Kamalabad, 13.5.57, Hassanabad, 13.2.62, Agh Bolagh Morched, 4.11.62 ; sur l'homme et les chiens, Téhéran et environs, nov. 60 ; sur *Vulpes vulpes* (L., 1758), Kamalabad, 13.5.57, Agh Bolagh Morched et Akinlou, à toutes saisons, 1960-1962 ; sur *Canis lupus pallipes* Sykes, 1831, Agh Bolagh Morched, avril-juin 60 et 61 ; sur *M. m. canescens* Bl. et de ses terriers, Agh Bolagh Morched, nov. 61 et oct. 62, Gueurach, oct.-nov. 62 ; sur *Hyaena hyaena* (L., 1758), Shoush, 18.1.63.

©Soc.pathol.
exo

Sous-famille des Archaeopsyllinae.

5*. *Archaeopsylla erinacei erinacei* (Bouché, 1835).

Sur hérisson (probablement, *H. a. persicus* Sat.) : 2 ♂, 2 ♀, Youssefabad, 19.5.52 ; 2 ♀, Maragué, 8.7.55 ; 1 ♂, 1 ♀, Agh Bolagh Morched, 13.5.61.

6. *Ctenocephalides canis* (Curtis, 1826).

Signalée de Sharoud par Ioff et Bondar (1956). Nos récoltes : 26 ♂, 75 ♀, *C. l. pallipes* S. et 6 ♂, 3 ♀, *V. vulpes* (L.), Agh Bolagh Morched, avril-juin 60 et 61 ; nombreux exemplaires sur chiens et dans leurs niches creusées dans les terrains vagues autour de Téhéran, déc. 60 ; 3 ♂, 1 ♀, *Tatera indica* (Hardw., 1807), Kazeroum, 2.1.63.

7. *Ctenocephalides felis felis* (Bouché, 1835).

Signalée de Abadan sur le rat *in* Hopkins et Rothschild (1953) et de *Rattus norvegicus* (Berk., 1769) de Recht et Bender-Shah *in* Kalita (1948) et Ioff et Bondar (1956). Nos récoltes : 1 ♂, 3 ♀, *Felis catus* L., 1758, Téhéran, 16.9.53.

Sous-famille des Xenopsyllinae.

8*. *Synosternus pallidus* (Taschenberg, 1880).

Sur hérisson (probablement *H. a. persicus* Sat.) : 1 ♀, Hessarek, 8.7.55 ; 1 ♂, Mahallat, nov. 56 ; 4 ♂, 16 ♀, Kamalabad, 28.8.57.

9. *Xenopsylla cheopis* (Rothschild, 1903) (*).

Signalée par Kalita (1948) de Recht, Bender-Pehlevi et Bender-Shah, de *R. norvegicus* (Berk.). Nos récoltes : sur *R. norvegicus* (Berk.), 1 ♂, 1 ♀, Recht, 7.1.52, 1 ♂, Bender-Pehlevi, 23.6.52, 18 ♂, 9 ♀, Téhéran, déc. 52 et juin-août 53 et 54, 11 ♂, 14 ♀, Abasabad, 22.11.56 ; sur *Cricetulus migratorius isabellinus* (de Fil., 1865), 3 ♀, Téhéran, 18.1.53 ; sur *Mus musculus* L., 1758, 1 ♂, Téhéran, 6.2.61.

10. *Xenopsylla astia* Rothschild, 1911.

Signalée de Abadan sur le rat *in* Hopkins et Rothschild (1953) et de Meched sur *Nesokia indica* (Gray et Hardw., 1832) par Ioff

(*) La détermination de *X. cheopis* du Kurdistan iranien, citée *in* Pollitzer (*Bull. Org. mond. Santé*, 1951, **4**, 492) a été infirmée par Baltazard *et al.* (*Ibid.*, 1952, **5**, 454, note) ; il s'agit de *X. buxtoni* Jord.

©Soc.pathol.
exo

et Bondar (1956). Nos récoltes : nombreux exemplaires, sur *N. indica* G. et H. et *Meriones crassus* Sund., 1842, Khasr-Shirin et Sar-Pol-Zahab, nov. 50 ; 1 ♂, *Calomyscus bailwardi* Thomas, 1905, Ghalé Tapé, 22.12.62 ; sur *T. indica* (Hardw.) : 14 ♂, 10 ♀, Kazeroun, 2.1.63 et 5 ♂, 13 ♀, Shoush, 20.1.63.

11*. *Xenopsylla conformis conformis* (Wagner, 1903) (*).

Nos récoltes proviennent :

a) du nord-est de l'Iran : sur *M. libycus* Licht., Mosenabad, Feizabad, Sangué Atéché, juin 51 et Dach-Bouron, nov. 57 ;

b) du centre et du sud-ouest : sur *M. libycus* Licht., 4 ♂, 1 ♀, Kamalabad, 16.5.59, 8 ♂, 4 ♀, Najmabad, 9.6.59, nombreux exemplaires, Seidabad, juil. 61, Khazvin, sept. 61, Azizabad, Hassanabad et Kan, février 62 ; de terriers de *Meriones* sp. 1 ♂, 2 ♀, Hessarek, mai 59, 2 ♀, Isfahan, 27.5.52 ; sur *M. crassus* Sun. et de ses terriers, 9 ♂, 34 ♀, Ghalé Tapé, 20.12.62 ; sur *C. m. isabellinus* (de Fil.), 1 ♂, Ghalé Tapé (habitation), 20.12.62 ; sur *Jaculus jaculus loftusi* (Bl., 1875), 2 ♂, 1 ♀ et sur *T. indica* (Hardw.), 1 ♂, Shoush, 20.1.63 ;

c) du nord-ouest : sur *Meriones tristrami* Th., 1892, 18 ♂, 8 ♀, Shamar, août 54. Parmi ces derniers spécimens, seule une femelle porte bilatéralement la soie forte entre les 4e et 5e paires de soies dorsales sur le tibia de la patte postérieure et 5 ♂ la portent unilatéralement. L'absence de cette soie forte est très rare sur tous les autres spécimens récoltés et toujours unilatérale.

12. *Xenopsylla buxtoni* Jordan, 1949 (**).

Espèce décrite de Khazvin et signalée du Kurdistan iranien par Baltazard *et al.* (1960) où elle constitue la plus grande partie de la faune pulicidienne des mérions. Nos récoltes : nombreux exemplaires sur *M. persicus* (Bl.), *M. libycus* Licht., *M. vinogradovi* Heptner, 1931 et *M. tristrami* Th., toutes saisons 60-62, région d'Agh Bolagh Morched ; sur *M. persicus* (Bl.) et de ses terriers : Malayer, sept. 50, Mahallat, avril 57, Mazraeh, sept. 61, des environs de Téhéran (Ghalé Morghi, Talow, Vanak), déc. 60-févr. 62 ; sur *M. libycus* Licht. et de ses terriers : Roudehen, Morabad, févr. 62 ; 1 ♂, *M. musculus* L., Akinlou, 2.11.61 ; 1 ♂, 3 ♀, *Mesocricetus auratus brandti* (Nehr., 1898), Akinlou, mai 60 ; 1 ♀, *N. indica* (Gr. et Hardw.),

(*) *X. conformis* est citée du Kurdistan iranien *in* Baltazard *et al.* (*Arch. Institut Pasteur*, 1953, **85**, 415) et *in* Rall (Les rongeurs et les foyers de la peste, Moscou, 1960, 182). En réalité, il s'agit de *X. buxtoni* Jord.

(**) *X. buxtoni* est citée de Turquie, de la région de Akçakale *in* Baltazard et coll. (*Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **23**, 161). Nous avons pu réexaminer les spécimens rapportés de cette région (Haran en Turquie et Tel Abiad en Syrie), il s'agit de *X. ramesis* (Roth.).

©Soc.pathol.
exo

Ghalé Morghi, 25.12.60 ; 5 ♂, 11 ♀, *C. m. isabellinus* (de Fil.) et 2 ♂, 1 ♀, *Microtus irani* Thomas, 1921, Akinlou, mai 62 ; 1 ♂, 2 ♀, *V. vulpes* (L.), Agh Bolagh Morched, nov. 62 ; 1 ♂, *T. indica* (Hardw.), Kazeroun, 2.1.63. En outre, 2 ♀ dans un terrier de *Allactaga williamsi* Th., 1897, en juil. 60 et de nombreux dans les terriers de renard en nov. 62, 1 ♀ dans un terrier de *M. m. canescens* Bl., Agh Bolagh Morched, oct. 62.

La soie subapicale unique sur la face externe du fémur de la patte postérieure est considérée dans la description de JORDAN (1949) ainsi que dans la clé de détermination des *Xenopsylla* du groupe *conformis in* HOPKINS et ROTHSCHILD (1953) comme un caractère essentiel de détermination. Nous observons pour ce caractère, les fréquences suivantes, sur 100 ♂ et 100 ♀ provenant d'Agh Bolagh Morched : chez le ♂, 1-1 : 4 0/0 ; 2-2 : 80 0/0 ; 2-1 : 15 0/0 ; 2-3 : 1 0/0 ; chez la ♀, 1-1 : 2 0/0 ; 2-2 : 89 0/0 ; 2-1 : 5 0/0 ; 2-3 : 4 0/0. Les mêmes variations ont été observées sur les spécimens provenant des régions de Khazvin et de Téhéran.

13. *Xenopsylla nuttalli* Ioff, 1930.

Signalée de Heirabad près de Sharoud par IOFF et BONDAR (1956). Nos récoltes : 4 ♂, 6 ♀, *Rhombomys opimus* (Licht., 1823), Dach-Bouroun, nov. 57 ; 7 ♂, 3 ♀, *M. persicus* (Bl.), Ziar et Goulounabad, 10.2.63, réc. A. Nadim.

FAMILLE DES *Hystrichopsyllidae*

Sous-famille des Stenoponiinae.

14. *Stenoponia tripectinata irakana* Jordan, 1958.

Signalée sous le nom de *S. insperata* Weiss, du Kurdistan iranien par BALTAZARD et coll. (1952) et GOVAN et coll. (1961). L'examen morphologique de 20 ♂ et 21 ♀ provenant des litières de *M. libycus* Licht., Akinlou, nov. 62, donne les résultats suivants : Peigne génal de 12-14 épines chez le ♂, 13-15 chez la ♀ (13 dans 60 0/0 des ♂, 14 dans 71 0/0 des ♀). Peigne pronotal : 34-40 épines chez le ♂ (moyenne 37,6) et 37-42 chez la ♀ (moyenne 39,3). Peigne abdominal de 32-41 épines chez le ♂ (moyenne 35,9) et de 35-42 chez la ♀ (moyenne 38,7). Spinelets abdominaux : 54-74 chez le ♂ (moyenne 63,4) et 51-72 chez la ♀ (moyenne 59). Spiniformes sur la face plantaire du 5e article tarsal : chez le ♂, 8-14 sur les pattes antérieure et moyenne (moyennes 10,7 et 9,8 respectivement), 5-9 sur la patte postérieure (moyenne 7,5) ; chez la ♀ 6-9 sur les pattes antérieure et moyenne

©Soc.pathol.
exo

(moyennes, respectivement de 7,3 et 7,2), 5-8 sur la patte postérieure (moyenne 6,1).

Nos récoltes : nombreux exemplaires sur les mérions et de leurs terriers en période froide (sept.-mai) 60-62, Agh Bolagh Morched, Akinlou, Ab Mechkine, Seidabad, Talow ; 2 ♂ d'un terrier de *V. vulpes* (L.) et 2 ♀ d'un terrier de *M. m. canescens* Bl., Agh Bolagh Morched, oct.-nov. 62 ; 1 ♂, *Gerbillus dasyurus* (Wag., 1842), Shoush, 17.1.63 ; quelques larves, dans une litière de reproduction de *Citellus fulvus* (Licht., 1823), Ab Mechkine, mai 61.

Sous-famille des Neopsyllinae.

15. *Neopsylla teratura rhagesa* Kl., 1963.

Décrite récemment, sur *C. m. isabellinus* (de Fil.), Téhéran, 20.12.52.

16. *Neopsylla pleskei ariana* Ioff, 1946.

Signalée dans la description originale de Firouzkou.

Sous-famille des Rhadinopsyllinae.

17*. *Rhadinopsylla (Rhadinopsylla) ucrainica* Wag. et Arg., 1934.

1 ♂, 4 ♀, *M. musculus* L., Téhéran, 15.5.62 ; nombreux exemplaires sur les mérions et dans les litières ; 2 ♂, 1 ♀, *M. irani* Th., 1 ♂, 3 ♀, *M. a. brandti* (Nehr.), Agh Bolagh Morched, Akinlou, automnes 61 et 62 ; nombreux exemplaires sur *M. persicus* (Bl.) et 1 ♀ sur *C. m. isabellinus* (de Fil.), Ghalé Morghi, déc. 60-janv. 61 ; nombreux exemplaires dans les litières de *M. libycus* Licht., Seidabad, janv. 62 et Roudehen, févr. 62.

18*. *Rhadinopsylla (Rhadinopsylla) syriaca* Lewis, 1962.

2 ♂, 1 ♀ de la litière de *M. libycus* Licht., Azizabad, 11.2.62.

Sous-famille des Anomiopsyllinae.

19. *Wagnerina schelkovnikovi* Ioff et Arg., 1934.

Signalée de Firouzkou par Ioff et Bondar (1956). Nos récoltes : 1 ♂, *M. musculus* L., 15.5.52 et 1 ♀, *C. m. isabellinus* (de Fil.), 8.1.53, Téhéran ; 1 ♀, *M. persicus* (Bl.), 31.12.60 et 1 ♂, *N. indica* (Gr. et Hardw.), 9.1.61, Ghalé Morghi ; 6 ♂, litière de *M. persicus* (Bl.), Akinlou, 11.11.61.

©Soc.pathol.
exo

Sous-famille des Ctenophthalminae.

20. *Ctenophthalmus (Euctenophthalmus) iranus persicus* Smit, 1960.

Décrite de Khazvin d'un terrier de *M. persicus* (Bl.). Nos récoltes : 13 ♂, 36 ♀ des mérions et de leurs litières, 3 ♂, 1 ♀, *C. m. isabellinus* (de Fil.), 1 ♂, 1 ♀, *M. irani* Th., 3 ♀, *V. vulpes* (L.), Akinlou, automnes 61 et 62.

21. *Ctenophthalmus (Palaeoctenophthalmus) rettigi smiti* Kl., 1962.

Décrite récemment du Kurdistan iranien, sur *M. a. brandti* (Nehr.).

22. *Ctenophthalmus (Paractenophthalmus) dolichus kurdensis* Kl., 1963.

Décrite récemment du Kurdistan iranien, principalement sur *M. libycus* Licht., plus rarement sur *M. persicus* (Bl.) et occasionnellement sur *M. vinogradovi* Hept.

Famille des *Coptopsyllidae*

23*. *Coptopsylla lamellifer dubinini* Ioff, 1950.

3 ♂, 2 ♀, *Rh. opimus* (Licht.), Dach-Bouroun et 1 ♂, *M. libycus* Licht., Pol, nov. 57 ; nombreux exemplaires sur *M. persicus* (Bl.), *M. libycus* Licht., plus rarement sur *M. vinogradovi* Hept., Akinlou, automnes 61 et 62 (dét. F. G. A. M. Smit) ; 1 ♂, terrier de *M. m. canescens* Bl., Gueurach, 12.11.62.

L'un des ♂ de Dach-Bouroun possède la soie acétabulaire bilatéralement et 3 ♂ d'Akinlou la possèdent unilatéralement, les autres ♂ en sont dépourvus.

Famille des *Vermipsyllidae*

24. *Chaetopsylla (Arctopsylla) hyaenae* (Kolenati, 1846).

Signalée de l'Iran par Kolenati (1863) sur *Hyaena hyaena* (L., 1758) et *in* Hopkins et Rothschild (1956, p. 73 et 1962, p. 26) d'un terrier.

25*. *Chaetopsylla (Chaetopsylla) globiceps* (Taschenberg, 1880).

Nombreux exemplaires sur *V. vulpes* (L.), printemps et automnes 60-62.

©Soc.pathol.
exo

26. *Chaetopsylla (Chaetopsylla) trichosa avicenni* Kl., 1963.

Décrite récemment du Kurdistan iranien, sur *M. m. canescens* Bl.

27*. *Chaetopsylla (Chaetopsylla) korobkovi* Tiflov et Kolp., 1937.

11 ♂, 18 ♀, *V. vulpes* (L.), Agh Bolagh Morched, Akinlou, 19.4.60 et oct.-nov. 62.

Famille des *Ceratophyllidae*

Sous-famille des Ceratophyllinae.

28. *Paraceras melis melis* (Walker, 1856).

Signalée du nord-ouest de l'Iran (Kara Dagh) par Ioff et Bondar (1956). Nos récoltes : sur *M. m. canescens* Bl., 1 ♀, *det.* F. G. A. M. Smit, Akinlou, nov. 60, 2 ♂, 3 ♀, Gueurach, 1.10.62 ; 1 ♂, 2 ♀ d'un terrier de blaireau, Agh Bolagh Morched, 10.10.62.

29*. *Citellophilus trispinus* (Wag. et Ioff, 1926).

11 ♂, 17 ♀, *Citellus fulvus* (Licht.), Akhlamad, Tous, mai 51.

30. *Callopsylla tiflovi* Wag., 1936.

Signalée de Shakou sur le versant méridional de l'Elbourz, décrite comme sous-espèce nouvelle, *C. t. elbursi* Arg. et Dub., 1948 et reconnue synonyme de la forme nominale par Ioff et Bondar (1956). Nos récoltes : 11 ♂, 11 ♀, *Ochotona rufescens* (Gray, 1842), Aruouzné, Dalé Tchaï, août 53.

31*. *Ceratophyllus spinosus* Wag., 1903.

1 ♂, *V. vulpes* (L.), Agh Bolagh Morched, 1.5.60.

32. *Nosopsyllus (Nosopsyllus) fasciatus* (Bosc, 1801) (*).

Signalée de Recht par Kalita (1948) qui y a récolté 88 ♂, 170 ♀ sur *Rattus norvegicus* (Berk.). Nos récoltes : 20 ♂, 10 ♀, *R. norvegicus* (Berk.), 2 ♀, *M. musculus* L. et 2 ♀, *C. m. isabellinus* (de Fil.), Téhéran, déc. 52-juin 53.

33. *Nosopsyllus (Nosopsyllus) mikulini* Kun. et Kun., 1961.
N. (N.) parsus Kl., 1962, syn. nov.

La description du ♂ de cette espèce, de l'Azerbaidjan soviétique, a paru alors que nous avions donné à publier la description des

(*) La détermination *N. fasciatus* citée du Kurdistan iranien *in* Pollitzer (*Bull. Org. mond. Santé*, 1951, **4**, 492) est erronée ; il s'agit de *N. i. iranus* Wag. et Arg., 1934.

©Soc.pathol.
exo

2 sexes provenant du Kurdistan iranien, sur *C. m. isabellinus* (de Fil.), *M. irani* Th., *M. a. brandti* (Nehr.) ; de la région de Téhéran sur *C. m. isabellinus* (de Fil.), *M. musculus* L., *R. norvegicus* (Berk.) et de Dalé Tchaï sur *O. rufescens* (Gr.) ; 1 ♀, *V. vulpes* (L.), Akinlou, 21.2.63.

34. *Nosopsyllus (Nosopsyllus) sarinus aryanus* Smit, 1960.

Décrite de Abadan sur les rats.

35. *Nosopsyllus (Nosopsyllus) sarinus parthius* Smit, 1960.

Décrite de Kirman sur *M. musculus* L.

36*. *Nosopsyllus (Nosopsyllus) medus* Jord., 1938.

18 ♂, 13 ♀, *M. musculus* L., Akinlou, mai et nov. 61.

37. *Nosopsyllus (Gerbillophilus) iranus iranus* Wag. et Arg., 1934.

Signalée du Kurdistan iranien par Baltazard et coll. (1952, *Nosopsyllus* sp.) et de Khazvin par Smit (1960). Nos récoltes : nombreux exemplaires sur les mérions et de leurs terriers à toutes saisons 60-62, Agh Bolagh Morched, Akinlou ; nombreux exemplaires sur *M. persicus* (Bl.) et dans les terriers, Talow, 60-61 (mais totalement absent en juil.-août 61), Ghalé Morghi, déc. 60, Vanak, févr. 62 ; sur *M. libycus* Licht. et de ses litières, Roudehen, Morabad, févr. 62 ; 1 ♀, *H. a. persicus* Sat. et 1 ♀, *M. irani* Th., Akinlou, mai 61 ; 1 ♀, *V. vulpes* (L.) et 4 ♂, 10 ♀, *C. m. isabellinus* (de Fil.), Agh Bolagh Morched, nov. 61 et mai 62.

38*. *Nosopsyllus (Gerbillophilus) pringlei* Hubbard, 1956.

11 ♂, 13 ♀ sur mérions, Mahallat, nov. 56 et mars 57 ; nombreux exemplaires des litières de *M. libycus* Licht. : Seidabad, janv. 62, Azizabad et Kan, févr. 62 ; nombreux sur *M. crassus* Sun. et *M. persicus* (Bl.), Ghalé Tapé, 20.12.62 ; 2 ♂, *J. j. loftusi* (Bl.) et 1 ♂, 4 ♀, *T. indica* (Hardw.), Shoush, 20.1.63.

39. *Nosopsyllus (Gerbillophilus) laeviceps gorganus* Kl., 1963.

Décrite récemment de Dach-Bouroun et Pol sur *Rh. opimus* (Licht.) et *M. libycus* Licht.

40. *Nosopsyllus (Gerbillophilus) ziarus* Kl., 1963.

Décrite récemment de la région d'Isfahan sur *M. persicus* (Bl.). Mâle encore inconnu.

©Soc.pathol.
exo

Famille des *Leptopsyllidae*

Sous-famille des Leptopsyllinae.

41. *Leptopsylla segnis* (Schönherr, 1816).

Signalée de Bender-Pehlevi sur *R. norvegicus* (Berk.) par Kalita (1948). Nos récoltes : 3 ♀, *M. musculus* L., Sar Barguélé, 1957.

42*. *Peromyscopsylla tikhomirovae* (Ioff, 1946).

2 ♀, *Calomyscus bailwardi* Th., 1905, Ghalé Tapé, 22.12.62.

Sous-famille des Amphipsyllinae.

43. *Amphipsylla schelkovnikovi schelkovnikovi* Wag., 1908.
A. s. irana Ioff, 1946, syn. nov.

Signalée de Meched et Firouzkou dans la description originale de *A. s. irana* Ioff, 1946. Celle-ci se résume au caractère plus étroit du digitoïde du clasper mâle par rapport à celui de la forme nominale de Transcaucasie et de *A. s. certa* Jord. et Roths., 1913 du Tian-Chan. Ce caractère est très variable et selon Ioff et Bondar (1956), il est impossible de distinguer ces sous-espèces au Kazakhstan central et occidental ainsi que dans le cours inférieur de la Volga. Pour 27 ♂ provenant des régions de Téhéran et d'Akinlou, le rapport de la longueur à la largeur du digitoïde varie de 2,0 à 2,77, moyenne 2,30 ; sur la figure donnée par Jord et Roths. (1913) pour *A. s. certa*, on relève un rapport de 2,14 ; sur celle de *A. s. schelkovnikovi* (*in* Ioff et Tiflov, 1939, fig. 90), le rapport est de 2,25, enfin, sur celle de *A. s. irana* (*in* Ioff et Bondar, 1956, fig. 18), il est proche de 2,78. Par conséquent, en Iran comme au Kazakhstan, il est impossible de distinguer *A. s. irana* de la forme nominale (*A. s. certa* Jord. et Roths. se distinguerait, selon Jordan (1944), chez la ♀ par les particularités de la portion sclérifiée du *ductus bursae*).

Nos récoltes : *a)* Téhéran et environs : nombreux exemplaires sur *C. m. isabellinus* (de Fil.), *M. musculus* L., 2 ♀, *R. norvegicus* (Berk.), janv. 53, déc. 60-févr. 61. *b)* Agh Bolagh Morched, Akinlou : nombreux exemplaires, *C. m. isabellinus* (de Fil.) (habitations et campagne), toutes saisons 60-62, 1 ♂, *M. persicus* (Bl.), 13.5.60, 1 ♀, *M. libycus* Licht. et 2 ♀ *M. vinogradovi* Hept., mai et nov. 61, 1 ♀, *M. irani* Th., 2 ♀, *M. a. brandti* (Nehr.) et 3 ♀, *V. vulpes* (L.), juin 60. *c)* Centre de l'Iran : nombreux exemplaires, *C. m. isabellinus* (de Fil.), Ghalé Tapé (habitations) 20.12.62.

©Soc.pathol.
exo

44*. *Amphipsylla argoi* Ioff, 1946.

2 ♂, *C. bailwardi* Th., Ghalé Tapé, 22.12.62.

45*. *Amphipsylla rossica rossica* Wag., 1912.

1 ♀, *M. irani* Th., Agh Bolagh Morched, 24.4.60.

46*. *Ophthalmopsylla (Ophthalmopsylla) volgensis arnoldi* Wag. et Arg., 1934.

Nombreux exemplaires sur *Allactaga williamsi* Th., 1897 et terriers, *M. persicus* (Bl.), *M. libycus* Licht., *M. vinogradovi* Hept. et terriers, 1 ♂, 1 ♀, *C. m. isabellinus* (de Fil.), 1 ♀, *H. a. persicus* Sat., Akinlou et Agh Bolagh Morched, avr.-août 60 ; 5 ♂, 1 ♀ des terriers de *M. persicus* (Bl.), Talow, avril 61.

47. *Paradoxopsyllus grenieri* Kl., 1963.

Décrite récemment du Kurdistan iranien, sur *M. persicus* (Bl.), *M. vinogradovi* Hept. et de leurs terriers.

48. *Paradoxopsyllus microphthalmus* Ioff, 1946.

Signalée de Firouzkou et de Meched (quelques ♀ déterminées sans certitude) par Ioff et Bondar (1956).

49*. *Phaenopsylla tiflovi* Ioff, 1950.

1 ♂, 2 ♀, *C. bailwardi* Th., Ghalé Tapé, 22.12.62.

50*. *Ctenophyllus (Ochotonobius) rufescens* Ioff, 1946.

Nous déterminons ainsi, sans certitude 2 ♂, 1 ♀ dégradés au cours de leur conservation, *Ochotona rufescens* (Gr., 1842), Mahallat, 4.5.57.

Sous-famille des Mesopsyllinae.

51*. *Mesopsylla eucta eucta* Dampf, 1910.

1 ♂, *M. libycus* Licht., Feizabad, 1.6.51.

52*. *Mesopsylla eucta tuschkan* Wag. et Ioff, 1926.

1 ♂, *Allactaga elater indica* Gray, 1842, Kamalabad, 15.6.57 ; 6 ♂, 10 ♀, *A. williamsi* Th. et de ses terriers ; 5 ♂, 8 ♀, *M. persicus* (Bl.), *M. libycus* Licht., *M. vinogradovi* Hept. et terriers, 1 ♀, *C. m. isabellinus* (de Fil.), 1 ♀, *V. vulpes* (L.), Agh Bolagh Morched et Akinlou, d'avril à nov. 60, 61 et 62.

53*. *Caenopsylla laptevi* Mik. et Zagnib., 1958.

1 ♂ (dét. F. G. A. M. Smit), terrier de renard, Hassanabad, 13.2.62.

©Soc.pathol.
exo

Famille des *Ischnopsyllidae*

Sous-famille des Ischnopsyllinae.

54*. *Ischnopsyllus (Ischnopsyllus) octactenus* (Kol., 1856). 4 ♀, 1952, 1 ♂, 1 ♀, juillet 62, *Pipistrellus pipistrellus* (Schr., 1774), Ramsar.

Les associations hôtes-puces.

A. — Homme et animaux domestiques

Homo sapiens L., 1758, — *Pulex irritans.*
Canis familiaris L., 1758, — *Pulex irritans, Ctenocephalides canis.*
Felis catus L., 1758, — *Ctenocephalides felis felis.*

B. — Carnivores

Hôtes :

1. *Canis lupus pallipes* S., 1831.
2. *Vulpes vulpes* (L., 1758).
3. *Meles meles canescens* Bl., 1875.
4. *Hyaena hyaena* (L., 1758).

Puces :

Echidnophaga popovi, 2, 3.
Ctenocephalides canis, 1, 2.
Pulex irritans, 1, 2, 3, 4.
Chaetopsylla hyaenae, 4.
Chaetopsylla globiceps, 2.
Chaetopsylla trichosa avicenni, 3.
Chaetopsylla korobkovi, 2.
Paraceras melis melis, 3.
Caenopsylla laptevi, 2.

En outre, des puces de rongeurs ont été récoltées sur *Vulpes vulpes* (L.) : *Xenopsylla buxtoni, Ctenophthalmus iranus persicus, Nosopsyllus mikulini, Nosopsyllus iranus iranus, Amphipsylla schelkovnikovi schelkovnikovi, Mesopsylla eucta tuschkan* et une autre espèce dans ses terriers : *Stenoponia tripectinata irakana* ; puces de rongeurs dans les terriers de *Meles meles canescens* Bl. : *X. buxtoni, S. tr. irakana* et *Coptopsylla lamellifer dubinini.*

©Soc.pathol.
exo

C. — Rongeurs dans les habitations et voisinage

Hôtes :

1. *Rattus norvegicus* (Berk., 1769).
2. *Mus musculus* L.
3. *Cricetulus migratorius isabellinus* (de Fil., 1865).
4. *Nesokia indica* (Gr. et Hard., 1832).

Puces :

Ctenocephalides felis felis, 1.
Xenopsylla cheopis, 1, 2, 3.
Xenopsylla astia, 1, 4.
Xenopsylla conformis conformis, 3.
Xenopsylla buxtoni, 2, 4.
Neopsylla teratura rhagesa, 3.
Rhadinopsylla ucrainica, 2, 3.
Wagnerina schelkovnikovi, 2, 3, 4.
Nosopsyllus fasciatus, 1, 2, 3.
Nosopsyllus medus, 2.
Nosopsyllus mikulini, 1, 2, 3.
Nosopsyllus sarinus aryanus, 1.
Nosopsyllus sarinus parthius, 2.
Leptopsylla segnis, 1, 2.
Amphipsylla schelkovnikovi schelkovnikovi, 1, 2, 3

D. — Rongeurs sauvages

Hôtes :

I. — *Gerbillinae.*

1. *Meriones persicus* (Bl., 1875).
2. *Meriones libycus* Licht., 1823.
3. *Meriones vinogradovi* Hept., 1931.
4. *Meriones tristrami* Th., 1892.
5. *Meriones crassus* Sun., 1842.
6. *Gerbillus dasyurus* (Wag., 1842).
7. *Tatera indica* (Hardw., 1807).
8. *Rhombomys opimus* (Licht., 1823).

Puces :

Echidnophaga oschanini, 1, 2.
Ctenocephalides canis, 7.
Xenopsylla astia, 5, 7.
Xenopsylla conformis conformis, 2, 4, 5, 7.
Xenopsylla buxtoni, 1, 2, 3, 4, 7.
Xenopsylla nuttalli, 1, 8.

©Soc.pathol.
exo

Stenoponia tripectinata irakana, 1, 2, 3, 4, 6.
Rhadinopsylla ucrainica, 1, 2, 3, 4.
Rhadinopsylla syriaca, 2.
Wagnerina schelkovnikovi, 1.
Ctenophthalmus iranus persicus, 1, 2, 3, 4.
Ctenophthalmus dolichus kurdensis, 1, 2, 3.
Coptopsylla lamellifer dubinini, 1, 2, 3, 8.
Nosopsyllus mikulini, 1, 2, 3.
Nosopsyllus iranus iranus, 1, 2, 3, 4.
Nosopsyllus pringlei, 1, 2, 5, 7.
Nosopsyllus laeviceps gorganus, 2, 8.
Nosopsyllus ziarus, 1.
Amphipsylla schelkovnikovi schelkovnikovi, 1, 2, 3.
Ophthalmopsylla volgensis arnoldi, 1, 2, 3.
Paradoxopsyllus grenieri, 1, 3.
Mesopsylla eucta tuschkan, 1, 2, 3.

II. — *Cricetinae* et *Microtinae*.

Hôtes :

1. *Cricetulus migratorius isabellinus* (de Fil., 1865).
2. *Mesocricetus auratus brandti* (Nehr., 1898).
3. *Calomyscus bailwardi* Th., 1905.
4. *Microtus irani* Th., 1921.

Puces :

Xenopsylla astia, 3.
Xenopsylla buxtoni, 1, 2, 4.
Ctenophthalmus iranus persicus, 1, 2, 4.
Ctenophthalmus rettigi smiti, 2.
Rhadinopsylla ucrainica, 1, 2, 4.
Nosopsyllus mikulini, 1, 2, 4.
Nosopsyllus iranus iranus, 1, 4.
Peromyscopsylla tikhomirovae, 3.
Amphipsylla schelkovnikovi schelkovnikovi, 1, 2, 4.
Amphipsylla argoi, 3.
Amphipsylla rossica rossica, 4.
Ophthalmopsylla volgensis arnoldi, 1.
Phaenopsylla tiflovi, 3.
Mesopsylla eucta tuschkan, 1.

III. — *Dipodinae*.

Hôtes :

1. *Allactaga williamsi* Th., 1897.
2. *Allactaga elater indica* Gray, 1842.
3. *Jaculus jaculus loftusi* (Bl., 1875).

©Soc.pathol.
exo

Puces :

Xenopsylla conformis conformis, 3.
Xenopsylla buxtoni, 1.
Nosopsyllus pringlei, 3.
Ophthalmopsylla volgensis arnoldi, 1.
Mesopsylla eucta tuschkan, 1, 2.

IV. — *Citellus fulvus* (Licht., 1823).

Citellophilus trispinus.

En outre, dans une litière de reproduction, des larves de :

Stenoponia tripectinata irakana.

E. — Lagomorphe

Hôte :

Ochotona rufescens (Gray, 1842).

Puces :

Callopsylla tiflovi.
Nosopsyllus mikulini.
Ctenophyllus rufescens.

F. — Cheiroptère

Hôte :

Pipistrellus pipistrellus (Schr., 1774).

Puce :

Ichnopsyllus octatenus.

G. — Insectivores

Hôte :

Hemiechinus auritus persicus (Sat., 1907).

Puces :

Echidnophaga gallinacea.
Archaeopsylla erinacei erinacei.
Synosternus pallidus.
Nosopsyllus iranus iranus.
Ophthalmopsylla volgensis arnoldi.

Institut Pasteur de l'Iran. Téhéran.
O. R. S. T. O. M.
et Coopération Technique Internationale. Paris.

©Soc.pathol.
exo

Remerciements. — Nous remercions ici tous ceux qui ont contribué aux récoltes enregistrées ci-dessus ou qui nous ont aidé à la mise au point de ce travail, en particulier MM. les docteurs P. Grenier et F. G. A. M. Smit, Mme M. Chirzadi, MM. M. Pourtaghva et H. Madjd-Teymouri.

Bibliographie

Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Mofidi (Ch.) et Seydian (B.). — Le foyer de peste du Kurdistan. *Bull. Org. mond. Santé*, 1952, **5**, 444 et 461.

Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Mostachfi (P.), Eftekhari (M.) et Mofidi (Ch.). — Recherches sur la peste en Iran. *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **23**, 152 *(P. irritans, X. buxtoni)*.

Golvan (Y. J.) et Rioux (J. A.). — Écologie des mérions du Kurdistan iranien. Relations avec l'épidémiologie de la peste rurale. *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1961, **36**, 455 *(S. insperata* Weiss, 30).

Hopkins (G. H. E.) et Rothschild (M.). — An illustrated catalogue of the Rothschild collection of fleas *(Siphonaptera)* in the British Museum. 1953, vol. 1 ; 1956, vol. 2 ; 1962, vol. *3. The trustees of the British Museum. London.*

Ioff (I.) et Bondar (E. P.). — Les puces de Turkménie. *Trudi Nautch. issled. protiv. inst. Kavkaza i Zakavkazia*, 1956, **1**, 29-118.

Ioff (I.) et Tiflov (V.). — Le genre *Amphipsylla* Wagner. *Viestn. Mikrob. Epidem. i Parasit.*, 1939, **16**, 401-437.

Ioff (I.), Tiflov (V.), Argyropulo (A.), Fedina (O.), Dudolkina (L.) et Chiranovitch (P.). — Nouvelles espèces de puces *(Aphaniptera). Med. parasit. i parasit. bolezni*, 1946, **15**, 91 (*A. s. irana* ssp. n.).

Jordan (K.). — *Siphonaptera* collected by M. J. L. Chaworth-Musters in north eastern Afghanistan. *Proc. Zool. Soc. Part. 3*, 1944, **114**, 360-367.

Jordan (K.). — Some palaearctic species of *Xenopsylla*. *Entomologist*, 1949, **82**, 113-115 (*X. buxtoni* sp. n.).

Jordan (K.) et Rothschild (N. C.). — On the genus *Amphipsylla* Wagner (1909). *Zoologist*, 1913, **17**, 407-408 (*A. certa* sp. n.).

Kalita (S. R.). — Les puces du rat gris (*Rattus norvegicus* Berk.) de la bande côtière précaspienne du nord de l'Iran. *Zool. Zhurn.*, 1948, **27**, 565-566.

Klein (J. M.). — Nouvelles puces *(Siphonaptera)* de l'Iran. Première communication. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 900-910.

Klein (J. M.). — *Ibid.* Deuxième communication. *Ibid.*, 1963, **56**, 251-261.

Klein (J. M.). — *Ibid.* Troisième communication. *Ibid.*, 1963, **56**, 262-273.

Klein (J. M.). — *Ibid.* Quatrième communication. *Ibid.*, 1963, **56**, 550-554.

Kolenati (F. A.). — Beiträge zur Kenntniss der Phthirio-Myiarien. *Hor. Soc. Ent. Ross.*, 1863, **2**, 30 *(Pulex striatus)*.

Kunitzkii (V. N.) et Kunitzkaia (N. T.). — Une nouvelle espèce de puce, *Ceratophyllus mikulini* sp. n. de Transcaucasie. *Trud. nautch. issled. protiv. inst. Kavkaza i Zakavkazia*, 1961, **5**, 203-205.

©Soc.pathol.
exo

Misonne (X.). — Analyse zoogéographique des Mammifères de l'Iran. *Inst. Roy. Sc. Nat. Belgique*, 1959, *Mém. 2e Sér. Fasc.* 59.
Pollitzer (R.). — A review of recent literature on plague. *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **23**, Annexe 2, 400.
Smit (F. G. A. M.). — New *Siphonaptera* from eastern mediterranean countries. *Bull. Brit. Mus. (Nat. Hist.) Ent.*, 1960, **8**, 337-366.

NOUVELLES PUCES (*INSECTA, SIPHONAPTERA*) DE L'IRAN

(Quatrième communication)

Par J. M. KLEIN (*)

Nosopsyllus (Gerbillophilus) laeviceps gorganus ssp. n.

Matériel de description : Mâle holotype et 16 ♂ paratypes, femelle allotype et 18 ♀ paratypes sur *Meriones libycus* Licht., 1823, 5 ♂ et 7 ♀ paratypes sur *Rhombomys opimus* (Licht., 1823), récoltés à Dach-Bouroun (Gorgan) en novembre 1957 par le docteur M. Chamsa. Holotype et allotype sont déposés à l'Institut Pasteur, Paris.

Description : La nouvelle sous-espèce ne diffère de la forme nominale, *N. l. laeviceps* Wagner, 1908 que par les structures génitales mâles.

Mâle (fig. 1 et 3 A) : La sinuosité du bord postérieur du 8e tergite forme, dans sa partie inférieure, une convexité plus forte que dans la forme nominale (comparer fig. 3 A et B). Le processus fixe du clasper (fig. 1) est relativement étroit ; sur son bord postérieur, une angulation habituellement bien marquée sépare une portion supérieure faiblement convexe, droite ou même légèrement concave d'une portion inférieure nettement concave et plus courte. L'angulation sur le bord antérieur du digitoïde est habituellement située légèrement au-dessous du milieu du bord, le rapport des deux distances supérieure/inférieure variant de 0,97 à 1,12 (ce rapport est de 0,47 sur notre spécimen de *N. l. laeviceps* Wag.). Les hauteurs du digitoïde et du processus fixe sont respectivement plus réduites que dans la forme nominale (comparer fig. 1 et 2). Lobe apical du 9e sternite : l'étirement de la portion apicale est moins prononcé et l'apex apparaît plus large que chez *N. l. laeviceps*. Phallosome : la partie sclérifiée du crochet s'élargit à l'apex dont le bord postérieur est droit ou légèrement bombé ; on voit sur la figure 2 qu'elle se rétrécit et s'arrondit à l'apex chez *N. l. laeviceps*.

Femelle (fig. 4) : Le bord apical du 7e sternite présente, dans sa partie inférieure, un lobe arrondi ou anguleux de forme variable comme chez

(*) Séance du 10 juillet 1963.

©Soc.pathol.
exo

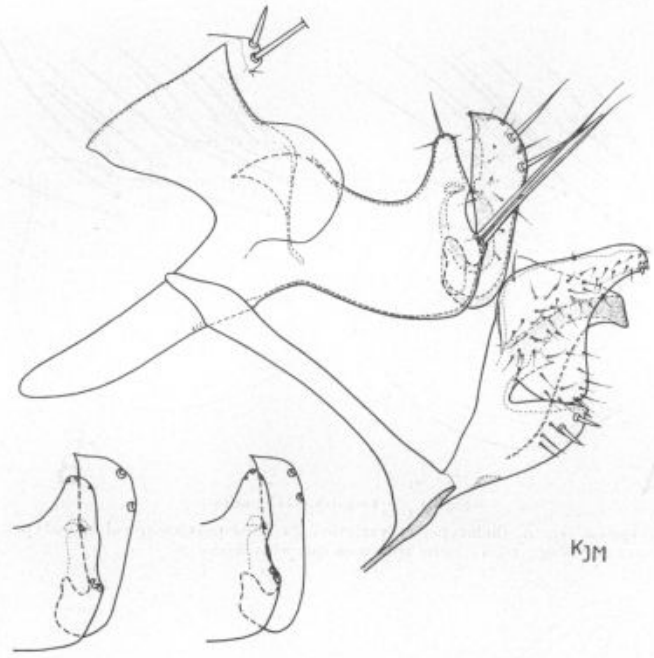


Fig. 1. — *N. l. gorganus* ssp. n. Mâle : clasper, 9e sternite et crochet du phallosome (holotype). En bas, variations du processus fixe et du digitoïde (paratypes).

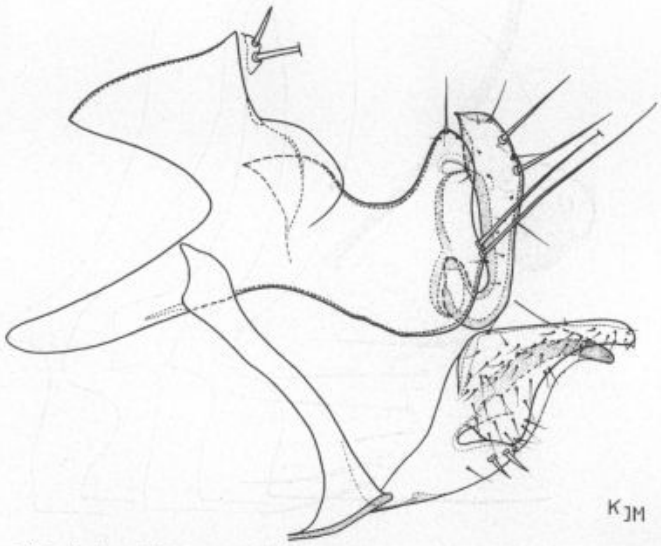


Fig. 2. — *N. l. laeviceps* Wagner, 1908. Mâle : clasper, 9e sternite et crochet du phallosome (récolté sur *Meriones tamariscinus*, Romanovo canal, Balkhashsky rayon, Alma-Atinskaya oblast, Kazakhstan oriental, 21.10.1953, présenté par M. A. Mikulin au British Museum).

©Soc.pathol.
exo

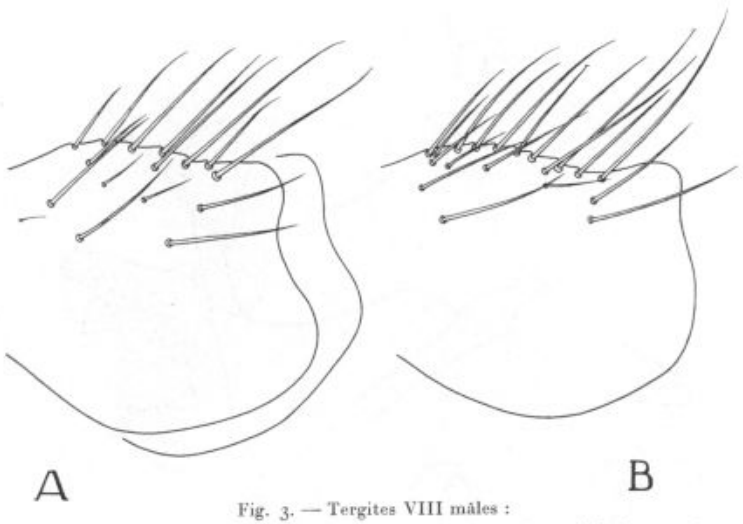


Fig. 3. — Tergites VIII mâles :
A, *N. l. gorganus* ssp. n. (holotype) et variation du bord postéro-apical (paratype).
B, *N. l. laeviceps* Wag., 1908 (même spécimen que sous figure 2).



Fig. 4. — *N. l. gorganus* ssp. n. Femelle : 7e sternite, spermathèque et *ductus bursae* (allotype) ; variations du bord apical du 7e sternite (paratypes).

©Soc.pathol.
exo

N. l. laeviceps (fig. 5). Spermathèque comme sur la figure 4 ; portion sclérifiée du *ductus bursae* toujours remarquablement longue malgré des variations de longueur importantes.

Longueur : mâle 2 mm. 5 ; femelle, 2,6 à 3 mm.

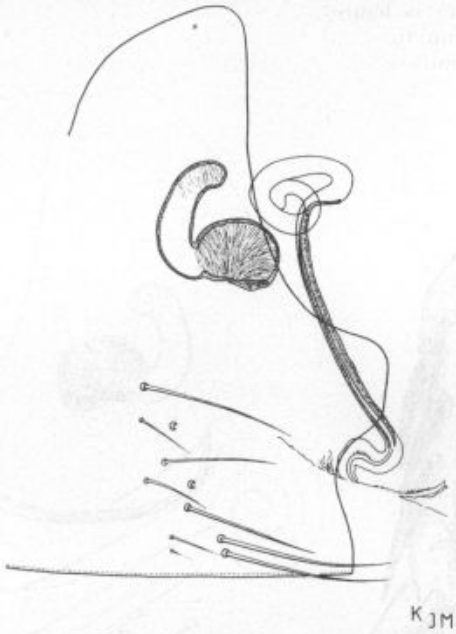


Fig. 5. — *N. l. laeviceps* Wag., 1908. Femelle : 7e sternite, spermathèque et *ductus bursae* (même origine que le spécimen de la figure 2).

Nosopsyllus (Gerbillophilus) ziarus sp. n.

Matériel de description : Femelle holotype et 1 ♀ paratype récoltées sur *Meriones persicus* (Blandford, 1875) à Ziar et Golounabad (30 km. au sud-est de Isfahan), le 23-2-1963 par le docteur A. Nadim.

Description : Palpes labiaux atteignant ou dépassant légèrement le milieu du trochanter de la patte antérieure.

Peigne pronotal de 20-23 épines dont les plus longues sont plus courtes que le pronotum. Sur le tarse de la patte postérieure, les deux soies longues de l'apex du second article atteignent le 5e article, la plus longue atteignant le milieu de cet article approximativement. Sur la surface plantaire du 5e article tarsal de toutes les pattes, il y a, outre les soies minuscules et les deux soies plantaires préapicales, 3-4 soies de taille un peu plus réduite que les deux précédentes et insérées légèrement au-dessus d'elles (fig. 6). Sur le métanotum et les deux premiers tergites abdominaux, 1 spinelet marginal de chaque côté chez l'allotype, 2 chez le paratype qui possède en plus 1 spinelet marginal sur T III de chaque côté. Soies antépygidiales : la supérieure a approximativement la moitié de la longueur de l'inférieure

©Soc.pathol.
exo

qui est elle-même légèrement plus courte que la médiane ; unilatéralement 4 soies antépygidiales chez le paratype.

Le bord postérieur du 7e sternite forme dans sa partie inférieure une large convexité à contour faiblement onduleux ; au-dessous d'elle, le bord est droit. Chétotaxie du sternite, spermathèque et portion sclérifiée du *ductus bursae*, comme sur la figure7.

Longueur : 3 mm. 6.

— *Mâle* inconnu.

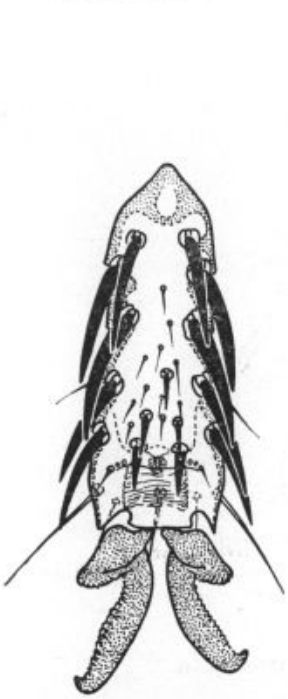


Fig. 6.



Fig. 7.

Fig. 6. — *N. ziarus* sp. n. 5e article tarsal de la patte postérieure (allotype).

Fig. 7. — *N. ziarus* sp. n. Femelle : 7e sternite, spermathèque et *ductus bursae* (holotype) ; variation du bord apical du 7e sternite (paratype).

Remerciements : Nos remerciements vont à tous ceux que nous avons déjà cités à cet égard dans notre première communication. Notre gratitude ira ici particulièrement à MM. les docteurs M. Chamsa, A. Nadim, récolteurs des formes décrites plus haut et F. G. A. M. Smit qui a bien voulu mettre des spécimens de *N. l. laeviceps* Wagner à notre disposition et nous donner ses avis.

Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran.
O. R. S. T. O. M.
et Coopération Technique Internationale. Paris.

©Soc.pathol.
exo

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE

SÉANCE DU 6 MAI 1963

— *Un cas bien singulier d'épilepsie*, par J. Bert, H. Ayats et H. Collomb.

— *Les problèmes anesthésiologiques dans l'extraction vaginale d'un fœtus vivant*, par Samba N'D. Gueye.

— *Note préliminaire à l'étude de la primo-infection herpétique de l'enfant africain. A propos de 244 observations*, par M. Armengaud, R. J. Baylet, R. Camain, M. Guérin et Mlle R. Schloep.

— *Protéinémie de l'Africaine après l'accouchement. Lenteur du retour à la normale*, par E. N. Moyen, M. Mallet et H. Boiron.

— *La cholinestérase chez la parturiente négro-africaine*, par Samba N'D. Gueye.

— *Méningiomes et état gravido-puerpéral (à propos de deux observations)*, par Y. Philippe, B. Courson et A. Sanokho.

— *Réflexions sur l'iso-immunisation Rh du nouveau-né négro-africain*, par J. Linhard, R. Le Cannelier et S. N'D. Gueye.

— *Histoplasmose costale, nouvelle apparition en Afrique de l'Ouest*, par H. Robert, Y. Peloux et A. Bouffard.

©Soc.pathol.
exo

SÉANCE DU 20 MAI 1963

CHIRURGICAL

Présentations de malades et de documents.

— *Un résultat éloigné de tentative de conservation à outrance après broiement d'un membre inférieur*, par R. FUSTEC, H. SOHIER et J. LAFFONT.

— *Sur un cas de lipochondrome arborescent du genou*, par X. SERAFINO, B. DIOUF et CL. RICHIR.

— *Diagnostic radiologique des grossesses extra-utérines étudié sur 20 hystéro-salpingographies*, par L. CAVE, A. CAYRET, J. BOBO et P. RAVIX.

— *A propos d'un éventuel « Schwannome » malin de l'estomac*, par X. SERAFINO, CL. RICHIR et C. QUENUM.

Communications.

— *Displasie fibreuse bi-maxillaire chez un enfant de deux ans et demi*, par J. REYNAUD, L. DIOP et A. MENSAH.

— *Le traitement des moignons d'amputation douloureux par section nerveuse et suture*, par P. NOSNY et J. LAGARDE.

— *Réflexions sur un nouveau cas de colite « maligne » évoluant chez une amibienne*, par X. SERAFINO, C. QUENUM et Mme G. SERAFINO.

Chez une jeune accouchée, tableau maintenant classique de colite diffuse avec syndrome malin. Il s'agit d'une forme adynamique, avec prédominance de l'élément surrénalien comme le montra l'autopsie : hématomes intra-surrénaliens bilatéraux. Pas de perforation colique, le décès étant survenu au stade « préperforatif ». Discussion à propos du mécanisme de ces syndromes malins et sur la signification de la non-constatation des amibes dans la paroi colique.

©Soc.pathol.
exo

— *Sur l'apnée néo-natale à Dakar*, par SAMBA N'D. GUEYE.

— *La vagotomie double associée à la pyloroplastie dans le traitement des ulcères duodénaux*, par P. NOSNY, A. RESILLOT et J. L. COURBIL.

— *Compression traumatique de la queue de cheval d'origine osseuse sans syndrome radiologique évocateur*, par B. COURSON, C. MICHELIN et Y. PHILIPPE.

— *Note sur l'irrigation de l'appendice chez l'Africain*, par J. LAFFONT et A. LEGUYADER.

Cette étude est basée sur 85 dissections d'artères appendiculaires d'Africains, injectées avec une solution de latex de néoprène par voie intra-aortique. Nous avons constaté que les territoires artériels, appendiculaire et cæcal sont plus rarement séparés dans notre série que chez les Européens. L'appendiculaire ne participe jamais à la vascularisation de l'iléon et peu à celle du fond du cæcum. Surtout, l'artère cæcale postérieure irrigue plus de deux fois sur trois (72,3 0/0) le début de l'appendice et sa base d'implantation ; le pourcentage européen, dans le même cas, varie de 10 à 33 0/0.

— *Anastomoses porto-caves en milieu africain*, par P. NOSNY et C. CLÉMENT.

— *Problèmes posés par les comas prolongés post-traumatiques*, par Mme G. SERAFINO et PH. BRETON.

— *A propos d'un cas de forme atypique de pancréatite aiguë*, par B. COURSON, C. MICHELIN et C. QUENUM.

— *Les voies d'abord dans le traitement des péricardites constrictives*, par P. NOSNY et G. CLÉMENT.

— *Gangrène bilatérale des membres d'origine veineuse*, par Mme G. SERAFINO, M. MOULANIER et Mlle DAVENNE.

— *Fibrinolyse aiguë mortelle après une intervention pour plaies cranio-cérébrales*, par Y. KANE, B. COURSON, J. L. COURBIL et Mme O. KANE.

©Soc.pathol.
exo

— *Sur les métastases isolées d'évolution lente des cancers du rein. Discussion, pronostic et thérapeutique à propos d'un cas*, par X. Serafino et P. A. Menye.

— *Méthode radiologique de mesure de la voûte plantaire*, par J. Laffont, R. Fustec et G. Olivier.

SÉANCE DU 10 JUIN 1963

— *L'épilepsie hyperthermique de l'enfant (à propos de 100 cas observés à Dakar)*, par H. Collomb, P. Guerineau, J. R. Baylet, L. Grelier et J. Michard.

— *Deux cas européens de trypanosomiase contractée aux environs de Dakar*, par R. Reynaud, H. Revil et P. Matern.

— *Contribution à l'étude épidémiologique de l'herpès par la technique sérologique*, par R. J. Baylet, M. Armengaud, Mlle R. Schluep et M. Guérin.

— *Plasmocytome ethmoïdo-maxillaire*, par J. Reynaud, J. Testu et L. Diop.

— *Effet du succinate sodique de 21 hydroxyprégnandione sur l'état de mal néphrétique et l'expulsion du calcul*, par A. Carayon, M. Chambrion et Ch. Ardouin.

— *Les différents aspects radiologiques de la pathologie recto-colique à Dakar. Étude sur 500 examens*, par L. Cave, M. Sankale et J. Bobo.

— *Quatre nouveaux cas africains de maladie thrombo-embolique à Dakar*, par R. Reynaud, M. Hubert, P. Dufour, M. Picca et P. Ravix.

— *Valeur et limite de la réaction de déviation du complément dans le diagnostic de la maladie herpétique de primo-infection*, par R. Baylet, M. Armengaud, Mlle R. Schluep et M. Guérin.

— *Colite aiguë perforée à* Candida, par Cl. Richir, C. Quenum et A. Koudjina.

©Soc.pathol.
exo

— *Étude anatomo-clinique de 4 cas d'adéno-virose*, par Cl. Richir, C. Quenum, M. Laffont et Mme Ly.

— *Maladie de Morquio et syndrome pyramidal des membres inférieurs*, par Y. Philippe, A. Cayret, D. Bartoli et A. Sanokho.

SÉANCE DU 1er JUILLET 1963

— *Empoisonnement mortel à la suite d'une épreuve au « Tali » ou* Erythrophleum guinesis, par J. Pille et Mme Palancade.

Dans le passé, les breuvages préparés à partir des écorces de « Tali » ont été à la base de nombreuses ordalies notamment en Casamance. Il est rapporté le cas d'une femme âgée décédée sur le chemin après la consultation d'un Sorcier et immédiatement enterrée par les villageois. Plusieurs mois après l'expertise toxicologique révèle la présence d'Érythrophléines dans les viscères.

Les techniques d'extraction, de caractérisation chimique et biologique sur le poison, sont discutées.

— *Les expressions radiologiques de la souffrance iléo-cæcale. A propos de 80 examens*, par L. Cave, M. Sankale et J. Bobo.

— *Corticothérapie au long cours dans certaines formes d'asthme. A propos de 78 cas avec recul de 2 mois à 3 ans*, par P. Koate et D. Diouf.

— *Thrombose de la carotide interne chez un nourrisson de huit mois*, par P. Guérineau, H. Plassart et M. Dumas.

— *L'index tuberculinique et la tuberculose dans la population scolaire du Sénégal*, par M. Hocquet.

— *A propos d'un hématome sous-dural spontané*, par H. Collomb, H. Ayats et M. Dumas.

— *Contribution à l'étude des états encéphalitiques aigus de l'Africain*, par M. Armengaud et A. Bourgeade.

Il est fréquent, à Dakar, de constater l'apparition de phénomènes encéphalitiques aigus au cours ou au décours des maladies infectieuses (7,2 0/0 des cas).

©Soc.pathol.
exo

Ces états sont graves, mortels dans 32 0/0 des cas. Le paludisme est responsable une fois sur deux. Les autres causes en sont très diverses, mais les signes cliniques sont assez uniformes pour qu'il soit difficile d'isoler, en pratique courante, une symptomatologie évocatrice d'une étiologie particulière.

Bien plus, au cours d'une affection évidente comme la coqueluche ou la rougeole, les manifestations cérébrales relèvent souvent d'une autre étiologie.

Présentation de malade.

— *Syndrome amyotrophique des membres supérieurs associé à une cervicarthrose*, par H. Collomb, Y. Philippe, D. Bartoli et A. Sanokho.

©Soc.pathol.
exo

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR

SÉANCE DU 6 NOVEMBRE 1962

Communications.

— *Le traitement des vastes cloaques vésico-vaginaux avec destruction des 2 appareils sphinctériens par création d'une néo-vessie rectale*, par A. Hervé, J. P. Arrighi et Rakotondrahaja.

— *Le rôle du travail dans le traitement des malades mentaux à l'Hôpital Psychiatrique*, par le docteur Ratsimiala-Ratandra.

— *Création d'une Banque d'Os à Madagascar, premiers résultats* (à propos de 39 greffes), par J. P. Arrighi, P. Sureau et A. Hervé.

— *Évolution actuelle de la thérapeutique chirurgicale de l'ulcère duodénal, intérêt social en Afrique*, par J. F. Blanc et A. Carayon.

SÉANCE DU 4 DÉCEMBRE 1962

Communications.

— *Sur un cas de rhabdomyosarcome*, par A. Bezon, Farrero et Monjour.

— *Angiocholite ictéro-urémigène. A propos d'une observation*, par Rousset et Farrero.

— *L'électrocardiographie métabolique chez le Malgache. A propos d'une hypothèse de travail*, par B. Constantin.

— *Réanimation respiratoire d'urgence. Présentation de deux appareillages*, par B. Constantin.

©Soc.pathol.
exo

SÉANCE DU 9 AVRIL 1963

Communications.

— *Traitement des pancréatites aiguës par les anti-enzymes*, par L. Parodi, L. Porte, Razafindranovona, B. Marque (Diégo-Suarez). Rapporteur Claude Chippaux.

— *A propos d'un cas de torsion axiale de l'utérus sain*, par Razafindranovona (Diégo-Suarez). Rapporteur J. P. Arrighi.

— *Présentation d'appareillage d'aspiration*, par Guichardière, R. Werber (Ambovombe). Rapporteur J. P. Arrighi.

— *Étude du chlorhydrate de prothypendyl (Dominal en obstétrique en dehors de l'accouchement)*, par P. Voron et V. Rajemison. Rapporteur Richard Rajaonera.

SÉANCE DU 4 JUIN 1963

Communications.

— *Décès de* M. H. Poisson. *Notice nécrologique*, par Georges Buck.

— *A propos d'une tumeur sous-maxillaire*, par Rouzaud.

— *Les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, chez les enfants des écoles de Tananarive*, par R. Randriambololona.

Résumé. — Au cours d'une enquête de trois mois portant sur 539 prélèvements d'exsudats pharyngés effectués chez des écoliers de Tananarive apparemment sains et âgés de 4 à 11 ans, il a été trouvé 101 porteurs de streptocoques hémolytiques dont 46 du groupe « A » de Lancefield. Le portage est surtout fréquent entre 6 et 11 ans et ne semble pas lié aux facteurs sociaux.

©Soc.pathol.
exo

— *La cysticercose humaine à Madagascar*, par BRYGOO et A. DODIN.

Résumé. — Les auteurs ont observé 59 cas de cysticercose en 9 ans de pratique au laboratoire d'histopathologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (18.530 prélèvements pour 15.155 sujets). L'incidence de la parasitose est particulièrement élevée dans le sud de l'île (9 cas sur 1.672 examens). L'âge de l'affection est des plus variables. Le diagnostic est habituellement porté par l'examen d'une biopsie. Dans 1 cas sur 10, le médecin signalait l'existence de troubles cérébraux.

La lutte contre la cysticercose est un problème d'hygiène général qui se pose pour l'ensemble de Madagascar.

— *Note de médecine pratique : le vaccin B. C. G. (historique)*, par R. RANDRIAMBOLOLONA.

©Soc.pathol.
exo

ERRATUM

Dans l'article de J. M. KLEIN : Nouvelles Puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (deuxième communication), *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 2, 251-261.

Page 254, les figures 2 et 3 ont été interverties. En conséquence, *lire :* Fig. 2. — « *Ch. tr. trichosa* Koh. 1903. Mâle, clasper et aedeagus; L, lobe latéral du paramère (sur *Meles meles*, Jarkent, Kazakhstan, U. R. S. S., rec. W. RÜCKBEIL, 15 novembre 1913) », *au lieu de :* « *Ch. tr. avicenni* ssp. n. etc. ».

Et lire : Fig. 3. — « *Ch. tr. avicenni* ssp. n. Mâle holotype, clasper et aedeagus ; L, lobe latéral du paramère », *au lieu de :* « *Ch. tr. trichosa* Koh. 1903, etc. ».

Et lire dans le texte page 252, au bas de la page : « SEGMENTS MODIFIÉS. — *Mâle* (fig. 3) », *au lieu de :* « (fig. 2) ».

Dans l'article de J. M. KLEIN : Nouvelles Puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (Troisième communication), *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 2, 262-273.

Pages 265 et 268, les figures 5 et 9 ont été interverties. En conséquence, *lire*, page 265 : Fig. 5. — « *P. repandus* Roth. 1913. Terminalia de la femelle (topotype) », *au lieu de :* « *P. grenieri* sp. n. Terminalia de l'allotype ».

Et lire, page 268 : Fig. 9. — « *P. grenieri* sp. n. Terminalia de l'allotype. », *au lieu de :* « *P. repandus* Roth. 1913, etc. ».

Et lire dans le texte, page 264, au bas de la page : « *Femelle* (fig. 9) », *au lieu de :* « (fig. 5) ».

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1963, 3e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4092, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 4754. — 12-1963.

©Soc.pathol.
exo

PÉRIODIQUES

REÇUS A LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

Acta Leidensia scholae Medicinae (Leiden).
Acta Medica Italica di Malattie infettive e parassitarie (Naples).
Acta Medica Philippina (Manille).
Acta Tropica. Revue des Sciences Tropicales et de Médecine Tropicale (Bâle).
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene (Baltimore).
Anais do Instituto de Medicina Tropical (Lisbonne).
Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale (Bruxelles).
Anales de la Facultad de Medicina de Montevideo (Montevideo).
Annali di Medicine Navale e Tropicale (Rome).
Annals of Tropical Medicine and Parasitology (Liverpool).
Archives de l'Institut d'Hessarek (Téhéran).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane et du territoire de l'Inini et publications (Cayenne).
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie (Alger).
Archives de l'Institut Pasteur du Maroc (Casablanca).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe (Basse-Terre).
Archives de l'Institut Pasteur de la Martinique (et Rapports) (Fort-de-France).
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis (Tunis).
Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar (Tananarive).
Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale et de Microbiologie (Bucarest).
Archivio Italiano di Scienze Mediche Tropicali et di Parassitologia (Rome).
Archivos Venezolanos de Patologia Tropical y Parasitologia Médica (Caracas).
Australian Veterinary Journal (Sydney).
Bulletin Agricole du Congo Belge (Bruxelles).
Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (Bâle).
Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Bulletin de l'Institut d'Études Centrafricaines O. R. S. T. O. M. (Paris et Brazzaville).
Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française (Dakar).
Bulletins et Mémoires de l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Dakar (Dakar)
Bulletin Signalétique d'Entomologie Médicale et Vétérinaire (O. R. S. T. O. M., Paris).
Central African Journal of Medicine (Salisbury).
Chinese Medical Journal (Pékin).
Compte Rendu de l'Académie des Sciences d'Outre-Mer (Paris).
Constantine Médical (Constantine).
Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Dermatologia (México).
International Journal of Leprosy (New Orleans).
Journal of Helminthology (Londres).
Journal of Tropical Pediatrics (New Orleans).
Kuba, Revista de Medicina Tropical y Parasitologia (Cuba).
Médecine Tropicale (Marseille).
Medicina Tropical (la) (Madrid).
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro).
Maroc Médical (Casablanca).
Missao de Combate as Tripanosomiases (Lourenço Marques).
Office International des Epizooties (Bulletins et Statistiques) (Paris).
O Hospital (Rio de Janeiro).
Parassitologia (Rome).

©Soc.pathol.
exo

Publications de la F. A. O.
Publications du Bureau Permanent Inter-Africain de la Tsé-Tsé et de la Trypanosomiase (Léopoldville).
Rapports sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de Brazzaville (Brazzaville).
Rapport annuel sur le fonctionnement technique des Instituts Pasteur du Vietnam (Saigon).
Review of Applied Entomology (Londres).
Revista Brasileira de Leprologia (São Paulo).
Revista Brasileira de Malariologia e doenças Tropicais (Rio de Janeiro).
Revista Iberica de Parasitologia (Grenade).
Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales (Mexico).
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (São Paulo).
Revue de Médecine et d'Hygiène d'Outre-Mer (Paris).
Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux (Alfort)
Revue de Médecine Navale (Métropole et Outre-Mer) (Paris).
Rivista di Malariologia (Rome).
Rivista di Parassitologia (Rome).
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (Londres).
Tropical Diseases Bulletin (Londres).
Tropical and Geographical Medicine (Amsterdam).
Zeitschrift für Bakteriologie, Tropenmedizin und Parasitologie (Stuttgart).
Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene (Originale et Referate) (Stuttgart).



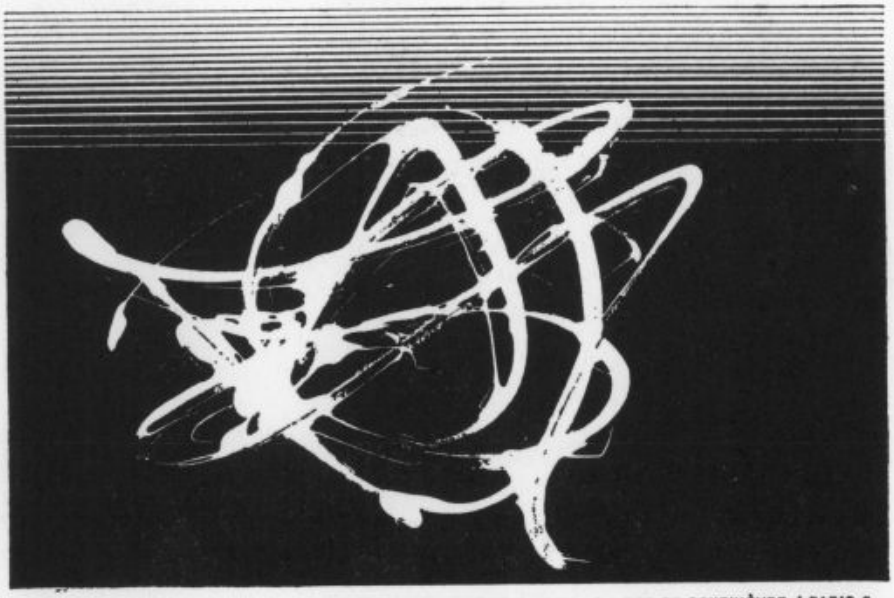
©Soc.pathol.
exo

SANDOZ

Palerol

spasmolytique
à action viscérale élective

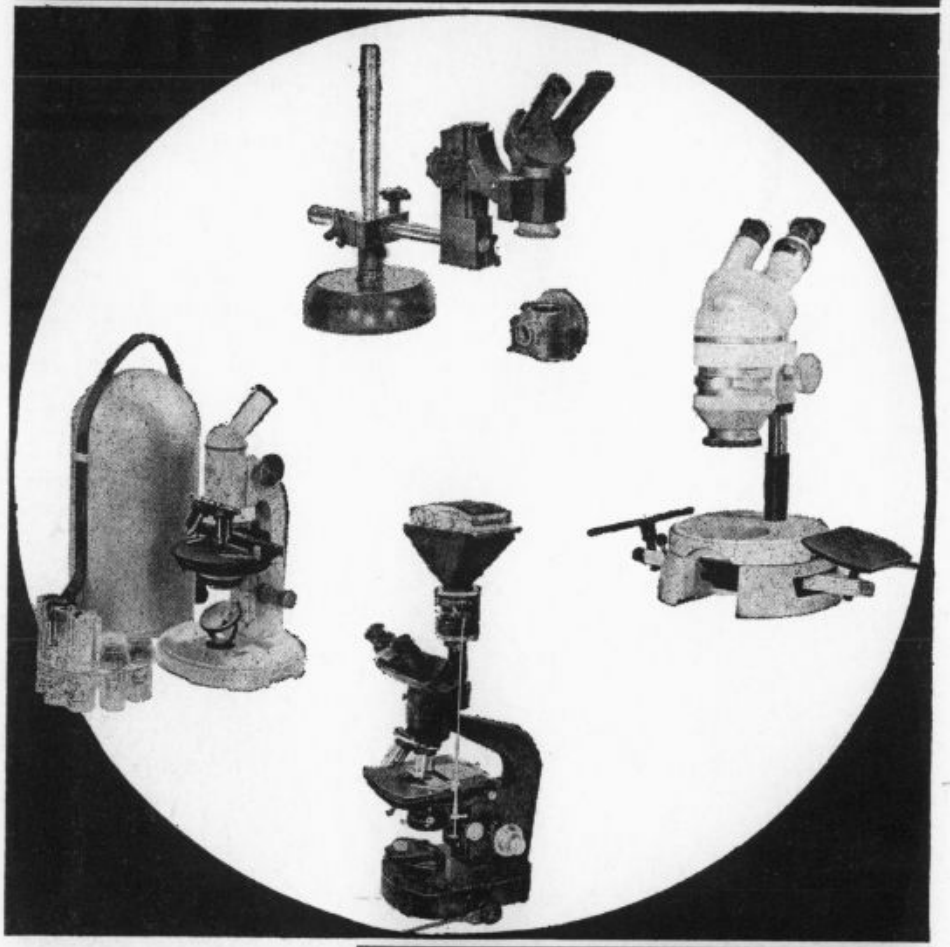
Comprimés (P. classe 4) 1 à 2, trois fois par jour.
Suppositoires (P. classe 2) 2 à 3 par jour.
Ampoules (P. classe 4) 1 ampoule voie i.m. ou i.v.



LABORATOIRES SANDOZ S.A.R.L. / 6 RUE DE PENTHIÈVRE / PARIS 8

©Soc. pathol. exo

microscopes



de recherche, de laboratoire,
et tous accessoires

WILD
HEERBRUGG

SOCIÉTÉ WILD PARIS
41, Avenue de Villiers, PARIS 17e - WAG. 83-99

DÉPÔT LÉGAL : 1963, 1er TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4092, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 4632. — 5-1963.

©Soc.pathol.
exo

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

PUBLIÉ PAR LES SOINS DES SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX

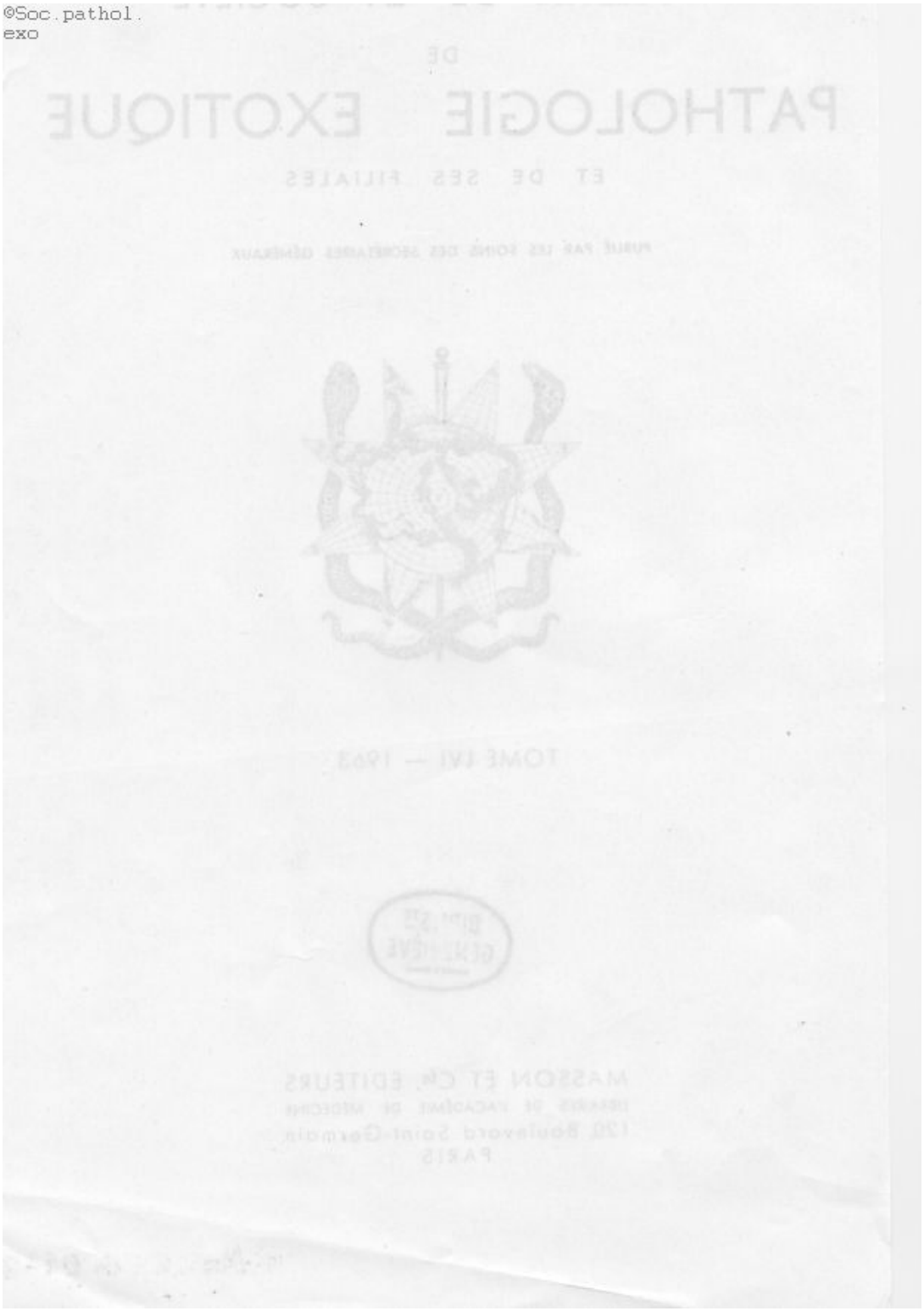


TOME LVI — 1963

BIBL. STE GENEVIÈVE

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

©Soc.pathol.
exo



©Soc. pathol. exo

Stage

T. 56 1963 N° 4 (Juillet-Août)

AE 8° sup. 1640

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET M. RIOU

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



BIBL. STE GENEVIÈVE

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

Publication périodique bimestrielle

©Soc. pathol.
exo

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 6 fois par an ; ils sont numérotés de 1 à 6.

France et Zone franc (Pays acceptant le tarif d'affranchissement intérieur français pour les périodiques)	52 F
— Belgique et Luxembourg	663 fr. b.
— Autres pays	65 F

SOMMAIRE DU NUMÉRO 4

RÉUNIONS D'INFORMATION SUR LES RICKETTSIOSES ET LEURS COMPLICATIONS VASCULAIRES 565

SÉANCES DE TRAVAIL DES RÉUNIONS D'INFORMATION. 568

Section 1. — ÉPIDÉMIOLOGIE DES RICKETTSIOSES 568

FULLER (H. S.). — Données récentes sur l'écologie de la fièvre américaine par piqûres de tiques (*Discussion :* P. GIROUD) 568

JADIN (J.). — Les rickettsioses en Afrique Centrale (*Discussion :* F. WEYER). 571

MOOSER (H.), IMAM Z. E. IMAM, MAGDI ABBAS, MORCOS (E. G.) et ABBAS (M.). — Une enquête sérologique sur le typhus en Égypte (*Discussion :* MM. FOLIGUET, MOOSER, GIROUD, JANSSENS, SCHNEIDER, NICOLAU) 586

WEYER (F.). — Épidémiologie des rickettsioses et en particulier de la fièvre des tranchées. Données nouvelles (*Discussion :* MM. CAPPONI, WEYER, GIROUD, M^me^ GUTFREUND, M. MOOSER). 590

WOLFF (J. W.). — Aperçu historique des recherches sur l'étiologie et l'épidémiologie du typhus des broussailles dans la population des plantations de Sumatra (*Discussion :* MM. GIROUD, WOLFF, FULLER) 598

PENSO (G.). — Épidémiologie de la fièvre Q en Italie (*Discussion :* MM. MOOSER, PENSO, BRUMPT, GIROUD, MELNOTTE, PINTO, GEVAUDAN, BERNARD) 607

BERNARD (J.-G.), BERENI (J.) et HAINAUT (J.). — Aspect actuel des rickettsioses en Algérie. 620

GIROUD (P.), CAPPONI (M.), DUMAS (N.) et COLAS-BELCOUR (J.). — De la fièvre boutonneuse méditerranéenne au groupe boutonneux pourpré (*Discussion :* MM. BRUMPT, MOOSER, GIROUD). . . . 629

Section 2. — DIAGNOSTIC DES RICKETTSIOSES AU LABORATOIRE. . . 639

MARTIN (R.). — Premier cas de *R. tsutsugamushi* soigné à Paris. Isolement de la souche (*Discussion :* MM. GIROUD, MELNOTTE, MARTIN, SCHNEIDER, FOLIGUET) 639

PINTO (M. R.). — Le diagnostic de laboratoire de la fièvre Q et le problème de la variation antigénique de *C. burneti* (*Discussion :* MM. MOOSER, PINTO, GIROUD, JANSSENS, M^me^ GUTFREUND). 643

MELNOTTE (P.). — Le laboratoire des rickettsioses (considérations générales). 655

FOLIGUET (J. M.). — Méthodes et techniques (*Discussion :* MM. RENOUX, GIROUD, FOLIGUET, FULLER, BRUMPT, CAPPONI, MOOSER) 660

BERROCHE (L.). — Réactions de microagglutination des rickettsies et réactions de déviation du complément virales. Résultats sur 1.500 malades 672

Section 3. — DONNÉES CLINIQUES NOUVELLES SUR LES RICKETTSIOSES. 684

GRIST (N. R.). — Complications cardio-vasculaires dues à la fièvre Q et autres rickettsioses (*Discussion :* P. GIROUD) 684

NICOLAU (S.). — L'étiologie rickettsienne ou pararickettsienne dans les affections cardio-vasculaires. 690

MASBERNARD (A.). — Les localisations neurologiques des rickettsioses (*Discussion :* MM. SCHNEIDER, PANTHIER, MASBERNARD, FULLER, BLANC et GIROUD) 714

LE GAC (P.) et ARQUIÉ (E.). — Rickettsioses et sclérose en plaques (*Discussion :* M. MASBERNARD). . . 752

BERNARD (J. G.). — Rapport sur les complications vasculaires des rickettsioses chez l'adulte jeune (*Discussion :* MM. WORMS, GIROUD, CHARMOT, PENSO, FELIX, SCHNEIDER, RENOUX, MELNOTTE, NICOLAU, PINTO, BERNARD) 758

GIROUD (P.), CAPPONI (M.) et DUMAS (N.). — De la maladie inapparente ou latente aux maladies atypiques et aux maladies classiques 793

GIROUD (P.). — Remarques sur l'étiologie rickettsienne de la sclérose en plaques. 803

Section 4. — PROPHYLAXIE SPÉCIFIQUE DES RICKETTSIOSES. . . . 805

PÉREZ GALLARDO (F.). — Study of the E strain isolated in Madrid in 1941. Its antigenic properties, its avirulence (*Discussion :* M. GIROUD) 805

ZBROBOWSKI (P.). — Prophylaxie spécifique des rickettsioses (*Discussion :* MM. PANTHIER, FULLER, GIROUD) 822

CIACCIO (G.). — Formation des agglutinines antirickettsiennes et chimiothérapie (*Discussion :* MM. SCHNEIDER, CIACCIO). 825

RENOUX (G.). — Rappel de l'action de la chimiothérapie dans les rickettsioses (*Discussion :* MM. CAPPONI, RENOUX) 830

©Soc.pathol.
exo

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

Cinquante-sixième année 1963 N° 4

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

RÉUNIONS D'INFORMATION SUR LES RICKETTSIOSES ET LEURS COMPLICATIONS VASCULAIRES

Paris, 7 et 8 mai 1963.

Les présentes réunions devaient être présidées par notre collègue, M. Georges Blanc, Directeur de l'Institut Pasteur du Maroc, un destin fatal nous en a privés.

Dans une première section, on étudiera l'épidémiologie des Rickettsioses et, tout d'abord, M. Fuller, Chef du Département des maladies rickettsiennes au Walter Reed Institute à Washington, nous parlera des « Données récentes de l'écologie de la fièvre américaine par piqûres de tiques ».

Puis, le Professeur Mooser, de l'Université de Zürich, le découvreur des rickettsioses, le père de *R. mooseri*, nous dira ce qu'une enquête sérologique faite 16 ans après une épidémie nous apporte comme nouveauté.

Le Professeur Weyer, de l'Institut de Médecine Tropicale de Hambourg, l'éminent spécialiste des parasites transmetteurs, nous parlera de l'épidémiologie de la fièvre des tranchées, une des deux affections transmises uniquement par le pou.

Le Professeur Wolff, d'Amsterdam, nous rappellera ce que nos

©Soc.pathol.
exo

collègues des Pays-Bas ont apporté à nos connaissances sur les fièvres du groupe oriental.

Le Professeur JADIN, de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, nous dira avec son talent habituel toutes les découvertes qu'il a faites en Afrique Centrale et tout particulièrement au Rwanda-Burundi.

Le Professeur PENSO, de l'Institut de la Santé Publique de Rome, qui fit une si belle étude sur une fièvre exanthématique qu'il étudia en Haute-Savoie, il y a des années, et qui s'intéresse aux éléments proches des rickettsies, nous parlera de « l'épidémiologie de la Fièvre Q en Italie ».

Nous-mêmes, avec nos collaborateurs CAPPONI et DUMAS, exposerons ce que nous pensons du groupe boutonneux pourpré et sa présence dans le monde. Nous envisagerons tout particulièrement le rôle des tiques et des gros animaux en dehors des régions classiques.

Notre collègue RENÉ MARTIN nous dira que les fièvres du groupe oriental peuvent être constatées même à Paris.

Le Professeur Agrégé J. G. BERNARD nous rapportera une épidémie récente de Fièvre Q.

Une deuxième section s'occupera du diagnostic des rickettsioses au laboratoire.

Le Professeur MELNOTTE de Nancy nous dira ce que sont devenues les rickettsioses, le diagnostic propre du laboratoire sera traité par le Professeur Agrégé FOLIGUET.

Le Professeur PINTO de Lisbonne traitera en particulier du diagnostic de la Fièvre Q et des différentes phases de cet agent.

Le Docteur BERROCHE, du Centre de Transfusion de l'Armée, nous donnera les résultats des comparaisons qu'il a pu faire avec les sérums des sujets jeunes ayant séjourné en Afrique du Nord, tant vis-à-vis des rickettsies que vis-à-vis des virus.

Une troisième section abordera l'étude des données cliniques nouvelles des rickettsioses.

Le Docteur MARMION, éminent spécialiste des rickettsioses, actuellement en Australie, nous a conseillé le Docteur GRIST de Glasgow pour nous parler des complications cardio-vasculaires de la Fièvre Q.

Le Professeur ST. NICOLAU, Directeur de l'Institut d'Inframicrobiologie de Bucarest, nous donnera ses résultats concernant 1.000 cas d'affections cardio-vasculaires.

Le Professeur Agrégé J. G. BERNARD étudiera chez le jeune adulte les complications vasculaires des rickettsies.

©Soc.pathol.
exo

Le Docteur Masbernard, pour les localisations neurologiques et nous-mêmes exposerons ce que nous avons vu depuis 30 années sur des cas allant de véritables maladies inapparentes aux maladies classiques.

La section quatre considérera la prophylaxie spécifique des rickettsioses. Sur cet important sujet, le Professeur Zdrodowski de Moscou, présentera des résultats qu'il a obtenus pour l'immunisation contre la fièvre exanthématique, contre la fièvre Q et avec l'aide d'un vaccin vivant atténué par les antibiotiques préparé dans son laboratoire. Il a bien entendu essayé la souche E, puis a utilisé une souche de *R. burneti* atténuée, enfin un de ses collaborateurs a utilisé une souche rickettsienne traitée aux antibiotiques.

Le Professeur Perez Gallardo de l'École Nationale de Santé de Madrid, traitera des propriétés antigéniques et de l'avirulence d'une souche devenue classique de *Rickettsia prowazeki*.

Enfin, le Professeur G. Renoux, qui sous son Directorat de l'Institut Pasteur de Tunis a su si bien rassembler tous les expérimentateurs du typhus pour magnifier l'œuvre de Nicolle sur les rickettsioses et qui nous a tant aidés en Tunisie fera un exposé sur l'action de la chimiothérapie des rickettsies.

P. Giroud.

©Soc.pathol.
exo

SÉANCES DE TRAVAIL DES RÉUNIONS D'INFORMATION

SECTION I

ÉPIDÉMIOLOGIE DES RICKETTSIOSES

DONNÉES RÉCENTES SUR L'ÉCOLOGIE DE LA FIÈVRE AMÉRICAINE PAR PIQURES DE TIQUES

By Henry S. FULLER

The present investigation has been concerned with two general questions relative to the ecology of American tick-borne spotted fever: (1) What is the role of native wild vertebrates of the eastern United States as hosts to *Rickettsia rickettsii* and as donors of these organisms to ticks? (2) What factors affect the maintenance, distribution and dispersion of the infection in nature? The findings presented herewith, pertaining mainly to the first question, are discussed with reference to studies of mammals and birds.

Mammals: Various species have been studied for *(a)* the recovery of viable rickettsiae from their tissues and *(b)* the detection of spotted fever group-specific complement-fixing antibody. Strains of *R. rickettsii* have been recovered from six species:

Table I

Mammal	Number of Positive Individuals	Total Number Tested
Order : Marsupialia.		
Opossum, *Didelphis marsupialis virginiana* . .	1	14
Order : Lagomorpha.		
Cottontail rabbit, *Sylvilagus floridanus* . . .	1	30
Order : Rodentia.		
White-footed mouse, *Peromyscus leucopus* . .	1	689
Cotton rat, *Sigmodon hispidus*.	1	31
Meadow vole, *Microtus pennsylvanicus* . . .	2	171
Pine vole, *Microtus (Pitymys) pinetorum*. . .	1	22

©Soc.pathol.
exo

Significant titers of complement-fixing antibody have been demonstrated in appreciable numbers of individuals of the following 14 species:

TABLE II

Mammal	No. of Individuals Positive/Total tested
Order : Marsupialia.	
Opossum, *Didelphis marsupialis virginiana*	2/56
Order : Lagomorpha.	
Cottontail rabbit, *Sylvilagus floridanus*	16/31
Order : Rodentia.	
Woodchuck, *Marmota monax*	2/7
Deer mouse, *Peromyscus maniculatus*	5/35
White-footed mouse, *Peromyscus leucopus*	22/291
Golden mouse, *Peromyscus nuttalli*	1/3
Cotton rat, *Sigmodon hispidus*	4/31
Meadow vole, *Microtus pennsylvanicus*	13/146
Pine vole, *Microtus (Pitymys) pinetorum*	5/18
Order : Carnivora.	
Red fox, *Vulpes fulva*	6/20
Gray fox, *Urocyon cinereoargenteus*	22/43
Raccoon, *Procyon lotor*	14/76
Striped skunk, *Mephitis mephitis*	13/66
Order : Artiodactyla.	
White-tailed deer, *Dama virginiana*	1/13

These findings of strain recovery and of antibody are interpreted as indicating the widespread occurrence of spotted fever infection in the indigenous wild mammal fauna. When one combines this evidence with *(a)* our knowledge of the habits of certain species, *(b)* their host relationships to ticks in nature, and *(c)* the responses of certain of these species to experimental infection in the laboratory, one formulates hypotheses which can be submitted to rigorous field and laboratory tests to determine more precisely the role of each mammal species under a variety of conditions.

Birds : Studies of birds have been limited thus far to the serologic testing of members of three Orders, the majority belonging to the Passeriformes. Antibody has been detected in the serum of one or more individuals of each of 18 species. These birds are clearly of importance in the dispersion of infected *Haemaphysalis leporis-palustris*, the tick with which they are most commonly infested, and one which is also a frequent parasite of cottontail rabbits. However, although the role of birds in the ecology of ticks is obvious, further information is essential to a proper evaluation of the part played by these hosts in the ecology of spotted fever.

Conclusion : Knowledge of the interactions among populations of rickettsiae, of ticks, and of their vertebrate hosts, all reacting

©Soc.pathol.
exo

to a given environment, provides a basis for a partial understanding of the ecosystem which supports American tick-borne spotted fever. Although the findings in the present study are actually fragmentary, they serve to emphasize the complexity of the problem and the breadth of its scope. Furthermore, the procedures employed here and the results obtained suggest concrete lines of approach to the investigation of tick-borne spotted fever rickettsioses in other areas of the world.

Department of Rickettsial Diseases,
Walter Reed Army Institute of Research,
Washington, 12, D. C. (U. S. A.).

Résumé

Ces recherches ont porté sur deux questions générales relatives à l'écologie de la fièvre pourprée américaine à tiques et pour nous ces faits sont remplis d'intérêt car nous avons dans le monde un peu partout des affections du même groupe. S. Fuller nous a rapporté le rôle des vertébrés sauvages locaux de l'Est des Etats-Unis comme hôtes de *R. rickettsi* et comme transmetteurs de ces micro-organismes aux tiques.

Diverses espèces de mammifères ont été étudiées. L'isolement de rickettsies majeures a été fait des tissus pour six espèces.

Une fois sur 14 essais sur l'opossum, une fois sur 30 sur le lapin américain à queue blanche, une fois sur 22 sur la musaraigne du pin, une fois sur 31 sur le rat du coton et très rarement sur la souris à patte blanche et sur le campagnol de Pensylvanie.

Des anticorps fixant le complément ont été mis en évidence dans la moitié des cas sur le lapin à queue blanche de l'ordre des Lagomorphes, sur certains renards, sur des putois, sur des souris, campagnols ou sur le rat du coton et même sur des daims.

Ces recherches indiquent la diffusion de l'infection rickettsienne de la fièvre pourprée dans la faune locale des mammifères sauvages.

Oiseaux : Les études portant sur les oiseaux ont été limitées jusqu'ici à la sérologie de sujets de 3 ordres, la majorité appartenant aux Passeridés. Des anticorps ont été trouvés dans le sérum d'un ou de plusieurs individus de chacune des 18 espèces. Ces oiseaux sont manifestement importants dans la dispersion de la tique qui les parasite habituellement et qui est infectée.

Haemaphysalis leporis-palustris : Cette tique est aussi un parasite fréquent des lapins à queue blanche. D'où l'on peut conclure au rôle des oiseaux dans l'écologie des tiques.

Il est donc bien évident que ce problème n'est pas simple et une telle étude devrait être reprise dans d'autres territoires.

©Soc.pathol.
exo

Discussion.

P. GIROUD. — Nous ne pouvons qu'admirer le remarquable travail présenté par M. FULLER sur le rôle des vertébrés sauvages.

Depuis 1950, avec nos différents collègues JADIN, LE GAC, PFISTER, CECCALDI et VOUILLOUX en Afrique, avec VARGUES, GAILLARD, ROGER, PRAT et FIOCRE en France, nous avons étudié la sérologie des bovins et ovins vis-à-vis de divers antigènes y compris celui de *R. conori*.

Par exemple, sur 111 sérums de vaches avortées en France, 10 sont positifs sur *R. conori*, tandis que 69 autres sont positifs sur d'autres antigènes.

Au cours de maladies diverses sur 220 sérums 114 sont positifs et 6 seulement sur *R. conori*.

Sur 54 sérums de brebis avortées 4 sont positifs sur *R. conori*.

Enfin, si je vous cite un résultat obtenu avec MM. DESCHIENS et YUCEL sur un ovin de Turquie vivant en pays d'altitude dans une région riche en tiques, la même brebis réagissait à 1 : 1.280 sur *R. prowazeki* et *R. conori*, à 1 : 320 sur le typhus murin, à 1 : 160 sur la fièvre Q et aussi sur la souche néo-rickettsienne Q. 18. Il faut donc aussi compter sur les gros animaux.

Un témoin intéressant est représenté chez nous par le hérisson qui lui aussi est souvent positif sur *R. conori*.

Des hérissons *Erinaceus europaeus* qui sont souvent présents dans nos campagnes ont été étudiés. Certains venaient des départements de l'Allier, de Saône-et-Loire, de l'Eure, du Cher et de Seine-et-Marne, ce qui correspond à des régions bien différentes de France. On a pu trouver sur eux *Archiopsylla erinacei erinacei* et *Ixodes hexagonus*. Cinq sur 8 sont positifs sur la boutonneuse du 1 : 20 à 1 : 80. Et, cependant, il s'agissait de régions où la fièvre boutonneuse n'était pas considérée comme présente. On peut constater qu'elle y est.

LES RICKETTSIOSES EN AFRIQUE CENTRALE

Par J. JADIN

Avant d'exposer les connaissances acquises au cours de ces trente dernières années et relatives aux rickettsioses, qui concernent plus particulièrement le Congo et le Rwanda-Burundi, nous ne pouvons nous empêcher d'accomplir un pieux devoir et rendre un filial hommage à CHARLES NICOLLE, ce grand précurseur, dont les vues prophétiques se retrouvent à chacune des pages de ses leçons au Collège

©Soc.pathol.
exo

de France. Il avait compris à la fois l'importance des rickettsioses dans le monde et ce qu'il adviendrait quand les transmetteurs habituels auraient passé la main à ceux qui nous préoccupent aujourd'hui.

Je veux redire aussi ma gratitude à Jean Laigret, qui fut mon mentor pendant le temps que je vécus dans ce milieu incomparable qu'était l'Institut Pasteur de Tunis, il y a trente ans ; ainsi qu'à mon ami Paul Giroud, mon collaborateur depuis tant d'années et qui, en parcourant l'Afrique et « Le Pays aux Mille Collines » (*) contribua le plus à la compréhension de la dispersion des antigènes rickettsiens dans le monde. Nous savons la part qu'il a pris à l'organisation de ces « Réunions d'Information » avec son ami Robert Deschiens et avec le Médecin Général Vaucel, le Président de notre Société. A tous nous disons notre reconnaissance.

Répondre à la question qui m'est proposée n'est point chose aisée. On pourrait cependant satisfaire pleinement à cette exigence en tenant compte des cas recensés lors des épidémies et qui figurent dans les rapports officiels et internationaux, mais ce serait, à mon sens, éluder la question. Ce qu'il convient de faire, c'est décrire la situation exacte et montrer le rôle que jouent les rickettsies en Afrique Centrale, tout en établissant la dispersion des gènes contaminants, bases des affections rickettsiennes.

Il faut dire que depuis ces vingt dernières années, les notions dans ce domaine ont considérablement évolué, de même que les moyens d'investigation. Fort longtemps, dans ces pays, on n'a parlé que des rickettsioses qui en menaçaient l'économie et ce n'est qu'avec les méthodes modernes que l'on est parvenu à préciser la dispersion des agents contaminants. C'est à vrai dire, la même image partout dans le monde et c'est la méconnaissance de la diversité des symptômes qu'entraînent les rickettsioses comme l'impérieuse nécessité de recourir au laboratoire pour les reconnaître qui font, sans doute, que les cliniciens non préparés à ces multiples aspects y rattachent si rarement leur diagnostic.

Pour exposer objectivement l'aspect actuel des rickettsioses en Afrique Centrale, il est indispensable de préciser, dès l'abord, le terrain où elles évoluent. Ce cadre, cet environnement étant défini, nous comprendrons mieux l'épidémiologie qui peut s'y intégrer.

Au cœur de l'Afrique, dans notre ancien Congo, dans la République du Rwanda et dans le Royaume du Burundi qui s'étendent de la côte Atlantique au Graben Central, tout le long de cette chaîne de volcans qui se dressent au centre même de l'Afrique, nous trouvons des conditions climatiques fort différentes, celles qui prédominent

(*) Marie Gevers. « Des Mille Collines aux Neuf Volcans. » Ed. Stock, Paris, 1953.

©Soc.pathol.
exo

dans le bassin humide et chaud du Congo, le long des galeries forestières, celles des savanes herbeuses, celles de la forêt équatoriale et celles des montagnes, qui bien que situées en zone équatoriale peuvent connaître des chutes de température considérables. Ces conditions diverses régissent la végétation comme la faune et dès lors ont leur retentissement sur la nature des vecteurs. Les populations qui s'étalent dans ces biotopes variés ont elles aussi des modes de vie multiples qui peuvent les mettre en rapport étroit avec eux. D'après leur situation plus ou moins proche de la mer et des voies de pénétration, elles ont subi différemment l'influence de la civilisation occidentale et cela a pu les laisser fort près de la nature, ainsi même qu'au tout premier âge, à vivre de chasse et de cueillettes, ou bien à avoir accédé au rang de pasteurs ou bien de connaître déjà la culture ou de vivre dans des cités. Tout cet ensemble constitue des conditions diverses où les transmetteurs des rickettsioses trouveront suivant leur nature des possibilités restreintes ou illimitées et qui feront que telle contrée sera propice à une rickettsiose plutôt qu'à une autre.

Dans cet exposé, nous verrons que *R. prowazeki* a été identifié dans les montagnes de l'Est, que *R. mooseri* est répandu dans le bassin du Congo et que *R. burneti* accompagne les troupeaux, si prolifiques dans les montagnes du Rwanda.

Avant de développer notre sujet, rappelons que dans le rapport épidémiologique et démographique de l'Organisation Mondiale de la Santé, Freyche et Deutschmann (1950) ont présenté une excellente synthèse de nos connaissances sur les rickettsioses en Afrique, en faisant appel pour une bonne part aux travaux du groupe d'experts réunis à Brazzaville, en 1950.

1° *Typhus épidémique.*

C'est vers la fin de l'année 1933 que Pergher et Casier assistent à l'éclosion d'une affection fébrile à allure épidémique qui sévit parmi les populations indigènes du Burundi, dans le secteur de Muramvya qui dépendait alors du territoire d'Usumbura et qui va s'étendre dans d'autres territoires et se prolonger jusqu'au début de 1935.

L'épidémie éclate dans les hauts plateaux du Burundi, à une altitude qui oscille entre 1.800 et 2.200 m. au-dessus du niveau de la mer. La densité de la population est considérable et atteint plus de 500 habitants au kilomètre carré. Elle est répartie presque uniformément dans les bananeraies sur les collines, il n'y a pas d'agglomération. C'est une population d'agriculteurs et de pasteurs

©Soc.pathol.
exo

qui partagent intimement la vie de leurs troupeaux. Les jeunes animaux séjournent même dans la case des maîtres, pour s'y réchauffer et apporter leur chaleur propre à la communauté. Les vêtements étaient alors faits de peaux de bêtes, d'écorce d'arbre et de couvertures. L'eau est rare et il faut aller la chercher à la source située au bas de collines fort souvent escarpées. Aussi l'urine de vache, voire l'urine humaine interviennent dans les soins d'hygiène corporelle. Toutes ces conditions sont des plus favorables au transmetteur habituel du typhus historique et les poux sont légions.

Pergher et Casier ont eu le mérite de préciser peu à peu la nature véritable de l'épidémie de case qu'ils observaient et après avoir douté du diagnostic de grippe dont on l'avait étiqueté, ils établirent que les sérums des malades agglutinaient OX 19 à des titres très élevés et qu'en outre, l'inoculation du sang des fébricitants ou des poux prélevés chez les malades entraînait des hyperthermies durables et transmissibles chez les cobayes. Deux souches isolées furent ramenées en Europe par Dubois qui, avec Noël, démontrent qu'elles immunisaient le cobaye contre le typhus murin isolé à Anvers par Bruynoghe et Jadin (1933) et étudié par Nicolle et Laigret (1933). L'immunité était réciproque. La souche humaine fut entretenue jusqu'à 36 fois sur cobaye et la souche pou 24 fois. Pergher et Casier avaient pu observer transitoirement une légère périorchite chez le cobaye. Ces souches ne tuaient pas le rat, comme Dubois et Noël purent l'observer, mais le virus se conservait dans leur cerveau. Les poux d'élevage nourris sur les malades présentaient des mortalités dès le 6e jour, après le repas infectant.

Parmi les complications de la maladie, il faut retenir surtout les atteintes pulmonaires, mais les auteurs purent observer de l'endartérite oblitérante allant jusqu'à la gangrène et une névrite périphérique suivie d'escarre.

Pergher et Casier ont cherché à connaître l'origine de l'épidémie et si elle était en liaison avec celle de l'Uganda décrite à la même époque par Hennesey (1933).

Se basant sur le taux des agglutinines anti-proteus, beaucoup plus élevé au Burundi qu'en Uganda, ces auteurs écartèrent cette hypothèse et ont considéré ces deux affections comme distinctes. Cependant Dubois et Noël (1935) estimaient « qu'il n'est nullement douteux que le typhus exanthématique du Burundi ne doive être considéré comme faisant partie de la pathologie de la région et que des retours offensifs sont possibles ». Cette manière de voir s'est imposée depuis.

Une autre épidémie allait sévir dans tout le Rwanda-Burundi en 1939 et fut étudiée par Neujean qui, attachant peut-être une

©Soc.pathol.
exo

trop grande signification au signe de Neil-Mooser et à la présence du virus chez les rats, considéra à juste titre à l'époque, qu'il s'agissait de typhus murin.

En 1943, nous pûmes étudier à Rushubi dans le Burundi une épidémie localisée qui atteignait 300 sujets avec une mortalité de 10 0/0 environ. Les cobayes inoculés avec le sang des malades présentaient des hyperthermies et pour une souche, nous pûmes observer de la périorchite avec présence de rickettsies nettes dans les frottis de l'exsudat de la vaginale. Les rats et les souris ne réagissaient, ni à l'inoculation du sang, ni à celui des organes de cobayes infectés.

En 1945-1946, une épidémie plus importante envahit le nord du Burundi, qui permit d'observer 3.752 cas dont 429 décès attribués au typhus, soit une mortalité de 11,1 0/0. C'est une épidémie de case ; les symptômes nerveux sont marqués, on observe un tuphos intense et des hyperthermies considérables.

De divers échantillons de sang prélevés dans trois foyers de l'épidémie, nous isolons cinq souches typiques dont trois seront entretenues sur cobaye au cours de 19, 31 et 160 passages. Deux souches entraînent lors des premiers passages des réactions scrotales très nettes et l'on peut retransmettre la souche à d'autres animaux en utilisant le *produit de lavage des vaginales* riches en rickettsies. Des rats inoculés dans le péritoine font des réactions thermiques, voire de légères périorchites mais ne succombent pas à l'infection. C'est ce qui nous faisait croire, comme à Neujean, à la nature murine du virus isolé.

C'est alors que nous avons envoyé à Plotz 18 sérums dont 13 furent positifs en déviation du complément pour *R. prowazeki*. Ce résultat sera confirmé dans le laboratoire de P. Giroud où sur 23 sérums 18 agglutinent électivement *R. prowazeki* et un seul *R. mooseri* à 1 : 6.400 et *R. prowazeki* à 1 : 3.200.

Pour qu'aucun doute ne subsiste la souche Rubura est étudiée à Tunis chez Laigret et à Paris chez Giroud où tous les essais confirment la nature épidémique de cette souche ; aussi bien chez le cobaye que chez le rat et le lapin. Tous les animaux injectés élaborent des anticorps anti-épidémiques (Giroud, 1951).

En 1947, on peut diagnostiquer encore 353 cas de typhus avec 29 décès au Rwanda-Burundi mais sans qu'il y ait de foyers bien précis. Voici d'ailleurs dans le tableau I le nombre des cas publiés dans les rapports de l'administration belge du Rwanda-Burundi de 1947 à 1959.

Ces diagnostics sont basés sur l'examen du sérum par la microagglutination, la fixation du complément, le Weil-Felix et pour certains cas sur l'isolement des souches. En effet, en 1947, nous avons isolé avec d'Hooghe deux souches de typhus épidémique à Usum-

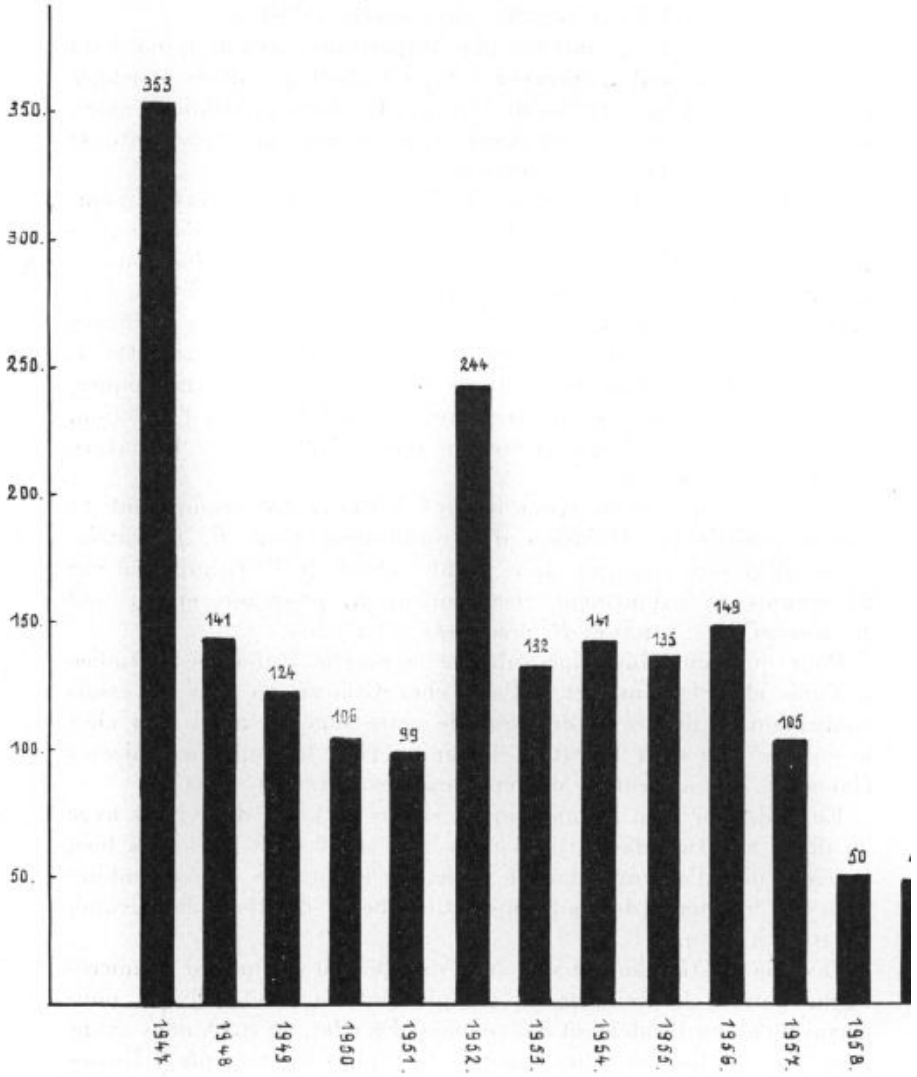
©Soc.pathol.
exo

bura. En 1949 et 1950, nous identifions au Rwanda une autre souche ayant le même caractère.

De 1947 à 1949, nous trouvons 110 cas de typhus épidémique provenant d'Usumbura et du Nord du Burundi.

TABLEAU I

Nombre des cas publiés dans les rapports de l'administration belge du Ruanda-Urundi de 1947 à 1959.



©Soc.pathol.
exo

Au Rwanda, nous diagnostiquons 47 fois le typhus épidémique notamment à Kigeme, Nyanza, Kabgaye, Kigali, Rutongo et Kibungu. Le taux des anticorps agglutinants *R. prowazeki* s'élève pour certains cas à 1 : 10.240, voire à 1 : 40.960.

En 1955-1956, sur 161 sérums provenant de sujets suspects et prélevés à Shangugu au sud-ouest du Rwanda, nous trouvons des anticorps anti-épidémiques pour 19 sérums, soit dans 16 0/0 des cas.

En 1963, grâce à Falaise et Druet, nous examinons 21 sérums dont 15 sont positifs pour le même antigène et 9 de ceux-ci à 1 : 1.280. Il s'agit d'une épidémie toujours en cours d'ailleurs et d'allure bénigne, mais qui laisse chez 15 sujets sur 50 une maladie à rechute qui s'accompagne de phlébites.

En réalité, depuis 1947, le D. D. T. a été dispersé dans le pays, les poux que des enquêtes répétées au Rwanda ont établi qu'ils s'élevaient de 16 à 40 de moyenne pour 15.000 sujets examinés, ont diminué de manière spectaculaire de telle façon qu'on ne trouve plus que 0,43 pou par personne pour 2.200 sujets examinés.

Lors de l'enquête menée à Usumbura par Falaise et Druet en 1963, on ne parvient à en trouver que quelques exemplaires. Voilà une situation nouvelle et qui a pu être suivie. Le virus épidémique ne trouve plus son transmetteur habituel. Cependant, cette dernière épidémie nous apprend que les anticorps épidémiques subsistent parmi la population du Burundi. En 1950 d'ailleurs, nous avions observé avec Giroud la présence de tels anticorps chez les animaux domestiques de la région d'Astrida. C'est cette constatation qui avait amené P. Giroud à conseiller à Reiss-Gutfreund de faire cette même recherche à Addis-Abeba et qui a conduit cette dernière à isoler à diverses reprises des souches épidémiques à partir des animaux domestiques et de leurs tiques. Nos essais n'ont pas été aussi fructueux, ni à Astrida en 1950, ni tout récemment en inoculant à des animaux avec P. Giroud des *Amblyomma* et des *Haemaphysalis* prélevés à Usumbura pendant la dernière épidémie. Ces recherches devraient être reprises car il est vraisemblable que les études menées à bien en Abyssinie fourniraient le même résultat dans un pays où l'homme partage si intimement et de nombreuses manières la vie des animaux domestiques. Rappelons que Neujean, en 1939, avait isolé chez le rat un virus identique à celui qu'il avait étudié chez l'homme.

En tout cas, nous voyons que la suppression des poux a modifié la vie dans ces pays et que depuis l'utilisation du D. D. T. et son emploi renforcé lors de la découverte de cas de typhus, on a pu éviter toute épidémie importante. Retenons cependant que des affections vasculaires, observées à Usumbura s'accompagnent d'anticorps épidémiques et que ce que nous y observons, rappelle un peu

©Soc.pathol.
exo

ce qui se passe ailleurs dans les pays où les poux ne jouent plus aucun rôle, mais où les acariens sont toujours présents. Dans le Rwanda-Burundi l'importance des tiques est considérable, tous les animaux domestiques en sont couverts et nous savons fort bien que l'on peut conserver un virus typhique chez les acariens. Reiss-Gutfreund l'a démontré dans la nature.

Voyons maintenant le comportement de *R. prowazeki* au Congo. Il faut faire une nette distinction entre l'Est et l'Ouest. La région de l'Est avoisinant le Ruanda, bien qu'aucune épidémie n'y ait été observée, a trop de relations avec ses voisins pour ne pas être contaminée. C'est d'ailleurs ce que nous avons pu observer. De 1947 à 1949, nous constatons des taux considérables chez certains sujets qui font des typhus authentiques ; sur 140 sérums examinés, 70 fournissent une réaction de micro-agglutination nettement positive pour *R. prowazeki*. La plupart de ces sérums proviennent d'Européens de Bukavu. Nous observons d'autres cas à Katana, Kirotsche, Rutshuru et Uvira. Sur 1.427 sérums examinés en 1955-1956, nous trouvons 152 sérums positifs pour la même rickettsie, dont 122 à Bukavu, 4 à Katana, 12 à Lubero, 11 à Masisi, 1 à Goma et 2 à Rutshuru.

Notons la nette différence entre ces deux époques. En 1947-1949, il y a 50 0/0 de sujets suspects qui réagissent vis-à-vis de l'antigène épidémique, en 1955-1956, il n'y en a plus que 11,3 0/0. Cette observation est pareille à celle que nous avions faite au Ruanda pendant la même période au lieu de 60 0/0 de sujets positifs en 1947-1949, nous ne trouvons plus que 11,7 0/0 en 1955-1956. A Bukavu, comme au Rwanda-Burundi, on a mené des campagnes anti-anophéliennes intensives et les poux ont considérablement diminué.

Nous avons pu confirmer l'existence de l'antigène épidémique au Kivu en 1948 en examinant le pouvoir absorbant des poux recueillis dans 13 prisons du pays, au moyen de la réaction d'absorption des agglutinines que nous avions mise au point avec P. Giroud en 1947. Les poux broyés sont mis en présence de sérums dont on a titré le taux d'anticorps. Après un contact de 12 heures à la température ambiante avec le produit examiné, on titre à nouveau l'activité du sérum. Cette réaction nous a permis de retrouver l'antigène épidémique dans 7 centres, Bukavu, Lubero et Beni au Kivu, à Kasongo, Lokandu et Kibombo au Maniéma, à Irumu dans la Province Orientale.

Pour le reste du Congo, il apparaît que le typhus épidémique n'a jamais eu une grande importance, on ne connaît que des rares cas isolés. Les poux de vêtements sont rares, l'Africain aime l'eau et en trouve à profusion. Lorsqu'il vit près du fleuve, il aime s'y plonger et y rechercher la fraîcheur.

©Soc.pathol.
exo

Nous groupons donc les résultats qui proviennent de sujets rapatriés et ceux que nous a fournis l'examen de sérums récoltés à divers endroits par nos collègues d'Afrique. Nous avons pu identifier 4 cas de typhus épidémique par l'isolement des souches. La souche C/99 isolée en 1959 chez un jeune parachutiste qui avait subi une période d'entraînement à Kamina, sur les plateaux du Haut-Lomami à une altitude de 1.000 m. environ. Une autre souche provient de Coquilhatville. Une troisième a été isolée chez un malade provenant de Stanleyville et une 4e chez un sujet revenant de l'Équateur, de Businga.

Entre 1958-1960, nous avons examiné 62 sérums provenant du Kasai prélevés chez des sujets présentant des symptômes typhiques, grâce à notre collègue J. Resseler. Cinq de ces sérums possédaient des anticorps épidémiques à des taux élevés, atteignant le 2.560e chez 2 sujets. P. Vassiliadis nous fit parvenir de Léopoldville 80 sérums dont 8 agglutinaient *R. prowazeki* à plus de 1 : 320. L. Eyckmans et A. Triest (1960) nous ont permis d'étudier les sérums provenant de 26 cas de pneumonies atypiques dont 7 peuvent être considérés comme relevant de *R. prowazeki*. Ces mêmes auteurs, en utilisant la réaction d'hypersensibilité cutanée ont observé 13 réactions positives pour le même antigène pour 65 réactions. Mais ces essais ont été faits à Kisantu et environs, dans une région d'altitude relativement élevée, avoisinant les Monts de Cristal.

Il semble qu'à Stanleyville l'antigène épidémique soit peu répandu, sur 40 sérums examinés et appartenant à des sujets présentant des fièvres indéterminées, un seul agglutinait *R. prowazeki* à 1 : 20.480.

De l'ensemble de cet exposé, il résulte que *R. prowazeki* joue un rôle à l'est du Congo et au Rwanda-Burundi.

2° *Typhus murin.*

A notre avis, le typhus murin est le typhus des régions chaudes du Bassin du Congo. Lors des essais d'isolement effectués en 1940 à Coquilhatville, à partir de trois lots de rats respectivement de 9, 8 et 9 *Mus rattus rattus*, nous isolons trois souches de *R. mooseri* donnant régulièrement une périorchite aux cobayes et tuant la souris. C'est ce qui nous amena à étudier systématiquement les fièvres indéterminées et à inoculer le sang des cas fébriles à hémoculture et Widal négatifs et qui ne réagissaient pas à la quinine, à des animaux de laboratoire, cobayes, souris, singes. Nous pûmes bientôt préciser que dans la région de l'Équateur, un grand nombre de cas étiqueté *Fièvre Rouge Congolaise* était, en réalité du typhus murin.

©Soc.pathol.
exo

Parmi les symptômes les plus habituels, il faut retenir la fièvre, les symptômes nerveux, l'exanthème et l'hypertrophie ganglionnaire. Nous savons depuis que ce même syndrome qui est commun au typhus a pu être attribué au typhus épidémique (JADIN et D'HOOGHE, 1947) et par les chercheurs français (PÉLISSIER et TRINQUIER, 1949) et GIROUD (1950) à *R. conori*, voire à des toxoplasmes. Aussi se ralliant à l'opinion de GAUD (1949) basée sur une revue critique des travaux concernant la Fièvre Rouge Congolaise, les membres de la Réunion des Experts des Rickettsioses Africaines tenue à Brazzaville, en 1950, furent d'accord pour abandonner cette appellation et désigner désormais l'affection par le nom de l'agent isolé. Nous avons néanmoins été le premier à montrer l'importance du typhus murin dans cette affection.

Un travail, auquel nous avons collaboré, devait confirmer nos recherches dans ce domaine. Ce fut notre ancien collaborateur J. RESSELER (1961) qui, étudiant des cas de Fièvre Rouge Congolaise à Luluabourg et à Port-Francqui, isola trois souches typiques de typhus murin dont la souche C/106 est conservée dans notre laboratoire et a subi près de 200 passages. Par la seule réaction de microagglutination effectuée au moyen de 62 sérums, dont 14 agglutinaient le typhus murin (8 à 1 : 2.560), nous avons pu orienter les recherches de RESSELER et lui demander d'isoler le virus.

NEUJEAN (1945) avait d'ailleurs isolé le typhus murin au Kasai, dans la région de Tshikapa, ainsi qu'à Léopoldville et à Matadi. DELVILLE en 1947 avait fait parvenir à GIROUD une souche typique de murin isolé à Léopoldville alors que de nombreux sérums agglutinaient *R. mooseri*. Ce qui fut encore confirmé par VAN OYE qui, en 1950, nous fit parvenir de Léopoldville deux sérums très actifs vis-à-vis de la même rickettsie.

Nous avons encore isolé deux fois du typhus murin à Bukavu (1947) et retrouvé des anticorps murins 12 fois sur 140 examens. En 1955-1956, sur 1.066 sérums, 50 sont positifs avec ce même antigène. Nous le retrouvons 2 fois à Rutshuru, 1 fois à Goma, 4 fois à Lubero et 7 fois à Masisi.

Dans la Province Orientale, FAIN isole le même virus à Blukwa en 1950 et les sérums qu'il nous fait parvenir agglutinent *R. mooseri*. A Stanleyville, LIÉGEOIS et VANDEPITTE en 1949, recueillent 4 sérums dont le taux d'agglutination s'élève à 1 : 20.480 et NINANE, en 1960, nous envoie de Stanleyville un sérum actif à 1 : 5.120.

Au Rwanda-Burundi, nous n'avons pu isoler le typhus murin chez les rats bien que nous ayons répété les essais avec trois lots de 12 rats provenant d'Astrida, de Rushubi et de Ngozi, ni avec deux lots de 20 rats capturés à Astrida. Nous avons cependant trouvé des anticorps à des taux significatifs chez l'homme, 3 fois à

©Soc.pathol.
exo

Muhinga, 3 fois à Usumbura, 1 fois à Zaza et 1 fois à Astrida pour 300 examens. Et, en 1956, nous avons trouvé 19 fois des anticorps anti-murins pour 239 sérums qui provenaient surtout de Shangugu, territoire voisin de Bukavu où le virus avait été isolé.

Notons encore que l'examen de 50 pygmées Bambuti de la forêt de l'Ituri, nous a permis de déceler dans un fort pourcentage des anticorps anti-murins, contrairement à la faible fréquence des réactions d'hypersensibilité anti-murine constatée par Le Gac et ses collaborateurs en 1952 chez les Babinga de la Lobaye, qui piégeaient pourtant les rats.

Cette énumération nous montre effectivement que le typhus murin est une affection des régions chaudes rencontrées plus fréquemment à l'ouest et au centre du Congo, plus commune dans la plaine que dans la montagne. Gear (1950) a fait la même observation en Afrique du Sud. C'est à Prétoria, Capetown, Port Elisabeth, East London, Durban, Pietermaritzburg et Natal où la température est plus tropicale que l'on trouve du typhus murin. Dans la zone du typhus à pou au Transkei, on a recherché en vain le typhus murin tout comme au Rwanda-Burundi.

3° *Typhus boutonneux.*

Le typhus boutonneux que l'on ne peut isoler qu'au début de l'affection a été fort peu rencontré au Congo et au Rwanda-Burundi. La seule souche authentique que nous ayons pu entretenir sur animaux et qui nous a permis d'ailleurs de préparer des antigènes agglutinants en la cultivant sur poumons de souris, fut isolée chez un chasseur européen à Astrida avec notre collègue Panier (1951). La souche entretenue à 12 reprises chez le cobaye nous donna l'occasion d'infecter des Ornithodores.

Auparavant, en 1949, nous avions trouvé au Rwanda-Burundi 5 sérums agglutinant *R. conori* dont 3 à Kabgayi, 1 à Rutongo et 1 à Usumbura. En 1955-1956, nous trouvons 34 fois ces anticorps à Shangugu pour 161 sérums.

Au Congo, l'affection avait été signalée par Van Slyfe (1933) et Van Slype et Bouvier (1936) dans la région de Luputa et de Port-Francqui. Barlovatz et Youkovsky (1940) avaient rencontré des fièvres avec escarres d'inoculation au Maniéma et Rodhain et Barlovatz (1940) ont décrit les caractères histologiques de ces lésions primaires.

A Stanleyville en 1949, nous avions étudié 4 sérums agglutinant *R. conori* à des taux élevés jusqu'au 1 : 5.000.

L'enquête menée à Bukavu en 1955-1956, nous permit de retrouver

©Soc.pathol.
exo

des anticorps boutonneux 208 fois sur 1.026 examens, soit dans 20 0/0 des cas et 120 pour 508 sérums provenant du Nord Kivu, soit près de 25 0/0 de sérums examinés.

A Léopoldville, nous avons pu trouver ces mêmes anticorps 4 fois pour 100 sérums. Le typhus à tiques a été souvent signalé au Kenya, Heisch, 1957. Il a été isolé à Brazzaville par Pélissier et Trinquier ainsi que par Giroud de même que dans l'Oubangui-Chari.

Rhipicephalus sanguineus, *Haemaphysalis laechi* ou *Rhipicephalus simus* paraissent en être les transmetteurs habituels ; mais force nous est de rappeler à cette occasion le rôle joué par les néo-rickettsies qui ont un antigène commun avec *R. conori* et que nous avons décrites avec Giroud lors de l'observation de plusieurs épidémies au Kivu. L'inoculation du sang de sujets atteints de syndromes divers, mais le plus souvent pulmonaires, méningés ou cardio-vasculaires n'entraînait pas les symptômes caractéristiques du typhus boutonneux chez le cobaye et l'escarre d'inoculation manquait chez les malades. Par contre, les souris inoculées présentaient dans les frottis de leurs organes de nombreux éléments de 200 à 300 mμ, à la limite des rickettsies. Le sérum des malades comme celui des animaux inoculés agglutinaient à la fois le virus de la psittacose et *R. conori*. C'est surtout au Kivu et au Rwanda-Burundi que nous avons retrouvé ce type de virus, dans des pays où les troupeaux sont abondants et où des Ixodes innombrables assurent leur transmission.

Nous avons d'ailleurs avec Giroud isolé des néo-rickettsies à partir de veau, de porc et de chèvre. Le lait peut servir de véhicule à cet agent étiologique. Les rongeurs comme *Pelomys fallax* et *Mastomys coucha* se sont montrés infectés, *Haemaphysalis laechi*, *Ornithodorus moubata* et des larves de trombidiidés *Euschongastia penetrans* (Jadin et Vercammen-Grandjean, 1954) étaient porteurs de ce virus.

4° *La fièvre Q.*

Blanc, le premier, isola la fièvre Q de la tique *Amblyomma variegatum* récoltée en Oubangui-Chari. Puis Giroud et Le Gac, en 1950, en isolèrent trois souches dans l'Oubangui à partir du sang de sujets présentant des éruptions et des phénomènes pulmonaires.

Ce fut à la même époque que nous pûmes reconnaître deux épidémies de maladie de Burnet sur les Hauts Plateaux du Ruanda, dans les territoires d'Astrida à Musha et à Kinyamakara. Plusieurs souches furent isolées et les anticorps agglutinants et fixant le complément furent retrouvés chez les malades comme chez les animaux ayant servi au passage des souches isolées.

Au cours des différents essais effectués avec les souches identifiées,

©Soc.pathol.
exo

nous avons pu montrer, avec GIROUD, le rôle que pouvait jouer *Ornithodorus moubata* dans la conservation du virus. *Haemaphysalis laechi* récolté sur des bovidés et sur des chiens dans la région infectée hébergeait aussi *Coxiella burneti*. C'est au cours de ces mêmes recherches, que nous avons pu montrer la conservation naturelle de l'antigène burnétien chez le pou. Plus tard, à Paris, avec GIROUD et JEZIERSKY, nous avons pu contaminer expérimentalement des poux d'élevage avec un virus de fièvre Q, ce qui confirmait les recherches effectuées au Rwanda.

La fièvre Q fut encore décelée en divers endroits du Rwanda, notamment à Shangugu et dans le Burundi à Kitega et à Usumbura.

Au Congo, une souche fut isolée par nous à Bukavu en 1955 et à la même époque nous avons retrouvé des sérums agglutinant *R. burneti* 16 fois pour 1.066 examens. Au Kivu, nous avons encore retrouvé des sérums agglutinants à Lubero et Rutshuru.

A Léopoldville, 8 sérums sur 100 examinés contenaient des anticorps anti-burnétiens. A Kisantu, dans le Bas-Congo, 3 cas de pneumonie atypique relevaient de la même rickettsie. A Luluabourg, au Kasai, 13 observations sur 67 révèlent ces mêmes anticorps. Et parmi les malades rapatriés du Congo et mis en observation à la Clinique Léopold II, nous retrouvons des anticorps burnétiens chez des sujets ayant séjourné au Rwanda, au Burundi, à Élisabethville et au Maniema. JANSSENS (1962) retrouve de son côté un cas au Maniema.

En 1959, nous isolons une souche à partir d'un syndrome méningé chez un sujet qui vivait à Stanleyville et une autre, tout récemment (1963) chez un malade qui travaillait à Kilo-Moto (Province Orientale).

De véritables épidémies ont été observées au Rwanda. La maladie a été le plus souvent signalée dans les régions riches en troupeaux du Kivu et du Kasai, mais existe dans le Congo tout entier.

CONCLUSIONS

1° Le typhus épidémique a provoqué des épidémies caractéristiques dans les montagnes du Rwanda-Burundi de 1933 à 1947. Depuis cette date et en rapport avec la lutte anti-anophélienne au D. D. T., les cas ont été en se raréfiant. *R. prowazeki* y reste cependant présent et sa transmission par les Ixodes doit être suspectée. Au Kivu, dans les régions limitrophes du Rwanda, le typhus épidémique existe à l'état sporadique.

Dans le reste du Congo les cas de typhus sont rares.

2° Le typhus murin est le typhus des régions chaudes de la plaine

©Soc.pathol.
exo

congolaise. Il est en rapport avec la densité murine et sa présence chez le rat.

3° La fièvre boutonneuse a été isolée au Rwanda et semble être moins fréquente au Congo et au Rwanda-Burundi qu'au Congo-Brazzaville, en Uganda et au Kenya.

4° La fièvre Q a provoqué des épidémies au Rwanda et a été isolée chez des sujets vivant à Bukavu, Stanleyville et Kilo-Moto.

Les anticorps anti-burnétiens ont été retrouvés chez des malades à Léopoldville, à Kisantu, au Maniema, au Kasai, au Katanga, au Kivu et dans le Rwanda-Burundi.

Institut de Médecine Tropicale
Prince Léopold, Anvers
(Directeur : Professeur P. J. Janssens).

Bibliographie

Barlovatz (A.) (1940). — Typhus exanthématique de forêt au Congo. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **20**, 23.

Barlovatz (A.) et Joukowsky (Th.) (1940). — Quinze cas de fièvre pseudo-boutonneuse observés au Congo Belge. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **20**, 157.

Bruynoghe (R.) et Jadin (J.) (1933). — La présence du virus du typhus exanthématique dans le cerveau de rats du port d'Anvers. *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 399.

Dubois (A.) et Noël (G.) (1935). — Essais d'immunité avec la souche de typhus exanthématique de l'Urundi. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **15**, 349-359.

Eyckmans (L.) et Triest (A.) (1960). — Rickettsioses et pneumonies atypiques au Bas-Congo. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **40**, 105.

Freyche (M. J.) et Deutschman (1950). — Les rickettsioses humaines en Afrique. *Org. Mond. Santé. Rapp. Épidém. et Démog.*, **3**, 161.

Gaud (M.) (1949). — Les rickettsioses de l'Afrique Équatoriale. La fièvre rouge congolaise. *Bull. Org. Mond. Santé*, **2**, 277.

Gear (J.) (1954). — The rickettsial diseases in Southern Africa. A review of recent studies. *Sth. Afr. J. Med. Sci.*, **5**, 158.

Giroud (P.) (1951). — Les Rickettsioses en Afrique Équatoriale. *Bull. Org. Mond. Santé*, **4**, 535.

Giroud (P.) et Jadin (J.) (1953). — Comportement des animaux domestiques au Ruanda-Urundi (Congo Belge) vis-à-vis de l'antigène épidémique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **46**, 870.

Giroud (P.) et Jadin (J.) (1955). — Le virus des Bashi, son agent à la limite des Rickettsies, près du groupe de la psittacose, son épidémiologie. *Mém. Acad. Roy. Sc. Col. Sect. Sc. Nat. et Méd.*, Nouvelle série 1, 70 p.

Giroud (P.), Jadin (J.) et Jezierski (A.) (1951). — Le pou peut-il jouer un rôle dans la transmission de la fièvre Q ? *C. R. Soc. Biol.*, **145**, 569.

Giroud (P.) et Jadin (J.) (1950). — Comportement sérologique des animaux domestiques vis-à-vis des antigènes rickettsiens en milieu contaminé de fièvre Q. *C. R. Acad. Sc.*, **231**, 86.

©Soc.pathol.
exo

GIROUD (P.) et JADIN (J.) (1950). — Le pou dans la fièvre Q au Ruanda-Urundi (Congo Belge). Conservation naturelle de l'antigène de la fièvre Q sur le pou. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **43**, 674.

GIROUD (P.) et JADIN (J.) (1954). — Isolement chez l'homme, au cours de syndromes infectieux allant de l'exanthème simple à l'encéphalomyocardite, d'un agent virulent à la limite du groupe des rickettsies. *C. R. Acad. Sc.*, **238**, 2039.

HEISCH (R. B.), MCPHEE (R.) et RICKMAN (L. R.) (1957). — The epidemiology of Tick-Typhus in Nairobi. *East African Med. J.*, **34**, 459.

HENNESEY (R. S. F.) (1934). — Typhus fever in Uganda. *East African Med. J.*, **11**, 42.

JADIN (J.) (1944). — Présence du typhus exanthématique murin à Coquilhatville. *Rec. Trav. Sci. Med. au Congo Belge*, **2**, 47.

JADIN (J.) (1944). — La fièvre rouge congolaise est du typhus exanthématique murin. *Ibid.*, **2**, 52.

JADIN (J.) (1947). — Fièvre rouge congolaise ou typhus murin à Costermansville. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **27**, 231.

JADIN (J.) (1948). — Typhus exanthématique de l'Urundi. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **28**, 1891.

JADIN (J.) (1951). — Les rickettsioses du Congo Belge et Ruanda-Urundi. Thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur. Ed. Nauwelaerts, Louvain.

JADIN (J.) et GIROUD (P.) (1947). — Typhus exanthématique de l'Urundi. Agglutination des rickettsies. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **40**, 414.

JADIN (J.) et GIROUD (P.) (1957). — Constatations épidémiologiques et sérologiques sur les néo-rickettsies. *Acad. Roy. Sc. Col. Sect. Sc. Nat. et Méd.*, Nouvelle série *in* 8°, **7**, fasc. 1.

JADIN (J.) et PANIER (E.) (1953). — Un virus rickettsien du type boutonneux pourpré isolé au Ruanda-Urundi. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **33**, 119.

JANSSENS (P. G.) (1963). — Problematiek van de acute koortspathologie in de Tropen. *Acta leidensia*, **32**, 134.

LE GAC (P.), GIROUD (P.) et LEMAIGRE (CH.) (1952). — La forêt équatoriale doit-elle être considérée comme une zone endémique des rickettsioses ? Comportement des pygmées de la Lobaye, Oubangui-Chari (A. E. F.), vis-à-vis des antigènes de typhus épidémique murin, de la fièvre boutonneuse et de la fièvre Q. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **45**, 599.

NEUJEAN (G.) (1944). — Enquête sur une épidémie de typhus exanthématique (1939-1940). *Rec. Trav. Sci. Méd. au Congo Belge*, **2**,7-46.

NICOLLE (CH.) et LAIGRET (J.) (1933). — Recherches sur un virus typhique murin, isolé à Anvers de rats d'un bateau en provenance de l'Afrique du Nord. Immunités croisées avec d'autres virus exanthématiques. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, **22**, 338.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (1950). — Groupe mixte OIHP/OMS d'études sur les Rickettsioses africaines. *Org. Mond. Santé (Sér. Rapp. techn.)*, **23**, 7.

PELISSIER (A.) et TRINQUIER (H.) (1949). — Études sur les rickettsioses humaines et animales en Afrique Équatoriale Française. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **29**, 565.

PERGHER (J.) et CASIER (J.) (1935). — Le typhus exanthématique au Ruanda-Urundi. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **15**, 304-347.

©Soc.pathol.
exo

Pergher (J.) et Casier (J.) (1936). — Recherches expérimentales sur l'épidémie du typhus exanthématique de l'Urundi. *Ibid.*, **16**, 227.

Reiss-Gutfreund (R.) (1956). — Un nouveau réservoir de virus pour *R. prowazeki* : les animaux domestiques et leurs tiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **49**, 946.

Reiss-Gutfreund (R.) (1961). — Nouveaux isolements de *R. prowazeki* à partir d'animaux domestiques et de tiques. *Ibid.*, **54**, 284.

Rodhain (J.) et Barlovatz (A.) (1944). — L'histologie de l'escarre dans la fièvre boutonneuse de la région du Maniema. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **14**, 37.

Van Slype (W.) (1933). — Un cas probable de fièvre boutonneuse. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **13**, 373.

Van Slype et Bouvier (G.) (1936). — Sur l'existence de la fièvre boutonneuse dans les régions de Luputa et de Port-Francqui. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **16**, 43.

Discussion.

M. F. Weyer. — D'après mon expérience, *R. burneti* peut se multiplier rapidement et facilement dans l'estomac des punaises après une inoculation naturelle ou artificielle. Plus tard, les rickettsies sont excrétées avec les déjections des punaises. Quant aux autres rickettsies, particulièrement *R. rickettsi* et *R. prowazeki*, après une inoculation artificielle massive, elles ne restent que rarement et pour un temps court dans l'intestin des punaises et je n'en ai jamais vu provoquer une infection après une inoculation naturelle.

UNE ENQUÊTE SÉROLOGIQUE SUR LE TYPHUS EN ÉGYPTE

Par H. MOOSER (*), IMAM Z. E. IMAM, MAGDI ABBAS, E. G. MORCOS et M. ABBAS

Il est un fait bien établi qu'après l'infection typhique, des anticorps spécifiques persistent dans le sang pendant longtemps. Sigel et coll. ont examiné 69 personnes qui avaient immigré aux États-Unis 28 à 53 ans auparavant de pays où le typhus était endémique. Chez 12 de ces 69 personnes, la fixation du complément avec l'antigène typhique soluble donna un résultat positif. Price et coll. examinèrent 1.708 personnes qui avaient immigré aux États-Unis 25 ans auparavant venant de l'Est et du Sud-Est de l'Europe. Chez 30 0/0, la réaction

(*) Consultant O. M. S. 1961.

©Soc.pathol.
exo

fut positive. Des chiffres comparables se retrouvent dans l'enquête de Murray et coll. Sur 272 personnes immigrées des régions où le typhus était endémique, 51, soit 18 0/0, donnèrent une réaction positive.

De 1942 à 1945, une épidémie de typhus sévit en Égypte. Entre 1951 et 1954, Taylor, Kingston et Farag Rizk examinèrent le sang de 1.300 personnes âgées de moins de 4 ans et au-dessus. 18,2 0/0 donnèrent un résultat positif. Le pourcentage des personnes positives augmentait avec l'âge. Le groupe comprenant les âges de 0 à 9 ans donna 4,5 0/0 de réactions positives, dans le groupe de 30 ans et au-dessus le chiffre s'éleva à 31 0/0.

Nous avons fait, en 1961, une enquête comprenant 1.041 personnes de cinq districts de Basse-Égypte. Nous avons divisé notre statistique en deux parties, une partie comprenant les âges de 0 à 15 ans et une partie les âges au-dessus de 15 ans. L'idée de diriger notre attention sur le groupe de personnes de l'âge de 15 ans et au-dessous était de déterminer le degré avec lequel l'infection se propage en

Enquête sérologique faite en 1961 sur le typhus en Égypte.

Area	Date	Age	Total	Positive	Anti. (*)	Positive (0/0)
Béhéra Village Elfaka	25-1-1961	0-15	79	2	0	2,5
		Above 15	85	16	6	20,3
		Total	164	18	6	11,4
Guiza	Sept. 1960	0-15	405	51	2	12
		Above 15	137	39	0	28
		Total	542	90	2	16,6
Cairo	Sept. 1960	0-15	164	3	0	1,8
		Above 15	29	4	0	13,8
		Total	193	7	0	3,6
Ménofia	Sept. 1960	0-15	34	0	0	0
		Above 15	32	0	0	0
		Total	66	0	0	0
Kaliobia	Sept. 1960	0-15	73	0	0	0
		Above 15	3	1	0	33,3
		Total	76	1	0	1,3

(*) Anticomplémentaires.
Nombre total des sérums examinés : 1.041.

©Soc.pathol.
exo

Égypte en dehors d'une épidémie. Les échantillons de sang ont été collectés au mois de septembre 1960 et au mois de janvier 1961, c'est-à-dire 15 ans après la dernière épidémie. Après la déduction de 8 échantillons de sang anticomplémentaire, le pourcentage positif fut de 11,2 0/0 contre 19,3 0/0 de la statistique de Taylor et coll. pour la Basse-Égypte (205/1.066). Cette différence est hautement significative : $\frac{19,3 - 11,2}{S_d = 1,57} = 5$.

Cette différence est due au fait qu'environ 70 0/0 de personnes de la statistique de Taylor et coll. vivaient pendant l'épidémie de 1942-1945, tandis que ce n'était que 27 0/0 des personnes de notre statistique (286/1.041). Le pourcentage de réactions positives diffère considérablement entre les cinq districts de notre enquête : Béhéra 11,4 0/0, Guiza 16,6 0/0, Le Caire 3,6 0/0, Kaliobia 1,3 0/0, Ménofia 0 0/0. Ménofia est un district au milieu social élevé ; pour le district de Guiza, c'est le contraire. Il y a aussi une grande différence entre les pourcentages de réactions positives chez les enfants des cinq districts : Béhéra 2,5 0/0, Guiza 12 0/0, Le Caire 1,8 0/0, Ménofia et Kaliobia 0 0/0. Les chiffres de notre enquête ne sont pas assez grands pour nous permettre des conclusions importantes. Néanmoins, ils peuvent nous donner une idée du degré de l'endémicité dans différentes régions d'Égypte, vu que la région de Béhéra a été gravement touchée pendant l'épidémie de 1942-1945, la différence entre cette région et celle de Guiza est impressionnante.

Conclusions

Une enquête épidémiologique effectuée en Égypte, au moyen de la fixation du complément avec l'antigène typhique soluble, révéla une grande différence entre le degré d'endémicité dans les différentes régions examinées. De 1.041 personnes examinées, 116 donnèrent une réaction positive (11,4 0/0). Chez les personnes nées après l'épidémie de 1942-1945, le pourcentage de réactions le plus élevé se trouva à Guiza (12 0/0), tandis qu'au Caire, il ne fut que de 1,8 0/0, au village d'Elfaka de 2,5 0/0, à Ménofia et Kaliobia de 0 0/0.

Institut de sérums et vaccins Agouza, Le Caire.

Nous sommes les obligés de J. H. S. Gear, du South-African Institute for Medical Research à Johannesburg, de J. E. Smadel, du National Institute of Health, Bethesda, Md. U. S. A., qui ont bien voulu mettre de l'antigène typhique à notre disposition.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Murray (E. S.), Cohen (S.), Jampol (J.), Oestrock (A.) et Snyder (J. C.). — *New England Jour. Med.*, 1952, **246**, 355-359.

Price (W. H.), Emerson (H.), Nagel (H.), Blumberg (R.) et Talmage (S.). — *Am. Jour. Hyg.*, 1958, **67**, 154-178.

Sigel (M. M.), Weiss (L. B.), Blumberg (N.) et Doane (J. C.). — *Am. Jour. Med. Sci.*, 1952, **223**, 424-432.

Taylor (R. M.), Kingston (I. R.) et Farag Rizk. — *Am. Jour. Trop. Med. and Hyg.*, 1957, **6**, 863-870.

Discussion.

M. Foliguet. — Quels sont les taux de fixation du complément ?

M. Mooser. — Le titre est de 1/1.000. En outre, chez 57 malades, nous avons fait la différenciation entre épidémique et murin et, nous avons trouvé que 15 0/0 étaient murins. — M. Giroud. — Je fais remarquer les taux élevés chez les enfants ayant eu un contact intime avec les buffles dans la campagne autour du Caire.

M. Janssens. — J'ai eu l'occasion d'étudier des fièvres bénignes d'origine inconnue. 50 0/0 restèrent d'origine inconnue et 19 0/0 relevaient des rickettsioses dont 15 0/0 étaient épidémique ou murine, et on trouvait, en outre, de la fièvre Q et de l'ornithose-psittacose. Souvent les maladies infantiles sont bénignes ou passent inaperçues.

M. Schneider. — Il ne faut pas oublier la part importante due aux arbovirus dans les 50 0/0 d'origine inconnue.

M. Nicolau. — Dans notre pays en 1917, nous avons eu une épidémie de typhus épidémique 50 0/0 de la population était malade et parmi les malades, il y avait 50 0/0 de décès, or actuellement, nous assistons à une transformation radicale de cette maladie. De même, pour la psittacose, dans les années 1923 à 1930, c'était une maladie aiguë avec une mortalité de 40 0/0 et nous savions que les perroquets importés d'Amérique du Sud étaient atteints dans une proportion de 50 0/0. Actuellement beaucoup d'immunités sont conférées sans maladie apparente, ou par un petit épisode grippal. Il y a donc bien transformation.

M. Mooser. — C'est une transformation passagère pour le germe et pour l'homme car, en Égypte, des épidémies éclatent avec le typhus tel qu'il était auparavant : l'homme ne doit pas changer, c'est donc le virus qui doit seulement dormir pendant les périodes inter-épidémiques. — M. Giroud. — Lorsque nous avons cultivé sur pou des souches de *Rickettsia prowazeki* isolées de typhus résurgent, on a assisté à la disparition du pouvoir pathogène au cours des passages de pou à pou. Cela correspond à une baisse de virulence mais peut-être serait-il possible aussi d'observer une augmentation de virulence.

©Soc.pathol.
exo

ÉPIDÉMIOLOGIE DES RICKETTSIOSES ET EN PARTICULIER DE LA FIÈVRE DES TRANCHÉES. DONNÉES NOUVELLES

Par F. WEYER

La connaissance du mode de transmission et des sources de la maladie ou des réservoirs d'agents pathogènes constitue la base des recherches et de la compréhension de l'épidémiologie d'une maladie infectieuse.

La propagation dans l'espace et dans le temps de tels réservoirs et, le cas échéant, de vecteurs d'une part, et leur contact avec l'homme d'autre part, représentent les facteurs les plus importants de la situation épidémiologique. Cela est aussi valable pour les rickettsioses humaines.

Je voudrais aujourd'hui parler dès l'abord de l'épidémiologie de la fièvre des tranchées, car je dispose dans ce domaine de quelques observations et expériences personnelles. Je me permettrai toutefois d'exposer brièvement quelques points concernant l'épidémiologie des autres rickettsioses.

La transmission des rickettsioses est bien connue en ce qui concerne ses phases les plus importantes. On ne peut s'attendre à ce que de toutes nouvelles découvertes soient faites dans ce domaine. Il est d'usage de séparer les rickettsioses selon leurs vecteurs. On distingue donc trois groupes : les rickettsioses transmises par les acariens, par les tiques et par les insectes. Cette distinction a l'avantage de considérer l'aspect épidémiologique. Cependant, elle néglige les relations systématiques et antigéniques entre les différents types d'agents.

La rickettsiose vésiculeuse est, par exemple, apparentée à la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et n'a rien à voir avec le tsutsugamushi, bien que ces deux maladies soient transmises par des acariens, acariens ayant un genre de vie tout à fait différent.

Bien que la transmission du tsutsugamushi soit éclaircie, il nous manque encore des détails sur le comportement des rickettsies dans le vecteur. De telles recherches sont rendues difficiles par la petitesse des acariens. On sait qu'en ce qui concerne le tsutsugamushi, la transmission est transovarienne. Mais nous ne savons rien de plus sur la façon dont les ovaires sont atteints et les rickettsies retransmises au stade des nymphes et au stade imago. La vie à ces

©Soc.pathol.
exo

deux stades n'est pas, à la différence de celle des larves, parasitaire ; en conséquence, ils ne peuvent jouer le rôle de vecteur. Des auteurs japonais ont d'ailleurs décrit, au cours des dernières années, nombre d'espèces de *Trombicula* qui peuvent de même transmettre la maladie (1).

Pour la rickettsiose vésiculeuse, le mode de transmission n'est pas connu. On accepte que la transmission s'effectue pendant la succion. On présume également qu'il s'agit d'une transmission transovarienne. Jusqu'à ce jour, les preuves manquent à ce sujet. Puisque le vecteur appartient aux acariens suceurs de sang, parasites à tous les stades, une transmission transovarienne pour la retransmission de l'agent sur un animal à sang chaud n'est pas nécessaire.

Lorsqu'on procède à une classification des rickettsioses selon leurs vecteurs, il est difficile de placer la fièvre Q. On a trouvé beaucoup d'espèces de tiques infectées dans la nature et les tiques peuvent sans aucun doute transmettre la maladie dans la salive ou les déjections, mais l'explication de l'infection des hommes n'est pratiquement constituée que par le contact direct ou par l'inhalation d'agents séchés mêlés à l'air. Les animaux domestiques forment la plus importante source d'infection pour l'homme. Ils excrètent l'agent pathogène avec les déjections, l'urine, le lait, le liquide amniotique, la salive et le mucus nasal. Il reste vivant longtemps particulièrement sous forme sèche. La fièvre Q est l'unique rickettsiose pour laquelle un vecteur est devenu tout à fait superflu. En liaison étroite avec la transmission de la fièvre Q, de nombreuses observations et expériences sur la résistance d'agent ont été réalisées qui ont abouti à des résultats étonnants (5). L'agent peut vivre pendant des mois dans des conditions naturelles même en milieu humide, par exemple dans l'eau stérile : 60 jours, dans le lait : 4 mois, dans le sable : 4 mois, dans le coton : 7-9 mois.

Les recherches de réservoirs pour toutes les rickettsioses chez les animaux à sang chaud ont été complétées au cours des dernières années. En ce qui concerne la fièvre Q, on n'a pas cessé de découvrir de nouveaux réservoirs. Le nombre des hôtes est, dans ce cas, extraordinairement grand. On y inclut également les oiseaux. Les rongeurs en représentent une part importante.

Quant à la grande diffusion et la résistance de l'agent à des influences extérieures, il est remarquable de constater que la maladie ne se produit pas beaucoup plus fréquemment chez l'homme.

Bien que la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses soit depuis longtemps l'objet de recherches fondamentales, on n'a pu isoler que récemment, en Virginie, des souches d'agents chez les souris et les lapins (7). Les grands mammifères que l'on a considérés comme

©Soc.pathol.
exo

réservoirs ne jouent vraisemblablement qu'un rôle de donneurs de sang pour les tiques servant d'agents de diffusion. Les recherches portant sur les réservoirs naturels du typhus à tiques ont été particulièrement couronnées de succès. On ne connaissait jusqu'à présent aucun réservoir pour ces rickettsioses, les tiques transmettrices mises à part. Actuellement sont isolées au Kenya des souches de *R. conori* chez 8 espèces de rongeurs, par exemple *Rattus*, *Arvicanthis*, *Mastomys*, *Otomys*, *Lemniscomys*, *Aethomys*. Les anticorps contre *R. conori* sont trouvés dans 12 espèces (3) (4).

Il en va tout autrement en ce qui concerne les rickettsioses transmises par les insectes et leurs relations.

La situation est claire pour le typhus murin. Les rats et les souris sont les réservoirs, les puces des rats les vecteurs les plus importants. La maladie peut être transmise aux rats par leurs poux et aux hommes par les poux des vêtements. Cela ne se produit qu'exceptionnellement dans de telles conditions. Le typhus murin appartient encore, de même que les rickettsioses transmises par les acariens et les tiques, aux zoonoses. Maladie et agent sont liés aux animaux. L'homme ne représente qu'une étape occasionnelle et en outre biologiquement inutile dans le circuit de l'agent.

En comparaison avec ce qui précède, la fièvre exanthématique et la fièvre des tranchées seules sont des maladies spécifiques de l'homme. Elles peuvent passer directement d'un homme à un autre et se répandre ainsi rapidement sous forme épidémique. Les vecteurs en sont les poux ; toutefois, l'agent de la fièvre exanthématique peut également se multiplier dans les poux d'animaux et les puces. On a admis jusqu'à présent que l'homme constitue le seul réservoir pour cette maladie. Les observations des chercheurs français en Abyssinie laissent apercevoir comme possible, qu'au moins dans certains domaines, des animaux domestiques et des tiques peuvent également constituer un réservoir pour *R. prowazeki* (2) (6). Ces découvertes sont, bien entendu propres à donner un nouvel et important aspect à l'épidémiologie de la fièvre exanthématique.

D'autre part, on a prouvé sans équivoque que l'agent de la fièvre exanthématique *R. prowazeki*, après complète guérison de la maladie, ne disparaît pas toujours du corps humain, mais qu'il peut persister dans certains organes des années et même des décennies sans parvenir aux symptômes de la maladie. L'immunité contre la maladie est en ce cas une prémunition. Si l'équilibre du corps est détruit, les rickettsies peuvent se multiplier manifestement plus fortement et atteindre de nouveau le sang. Il en résulte des rechutes, connues sous le nom de maladie de Brill-Zinsser. De telles rechutes tardives peuvent être à l'origine d'une nouvelle épidémie. Il est ainsi expliqué

©Soc.pathol.
exo

comment la maladie peut subsister en passant par de longues phases interépidémiques.

L'agent de la fièvre des tranchées se distingue clairement des autres rickettsies par plusieurs propriétés ainsi que de *R. prowazeki*. Le seul point commun avec *R. prowazeki* est la transmission par les poux. *R. quintana* ne peut se multiplier probablement que dans les poux de l'homme et non dans les poux d'animaux et dans d'autres insectes. Il s'agit également d'un parasite spécifique de l'homme et de ses poux. Les animaux usuels de laboratoire, souris, rats, cobayes, lapins, etc., ne sont pas sensibles à l'agent. Expérimentalement, on n'est parvenu qu'à une transmission sur les singes *Rhesus* et les cynocéphales.

Une distinction biologique fondamentale avec *R. prowazeki* consiste en ce que *R. quintana* se multiplie extracellulairement dans l'estomac des poux. L'agent n'est donc pas pathogène pour les poux — nouvelle différence avec *R. prowazeki*. Sa durée de vie n'est pas raccourcie et un pou infecté sécrète des rickettsies pendant toute sa vie. Les rickettsies contenues dans les excréments sont très résistantes, dans les conditions naturelles. Elles peuvent vivre au moins 4 mois à la température de la chambre par exemple et au-delà de trois ans à 5° C tandis que la durée de vie de *R. prowazeki* ne peut excéder 38 jours ou, suivant le cas, 200 jours (9).

On ne peut cultiver *R. quintana* et la faire se multiplier que dans un pou vivant et non comme d'autres rickettsies, en culture de tissus, dans le sac vitellin de l'œuf de poule ou dans les poumons des mammifères. De récentes tentatives de chercheurs américains ont cependant montré que l'agent peut être cultivé en milieu nutritif artificiel, à savoir sur gélose au sang (8). Ces recherches ne sont pas encore achevées et je ne voudrais pas aller plus avant dans cette question. Je ne peux que confirmer — par ma propre expérience — que j'ai pu cultiver l'agent même sur le milieu nutritif rapporté. Mais le produit en rickettsies était faible. Les rickettsies se laissaient à nouveau transmettre aux poux à partir du milieu de culture.

Dans une telle situation la question de savoir si *R. quintana* doit être comptée au nombre des rickettsies au sens étroit et la fièvre des tranchées à celui des rickettsioses demeure ouverte. On pourra peut-être y répondre plus aisément lorsque les résultats des nouvelles recherches américaines existeront.

Pour la fièvre des tranchées, il n'y a pas de réservoir animal. Le seul être sensible à sang chaud est l'homme. Nous ne savons malheureusement pas où l'agent demeure et se multiplie dans le corps humain. On ne sait pas si la multiplication se produit seulement extracellulairement dans le sang ou si en outre certaines cellules ou organes sont attaqués dans lesquels la multiplication se produit intra-

©Soc.pathol.
exo

cellulairement. Nous savons seulement que les rickettsies apparaissent passagèrement en grand nombre dans le sang. Il est encore digne de mentionner que la présence de rickettsies dans le sang qui, quand il s'agit de la fièvre exanthématique, dure rarement plus de 2 semaines, peut se maintenir pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Les patients n'ont souvent alors aucun mal. Le cours de la maladie peut s'étendre sur plus d'une année avec, occasionnellement, des arrêts assez courts ou assez longs. Des rechutes peuvent aussi se produire.

Nous devons nous demander comment la fièvre des tranchées peut se maintenir pendant un temps assez long. Sous forme épidémique, la maladie n'est apparue qu'au cours des deux guerres mondiales. Elle n'a eu d'importance pratique qu'à notre époque. La maladie n'avait pas disparu dans l'entre-deux guerres, bien que l'on n'ait pas entendu parler d'elle.

Si l'on considère la durée à l'état latent des agents dans le sang, durée qui ne s'accompagne pas de symptômes cliniques, la pathogénicité manquante pour les poux et la faculté de résistance dans les excréments des poux, il est alors clair que la maladie dans une population, dans laquelle il y a suffisamment de poux pour servir d'agents, peut couver pendant des années sans être remarquée.

Mais les longues phases interépidémiques ne sont pas encore expliquées. Nous avons spécialement considéré les rechutes dans le cas de la fièvre des tranchées au Tropeninstitut de Hamburg parmi lesquelles les rechutes tardives nous ont particulièrement intéressés. Des patients de l'Allemagne tout entière ont été accueillis dans notre hôpital ; ils avaient été atteints de la fièvre des tranchées pendant la guerre ou après la guerre ou croyaient avoir souffert de cette maladie. Ils se plaignaient toutefois des mêmes symptômes. Il en allait également de dédommagements si la maladie pouvait être considérée comme suite de guerre.

Nous devons maintenant décider s'il s'agit d'une conséquence de la fièvre des tranchées ou d'une rechute. Cette décision est difficile : les symptômes cliniques sont — en ce qui concerne cette maladie — si indistincts et si variables que l'on ne peut baser aucun diagnostic sur eux. Il n'existe malheureusement aucune méthode utilisable pour un diagnostic sérologique. Ceci est lié au fait que l'agent ne peut se multiplier de façon intensive que dans l'estomac des poux et que, sur ce milieu nutritif, on ne peut préparer de grandes quantités d'antigène. A l'aide d'un antigène préparé à partir d'excréments de poux, nous avons entrepris quelques expériences non encore achevées et destinées à un diagnostic par la fixation du complément. Les résultats sont jusqu'à présent non satisfaisants. La réaction du sérum d'un patient chez lequel le diagnostic était assuré par la

©Soc.pathol.
exo

constatation de la présence de rickettsies dans le sang a tout d'abord réussi. Quelques semaines après, le même sérum a réagi négativement. Cela parle en faveur de l'hypothèse que, soit l'antigène, soit les anticorps ne sont pas stables dans le sérum. On doit espérer que les essais avec la culture de l'agent sur milieux nutritifs artificiels ouvriront de nouvelles possibilités également pour un diagnostic sérologique.

Nous avons en tout cas employé exclusivement le xénodiagnostic pour nos patients. Cette méthode consiste en ce que le patient doit nourrir des poux sur lui pendant quelque temps, 8-10 jours plus tard, on cherche la présence des rickettsies dans l'estomac et dans les excréments des poux. Dans l'estomac du pou il se produit une très rapide multiplication des rickettsies prises.

Le désavantage de cette méthode consiste en ce que seul un résultat positif pour le diagnostic est utilisable. Si les poux ne contiennent pas de rickettsies, cela ne signifie pas encore que le patient n'a pas la fièvre des tranchées. La teneur en rickettsies du sang est soumise à des fluctuations, même pendant les phases aiguës de la maladie. Par la suite, les rickettsies peuvent disparaître passagèrement du sang ou n'exister qu'en si petite quantité que l'infection des poux dépend d'un accident. Pour cette raison, il est avantageux de nourrir les poux sur le patient le plus longtemps possible. Ceci présente le plus souvent des difficultés.

Entre 1947 et 1961, nous avons utilisé le xénodiagnostic pour 405 patients. Chez 11 patients, on a pu déceler par ce moyen la présence de rickettsies dans le sang et ainsi assurer le diagnostic de la fièvre des tranchées. Par rapport au grand nombre de patients, le pourcentage est faible.

Je voudrais seulement donner quelques détails sur les 4 derniers cas qui, en 1952, 1957, 1960 et 1961 furent examinés. Les premières indispositions dues à la fièvre des tranchées remontaient respectivement chez ces patients à 11, 15, 15 et 19 ans. Avec le secours du test des poux, le niveau des rickettsies dans le sang put être suivi pendant plusieurs semaines. On contrôla le succès du traitement avec de l'achromycine. La teneur en rickettsies dans le sang fut une fois si forte qu'un seul repas de sang avait suffi pour contaminer presque tous les poux. Quelques semaines plus tard, un seul des 70 poux contenait des rickettsies, bien que ces poux aient été nourris 5 jours de suite sur le patient.

Au cours de ces essais, 4 souches furent isolées dont les propriétés purent être étudiées de plus près. Les rickettsies cultivaient dans les poux sans aucune limite (à l'aide d'une inoculation artificielle). Elles ne se multipliaient qu'extracellulairement et vivaient plus longtemps dans les excréments des poux que *R. prowazeki*.

©Soc.pathol.
exo

Des essais renouvelés sur la transmission dans la poche à jaune de l'œuf de poule ou sur les souris n'ont donné que des résultats négatifs. Les souches peuvent être transmises au singe *Rhesus*. Les singes réagirent par de la fièvre et présentèrent des rickettsies dans le sang qui furent constatées par le xénodiagnostic. Les propriétés des rickettsies isolées concordaient — pour tous les points importants — avec celles qui caractérisent *R. quintana*. Toutes les souches se comportaient de la même façon.

Je voudrais passer sur l'importance pratique de ces observations pour le médecin. Seul nous intéresse ici l'aspect épidémiologique. Il est en tout cas sûr que, pour la fièvre des tranchées, de même que pour la fièvre exanthématique, il existe des rechutes tardives qui peuvent se produire après plusieurs décennies.

L'homme est le seul animal à sang chaud qui soit sujet à la fièvre des tranchées ; il constitue le seul réservoir. Les rechutes tardives sont dues à la présence des poux qui peuvent transmettre les agents à d'autres hommes et les répandre. La maladie peut en conséquence réapparaître sous forme épidémique dans des conditions convenables après un long temps mort.

La fièvre des tranchées et la fièvre exanthématique n'ont rien de commun entre elles du point de vue clinique et présentent des symptômes de maladie complètement différents. Ces agents ne présentent également aucune ressemblance dans leur comportement et leurs propriétés biologiques, mais bien plus des différences biologiques importantes et de principe. Il est donc particulièrement intéressant que les deux maladies malgré tout concordent dans leur épidémiologie. Cela est peut-être lié à l'adaptation des agents à la transmission par les poux des vêtements.

Institut de Médecine Tropicale, Hambourg.

Bibliographie

(1) Asanuma (K.) *et al.* — Evidences of *Trombicula scutellaris* to be a vector of scrub typhus in Chiba Prefecture, Japan. *Jap. J. San. Zool.*, 1959, **10**, 232-244.

(2) Giroud (P.). — Au sujet de l'antigène isolé à Addis-Abeba dans le sang de la chèvre et sur tique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 698-699.

(3) Heisch (R. B.). — Rodents as reservoirs of arthropod-borne diseases in Kenya. *East Afr. Med. J.*, 1961, **38**, 256-261.

(4) Grainger (W. E.) et Harvey (A. E. C.). — Feral aspects of rickettsial infections in Kenya. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1962, **56**, 272-286.

(5) Ignatovich (V. F.). — A contribution to the question of the retention of *Rickettsia burneti* on objects of the external environment. *J. Microbiol., Epidemiol. et Immunobiol.*, 1959, **30**, 156-157.

©Soc.pathol.
exo

(6) Reiss-Gutfreund (R. J.). — Nouveaux isolements de *R. prowazeki* à partir d'animaux domestiques et de tiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 284-297.
(7) Shirai (A.) et *al.* — Ecology of Rocky Mountain spotted fever. I. *Rickettsia rickettsii* recovered from a cottontail rabbit from Virginia. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1961, **107**, 211-214.
(8) Vinson (J. W.) et Fuller (H. S.). — Studies on trench fever. I. Propagation of rickettsia-like microorganisms from a patient's blood. *Path. Microbiol.*, 1961, **24**, suppl., 152-166.
(9) Weyer (F.). — Zur Frage der Widerstandsfähigkeit von Rickettsien im Läusekot gegen physikalische Einflüsse, insbesondere gegen Wärme. *Zschr. Tropenmed.*, 1961, **12**, 78-92.

Discussion.

M. Capponi. — Quelle est la différence entre *R. weigli*, *pediculi* et *quintana* ? — M. Weyer. — Ce sont trois souches identiques. — M. Giroud. — Je suis entièrement d'accord pour *weigli* et *quintana*, mais pour *pediculi* ? — M. Weyer. — *R. pediculi* a toujours été isolée de patients bien portants qui nourrissaient des poux, mais qui, en fait, devaient avoir une fièvre des tranchées inapparente. — M. Giroud. — Je crois que M. Mooser a étudié des sérums de sujets atteints de fièvre des tranchées qui neutralisaient les réactions dans la peau du lapin. — M. Mooser. — Je pense qu'il y a une différence entre *R. quintana* et *pediculi*. Les Polonais obtenaient des rickettsies extracellulaires isolées sur poux nourris sur des malades, c'était *R. quintana*, alors que sur des poux nourris sur des hommes bien portants, ils isolaient *R. pediculi*. — Mme Gutfreund. — Ne peut-il pas y avoir de contamination de rickettsies dans des poux d'élevage ? — M. Mooser. — Weigl avait des porteurs sains nourrissant des poux. Cependant, on trouve 40 0/0 de sérums positifs chez des gens bien portants en Pologne, 40 0/0 qui peuvent aussi bien nourrir des poux et leur transmettre la maladie. — Mme Gutfreund. — Ne peut-on pas faire le diagnostic différentiel par l'immunofluorescence ? — M. Weyer. — Je n'en ai pas l'expérience. — Mme Gutfreund. — Ne peut-on pas se servir de l'intestin du pou pour faire un antigène ? — M. Weyer. — Nous en avons fait un et nous avons commencé quelques expériences non encore achevées pour faire un diagnostic à l'aide de la fixation du complément, mais nous avons déjà remarqué que l'antigène ou l'anticorps n'est pas stable dans le sérum. — M. Mooser. — Cet antigène est anti-complémentaire, mais il constitue un bon antigène pour intradermo-réaction. — M. Giroud. — A-t-on essayé la micro-agglutination ? — M. Weyer. — Cette rickettsie est auto-agglutinable. — M. Giroud. — Je crois que la souche qu'utilisait M. Mooser était aussi agglutinable avec

page 646 sur 1353

©Soc.pathol.
exo

n'importe quel sérum. Les essais sur gélose au sang ont donné les mêmes résultats. A-t-on essayé les sérums de ces malades sur *R. prowazeki* ? — M. Weyer. — Oui, mais ils ne sont pas positifs. — M. Giroud. — Pourtant, des sérums considérés comme sérums de fièvre des tranchées étaient positifs sur l'épidémique. — M. Weyer. — Nous avons surtout essayé le sérum du 4e cas cité dans notre communication et au bout d'une semaine il était *R. quintana* positif et *R. prowazeki* négatif.

APERÇU HISTORIQUE DES RECHERCHES SUR L'ÉTIOLOGIE ET L'ÉPIDÉMIOLOGIE DU TYPHUS DES BROUSSAILLES DANS LA POPULATION DES PLANTATIONS DE SUMATRA

Par J. W. WOLFF

Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, je regrette beaucoup de ne pas pouvoir vous présenter d'études personnelles récentes sur le sujet si intéressant des rickettsioses. Néanmoins, j'ai cru qu'un court exposé historique des recherches sur l'épidémiologie et l'étiologie du typhus des broussailles (scrub typhus) faites à Sumatra pendant la première partie de notre siècle, auxquelles j'ai eu l'occasion de participer pendant une certaine époque, pourrait susciter encore un certain intérêt. Surtout, parce qu'un certain nombre des études dont je veux vous parler, ont été publiées en langue néerlandaise.

Au commencement de ce siècle, le paludisme et la fièvre typhoïde étaient très répandus parmi les ouvriers des plantations de tabac et de caoutchouc dans la région orientale de l'île de Sumatra (Indonésie) causant des épidémies sévères. Mais à part ces maladies faciles à diagnostiquer, on y trouvait aussi nombre de fièvres à étiologie encore inconnue. Entre 1902 et 1908, c'étaient Kuenen et Schüffner, en ce temps médecins-chefs des compagnies de tabac, qui de temps à autre, pendant des endémies de fièvre typhoïde dépistaient des cas, dont les symptômes cliniques étaient très proches de ceux de la typhoïde, tandis que les examens de laboratoire (cultures de sang et de selles, réaction sérologique de Widal) restaient entièrement négatifs. De plus, dans les cas mortels de cette maladie, l'autopsie ne révélait pas de lésions caractéristiques de la fièvre typhoïde. Schüffner soupçonnait que cette maladie qui sévissait sous forme de poussées épidémiques limitées à quelques plantations seulement, devait être causée par un agent pathogène différent.

©Soc.pathol.
exo

En décembre 1908, dans une séance de la Société Médicale locale, SCHÜFFNER donnait un premier exposé de ses recherches, basées sur une étude de plus de 650 cas de fièvre typhoïde et des cas de « pseudo-typhus » (pseudo-typhoïde), diagnostiqués entre 1902 et 1908 (1). Pour lui, la preuve définitive que les cas de pseudo-typhoïde constituaient une entité pathogène à étiologie différente, était fournie par une épisode d'épidémiologie bien remarquable. Sur une des six plantations de tabac qui formaient son terrain de recherches, les cas de typhoïde et paratyphoïde à diagnostic de laboratoire positif diminuèrent jusqu'à zéro dans les mois de novembre et décembre 1908, tandis que c'était justement dans ces mois qu'une épidémie de pseudo-typhoïde se développait (fig. 1). En 1909, SCHÜFFNER et Mlle WACHSMUTH ont publié leurs études devenues classiques sur la clinique et l'épidémiologie de cette maladie nouvellement reconnue et dans ce travail on rencontre déjà des indications importantes sur son étiologie possible (2). Les cas se rencontraient exclusivement parmi les ouvriers javanais et chinois qui travaillaient ensemble sur les mêmes sites ruraux, tandis que les habitations de ces ouvriers étaient situées en différents endroits. De plus, les femmes et les enfants de ces ouvriers ne présentaient pas de pseudo-typhoïde. C'est pour cela que les auteurs concluaient que cette maladie ne se propageait pas par contact direct et avancèrent l'hypothèse qu'un acarien vivant dans les champs de travail pouvait être le vecteur possible. Et comme dans beaucoup de cas une « tache noire » était trouvée qui pouvait constituer la porte d'entrée de l'agent, on pensait que cette maladie pouvait être semblable au Kedani (tsutsugamushi), maladie connue au Japon et dont le vecteur était un acarien. Ensuite, SCHÜFFNER a étudié un grand nombre d'arthropodes, recueillis dans les broussailles où les malades avaient travaillé, sans trouver d'indications positives. En 1915, un résumé de ces recherches paraissait dans un journal des Philippines (3).

Après la première guerre mondiale, le successeur de SCHÜFFNER, WALCH, d'abord seul, puis en collaboration avec KEUKENSCHRIJVER, qui était médecin-chef d'une autre compagnie de plantations de caoutchouc, ont continué les recherches sur l'étiologie et l'épidémiologie de la fièvre pseudo-typhoïde en analysant de nouvelles épidémies (4). On trouvait que les infections apparaissaient principalement parmi les ouvriers qui s'occupaient de l'arrachage des plantes secondaires entre les jeunes arbres de caoutchouc ou en préparant les terrains pour une nouvelle culture de tabac (*). WALCH étudiait minutieusement les différentes espèces d'acariens et autres

(*) Dans les régions de plantations de tabac à Sumatra, la récolte était faite seulement une fois par huit années sur les mêmes terrains.

©Soc.pathol.
exo

arthropodes qui existaient dans les lieux d'infection et sur les animaux capturés. Plusieurs espèces d'animaux parmi lesquels des espèces de rats champêtres, des souris et deux espèces d'oiseaux

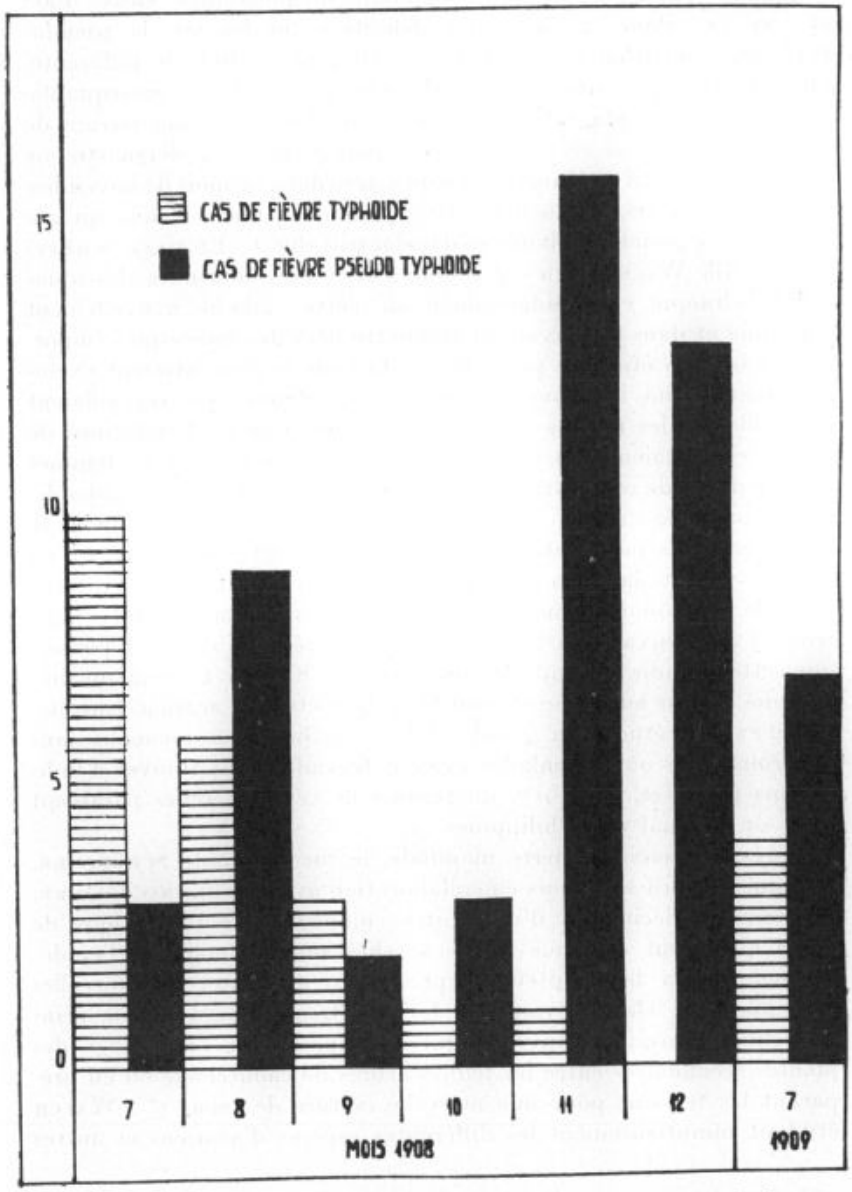


Fig. 1. — Distribution des cas de fièvre typhoïde et de fièvre « pseudo-typhoïde » (typhus des brousailles) dans une plantation de tabac à Sumatra (d'après Schüffner, 1909).

©Soc.pathol.
exo

étaient porteurs d'acariens. Le résultat final de ces belles recherches était que le vecteur principal dans cette région de Sumatra était *Trombicula deliensis* (maintenant nommé *Leptotrombidium nagayo*), un acarien ressemblant au *T. akamushi* Brumpt, vecteur principal du tsutsugamushi au Japon, tandis que *T. schüffneri* fut trouvé plus tard capable aussi de transmettre cette maladie. Walch et Keukenschrijver posaient l'opinion que les rats des champs pourraient constituer le réservoir de virus de la fièvre des broussailles. Ils avaient remarqué que pendant l'intervalle entre les poussées épidémiques, les rats capturés dans les lieux écologiquement favorables, portaient peu de *T. deliensis* parmi tous les acariens se trouvant dans les oreilles de ces rongeurs, tandis que les *T. deliensis* pullulaient en temps d'épidémie (fig. 2). De plus, chez les rongeurs (*Mus concolor* et *Mus rattus diardii*), capturés dans une période d'épidémie, le poids de la rate était nettement plus grand, hypertrophie qu'on trouvait aussi après une infection expérimentale des rats et des souris avec du sang infecté des malades de la fièvre des broussailles. En somme, les auteurs basaient l'hypothèse que *T. deliensis* était le vecteur principal sur les cinq facteurs suivants :

1° la similitude morphologique des stades larvaires et nymphaux de *T. deliensis* et *T. akamushi* ;

2° la grande fréquence relative de *T. deliensis* sur les rats dans les endroits écologiquement favorables pendant la période d'une épidémie de fièvre des broussailles ;

3° le fait que *T. deliensis* était la seule espèce d'acarien trouvée à la fois sur l'homme et sur les rats de champs infectés ;

4° l'observation unique des auteurs d'une escarre noire (« effet primaire ») trouvée sur le corps d'un malade au même endroit où, trois semaines auparavant, on avait dépisté sur cet homme un *T. deliensis* ;

5° les réactions typiques de singes, animaux de laboratoire, qui étaient inoculés avec des suspensions de *T. deliensis* et qui étaient identiques aux réactions de ces animaux après inoculation de sang des cas de la fièvre des broussailles (5).

En 1926, Maasland, dans sa thèse, a traité d'une façon admirable l'ensemble des recherches faites jusqu'à ce temps sur le typhus des broussailles à Sumatra (6).

Enfin, dans la période de 1925 à 1939, quand je travaillais au Laboratoire central de bactériologie et de pathologie à Medan, centre des recherches de laboratoire pour la région orientale de Sumatra, j'ai eu l'occasion, avec mon collègue Kouwenaar, de m'occuper des études de laboratoire sur la fièvre des broussailles et autres rickettsioses, dépistées dans cette région.

©Soc.pathol.
exo

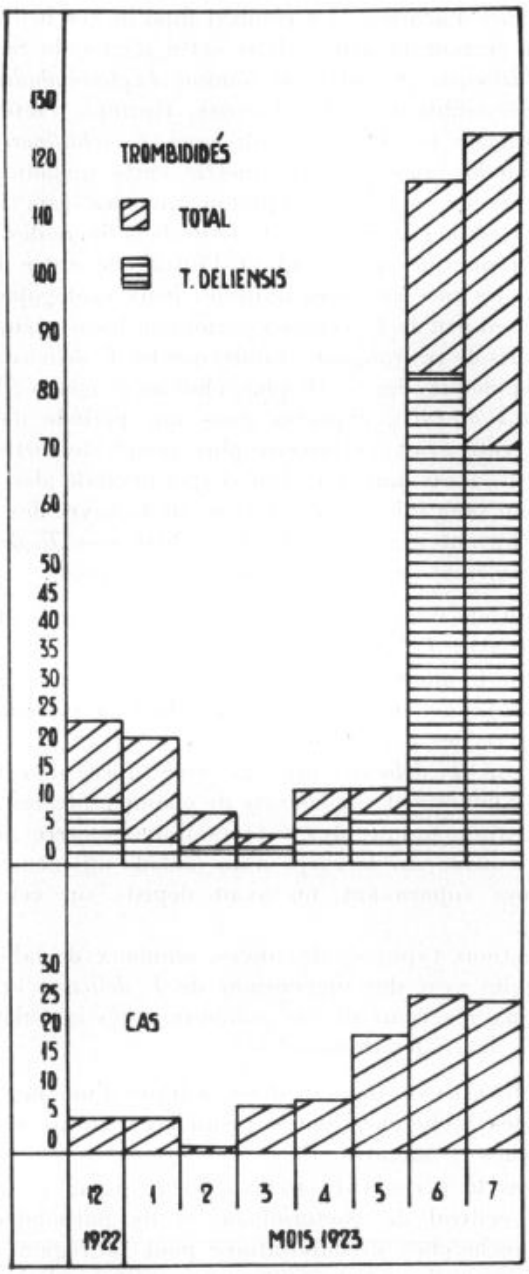


Fig. 2. — Les captures mensuelles des trombididées (*T. deliensis* et autres espèces) en relation avec des cas de typhus des broussailles dans une plantation de caoutchouc à Sumatra (d'après Walch-Keukenschrijver, 1924).

©Soc.pathol.
exo

Depuis 1925, j'avais commencé à exécuter la réaction de Weil-Felix avec les souches Proteus OX19 et OXK sur tous les échantillons de sang de malades fiévreux qui nous étaient envoyés des différents endroits de la région par le service médical des plantations et du Gouvernement. Bientôt, je pouvais confirmer que dans le typhus des broussailles (dénommé aussi « mijtekoorts » ou fièvre acarienne) une réaction positive pour la souche OXK se développait dans la plupart des cas, en ce temps épreuve significative pour le diagnostic de cette maladie (7).

Ensuite Kouwenaar et moi, avons provoqué un grand nombre d'infections expérimentales chez les animaux de laboratoire (8). En résumant les données de ces études, nous avons observé chez des *singes* d'espèces diverses (*Macacus rhesus*, *M. cynomolgus*, etc.) des poussées fébriles, accompagnées d'abord d'une leucopénie, puis d'une lymphocytose. Après inoculation intradermique de matériel virulent, il s'est développé dans plusieurs cas une sorte d'effet primaire, accompagnée d'une hypertrophie des glandes régionales. Chez ces animaux, nous n'avons jamais observé de réaction positive de Weil-Felix. Mais dans une seule infection expérimentale d'un orang-outang le titre pour OXK montait de zéro à 1 : 500. La plupart des singes infectés se trouvaient partiellement immunisés quand plus tard, ils étaient inoculés une seconde fois avec une souche virulente de *R. orientalis*. Mais notre connaissance actuelle des différences antigéniques de plusieurs souches de *R. orientalis* peut expliquer cette constatation.

Chez les *lapins* l'infection se propagea par inoculation intra-testiculaire avec développement d'une orchite interstitielle, caractérisée par une inflammation mononucléaire et une abondance de rickettsies dans les cellules endothéliales. Après inoculation oculaire, nous avons observé un iritis typique avec infiltration de la membrane de Descemet qui contenait des rickettsies.

Chez les *cobayes*, les réactions étaient différentes selon la souche employée. Des poussées de fièvre étaient observées seulement pour 3 des 30 souches employées, commençant après une incubation de 10 jours et durant de 4 à 8 jours. La létalité dans les inoculations avec des souches virulentes était d'environ 50 0/0. Une fois seulement une réaction scrotale a été observée sur plus de 1.000 cobayes infectés.

Les changements pathologiques les plus remarquables observés à l'autopsie des cobayes étaient un fluide péritonéal visqueux abondant avec exsudat de fibrine couvrant la surface des organes abdominaux, des glandes lymphoïdes hémorragiques et hypertrophiées, une rate hypertrophiée (parfois atrophiée dans des cas mortels), hyperémie et hypertrophie des surrénales et une dégénérescence gélatineuse des cellules graisseuses au pôle extérieur du

©Soc.pathol.
exo

testicule. On trouva aussi des infiltrations assez typiques dans le cerveau. Dans les cellules endothéliales, il se trouvait un très grand nombre de rickettsies, surtout dans la *tunica vaginalis*, l'*omentum* et le péritoine.

Une infection inapparente se constitue chez les *rats blancs*, mais on peut provoquer des infections importantes par inoculation de matière cérébrale. Nous avons aussi pu confirmer les études de DINGER à Java qui trouvait les *souris blanches* très sensibles à l'inoculation de rickettsies du scrub typhus. La létalité est d'environ 95 0/0, 10 à 12 jours après l'infection et les symptômes sont pareils à ceux qu'on trouve chez les cobayes.

Enfin nous avons réussi à cultiver les souches de *R. orientalis* sur la membrane allantoïde des œufs embryonnés de poule et plus tard aussi sur celle de canard (9).

En 1939, après mon départ de Sumatra pour Java, KOUWENAAR en collaboration avec ESSEVELD a continué ces études en analysant les réactions d'immunité (prémunition) après les infections expérimentales de cobayes, recherches qui malheureusement furent interrompues par la seconde guerre mondiale (10).

En terminant, Mesdames et Messieurs, je crois que les recherches faites à Sumatra ont beaucoup enrichi nos connaissances sur le typhus des broussailles.

SUMMARY

A historical survey is presented of studies on the etiology and epidemiology of scrub typhus (mite fever) in Sumatra, carried out during the first four decades of this century at the plantation region of the East coast of Sumatra (Indonesia). These studies, started by SCHÜFFNER and continued by WALCH, KEUKENSCHRIJVER, KOUWENAAR and WOLFF, have added to a better understanding of the etiology and epidemiology of rickettsiosis in general.

Institut d'Hygiène Tropicale, Amsterdam.

Coloration rapide des rickettsies (J. W. WOLFF, 1950).
On utilise deux solutions de base : I. Bleu de Stévenel :

A) bleu de méthylène médicinal	1 g.
eau	75 cm³
B) permanganate de potassium	1 g. 5
eau	75 cm³

Les solutions A et B sont faites séparément et mélangées dans une bouteille d'Erlenmeyer. Un dépôt se forme avec décoloration du

©Soc.pathol.
exo

mélange. Puis ce mélange est placé dans un bain-marie à 100° C pendant une demi-heure. Alors le dépôt se dissout et la couleur de la solution se transforme en bleu-violet foncé. Refroidissement et filtration.

II. Une solution d'éosine dans de l'eau à 1 : 1.000.

Il faut faire des préparations très minces, fixées d'abord à l'alcool méthylique.

Coloration : 1. Solution I : 15 secondes. — 2. Laver dans de l'eau ordinaire. — 3. Solution II : 15 secondes. — 4. Laver comme dans 2. — 5. Solution I : 15 secondes. — 6. Laver comme dans 2.

Il faut sécher les frottis en position verticale sans chauffage ou papier filtre.

Les noyaux des leucocytes et monocytes ont une couleur violet foncé pourpré, les noyaux des cellules endothéliales se présentent en couleur violet foncé tandis que le protoplasme est d'un bleu ardoise. Les rickettsies intracellulaires sont violet foncé et contrastent très vivement avec le bleu pâle du protoplasme. Elles sont faciles à différencier des autres inclusions des cellules. Les érythrocytes se colorent en gris bleuâtre, les fils de fibrine sont rosés.

Bibliographie

1. Schüffner (W.). — *Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, 1909, **49**, LXIV.
2. Schüffner (W.) et Wachsmuth (M.). — *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1909, **71**, 1.
3. Schüffner (W.). — *Philipp. J. Science*, 1915, **10**, Sect. B, 345.
4. Walch (E. W.). — *Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, 1922, **62**, 530 ; *Kitasato Arch. exp. Med.*, 1923, **5**, 63 ; *Trans. 5th Congr. F. E. A. T. M.*, 1923, 533 ; *Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, 1924, **64**, 499.
5. Walch (E. W.) et Keukenschrijver (N. C.). — *Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, 1924, **64**, 247.
6. Maasland (J. H.). — De Pseudotyphus en eenige, door Rickettsiën veroorzaakte ziekten. *Thèse Amsterdam*, 1926.
7. Wolff (J. W.). — *Gen. Tijdschr v. Ned. Ind.*, 1931, **71**, 35 et 2901 ; *Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, 1932, **72**, 876 ; *J. Hyg.* (Cambr.), 1931, **31**, 352.

8 *a)* Kouwenaar (W.) et Wolff (J. W.). — *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1932, **76**, 4640 et 4746 ; 1933, **77**, 269 et 367 ; *Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, 1935, **75**, 34 et 117 ; *J. Inf. Dis.*, 1934, **55**, 315 ; *Zentr. Bakt. I. Orig.*, 1936, **135**, 427 ; *Proc. 6th Pacific Congr.*, 1939, **5**, 1942, 633.

8 *b)* Wolff (J. W.) et Kouwenaar (W.). — *Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, 1934, **74**, 1608 et 1659 ; 1935, **75**, 805 ; 1036, **76**, 292.

8 *c)* Kouwenaar (W.). — *Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, 1940, **80**, 1119 ; 1941, **81**, 41.

©Soc.pathol.
exo

9. Wolff (J. W.). — *Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, 1938, **78**, 2930.
10. Kouwenaar (W.) et Esseveld (H.). — *Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, 1941, **81**, 1203 ; *Doc. neerl. indon. Morbis Trop.*, 1949, **1**, 34.
11. Wolff (J. W.). — *Doc. neerl. indon. Morbis Trop.*, 1950, **2**, 327.

Discussion.

P. Giroud. — Je me permets de faire remarquer combien la morphologie de *R. orientalis* est proche de celle des pasteurelles. — J. W. Wolff. — Oui, mais on n'a jamais obtenu de culture sur les milieux bactériologiques.

H. S. Fuller. — Immunofluorescence vis-à-vis du typhus des broussailles. The use of immunofluorescence for the serological diagnosis of scrub typhus has been reported recently by Bozeman and Elisberg (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, March 1963, *112*, No. 3, 568-573). These workers recognized the need for a rapid reliable diagnostic test, in view of the serious deficiences in each of the three currently available methodes (Weil-Felix Reaction, Complement Fixation Test, and Strain Isolation). Sera collected in Malaya during the illness and convalescence of 15 scrub typhus patients were tested; diagnosis had been established in each case by the recovery of a strain of *R. tsutsugamushi*. Only 6 of the patients exhibited significant rises in *Proteus* OXK agglutinins. However, by indirect immunofluorescence, using the Karp and Gilliam strains of *R. tsutsugamushi* as antigens, specific antibody was demonstrated regularly in sera collected after the 7th day of illness. Moreover, in several instances, low levels of antibody (1: 10 and 1: 40) were found in sera taken prior to the 7th day. The titers increased toward the end of the second week and reached a maximum during the 3rd and 4th weeks. Non-specific reactions did not occur when the scrub typhus sera were exposed to antigens of other species of *Rickettsia*. There was no reaction between smears of *R. tsutsugamushi* and sera from other rickettsial infections or with sera from patients with *Proteus* OXK agglutinins of non-rickettsial origin, with the exception of minimal fluorescence with the Gilliam strain tested against a 1: 10 dilution of serum from a Puerto Rican case of leptospirosis. Thus, the use of indirect immunofluorescence offers promise of providing a method for specific recognition of scrub typhus with a degree of facility and accuracy not heretofore available. The possibility of using the technique for the detection of antibody indicative of past infection with *R. tsutsugamushi* is currently under active investigation.

©Soc.pathol.
exo

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA FIÈVRE Q EN ITALIE

Par G. PENSO

La fièvre Q a été signalée la première fois en Italie par Robbins (1945) qui l'observa, de novembre 1944 à juin 1945, chez des militaires américains en Toscane.

Après ces premières observations, la maladie fut signalée (Robbins et Ragan, 1946 ; Robbins, Gauld et Warner, 1946) non seulement parmi les militaires dans diverses régions de la péninsule (Toscane, Vénétie, Pouilles), mais aussi parmi la population civile. Les médecins militaires américains eux-mêmes avaient en effet constaté que dans les zones où l'on diagnostiquait des cas de fièvre Q parmi les militaires, on avait aussi des sérodiagnostics positifs parmi la population civile des mêmes localités.

Après la fin de la guerre et le départ des armées belligérantes, on ne parla plus de fièvre Q en Italie pendant quelques années. Ce ne fut qu'en 1947, exactement en décembre, qu'éclata à Florence (Terzani, 1949 et 1950) une épidémie de « pneumonie atypique », reconnue comme fièvre Q, épidémie qui dura jusqu'en mai 1948 et qui se renouvela dans la même localité au mois de mai suivant.

Ce premier épisode épidémique précéda une plus vaste épidémie de fièvre Q qui frappa tout le territoire italien, des Alpes à la Sicile, épidémie qui dura jusqu'en 1952.

Pendant ces quatre années, on signala des foyers épidémiques un peu partout : d'abord dans différentes localités du Latium (Giunchi, 1949), puis en Sicile où l'on constata des foyers endémiques dans presque toutes les régions de cette île (Meldolesi, 1950), entre autres une épidémie qui éclata au bagne d'Augusta où il y eut 110 cas. Même dans la petite île de Lipari, on enregistra une épidémie de 162 cas (Lopes, 1950 et 1951) ; ensuite ce fut le tour de la Vénétie, de l'Émilie, de la Toscane et bientôt de l'Italie entière (Bevere, 1952). La région la plus atteinte fut sans aucun doute celle des Marches.

De l'hiver 1949 au printemps 1951 — donc en deux ans — d'après certains calculs faits dans mon laboratoire (Babudieri, 1952), on estima qu'il y eût en Italie 20.000 cas de fièvre Q.

Pendant l'été 1951, l'endémie de fièvre Q en Italie commença à diminuer. Les foyers épidémiques devinrent de plus en plus rares pour finir par s'éteindre dans le temps et dans l'espace.

Un épisode d'une certaine importance fut de nouveau signalé en 1954 à Sanguinetto, petite commune située dans la Vénétie, près de Vérone, où (Migliarese, Malesani et Alberani, 1954) furent observés 130 cas de fièvre Q.

©Soc.pathol.
exo

Puis les foyers s'éteignirent et il ne resta plus que de rares cas isolés çà et là en Italie, avec quelques épisodes plus remarquables, comme celui des cinq pâtres d'un même troupeau de l'Émilie qui furent atteints de fièvre Q en 1961 ou comme les petits foyers persistant encore dans le Val Venosta (Babudieri, 1962).

Sur la carte géographique n° 1 j'ai indiqué, dans les différentes régions, les foyers épidémiques et les cas sporadiques signalés jusqu'en 1952, de sorte que l'observateur remarque aussitôt qu'il y a une dizaine d'années la fièvre Q s'étendait comme un tapis sur toute la péninsule.



Fig. 1.

©Soc.pathol.
exo

La seconde carte, elle, indique la diffusion actuelle de la fièvre Q en Italie, diffusion pratiquement nulle et limitée à de rares cas sporadiques.



Fig. 2.

Avant de discuter les raisons de cet aspect épidémiologique de la fièvre Q en Italie, je crois qu'il serait utile — puisqu'il s'agit d'une zoonose — de considérer d'abord la maladie chez le bétail.

C'est surtout pendant la période du maximum de recrudescence

©Soc.pathol.
exo

de la fièvre Q chez l'homme et, plus exactement de 1949 à 1952, que l'on a des renseignements d'une certaine importance sur l'infection du bétail par *Coxiella burneti*.

Des recherches sérologiques furent faites sur différents types d'animaux domestiques dans toutes les régions d'Italie ; on remarqua ainsi qu'ovins, bovins, porcins, équins, chiens et oiseaux, en particulier les pigeons, présentaient très fréquemment un séro-diagnostic fortement positif et chez beaucoup d'animaux on a pu même isoler la *Coxiella*.

C'est surtout chez les ovins et les caprins que l'on a eu la plus grande fréquence de séro-diagnostics positifs ; viennent ensuite les bovins, les porcins et, en dernier lieu, les équins. Les recherches sur les chiens furent moins nombreuses, mais également significatives ; par exemple, sur 158 chiens des bergers de l'Émilie que GIUNCHI examina en 1949, une cinquantaine étaient infectés par la *Coxiella*, ce qui équivaut à 32 0/0.

Les recherches sur les animaux sauvages sont plus nombreuses et comprennent des recherches sérologiques faites en 1951 sur les lièvres de la Toscane (SIMONDI et coll., 1951) et sur les rats en Sicile (MIRRI, 1950). Les résultats de ces recherches ont tous été négatifs.

Dans la carte nº 3, on voit la diffusion en Italie, jusqu'en 1953, de l'infection des animaux domestiques par *C. burneti*.

Je ne publie pas une carte montrant l'état actuel de la situation, car, pratiquement, le cheptel italien peut être considéré aujourd'hui comme indemne de *C. burneti*.

Il existait donc pendant la période épidémique de la fièvre Q une diffusion analogue de la maladie parmi les hommes et les animaux, dans les diverses régions d'Italie.

Et maintenant, cherchons à tirer quelques données positives de l'examen des faits que je viens d'exposer.

Avant tout, nous devons constater que la fièvre Q en Italie a fait officiellement son apparition à la fin du dernier conflit mondial alors que — comme nous l'avons déjà vu — l'épidémie frappa de nombreux détachements militaires alliés et, en même temps, certains centres ruraux italiens (période 1944-1945).

Il y eut ensuite une période de rémission, puis une nouvelle recrudescence de l'épidémie en Toscane d'où elle se propagea d'une manière endémique sur tout le territoire national (période 1948-1952).

Puis il se produisit une rapide rémission avec encore quelques petits foyers (période 1952-1954), ensuite une absence d'épidémie avec simple diffusion de cas sporadiques éparpillés çà et là sur le territoire italien (période 1954-1963).

Devons-nous penser qu'avant l'année 1945 la fièvre Q n'existait vraiment pas en Italie ou qu'elle avait échappé au diagnostic des

©Soc.pathol.
exo



Fig. 3.

médecins italiens ? En d'autres termes, devons-nous croire que cette maladie a été introduite en Italie par les armées alliées, ou tout au moins, par les troupes allemandes, étant donné que, parmi celles qui étaient dans les Balkans, on avait signalé de 1941 à 1943 (Weiler, Hirt et Bauer, Dennig, Imhaeuser) des cas d'une certaine maladie appelée « Balkangrippe », maladie reconnue plus tard (Herzberg, 1947) comme étant la fièvre Q ?

©Soc.pathol.
exo

On ne peut l'affirmer ; mais je crois que, probablement, il existait déjà en Italie des cas sporadiques de cette maladie sous forme de pneumonies plus ou moins atypiques, mais jamais sous forme épidémique, car s'il en avait été ainsi, les autorités sanitaires auraient su immédiatement qu'il existait des foyers d'une certaine importance et d'une certaine étendue, même s'ils étaient dus à une maladie au diagnostic douteux ou à une maladie avec diagnostic erroné.

Cela ne s'est jamais vérifié et l'étude des données épidémiologiques passées ne nous autorise pas à le supposer.

La fièvre Q est donc arrivée à l'improviste en Italie avec les troupes alliées et c'est alors qu'ont éclaté des foyers épidémiques.

Après le départ des troupes d'occupation, la maladie a diminué d'intensité, mais une nouvelle épidémie éclata d'une façon inattendue et bien plus grave quelques années plus tard, pour finir par des cas sporadiques comme autrefois et par la disparition totale de tout foyer épidémique.

Si nous devions tracer le graphique de ce phénomène, nous aurions une courbe avec deux pointes ; comment expliquer la raison de ces deux poussées successives de l'épidémie ?

L'épidémiologie de la fièvre Q est étroitement liée à la présence de bétail infecté : ce sont les troupeaux malades qui introduisent l'infection dans le milieu humain ; combien de foyers épidémiques ont trouvé le *primum movens* chez un troupeau de passage ou dans la mise bas d'un animal infecté ? La littérature italienne — comme celle du monde entier — en rapporte à foison.

Qu'arriva-t-il donc en Italie entre l'année 1943 et l'année 1945 et successivement de 1948 à 1952 ?

En 1943, les Alliés débarquèrent en Sicile, ensuite à Salerne, puis à Anzio. En même temps, ils importèrent des troupeaux de bestiaux vivants pour l'approvisionnement des armées et de la population civile.

Je me rappelle que des troupeaux entiers de chèvres suivaient les troupes marocaines qui remontaient lentement toute la péninsule ! Et c'était des chèvres en provenance du Nord de l'Afrique, donc de zones infectées.

Évidemment, ce furent ces animaux qui introduisirent la *Coxiella* en Italie et qui furent à l'origine de l'épidémie de 1943-1945 parmi les militaires alliés et la population civile.

Après le départ des armées alliées, la maladie diminua. Par suite de la guerre, l'Italie resta entre autres sans troupeaux, sans bestiaux. Il fallut tout recommencer. Et le « miracle italien » comprit aussi la reconstitution du patrimoine zootechnique national.

A partir de 1947, ovins, caprins, bovins, porcins et équins furent importés de toutes les parties du monde. Les troupeaux commencèrent

©Soc.pathol.
exo

de nouveau à repeupler les plaines et les montagnes ; mais avec eux revint aussi la fièvre Q qui éclata dans toutes les régions d'Italie, toutefois avec plus d'intensité et d'extension dans les provinces — comme les Marches — où le mouvement du bétail importé avait été plus important.

L'endémie dura cette fois-là trois ou quatre années ; puis elle s'affaiblit pour finir, pratiquement, par disparaître.

Comment interpréter ce phénomène ?

Je crois que, pour expliquer le cours particulier de l'épidémie de fièvre Q en Italie, il faut se reporter à quelques principes généraux qui règlent la diffusion des rickettsioses parmi les animaux et parmi les hommes.

Les rickettsioses, en général, passent d'un individu à l'autre selon un mode de propagation bien établi : animal infecté → hôte intermédiaire → animal sain.

La fièvre Q est la seule rickettsiose qui fait exception à cette règle. Elle peut se transmettre directement d'un animal ou d'un homme infecté à un animal ou à un homme sain ; c'est la raison pour laquelle son agent étiologique a été éliminé du genre *Rickettsia* pour être inclus dans le genre *Coxiella*.

Mais cette possibilité de transmission n'est pas un fait absolu : les *Coxiella* peuvent bien passer directement de vertébré à vertébré, mais elles sont aussi capables de passer par l'intermédiaire d'un hôte, de s'y multiplier et de transmettre ensuite, par la piqûre de cet hôte intermédiaire, la maladie à des animaux sains.

En Italie par exemple, des recherches ont été faites à ce sujet par Mariani et Mombelloni (1951) qui ont réussi à transmettre la *C. burneti* de bovins infectés à des cobayes sains, en faisant piquer ces derniers par les tiques *(Hyalomma savignyi)* prises sur les premiers ; Mantovani et Benazzi (1951), puis Caporale (1952) ont aussi démontré que le *R. sanguineus* pouvait transmettre les *Coxiella* des chiens aux brebis.

La *C. burneti* ne fait donc pas une exception absolue à la règle biologique générale de toutes les rickettsies : elle aussi est capable d'avoir un hôte intermédiaire. Mais ce n'est pas une nécessité absolue pour la transmission de la maladie, car les *Coxiella* sont capables de survivre dans le milieu extérieur après y avoir été apportées par les urines, les selles, les crachats, le lait, les sécrétions génitales ou le placenta ; elles sont capables même de résister à la dessiccation et de survivre dans l'air avec la poussière. D'où la possibilité d'infections directes par inhalation : combien de cas de « pneumonies atypiques » contractées au passage d'un troupeau infecté ? ou d'infections parmi ceux qui ont assisté à la mise bas d'un animal malade — le premier cas de la grande épidémie des Marches s'est tout juste

©Soc. pathol. exo

vérifié chez un vétérinaire — ? ou encore parmi ceux qui manipulent les peaux d'animaux — l'épidémie dans une tannerie de Varese en est la preuve (Monaci et Nuvolari, 1953) — ? ou parmi ceux qui ont assisté à l'autopsie d'un homme mort de fièvre Q, comme, par exemple, les 16 cas signalés par Terzani (1951) parmi 17 personnes ayant assisté à une autopsie ? ou parmi ceux qui assistent les malades — il y a eu 17 cas décrits par Giunchi (1952 *a*) parmi le personnel et les médecins d'un hôpital où l'on pratiquait la pyrétothérapie avec la *Coxiella burneti* — ?

Il y a aussi la possibilité de s'infecter directement par ingestion de matières infectées, comme c'est le cas des chiens de berger qui mangent le placenta d'animaux malades (Caporale, 1952) ou de personnes qui boivent du lait contaminé (Beck et coll., 1949).

Quelle est l'évolution de ces infections directes d'animal à animal ou d'homme à homme ? Elles tendent — avec le temps — à perdre de leur virulence : après une première flambée, parfois impressionnante, le foyer diminue d'intensité pour finir par s'éteindre.

Si l'on suit, à travers plusieurs années, l'évolution immunologique d'un troupeau à l'origine infecté, on verra que le pourcentage d'animaux ayant un séro-diagnostic positif est au début très élevé, mais qu'il va toujours en diminuant pour se réduire à zéro.

Naturellement, les brebis d'un troupeau observé pendant plus de dix ans changent, mais on peut considérer le troupeau dans son ensemble comme une entité continue qui a gardé au cours des années, les conditions les plus favorables pour une réinfection en chaîne.

Là où existent de vieux animaux, comme dans certaines écuries de bovins autrefois infectées, on peut observer d'une part que les réactions de déviation du complément, qui révèlent des infections récentes donnent un résultat négatif et d'autre part que les réactions de micro-agglutination qui révèlent d'anciennes infections donnent un résultat positif.

Donc, en Italie, les infections par *C. burneti* tendent constamment à diminuer et il n'en reste plus que quelques cas sporadiques, çà et là.

Comment expliquer tout cela ?

Un travail expérimental intéressant de Gallo (1952) pourrait peut-être répondre à cette question. Gallo, en effet, a observé que des cobayes, auxquels on a inoculé une souche de *C. burneti*, sont sujets à des symptômes d'une certaine gravité (fièvre, amaigrissement, splénomégalie). Au cours de passages successifs de la souche de cobaye à cobaye, l'ensemble de ces symptômes persiste dans les deux ou trois premiers passages, diminue dans les passages suivants, pour disparaître complètement vers le 10e ou le 12e passage.

©Soc.pathol.
exo

Ces observations pourraient signifier que, sans l'intervention d'un hôte intermédiaire, *C. burneti* — chez les mammifères — perd spontanément sa virulence au cours de passages successifs d'animal à animal, pour finir par ne plus être pathogène.

Ce n'est pas un phénomène biologique extraordinaire étranger à la règle générale : les piroplasmes, par exemple, se comportent de la même façon.

Évidemment, ce n'est ni l'homme ni les animaux domestiques qui constituent la véritable source des *Coxiella* ; celles-ci se logent plutôt chez des animaux sauvages, comme l'ont démontré les travaux de différents auteurs : chez le rat australien par exemple (Derrick et Smith, 1940) chez le lapin de garenne (Blanc et Bruneau, 1953), chez les rongeurs sauvages du Maroc (Blanc et Bruneau, 1956), chez le porc-épic d'Amérique (Parker et coll., 1949), chez le moineau d'Asie (Zhmaeva et coll., 1955) et ainsi de suite. Chez ces animaux, l'infection est propagée de l'un à l'autre par un hôte intermédiaire : par *Haemophysalis humerosa* pour le rat australien ; par *Hyalomma excavatum* pour le lapin de garenne ; par *Dermanyssus passerinus* pour le moineau d'Asie et ainsi de suite.

En Italie, on a cherché, mais on n'a jamais trouvé, des animaux sauvages réservoirs de rickettsies, sauf quelques oiseaux migrateurs. Les conditions nécessaires pour le maintien autochtone de l'infection font donc défaut.

C'est seulement à l'occasion de grandes importations d'animaux domestiques infectés que la maladie a pu être transmise directement à d'autres animaux et même à l'homme; mais le réservoir manquant, et la *Coxiella* ne pouvant pas reprendre de virulence par le passage chez un hôte intermédiaire, la maladie en Italie s'est peu à peu atténuée et a disparu.

Les cas sporadiques que l'on rencontre encore çà et là en Italie sont probablement dus ou aux nouvelles importations désormais limitées de bétail de l'étranger, ou aux importations de peaux ou d'autres matières infectées (les cas sporadiques se rencontrent surtout chez le personnel des abattoirs ou des tanneries), ou aux oiseaux, en particulier aux pigeons, comme il a été prouvé, en 1958, dans un cas de fièvre Q diagnostiqué à Brindisi (Stagira).

Tel est le tableau épidémiologique de la fièvre Q en Italie, depuis une vingtaine d'années, tableau établi en particulier grâce aux travaux accomplis dans mon Laboratoire de Microbiologie, surtout par Babudieri, à l'Institut Supérieur de la Santé.

Institut Supérieur de la Santé,
Laboratoire de Microbiologie, Rome.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Babudieri (B.). — La febbre Q o rickettiosi burneti. *Giorn. Mal. Inf. e Paras.*, 1954, **6**, 448.

Babudieri (B.). — Luci ed ombre sull'epidemiologia della febbre Q. *Terapia*, 1962, **47**, 99.

Beck (M. D.), Bell (J. A.), Shaw (E. W.) et Huebner (R. J.). — Q fever studies in Southern California. II. An epidemiological study of 300 cases. *Public Health Repts*, 1949, **65**, 88.

Bevere (L.). — Dati sulla epidemiologia della febbre Q nell'uomo in Italia. *Ann. San. Pubbl.*, 1952, **13**, 75.

Blanc (G.) et Bruneau (J.). — Entretien dans la nature de *Coxiella burneti* par l'association du lapin de garenne *Oryctolagus cuniculus* (L.) et de la tique *Hyalomme excavatum* C. L. K. *C. R. S. B.*, 1953, **237**, 582.

Blanc (G.) et Bruneau (J.). — Isolement du virus de « Q fever » de deux rongeurs sauvages provenant de la forêt de Nefifik (Maroc). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1956, **49**, 431.

Caporale (G.). — Epidemiologia ed epizoologia della febbre Q in Abruzzo e Piceno. *Ann. San. Publ.*, 1952, **13**, 71.

Dennig (H.). — Ueber eine eigenartige Grippe-Epidemie auf dem Balkan. *Wien. med. Wochschr.*, 1942, **92**, 335.

Derrick (E. H.) et Smith (D. J. W.). — Studies in the epidemiology of Q fever. 2. The isolation of three strains of *Rickettsia burneti* from the bandicoot *Isodon torosus*. *Australian J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1940, **18**, 99.

Gallo (C.). — Attenuazione della *Coxiella burneti* nei passaggi seriali nelle cavie. *Ann. San. Pubbl.*, 1952, **13**, 92.

Giunchi (G.). — Il problema della febbre Q in Italia. Osservazione di una epidemia di febbre Q tra la popolazione italiana. *Rec. Prog. Ped.*, 1949, **7**, 139.

Giunchi (G.). — Epidemiologia della febbre Q nel Lazio. *Ann. San. Pubbl.*, 1952, **13**, 68.

Giunchi (G.). — Il problema della transmissione interumana della febbre Q. *Ann. San. Pubbl.*, 1952 *a*, **13**, 85.

Herzberg (K.). — Epidemische Bronchopneumonie des Menschen, Kultur und Darstellung des Erregers. *Zentr. Bakt. Parasistenk.* Abt. I. Orig., 1947, **152**, 1100.

Hirt et Bauer. — Beobachtungen bei gehäuften Grippenbronchopneumonien die bei deutschen Truppenteilen in Serbien auftraten. *Deut. militärärzt. Ztschr.*, 1941, **6**, 628.

Imhaenser (K.). — Ueber das Auftreten von Bronchopneumonien im Suedostraum. *Z. klin. Med.*, 1943, **142**, 486.

Lopes (A.). — La febbre Q nelle Isole Eolie. *Notiziario Amm. Sanit.*, 1950, **3**, 126.

Lopes (A.). — La febbre Q nelle Isole Eolie. Studio epidemiologico. *Ann. San. Pubbl.*, 1951, **12**, 1891.

Mantovani (A.) et Benazzi (P.). — L'isolamento della *Coxiella burneti* dal cane naturalmente infetto mediante la zecca *Rhipicephalus sanguineus*. *Atti. Soc. it. sci. vet.*, 1951, **5**, 363.

©Soc.pathol.
exo

Mariani (G.) et Mombelloni (P.). — Comunic. *Soc. Med. Chir. Bresciana*, 1951, **13**, 4.

Meldolesi (G.). — Sulla rickettsiosi burneti (febbre Q). *Boll. Soc. it. biol.* sp., 1950, **26**, 13.

Migliarese-Malesani (S.) et Alberano (A.). — Episodio di febbre Q a Sanguinetto. *Giorn. Mal. Inf. e Paras.*, 1954, **6**, 133.

Mirri (A.). — La febbre Q negli animali in Sicilia e la diagnosi allergica della febbre Q negli animali. *Ann. San. Pubbl.*, 1950, **11**, 917.

Monaci (V.) et Nuvolone (U.). — Sulla frequenza di anticorpi contro *R. burnetii* negli animali da macello e negli animali da latte. *Boll. Ist. Sierot. milanese*, 1953, **32**, 62.

Parker (R. R.), Bell (E. J.) et Stoermer (H. G.). — Q fever. A brief survey of the problem. *J. Ann. Vet. Med. Assoc.*, 1949, **114**, 55.

Robbins (F. C.). — Preliminary report concerning a richettsiol agent presumably isolated from cases of « atypical pneumonia » in Italy. *Report to the Commanding Officier*, 15th Medical General Laboratory, 11 août 1945.

Robbins (F. C.) et Rogan (C. A.). — Q fever in the Mediterranean area : report of its occurrence in allied troops. I. Clinical features of the disease. *Am. J. Hyg.*, 1946, **44**, 6.

Robbins (F. C.), Gauld (R. L.) et Warner (F. B.). — Q fever in the. Mediterranean area : report of its occurrence in allied troops. II. *Epidemiology. Am. J. Hyg.*, 1946, **44**, 3.

Simondi (V.), Davoli (R.) et Signorini (L. T.). — Un episodio di febbre Q a Castello (Firenze). *Ann. San. Pubbl.*, 1951, **12**, 31.

Stagira (A.). — Un caso di febbre Q in provincia di Brindisi. *Giorn. Med. Inf. Par.*, 1958, **5**, 427.

Terzani (A.). — Considerazioni cliniche sulla febbre Q in base all'esperienza personale dei primi casi dal 1948 ad oggi. *Sett. Med.*, 1950, **24**, 622.

Terzani (A.). — I quadri clinici della polmonite atipica di recente osservata a Firenze. *Minerva Medica*, 1949, **40**, 18.

Terzani (A.). — Attualità del problema clinico della febbre Q. *Boll. Mem. Soc. Tosco-Umbro-Emil. Med. Int.*, 1951, **1**, 120.

Weiler (E.). — Erfahrungen bei der Grippe-und Grippe-pneumonie-behandlung in einem Feldlazarett. *Deut. Militärärztl. Ztschr.*, 1941, **6**, 631.

Zhmaeva (Z. M.), Pchelkina (A. A.), Miohchenko (N. K.) et Karulin (B. E.). — Epidemiologicheskoe znachemé ektoparazitov ptits v prirodnom ochage likhoradhi ku na inge srednei Azii. *Doklady Akad. Nauk SSSR*, 1955, **101**, 387.

Discussion.

M. Mooser. — La Suisse étant neutre n'a pas connu d'invasion. Néanmoins, nous avons eu de petites poussées de fièvre Q. On a fait le diagnostic d'infection à *R. burneti* pour des cas de pneumonies atypiques après avoir eu connaissance des publications américaines. — M. Penso. — En Suisse, vous n'avez pas eu d'épidémie, vous

©Soc.pathol.
exo

n'avez pas eu 20.000 cas comme en Italie. — M. Mooser. — La Suisse est petite et nous avons de petites épidémies. — M. Penso. — Notre étude a été faite sur des milliers de sérums. A l'heure actuelle nous avons des réactions positives au cours de pneumonies atypiques, mais ce sont des cas sporadiques, alors qu'en 1943 et en 1952, nous avons eu de véritables épidémies. Je prendrai le cas de Lipari où en 1952, après l'importation d'un troupeau de chèvres, on a eu subitement 160 cas sur 1.000 habitants. Actuellement, il n'y a presque plus de bétail importé, mais nous importons encore des peaux qui nous déclenchent des cas sporadiques localisés aux tanneries. Des cas sporadiques, il y en a toujours eu et il y en a toujours, mais il n'y a pas de ces grandes flambées épidémiques. Nous avons d'ailleurs fait des enquêtes pour déterminer si, en Italie, il y avait des animaux sauvages porteurs de *Rickettsia burneti*, aucun n'a été trouvé infecté sauf les pigeons. — M. Brumpt. — En Grèce, la fièvre Q est endémique. En 1940, il y a eu des troupes australiennes, puis ce furent des troupes allemandes et toutes ces Armées, ont souffert de cette affection, ou du moins, de pneumonie résistant aux sulfamides ou à la pénicilline. — M. Giroud. — Je raconterai le cas d'un bateau transportant des hommes et des caprins : on y a observé pendant la traversée une épidémie de fièvre Q. Aux Kerguelen, des moutons importés de Madagascar y ont apporté la fièvre Q. — M. Melnotte. — Je me souviens d'une épidémie à Zürich ayant touché les ouvriers d'une entreprise qui avaient aidé à sortir une machine d'un emballage de paille, cette machine provenait des U. S. A. — M. Mooser. — L'importation est possible, mais il y a aussi les cas d'origine locale. — M. Pinto. — Je félicite M. Penso pour son rapport et je demande si l'on a observé en Italie des cas de fièvre Q d'évolution chronique ou des cas atypiques. — M. Gévaudan. — Il faut observer qu'il existe des contrées forestières où l'on peut mettre en évidence un microbisme assez intense parmi les rongeurs et leurs arthropodes, sans que les promeneurs qui y viennent nombreux n'en soient cliniquement affectés. Je cite le cas de la forêt de Nefifik, lieu de promenade des Casablancais, étudié par G. Blanc.

Au contraire, les bouleversements démographiques résultant des opérations de guerre entraînent des contacts inaccoutumés des soldats et des animaux permettant ainsi à un microbisme résiduel de progresser jusqu'au point d'explosion épidémique chez les sujets humains sensibles.

Dans le premier cas, il s'agit d'un état d'équilibre lentement et naturellement établi entre l'agent pathogène et la population.

©Soc.pathol.
exo

Dans le deuxième cas, c'est la rupture brusque de cet équilibre, soit par l'apport de souches virulentes, soit par l'apport d'un grand nombre de sujets sensibles. — M. Bernard. — L'Afrique du Nord a constitué pour nous, un réservoir de fièvre Q, dont l'existence auparavant était inapparente ; dans la population civile, on ne connaissait pas de cas, cependant, lorsque des militaires y sont arrivés en grand nombre (500.000) vivant dans des conditions différentes, souvent entassés dans des fermes et leurs dépendances, nous avons assisté à des épidémies.

En 1956, à Batna, nous avons vu 175 cas en 2 vagues : une première de 165 cas, une seconde de 10 cas. La première vague avait eu lieu après un transfert des soldats dans des wagons ayant servi précédemment à un transport de moutons. Les 10 cas suivants correspondent à une contamination inter-humaine. Une seconde épidémie a eu lieu parmi des soldats habitant près d'une étable. Une troisième épidémie a eu lieu à l'ouest d'Oran par petits groupements ; parmi ces cas disséminés, le virus semblait persister à certains endroits précis. L'incubation était de 15 jours, facilement constatée parmi les jeunes sujets venant juste d'arriver. Enfin, une quatrième épidémie de 24 cas, dont 18 pour une chambrée sévit parmi des troupes stables ; après enquête on vit que le virus avait été introduit par des moutons abattus clandestinement.

Dans ces mêmes conditions, le typhus épidémique qui est pourtant aussi endémique, n'a pas été révélé car il s'est heurté à la lutte contre le pou et aux vaccinations, alors que la fièvre Q, elle aussi endémique, s'est révélée, les troupes sans protection contre elle, sont allées au devant de cette affection, par leurs conditions de vie en campagne. Il faut noter que ces épidémies ont toujours eu lieu de janvier à mars. — M. Penso. — Je répondrai tout d'abord à M. Pinto qu'en Italie nous avons des pneumonies atypiques, car l'infection a lieu surtout par les poussières.

Enfin, pour conclure, je dirai que l'épidémiologie on l'étudie purement *a posteriori* : il faut prendre les chiffres et les interpréter. En Italie, la première épidémie de fièvre Q a accompagné les déplacements des Américains et a particulièrement suivi les troupes marocaines et leurs chèvres. Actuellement, tous les sérums suspects sont examinés systématiquement et on n'observe presque plus de cas de fièvre Q.

©Soc.pathol.
exo

ASPECT ACTUEL DES RICKETTSIOSES EN ALGÉRIE

Par J.-G. BERNARD, J. BERENI et J. HAINAUT

Parmi les maladies épidémiques sévissant en Algérie, les rickettsioses gardent une place de choix. Malgré une faible morbidité actuelle, une endémie persistante entretient un réservoir de virus important à partir duquel toute défaillance de la surveillance sanitaire ou toute régression de l'hygiène générale risque de faciliter le retour des épidémies antérieurement constatées.

A ce danger collectif, s'ajoute un risque individuel. A côté des aspects cliniques classiques, existent des tableaux frustes, trompeurs. Leur méconnaissance peut entraîner des conséquences fâcheuses, soit immédiatement, soit à distance, du fait de la persistance chronique de l'infection rickettsienne. Elle sera facilitée par la mise en œuvre de traitements antibiotiques insuffisants pour juguler l'infection, même s'ils paraissent actifs sur les phénomènes infectieux initiaux.

Enfin, d'Afrique du Nord, par suite des échanges importants de population existant entre les deux rives de la Méditerranée, ces affections peuvent gagner le territoire métropolitain. Il est donc important d'en souligner les différents caractères après avoir essayé de préciser la situation épidémiologique actuelle.

Les faits épidémiologiques

Quatre rickettsioses sont observées en Algérie ; ce sont par importance : le typhus historique, le typhus murin, la fièvre Q et la fièvre boutonneuse.

a) Le typhus exanthématique est de loin l'affection de ce groupe la plus importante. Confondu en 1830, par les premiers médecins français qui l'observèrent, avec les fièvres typhoïdes et le paludisme, il est reconnu en 1854 et signalé en 1861 en Haute Kabylie, en 1863 dans le Constantinois.

La première grande épidémie en 1867-1868, à la suite de circonstances défavorables (sécheresse, famine, tremblement de terre) ravagea toute l'Algérie, provoquant plusieurs centaines de milliers de victimes.

Dans les premiers mois de 1919, une épidémie plus bénigne s'étendit à toute l'Algérie frappant 765 personnes. En 1943-1944, une épidémie sévère, partie de Tunisie, traversa toute l'Afrique du Nord,

©Soc.pathol.
exo

d'Est en Ouest ; pour la seule Algérie, 33.000 cas ont été déclarés en 1942, 8.000 en 1943. Au total, pour les 5 années de guerre, 136.000 cas furent déclarés dans toute l'Afrique du Nord, mais ces chiffres sont certainement inférieurs à la réalité.

Depuis 1945, on assiste en Algérie, à une diminution régulière du nombre de cas annuels déclarés. Cependant, bon an mal an, ils sont au nombre de 10 à 20, témoignage indiscutable de la persistance endémique de cette affection.

Les régions intéressées sont le Constantinois et notamment les Aurès, les régions montagneuses de la Kabylie. Actuellement le typhus exanthématique sévit exclusivement en milieu rural et musulman. Cette régression est due à l'action combinée de la vaccination antityphique et de l'épouillage par les insecticides. Mais il est bon de se rappeler que cette affection n'est pas complètement éteinte.

L'agent pathogène, *Rickettsia prowazeki*, connaît pour unique réservoir de virus, l'homme, et comme unique vecteur de l'affection, le pou. C'est ce dernier qui règle l'allure épidémique de la maladie : l'acmé hivernal correspond aux mois de pullulation de cet ectoparasite. L'homme est contaminé non par la piqûre, mais par les déjections du pou entrant en contact soit avec une muqueuse, soit avec une excoriation cutanée. Ces déjections peuvent conserver quelque temps leur virulence dans le milieu extérieur. L'agent pathogène est alors remis en suspension avec les poussières.

b) Le typhus murin, dû à *Rickettsia mooseri*, est avant tout une maladie du rat. La contamination de l'homme est accidentelle, soit par la puce du rat qui ne se nourrit qu'exceptionnellement sur l'homme, soit directement par les aliments souillés par les rats. C'est donc une maladie professionnelle, sévissant dans les ports, où s'observent périodiquement de petits groupements épidémiques.

c) Classée parmi les maladies d'avenir, la fièvre Q due à un *Rickettsia burneti*, découverte en Australie, a été retrouvée dans le monde entier. Le Bassin Méditerranéen est un des principaux foyers mondiaux de cette affection.

Plusieurs études ont montré l'importance de l'endémie algérienne. En 1951, parmi le personnel des abattoirs de Constantine et de Bône, 17 0/0 des sujets présentaient des intradermo-réactions positives à cet antigène. Un travail identique de Lacroix et coll. à Alger a montré que 14,6 0/0 du personnel des abattoirs, 20,7 0/0 des ovins et 50 0/0 des bovins présentaient également des réactions intradermiques positives à cet antigène.

Le réservoir de virus est essentiellement animal, mais la transmission est surtout indirecte. L'agent causal, très résistant dans le milieu extérieur, est le plus souvent inhalé soit au cours de mani-

©Soc.pathol.
exo

pulations d'animaux atteints, soit par remise en suspension avec la poussière du sol. Cependant elle est également possible par voie transcutanée, à la suite de piqûre de tique. Enfin, une transmission interhumaine de type rhinopharyngée est possible mais paraît exceptionnelle.

d) L'agent de la fièvre boutonneuse : *Rickettsia conori* a été isolé pour la première fois à Tunis par Conor en 1910. C'est une maladie qui sévit sur tout le littoral méditerranéen et dans la majeure partie du Continent Africain. Son importance épidémiologique est faible. Les cas constatés sont le plus souvent sporadiques. Un foyer assez important semble persister dans la région algéroise. Sa transmission est assurée par des tiques, actives de préférence l'été et qui pullulent sur les terrains broussailleux.

***

Toutes ces affections sont généralement inapparentes dans la population autochtone. Il est légitime de penser que s'établit chez eux, dès l'enfance, une immunité de prémunition, périodiquement renforcée par des contacts antigéniques qui restent occultes.

Cet état d'équilibre immunologique est actuellement favorable à la population algérienne autochtone. Ces affections ne posent pas de problèmes actuels. On ne saurait cependant oublier que le réservoir de virus persiste, actuellement dissimulé, mais toujours capable d'une violente reprise d'activité telle que nous le montre l'histoire brièvement résumée de ces affections en milieu autochtone algérien.

Les événements récents d'Algérie ont amené un nombre important de jeunes Français métropolitains, à séjourner en Algérie en contact assez souvent étroit avec la population autochtone. Nous allons maintenant analyser le comportement de cette collectivité de sujets, provenant d'un pays où ces affections ne connaissent qu'une faible extension et pour lesquels n'existe certainement pas d'immunité de prémunition acquise dans l'enfance.

Comme il était prévisible, *fièvre boutonneuse* et *typhus murin* n'ont donné lieu qu'à de rares atteintes. Ces affections existent en fait des deux côtés de la Méditerranée où elles se présentent sous forme de cas sporadiques et ne connaissent pratiquement jamais de diffusion épidémique.

Le *typhus exanthématique* est une affection bien connue en milieu militaire où ses épidémies étaient autrefois redoutées, au même titre que le paludisme et la typhoïde dans le Corps Expéditionnaire qui a, au siècle dernier, assuré la pacification de ce territoire. C'est ainsi que, lors de l'épidémie de 1868, l'armée paya un lourd tribut, et notamment le Service de Santé Militaire qui perdit 12 médecins

©Soc.pathol.
exo

de cette affection, avec une mortalité de 15 0/00 parmi le personnel infirmier.

Dès la découverte par NICOLLE, du rôle joué par le pou dans la transmission de cette maladie, l'incidence de cette affection diminua dans l'armée, du fait des mesures prophylactiques d'épouillage correctement conduites.

Mais c'est en 1941 que la mise au point successive du vaccin Durand-Giroud, puis en 1943 l'utilisation sur une grande échelle de la désinsectisation par le D. D. T., puis par ses dérivés, permit de faire disparaître complètement cette affection du milieu militaire.

Actuellement, seule la vaccination antityphique est utilisée. L'épouillage systématique n'est plus nécessaire en raison d'une part de l'amélioration générale des conditions de vie, d'autre part de la disparition presque complète de cet ectoparasite.

Le typhus épidémique n'a pratiquement pas d'existence dans la collectivité militaire en Algérie. Dans ces dix dernières années, 4 cas seulement ont été signalés, 2 en lisière de la petite Kabylie et 2 dans la région d'Oran.

Il est, à vrai dire, possible que ces chiffres soient inférieurs à la réalité. Un certain nombre de syndromes typhoïdiques survenus en hiver et rapidement guéris par la chloromycétine, ont peut-être été des typhus méconnus (et nous avons pu le démontrer une fois). Mais ces faits sont certainement très rares et l'on peut affirmer que le typhus exanthématique a cessé d'être la maladie épidémique de prédilection des troupes en campagne.

La *fièvre Q* par contre, a été l'objet de quatre groupements épidémiques dans la collectivité militaire. Ceci est d'autant plus remarquable qu'elle est pratiquement inconnue en milieu autochtone. Ce rôle révélateur des troupes importées dans un pays où cette affection sévissait sur un mode inapparent est bien connu dans le Bassin Méditerranéen depuis les observations : d'IMHAUSER en 1942-1943 qui décrivit la fièvre balkanique parmi les troupes allemandes opérant en Grèce et en Crête, identifiée à la fièvre Q par CAMINOPETROS ; de ROBBINS et ses collaborateurs, en 1944-1945, parmi les troupes alliées (U. S. notamment) opérant en Italie et en Grèce.

Quatre foyers épidémiques ont été décrits : deux à Batna (PIERROU, 1955 ; LODS, 1957) deux dans l'Oranie (DURAND-DELACRE : Tlemcen, 1958 ; BERNARD et BERENI : Marnia, 1962).

Mais dans l'intervalle un assez grand nombre de cas sporadiques ont été observés. Il est vraisemblable que le nombre réel de cas a encore été plus important puisque seuls les examens de laboratoire confirmaient dans ces cas, un diagnostic que la clinique ne permettait que de suspecter.

L'épidémie de Batna d'avril 1955 (PIERROU et MIMOUNE) comporte

©Soc.pathol.
exo

175 cas (sur un effectif de 500 hommes). Ces sujets avaient effectué, la quinzaine précédente, un voyage fatigant dans des wagons à bestiaux ayant servi au transfert de moutons et probablement mal nettoyés. 165 cas survinrent dans l'intervalle d'une semaine ; les 10 autres furent également groupés après un intervalle libre de 15 jours à 3 semaines.

Lods et Darbon en mars 1957 observèrent dans la même localité une épidémie restreinte (18 cas) localisée à une section. La contamination est vraisemblablement due à l'infiltration par le sol en terre battue de déjections animales provenant d'une étable voisine. Cette épidémie fut stoppée par la mise en œuvre d'une antibiothérapie systématique (tétracycline).

Durand-Delacre et coll. rapportent un groupement de 22 cas, épars dans la vallée de l'Oued Saf-Saf, par petits foyers de 3 à 6 cas. Ceux-ci s'étalent de janvier à juin et la persistance de la source virulente est prouvée par la contamination, dans les mêmes cantonnements, des sujets récemment arrivés, à plusieurs semaines d'intervalle.

L'épidémie de Marnia plus récente, groupe 24 cas survenus en avril 1962, dans une unité de 60 hommes. Elle est due à la manipulation de moutons et la viande, comme les toisons semblent avoir été les sources de contamination.

Un certain nombre de caractères communs peuvent donc être dégagés :

La source du virus est toujours le réservoir animal, ovin le plus souvent.

La période de diffusion optimale est hiverno-vernale. Ce fait avait déjà été noté par les auteurs allemands et américains.

Le mode de contamination est surtout respiratoire, par inhalation de poussières virulentes. Il n'a jamais été possible de prouver le rôle direct des tiques.

La persistance de la virulence de poussières du sol n'a jamais été évidente. Dans l'épidémie que nous avons observée une nouvelle unité — qui a occupé les mêmes cantonnements deux mois après cet épisode — n'a présenté aucun cas de cette affection.

Il y a toujours eu, lors de ces groupements, une importante morbidité dépassant le tiers des effectifs exposés.

Par contre, le foyer épidémique s'est toujours limité à une unité déterminée : compagnie ou section sans connaître de diffusion secondaire parmi les unités voisines, en contact fréquent avec les sujets contaminés.

En somme, que ce soit sous forme de cas sporadiques, ou de groupements épidémiques, ramassés dans le temps et faiblement extensifs, la contamination semble relever d'une cause occasionnelle

©Soc.pathol.
exo

mettant le sujet réceptif au contact de la source virulente, animal domestique le plus souvent.

C'est une affection qui paraît fréquente parmi les troupes en campagne, obligées pour cantonner de vivre en promiscuité avec les animaux domestiques. Par contre, elle ne sévit pas chez les autochtones, probablement immunisés dès l'enfance par des formes inapparentes.

Au terme de cette étude épidémiologique, il est utile d'opposer la disparition relative du redoutable typhus épidémique, grâce à des mesures de prophylaxie appropriées et efficaces et la recrudescence de la fièvre Q, infiniment moins grave, mais moins accessible à l'action prophylactique.

La persistance du réservoir de virus n'en implique pas moins une possibilité de retour aux grandes épidémies qui ont autrefois ravagé ce pays si une surveillance sanitaire ne s'exerce pas avec beaucoup de rigueur.

II. — Aspects cliniques

Nous n'insisterons pas sur les aspects classiques de ces affections. Leur description est connue de tous et son rappel inopportun. En fait, ces maladies revêtent souvent des formes frustes à symptomatologie commune et trompeuse où seul le laboratoire permet le diagnostic. Le plus souvent ces diverses rickettsioses se présentent sous un tableau bâtard, les différences symptomatiques étant peu nettes et le diagnostic précis de l'affection difficile.

La *forme grippale* semble la plus fréquente. Elle ne se différencie en rien de la courbature grippale classique, sinon par son invasion brutale. L'évolution ne montre pas le V grippal classique, mais une défervescence souvent très rapide en 2 à 3 jours. La recherche d'un exanthème discret, l'importance des céphalées et des rachialgies sont les éléments qui permettent de soupçonner l'étiologie rickettsienne. En fait, le contexte épidémiologique aura plus d'importance : opposition entre la diffusibilité de la grippe et la faible extension des groupements d'étiologie rickettsienne. Ceci n'est, bien entendu, valable que dans une collectivité à niveau d'hygiène suffisant où les conditions de propagation habituelles des rickettsioses sont moins souvent réunies.

Également fréquentes sont les *formes pseudo-typhoïdiques* ; il importe à ce propos de faire remarquer que le typhus exanthématique sévit de préférence l'hiver et les fièvres typho-paratyphoïdes l'été et au début de l'automne. On doit admettre que toute « fièvre typhoïde », survenant en hiver et dont la preuve bactériologique

©Soc.pathol.
exo

ou sérologique ne peut être faite, est suspecte d'être une rickettsiose, justifiant les recherches de laboratoire qui permettent d'en confirmer la réalité.

Du point de vue clinique, certaines différences doivent attirer l'attention : début brutal de la symptomatologie dans les rickettsioses à opposer l'augmentation régulière, en marche d'escalier, des phénomènes thermiques dans les fièvres typho-paratyphiques ; absence de dissociation du pouls et de la température (sauf dans la fièvre Q) ; céphalée constante, souvent gravative. L'exanthème des rickettsioses peut ressembler à celui des salmonelloses, mais ce dernier est généralement plus discret ; les taches rosées lenticulaires y sont rares, disséminées dans les flancs, demandant à être recherchées. La splénomégalie est toujours plus importante dans les salmonelloses où l'on rencontre également des symptômes digestifs. Mais ce sont là également des signes contingents dont l'interprétation prête à discussion.

Un tableau de *broncho-pneumopathie* amène à évoquer des étiologies microbiennes ou des pneumopathies atypiques à virus. La sémiologie, tant clinique que radiologique, peut revêtir tous les aspects décrits dans ces affections. La toux est le plus souvent sèche et non productive, les algies thoraciques sont fréquentes et il faut insister sur l'importance et la fréquence des pleurodynies. Ici, les éléments cliniques sont insuffisants pour permettre de faire avec certitude un diagnostic étiologique. Il faut seulement se rappeler que les rickettsioses peuvent donner de semblables tableaux. La sérologie des rickettsies doit être demandée en même temps que les différentes sérologies virales. La fièvre Q est le plus souvent en cause dans un tel tableau clinique.

Avec une certaine fréquence, les rickettsioses peuvent se manifester par une *affection neurologique aiguë*. Citons notamment les méningites à liquide clair. Plus rarement, il s'agira d'un syndrome encéphalitique ou méningo-encéphalitique. Certaines arachnoïdites ont été également rattachées à cette étiologie ainsi que des choriorétinites, des uvéites, etc. Aucune particularité clinique ne permet de suspecter cette étiologie. Il faut y penser, en Algérie ou chez un sujet ayant séjourné depuis peu dans ces territoires et demander confirmation par les examens de laboratoire.

Les *manifestations à distance*, soit après un épisode aigu dont l'étiologie exacte a été méconnue, soit même sans aucune manifestation initiale poseront un problème diagnostic difficile. La survivance d'éléments pathogènes dans l'organisme, après une première invasion, même inapparente, est un fait caractéristique de l'infection rickettsienne. La classique maladie de Brill, résurgence à distance d'un typhus de primo-infestation souvent inapparent, en est l'exemple le plus connu. Mais ce sont surtout les déterminations cardio-vas-

©Soc.pathol.
exo

culaires qui ont retenu l'attention ces dernières années. Elles résultent de l'endothéliotropisme vasculaire de ces microorganismes. Ces diverses affections surviennent alors que le sujet a quitté la région d'endémie rickettsienne. Il semble même que la transplantation soit un facteur favorisant. Elles seront étudiées dans un autre travail.

Il est vraisemblable du reste, ainsi que nous le montrent les observations de ces malades, qu'un certain nombre d'atteintes sont secondaires à des rickettsioses latentes (formes à incubation prolongée) ou inapparentes qui sont une des caractéristiques de l'aspect actuel de ces affections.

Il est donc nécessaire, actuellement de penser à l'étiologie rickettsienne de façon à demander les examens sérologiques spécifiques qui permettent seuls d'en assurer le diagnostic.

Les examens biologiques de routine n'orientent pas en effet : la V. S. est modérément élevée, sauf en cas de surinfection ; l'hémogramme n'est pas caractéristique ; hémoculture, coproculture restant stérile.

La réaction de Weil-Felix manque de sensibilité et c'est donc à la réaction de micro-agglutination des rickettsies de Giroud qu'il faut s'adresser. Malheureusement la montée des anticorps agglutinants est tardive et ne permet qu'un diagnostic rétrospectif.

Notons que, dans la collectivité militaire, où les sujets sont vaccinés, cette réaction est d'interprétation plus difficile en ce qui concerne les typhus épidémiques et murins. Il faut pratiquer plusieurs examens afin de disposer d'une courbe des agglutinines, car les agglutinines vaccinales n'ont pas d'évolution cinétique, et ne pas se contenter d'un taux limite, à vrai dire rarement observé après les épisodes aigus.

III. — Conclusions

L'aspect général des rickettsioses tend à se modifier en Algérie, comme dans le reste du monde. Les groupements extensifs à formes cliniques tapageuses et classiques, font place à des affections beaucoup plus isolées, sporadiques, ayant souvent, chez le vacciné ou l'autochtone des aspects cliniques bénins : tableau grippal, courbatures fébriles, etc.

En Algérie, leur forme majeure, le typhus épidémique a quitté les villes pour se réfugier dans les « mechtas », ces agglomérations de fermes pauvres, disséminées dans la montagne et abritant une population trop nombreuse, en Kabylie ou dans les Aurès notamment. De là, émigrent périodiquement des travailleurs manuels qui vont coloniser les « bidonvilles » des faubourgs des grandes villes. Ainsi peut se réaliser le retour du virus et de son vecteur sur un « théâtre d'opérations » où il trouvera un champ d'expansion favorable.

©Soc.pathol.
exo

Ce danger est également potentiel pour les régions où émigrent les travailleurs algériens. Il l'est également pour les sujets qui ont à se rendre dans ces foyers latents. C'est ainsi qu'un de nos jeunes camarades se contamina auprès de deux malades et présenta 14 jours plus tard une pyrexie brutale qu'il n'identifia pas et traita lui-même par le chloramphénicol en cure courte. Ce n'est que 3 mois plus tard qu'un séro-diagnostic permit de confirmer le fait.

Il est utile d'attirer également l'attention sur les dangers que font courir aux malades atteints de formes frustes la méconnaissance de leur affection ou même un traitement antibiotique adapté, mais de trop courte durée. Elles exposent aux résurgences dont l'existence est connue depuis Brill, mais aussi à ces nombreuses manifestations cardio-vasculaires à distance, où la preuve de l'étiologie rickettsienne est si difficile à faire et où l'action de la thérapeutique antibiotique se heurte à des lésions organisées et irréversibles.

C'est dire l'attention qu'il est nécessaire d'apporter au problème des rickettsioses tel qu'il se présente aujourd'hui en Algérie et probablement dans toute l'Afrique du Nord.

Le séjour d'une collectivité de sujets jeunes et réceptifs en zone d'endémie n'a pas posé de problèmes importants. Vis-à-vis du typhus historique, la lutte contre l'agent vecteur, par les insecticides de synthèse et la protection immunologique du terrain réceptif par le vaccin de Durand-Giroud ont permis d'éviter la diffusion de cette maladie. Il est utile de ne pas oublier, en présence d'un cas de cette affection que, non seulement les poux, mais également leurs déjections sont virulents, ce qui impose de doubler la désinsectisation par une désinfection de tout vêtement, couverture, etc., ayant été en contact avec un typhique alors qu'il était encore parasité.

Le typhus murin ne pose pas de problèmes et, du fait d'une immunité croisée entre les deux affections, la vaccination apporte une protection valable, la prophylaxie de base de cette affection reposant sur la dératisation.

La fièvre Q, vis-à-vis de laquelle nous sommes moins bien armés présente une diffusion occasionnelle dépendant en grande partie des nécessités de la vie en campagne imposées par les événements à de jeunes sujets. Mais nous ne pensons pas personnellement que cet aspect soit l'indice d'une recrudescence actuelle de cette affection.

En ce qui concerne les fièvres boutonneuses, leur sporadicité ou leur rareté rend actuellement impossible leur prophylaxie très difficile par ailleurs.

Rappelons que, dans ces deux dernières affections, leur chimioprophylaxie par les tétracyclines est susceptible de donner de bons résultats, ainsi que le rapportent Lods et Darbon.

Val-de-Grâce, Paris.

©Soc.pathol.
exo

DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE MÉDITERRANÉENNE AU GROUPE BOUTONNEUX POURPRÉ

Par P. GIROUD, M. CAPPONI, N. DUMAS
et J. COLAS-BELCOUR

Les premières notions sur le groupe des fièvres rickettsiennes à tiques remontent à Maxcy qui, en 1899, décrivit cliniquement la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, que Ricketts par la suite, de 1906 à 1909, identifia complètement en même temps que la tique vectrice habituelle, *Dermacentor andersoni*. En 1910, A. Conor et A. Bruch à Tunis décrivent la fièvre boutonneuse de Tunisie et lui donnent son nom ; Carducci l'identifie en Italie en 1920 ; Olmer la décrit à Marseille, en 1925 ; on l'a aussi appelée maladie de Carducci, maladie d'Olmer, fièvre arthromyalgique ou escharo-nodulaire.

Paul Durand et Ernest Conseil à Tunis, en 1930, envisagent le rôle de la tique du chien *Rhipicephalus sanguineus*, déjà soupçonné par Reybaud à Marseille.

G. Blanc et J. Caminopetros en 1932 découvrent la rickettsie pathogène en même temps qu'Émile Brumpt qui lui donne le nom de *Rickettsia conori* et la sépare de *Rickettsia rickettsi*, agent de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses dont elle est très proche.

A la même époque, Paul Durand à Tunis nous avait montré cet agent dans la vaginale du mérion et nous sommes responsables, nous devons l'avouer, de ce que lui aussi ne l'ait pas décrit en même temps. Enfin, Alymov, en 1938, identifie la maladie en Crimée.

Par la suite, et pendant 30 ans, on a répété ce que ces chercheurs avaient constaté en y ajoutant peu d'acquisitions nouvelles. Le cycle chien-rhipicéphale-homme était considéré comme le seul ou à peu près le seul. Cependant, P. Durand avait émis une hypothèse en disant que « les rongeurs peuvent être fréquemment infectés dans la nature par le virus boutonneux ; ce dernier serait alors un des virus les plus répandus, sinon le plus répandu ». Ceci a été confirmé par Joyeux et par Violle, et actuellement, une nouvelle confirmation quasi expérimentale a été apportée par la diminution momentanée de la fièvre boutonneuse dans le midi de la France à la suite de la myxomatose.

En effet, on peut voir varier le nombre des cas de boutonneuses dans certaines conditions.

Dans la Gironde à la base de Cazaux, il ne se passait pas d'année où l'on ne signalait des cas de fièvre boutonneuse. C'était au cours d'une de ces maladies typiques que nous avions suivie sérologi-

©Soc.pathol.
exo

quement que nous avons pu constater pour la première fois (1948) des réactions d'agglutination positives sur *R. prowazeki*. Nous avions dans la suite fait piéger des lapins et capturer leurs parasites. Puis, notre collègue Armand Delille ayant introduit en France la myxomatose, la fièvre boutonneuse disparaissait de la région ainsi que les lapins.

Une autre constatation était aussi évidente. Dans une villa de la côte méditerranéenne, chaque année il y avait des cas de fièvre boutonneuse. Nous conseillâmes alors de mettre des gallinacés dans les jardins et les cas de fièvre boutonneuse disparurent avec les tiques. D'autres facteurs de disparition peuvent intervenir car, dans des régions certainement infectées, il y a des périodes où l'on voit plus de cas, ce qui pourrait être expliqué par des immunisations ou une perte de virulence des souches.

Quant aux réservoirs de virus, l'on a dit que le chien était le seul animal incriminable, mais Georges Blanc et J. Caminopetros voyaient dans la tique le principal réservoir grâce à la transmission héréditaire transovarienne chez cet acarien ; il faut la réactivation par un repas sur un animal pour que la rickettsie soit vraiment infectante. Si l'on ajoute à ce tableau la tache noire d'ailleurs inconstante, la répartition géographique admise de maladie du pourtour de la Méditerranée et de la Mer Noire, on a l'essentiel de ce qui a été dit sur cette affection de 1910 à 1950. Il semble que des notions nouvelles soient maintenant en mesure de modifier certaines de ces anciennes données.

Depuis la fin de la 2e guerre mondiale, le Service des Rickettsioses a étudié le problème de la fièvre boutonneuse ayant eu à sa disposition des souches de diverses origines et ayant pu les comparer avec des souches hautement virulentes de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, fournies par R. R. Parker et qui entre autres avaient servi à faire des essais de vaccination avec un antigène pulmonaire tant sur le cobaye que sur le singe. Il s'agissait de souches tunisiennes isolées de l'homme ou provenant de *Rhipicephalus sanguineus*, ou de souches provenant de tiques d'Athènes. Leur pouvoir pathogène avait été bien souvent contrôlé sur l'homme et dans le cas d'une souche d'Athènes, elle avait été contrôlée sur lui-même par notre collègue Boisseau.

Nous avions pu constater que toutes les souches de boutonneuses se conservaient très mal sur cobaye puisqu'elles disparaissaient dès le 3e ou 4e passage. Elles provoquaient toutes une hyperthermie précoce, très transitoire d'une durée de deux ou trois jours. La réaction scrotale étant elle aussi très peu marquée et ne durait qu'un jour ou deux. Aussi, était-il de règle à ce moment-là de ne conserver la souche que sur tiques.

©Soc.pathol.
exo

La baisse de la virulence était aussi nette avec la souche de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses puisque la même souche que nous avions adressée à Paul Durand à Tunis, tout en conservant son pouvoir infectant pour le cobaye par passage ininterrompu cobaye-cobaye, avait perdu la plus grande partie de son pouvoir pathogène pour le cobaye qu'elle ne tuait plus. Tandis que par des passages alternés sur cobaye et stockage à basse température, nous avions conservé tout le pouvoir pathogène de la souche, le stockage à basse température ayant permis une certaine sélection des agents virulents. C'est du reste cette technique que nous avons toujours employée avec R. Panthier.

Dans la période de 1947 à 1948, nous nous sommes intéressés aux parasites et aux antigènes qu'ils pouvaient conserver sous différentes formes. Mais comme nous savions que la mise en évidence par isolement était longue et difficile, nous nous étions demandés si la technique de l'absorption des agglutinines spécifiques que nous avions utilisée avec J. Jadin ne donnerait pas de résultats intéressants.

A ce moment-là, nous travaillions dans la période précédant l'épidémie de myxomatose qui élimina complètement le rôle des lapins. Il s'agissait comme parasites de *Spilopsyllus cuniculi*, de *Rhipicephalus sanguineus*, de *Dermacentor marginatus* et c'est justement ce dernier qui fixait le plus grand nombre d'antigènes et qui, dans la suite, nous a donné les meilleurs résultats. Ces parasites venaient du lapin, du chien ou de bovins et avaient été recueillis par Le Gac et Tisseuil.

Une fois de plus, on voit s'accorder les antigènes épidémique, boutonneux et murin dont dès 1948 nous avions montré les rapports dans une note que M. André Lemierre avait présentée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

C'est à cause de ces constatations que nous avons cherché dans un certain nombre de cas à isoler l'agent pathogène sur des tiques de bovins dans diverses régions de France et en particulier dans une région de l'Est, région d'étangs particulièrement propice à la migration des oiseaux. Et, sérologiquement chez l'homme, c'est certainement la région où l'on a le plus de réactions positives.

C'est du reste pour ces diverses raisons que nous avons cherché à comparer les souches de boutonneuses qui nous venaient de Tunisie, de Grèce, d'Afrique Centrale, et en particulier de la région de Brazzaville où nous étions allés travailler en 1949-1950, avec des souches américaines de rickettsioses vésiculeuses et, beaucoup plus récemment avec des souches russes.

Si l'on utilisait le cobaye pour tester ces divers antigènes on ne constatait aucune différence, mais si l'on examinait des sérums

©Soc.pathol.
exo

humains en micro-agglutination avec la technique que nous utilisons depuis 1941 on pouvait constater que certaines souches seules réagissaient dans certains cas.

La question de l'immunité entre la fièvre boutonneuse et la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses avait été étudiée par Blanc et Baltazard ; nous avons assez souvent comparé des sérums tant sur des souches de boutonneuse que sur des souches de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses avec notre test de séro-protection cutanée et vu indiscutablement que certains sérums neutralisaient mieux l'antigène de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses que l'antigène boutonneux.

Nous avons vu aussi qu'avec le test de séro-protection cutané, les sérums expérimentaux de boutonneuse neutralisaient d'une façon parfaite les lésions cutanées provoquées chez le lapin par *R. acari*. Mais, nous avons été frappés par le fait que certains animaux inoculés avec *R. acari* réagissaient mieux en micro-agglutination sur *R. conori* que sur *R. acari*.

Nous avons fait des essais d'isolement de *R. conori* à partir de tiques prélevées sur divers animaux. Sur une période de 15 ans, de 1947 à 1963, 148 lots de tiques typées par J. Colas-Belcour et ses collaborateurs ont été inoculés après broyage et examens directs à des animaux de laboratoire. D'autres insectes ou d'autres acariens, tels que des trombididés provenant d'Afrique ou d'Extrême-Orient, des mélophages ou des punaises, qui ont pu faire l'objet d'inoculations, ne sont pas comptés ici.

Beaucoup d'inoculations, suivies sur le cobaye avec courbe de température et sérologie, sur le mérion avec examen des vaginales, sur la souris par la voie intra-nasale ou sur le lapin par la voie intra-dermique, ainsi que sur l'œuf embryonné infecté par la voie vitelline, n'ont montré que des éléments suspects ou des anticorps de titre modéré, généralement sur l'antigène boutonneux. Mais la souche n'a pu être isolée que dans 6 cas.

Ci-joint un tableau des souches isolées et des tiques examinées et inoculées, dont un certain nombre proviennent d'Iran, d'Afrique ou d'ailleurs, par exemple de la Turquie, mais dont la majeure partie comprend des acariens de diverses régions de France.

Ainsi, sur 137 lots de tiques inoculées, l'isolement de 6 souches de *R. conori* a confirmé pour deux d'entre elles les données classiques, mais les a infirmées pour les quatre autres.

En effet, d'une manière classique, des lots de *Rhipicephalus* provenant de l'Institut Pasteur de Tunis et prélevés sur des chiens en 1950, ou bien de l'Institut Pasteur de Casablanca et prélevés dans le chenil de cet Institut en 1962, ont permis d'isoler sur le mérion ou sur le cobaye principalement deux souches de *R. conori*. Ce sont,

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Genre des tiques	Lot	Souches vues mais non isolées	Souches vues et isolées *R. conori*
Ixodes			
I. ricinus surtout	48	5	0
Rhipicephales			
R. sanguineus surtout	28	1	2 Y. 9 et H. 29 *Origine* Tunis-Casablanca
Dermacentor			
D. marginatus surtout	26	4	4 H. 24, J. 29, W. 29, X. 30 *Origine* Allier, Moselle et Provence
Amblyomma	13	2	0
Boophilus	10	1	0
Hyalomma	9	1	0
Aponomma	1	0	0
Ornithodorus	1	0	0
Argas	1	0	0

la souche Y. 9, employée actuellement comme antigène pour la micro-agglutination et isolée depuis 1950 et la souche H. 29 de 1962.

Déjà, en 1947, du sang d'un chien de Brazzaville avait été isolée par PELLISSIER, une souche de *R. conori*, dite souche canine Peslin, ce qui prouve une fois de plus, le bien-fondé des hypothèses classiques de P. DURAND en ce qui concerne le chien.

Mais, ce qui est plus important, des lots de *Dermacentor marginatus* ou de *Dermacentor reticulatus* prélevés sur des bovins ou des ovins, de diverses régions agricoles françaises, ont permis d'isoler des souches de *R. conori* authentiques, ce qui doit faire envisager le problème sous un jour nouveau.

C'est en recherchant la fièvre Q que nous avons été amenés à constater les faits suivants sur bovins et à mettre en évidence *R. conori* sur leurs tiques. En effet, nous avions systématiquement passé les sérums que nous recevions sur les différents antigènes que nous avions à notre disposition. Nous avions été frappés alors par le fait que non seulement en Afrique, avec J. JADIN, P. LE GAC, R. PFISTER et J. CECCALDI, mais aussi en France, des sérums de bovins ou d'autres animaux, ovins, caprins réagissaient sur l'antigène épidémique, ce qui m'avait amené en 1952 lors d'un passage à Addis-Abeba à demander à REISS-GUTFREUND de chercher expérimentalement la mise en évidence de cet antigène sur des animaux domestiques ou

©Soc.pathol.
exo

sur leurs tiques, ce que nous n'avions pu réussir les années précédentes avec J. JADIN au Rwanda.

En France, dans une écurie de la Creuse où l'on constate de l'avortement en dehors des brucelles, un bovin piqué par une tique a une réaction positive à 1 : 640 pour *R. prowazeki* et pour *R. mooseri* et négative sur *R. conori*. Dans la même écurie, on a des réactions équivalentes sur d'autres bovins et sur des juments qui ont avorté. Des *Ixodes ricinus* prélevés et inoculés à des souris par voie nasale, ou péritonéale à des cobayes et des mérions ne permettent pas l'isolement de souche, mais provoquent chez le lapin des anticorps vis-à-vis de l'antigène *R. conori* (Y. 9) et aucune modification ni sur les différentes souches rickettsiennes, ni sur une autre souche de boutonneuse.

Ce sont ces raisons, puis des constatations sérologiques curieuses faites sur l'homme dans certaines régions où la fièvre boutonneuse ne pouvait être soupçonnée qui nous ont fait rechercher l'antigène boutonneux dans des régions excentriques.

En effet, en 1960, une première souche a été isolée sur des *Dermacentor marginatus* prélevés sur des bovins du Centre de la France, dans une écurie où il y avait de l'avortement en dehors des brucelles. Cette souche H. 24 est une souche de boutonneuse très proche des autres souches et cependant différente aussi bien dans la sérologie sur l'homme qu'avec la méthode de Coons. La souche H. 29 par contre est plus proche d'Y. 9 que la souche H. 24 de même la souche Y. 29 venant de *Rhipicephalus sanguineus* comme la souche H. 29. L'immunofluorescence confirme nos constatations sérologiques.

En 1962, une souche appelée J. 29 provenant du département de la Moselle et de tiques envoyées par le docteur MASSON de Remilly a été isolée le 27 avril à partir de *Dermacentor reticulatus* recueillis sur des bovins et des ovins. Le 17 mai un broyat de *Dermacentor marginatus* de vaches de la Moselle a montré la présence de rickettsies du groupe boutonneux qui ont provoqué une vaginalite chez le mérion (souche W. 29). Le 6 novembre de la même année, une souche identique, appelée X. 30, a été isolée de *Dermacentor marginatus* du Var prélevés sur ovin.

Comme pour la souche H. 24 et les autres souches, les contrôles d'immunité et les épreuves sérologiques, ainsi que la morphologie, ont bien confirmé qu'il s'agissait de souches de *R. conori*.

Enfin, des rickettsies ont été vues au Stamp ou au Macchiavello sur 5 lots d'*Ixodes ricinus* provenant pour l'un d'entre eux de vaches de la Moselle (X. 29), pour deux autres, d'un chien (Y. 29) et d'un chat sauvage (C. 30) capturé sur un nid de cigogne de la même région et pour la souche F. 31 de cervidés de la forêt de Rambouillet.

©Soc.pathol.
exo

Une première souche (W. 6) provenait d'un même type d'*Ixodes*, mais d'origine iranienne. Par contre, nous n'avons pas vu d'éléments sur *Ixodes hexagonus* venant du hérisson et cependant sur 8 hérissons, 5 étaient positifs sur *R. conori*.

Dans ces essais d'isolement, le résultat complet n'a pu être obtenu, les rickettsies étant trop peu nombreuses ou peu pathogènes. Il faut noter qu'aux États-Unis, les essais d'isolement de *R. rickettsi* à partir de *Dermacentor andersoni* ne sont pas toujours fructueux, bien que les auteurs aient pu signaler la présence de rickettsies sur les frottis d'organes. L'examen en fluorescence de broyats de tiques leur avait en effet montré la présence plus fréquente de rickettsies qu'il n'y a eu de souches isolées. Nous avons vu dans les mêmes conditions des faits analogues. D'autre part, c'est du mois d'avril au mois d'octobre que l'on a, chez nous, le plus de chances de réussir un isolement, cette période correspondant au maximum de développement et d'agressivité des tiques et aussi, comme l'a expliqué Price, à une véritable réactivation consécutive au premier repas après un long jeûne. Cette même technique était à la base de production d'antigènes sur tiques de Spencer et Parker.

Les constatations ci-dessus méritent quelques remarques. En effet, *Rhipicephalus sanguineus* et le chien ne sont plus en cause ici. Les *Dermacentor* et les animaux domestiques, qu'il s'agisse de bovins ou d'ovins, prennent une importance que l'on ne soupçonnait pas. Déjà, après le chien, on avait soupçonné les rongeurs et spécialement le lapin d'être des réservoirs de virus. Pour d'autres auteurs, les tiques seules constituaient le réservoir. Il est bien certain, que comme les tiques, le chien ou les rongeurs ont été trouvés porteurs du virus boutonneux qui n'occasionnait pas chez eux de maladie apparente. On n'avait cependant jamais pensé à suspecter le bétail, sauf dans un cas, au Portugal : là, en effet, une tique habituelle du bétail, appartenant au genre *Boophilus*, avait pu être reconnue en 1953 par Sampaio comme vectrice d'une souche de *R. conori*. Par ailleurs, le rôle d'autres ixodidés comme *Ixodes ricinus*, tique cependant suspectée au début par D. Olmer, n'avait pas été retenu.

On peut donc constater un renouveau dans l'épidémiologie de « l'ancienne » fièvre boutonneuse méditerranéenne en tenant compte de ces nouvelles considérations. Il faut examiner la rickettsie elle-même sur laquelle les idées ont pu varier, le réservoir de virus, la répartition géographique et l'unicité possible des diverses fièvres du groupe boutonneux pourpré.

R. conori ne diffère en rien morphologiquement de *R. rickettsi*, de *R. pijperi*, de *R. australis*, de *R. sibericus* et même de *R. acari*. Toutes ces rickettsies se transmettent par l'intermédiaire d'acariens chez lesquels la transmission héréditaire est bien connue. Elles

©Soc.pathol.
exo

paraissent s'adapter à certaines tiques, mais ce caractère n'a rien d'absolu. Par exemple, en 1953, Philip et Hughes ont isolé des souches rickettsiennes du groupe pourpré de lots de tiques de lapin *(Dermacentor parum-apertus)*, dans le Nevada. Or, ces tiques n'avaient pas la même virulence que les souches classiques issues de *Dermacentor andersoni* et de *Dermacentor variabilis*. Il en était de même pour une autre souche isolée à partir d'*Amblyomma maculatum* et d'*Haemaphysalis leporis-palustris*.

De même, R. P. Heisch constate que *R. conori* est classiquement transmise par *Rhipicephalus sanguineus* en Afrique du Nord tandis qu'en Afrique du Sud la variété *pijperi* est transmise par *Haemaphysalis laechi* et peut l'être aussi par des *Rhipicephalus*, des *Amblyomma* et même des *Boophilus*.

Enfin Zdrodowski constate que *R. sibericus* est transmise par un grand nombre de tiques : *Dermacentor nuttalli*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *Haemaphysalis concinna*, etc.

Il y a donc, non seulement des ressemblances morphologiques, mais aussi dans quelques cas, identité de la tique transmettrice ; le rhipicéphale, par exemple peut très bien céder la place au *Dermacentor reticulatus* ou au *Dermacentor marginatus* qui se trouvent en Europe comme en Asie. La tendance actuelle est donc de rapprocher de plus en plus tous ces typhus à tiques, qu'ils soient asiatiques, australiens, africains, européens ou même américains.

Les réservoirs de virus peuvent être constitués pour toutes ces affections par des rongeurs sauvages, par le chien dans certains cas, enfin par le bétail. Peut-être peut-on penser que le seul réservoir de virus est constitué par la tique qui a besoin de son hôte pour réactiver sa rickettsie. Dans certains cas d'ailleurs le bétail a déjà pu être incriminé comme réservoir de virus pour d'autres rickettsies.

Ce qui amène à dire que le rapprochement déjà fait, non seulement entre les diverses rickettsies du groupe boutonneux, mais entre ces rickettsies et celles du typhus épidémique n'est pas impossible. Il arrive que l'on puisse transformer une rickettsie selon le passage ou la voie d'inoculation : par exemple, *R. conori* par voie intranasale sur la souris prend de nouveaux caractères. Par les passages pulmonaires, on obtient des formes pseudo-murines.

D'ailleurs sérologiquement, le rapprochement entre *R. prowazeki* et *R. conori* a déjà été constaté à plusieurs reprises. Il est certain que des caractères antigéniques communs existent entre ces rickettsies et même entre les souches épidémiques, murines et boutonneuses.

Voyons maintenant la répartition géographique. Si l'on considère une carte de la répartition des fièvres exanthématiques à tiques, telle que celle qui a été publiée en 1954 par l'American Geographical Society of New York, il semble étonnant que quelques cas soient

©Soc.pathol.
exo

signalés autour de la Méditerranée et de la Mer Noire, sans que rien ne relie l'Europe à l'Asie dans la distribution d'une maladie où les mêmes vecteurs se retrouvent en France et en Russie. Il y a certainement des recherches à faire pour trouver le lien géographique entre ces localisations si dispersées. Beaucoup d'inconnus subsistent sur la transmission de ces affections et il ne serait pas inutile de voir si les migrations des oiseaux et par suite, de divers acariens ne peuvent pas être à l'origine de nombreux cas d'affections fébriles encore mal étiquetées et qui pourraient vraisemblablement se rattacher à des fièvres exanthématiques à tiques.

Il faut aussi envisager sous un autre jour, une maladie dite méditerranéenne, mais dont des cas ont été vus durant ces vingt dernières années, près de Toulouse ou de Bordeaux, dans le Massif Central, à Genève, en Bretagne, à Paris, en Meurthe-et-Moselle, ce qui ne peut s'expliquer que par une diffusion plus grande du virus sur des vecteurs auxquels on n'avait pas pensé jusqu'ici.

H. R. Cox à Lisbonne, en 1958, pensait que la fièvre boutonneuse méditerranéenne et aussi les autres rickettsioses transmises par des tiques en Afrique et en Asie devraient être groupées ensemble sous le vocable général de typhus à tiques dont *R. conori* est l'agent causal. On pourrait aussi adopter les idées de Heisch qui pense que la classification du groupe boutonneux pourpré est un problème épineux, mais qu'il faut éviter les noms des variétés qui n'ont pas une validité taxonomique suffisante. Il propose d'exprimer les différences subspécifiques qui existent entre ces rickettsies en appelant la souche américaine : *R. rickettsi rickettsi*, les souches nord-africaines : *R. rickettsi conori* et les souches sud-africaines : *R. rickettsi pijperi*.

A vrai dire, la différence essentielle entre ces diverses rickettsies a été décrite comme reposant sur le pouvoir toxique pour la souris.

Si l'on rapproche ces opinions de celles des auteurs russes comme Zdrodowski et de celles des auteurs américains concernant *R. acari*, on pourrait penser qu'il n'y a vraiment pas de différences sensibles entre toutes ces affections transmises par des acariens et entre les variétés de rickettsies qui les occasionnent.

Enfin, il faudrait ajouter qu'au point de vue clinique la fièvre boutonneuse n'a pas une symptomatologie unique, la tache noire peut exister ou non ; l'affection, généralement bénigne peut parfois être sévère et quelquefois même s'accompagner de néphrite.

Pour résumer ces considérations sur la fièvre boutonneuse, on peut considérer que les nouveaux vecteurs découverts, sa nouvelle répartition géographique et ses nouveaux aspects épidémiologiques, en font une maladie aux cadres singulièrement élargis et certainement une maladie d'avenir.

Institut Pasteur
Service des Rickettsioses.

©Soc.pathol.
exo

Discussion.

M. Brumpt. — *R. pijperi* est-elle identique à *R. conori* alors que cliniquement les affections correspondantes sont très différentes ? — M. Giroud. — Ce sont des souches différentes. Sérologiquement, il y a toujours une différence, mais les unes vaccinent contre les autres. Toutes devraient être rapprochées, c'était l'opinion de Blanc et Baltazard qui pensaient que la boutonneuse vaccinait contre la pourprée. D'autre part, je vous raconterai l'anecdote suivante : je fis un typhus, lorsque je fus convalescent, Émile Brumpt faisait une fièvre pourprée extrêmement sévère. Mon Maître Charles Nicolle eut l'idée de prélever mon sérum et de l'injecter à Brumpt qui sortit du coma.

Toutes les souches de boutonneuses devraient être groupées alors qu'à l'heure actuelle, les différences de classification semblent provenir uniquement du lieu de leur isolement. Les Anglo-Saxons utilisent l'antigène *R. acari* pour les diagnostics du groupe boutonneux pourpré, ils doivent être dans le même cas que Mooser avec le typhus qui fait le diagnostic par l'antigène commun au typhus épidémique et au typhus murin. Par contre, si l'on fait le diagnostic avec l'antigène entier, on peut distinguer dans le groupe boutonneux pourpré, comme dans les typhus des souches provenant des *Rhipicephalus* et des souches provenant de *Dermacentor*. — M. Mooser. — Je crois que la différence est très claire entre le typhus épidémique et le typhus murin, comme entre la boutonneuse et la fièvre des Montagnes Rocheuses. L'immunité est complète si elle est provoquée par un épisode infectieux, mais elle ne l'est pas avec un vaccin ; un vaccin murin tué n'immunise pas contre le typhus épidémique, de même pour la boutonneuse et la fièvre des Montagnes Rocheuses. — M. Giroud. — En effet, Ciaccio a vacciné avec un antigène épidémique qui n'a pas protégé contre un typhus murin. — M Brumpt. — Au sujet de l'immunité post-infectieuse, je rapporterai les faits suivants : en 1942, à la prison d'Alger, il y avait une épidémie de typhus épidémique, un sujet ayant fait un mois auparavant un typhus murin post-vaccinal, fut proposé au nettoyage des vêtements des malades, il a fait cependant un typhus épidémique. — M. Giroud. — Alors que je venais de faire un typhus, M. Roux me mettait en garde contre la possibilité d'en faire un second. M. Sergent me rappelait le cas d'un médecin français ayant contracté un typhus en soignant des Algériens et qui s'était porté volontaire pour remplacer un confrère nouvellement arrivé, désigné pour soigner les typhiques ; il fit un second typhus et une artérite des deux jambes.

©Soc.pathol.
exo

SECTION II

DIAGNOSTIC DES RICKETTSIOSES AU LABORATOIRE

PREMIER CAS DE *R. TSUTSUGAMUSHI* SOIGNÉ A PARIS. ISOLEMENT DE LA SOUCHE

Par René MARTIN

De plus en plus, depuis les travaux de Giroud, les cliniciens aujourd'hui, en présence d'une pyrexie ne faisant pas ses preuves, pensent aux rickettsioses.

Certaines, telles la fièvre boutonneuse, la fièvre murine, la fièvre Q, sont bien connues en France, d'autres n'ont jamais été signalées dans notre pays et restent l'apanage de certaines régions éloignées. Toutefois, avec le développement et les progrès de l'aviation amenuisant les distances, il était à prévoir que cette règle serait bientôt mise en défaut. C'est donc sans étonnement que nous avons pu observer et suivre à sa phase *aiguë* un cas de *Rickettsia orientalis* contracté aux Indes. Ce diagnostic clinique a été confirmé par M. Giroud qui a pu isoler la souche du sang du malade.

Observation. — M. L..., né en 1911, habitant normalement Paris, séjournait au cours d'un voyage aux Indes dans les faubourgs de Trivendrum. Allongé sur l'herbe près d'une rivière, il ressent le samedi, dimanche ou lundi, 13, 14 ou 15 septembre 1958 — ses souvenirs ne sont pas nets sur la date exacte — une piqûre au niveau de la région fessière droite. Il n'attache guère d'importance à cet incident banal, jusqu'au mercredi 17 septembre où il se plaint de fatigue générale. En même temps apparaissent dans l'aine droite des ganglions douloureux.

Le jeudi 18 septembre un grand frisson, une fièvre élevée et une céphalée violente à prédominance rétro-orbitaire, l'obligent à s'aliter.

Les jours suivants, la température reste élevée, les frissons se répètent quotidiennement et les maux de tête deviennent de plus en plus intenses. Le malade se décide alors le 21 septembre, son état empirant chaque jour malgré l'absorption de quinine à hautes doses, à rentrer en France par avion.

Après un voyage pénible, nous l'examinons à sa descente d'avion le 23 septembre en fin de journée. L'état général est sérieux sans être toutefois alarmant. Malgré une température à 39°6, il marche seul, s'exprime cor-

©Soc.pathol.
exo

rectement et raconte avec précision l'histoire de sa maladie. Il se plaint d'une céphalée très vive, diffuse, à prédominance rétro-orbitaire. L'examen neurologique est normal, ni Kernig, ni raideur de la nuque. Par ailleurs, on peut voir sur la fesse droite une petite escarre noirâtre répondant au point de la piqûre et palper dans l'aine droite deux à trois ganglions, durs, mobiles, légèrement douloureux, du volume d'une noisette. Le pôle inférieur de la rate est perceptible en fin d'inspiration ; il n'existe pas d'exanthème, mais le visage est légèrement vultueux.

L'anamnèse, la piqure d'insecte, la céphalée, les ganglions et la splénomégalie font songer à une Rickettsiose, la notion du séjour aux Indes, incite à penser au classique Tsutsugamushi reconnaissant comme agent *R. tsutsugamushi*.

Ce malade ne désirant pas entrer dans notre service, nous lui prescrivons 3 g. de Chloramphénicol par 24 heures, soit un comprimé toutes les deux heures et demandons pour confirmer le diagnostic des examens de laboratoire dont voici les résultats :

Hématies : 5.240.000 ;
Hémoglobine : 96 0/0, valeur globulaire : 0,92 ;
Leucocytes : 7.200 ;
Polynucléaires neutrophiles : 62 ;
Lymphocytes : 6 ;
Monocytes : 5 ;
Urée sanguine : 0 g. 30 ; cholestérol : 1 g. 60 ; glycémie : 1 g. 08.

L'électrophorèse montre une augmentation modérée des globulines α_1 et α_2.

Dans les urines : albumine : 0 g. 36, nombreuses hématies et assez nombreux cylindres granuleux et hématiques.

Ces analyses mettent en évidence des signes d'atteinte rénale légère mais indiscutable et malgré une fièvre élevée, comme c'est la règle dans les Rickettsioses, l'absence d'hyperleucocytose et de polynucléose.

Dès le 24 septembre, nous envoyons également du sang au service des Rickettsioses de l'Institut Pasteur : la réponse ne pouvant nous parvenir avant quelques jours, nous décidons de poursuivre le traitement par le Chloramphénicol. Il devait en 36 heures, amener la chute de la température, la régression de l'adénopathie inguinale et du syndrome rénal ; en même temps, la céphalée s'atténuait et le malade retrouvait le sommeil.

Après 14 jours de traitement — 42 g. en tout de Chloramphénicol — l'antibiothérapie est arrêtée. Cinq jours plus tard, une légère rechute se dessine qui justifie pendant 10 jours l'administration quotidienne de 1 g. 50 de Chloramphénicol. La reprise du traitement ramène en 24 heures la température à la normale. La convalescence reste toutefois traînante, le malade conserve pendant près d'un mois une grande asthénie, de l'insomnie et des troubles neurotoniques assez marqués.

Les examens confiés à M. Giroud, nous parviennent bientôt et permettent d'affirmer le diagnostic de tsutsugamushi, en isolant chez la souris, une souche typique de *Rickettsia orientalis*, qui porte le nom aujourd'hui de souche R 21.

Voici le protocole des expériences faites dans le laboratoire Giroud :

— A signaler tout d'abord que lorsque le sang fut prélevé à M. L..., le 24 septembre au matin, il avait déjà absorbé 1 g. 50 de Chloramphénicol dans la nuit, ce qui pouvait gêner l'isolement d'une Rickettsie.

— Le sérum prélevé le 24 septembre (sérum précoce), était complète-

©Soc.pathol.
exo

ment négatif vis-à-vis des Rickettsies ; dans la suite, il n'est jamais devenu positif en agglutination vis-à-vis de la souche de *R. tsutsugamushi*.

— Le comportement des animaux inoculés avec le sang du malade, peut se résumer ainsi :

Sur 3 cobayes, deux ayant reçu respectivement 2 cm³ et 1 cm³, font de la température pendant deux ou trois jours ; ils ont tous les deux répondu positivement au 25e jour sur la souche D 16 de *R. tsutsugamushi*, en micro-agglutination, le dernier cobaye qui avait reçu une plus grande quantité de sang (3 cm³), répond négativement à cette même souche.

— Un lapin inoculé dans la peau présente de petites nécroses au point d'inoculation ; sa réaction sérologique est aussi positive en micro-agglutination sur la souche D 16 (souche indochinoise).

— Des souris ont été également inoculées, les unes par voie nasale, les autres par voie péritonéale. Toutes meurent au 22e ou 23e jour. On met en évidence chez elles des *Rickettsia orientalis* typiques, d'aspect pseudo-pasteurelle (souche R 21 actuelle de la collection Giroud). Cette souche vaccine d'une façon absolue contre la souche D 16 (souche d'Indochine) et la souche d'Indochine vaccine contre elle.

Cette observation fort instructive déjà par elle-même, a une suite :

En effet, au début de février 1960, M. L..., lors de la petite épidémie de grippe qui a sévi dans la région parisienne, se plaignit, au cours d'un léger épisode fébrile, à nouveau d'une céphalée atroce à prédominance rétro-orbitaire en tous points comparable à celle ressentie en septembre 1958. Les prises de sang faites à trois semaines d'intervalle sont confiées au laboratoire Giroud.

Les agglutinations de Rickettsies ont donné les résultats suivants :

	Le 12 février 1960 examen n° 24.031	Le 4 mars 1960 examen n° 24.236
	—	—
Épidémie	0	0
Murine	0	0
Boutonneuse	0	0
Fièvre Q	0	0
X 14	0	0
V 14	0	0
Q 18	0	0
R. orientalis D 16	+	0
R. orientalis R 21 (souche du malade)	+	0

Sous l'effet d'un épisode grippal, une légère rechute s'est donc produite qui a d'ailleurs cédé spontanément en quelques jours.

Cette observation nous a paru intéressante : c'est la première fois, à notre connaissance, qu'en France on porte le diagnostic clinique, bactériologique et qu'on soigne à la phase aiguë un malade atteint de tsutsugamushi. Ceci n'est pas pour nous surprendre.

©Soc. pathol. exo

Comme nous l'avons déjà signalé au début de cette lecture, les points les plus éloignés de notre planète avec les progrès de l'aviation ne sont plus qu'à un ou deux jours du sol de notre capitale ; aussi un sujet contaminé dans des régions exotiques peut-il fort bien arriver en France en période d'incubation ou dans les premières heures de sa maladie. Toutes les lignes d'aviation françaises convergeant vers la Capitale, c'est Paris, et non plus comme il y a trente ans les grands ports, qui a le plus de chance de recevoir ces malades.

La souche *R. orientalis* a pu être isolée par M. Giroud chez des souris inoculées avec le sang du malade. Elle fait aujourd'hui partie de la collection du Laboratoire des Rickettsies et est désignée sous le nom de R. 21.

La rechute avec réactivation du séro-diagnostic, survenue 17 mois après le début, mérite également de retenir l'attention. Rappelons qu'elle s'est produite à l'occasion d'une grippe légère. Ce fait est à rapprocher, nous semble-t-il, des cas de résurgence de typhus exanthématique signalés par Giroud et Boyer et par R. Worms.

Hôpital Pasteur, Paris.

Discussion.

M. Giroud. — Je dois signaler que la souche a été isolée grâce à Mme Sahuc qui, au 25e jour après l'inoculation, a remarqué une souris très fatiguée. Sur les frottis de l'exsudat muqueux, les colorations montrèrent des éléments ressemblant à des pasteurelles, aspect pour nous typique, de *R. tsutsugamushi*. Bien entendu, ces éléments ne cultivent pas sur les milieux gélosés. — M. Melnotte. — Quel était l'hémogramme de votre malade ? Habituellement, dans les rickettsioses nous n'avons pas observé de leucocytose. — M. Martin. — Elle était très peu élevée. — M. Melnotte. — Je dois cependant signaler que nous avons eu quelques cas très rares à 12.000 globules blancs. — M. Schneider. — C'est très variable, il est impossible d'orienter un diagnostic de rickettsioses sur l'hémogramme. Dans la fièvre Q, on a souvent une leucopénie, mais aussi quelquefois une hyper-leucocytose avec polynucléose. — M. Giroud. — Dans le service du professeur Lelong, nous avons vu le cas d'un enfant atteint de fièvre à rechute, due à *R. burneti*, avec 60.000 globules blancs. — M. Foliguet. — Au point de vue traitement avec une médication spécifique, on a une guérison spectaculaire, en 48 heures, mais si l'on n'applique pas un traitement prolongé, on observe généralement une rechute.

©Soc.pathol.
exo

LE DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE DE LA FIÈVRE Q ET LE PROBLÈME DE LA VARIATION ANTIGÉNIQUE DE *C. BURNETI*

Par Manuel R. PINTO

La fièvre Q isolée par Derrick en Australie, il y a une trentaine d'années (1) a été rapidement reconnue presque dans le monde entier et ses aspects épidémiologiques particuliers ont attiré l'attention de beaucoup d'investigateurs.

Cette maladie n'a ni une longue histoire, ni une histoire tragique comme celle du typhus exanthématique, mais cependant elle est devenue un problème de santé publique qui continue à intéresser de nombreux investigateurs. Son importance au point de vue médical a été largement mise en évidence par Robbins et coll. (2) et par la Commission Américaine pour les Maladies respiratoires aiguës, par Sidky (3), par Babudieri (4), par Berge et Lennette (5), par Luoto (6) entre autres auteurs.

L'agent étiologique de la fièvre Q, *C. burneti*, présente en réalité des caractères biologiques particuliers qui lui confèrent une place spéciale parmi les membres de la famille des *Rickettsiae*, dans le genre *Coxiella*. Sa grande résistance aux agents de nature physique et chimique, son élimination facile et abondante pour les animaux qu'elle infecte, lui donnent de telles possibilités de diffusion parmi ses hôtes, qu'elle n'a même pas besoin de l'intervention de vecteurs arthropodes pour maintenir son cycle infectieux.

La morphologie de *C. burneti* et ses propriétés biologiques, ont été décrites par Burnet et Freeman (7) et par Derrick (8) et je crois qu'il n'est pas nécessaire d'insister sur ce sujet.

Nous essayerons de passer en revue, d'une façon sommaire les méthodes du diagnostic de laboratoire de la fièvre Q chez l'homme et chez les animaux pour discuter ensuite quelques aspects de la variation antigénique de *C. burneti*. Dans sa généralité les méthodes du diagnostic se basent sur les tentatives d'isolement de *C. burneti* et sur l'étude des anticorps.

A) Isolement et identification de *C. burneti*

Dans le cas de maladie humaine, le matériel de choix pour les tentatives d'isolement de la *Coxiella* est le sang des malades prélevé au moment de la fièvre et qui doit être inoculé à des animaux de laboratoire, sensibles à ce microparasite.

©Soc.pathol.
exo

D'autres produits pathologiques peuvent être utilisés comme l'expectoration, l'urine ou des produits d'autopsie — SMADEL (9) — mais dans ce cas, il est indiqué de traiter ces produits avec de la pénicilline, environ 1.000 unités par centimètre cube, avant de procéder à l'inoculation. Tous ces produits doivent être envoyés rapidement au laboratoire mais si les distances ne permettent pas un envoi prompt, il est désirable de les envoyer bien refroidis. Si on a prélevé du sang du malade, il est aussi désirable de procéder à la séparation du sérum et du coagulum et de les envoyer séparément. La grande résistance de *C. burneti* dans les produits pathologiques nous permet de réussir son isolement, même quand les produits arrivent au laboratoire après un long voyage. Le coagulum doit être alors broyé et mis en suspension dans l'eau physiologique pour être inoculé et le sérum conservé pour l'étude sérologique ultérieure qui sera faite au moment de l'étude du sérum prélevé pendant la convalescence.

Les animaux les plus utilisés pour les tentatives d'isolement sont le cobaye, la souris et aussi le hamster qui est très sensible à la *Coxiella*. D'autres espèces d'animaux ont été utilisées par différents investigateurs avec succès. On doit toujours inoculer par voie intra-péritonéale deux ou trois cobayes, plusieurs souris et quelques hamsters, pour avoir des animaux que l'on sacrifie au moment de la maladie expérimentale et d'autres maintenus pour être utilisés plus tard dans les épreuves d'immunité.

L'isolement de *C. burneti* à partir des arthropodes vecteurs ou des animaux réservoirs n'est pas d'habitude un problème de la sphère du laboratoire de diagnostic clinique, mais souvent l'épidémiologiste a besoin d'essayer l'isolement de ce microparasite à partir de ses réservoirs dans la nature. Les arthropodes qui sont envoyés au Laboratoire, peuvent être broyés après leur identification et les suspensions traitées par la pénicilline, inoculées aux animaux sensibles.

Les mêmes précautions doivent être prises et les mêmes techniques suivies quand on désire inoculer la *Coxiella* à partir du lait des animaux infectés ou à partir des suspensions de leurs organes ou de leurs produits pathologiques (SMADEL (9)).

Maladies expérimentales.

Cobaye. — Cet animal souffre d'une maladie bien typique après l'inoculation par voie intra-péritonéale de *C. burneti*. Après une période d'incubation de 7-10 jours, la température s'élève à 40-41° C pour retomber ensuite après 4-6 jours de fièvre. Au moment de la

©Soc.pathol.
exo

pyrexie, si on sacrifie l'animal on trouve d'habitude à l'autopsie une splénomégalie qui s'accentue dans les passages suivants. Dans les frottis de l'exsudat qui recouvre la rate, on peut déjà voir des *Coxiella* intra- et extra-cellulaires. Dans les poumons on peut trouver des petites zones d'hépatisation.

Les passages à d'autres cobayes sont faits avec suspensions de rate et de foie et habituellement on voit la période d'incubation se raccourcir à mesure que les passages se succèdent.

Les mêmes suspensions d'organes sont inoculées à des œufs de poule embryonnés suivant la méthode de Cox pour obtenir la culture de *C. burneti*.

L'histopathologie révèle particulièrement la propriété que *C. burneti* possède de provoquer chez le cobaye la formation de nodules histioïdes au niveau de la rate, du foie et parfois dans le poumon, de produire la prolifération du système réticulaire de la rate et des ganglions lymphatiques, et de provoquer des infiltrations lymphoplasmocytaires dans les petits vaisseaux.

Le cobaye après avoir eu la maladie expérimentale devient immun pour la réinoculation de la même souche ou pour l'inoculation des souches classiques. Cependant, il ne révèle aucune résistance contre l'inoculation de rickettsies. Cette épreuve d'immunité est d'une grande importance pour le diagnostic.

Souris. — Cet animal souffre d'une maladie qui ne donne pas de symptômes objectifs.

Dans l'autopsie, qu'on peut faire vers le septième jour après l'inoculation, on trouve généralement une grande splénomégalie et dans les frottis de l'exsudat qui recouvre la rate, on peut voir aisément de nombreuses *Coxiella* intra- et extra-cellulaires et des microcolonies typiques dans le cytoplasme des cellules infectées. On trouve aussi des nodules histioïdes dans le foie de cet animal.

Hamster. — Ce rongeur est très sensible à l'infection par *C. burneti*. Souvent il souffre d'une maladie fatale.

La période d'incubation est d'habitude plus courte que chez le cobaye, mais la courbe fébrile est plus irrégulière. Dans la nécropsie, on voit une grande hypertrophie de la rate, dans l'exsudat péritonéal et dans celui qui recouvre les organes, on trouve aisément de nombreuses *Coxiella*.

L'histopathologie révèle aussi chez le hamster des nodules histioïdes dans la rate et dans le foie et aussi la même prolifération du système réticulaire de la rate et des ganglions lymphatiques (Pinto (10)).

Le hamster est, par conséquent, un animal de choix pour le diagnostic de laboratoire, principalement dans les tentatives d'isolement de *C. burneti* à partir des rongeurs sauvages ; isolement difficile

©Soc.pathol.
exo

parfois, car dans ces conditions le microparasite semble être dépourvu de virulence pour le cobaye.

Stoenner et Lackman (11) ont vérifié que les souches sauvages de *C. burneti* isolés des rongeurs, sont 30 à 300 fois plus infectantes pour le hamster que pour le cobaye ou la souris.

Culture de C. burneti.

La culture de ce microparasite se fait aisément dans le sac vitellin de l'œuf embryonné de poule suivant la méthode de Cox ou dans des cultures cellulaires d'embryon de poulet ou d'embryon de souris suivant différentes techniques. Pour ce dernier type de culture, nous avons utilisé des cellules d'embryon de poulet obtenues après trypsination des fragments d'embryons de 10-12 jours, qui sont infectés au moment d'être versés dans les flacons ou tubes de cultures cellulaires. La *Coxiella* se multiplie très bien et cette méthode permet aussi la préparation facile d'antigènes (J. R. Carvalho de Sousa, A. P. Franco et M. R. Pinto (11)).

La maladie expérimentale de ces animaux, particulièrement la maladie du cobaye, doit être confirmée par la démonstration des anticorps contre la *Coxiella* qu'on peut mettre en évidence dans les premiers jours de la convalescence.

L'isolement de *C. burneti* qui est d'une grande importance pour le diagnostic de laboratoire de la maladie humaine, est obtenu généralement avec facilité, spécialement quand on a la possibilité de faire les inoculations avec du sang prélevé les premiers jours de la maladie.

L'identification de *C. burneti* se base par conséquent sur l'observation de la maladie expérimentale qu'elle provoque chez les animaux, sur l'obtention de sa culture et sur son étude morphologique.

En outre, on doit continuer l'identification par les épreuves d'immunité chez les cobayes qui ont eu la maladie et procéder à la recherche des anticorps dans le sang des cobayes ou des hamsters qui ont été inoculés avec les cultures de l'agent étudié.

L'isolement d'un agent avec les caractéristiques du genre *Coxiella* nous permet donc d'établir le diagnostic de laboratoire.

B) Réactions sérologiques

Pendant l'évolution de la fièvre Q chez l'homme et chez les animaux, des anticorps spécifiques se développent qui peuvent être mis en évidence par différentes techniques. Leur démonstration est d'une grande valeur pour le diagnostic de laboratoire de la fièvre Q.

©Soc.pathol.
exo

Les réactions sérologiques les plus employées dans le laboratoire de diagnostic clinique sont la réaction de fixation du complément et les réactions d'agglutination.

Les réactions allergiques d'un grand intérêt pour les études épidémiologiques de la maladie doivent être aussi considérées.

Réaction de fixation du complément. — La réaction de fixation du complément est certainement la réaction sérologique la plus utilisée dans le diagnostic de la fièvre Q. Nous suivons habituellement la technique utilisée dans l'Army Medical School (Smadel (9)) qui est une variante de la technique de Kolmer et Boerner. A 0 cm³ 25 de chaque dilution du sérum au 1/10, on additionne 0 cm³ 25 de la dilution de l'antigène contenant 2 unités et 0 cm³ 5 de la dilution du complément ayant 2 unités complètes. Les tubes sont mis à 4° C pendant 18 heures, puis pendant 15 minutes à la température du laboratoire. On additionne ensuite 0 cm³ 5 de la suspension de globules rouges de mouton sensibilisés (mélange à parties égales de la suspension de globules rouges à 3 0/0 et de sérum hémolytique contenant 3 unités par 0 cm³ 25) et les tubes sont mis au bain-marie à 38° C pendant 30 minutes.

Comme contrôle des différentes variables de la réaction on utilise des témoins de l'antigène, de l'hémolysine, de l'activité du complément pendant la réaction et un sérum positif et un sérum négatif.

Cette technique conventionnelle offre une grande sensibilité, mais dans certains laboratoires la réaction de fixation du complément pour le diagnostic de la fièvre Q est exécutée suivant une technique plus rapide dans laquelle la période d'incubation de 18 heures à 4° C est substituée par une incubation de 1 heure à 37° C (Babudieri (4)).

Les réactions de fixation du complément positives en dilutions du sérum au 1/10 sont considérées douteuses, mais une R. F. C. positive à la dilution du 1/20 a déjà une valeur diagnostique. Ce qui est toujours désirable pour un diagnostic de certitude c'est d'avoir deux échantillons de sang du malade prélevés l'un pendant la maladie et l'autre pendant la convalescence et de pouvoir vérifier que le titre des anticorps est monté significativement.

La R. F. C. pour la fièvre Q est une réaction élégante, très sensible, permettant l'analyse sérologique quantitative et en outre, c'est une réaction économique n'utilisant que de petites quantités d'antigène, ce qui est important étant donné son prix élevé.

Les antigènes pour cette réaction sont habituellement préparés à partir de cultures de *C. burneti* par la méthode de Cox, traités par l'éther selon le procédé de Craigie et standardisés convenablement.

La sélection des souches pour la fabrication de ces antigènes est un point de grand intérêt. Robbins et coll. (2) ont démontré que le

©Soc.pathol.
exo

comportement antigénique des différentes souches étudiées vis-à-vis des sérums immuns de cobayes n'était pas le même que celui des souches révélant aisément les anticorps tardifs mais ne réagissant pas avec l'anticorps qui s'observe au commencement de la convalescence ; d'autres, mais en petit nombre, étaient capables de déceler seulement le premier anticorps. Dans ce dernier groupe on trouve les souches Henzerling, Nine Mile, Grottazolina, N. M., etc.

Berge et Lennette (13), étudiant le même problème et comparant des souches de différentes origines, sont arrivés à la conclusion que « all antigenic components were already present in the antigens tested, but that these components varied in C. F. capacity at different stages following recovery from the disease ».

Le mérite appartient à Stoker (14) et à Stoker et Fiset (15), de démontrer que les souches récemment isolées, ne sont habituellement pas capables de réagir avec le premier anticorps fixateur du complément, mais après une série de passages par l'œuf, deviennent capables de le mettre en évidence. Ces auteurs ont appelé ce phénomène « variation de phase » ; ils ont désigné les souches sauvages, souches en phase I et les souches bien adaptées à l'œuf, qui se comportent comme de bons antigènes pour déceler le premier anticorps : souches en phase II. Ces dernières sont celles qui sont utilisées dans nos laboratoires ou dans les laboratoires de produits biologiques pour la préparation d'antigènes servant au diagnostic de la fièvre Q.

Les souches en phase II peuvent retourner à la phase I si on les inocule et les passe sur des animaux de laboratoire.

Stoker et coll. (16) ont aussi vérifié que la sensibilité des antigènes en phase II n'est pas la même par rapport aux sérums de différentes espèces d'animaux et ils concluent qu'il faut sélectionner les antigènes en accord avec les espèces à étudier et la zone géographique d'où ils parviennent quoique pour le diagnostic de la maladie humaine, les souches qu'ils ont étudiées peuvent être employées avec sécurité.

Les différentes études réalisées récemment sur la constitution antigénique de *C. burneti* nous montrent que, quand ce microparasite se trouve en phase I, phase qu'on peut considérer la plus riche au point de vue antigénique, il est possible d'isoler des fractions solubles qui sont antigéniques dans les R. F. C. et dans les épreuves de protection. Ormsbee et coll. (17) ont été capables d'obtenir une fraction soluble avec pouvoir protecteur à partir d'une souche en phase I, mais ils n'ont pu obtenir une fraction semblable à partir d'une souche en phase II.

Anacker et coll. (18) qui ont étudié les propriétés antigéniques d'une *Coxiella* en phase I, ont vérifié que « cell walls possessed biologic activities similar to those of whole cells, but the protoplasm

©Soc.pathol.
exo

retained little of these activities. Although the trichloroacetic extract had a much higher content of Phase I antigens as determined by C. F. test than an equivalent weight of whole cells, the extract was about one tenth as potent an immunogen as whole cells ».

Brezina et Urvolgyi (19) ont aussi étudié la constitution antigénique de la *Coxiella* et, en employant une technique d'extraction avec l'acide trichloracétique, ils ont obtenu un antigène soluble de surface à partir des organismes en phase I ; les mêmes résultats n'ont pas été vérifiés quand ces auteurs ont soumis la *Coxiella* en phase II au même traitement.

Il semble donc et cela est notre hypothèse de travail, que *C. burneti* en phase I est complexe dans sa structure antigénique ; elle présente des antigènes de surface qui réagissent seulement avec les anticorps tardifs (anticorps contre phase I) et des antigènes profonds (« good antigens » de Stoker) qui se révèlent seulement après la variation de phase qui survient après la culture en série dans l'œuf, pendant laquelle il est possible que la *Coxiella* perde ses antigènes de surface : dans ce nouveau milieu de cellules du sac vitellin, elle ne trouve pas tous les matériels nécessaires à sa synthèse. Cette perte d'antigènes ne lui est pas défavorable parce qu'elle continue à se multiplier très activement dans l'œuf. *C. burneti* en phase II, montre, semble-t-il des antigènes qui, en phase I, sont des antigènes profonds et sont capables de réagir avec les premiers anticorps qui se trouvent à la fin de la maladie et pendant la convalescence.

Ce phénomène de variation antigénique, par perte d'antigènes de surface, qui s'observe dans des milieux différents des milieux habituels à la vie des microparasites, est déjà connu pour certains virus et pour des bactéries.

La connaissance plus intime de ce phénomène de variation est nécessaire pour bien comprendre la sérologie de la fièvre Q. Mais déjà, avec les informations qu'on possède, on peut choisir avec beaucoup de sécurité les antigènes les plus convenables pour étudier sérologiquement les problèmes que la fièvre Q présente au Laboratoire. En abordant ce qui arrive avec la formation d'anticorps pendant la maladie, nous discuterons l'importance de son dépistage et sa signification possible.

Les antigènes à utiliser dans les R. F. C. doivent être par conséquent préparés avec des souches en phase II pour nous permettre de chercher les premiers anticorps contre la *Coxiella*, problème qui, habituellement, se pose au laboratoire pour le diagnostic de la fièvre Q. On doit utiliser des antigènes préparés avec une souche en phase I seulement quand on veut démontrer les anticorps contre la phase I, qui peut-être seront très semblables à des anticorps de protection,

©Soc. pathol. exo

comme le suggèrent les travaux de ABINANTI et MARMION (20) et qui sont aussi d'importance pour le diagnostic de laboratoire, spécialement dans les cas atypiques ou d'évolution prolongée.

La préparation de tous ces antigènes va certainement s'améliorer avec l'introduction de techniques de sédimentation en gradients de densités comme celles décrites par RIBI et HOYER (21) et utilisées avec succès par ANACKER et coll. (18).

Réaction d'agglutination. — Cette réaction sérologique, aujourd'hui de grand intérêt pratique, n'a été utilisée largement dans les études de la fièvre Q que dans certains laboratoires.

L'introduction de techniques d'agglutination microscopiques, le perfectionnement de la préparation et de la purification des antigènes ont fait de cette méthode, la méthode de choix pour le diagnostic de la fièvre Q et, selon l'expérience des différents auteurs, une des méthodes les plus sensibles pour la recherche des anticorps contre *C. burneti*.

Pour l'étude des agglutinations on peut suivre les techniques d'agglutination macroscopique décrites par BURNET et FREEMAN (17) que nous avons pratiquées parfois ou celle utilisée par ROBBINS et coll. (2) dans l'étude comparative des différentes souches de *C. burneti*. Des dilutions au 1/10 du sérum du malade en quantités de 0 cm³ 2 sont versées dans des tubes de Dryer et à chacune on ajoute 0 cm³ 2 de l'antigène purifié. Les tubes sont incubés à 42° C au bain-marie pendant 4 heures, puis soumis à une incubation à 4° C pendant la nuit. Des témoins d'un sérum positif et d'un sérum négatif sont inclus.

Les antigènes à utiliser peuvent être les mêmes que ceux employés dans les R. F. C. ou être préparés à partir des rates de souris infectées et purifiées par centrifugation et par traitement chimique.

La positivité de cette réaction est plus précoce que celle de la R. F. C. et peut être positive dans 50 0/0 des cas humains vers la fin de la première semaine de la maladie (LENNETTE, 1952) ce qui est d'une grande valeur pour le diagnostic et le titre d'agglutinines monte rapidement pendant la convalescence.

La mise au point de techniques d'agglutination microscopique faite par GIROUD et coll. (22), par BABUDIERI et SECCHI (23) et par LUOTO (24) a été d'une grande importance pour l'étude des anticorps dans la fièvre Q.

Les techniques d'agglutination microscopique sur lame révèlent une grande sensibilité et d'après l'expérience de BABUDIERI (23), c'est la réaction sérologique la plus économique pour le diagnostic de la fièvre Q.

Le test d'agglutination en tubes capillaires décrit par LUOTO (24) est aussi d'un grand intérêt surtout pour l'étude des sérums animaux.

©Soc.pathol.
exo

L'antigène utilisé est semblable, dans sa préparation, à celui qu'on utilise dans les R. F. C. excepté dans la coloration par l'hématoxiline. La sensibilité de ce test semble être plus grande que celle des R. F. C. d'après l'expérience de l'auteur.

D'autres techniques sérologiques pour le diagnostic de la fièvre Q ont été utilisées comme celle des opsonines de Victor et coll. (25) qui semble être très sensible ; des auteurs russes (Goldin *et al.* (26)) ont employé avec succès des techniques d'immunofluorescence dans le diagnostic de la fièvre Q. Cependant, il semble qu'il faut avoir plus d'expérience avec ces dernières techniques pour qu'on puisse valoriser cette nouvelle méthodologie.

Le développement des anticorps dans la fièvre Q mérite une mention spéciale.

D'après les premiers travaux sur la maladie expérimentale, on sait que chez le cobaye existent deux types d'anticorps fixant le complément, l'un qui apparaît au commencement de la convalescence et l'autre qui se démontre plus tard, après la quatrième semaine de la convalescence. Stoker et Fiset (15) et Fiset (27) ont vérifié l'existence d'une relation entre ces anticorps et la variation de phase de *C. burneti*. Cependant l'interprétation de la présence de ces deux types d'anticorps fixant le complément, qui existent aussi chez d'autres animaux et chez l'homme, est encore un peu obscure. Selon F. Fonseca, il semble possible d'interpréter la présence des anticorps de phase I, comme étant d'un bon pronostic dans les cas de maladie d'évolution chronique et prolongée avec localisations successives de l'agent dans différents territoires de l'organisme (Pinto (28)). D'autres auteurs comme Powell et Stallman (29) pensent aussi qu'il existe une corrélation entre la durée de la convalescence et la présence d'anticorps de phase I chez les individus âgés de 30 ans ou plus. Marmion (30) qui s'est intéressé dernièrement à l'étude des complications de la fièvre Q, spécialement pour les localisations endocardiques de la *Coxiella*, valorise franchement la recherche des anticorps de phase I et affirme que l'emploi de la R. F. C. avec des antigènes en phase I semble être le test à utiliser pour le diagnostic de la forme chronique de la maladie.

Les études récentes de Lackman et coll. (31) sur le développement des anticorps dans la fièvre Q et sur les méthodes à choisir pour son diagnostic, permettent de conclure que dans l'infection par *C. burneti* existent trois réactivités sériques qui sont responsables de la fixation du complément avec l'antigène en phase I, de la fixation due aux antigènes en phase II et de l'agglutination en tubes capillaires. Tous ces anticorps se trouvent dans les fractions des sérums contenant les globulines gamma. Ces auteurs sont d'avis que la R. F. C. avec un antigène en phase II est l'épreuve à suivre pour le

©Soc.pathol.
exo

diagnostic sérologique des cas récents de fièvre Q et que la réaction d'agglutination capillaire est l'épreuve sérologique à choisir pour la détection d'anticorps dans le sang des moutons.

Comme il est connu, la fièvre Q rend l'homme et les animaux hypersensibles au contact intradermique avec des antigènes de *C. burneti*. Cette hypersensibilité permet la réalisation d'épreuves de sensibilité cutanée qui donnent de très bons résultats comme l'ont démontré Giroud et coll. (32). Récemment, la valeur pratique de cette réaction a été mise en évidence par Lackman et coll. (33). Il semble que cette technique alliée à l'étude sérologique des malades, peut rendre le diagnostic de la fièvre Q beaucoup plus solide, spécialement dans les cas atypiques.

Les progrès récents de l'immuno-chimie permettant l'analyse chaque fois plus précise des antigènes, nous donneront dans un avenir prochain les possibilités d'avoir les fractions antigéniques idéales pour l'étude des anticorps. Alors les intéressants problèmes que la sérologie de la fièvre Q nous posent encore, doivent être éclaircis d'une manière satisfaisante.

Le diagnostic de laboratoire de la fièvre Q se base donc sur *a)* l'isolement et l'identification de *C. burneti* et *b)* les épreuves sérologiques (réactions de fixation du complément et réactions d'agglutination) avec des antigènes en phase II pour le dépistage des cas d'infections actuelles ou récentes. Les réactions de fixation du complément avec des antigènes en phase I sont d'un intérêt spécial dans l'étude des cas atypiques ou d'évolution chronique.

Institut de Médecine Tropicale, Lisbonne.

Bibliographie

1. Derrick (E. H.). — *Med. J. Australia*, 1937, **2**, 281.
2. Robbins (F. C.) *et al.* — *Am. J. Hyg.*, 1946, **44**, 6.
3. Sidky (M. M.). — *Bull. Org. Mond. Santé*, 1950, **2**, 599.
4. Babudieri (B.). — *In* Advances in the control of Zoonoses. *W. H. O.* Geneva, 1953, 157.
5. Berge (T. O.) et Lennette (E. H.). — *Am. J. Hyg.*, 1958, **57**, 125.
6. Luoto (L.). — *Publ. Health Rep.*, 1960, **75**, 135.
7. Burnet (F. M.) et Freeman (M.). — *Med. J. Australia*, 1937, **2**, 299.
8. Derrick (E. H.). — *Med. J. Australia*, 1939, **1**, 14.
9. Smadel (J. E.). — *In* Diagnostic Procedures for Virus and Rickettsial Diseases, N. Y., 1956.
10. Pinto (M. R.). — *An. Inst. Med. Tropical*, 1952, **9**, 5.
11. Stoenner (H. G.) et Lackman (D. B.). — *Am. J. Hyg.*, 1960, **71**, 45.
12. Carvalho de Souza (J. R.) *et al.* — *C. R. Soc. Biol.*, 1959, **153**, 1673.
13. Berge (T. O.) et Lennette (E. H.). — *Am. J. Hyg.*, 1953, **57**, 144.
14. Stoker (M. G. P.). — *J. Hyg.*, 1953, **51**, 311.

©Soc.pathol.
exo

15. Stoker (M. G. P.) et Fiset (P.). — *Can. J. Microbiology*, 1956, **2**, 310.
16. Stoker (M. G. P.) *et al.* — *Bull. Org. Mond. Santé*, 1955, **13**, 807.
17. Ormsbee (R. A.) *et al.* — *J. Immunol.*, 1962, **88**, 741.
18. Anacker (R. L.) *et al.* — *J. Immunol.*, 1962, **89**, 145.
19. Brezina (R.) et Urvolgyi. — *Acta Virol.*, 1962, **6**, 84.
20. Abinanti (F. R.) et Marmion (B. P.). — *Am. J. Hyg.*, 1957, **66**, 173.
21. Ribi (E.) et Hoyer (B. H.). — *J. Immunol.*, 1960, **85**, 314.
22. Giroud (P.) et Giroud (M. L.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1944, **37**, 84.
23. Babudieri (B.) et Secchi (P.). — *Rend. Ist. Sup. San.*, 1952, **15**, 584.
24. Luoto (L.). — *J. Immunol.*, 1953, **71**, 226.
25. Victor *et al.* — *J. Exp. Med.*, 1952, **95**, 61.
26. Goldin (R. B.) et Amosenkova (N. I.). — *Voprossi Virusol*, 1961, **5**, 591.
27. Fiset (P.). — *Can. J. Microbiol.*, 1957, **3**, 435.
28. Pinto (M. R.). — *Proceedings VIth Int. Cong. Trop. Med.* and *Malaria*, Lisbonne, 1958, vol. V, 686.
29. Powell (O. W.) et Stallman (N. D.). — *J. Hyg.*, 1952, **60**, 359.
30. Marmion (B. P.). — *J. Hyg. Epid. Microbiol.*, 1962, **6**, 79.
31. Lackman (D. B.) *et al.* — *Am. J. Hyg.*, 1962, **75**, 158.
32. Giroud (P.) *et al.* — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, **45**, 632.
33. Lackman (D. B.) *et al.* — *Am. J. Publ. Health*, 1962, **52**, 87

Discussion.

— M. Mooser. — Qui vous prépare l'antigène pour vos réactions ? — M. Pinto. — Nous l'avons acheté, mais aussi souvent nous l'avons préparé en utilisant la technique des gradients. — M. Mooser. — On ne peut acheter que l'antigène pour *R. burneti*, mais il est très cher (environ 1.000 dollars pour 100 ml.), il est donc important d'en fabriquer. — M. Giroud. — Notre laboratoire en fabrique pour notre micro-agglutination, nous en tenons à la disposition de nos collègues. Au sujet de l'antigène en phases I et II, nos premiers passages à l'isolement des souches sont presque toujours inagglutinables. — M. Mooser. — Avez-vous des antigènes communs ? — M. Giroud. — Oui, pour les suspensions de typhus épidémique et murin. Nos suspensions de *R. burneti* ont été obtenues au début avec des rates de rat ou de cobaye, actuellement, nous les fabriquons à partir de membranes vitellines, *R. conori* est aussi obtenu à partir de l'œuf. M. Pinto peut-il nous préciser sa technique des gradients de densités ? — M. Pinto. — Cette technique est celle qui a été décrite par Ribi et Hoyer du Rocky Mountain Laboratory d'Hamilton, Montana, elle marche bien. — M. Giroud. — Pendant plusieurs années, nous avons nous-mêmes comparé la micro-agglutination avec la fixation du complément faite avec les différentes techniques, ceci en utilisant des antigènes de diverses origines, fabriqués par nous ou provenant de l'Institut de Montana et du laboratoire de H. Cox. Ces différents essais ont déjà été rapportés.

©Soc.pathol.
exo

En 1960, le docteur LARSON de Montana nous a confié des sérums humains et animaux déjà testés en fixation du complément et en agglutination en tube capillaire (technique de Luoto) ; nous les avons refaits en micro-agglutination (28826).

Voici les résultats : cinq sérums humains provenant de fièvre Q de laboratoire, positifs en fixation du complément du 1/24 au 1/128, sont positifs en micro-agglutination du 1/40 au 1/320.

Six sérums de sujets vaccinés contre la fièvre Q, qui ont une fixation du complément négative et une agglutination en tube capillaire positive du 1/8 au 1/32, ont des réactions en micro-agglutination positives du 1/20 au 1/40.

Sept sérums, prélevés au cours d'une épidémie survenue dans une conserverie à Pocatello (Idaho), donnent les résultats suivants : cinq sujets ont des tests cutanés négatifs vis-à-vis de l'antigène *R. burneti* et deux des tests positifs. En fixation du complément en phase II, un sérum est négatif, les autres sont positifs du 1/64 à 1/512. En fixation du complément en phase I, les sérums des sujets ayant un test d'allergie positif, sont positifs à 1/1.024 et plus et un sérum qui était négatif en phase II devient positif au 1/1.024. Les autres sérums sont positifs à des taux plus élevés qu'avec l'antigène en phase II.

Ces mêmes sérums, jugés en agglutination en tube capillaire, donnent des réactions sérologiques variant entre le 1/8 et le 1/256. Le sérum positif seulement en fixation du complément en phase I est positif à 1/128. La technique de Luoto permet donc la mise en évidence des affections en phase I.

Notre micro-agglutination donne des réactions positives entre le 1/20 et 1/1.280, elle fut aussi positive jusqu'à 1/640 pour un sérum seulement positif en phase I en fixation du complément. Nous avions pu constater depuis longtemps avec des maladies chroniques, que le test que nous utilisons est valable pour tous les stades d'infection qui requièrent aussi bien la phase I que la phase II.

Pour huit sérums de bovins ayant des agglutinations en tube capillaire positives et des fixations du complément positives, les réactions de micro-agglutination donnent à peu près les mêmes résultats, sauf pour un ou deux sérums qui, du fait de leur longue conservation, ont pu perdre leurs anticorps.

Les deux réactions d'agglutination semblent plus sensibles que la réaction de fixation du complément, les taux de fixation étant en général moins élevés. Le test de micro-agglutination donne pour les maladies anciennes à peu près les mêmes résultats que la fixation du complément avec l'antigène en phase I.

A part certaines différences, ces techniques respectives donnent des résultats à peu près équivalents sauf pour la fixation du com-

©Soc.pathol.
exo

plément où il est nécessaire d'utiliser l'antigène sous les deux phases.

Un autre avantage de notre technique de micro-agglutination est, qu'avec une lame colorée, on peut garder un témoin fidèle de la réaction. — M. Mooser. — Peut-on obtenir des sérums purement monophasiques ? — M. Pinto. — C'est théoriquement possible car on peut utiliser la technique d'absorption des agglutinines. Du point de vue pratique, on ne peut obtenir des sérums avec des anticorps contre la phase II que si on prélève du sang aux animaux de laboratoire ou à l'homme au commencement de la convalescence. — M. Janssens. — Lorsqu'on m'a fait la démonstration de la technique de Luoto, elle marchait très bien, mais je n'ai pu la refaire. — Mme Gutfreund. — Je crois que Luoto appliquait surtout sa technique au sérum du lait, peut-être est-ce la raison de vos échecs si vous la faisiez avec des sérums humains. — M. Pinto. — Le premier travail de Luoto se rapportait à l'étude de sérums humains, mais peut-être y a-t-il des différences pour le sérum de lait. — M. Giroud. — Monsieur Mooser, vous nous avez parlé de 1.000 dollars pour 100 ml d'antigène, mais combien cela représente-t-il de réactions ? — M. Mooser. — Environ 15.000 réactions.

LE LABORATOIRE DES RICKETTSIOSES (CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES)

Par P. MELNOTTE

Parler en 1963 du laboratoire des Rickettsioses ne peut qu'évoquer chez un épidémiologiste de ma génération médicale deux réactions : il peut se féliciter d'abord des ressources dont dispose actuellement ce laboratoire comparées à celles qu'il avait à sa disposition il y a 50 ans, mais il peut aussi s'inquiéter de la place prise et cela grâce au laboratoire par les Rickettsioses en pathologie métropolitaine.

Dans ce domaine les Rickettsioses n'étaient représentées au siècle dernier que par un cruel ancêtre, le typhus exanthématique, responsable jusque dans un passé encore récent de tant d'hécatombes meurtrières, de tant de drames douloureux, dans le cadre tragique de misère et de calamités collectives : guerres, exodes, révolutions, famines, qui lui était habituel. Connu depuis toute antiquité dans l'Ancien Monde, le typhus exanthématique n'avait été promu Rickettsiose et son agent pathogène baptisé *Rickettsia prowazeki* qu'au cours de la première guerre mondiale. Son ambiance épidémique, sa triade symptomatique, si caractéristique : fièvre, tuphos, exanthème, sa létalité élevée ne pouvaient laisser inaperçues ses

©Soc.pathol.
exo

atteintes. Sa chaîne épidémiologique — homme-pou-homme — qu'avait précisée dès 1909 le génie déductif de CHARLES NICOLLE avait du même coup instauré une prophylaxie efficace mais lourde à manier avec ses étuves à vapeur sur de larges collectivités humaines épidémisées.

Le laboratoire n'avait à cette époque que peu de préoccupations ; il n'était qu'un appoint à un diagnostic clinique qui s'imposait, surtout en temps d'épidémie et suffisait à identifier la maladie. Il ne pouvait songer à mettre en évidence *R. prowazeki* qu'il ne savait pas encore cultiver sauf dans l'intestin du pou, mais cette technique délicate était réservée aux patientes manipulations de WEIGL préparant ses premiers vaccins à Lwow. Il avait cependant des moyens : une méthode directe : l'inoculation de 5 ml. de sang du malade fébrile dans le péritoine du cobaye réalisant le typhus expérimental du cobaye, si admirablement décrit par CH. NICOLLE, mais dont les résultats pouvaient cependant être compromis par les aléas du typhus inapparent. Plus utilisée était la méthode indirecte : la réaction de Weil-Felix. Elle exploitait l'agglutination par le sérum des malades d'émulsions d'un germe intestinal isolé chez un typhique : le Proteus OX 19. Cette agglutination paraspécifique était providentielle à beaucoup de points de vue : germe rustique, facile à entretenir au laboratoire, sa culture ne posait pas de problèmes techniques ; certaines souches sélectionnées (Constantinople) donnaient des agglutinines précoces (5^{e}-7^{e} jour) et atteignaient des taux impressionnants jusqu'au 1/10.000. La technique simplifiée de l'hémodiagnostic de BRUMPT n'apportait qu'un élément de dépistage pratique sans rien ajouter à la spécificité de la réaction. Malgré son caractère non spécifique et bien que quelques timides restrictions se soient manifestées sur sa valeur au cours d'épisodes infectieux sans rapport avec le typhus, la réaction de Weil-Felix gardait la confiance du laboratoire et bien peu de laboratoires s'étaient engagés dans la voie des réactions d'agglutination spécifiques des Rickettsies selon la méthode de Weigl en raison des difficultés techniques d'obtenir des émulsions de Rickettsies.

Entre les deux guerres mondiales l'aïeul de la famille des Rickettsioses est toujours là ; mais bientôt vont apparaître en pathologie métropolitaine deux nouveaux membres plus jeunes : le typhus murin et la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Le typhus murin ou typhus nautique dû à *R. mooseri* (1928), avec son ambiance épidémique particulière caractérisée par la présence murine, sa chaîne épidémiologique qui fait intervenir le rat, la puce, l'homme et dont les foyers limités, portuaires ou nautiques, céderont ultérieurement à la dératisation, à la désinsectisation et à la

©Soc.pathol.
exo

désinfection. Plus difficile à dépister cliniquement, il nécessitait pour être confirmé le secours du laboratoire. Celui-ci pouvait lui offrir un peu plus par la méthode directe ; l'inoculation au cobaye mâle réalisait en effet une lésion assez caractéristique : le test de Neill-Mooser, consistant en l'apparition d'une vaginalite dont le liquide et les cellules étaient bourrées de Rickettsies. Quant à la méthode indirecte, la sérologie bénéficiait une fois de plus de la complaisance des Proteus sous l'aspect du Proteus OX 19, mais agglutiné à des taux moindres que ceux du typhus historique.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne fut identifiée pour la première fois en 1910 par Conor et Bruch, puis sur le littoral méditerranéen. Elle apportait une chaîne épidémiologique encore plus compliquée où interviennent le chien, la tique et l'homme. Ses signes cliniques pas toujours très évocateurs en l'absence de la tache noire de J. Pieri, son caractère plus endémique en rendent le diagnostic assez difficile et l'appel nécessaire au laboratoire était assez souvent tardif. La méthode directe n'était pas très probante et la réaction de Weil-Felix restait encore le seul critère de probabilité avec des taux inférieurs à ceux des typhus exanthématique et murin pour le Proteus OX 19 mais plus élevés pour le Proteus OX 2 qui se montrait mieux adapté à l'antigène boutonneux.

Les années qui précèdèrent la deuxième guerre mondiale allaient voir naître d'autres affections rickettsiennes dont le dépistage et l'identification furent largement facilitées par les progrès considérables du laboratoire des Rickettsioses qui disposait de moyens beaucoup plus sûrs et beaucoup plus efficaces. Ne pouvant se développer qu'en cellules vivantes, les Rickettsies ne devinrent maniables que lorsque les cellules des cultures de tissus, des œufs de poule embryonnés leur offrirent des possibilités de développement que le laboratoire ne pouvait auparavant demander qu'au péritoine du cobaye ou à l'intestin du pou. Cultiver les Rickettsies, c'était la possibilité d'isoler des souches, de les identifier, d'étudier leur sensibilité à l'action de divers facteurs et de médications variées, de préparer des antigènes, enfin de fabriquer des vaccins.

Il était dès lors possible de transformer les réactions paraspécifiques de principe peu satisfaisant en réactions spécifiques mettant en évidence des anticorps particuliers à chaque Rickettsie et assurant à chacune son individualité. Ainsi s'ouvrait aux Rickettsioses une carrière de laboratoire comparable à celle de toutes les maladies infectieuses et prometteuse de succès diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques au moment où la réaction de Weil-Felix allait déclarer forfait en se montrant négative dans les nouvelles Rickettsioses.

©Soc.pathol.
exo

Cet essor du laboratoire se manifeste en effet à partir de 1935 où commencent à apparaître de nouvelles Rickettsioses : la fièvre Q, née en Australie et reconnue en Europe en 1943 sous forme de Balkangrippe après avoir fait le tour du monde et identifiée grâce au laboratoire et sous forme de petit foyer épidémique à Moulins-Montluçon en France en 1952 et de foyers plus larges parmi les troupes françaises d'A. F. N. en 1955 et 1957. Puis ce fut le tour en 1946 de la Rickettsialpox à New York et des Néo-Rickettsioses se manifestant un peu partout depuis l'Afrique Noire jusqu'aux campagnes françaises.

Mais parmi ces nouvelles maladies, c'est la fièvre Q qui a tenu la vedette à tous points de vue en ouvrant de nouvelles perspectives à la pathologie rickettsienne ; en effet, de maladie humaine elle est devenue zoonose ; de maladie de misère et de miséreux, elle tend à devenir maladie professionnelle à la fois industrielle et agricole ; sa chaîne épidémique compte des animaux domestiqués et domestiques, des animaux sauvages, des insectes hématophages ; ses modes de transmission sont multiples et ses voies de pénétration variées : cutanéo-muqueuse, digestive, respiratoire.

C'est grâce au laboratoire que s'est constitué le chapitre actuel des Rickettsioses avec ses trois caractères.

I. *Leur distribution numérique.* — Grâce à la vaccination antirickettsies, œuvre du laboratoire des Rickettsioses, le typhus historique a disparu de la scène épidémiologique, disparition aidée par la désinsectisation par le D. D. T. d'une application si souple et si active. Le typhus murin a lui aussi disparu de ses foyers limités du fait de la dératisation. Par contre, le laboratoire a révélé l'ascension des Rickettsioses dites mineures et qui actuellement se manifestent en pleine maturité.

II. *Leur expansion épidémiologique.* — Elle est attestée par leur cosmopolisme actuel révélé par de nombreuses prospections. Comme toutes les maladies infectieuses, elles bénéficient de la rapidité et de la multiplicité des relations nationales et internationales, étendant au monde entier le marché commun des contaminations. Mais cette expansion atteint aussi le monde animal, comme l'ont montré les travaux de l'École d'Alfort et un certain nombre de prospections sérologiques au Maroc, en Afrique Noire et en France.

III. *Leur responsabilité pathologique.* — Le laboratoire a pu identifier comme d'origine rickettsienne un certain nombre de syndromes cliniques dont le profil n'évoquait pas l'aspect classique des Rickettsioses ; la fièvre même était souvent peu élevée, mais on pouvait voir se manifester des signes viscéraux donnant les apparences de maladies autonomes aiguës ou subaiguës et parfois même chroniques. Cette transformation de la pathologie rickettsienne classique

©Soc.pathol.
exo

s'explique par leur nature de maladie à prémunition ; leur tropisme endothélial préférentiel explique aussi la richesse de la pathologie vasculaire d'origine rickettsienne et notamment de sa pathologie de résurgence.

Ce cadre nouveau des Rickettsioses dont le laboratoire a permis de dessiner les grandes lignes, est-il définitif ? On peut penser dès maintenant qu'il ne pourra se préciser que lorsque des techniques de laboratoire plus précises permettront des résultats d'une catégorique et formelle assurance. En effet, l'activité et les ressources du laboratoire actuel des Rickettsioses permettent pratiquement trois ordres de remarques :

1° *Le laboratoire des Rickettsioses est encore trop spécialisé*, ce qui limite à l'activité de laboratoire pouvant les réaliser les examens et les prospections concernant les Rickettsioses, d'où le caractère local et fragmentaire de leurs résultats. De plus, beaucoup de médecins connaissant encore assez mal la pathologie rickettsienne sous ses aspects nouveaux ne songent pas à faire appel au laboratoire pour les dépister. D'ailleurs le feraient-ils que peu de laboratoires cliniques effectuant les examens de routine mais non au courant d'examens plus spécialisés seraient en mesure de satisfaire leur demande. Cet inconvénient n'existe par contre nullement dans les centres hospitaliers de quelque importance où les demandes d'examens sont nombreuses et parfois même abusives. Il n'en est pas moins certain que le dépistage des Rickettsioses en milieu rural où il serait d'un très grand intérêt souffre particulièrement de l'insuffisance des examens de laboratoire alors qu'il est correctement assuré en médecine hospitalière.

2° *Les examens demandés le sont trop tardivement* et ce fait limite les possibilités du laboratoire aux épreuves sérologiques. Le succès de la recherche directe de la Rickettsie « ce problème long et difficile » dont parle le professeur Paul Giroud est définitivement compromis par ce retard. En effet dans un syndrome infectieux aigu, à moins d'une ambiance épidémique ou d'un aspect clinique hautement révélateurs, bien des examens de routine (hémogramme, hémoculture, sérodiagnostics divers selon l'ambiance clinique ou saisonnière) seront mis en route avant que soit évoquée devant leur négativité l'éventualité d'une Rickettsiose et demandée sa confirmation au seul examen possible à ce moment : un sérodiagnostic. Même s'il est positif à un taux considéré comme valable, il n'apportera jamais qu'une certitude relative laissant échapper la certitude absolue qu'eût procuré l'isolement de la Rickettsie pathogène.

3° *Les résultats du laboratoire exigent une interprétation rigoureuse et une confrontation loyale avec la clinique.* Il est tentant devant un résultat sérologique positif obtenu soit dans un service de médecine

©Soc.pathol.
exo

générale soit dans des services de spécialités — et spécialement dans ceux-là — chez des malades présentant des syndromes que l'on sait pouvoir être d'origine rickettsienne, de donner à ces malades l'estampille de rickettsiens. Or, il faut tenir compte dans ces examens sérologiques de l'origine des malades, de leur profession, de leurs antécédents, de leur groupe socio-économique, de leurs vaccinations antérieures. Des taux d'agglutination juste valables, surtout s'ils ne sont obtenus que par un seul examen peuvent aussi bien être dus à une infection actuelle qu'à une cicatrice sérologique d'un épisode plus ou moins lointain ou représenter des résurgences chez un sujet allergisé par un contact antérieur ou par un séjour dans une région d'endémie rickettsienne. Comme l'a souligné à maintes reprises le Professeur P. Giroud, seule la courbe d'évolution des anticorps attestée par plusieurs examens successifs peut avoir une signification valable. Encore n'apportera-t-elle jamais la même certitude que l'isolement de la Rickettsie qui restera selon les règles générales de pathologie infectieuse, le seul examen capable de donner au domaine des Rickettsioses des frontières précises et d'une indiscutable sécurité.

Faculté de Médecine de Nancy.

MÉTHODES ET TECHNIQUES

Par J. M. FOLIGUET

Interrogé dans des conditions cliniques aussi variées sur l'éventualité d'une infection rickettsienne, le laboratoire peut apporter au clinicien la confirmation d'une rickettsiose selon trois modalités :

— la première, d'une certitude absolue : l'isolement et l'identification de la souche responsable ;

— les deux autres plus imprécises, au moyen de méthodes indirectes qui visent à la mise en évidence des différents anticorps rickettsiens :

a) l'une d'une certitude très approchée : le séro-diagnostic,

b) l'autre, d'une certitude très relative : les tests de diagnostic rétrospectif.

En pratique, les méthodes sérologiques de réalisation facile prennent souvent le pas sur l'isolement de l'agent rickettsien « problème long et difficile » (P. Giroud), mais cette facilité technique, à l'inverse, soumise à des impératifs et entachée de faiblesses, doit inciter le clinicien à la circonspection et ne pas lui faire oublier que la sérologie comporte des limites qu'elle ne doit pas franchir sans s'exposer à des erreurs.

©Soc.pathol.
exo

A. — *Méthodes directes :* Isolement et identification de la souche.

L'isolement peut être réalisé à partir du malade (sang pur, citraté ou coagulé — le caillot étant congelé et broyé ; prélèvements biopsiques et nécropsiques, crachats, etc.), à partir de produits virulents divers (urines, lait, membranes fœtales, etc.), ou à partir d'insectes transmetteurs hématophages infectés broyés.

Il doit être tenté simultanément :

— par l'inoculation à divers animaux sensibles, dont le chef de file reste le cobaye mâle, auquel on associe généralement la souris, et éventuellement le rat et le mérion. L'utilisation de plusieurs animaux s'impose pour éliminer la possibilité du réveil d'une rickettsiose inapparente chez l'un d'entre eux ;

— par la culture sur œuf de poule embryonné, après 5 à 7 jours d'incubation à 38° et inoculation par la voie vitelline ;

— sur culture de tissus.

Dans les cas favorables, l'infection rickettsienne détermine :

a) *chez l'animal inoculé*, diverses manifestations cliniques dont la plus classique est chez le cobaye une maladie fébrile d'incubation plus ou moins longue, dont l'expression majeure mais inconstante est représentée par le signe de Neill-Mooser, avec possibilité d'exsudats péritonéal et vaginal ou une splénomégalie ; enfin le développement d'anticorps plus ou moins important. La souris fait une maladie plus ou moins rapidement mortelle avec splénomégalie, exsudat péritonéal et dans certains cas des adénomégalies ;

b) *dans l'œuf embryonné*, une multiplication plus ou moins importante de la rickettsie dans les cellules du sac vitellin ;

c) *dans les cultures de tissus* un effet cyto-toxique des éléments cellulaires.

La primo-inoculation donne aussi des résultats négatifs : il peut s'agir d'une maladie inapparente qui nécessite un ou plusieurs passages aveugles successifs directs ou croisés sur l'un et l'autre des milieux réacteurs, pour obtenir son adaptation.

Les frottis d'organes ou d'exsudats infectés, colorés au Macchiavello, au Giemsa ou au Stamp permettent de faire un *diagnostic d'orientation* par :

— la visualisation de la rickettsie (morphologie) ;

— et le mode de réaction cytologique qu'elle provoque par son parasitisme intra-cellulaire.

Parallèlement on cherche à mettre en évidence l'apparition d'anticorps dans le sérum de l'animal en le testant vis-à-vis des différents antigènes rickettsiens.

Il est possible aussi d'avoir un diagnostic d'orientation, soit à partir

©Soc.pathol.
exo

des produits biopsiques du malade (parois artérielles, veineuses, tissu pulmonaire), soit à partir des produits nécropsiques de l'animal en utilisant la méthode des anticorps fluorescents de Coons.

Le *diagnostic de confirmation et différentiel* est fourni simultanément par :

a) des réinoculations à l'animal sensible (souris, cobaye, lapin) et des subcultures sur œufs embryonnés ou sur tissus, selon les renseignements fournis par les investigations précédentes.

La souris semble l'animal de choix pour faire le diagnostic différentiel entre la souche épidémique et la souche murine. L'œuf embryonné sera plus spécialement utilisé pour *R. acari*, *R. burneti* et les Néorickettsies ;

b) des méthodes immunologiques : immunisation croisée — typage des souches avec des antisérums de référence par micro-agglutination.

B. — *Méthodes indirectes :* Mise en évidence des anticorps antirickettsiens.

En théorie, le schéma d'isolement, par la gamme des moyens mis en œuvre, paraît simple, alors qu'en réalité de nombreux facteurs le compliquent et multiplient les difficultés :

— délai d'inoculation à partir du malade trop tardif ; d'où présence plus ou moins abondante d'anticorps gênant le développement de la souche ;

— maladie inapparente de l'animal nécessitant de nombreux passages successifs, souvent sans résultats ;

— inadaptation de la souche quel que soit le moyen utilisé ;

— difficultés d'isoler une souche à partir de prélèvements vasculaires.

Aussi est-ce à la sérologie que l'on s'adresse plus volontiers en matière de diagnostic, c'est-à-dire qu'à la certitude absolue, se substitue d'une manière un peu obligée, une certitude moins précise qu'est la mise en évidence des anticorps antirickettsiens.

La multiplicité de ces anticorps, leurs caractères et leur signification différents, font qu'ils constituent sur le plan du *diagnostic sérologique* des moyens de valeur inégale qu'il convient d'utiliser selon une certaine hiérarchie. Ils peuvent être schématiquement divisés en deux groupes :

— les agglutinines (« paraspécifiques » et spécifiques), les anticorps fixant le complément et les anticorps hémagglutinants ;

— les anticorps neutralisants et allergisants.

1° Les premiers apparaissent généralement précocement au cours d'une infection rickettsienne ; relativement transitoires, ils sont d'autant plus importants que l'atteinte est intense et prolongée,

©Soc.pathol.
exo

d'apparition d'autant plus tardive que la thérapeutique antibiotique est précoce, ou associée à la corticothérapie. Ils peuvent aussi apparaître, pour certains, à la suite d'une sollicitation antigénique vaccinale, mais alors leur intensité et leur durée n'a rien de comparable à celles constatées lors de la maladie.

Ce sont donc, pour les opposer aux suivants, des *tests d'infection*, aiguë ou subchronique, patente ou inapparente et pour certaines souches des *tests de vaccination antérieure*. Leur recherche ne permettra qu'une certitude très approchée : le *séro-diagnostic*.

2° Les seconds sont des anticorps d'apparition plus tardive, mais ils persistent très longtemps après l'infection ou après une vaccination (anticorps neutralisants) : ce sont des *tests de diagnostic rétrospectif* d'une infection ancienne ou d'un contact antigénique antérieur, connu ou inconnu. Ils ne peuvent fournir au clinicien qu'une certitude toute relative.

I. — Le séro-diagnostic

Il comporte plusieurs réactions fonction des anticorps recherchés :

— les réactions d'agglutination,

— la réaction de déviation du complément.

a) *Réactions d'agglutination.*

Elles sont au nombre de quatre :

1° *La réaction de Weil-Felix :* c'est une para-agglutination, dont la non spécificité limite les indications actuelles (diagnostic des affections du groupe oriental avec le Proteus OXK). Elle présente surtout un intérêt historique, comme du reste ses variantes : l'hémodiagnostic de Castaneda-Brumpt et la méthode de Diacono.

2° *La réaction de micro-agglutination de P. Giroud*, dérivée de la méthode primitive de Weigl, non entrée dans la pratique.

Le *principe* en est relativement simple : une goutte de sérum convenablement dilué est mise en présence d'une goutte d'antigène. Le mélange, incubé pendant 18 heures en atmosphère humide, est alors séché, puis coloré au May-Grünwald-Giemsa et examiné à l'immersion. Si le sérum contient des anticorps agglutinants antirickettsiens, il se produit des amas plus ou moins volumineux facilement reconnaissables.

Les *antigènes* utilisés sont de deux ordres :

— les uns, souche épidémique *(R. prowazeki)* et souche murine *(R. mooseri)* sont obtenus à partir de cultures pulmonaires (lapin ou souris) ;

©Soc.pathol.
exo

— les autres, souches boutonneuses *(R. conori)*, de la fièvre Q *(R. burneti)* et des diverses néorickettsies sont cultivés sur membrane vitelline d'œufs de poule embryonnés.

Ils exigent, pour leur utilisation, à la fois une concentration suffisante, l'absence d'une auto-agglutination et des manipulations aussi stériles que possible.

La *technique* même de la réaction comporte deux temps :

— l'un qualitatif ou d'orientation : le sérum à expertiser est dilué de telle façon que la dilution finale avec l'antigène soit de :

— 1/320 pour la souche épidémique,

— 1/160 pour les souches murines et boutonneuses,

— 1/20 pour la fièvre Q et les néorickettsies.

La constatation d'une agglutination avec un ou plusieurs des antigènes-tests entraîne la mise en œuvre de :

— l'autre temps qui est une réaction quantitative et qui consiste à déterminer la plus haute dilution sérique qui donne encore une agglutination microscopique.

Certaines conditions d'exécution doivent cependant être observées pour ne pas introduire des causes d'erreur :

— le diamètre des gouttes doit être et rester de 5 mm. ;

— l'humidité de la période d'incubation doit être réglée de telle façon que les gouttes n'augmentent de volume ni ne se dessèchent. Il est facilement compréhensible que de telles éventualités, rompant la concentration des différents éléments en présence, ne peuvent aboutir à une interprétation valable.

Valeur et limites de la réaction de micro-agglutination.

A l'inverse de la réaction précédente, c'est une *réaction spécifique*, aussi bien sur le plan expérimental que vaccinal et clinique. Elle apparaît bien comme l'expression *in vitro* d'une agglutination spécifique, c'est-à-dire qu'elle montre la formation d'agglutinats lorsqu'on met en présence une suspension d'antigène rickettsien et un sérum contenant des anticorps homologues. Elle permet non seulement le diagnostic de rickettsiose, mais aussi celui du type de la rickettsie en cause.

Mais c'est aussi une *réaction d'une très grande sensibilité*, confirmée par l'expérimentation, l'immunisation et la clinique, caractère qui risque dans certains cas et sous certaines conditions de faire considérer comme rickettsiose ce qui, en fait, ne l'est pas.

Ces deux caractères permettent à cette réaction de mettre en évidence des agglutinines d'infection et des agglutinines vaccinales (épidémiques et murines). Si elle ne prête à aucune discussion lorsqu'il s'agit d'une infection aiguë, patente ou inapparente, elle n'est

©Soc.pathol.
exo

pas forcément ni obligatoirement, surtout aux taux-limites, la signature d'une rickettsiose en évolution. Car, d'une part, un sujet guéri peut conserver un taux relativement élevé d'agglutination pendant de longs mois. D'autre part, chez d'anciens vaccinés, comme chez d'anciens infectés, connus ou inapparents, peut persister une aptitude à la réactivation non spécifique d'agglutinines préexistantes (« réaction anamnestique » de Lisbonne), phénomène transitoire certes, mais qui peut se manifester sans aucune équivoque (atteinte néorickettsienne et agglutination épidémique : cas de MELNOTTE et GIROUD, 1959).

Aussi exige-t-elle des critères indispensables dans sa réalisation et l'évolution des titres d'agglutination est nécessaire pour garantir sa fidélité clinique.

3° *La réaction macroscopique d'agglutination* se pratique en tube. De réalisation plus facile que la précédente, sa sensibilité semble moins grande et surtout elle exige une plus grande quantité d'antigène, tant en volume qu'en concentration.

Une variante technique, utilisée surtout pour le diagnostic de la fièvre Q animale, a été imaginée par LUOTO et comporte l'emploi de tubes capillaires.

4° *La réaction d'hémagglutination*, comme toute réaction de ce type, cherche à obtenir une plus grande sensibilité en réalisant des réactions d'agglutination avec des antigènes rickettsiens solubles adsorbés sur les particules d'une suspension homogène.

Dans ce cas, les particules sont représentées par des globules rouges humains de type O.

Selon MELNIKOV, elle donne des titres valables à partir du 1/250 et pouvant aller jusqu'au 1/64.000, titres dont le taux est 10 à 30 fois plus élevés que ceux des anticorps fixant le complément.

Elle permet une différenciation entre les différents groupes, mais non celle des types à l'intérieur d'un même groupe. Elle serait par ailleurs négative chez les anciens typhiques et les vaccinés : d'où un diagnostic différentiel possible entre hémagglutinines d'infection et hémagglutinines anamnestiques et vaccinales.

b) *Réaction de déviation du complément.*

Elle utilise des antigènes préparés d'une façon pratiquement identique à celle des antigènes d'agglutination, soit antigènes pulmonaires, soit antigènes cultivés dans le sac vitellin. Leur fort pouvoir anticomplémentaire demande qu'ils soient purifiés au préalable et contrôlés du point de vue spécificité et sensibilité.

Sur le plan technique, on pratique la technique de Kolmer à froid,

©Soc.pathol.
exo

selon des macro- ou des microméthodes, avec introduction dans la réaction d'une suspension d'antigène-support ou antigène « normal », à titre de contrôle de la spécificité, comme dans la sérologie des virus.

Valeurs et limites.

La réaction de fixation du complément devient positive dans les mêmes délais que pour l'agglutination et sa positivité semble persister un peu plus longtemps. Comme pour les réactions précédentes, la comparaison des titres d'anticorps trouvés dans un sérum « précoce » et un sérum « tardif » est nécessaire pour affirmer l'actualité d'une infection.

Pour les rickettsies majeures, le taux admis est le 1/60 comme minimum exigible. Il peut s'élever au 1/500 et plus. Mais l'existence d'antigènes solubles dont certains sont communs entre les souches épidémiques et murines, entre le groupe boutonneux pourpré et vésiculeux fait qu'il s'agit d'une réaction de groupe, le diagnostic de type devant être contrôlé par l'agglutination.

En ce qui concerne la fièvre Q, pour laquelle cette réaction est la plus employée, un titre de 1/32 est considéré comme significatif chez l'homme. Encore faut-il que ce titre, pour affirmer une maladie évolutive, montre une augmentation de 2 ou 3 dilutions dans le sérum prélevé du 20e au 30e jour. Sur une épreuve unique, il est difficile d'infirmer une contamination remontant à plusieurs mois ou même à plusieurs années.

Ainsi donc, en matière de *séro-diagnostic*, on ne peut manquer de souligner les analogies existant entre les rickettsioses et les maladies à virus. Très proches des ultra-virus auxquels elles empruntent leur caractère essentiel de parasites intra-cellulaires obligatoires, les rickettsies posent des problèmes immunologiques identiques pour lesquels il convient d'adopter des solutions semblables et d'observer les mêmes impératifs sérologiques.

— *Problèmes identiques :* Tout d'abord les difficultés dans la préparation des antigènes qui doivent être débarrassés dans la mesure du possible des protéines étrangères provenant des tissus de l'organisme-hôte où a été cultivée la rickettsie, pouvant être la cause de réponses non spécifiques. Ensuite la présence d'antigènes solubles et d'antigènes communs donnant des réactions de groupe ou des coagglutinations. Enfin la nécessité de bien se pénétrer de cette notion qu'il est difficile, sinon dangereux de vouloir donner une signification diagnostique à une réaction d'agglutination, d'hémagglutination ou de déviation du complément effectuée sur un seul sérum : la méconnaître, c'est aussi oublier l'existence des infections inapparentes génératrices d'anticorps en milieux endémiques ou épidémiques et celle d'anticorps vaccinaux.

©Soc.pathol.
exo

— *Impératifs semblables :* Il faut mettre l'accent sur la nécessité de pratiquer ces réactions sur plusieurs sérums, l'un précoce (dans les 5 premiers jours), l'autre tardif (du 25e au 30e jour et plus), pour juger de l'augmentation nette du taux des anticorps au décours ou à la convalescence de la maladie. Seules des variations manifestes des anticorps sériques à des examens successifs attestent sans ambiguïté l'existence d'une infection évolutive.

Lorsque l'on ne dispose que du résultat d'un seul prélèvement, il ne faut tenir compte que des sérums dont le taux d'anticorps ne prête par son titre élevé à aucune discussion. Dans ce cas, le test sera rétrospectivement considéré par le critère « relatif » de la chute post-thérapeutique des anticorps signant la disparition de l'infection.

Dans le doute conviendrait-il peut-être de confronter les résultats de plusieurs réactions.

II. — Le diagnostic rétrospectif

Le diagnostic d'une rickettsiose ancienne peut être apporté par deux types de réaction :

— les réactions de neutralisation,
— la réaction d'allergie.

a) *Réactions de neutralisation.*

L'existence d'anticorps neutralisants peut être mise en évidence par les *tests de séro-protection* :

— soit *cutanée*, chez le lapin (Giroud, 1938), basé sur le fait que les rickettsies virulentes, injectées dans la peau, y déterminent une réaction locale nodulaire et nécrotique qu'empêche l'introduction simultanée d'anticorps sériques homologues.

Cette réaction est positive dès la fin de la période fébrile et persiste pendant plus de 10 ans. Attestant ainsi une infection ancienne, il convient de savoir qu'elle est aussi positive chez les sujets vaccinés par vaccins tués dans des délais variables avec l'état d'immunité ;

— soit *générale*, chez la souris, par neutralisation du pouvoir toxique rickettsien ;
— soit *cyto-toxique* en cultures de tissus.

b) *Réaction d'allergie.*

Elle vise à la recherche d'un état d'hypersensibilité par l'introduction intra-dermique d'un antigène rickettsien tué. Le contact antérieur avec une rickettsie est révélé par des phénomènes locaux

©Soc.pathol.
exo

classiques d'allergie cutanée : placard érythémato-œdémateux, douloureux et infiltré de 40 à 50 mm. de diamètre, débutant dès la 4e heure et durant de 48 à 96 heures en cas de positivité. Il peut ne pas être sans danger chez certains sujets hypersensibles.

Ce test d'apparition tardive ne peut en aucun cas faire la preuve d'une infection récente : seule sa négativité permet d'écarter l'hypothèse d'une rickettsiose antérieure.

Ainsi donc le laboratoire dispose de multiples moyens pour fournir au clinicien la confirmation d'une rickettsiose. Mais en fait ces moyens apparaissent hiérarchisés dans le temps et demandent à être utilisés à bon escient, en fonction de l'évolution clinique de l'éventuelle infection rickettsienne.

L'isolement de la souche responsable, problème long et difficile, apporte de cette affection une positivité indiscutable.

Les méthodes sérologiques, d'exécution plus simple, exigent qu'elles ne soient pas érigées en tests de positivité absolue sur la constatation d'un taux unique, ou répété, mais quantitativement insuffisant ou remarquablement stable, sans confrontation préalable et raisonnée avec la clinique, les anamnestiques et les circonstances épidémiologiques.

Un critère semble indispensable : la variation du taux des anticorps, témoins des différentes phases évolutives de la maladie immunologique rickettsienne.

Les méthodes de diagnostic rétrospectif n'ont que la valeur indicative d'une atteinte antérieure, spécifique sans doute, mais sans intérêt diagnostique immédiat.

Institut régional d'Hygiène,
Faculté de Médecine, Nancy.

Discussion.

M. Renoux. — Approbation complète des termes du rapport de M. le professeur Melnotte. Ce qu'il a dit devrait être répété à tous les stades de l'Enseignement universitaire et post-universitaire. D'autre part, la médecine rurale souffre certainement d'un retard considérable par rapport à la clinique hospitalière, en matière de diagnostics de laboratoire. C'est pourquoi il faut souligner l'effort fort intéressant du docteur Bapt, Médecin Inspecteur régional à Limoges, qui organise dans sa région de petits centres ruraux de soins, éventuellement d'hospitalisation, dotés d'un laboratoire. Le premier de ces centres doit bientôt être fondé. Il est à souhaiter que cet exemple soit très largement suivi, à souhaiter aussi que de tels laboratoires soient liés aux laboratoires vétérinaires. Sans aucun

©Soc.pathol.
exo

doute, la pathologie, la thérapeutique et la prophylaxie en milieu rural seront révolutionnées par cette initiative.

En ce qui concerne les réactions allergiques si utiles pour l'épidémiologie et le diagnostic rétrospectif, je voudrais rappeler deux ordres de faits :

1° Une réaction positive a une signification ; une réaction négative ne veut jamais dire que le sujet examiné soit indemne. On connaît bien, pour toutes les maladies infectieuses allergisantes, le balancement de l'allergie qui peut parfois être négative pendant de longs intervalles entre deux résultats positifs.

2° Dans le cas du diagnostic rétrospectif du typhus exanthématique par intradermo-réaction avec un antigène préparé sur poumon de rongeurs (surtout lapin) nous avons souvent constaté la présence de pseudo-réactions positives chez quelques personnes atteintes de divers types d'affections pulmonaires chroniques. — M. Giroud. — Avez-vous fait des cultures à partir de vaisseaux ? — M. Foliguet. — Pour ma part, j'ai mis en culture cinq pièces artérielles provenant de la clinique chirurgicale de Nancy, tous les résultats ont été négatifs. Un des essais correspondait à une thrombose artérielle, dont le sérum agglutinait la souche épidémique à un taux de 1 : 640. Nous n'avons eu aucun isolement de souche, mais l'anatomie pathologique nous a montré des micro-abcès dus à des microcoques qui ont été isolés en anaérobiose. C'est donc une forme de diagnostic très difficile pour un laboratoire courant. — M. Fuller. — Il y a aussi le test en immuno-fluorescence. C'est une méthode spécifique pour la fluviale du Japon où la fixation du complément n'est pas satisfaisante. Smadel a signalé des cas où les souches furent isolées alors que la fixation du complément ne fut jamais que très légèrement positive. Simms signale qu'avant la maladie, l'immuno-fluorescence donnait des résultats négatifs, alors qu'après la maladie, elle devenait positive. Cette réaction détecterait une infection pouvant remonter jusqu'à douze ans. C'est une technique simple, spécifique, mais coûteuse. — M. Brumpt. — Au sujet de l'allergie, lorsqu'on pratique des vaccinations par vaccin tué, on vaccine en général en pays d'endémicité. — M. Giroud. — Avec Panthier, nous avions conseillé avant de vacciner avec notre vaccin anti-*R. prowazeki* tué de faire des intradermo-réactions qui, à l'usage, ont paru inutiles. Cependant, avec la fièvre Q, au laboratoire de Montana, parmi un personnel en contact avec la rickettsie, les vaccinations ont provoqué des réactions allergiques importantes. — M. Foliguet. — La technique des anticorps fluorescents a-t-elle été pratiquée sur des fragments cardio-vasculaires ? — M. Giroud. — Marmion a dû l'utiliser pour *R. rickettsi*. — M. Capponi. — La technique des anticorps fluorescents pour dépister les rickettsies dans

©Soc.pathol.
exo

les vaisseaux est difficile. Il faudrait saturer pour éviter la fluorescence des tissus, mais cela rend l'interprétation délicate. — M. Mooser. — Une réaction sérologique positive ne permet pas de faire le diagnostic rickettsien d'une lésion vasculaire. A mon avis, la lésion se présente pendant la période aiguë de l'infection rickettsienne. — M. Giroud. — Au sujet des communications de MM. Melnotte et Foliguet : 1° *Quelles sont les règles que l'on devrait suivre pour l'authentification des souches à l'isolement ?* Il faut être certain d'isoler des souches provenant bien des produits suspects. Le premier principe à suivre est d'abord de n'employer jamais en même temps un même type de souche dans le laboratoire.

Ceci est surtout vrai pour l'antigène *R. burneti*, mais aussi pour les autres antigènes et à Rome, en 1953, nous nous étions mis d'accord avec C. Philip pour éliminer de ces recherches l'isolement sur cobaye, une expérimentation sur cet animal nécessitant pour chaque essai d'isolement une pièce particulière, un opérateur pour chaque souche, et fait encore plus important, un thermomètre pour chaque animal. Devant ces impératifs, on avait pensé à juste titre que l'isolement devait être réalisé sur jeune souris à l'exclusion de tout autre animal.

Jusqu'à présent avec les tiques de France nous n'avons jamais isolé *R. burneti*. Voici la technique que nous utilisons pour les tiques.

Après le nettoyage classique à l'alcool iodé et mise de côté de l'intestin, qui, dans certains cas, contient beaucoup de bactéries, des frottis sont faits. L'un d'entre eux est coloré au May-Grünwald-Giemsa et l'autre avec une modification de la technique de Macchiavello, type Stamp, utilisant la fuchsine phéniquée diluée au 1 : 5, une différenciation à l'acide acétique et une recoloration du fond au bleu de méthylène. En effet, certaines bactéries peuvent ne pas apparaître au Stamp et ne se voient bien qu'au May-Grünwald-Giemsa.

On note à ce moment la présence ou l'absence d'éléments rickettsiens ou proches.

Pour la mise en évidence de l'antigène de façon indirecte, on injecte dans la peau du flanc du lapin des dilutions variables de suspensions. Si la souche est riche en rickettsies, on voit jusqu'où il y a formation de nécrose et jusqu'à quelle dilution on a formation d'un nodule de primo-inoculation. Au bout d'un mois, on étudie le sérum du lapin qui met toujours en évidence des anticorps beaucoup plus divers que le cobaye, ce dernier étant toujours beaucoup plus spécifique.

On fait aussi deux cobayes, des mérions par voie péritonéale sans oublier de faire des doses différentes en pensant aux possibilités de vaccination avec les doses fortes. De plus, les doses fortes peuvent être toxiques pour les animaux et entraîner leur mort en 24 heures.

©Soc.pathol.
exo

Sous la protection de la boîte à inoculation d'Armand-Delille, on inocule aussi des souris par voie nasale et de très jeunes souris par voie péritonéale.

En dilution, des œufs sont inoculés. En tubes de cultures, nous n'avons jamais réussi d'isolements de souches sur quelques types de cellules utilisées, ce qui oppose totalement l'étude des rickettsies à celle des petits virus.

En employant des animaux différents, on élimine les possibilités d'erreur et celles d'attribuer à un isolement un germe préexistant sur un animal d'expérience.

Il est bien entendu que, si sur lapin, on a des anticorps du même type que ceux de l'animal d'origine et que l'antigène isolé sur l'animal provoque le même type d'anticorps, on est obligé de conclure à l'origine et à l'authenticité de la souche :

2° *Au sujet du diagnostic sérologique des rickettsioses au laboratoire.* Nous avons, à de très nombreuses reprises, donné notre opinion au sujet des tests utilisés pour le diagnostic des rickettsioses ou des éléments proches.

Nous sommes restés fidèles à la micro-agglutination depuis 1941. Elle permet un diagnostic précoce, elle permet de juger de l'importance de l'infection, le taux des agglutinines étant directement en rapport avec la masse d'antigène évoluant chez le malade et représentée par la culture pulmonaire locale par exemple, ou générale. Elle permet de déceler des infections chroniques sans changer d'antigène.

Elle peut être utilisée avec le sang des animaux les plus divers, elle est même valable pour les poissons, ce qui nous a valu de mettre en évidence des infections à *R. burneti* chez les truites. Cette réaction est utilisable pour toutes les rickettsies à l'exception des rickettsioses orientales pour lesquelles nos résultats ont toujours été décevants. Ceux-ci sont dus au fait que nous n'avons jamais pu obtenir de suspensions bien réparties et suffisamment propres, sans que leur agglutinabilité n'ait été modifiée.

Nous n'avons pas été plus heureux avec la souche de *R. quintana* et nous avions été remplis d'espoir après les constatations de Fuller sur la culture de cet agent, malheureusement ces faits ne se sont pas confirmés.

Cependant, les réactions d'agglutination, en particulier, celles de *R. prowazeki* peuvent être entachées d'erreurs. Il y a bien longtemps avec le docteur Jonchère, nous avions comparativement étudié la perfide réaction de Weil et Felix avec l'agglutination de *R. prowazeki*, en dehors du typhus, au cours de divers états où l'on pouvait constater des troubles du transit intestinal. Ces troubles du transit peuvent inférer sur les réactions. Il faut donc en tenir compte et en cas de

©Soc.pathol.
exo

réaction anormale s'assurer par une neutralisation de la véracité du diagnostic.

Notre test de séro-protection cutanée nous a rendu les plus éminents services puisque c'est lui qui est à la base des constatations de DONZELOT sur les endocardites à hémoculture négative et qu'il nous a démontré l'étiologie d'artérites évoluant chez des sujets jeunes anciens déportés ou prisonniers ou de sujets venant de régions d'endémie.

La réaction d'allergie que nous avons décrite dès 1941 pour *Rickettsia prowazeki* est valable pour tous les agents rickettsiens ou proches des rickettsies, mais il s'agit uniquement d'un test épidémiologique, l'organisme se souvenant pendant très longtemps des infections du passé. C'est un bon test d'immunité.

RÉACTIONS DE MICROAGGLUTINATION DES RICKETTSIES ET RÉACTIONS DE DÉVIATION DU COMPLÉMENT VIRALES. RÉSULTATS SUR 1 500 MALADES

Par Léon BERROCHE

Un relevé des réactions de microagglutination des rickettsies et des réactions de déviation du complément virales a été effectué en consultant le fichier du Laboratoire de Sérologie des Maladies à Virus du C. T. R. A. « Jean Julliard », fichier établi par P. H. BONNEL et M. CAPPONI et poursuivi par J. MORICHAU-BEAUCHANT.

Les feuilles de renseignements adressées à ce service par les médecins traitants permettent de connaître, outre les données cliniques succinctes, la phase de la maladie à laquelle a été effectué le prélèvement, les antécédents, le contexte épidémiologique, les vaccinations antirickettsiennes, les séjours hors métropole, la thérapeutique instituée, en particulier antibiotiques et sulfamides, etc.

Dans *un certain nombre de cas*, le médecin indique formellement les examens qu'il désire voir exécutés, soit dans un but de recherche étiologique précis, par suite de l'orientation donnée par la clinique, l'épidémiologie, les antécédents, soit dans le cadre des examens complémentaires, afin de ne pas laisser échapper une étiologie rickettsienne ou virale, soit, mais ceci est très rare, à titre d'examen systématique.

©Soc.pathol.
exo

Dans *les autres cas*, il mentionne les signes cliniques et autres examens complémentaires, laissant au laboratoire l'initiative des examens à effectuer, tant rickettsiens que viraux.

La plus grande partie des sérums examinés, soit 80 à 85 0/0, provient de sujets séjournant ou ayant séjourné hors métropole, en particulier en Afrique du Nord et ayant subi la vaccination antirickettsienne à une période plus ou moins rapprochée de la date des prélèvements : ces notions ont dû être considérées pour estimer les taux valables de la réaction de microagglutination des rickettsies.

Les *taux retenus* sont, pour les *rickettsies*, ceux préconisés par P. Giroud et rappelés dans le travail de J. Debever, J. Debry et J. M. Foliguet : « La microagglutination des rickettsies. Étude critique et statistique de 1.500 réactions » (*Biologie Médicale*, novembre-décembre 1962, *51*, nº 6, 565-682) à savoir les *taux minimums exigibles* suivants : 1/320 pour *R. prowazeki*, 1/160 pour *R. mooseri*, 1/160 pour *R. conori*, 1/20 pour *R. burneti*, en imposant des taux minimums plus élevés pour les vaccinés de moins d'un an, soit 1/640 pour la souche épidémique et 1/320 pour la souche murine.

En outre, il a été tenu compte de la « courbe nécessaire des anticorps » de P. Giroud et M. Capponi et pour cette raison certains sérums de vaccinés, présentant un « taux minimum exigible » de 1/640 ou 1/320, n'ont pas été jugés valables, par suite du nombre insuffisant de prélèvements. Le taux minimum de 1/1.280 a été jugé nécessaire pour les souches épidémiques en cas de prélèvement unique.

En ce qui concerne les *réactions de déviation du complément* pour les maladies à virus et la toxoplasmose, les taux minimums suivants ont été exigés, quand, au moins *deux prélèvements* ont été effectués, avec ascension du titre des anticorps :

grippe : 1/20 ; adénovirus : 1/32 ; ornithose : 1/20 ; oreillons : 1/40 ; toxoplasmose : 1/8.

Dans les cas d'*un prélèvement unique*, les taux suivants ont été retenus, compte tenu de la date du prélèvement :

grippe : 1/40 ; adénovirus : 1/64 ; ornithose : 1/40 ; oreillons : 1/80.

En résumé (et sans vouloir affirmer l'étiologie par les résultats de la seule sérologie), la sélection des taux valables a été rigoureuse, et les cas retenus auraient peut-être été plus nombreux, si chez plusieurs sujets les prélèvements avaient été répétés.

En définitive, le recensement a porté sur 1.657 malades : chez 927 d'entre eux ont été pratiquées à la fois sérologie rickettsienne et sérologie virale ; chez 406, uniquement la sérologie rickettsienne ;

©Soc.pathol.
exo

chez 324 uniquement la sérologie virale. La répartition des malades par appareils (ou syndromes) et par catégories d'examens est indiquée dans le tableau I.

TABLEAU I

	1	2	3	4
Appareil respiratoire. . . .	647	457	42	148
Syndromes infectieux . . .	439	189	123	127
Appareil cardio-vasculaire . .	177	44	126	7
Appareil de la vision. . . .	153	95	48	10
Système nerveux.	93	56	25	12
Hématologie. Divers. . . .	148	86	42	20
Total général	1.657	927	406	324

1 : Nombre total de cas examinés.
2 : Nombre de cas où ont été pratiquées, conjointement, sérologie rickettsienne et sérologie virale.
3 : Nombre de cas où a été pratiquée uniquement la sérologie rickettsienne.
4 : Nombre de cas où a été pratiquée uniquement la sérologie virale.

LES RÉSULTATS

Les résultats sont consignés dans les tableaux II à VII (voir légende tableau II).

1° *Appareil respiratoire.*

On a noté des taux valables dans 158 cas, en majorité dans les pleuro-pneumopathies à traduction radiologique. Parmi les pleurésies, il faut retenir 2 cas avec atteinte péricardique associée.

Si l'on considère l'ensemble des examens, la part la plus importante de taux retenus revient, comme on pouvait s'y attendre, à la grippe A (42 cas). Mais *R. burneti* est rencontrée presque aussi fréquemment que les autres virus respiratoires : ornithose et adénovirus (de l'ordre d'une trentaine de cas).

En revanche, si l'on envisage les cas où ont été pratiquées conjointement microagglutination des rickettsies et fixation du complément pour les virus, les rickettsies représentent environ la moitié des taux valables (38 taux rickettsiens et 81 taux viraux) et *R. burneti* se manifeste alors aussi souvent que chacun des autres virus respiratoires envisagés ici (sans préjuger des résultats qui auraient pu être obtenus par l'étude sérologique d'autres virus respiratoires, non pratiquée au C. T. R. A.).

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU II. — *Appareil respiratoire.*

Souches Antigènes		Pleuro-pneumopathies	Pleurésies	Adénopathies	Divers	Total
E	1	4	1			
	2	1	1			
	3	5	2			7
M	1	2				
	3	2				2
Q	1	20	3		2	
	2	1				
	3	21	3		2	26
ORN	1	22			1	
	2	5				
	3	27			1	28
Gr. A	1	25				
	2	14	2		1	
	3	39	2		1	42
Gr. B	1	4				
	2	1				
	3	5				5
APC	1	18	4	1		
	2	9	3		1	
	3	27	7	1	1	36
Plusieurs virus.		6				
Virus-rickett.		6				
		12				12
Total général						158

Les souches et antigènes sont désignés par les lettres suivantes :

Souche épidémique : E ; Souche murine : M ; Souche boutonneuse : Bt ; Souche *burneti* : Q ; Ornithose : ORN ; Grippe A : Gr. A ; Grippe B : Gr. B ; Adénovirus : APC ; Toxoplasmose : Toxo. ; Oreillons : Oreillons.

En face de chaque souche ou antigène le *chiffre 1* indique le nombre de cas trouvés positifs pour cette souche (ou cet antigène) lorsqu'ont été pratiquées conjointement les réactions de microagglutination des rickettsies et les réactions de déviation du complément virales.

Le *chiffre 2*, le nombre de cas positifs lorsqu'ont été pratiquées uniquement, soit les réactions de microagglutination des rickettsies, soit les réactions de déviation du complément virales.

Le *chiffre 3*, le total des cas positifs pour la rickettsie ou le virus.

A l'avant-dernière rangée, sont notés les résultats des sérums positifs vis-à-vis de plusieurs souches rickettsiennes, de plusieurs antigènes viraux, ou des deux à la fois.

©Soc.pathol.
exo

2° *Syndromes infectieux.*

Sur les 439 malades examinés, 50 taux (viraux et rickettsiens) ont été jugés valables.

Dans les syndromes infectieux majeurs on a essayé de distinguer les syndromes grippaux des syndromes fébriles avec splénomégalie ; dans les premiers, la part la plus importante revient à la grippe A ; dans les seconds, à *R. burneti*.

TABLEAU III. — *Syndromes infectieux.*

Souches Antigènes		Syndromes fébriles grippaux	Syndromes fébriles avec splénomégalie	Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter	Affections éruptives	Affections rhumatismales	Divers	Total
E	1		1	1				
	3		1	1				2
Bt	1		2					
	3		2					2
Q	1	2	7	1		1	2	
	2	1	3	3	2			
	3	3	10	4	2	1	2	22
ORN	1	1						
	2	2						
	3	3						3
Gr. A	1	2	1				1	
	2	12						
	3	14	1				1	16
Gr. B	1	1						
	3	1						1
APC	1	1						
	3	1						1
Gr. A-Q		3						
		3						3
Total général								50

©Soc.pathol.
exo

Mais il est difficile d'établir une comparaison entre ces deux agents : en effet, si pour le syndrome fébrile avec splénomégalie, examens rickettsiens et examens viraux ont été pratiqués en parallèle dans un nombre suffisant de cas, pour le syndrome grippal, au contraire, les examens sont en majorité de nature uniquement virale.

Dans l'ensemble des syndromes infectieux, il faut noter la part modeste qui revient aux souches épidémique (2 taux valables) et murine (néant). Il est permis de penser à l'action de la vaccination antirickettsienne.

Quant à la discrétion de la souche boutonneuse on ne peut que la constater : les deux cas qui la concernent sont un syndrome infectieux avec arachnoïdite et un syndrome infectieux avec phlébite. Il est vraisemblable que les chiffres obtenus par le laboratoire de virologie de la III^e^ Région Maritime à Toulon représentent un pourcentage plus élevé.

En examinant les différentes affections, on note sur 40 syndromes de Fiessinger-Leroy-Reiter, 3 taux valables pour *R. burneti* et 1 pour *R. prowazeki*.

A été classé dans les syndromes infectieux un rhumatisme cardiaque avec un taux significatif pour la fièvre Q ; de même un syndrome infectieux avec hématémèse, melœna, anémie *(R. burneti)*.

3° *Appareil cardio-vasculaire.*

Sur le total des 177 cas examinés, 126, c'est-à-dire la grande majorité, ont fait l'objet uniquement de réactions de microagglutination des rickettsies. Cette recherche nettement dirigée, n'a rien d'étonnant quand on sait le tropisme des rickettsies pour les vaisseaux. 17 taux ont été retenus comme valables.

On note, tout d'abord, la fréquence de la positivité de la souche épidémique : 5 cas, dont 2 péricardites (et aussi une agglutination mixte *R. prowazeki* et *R. burneti*).

Mais, de nouveau, le taux de *R. burneti* est le plus souvent retenu : dans 9 cas, dont 2 syndromes de Raynaud et 2 péricardites.

En ce qui concerne les virus, la réaction de déviation du complément est positive dans deux péricardites, l'une pour la grippe B après pneumopathie virale, l'autre pour les adénovirus, au cours d'une péricardite aiguë fébrile.

Des troubles artéritiques, au cours d'un rhumatisme goutteux ont été classés dans l'appareil cardio-vasculaire *(R. burneti)*.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU IV. — *Appareil cardio-vasculaire.*

Souches Antigènes		Troubles vasculaires périphériques		Coronarites	Troubles myocardiques	Péricardites	Total
		d'origine artérielle	d'origine veineuse				
E	2	1	1	1		2	
	3	1	1	1		2	5
M	2				1		
	3				1		1
Bt	1					1	
	3					1	1
Q	2	6		1		2	
	3	6		1		2	9
Gr. B	1					1	
	3					1	1
APC	1					1	
	3					1	1
E-Q		1					
		1					1
Total général							19

4° *Appareil de la vision.*

Sur les 147 malades examinés, les syndromes ayant donné des taux valables sont d'origine inflammatoire : 23 au total, dont 6 à prédominance nettement vasculaire, hémorragique. Y sont inclus un décollement de la rétine (taux valable pour la souche épidémique) et une baisse brutale de l'acuité visuelle (taux valables pour grippe A et adénovirus).

Comme dans les autres paragraphes, on relève la fréquence de l'agglutination de *R. burneti* : 12 fois. Mais aussi de *R. prowazeki* : 7 fois.

Quant à la réaction de déviation du complément pour la toxoplasmose on la trouve significative, à des taux limites à deux reprises,

©Soc.pathol.
exo

les résultats ayant été confirmés par d'autres examens complémentaires.

Il n'a pas été retenu un cas de neurinome, au cours duquel l'agglutination de *R. burneti* pouvait paraître significative.

TABLEAU V. — *Appareil de la vision.*

Souches Antigènes		Troubles inflammatoires	Troubles inflammatoires à prédominance vasculaire	Total
E	1	1		
	2	2	1	
	3	3	1	4
Q	1	6	3	
	2	1		
	3	7	3	10
ORN	1	1	1	
	3	1	1	2
APC	1	1	1	
	3	1	1	2
Toxo.	1	1		
	3	1		1
APC-E		1		
Toxo E-Q		1		
Gr. A-APC E-Q		1	1	
		3	1	4
Total général				23

5° *Système nerveux.*

Sur les 93 cas examinés, 17 présentent des résultats significatifs. Comme il est logique de le penser, le nombre de réactions de déviation du complément positives pour le virus ourlien est relativement élevé : 6 cas. Ces examens sont en général demandés pour des réactions méningées ou des méningites après parotidite fruste ou à l'occasion d'un syndrome méningé dans un contexte épidémique ourlien. Ils ne sont, en revanche, que peu pratiqués, car non indispensables, dans les méningites après parotidite ourlienne caractéristique.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU VI. — *Système nerveux.*

Souches Antigènes		Syndromes neurologiques périphériques et centraux	Syndromes méningés	Syndromes à prédominance vasculaire	Total
E	1	2			
	2			1	
	3	2		1	3
Q	1		3		
	2	3			
	3	3	3		6
Bt	1	1			
	3	1			1
Oreillons	1		1		
	2		5		
	3		6		6
E-Q		1			
		1			1
Total général					17

Parmi les affections retenues, il faut noter :

— une *encéphalomyélite*, améliorée par les antibiotiques et au cours de laquelle *R. burneti* était agglutinée à un taux évocateur. Le malade venait de Haute-Volta, pays d'endémie caprine. Le sérum de son épouse, de son côté, montrait un taux nettement significatif vis-à-vis de la même souche, malgré l'absence de tout symptôme. En revanche, les examens pratiqués chez les enfants de cette famille ont été négatifs ;

— un cas de *monoplégie crurale*, positif pour *R. conori* (avec aussi une agglutination de *R. prowazeki* et *R. mooseri* d'origine vraisemblablement vaccinale) ;

— parmi les troubles à prédominance vasculaire, un hématome sous-dural, provoquant une stase papillaire, positif pour la souche épidémique.

En résumé, dans ces différentes affections, si la part de virus ourlien est relativement élevée, celle de *R. burneti* est aussi importante, sans rendre négligeable la participation de *R. prowazeki*.

©Soc.pathol.
exo

6° *Hématologie. Divers.*

Sur 148 malades, 17 ont présenté des taux valables. Parmi les affections hématologiques, le seul cas de mononucléose infectieuse, avec un taux significatif, ne permet de tirer aucune conclusion. Quant aux adénopathies, elles présentaient des taux limites vis-à-vis des adénovirus et de la toxoplasmose.

En ce qui concerne les organes et systèmes divers, il faut retenir la part prépondérante des adénovirus dans les ectodermoses : sur 8 malades, des taux valables ont été rencontrés dans 4 cas ; on relève aussi une réaction significative, toujours vis-à-vis de l'adénovirus dans une stomatite ulcéro-membraneuse.

TABLEAU VII. — *Hématologie. Divers.*

Souches Antigènes	Hématologie				Foie	Dermatose	Troubles état général. Divers	Total
	Anémie	Purpura	Adéno-pathie	Mono-nucléose infectieuse				
E 2			1	1				
3			1	1				2
Q 1	1		1					
2		1						
3	1	1	1					3
APC 1							1	
2						4		
3						4	1	5
Oreillons 1							1	
2							1	
3							2	2
Toxo. 1			1					
3			1					1
APC-Toxo. E-Q APC-Q	1		1			1	1	
	1		1			1	1	4
Total général								17

©Soc.pathol.
exo

Deux cas d'hépatite sévère au cours de pneumopathies avec des taux valables, l'un pour *R. prowazeki*, l'autre pour *R. mooseri* ont été classés dans les affections de l'appareil respiratoire. Il en est de même pour une hépatite après pneumopathie virale, présentant une réaction significative vis-à-vis des adénovirus.

Quelques remarques

1° Ces différents chiffres montrent la part qui revient aux rickettsies chez les différents malades examinés : parmi 1.333 sujets chez lesquels ont été pratiqués des réactions de microagglutination, 129 résultats valables sont notés.

2° Par comparaison avec le travail de J. Debever, J. Debry et J. M. Foliguet (La microagglutination des rickettsies. Étude critique et statistique de 1.500 réactions), on relève les pourcentages suivants de taux rickettsiens valables (cas positifs par rapport au nombre de cas étudiés dans chaque appareil ou syndrome) :

Pourcentage des taux rickettsiens valables.

	J. Debever et coll.	C. T. R. A.
Appareil respiratoire.	7 o/o	8,2 o/o
Syndromes infectieux	11 »	9,2 »
Appareil cardio-vasculaire . . .	8,5 »	10 »
Appareil de la vision	11 »	13,3 »
Système nerveux.	6 »	14,5 »
Hématologie. Divers.	5,6 »	6,2 »

Ces résultats sont sensiblement comparables : toutefois, sauf pour les syndromes infectieux, les pourcentages du C. T. R. A. sont plus élevés, surtout pour le système nerveux. Cela pourrait provenir de l'origine différente des sérums (Métropole, Afrique du Nord).

3° Les cas où des taux valables ont été relevés chez un même malade à la fois pour les rickettsies et pour les virus sont au nombre de 12 : si, dans des éventualités semblables, on peut penser à une ascension commune des anticorps par suite de réminiscence immunologique, la grande fréquence des taux valables rencontrés isolément, semble permettre d'attribuer une plus grande valeur à ces réactions.

4° Enfin, en relevant la part qui revient à chacune des rickettsies, dans les réactions significatives, on remarque que la souche épidémique se manifeste fréquemment (dans 31 cas), mais c'est *R. burneti* qui est le plus souvent rencontrée : 91 fois.

©Soc.pathol.
exo

Il est donc indiqué de ne pas hésiter à pratiquer plus fréquemment le dépistage sérologique de cette rickettsie, ce qui confirmerait son expansion géographique.

Résumé

Chez 1.657 malades, dont la grande majorité a séjourné en Afrique du Nord, on a étudié les taux valables des réactions de microagglutination des rickettsies et des réactions de déviation du complément virales. Dans la majorité des cas, ces réactions ont été pratiquées simultanément, mais aussi parfois indépendamment.

Comme on pouvait le prévoir, dans les affections respiratoires, les taux valables le plus souvent notés concernent la grippe A (42) mais aussi, bien qu'en nombre moindre, les adénovirus, l'ornithose, la fièvre Q (une trentaine de cas). La réaction vis-à-vis de la souche épidémique est positive 7 fois (et une fois en association avec un virus respiratoire).

En revanche, dans les syndromes infectieux, la réaction de microagglutination avec *R. burneti* se montre aussi fréquemment positive que la réaction de déviation du complément pour la grippe A.

Dans les autres affections enfin, la souche épidémique présente un certain nombre de réactions valables, mais d'une façon générale, c'est la réaction de microagglutination avec *R. burneti* qui prédomine, sauf dans les ectodermoses où la positivité des adénovirus est soulignée.

Centre de Transfusion-Réanimation de l'Armée
« Jean-Julliard ».
Médecin-Chef : Médecin-Colonel Maupin
(*Centre de Recherches du Service de Santé des Armées.*
Directeur : Médecin-Général Cazeilles).

©Soc.pathol.
exo

SECTION III

DONNÉES CLINIQUES NOUVELLES SUR LES RICKETTSIOSES

COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES DUES A LA FIÈVRE Q ET AUTRES RICKETTSIOSES

Par N. R. GRIST

The primary lesion of rickettsial infections is a focal vasculitis. The process starts in the endothelium, which undergoes proliferative reaction. The medial and adventitial coats may also be involved and the consequent obstructive, thrombotic and necrotic effects are the basis of the acute manifestations of infection. Thrombosis, necrosis and possibly haemorrhage and frank gangrene, may affect many organs, notably the brain, lungs and skin. The vascular lesions are most severe in infections by rickettsiae of the Spotted Fever group and least prominent in Q fever and normally resolve during recovery from infection.

Rickettsiae may persist in the body for months or even years after acute infection. This is seen in cases of prolonged or relapsing illness, *e. g.* Q fever with hepatitis. Brill's disease illustrates recurrence of typhus after silent infection lasting for years after the original acute infection. *R. burneti* may be excreted in the milk or placentas of sheep and cattle several years after the original, usually symptomless, infection. It has also been isolated from human urine and placentas two or three years after Q fever. One may therefore reasonably expect to find late, subacute or chronic vascular complications of Q fever and other rickettsial infections.

Fig 1. — To date, this has been best established in the case of Q fever endocarditis, of which 7 cases proven by isolation of rickettsiae from heart valves have been reported, and also an 8th recently diagnosed on the basis of serum antibodies together with microscopic demonstration of morphological rickettsiae in the heart valves. Four unpublished cases have been investigated in Wales (A. D. Evans, personal communication). I shall review the clinical data available for 8 of these cases and the results of laboratory investigations

©Soc.pathol.
exo

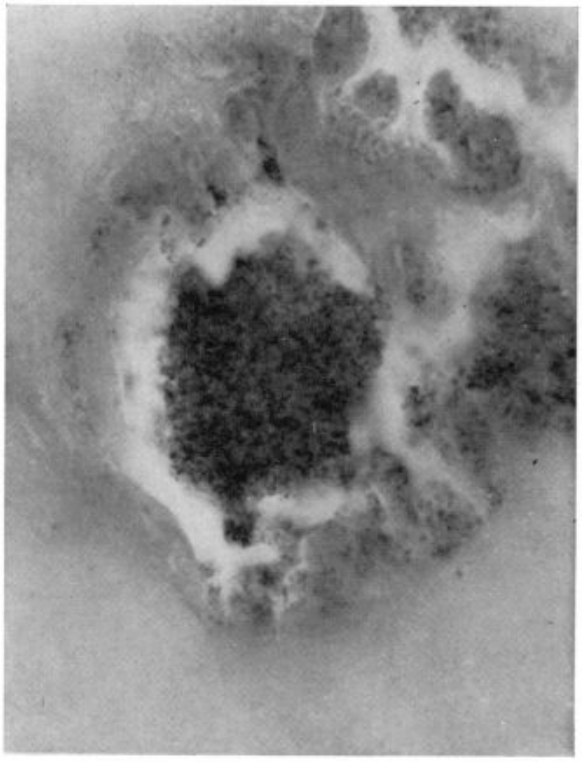


Fig. 7. — Q fever endocarditis (Macchiavello × 1,100).

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

available for 9 cases, together with additional details of one case investigated in Glasgow.

Fig. 2 summaries clinical data available for 8 of these cases. Their ages ranged from 33 to 60 years; 7 were of male sex. All but 2 had a definite or probable history of previous rheumatic disease. Their occupations were various, predominantly urban, with no special association with likely sources of infection. Illness usually began with an acute or variable and recurrent period of fever, succeeded directly or after an interval of some months or over a year by overt cardiac disease lasting from 5 months to over 2 years. Broad spectrum antibiotics reduced fever and caused clinical improvement but failed to prevent eventual death from heart failure or acute vascular catastrophe of brain or lung.

Fig. 3. — The Glasgow case shared the common signs and symptoms of pyrexia, loss of weight, finger clubbing, changing cardiac murmurs, eventual heart failure and thrombotic or embolic manifestations. These last comprised myocardial infarction or coronary thrombosis (4 cases), cerebral haemorrhage or thrombosis (2 cases), thrombo-phlebitis of leg (2 cases), pulmonary infarction (2 cases), splinter haemorrhages of nails (2 cases), splenic infarction (1 case), and haemorrhage into the optic fundus (1 case). MARMION's first case suffered severe pains in the joints and muscles.

Fig. 4. — Leucocyte counts were low or normal; moderate anaemia was usual; blood sedimentation rates were increased. Plasma proteins were increased in several cases with raised globulins in 5. The urine usually contained some albumen, red blood cells in 2 cases, leucocytes in one.

Fig. 5. — No rickettsiae were detected in 2 specimens of blood and one of urine from the Glasgow case, but MARMION isolated rickettsiae from the blood of 2 cases, EVANS from one. Complement fixation tests showed the presence of antibodies, usually to high titre. The usual response of man to acute Q fever infection is by formation of antibodies to « Phase 2 » antigen (prepared from rickettsiae passaged and adapted to eggs). Antibodies to « Phase 1 » antigen (prepared from low egg-passaged rickettsiae) are not usually formed, but were found in all 9 cases of endocarditis. Phase 1 antibodies were in high titre, except in case 2 which was of shorter duration (4 months from onset to death). Phase 1 antibodies are apparently characteristic of chronic, as distinct from acute, infections of man.

Fig. 6. — At *post mortem* rickettsiae were isolated from the aortic valves of 6 cases, from the mitral valves of 3. Suspensions of these valves were usually highly infective for guinea-pigs, at dilutions of 10^{-5} or more in at least 4 cases. They were more highly infective

©Soc. pathol. exo

than the other tissues tested, except only that the spleen of case 2 was more infective than the low-titred heart valve: this, together with the low level of Phase 1 antibody, provides additional evidence of difference between this case and the others.

Fig. 7. Photog. — Histological examination of the diseased aortic valve of our Glasgow case showed that the vegetation was composed of fibrinoid material embedded in and fused with the collagen of the valve. Groups of microcolonies of rickettsiae were seen within the deeper layers of the valve when stained by Giemsa's or Macchiavello's methods. Figure 7 is a high-power view of such an area, stained by Macchiavello's method, showing masses of rickettsiae within degenerating infected cells. In the cellular area at the base of the valve, individual cells could be distinguished, with rickettsiae within their cytoplasm. Extracellular masses of rickettsiae, presumably liberated by breakdown of infected cells, could also be seen.

Q fever endocarditis is important because of its uniformly fatal character, to date, and because of its clinical similarity to subacute bacterial endocarditis. Such cases, from whom no causal bacteria can be isolated, should be investigated serologically. If antibodies to *R. burneti* are present, tests with Phase 1 antigen may indicate the chronic nature of the infection. Diagnostic isolation of rickettsiae can be attempted by injecting guinea-pigs with multiple specimens of blood and urine. Since few cases have yet been recognised, fatal cases should be submitted to detailed *post mortem* examination performed with due precautions to avoid infection. Isolation of rickettsiae and titration of infectivity should be attempted with portions of diseased tissue and other organs.

Although Q fever infection has been found in sheep, cattle and man in all investigated areas of Britain, endocarditis due to this rickettsia appears to be uncommon. However, relatively little work on this problem has been reported. Only the one case just described has been found among 39 cases of cardiac disease investigated in the Glasgow area, where the prevalence of infection of sheep and cattle is lower than in England and Wales. Marmion studied 56 cases of suspected bacterial endocarditis in England and found only one case of Q fever endocarditis among 35 bacteriologically negative cases. His incidental finding of one case with antibody to rickettsialpox antigen provides the only evidence to date that rickettsiae of the Spotted Fever group might be present in Britain: the patient had not been out of Britain; her endocarditis was of bacterial origin. As already mentioned, Evans has found at least 6 cases of Q fever endocarditis in South Wales, where infection is known to be prevalent among sheep.

In addition to endocarditis, chronic Q fever has been reported

©Soc.pathol.
exo

in association with hepatitis, renal damage, and thrombo-embolic disease of the brain, lung and peripheral vessels. Since the degree and persistence of fever in such cases is variable and may be slight, it can be difficult to distinguish these conditions from the common, non-specific, « degenerative » diseases associated with ageing. In any case, chronic Q fever may develop more rapidly on the basis of previous disease of vessels or organs. Thus it is commonest over the age of 40 years; rheumatic damage has usually been found to precede Q fever endocarditis; and chronic Q fever has been reported affecting liver already damaged by alcoholic cirrhosis and lung with silicosis.

In order to evaluate the importance of Q fever as a cause of vascular disease and to distinguish cases of merely coincidental infection, it is therefore necessary not only to investigate patients suffering from such diseases but also to have background information of the prevalence of Q fever in the general population and preferably to test carefully matched controls from the same area. Cardiovascular complications are likely to be of more importance in countries where rickettsial infections are more prevalent than in Britain and in such countries other species of rickettsiae are often present and may be important. Work on this problem has already been carried out and I look forward to hearing from other speakers on this topic today.

University of Glasgow
Regional Virus Laboratory
Ruchill Hospital

References

Andrews (P. S.) and Marmion (B. P.). — *Brit. Med. J.*, 1959, II, 983.
Robson (A. O.) and Shimmin (C. D. G. L.). — *Brit. Med. J.*, 1959, II, 980.
Evans (A. D.), Powell (D. E. B.) and Burrell (C. D.). — *Lancet*, 1959, I, 864.
Smith (W. G.) and Evans (A. D.). — *Lancet*, 1960, II, 846.
Marmion (B. P.), Higgins (F. E.), Bridges (J. B.) and Edwards (A. T.). — *Brit. Med. J.*, 1960, II, 1264.
Ferguson (I. C.), Craik (J. E.) and Grist (N. R.). — *Brit. J. Clin. Path.*, 1962, **15**, 235.
Glick (L.), Edwards (A. T.) and Marmion (B. P.), 1961. — Cited by Marmion (B. P.). *J. Hyg. Epidemiol., Microbiol., Immunol.*, 1962, **6**, 79.
Clinico-Pathological Conference. — *Brit. Med. J.*, 1963, I, 1143.
Evans (A. D.). — Personal communication.

Fig. 1 : Proven cases of Q fever endocarditis

(1) Andrews and Marmion, 1959; Robson and Shimmin, 1959.
(2) Evans, Powell and Burrell, 1959.

©Soc.pathol.
exo

(3) Smith and Evans, 1960.
(4) Marmion, Higgins, Bridges and Edwards, 1960.
(5) Ferguson, Craik and Grist, 1962.
(6) (*) Glick, Edwards and Marmion (unpublished) : Marmion, 1962.
(7) Harrison, 1963: Marmion, 1962.
(8) Clinico-Pathological Conference, 1963.
(9) Evans *et al.* (unpublished).
(10-12) (*) Evans *et al.* (unpublished).

Fig. 2 : *Q fever endocarditis = clinical data.*

	Glasgow case	Other 7 cases
	—	—
Age (yrs.)	48	33, 47, 48, 52, 57, 58, 60
Sex	M	M = 6; F = 2
Previous rheumatism	+	+ = 4 ± = 1 0 = 2
Prodrome :		
a) Pyrexia	+	6
b) Anorexia and weight loss	+	1+
Duration of cardiac illness (yrs.)	1	5/12, 9/12, 1, 2, 2, 2+, 2+

Fig. 3 : *Q fever endocarditis = signs and symptoms.*

	Glasgow case	Other 7 cases
	—	—
Fever	+	7
Weight loss	+	3
Finger clubbing	+	2
Cardiac murmurs	+	7
Cardiac failure	+	7
Thrombosis/emboli	+	6

Fig. 4 : *Q fever endocarditis = laboratory data.*

	Glasgow case	Other 7 cases
	—	—
W. B. C.	6,400	1,200-7,000
Hb. (G o/o)	11.3	10.4-13.1
E. S. R. (mm.)	122	25-57
Plasma globulin (G o/o)	4.3	increased (3)
Urine :		
albumen	+	+ (3)
r. b. c.	+	+ (1)
w. b. c.	—	+ (1)

(*) Clinical data unpublished.

©Soc.pathol.
exo

Fig. 5 : *9 cases Q fever endocarditis = tests during life.*

	Isolation of rickettsiae			C. F. Antibody titres	
Case	Marrow	Blood	Urine	Phase 1	Phase 2
—	—	—	—	—	—
1	0	+++	000	1,000	2,000
2	—	—	—	« low »	32/64/8
3	—	—	—	256	256
4	—	—	—	256	64
5	—	00	0	6,400	6,400
6	—	—	—	4,000	1,000
7	—	+	—	400	200
8 (*)	—	—	—	2,000	4,000
9 (**)	—	+	—	64	512

Fig. 6 : *Isolations of* R. burneti *after death.*

	Valves					
Case	A.	M.	Lung	Spleen	Liver	Kidney
—	—	—	—	—	—	—
1	+	0	+	+	0	—
2	+	—	—	+	—	—
3	—	+	—	0	0	0
4	0	+	0	0	0	0
5	+	0	—	0	+	+
6	+	—	—	+	—	—
7	+	—	—	—	—	—
8	Histological rickettsiae in aortic and mitral valves.					
9	+	+	—	—	—	—

+ = positive ; 0 = negative ; — = not tested.

Résumé et discussion.

P. Giroud. — La vascularite qui est la lésion pathologique fondamentale des rickettsioses est responsable des signes de thrombose, de nécrose, de gangrène, ainsi que des signes hémorragiques, dans la maladie aiguë. La convalescence est généralement associée avec une disparition des lésions vasculaires. Comme les rickettsies peuvent quelquefois persister dans l'organisme longtemps après la période aiguë, on peut s'attendre à des complications tardives occasionnelles ou à des infections chroniques affectant quelques organes, particulièrement là où l'architecture vasculaire est anormale par suite de la maladie antérieure.

(*) Fletcher, C. M., personal communication.
(**) Evans, A. D., personal communication.

©Soc.pathol.
exo

Jusqu'à maintenant, ceci a été reconnu pour la fièvre Q qui peut donner lieu à une endocardite rickettsienne subaiguë chez des individus dont les valvules cardiaques ont été préalablement touchées par une affection rhumatismale. Ceci est illustré par le cas d'un homme de 48 ans dont l'affection cardiaque dura un an. Le diagnostic fut établi durant la maladie par la mise en évidence de titres élevés d'anticorps avec l'antigène en phase I comme en phase II. Après la mort du malade, les rickettsies furent isolées à partir de la valvule aortique et aussi à partir du foie et du rein. Un examen histologique montra la présence de rickettsies intra et extra-cellulaires dans la valvule aortique.

L'infection due à la fièvre Q doit être soupçonnée dans des cas d'endocardite infectieuse subaiguë à partir de laquelle on ne peut isoler de bactéries. La possibilité de cas semblables avec infection par d'autres espèces rickettsiennes devrait être examinée. Peut-être les rickettsies peuvent-elles aussi être en cause dans quelques cas de thrombo-vascularites subaiguës et chroniques. Il est donc particulièrement prudent quant au rôle de *R. burneti* vis-à-vis des endocardites et comme nous l'avons écrit en 1952, il pense lui aussi à l'importance du rhumatisme dans la localisation cardiaque, mais nous nous demandons maintenant s'il est vraiment nécessaire que le rhumatisme intervienne et que la maladie de Bouillaud joue un rôle.

L'ÉTIOLOGIE RICKETTSIENNE OU PARARICKETTSIENNE DANS LES AFFECTIONS CARDIO-VASCULAIRES (*)

Par S. NICOLAU

L'augmentation considérable de la fréquence des maladies cardio-vasculaires dans le monde entier au cours des dernières dix années a déterminé de nombreux chercheurs de différents pays à reprendre l'étude de l'étiopathogénie de certaines de ces affections.

Des éléments épidémiques nouveaux, tels que l'aspect parfois endémique ou épidémique, le fait d'affecter de plus en plus fréquemment des personnes jeunes, l'évolution fébrile ou subfébrile de certains cas, parfois le caractère de maladie générale, l'effet favorable du traitement par les antibiotiques à spectre étendu, ainsi que d'autres données, plaident en faveur de l'intervention d'un facteur infectieux

(*) Travail fait en collaboration avec C. Surdan, D. Saratzeano, G. Sorodoc, Al. Petresco, Pierrette Athanasiu-Petresco, B. Anagnoste et G. Popesco.

©Soc.pathol.
exo

dans l'étiopathogénie d'un grand nombre de cas d'affections de ce genre.

Les travaux classiques de Bürger (10), Brill (9), Parkes-Weber (90), Perla (93), Dawidowsky (28), Abrikosov (1), Smirnov (102), Goodman (59) (60) (61), Zinsser (120), ainsi que ceux d'Angelescu et coll. (2), Troisier et Horowitz (109), Gilbert-Dreyfus et coll. (36), Neel (79), etc., ont démontré l'étiologie rickettsienne de certaines angiopathies affectant d'anciens malades de typhus exanthématique, ainsi que le vasculo-tropisme manifeste de *R. prowazeki*.

Le caractère de latence des infections rickettsiennes et pararickettsiennes, les récidives et résurgences (Tokarevici et Epstein (108), Mosing (77) (78), Zdrodowsky (118) (119)), le grand nombre des formes légères — voire même inapparentes — de ces maladies dont l'agent étiologique peut survivre dans l'organisme de nombreuses années, l'angiotropisme marqué de ces germes, la découverte de nouvelles espèces pathogènes de rickettsies et de pararickettsies qui ont élargi dernièrement leur aire épidémiologique, tel en particulier le cas de la fièvre Q et des pararickettsioses, soulèvent d'importants problèmes d'épidémiologie et expliquent également, à notre avis, l'incidence actuellement accrue des affections cardio-vasculaires.

Les recherches effectuées pendant ces dernières dix années par Giroud et coll. (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58), Bernard et coll. (6, 7, 8), Defranu (31), Debry et coll. (30), Michon et coll. (72, 73, 74, 75, 76), Comte et Ouradou (24) et Comte et coll. (25), Laurence (64), Donzelot et coll. (32), Worms (112) et Worms et coll. (113), Catan et coll. (16), Faure (35), Evans et coll. (34), Robson et coll. (94), Olmer et coll. (89), Rigo (95), Cordier et coll. (26), Andrews et Marmion (3), Marmion (71) et d'autres, fournissent des données très importantes sur la part prise par les rickettsies et pararickettsies dans l'étiologie des différentes affections cardio-vasculaires. Il résulte des travaux cités plus haut que, en dehors de *R. prowazeki*, unanimement admise dans l'étiologie de certaines vasculopathies, tous les inframicrobes appartenant aux groupes *Rickettsia* et *Pararickettsia* présentent également des caractères pathogènes similaires et peuvent déterminer une gamme entière d'affections de l'appareil cardio-vasculaire marquées par un grand polymorphisme clinique.

Malgré l'accumulation dans la littérature spécialisée des derniers temps d'un riche matériel bibliographique sur le problème de l'étiologie rickettsienne ou pararickettsienne de certaines affections de l'appareil cardio-vasculaire, matériel qui se borne le plus souvent à signaler des cas cliniques isolés, à des enquêtes sérologiques res-

©Soc.pathol.
exo

treintes, à de rares tentatives d'isolement d'agents inframicrobiens ou à des essais thérapeutiques limités, on ressent l'absence d'études systématiques qui abordent cet important problème d'épidémiologie sous tous ses aspects. C'est pour cette raison que la discussion n'est pas encore terminée entre ceux qui soutiennent la théorie de l'infection et les partisans des théories sympathique, endocrine, cortico-organique, etc.

Néanmoins, le crédit accordé au facteur infectieux inframicrobien dans l'étiopathogénie des vasculopathies en général et des vasculopathies juvéniles en particulier, s'est transformé à notre avis en une vérité, démontrée par l'expérience et pleinement confirmée.

C'est dans cette direction qu'ont été orientées les recherches de l'école d'inframicrobiologie roumaine, dont les chercheurs, en collaboration avec des spécialistes cardiologues, internistes, chirurgiens etc., ont ajouté des données originales importantes à l'appui de l'étiologie inframicrobienne de nombreuses affections de l'appareil cardio-vasculaire (80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 62, 63).

Le matériel que nous présentons dans cette étude représente une synthèse des amples recherches effectuées par l'Institut d'Inframicrobiologie de l'Académie de la R. P. R., de 1960 à 1963.

Matériel et méthodes

Nos recherches, effectuées pendant 3 ans, totalisent un nombre de 1.000 malades atteints de différentes affections de l'appareil cardio-vasculaire, dont la majorité n'atteignait pas l'âge de 50 ans, sélectionnés par le Centre d'Assistance des Cardiaques (ASCAR) et par d'autres hôpitaux de Bucarest.

Nous avons étudié les malades dont l'affection indiquait une étiologie infectieuse par les antécédents et l'état clinique constaté au moment des recherches.

Sur les 1.000 malades étudiés, 223 présentaient des cardiopathies majeures, 573 des vasculopathies thromboartéritiques ou thrombophlébitiques et 204 souffraient d'affections cardio-vasculaires qui n'appartenaient pas à ces groupes.

Comme témoins, nous avons étudié 330 personnes, dont 100 malades à différentes affections cardio-vasculaires, surtout des gens âgés et des enfants dont les antécédents et l'état clinique n'indiquaient pas une étiologie infectieuse et 230 individus apparemment sains, écoliers et militaires.

Tous les individus étudiés ont été examinés sérologiquement en dynamique, d'après le classement clinique, pour rickettsioses et pararickettsioses, par la réaction de microagglutination suivant

©Soc.pathol.
exo

la méthode de GIROUD, avant et après la réactivation aux antibiotiques du groupe des tétracyclines (2 g. par jour *per os*, 2 jours consécutifs ; prélèvement du sang 7 jours plus tard). Les antigènes employés pour la microagglutination nous ont été fournis par GIROUD à l'Institut Pasteur de Paris.

Des essais d'isolement d'agents inframicrobiens ont été faits dans 226 cas sérologiquement positifs ou douteux, à partir du sang, de fragments de vaisseaux lésés obtenus par biopsies ou par vasculotomies fortuites ; dans les cas de décès, ces essais ont porté sur les zones cardiaques ou vasculaires lésées et sur différents organes.

Pour les essais d'isolement à partir du sang, nous avons employé le sang veineux prélevé le 7e jour après la réactivation aux antibiotiques, défibriné par agitation sur perles de verre et laqué par congélation à — 20° C. Pour les fragments de vaisseaux lésés où pour différents organes, nous avons employé des suspensions à 1/10 dans de l'eau distillée ou dans une solution chloruro-sodique isotonique. Le matériel pathologique, après un contrôle préalable de stérilité bactérienne, a été inoculé à la dose de 2 ml. dans le sac vitellin d'œufs de poule embryonnés de 7 jours et par voie intranasale, sous narcose, à la dose de 5 à 7 gouttes, à des souris blanches de 10 à 12 g. Dans quelques cas, le même matériel pathologique a été inoculé à des cobayes, par voie intrapéritonéale, à la dose de 1 à 2 ml.

Pour chaque matériel pathologique, on a fait 3 passages aveugles blancs sur les milieux biologiques mentionnés. Dans les cas positifs, les passages ont été continués jusqu'à l'adaptation et la stabilisation des souches, qui ont été conservées ultérieurement par lyophilisation.

Les recherches sur la présence des corpuscules élémentaires dans les milieux biologiques d'isolement (œufs embryonnés, animaux d'expérience) ont été effectuées sur des frottis colorés par les méthodes de Macchiavello, Giemsa, Stamp ou Zdrodowsky.

L'identification des souches d'inframicrobes isolées a été faite par l'immunisation des cobayes et les recherches sérologiques 30 jours après l'inoculation de la première dose immunisante.

Pour les examens histologiques chez l'homme, nous avons employé des fragments de vaisseaux lésés obtenus par biopsies ou par vasculotomies fortuites, ainsi que des fragments de cœur ou de différents organes, récoltés *post mortem*. Les fragments de tissus ont été fixés au fixateur Dubosq-Brasil-Bouin, inclus dans de la paraffine et colorés par les méthodes de Masson, Mann, Dominici, Giemsa, Giemsa-tanin-orange, orcéine, picrofuchsine et Scharlach. Les formations corpusculaires rickettsiennes ont été différenciées des granulations qui se trouvaient dans les mastocytes, par la méthode de PAS.

©Soc.pathol.
exo

Après avoir établi le diagnostic sérologique, une partie des malades ont été hospitalisés et soumis à un traitement intensif aux antibiotiques du groupe des tétracyclines (auréomycine, tétracycline, terramycine, hostacycline, réverin, tétran). La corticothérapie a été associée dans plusieurs cas au traitement antibiotique. L'efficacité thérapeutique a été évaluée par les cliniciens en tenant compte de l'état objectif des malades et par nous — à l'aide d'investigations sérologiques périodiques faites jusqu'à la disparition des anticorps.

Résultats

Le résultat des recherches sur l'incidence des infections rickettsiennes et pararickettsiennes latentes chez des malades à différentes affections cardiaques majeures sont les suivantes :

Sur 223 malades étudiés, 83 souffraient de maladie coronarienne, 112 d'infarctus du myocarde, 12 de bloc de branche, 8 de myocardite, 5 d'endocardite, 3 de péricardite. Sur le total des malades étudiés, 81,63 o/o étaient des hommes et 18,3 o/o des femmes ; 67,24 o/o ne dépassaient pas l'âge de 50 ans.

La proportion des réactions sérologiques positives et douteuses a été de 77,1 o/o, dont 29 o/o seulement pour *R. burneti*, 19,7 o/o pour *R. burneti* et les *pararickettsies* et 26,7 o/o pour *R. burneti et d'autres antigènes*. Le nombre des malades qui présentaient des agglutinines seulement pour *R. burneti* ou pour cette rickettsie et pour d'autres antigènes en même temps est donc de 130, ce qui représente un pourcentage de 75,5 o/o du total de 172 réactions sérologiques positives ou douteuses.

L'incidence de ces réactions pour les autres antigènes est beaucoup plus basse ; 6,9 o/o seulement pour les *pararickettsies* et 3,4 o/o pour les *pararickettsies et autres antigènes*, 11,0 o/o pour *R. prowazeki*, 1,7 o/o pour *R. mooseri* et 1,1 o/o pour *R. conori*.

Sur 60 essais d'isolement à partir du sang des malades, on a pu isoler 28 souches d'inframicrobes. Les recherches d'identification ont établi que 12 souches appartenaient au sérotype *R. burneti*, 2 souches au sérotype *pararickettsien*, 3 souches ont produit simultanément des anticorps anti-*R. burneti* et anti-*pararickettsiens* et 1 souche des anticorps anti-*R. prowazeki* et anti-*R. mooseri*.

L'incidence très marquée des séroréactions positives ou douteuses pour *R. burneti*, par rapport aux autres antigènes est donc confirmée du fait que 12 sur 18 souches isolées et identifiées appartiennent au sérotype *R. burneti*.

La plupart des malades étudiés présentaient dans leurs antécédents, simultanément ou après l'infarctus du myocarde, des affections

©Soc.pathol.
exo

vasculaires thrombo-artéritiques ou thrombo-phlébitiques, à caractère récidivant dans quelques cas. Dans plusieurs cas, l'infarctus du myocarde a été précédé par des états fébriles qui se sont maintenus pendant quelque temps. Neuf sur 16 cas de myocardite, endocardite et péricardite étudiés ont été sérologiquement positifs pour *R. burneti*.

Le résultat des recherches sur l'incidence des infections rickettsiennes ou pararickettsiennes latentes chez les malades à vasculopathies thrombo-artéritiques sont les suivantes :

Sur 425 malades à thrombo-artérites étudiés, 379 (89,1 0/0) étaient du sexe masculin et 46 (10,7 0/0) de sexe féminin ; 227 (73,2 0/0) ne dépassaient pas l'âge de 50 ans.

Sur le total de 425 malades examinés sérologiquement, 310 (72,9 0/0) ont présenté des réactions positives ou douteuses, dont 95 (30,6 0/0) pour *R. burneti* seule ; 51 (16,4 0/0) pour *R. burneti* et les *pararickettsies* et 84 (27,1 0/0) pour *R. burneti et d'autres antigènes*. En totalisant le nombre des séroréactions positives ou douteuses pour *R. burneti*, il résulte que 230 sur 310 malades (74,2 0/0) ont présenté des agglutinines anti-*R. burneti*.

L'incidence des séroréactions positives ou douteuses pour les autres antigènes fut de beaucoup plus basse, à savoir 9,3 0/0 seulement pour les *pararickettsies seules* et 5,1 0/0 pour les *pararickettsies et d'autres antigènes* ; 5,8 0/0 pour *R. prowazeki*, 1,2 0/0 pour *R. conori*, 1,29 0/0 pour *R. mooseri* et 2,2 0/0 pour *R. prowazeki et d'autres antigènes*.

Sur 125 essais d'isolement, à partir du sang dans 96 cas et à partir de suspensions de vaisseaux lésés dans 29 cas, on a isolé 69 souches d'inframicrobes. Dans la majorité des cas (43 sur 69), les souches ont été isolées en même temps sur souris blanches et sur œufs de poule embryonnés. L'identification des souches a démontré que 44 souches appartenaient au sérotype *R. burneti*, 3 souches au sérotype *pararickettsien*, 8 souches ont produit en même temps des anticorps anti-*R. burneti* et anti-*pararickettsiens*, 2 souches des anticorps anti-*R. burneti* et anti-*R. mooseri* et une souche des anticorps anti-*R. prowazeki* et anti-*R. conori*. Dix des souches isolées n'ont pas encore été identifiées.

De même que dans le cas des cardiopathies étudiées, l'incidence très grande des réactions sérologiques positives ou douteuses pour *R. burneti* a été confirmée par le grand nombre de souches isolées, appartenant au sérotype *R. burneti* (44 sur 69).

La plupart des malades étudiés présentaient des thrombo-artérites uni- ou bilatérales des membres inférieurs à évolution généralement chronique, datant de plusieurs années.

Chez 12 des malades étudiés, la thrombo-artérite oblitérante chronique avait évolué avec des poussées fébriles périodiques et des

©Soc.pathol.
exo

modifications de l'état général, suivies par une thrombo-phlébite nodulaire migratoire récidivante ; 5 des malades à thrombo-angéite chronique avaient souffert aussi d'infarctus du myocarde. Plusieurs malades nous ont rapporté que les symptômes de la thrombo-artérite avaient été précédés, 1 à 2 mois auparavant, par des infections « grippales » ou des pneumonies virales, suivies d'une longue convalescence et d'asthénie. Dans un cas de fièvre Q chez une écolière âgée de 12 ans, il s'est produit de nombreux foyers de thrombo-angéite viscérale, ainsi que des crises comitiales, qui ont cédé à la suite du traitement à la tétracycline. Chez 6 jeunes malades étudiés par nous, le diagnostic des spécialistes a été de thrombo-angéite cérébrale.

Ces données cliniques succinctes viennent à l'appui du caractère infectieux des déterminations thrombo-angéitiques chez des malades jeunes où le facteur athéromateux est exclu et indiquent l'importance des résultats obtenus dans nos recherches sérologiques et inframicrobiologiques.

Le second groupe des vasculopathies étudié est celui des thrombo-phlébites oblitérantes. Des réactions sérologiques positives ou douteuses ont été obtenues chez 120 (81,0 0/0) sur 148 cas de thrombo-phlébite étudiés par nous (80 hommes et 68 femmes). Il faut souligner que 74 (61,6 0/0) sur 120 malades à réactions positives ou douteuses n'avaient pas encore 50 ans.

La répartition numérique des cas sérologiquement positifs ou douteux, d'après l'antigène agglutiné, montre que 86 (71,6 0/0) présentaient des agglutinines pour *R. burneti* seul ou pour *R. burneti* et d'autres antigènes. L'incidence des réactions sérologiques positives pour les autres antigènes étudiés est très basse : 6,6 0/0 pour les *pararickettsies* 5,0 0/0 pour les *pararickettsies et d'autres antigènes*, 5,0 0/0 pour *R. prowazeki*, 2,5 0/0 pour *R. conori*, 4,1 0/0 pour *R. mooseri* et 5,0 0/0 pour *R. prowazeki et d'autres antigènes.*

Les essais d'isolement de germes inframicrobiens chez 20 malades de thrombo-phlébite (chez 14 cas à partir du sang et chez 6 cas par biopsie de la veine), ont donné des résultats positifs dans 16 cas ; 10 des souches isolées ont été identifiées comme appartenant au sérotype *R. burneti* et une souche au sérotype *pararickettsien.* Les autres 5 souches isolées n'ont pas encore été identifiées.

C'est donc R. burneti *qui a également la plus grande incidence dans les vasculopathies thrombo-phlébitiques, de même que dans les affections cardio-vasculaires relatées plus haut*, fait démontré par la réponse sérologique des malades, ainsi que par l'isolement de 16 souches, dont 10 appartiennent au sérotype *R. burneti.*

Chez la plupart des malades à thrombo-phlébite étudiés, nous avons trouvé d'importants éléments en faveur d'une étiologie

©Soc.pathol.
exo

infectieuse. Par exemple, l'apparition de déterminations thrombo-phlébitiques ou de récidives après des états « grippaux » ou après des périodes d'efforts physiques ; le caractère nettement inflammatoire des déterminations vasculaires ; l'atteinte des lymphatiques et des ganglions afférents ; le caractère discrètement toxi-infectieux de l'affection avec influence sur l'état général du malade ; l'aspect de la douleur locale et le manque de tendance à la suppuration ; certaines constantes hématologiques caractéristiques aux infections inframicrobiennes et surtout les récidives. Tous ces caractères représentent pour nous d'importants critères cliniques à l'appui de l'étiologie infectieuse inframicrobienne.

Les faits déjà mentionnés, c'est-à-dire la fréquence des cas de thrombo-phlébite avec déterminations thrombo-artéritiques ou cardiaques, soulignent la relation étroite qui existe entre ces affections fréquemment basées sur le même facteur étiologique inframicrobien.

En même temps que les recherches sur les cardio-vasculopathies majeures, nous avons étudié, sur les mêmes critères, un nombre de *204 malades atteints de diverses affections cardio-vasculaires, n'appartenant pas aux groupes d'affections sus-mentionnées.* Sur les 204 malades étudiés, il y avait 17 cas de cardiopathies fonctionnelles (tachycardie paroxistique, éréthysme cardiaque, extrasystoles, etc.). 14 cas de syndrome de Raynaud, 129 cas de troubles circulatoires périphériques catalogués par les spécialistes comme syndrome d'ischémie périphérique, angiospasme, ischémie périphérique subaiguë, maladie sans pouls, etc., 15 cas de troubles vasculaires oculaires catalogués comme rétinopathies hémorragiques, thrombose rétinienne, irido-cyclite, uvéite, etc. et 29 cas de troubles vasculaires cérébraux avec diagnostic de spasme vasculaire cérébral, troubles neuro-psychiques d'origine vasculaire, syndrome méningéal, etc. La grande majorité des malades étaient âgés de moins de 50 ans.

Les recherches sérologiques en dynamique ont donné des réactions positives ou douteuses chez 148 (72,5 0/0) sur les 204 malades étudiés, dont 96 (64,8 0/0) ont présenté des agglutinines pour *R. burneti* seule, *ou avec d'autres antigènes*, 17 (11,4 0/0) pour le groupe des *pararickettsies*, 7 (4,6 0/0) pour le groupe des *pararickettsies avec d'autres antigènes*, 10 (6,7 0/0) pour *R. prowazeki*, 6 (4,05 0/0) pour *R. conori*, 4 (2,7 0/0) pour *R. mooseri* et 8 (5,4 0/0) pour *R. prowazeki et d'autres antigènes.*

Sur 21 essais d'isolement d'inframicrobes à partir du sang de ces malades, on a isolé 12 souches d'inframicrobes, dont 4 appartenaient au sérotype *R. burneti*, 2 au sérotype *pararickettsien* et 2 ont produit en même temps chez le cobaye des anticorps anti-*R. burneti* et anti-*pararickettsiens*. Quatre autres souches isolées n'ont pas encore été identifiées.

©Soc.pathol.
exo

Les résultats des recherches sérologiques et d'isolement dans ce groupe de maladies cardio-vasculaires sont sensiblement similaires aux résultats obtenus dans les 3 groupes présentés plus haut. Il faut souligner le fait que ces affections vasculaires fonctionnelles, considérées mineures par rapport aux affections vasculaires thrombo-angéitiques extériorisent parfaitement l'action pathogène des rickettsies et spécialement de *R. burneti* pour les vaisseaux capillaires et pour ceux de petit calibre. D'ailleurs, ces malades évoluent généralement vers des affections vasculaires, thrombo-angéitiques ou cardiaques.

On remarque, également, l'incidence accrue des séroréactions positives chez les malades qui présentent des symptômes oculaires et nerveux ; l'isolement de rickettsies à partir du sang de ces malades prouve le fait que n'importe quel secteur de l'appareil vasculaire peut être intéressé ; *le polymorphisme symptomatologique est en fonction du siège de la lésion vasculaire, du calibre des vaisseaux affectés et spécialement de l'intensité de la lésion.*

Pour apprécier de manière juste les résultats de nos recherches, nous avons étudié deux groupes d'individus témoins.

Le *premier groupe témoin* a été représenté par 100 malades, dont la plupart étaient des vieillards et des enfants, à affections cardio-vasculaires ; ils ont été sélectionnés par le Centre d'Assistance des Cardiaques et présentaient des affections qui ne suggéraient pas une étiologie infectieuse. Ces malades ont été étudiés sérologiquement en dynamique, avant et après la réactivation avec antibiotiques du groupe des tétracyclines.

Les résultats des recherches effectuées sur ce groupe témoin sont les suivants :

52 0/0 des malades examinés ont présenté des réactions sérologiques positives ou douteuses, dont 26 (50,6 0/0) pour *R. burneti* ou pour *R. burneti et d'autres antigènes.* Parmi ces 52 malades, 17 (36,6 0/0) ont présenté des agglutinines seulement pour *R. prowazeki* ou pour *R. prowazeki et d'autres antigènes* et 3 malades (5,7 0/0) pour *R. mooseri*, 6 (11,5 0/0) séroréactions ont été positives pour le groupe *pararickettsien.*

On peut conclure que les infections rickettsiennes ou pararickettsiennes jouent un rôle important aussi dans l'étiopathogénie du premier groupe témoin.

Le *second groupe témoin* a totalisé 230 jeunes gens apparemment sains : 130 écoliers de 12 à 16 ans et 100 militaires âgés de 21 à 25 ans. On a effectué l'examen sérologique seulement vis-à-vis des antigènes *R. burneti* et *pararickettsien.* On a constaté des réactions sérologiques positives ou douteuses chez 65 (28,2 0/0) sur 230 personnes examinées : 33 (50,67 0/0) pour *R. burneti* et 32 (49,1 0/0) pour le groupe

©Soc.pathol.
exo

pararickettsien. Chez les individus sains, la proportion des cas sérologiquement positifs et douteux est de beaucoup inférieure à celle des malades cardio-vasculaires (28,2 0/0 par rapport à 71,1 0/0, 72,9 0/0, 81,0 0/0, 72,5 0/0). On constate des différences même dans les groupes témoins : 3 0/0 résultats positifs pour *R. burneti* chez les écoliers, par rapport à 29 0/0 chez les militaires ; 12 0/0 résultats positifs pour le groupe *pararickettsien* chez les militaires et 22,4 0/0 chez les écoliers. Ces constatations présentent une double importance. D'abord, elles démontrent une différence proportionnelle nette des pourcentages des séroréactions positives ou douteuses des malades cardio-vasculaires, par rapport aux hommes apparemment sains ; ensuite, l'incidence relativement grande des séroréactions positives ou douteuses (28,2 0/0) chez les groupes témoins indique une fréquence assez grande des infections avec *R. burneti* et les germes *pararickettsiens* dans la population.

Par conséquent, nous pouvons conclure que les individus apparemment sains et présentant des séroréactions positives ou douteuses pour ces antigènes, peuvent être considérés comme prédisposés aux affections cardio-vasculaires, comme candidats à ces affections.

Histopathologie

Nous avons effectué des recherches histopathologiques sur 42 cas, dont 6 avaient fourni des fragments de cœur ou de divers organes, récoltés après la mort de malades d'*infarctus du myocarde aigu*, 23 des portions d'artères thrombosées obtenues par artérectomie et 13 des fragments de veines avec thrombo-phlébite, obtenus par biopsie.

Dans tous les cas de *thrombo-artérite oblitérante* on a constaté des modifications importantes de la lumière du vaisseau et des parois vasculaires. La lumière vasculaire est occupée par un thrombus organisé qui peut être perméabilisé par l'apparition des vaisseaux de néoformation. L'endothélium est légèrement tuméfié. La tunique endothéliale, la tunique moyenne et l'adventice sont très épaissies par un processus de prolifération conjonctive qui présente des zones d'infiltration lympho-polyblastique diffuse ou nodulaire, qui ressemblent aux nodules de Frenkel. La vasa-vasorum présente constamment des tuméfactions, des hyalinisations et des proliférations endothéliales, qui oblitèrent partiellement ou totalement la lumière des vaisseaux.

Les modifications des veines thrombosées sont généralement similaires.

Dans les cas d'*infarctus du myocarde*, on a constaté sur les coupes

©Soc.pathol.
exo

de zones infarctisées, des processus de nécrose myofibrillaire, des infiltrations lympho-polyblastiques diffuses ou nodulaires, de la congestion et de l'œdème disséquant. Les vaisseaux myocardiques ont des lésions similaires à celles mentionnées plus haut.

Les autres organes présentent des modifications discrètes, particulièrement des infiltrations périvasculaires, voire même nodulaires.

Dans la majorité des cas, on a trouvé des *formations corpusculaires* intra- et extracellulaires, dans les cellules réticulo-histiocytaires de l'adventice et de la tunique moyenne, corpuscules rickettsiformes, étant donné leur aspect et leurs dimensions. Leur spécificité a été démontrée par des méthodes de coloration différentielle et par les essais d'isolement des germes à partir des doubles des fragments examinés histologiquement. On a identifié au microscope des corpuscules rickettsiens dans 34 (80,9 0/0) sur 42 cas examinés. Ces 34 cas ont fourni — après l'inoculation dans l'œuf embryonné ou chez la souris — 21 souches d'inframicrobes, dont 15 du sérotype *R. burneti* ; une souche a produit chez le cobaye des anticorps anti-*R. burneti* et anti-*R. mooseri* ; 5 autres souches n'ont pas encore été identifiées.

Les souches inframicrobiennes isolées démontrent que les corpuscules rickettsiformes décrits par nous sont des corpuscules rickettsiens. De même, les chiffres obtenus (sur les 21 souches isolées, 15 appartiennent au sérotype *R. burneti*) sont en concordance avec nos constatations antérieures sur l'incidence de cette rickettsiose et démontrent histologiquement aussi, sa participation directe à l'étiopathogénie de certaines affections cardio-vasculaires.

Nous avons mentionné au début de cet exposé, que la plupart des malades que nous avons étudiés, ont été traités avec des antibiotiques du groupe des tétracyclines. On a effectué le traitement en suivant l'indication et sous le contrôle des cliniciens, qui nous ont communiqué des résultats éloquents quant à la spécificité et à l'efficacité de ce traitement. Par contre, les doses massives de pénicilline et de streptomycine n'ont pas influencé favorablement l'évolution de la maladie. Les antibiotiques du groupe des tétracyclines (auréomycine, tétracycline, terramycine, hostacycline, tétran ou réverin), administrés en deux séries de 10 jours (2 g./jour par voie buccale ou 0 g. 500/jour par voie intra-veineuse) ont eu un effet favorable dans la majorité des cas. Dans les cas débutants, les symptômes cliniques ont cédé complètement. Dans les cas chronicisés, on a obtenu des améliorations évidentes. Chez les malades qui présentaient la gangrène des extrémités, on a obtenu l'arrêt du processus et, quelquefois même, la guérison. L'évolution des malades atteints d'infarctus du myocarde a été influencée favorablement ; on a remarqué la chute de la fièvre après les premières doses d'antibiotiques ;

©Soc.pathol.
exo



Corpuscules rickettsiformes dans l'adventice d'une veine dans le voisinage de la *vasa vasorum*. × 600. Veine périphérique de l'avant-bras.

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

l'état général s'améliore rapidement ; la convalescence est plus courte ; il n'y a plus de récidives. Bien entendu, les séquelles post-infarctiques doivent être traitées.

Dans les cas de thrombo-phlébite aiguë, les déterminations veineuses s'amendent à la suite des premières doses d'antibiotique. Les processus inflammatoires cèdent ; la douleur locale s'atténue ou disparaît ; l'état général du malade s'améliore rapidement.

En tenant compte du caractère de l'évolution chronique des processus infectieux rickettsiens ou pararickettsiens qui sont à la base de multiples cardio-vasculopathies, ainsi que du fait que les foyers infectieux sont cryptogènes, placés dans la paroi des vaisseaux lésés, dans des territoires dont la structure est modifiée et la circulation entravée ou compromise, l'association de la corticothérapie aux antibiotiques du groupe des tétracyclines augmente l'efficacité thérapeutique.

Dans tous les cas, le traitement intensif à la tétracycline, en une ou plusieurs cures répétées, a été bien toléré par le malade ; on n'a pas observé d'effets secondaires désagréables.

Pendant l'antibiothérapie, les malades ont reçu 4 tablettes de vitamine B complexe par jour et du yoghourt (lactoferment).

Dans de nombreux cas, après les premiers jours d'antibiothérapie, les malades ont présenté une recrudescence des phénomènes locaux et dans quelques cas un état général légèrement modifié, phénomènes qui ont cédé après 1 à 2 jours.

* * *

Nous avons suivi, par des recherches périodiques sur l'évolution du taux des anticorps sériques, un nombre de 50 malades soumis au traitement à la tétracycline. Les résultats sont illustrés par les courbes de l'évolution des anticorps chez 4 malades à affections cardio-vasculaires, traités intensément à la tétracycline.

La *figure 1* montre les courbes des anticorps *rickettsiens* du malade C. T. (le cas 174), 54 ans, chirurgien, atteint d'un infarctus aigu du myocarde. L'examen sérologique donne un résultat positif pour *R. prowazeki* (+++ 1/320) et pour *R. burneti* (++ 1/20). Le malade avait vécu 20 ans auparavant dans un milieu contaminé par le typhus exanthématique et avait probablement fait la maladie. Le traitement au réverin (2 cures de 10 g. à 30 jours d'intervalle), administré par voie intra-veineuse, a été commencé 10 jours après l'accident cardiaque. Après les premiers jours de traitement le taux des anticorps sériques augmenta, mettant en évidence un véritable phénomène d'Herxheimer, puis diminua graduellement pour devenir

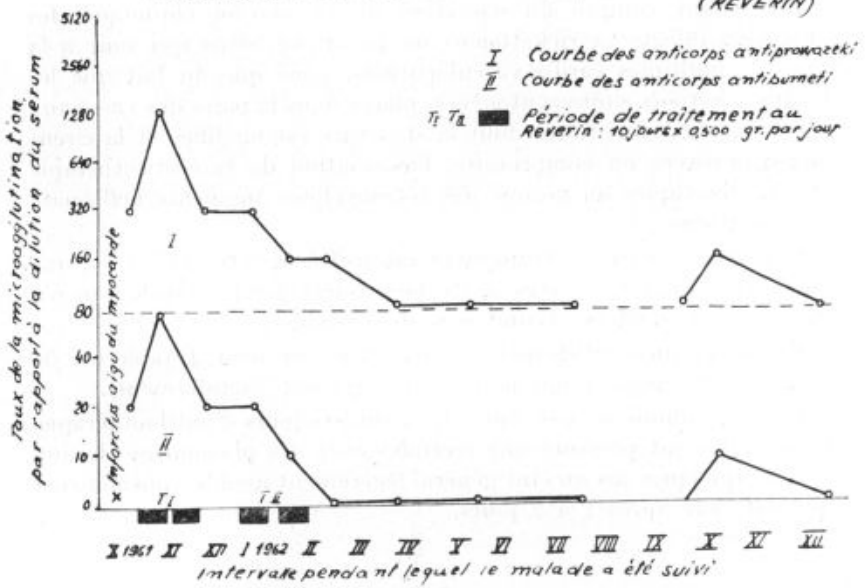
©Soc.pathol.
exo

négatif après 5 mois. La réduction du taux des anticorps et sa disparition correspondent à un bon état clinique qui se maintient.

Fig. 1

CAS C.T. (174)

INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE – LA DYNAMIQUE DES ANTICORPS RICKETTSIENS A LA SUITE DU TRAITEMENT A LA TETRACYCLINE (REVERIN)

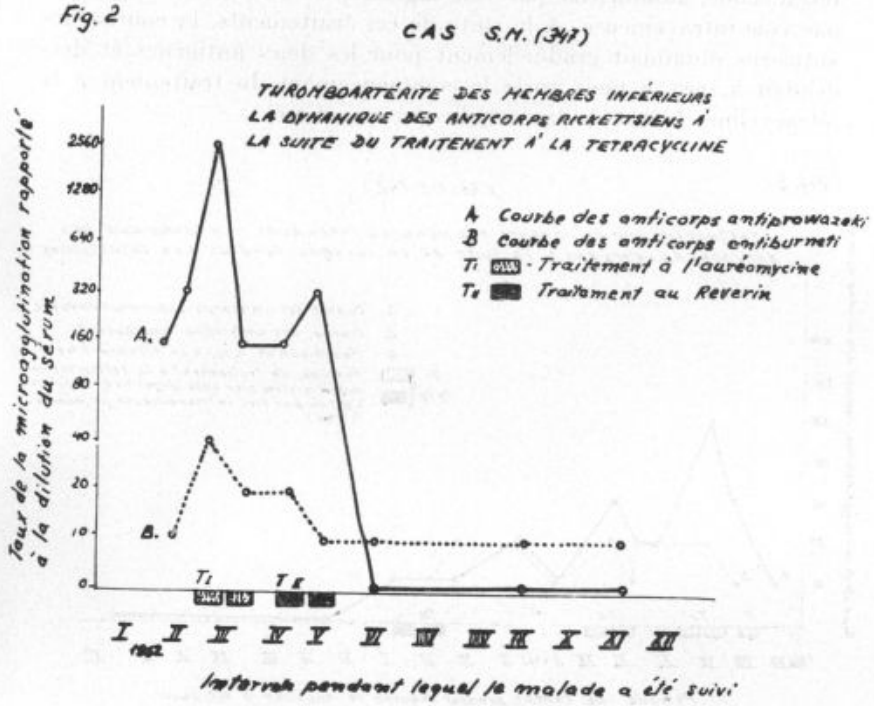


La *figure 2* représente les courbes des anticorps *rickettsiens* chez le malade S. M. (cas nº 347), 57 ans, épidémiologiste ; après une période de mauvais état général, accompagné d'asthénie, on a diagnostiqué une thrombo-artérite de la jambe gauche, avec des troubles de circulation, sensation de froid dans la plante des pieds et claudication après environ 200 pas. Le pouls de l'artère plantaire était à peine perceptible. Oscillométrie, 1. L'examen sérologique effectué en dynamique a donné des résultats positifs pour *R. prowazeki* (++ 1/320) et pour *R. burneti* (+ 1/20). Le malade nie les rickettsioses dans ses antécédents, mais l'infection est quand même possible, grâce à sa profession. Un traitement à l'auréocycline fut institué (40 g. en 2 cures de 10 jours) et répété après un mois de traitement au réverin (10 g. en 2 cures de 10 jours). Après la première cure d'auréocycline, le taux des anticorps était de 1/2.560 (+) pour *R. prowazeki* et de 1/80 (+) pour *R. burneti* ; puis diminuait graduellement, descendant à zéro, 8 mois après le commencement du

©Soc.pathol.
exo

traitement. Déjà après la première cure thérapeutique, le malade se sentait mieux, les symptômes cliniques s'étaient améliorés, l'oscillométrie augmenta à 2, pour atteindre 3 1/2 après 3 mois. Le pouls de la pédieuse devint perceptible. Le bon état clinique se maintient.

Fig. 2

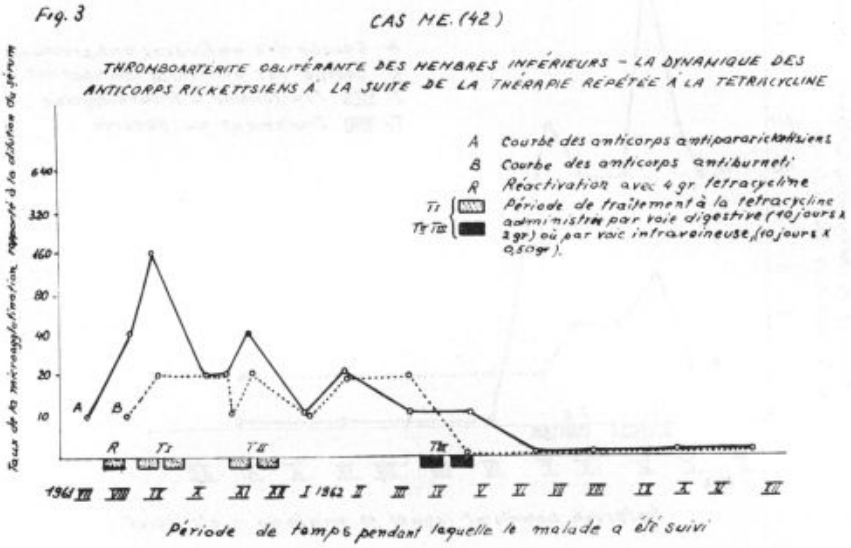


La *figure 3* représente les courbes des anticorps rickettsiens chez la malade M. E. (cas nº 42), 53 ans, ménagère, arrivée chez nous avec un diagnostic de thrombo-artérite oblitérante des membres inférieurs et syndrome d'ischémie périphérique des membres supérieurs. La maladie avait débuté 16 ans auparavant. La malade se plaignait de douleurs dans les jambes et claudication après 80 à 100 pas. L'oscillométrie dans la portion inférieure des deux jambes était zéro. La malade a suivi pendant plusieurs années une thérapie symptomatique, balnéologique et physiothérapeutique, sans obtenir d'amélioration évidente. Envoyée chez nous pour l'examen sérologique, nous avons obtenu des résultats positifs pour le groupe des *pararickettsies* (++ 1/20). Après réactivation avec 4 g. de tétracycline, le taux des anticorps pour l'antigène *pararickettsien* de groupe augmentait à 1/80 et des anticorps pour *R. burneti* apparaissaient aussi à un taux de 1/10. Un premier traitement avec 40 g.

©Soc.pathol.
exo

d'auréocycline fut institué (2 cures de 20 g. à 2 g./jour) ; il fut suivi par une augmentation de la courbe des anticorps pour le groupe des *pararickettsies* jusqu'à 1/160 (++) et pour *R. burneti* à 1/20 (++). Après un mois, le traitement fut suivi par deux autres cures à la tétracycline, administrée par voie digestive et au tétran, administré par voie intraveineuse. A la suite de ces traitements, la courbe des anticorps diminuait graduellement pour les deux antigènes et descendait à zéro, 8 mois après le commencement du traitement à la tétracycline. L'état de la malade s'est amélioré.

Fig. 3

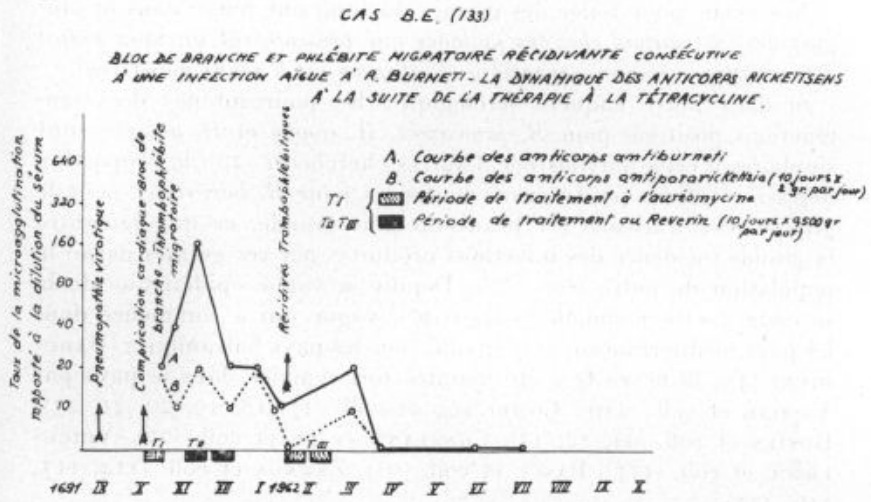


La *figure 4* représente l'évolution de la courbe des anticorps *antirickettsiens* et *pararickettsiens* chez le malade B. E. (cas nº 133), 30 ans, fonctionnaire dans une entreprise pour la collecte des peaux d'animaux. La maladie débutait par une pneumonie virale. Pendant la convalescence, le malade eut un bloc de branche avec angio-thrombose pulmonaire, suivi par de nombreux foyers de thrombo-phlébite nodulaire migratoire aux membres, avec un caractère récidivant. L'examen sérologique effectué au moment de l'apparition du bloc de branche fut douteux pour *R. burneti* (+ 1/10) et positif pour le groupe des *pararickettsies* (+ 1/20). Après un traitement à 10 g. d'auréocycline, l'examen sérologique indique une augmentation du taux des anticorps pour *R. burneti* à 1/40 (+++) et le même taux pour le groupe des *pararickettsies* (+ 1/20). Un nouveau traitement au réverin, par voie intraveineuse, fut institué

©Soc.pathol.
exo

(10 g. pendant 10 jours). Le taux des anticorps pour *R. burneti* augmenta jusqu'à 1/160 (+) et puis diminua progressivement. Un nouveau traitement à l'auréomycine fut commencé et, sous l'effet de ce traitement, le taux des anticorps pour *R. burneti* diminua à 1/10. Une fois la thrombo-phlébite apparue, la malade suivit un nouveau traitement à l'auréocycline et après avoir augmenté jusqu'à 1/40 (++), le taux des anticorps pour *R. burneti* diminuait progressivement jusqu'à devenir négatif. Entre temps, la courbe des anticorps pour le groupe *pararickettsien* n'a jamais dépassé 1/20 (+) et a

Fig. 4.



atteint zéro à peu près en même temps. Après 10 mois, les résultats sérologiques étaient négatifs et le *malade s'était complètement remis.*

L'analyse des données cliniques et thérapeutiques présentées démontre clairement l'efficacité du traitement avec des antibiotiques du groupe des tétracyclines dans les cas de cardio-vasculopathies avec un diagnostic sérologique positif pour les rickettsioses et para-rickettsioses, ce qui est encore un argument en faveur de l'étiologie infectieuse rickettsienne ou pararickettsienne de certaines maladies cardio-vasculaires.

Discussions

Les résultats que nous relatons ici, concernant l'étiologie infra-microbienne de certaines cardio-vasculopathies, constituent des preuves matérielles précieuses, qui démontrent le rôle important

©Soc.pathol.
exo

des infections rickettsiennes ou pararickettsiennes latentes dans l'étiologie de ces maladies.

La grande incidence des séroréactions positives ou douteuses chez les malades souffrant d'une maladie cardio-vasculaire, ne doit pas surprendre si on tient compte du fait que les malades étudiés ont été sélectionnés d'après des critériums qui suggéraient la probabilité d'une étiologie infectieuse. Il faut aussi nous rappeler que pendant l'enquête sérologique on a enregistré aussi les réactions douteuses qui, d'après nos constatations, sont d'une grande importance diagnostique dans les infections rickettsiennes latentes à empreinte prémunitive.

Nos essais pour isoler des germes du sang ont réussi dans la plupart des cas, *surtout chez les malades qui présentaient un taux réduit des anticorps* sériques (réactions douteuses ou à peine positives).

Si dans notre enquête sérologique, les pourcentages des séroréactions positives pour *R. prowazeki*, *R. conori* et *R. mooseri* sont similaires à ceux obtenus par d'autres chercheurs (29), la proportion des séroréactions positives ou douteuses pour *R. burneti* et pour le groupe *pararickettsien* est beaucoup plus grande, ce qui démontre la grande incidence des infections produites par ces germes parmi la population de notre pays (70). Depuis la vague épidémique de la seconde guerre mondiale (1944-1947), vague qui a commencé dans les pays méditerranéens et a envahi tous les pays balcaniques (Babudieri (4)), la fièvre Q a été maintes fois signalée dans le pays par Vasiliu et coll. (110), Combiescu et coll. (17, 18, 19, 20, 21, 23), Busila et coll. (11, 12, 13), Constantinescu et coll. (27), Voiculescu et coll. (111), Pascu et coll. (91), Zarnea et coll. (114, 115, 116, 117).

Une situation épidémiologique similaire caractérise aussi les infections produites par les inframicrobes du groupe des *pararickettsies*, dont la présence a été signalée chez les hommes et les animaux de la République Populaire Roumaine (5, 33, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 104, 105, 106).

Si nous tenons compte des caractères biologiques de la résistance dans le milieu externe, des multiples possibilités de transmission à l'homme et à l'animal de *R. burneti* (22, 65, 66, 67, 68, 69, 103) et des nombreuses espèces d'inframicrobes du groupe des pararickettsies, on peut s'expliquer comment la maladie, après s'être introduite dans un territoire, devient endémique et se propage largement parmi les hommes, les différentes espèces animales et les insectes. Les aspects cliniques deviennent de plus en plus polymorphes et bénins, l'empreinte symptomatologique de la maladie classique s'efface ; l'évolution devient latente, torpide, avec atteintes vasculaires de plus en plus fréquentes.

©Soc.pathol.
exo

La multitude des réservoirs naturels de virus, leur potentiel pathogène et la variété des voies de transmission, sont conditionnés par le degré d'endémicité d'un territoire. Dans les recherches effectuées par notre Institut, nous avons isolé *R. burneti* et des *pararickettsies* à partir du lait et des produits lactés provenant de vaches apparemment saines, appartenant à des fermes où il y avait eu, 4 à 5 ans auparavant, la fièvre Q ou des affections gastro-entériques des veaux. De plus, on a pu constater le caractère familial de la transmission de l'infection due à *R. burneti*. Ceci explique la haute incidence des séroréactions positives pour *R. burneti* et les *pararickettsies*, obtenues chez des malades souffrant d'affections cardio-vasculaires, ainsi que l'isolement en grand nombre des souches de *R. burneti* et de *pararickettsies*, indiquant en même temps la situation réelle de ces zoo-anthroponoses.

Si nous analysons sous cet aspect l'incidence de plus en plus grande des affections cardio-vasculaires, on peut s'expliquer l'aspect endémique des derniers temps, la fréquente atteinte des jeunes gens et le polymorphisme symptomatologique.

En tenant compte des données exposées, la fréquence des infections rickettsiennes et pararickettsiennes ne doit pas nous étonner. De nombreux germes inframicrobiens se comportent de la même façon. L'incidence très grande parmi la population, de l'infection herpétique latente et les accidents que celle-ci provoque (encéphalite, méningite, névraxite, hépatite, etc.), est unanimement admise. Les rickettsies et pararickettsies peuvent être abritées dans l'organisme à la suite d'une infection primaire, ou même sans un épisode aigu obligatoire. Leur persistance dans l'organisme, à l'état de biophyte, avec activité pathogénique modifiée, peut être de longue durée. Les moments où la résistance de l'organisme diminue sous l'action de différents facteurs endo- ou exogènes, peuvent réveiller l'activité pathogénique des germes en état de biophytisme qui, soit envahissent l'organisme et provoquent une résurrection de la maladie primaire, soit portent atteinte aux différents secteurs de l'appareil cardio-vasculaire, produisant des affections vasculaires dans le cœur (infarctus), les veines et les artères (angéite), dans le cerveau (différents accidents vasculaires cérébraux), dans l'estomac ou l'intestin (ulcère).

Les recherches effectuées ont démontré que n'importe quel secteur de l'appareil vasculaire peut être atteint au cours d'une infection rickettsienne latente, ce qui ouvre de nouvelles perspectives pour expliquer certains phénomènes pathologiques non catologués jusqu'à présent au point de vue étiologique.

Nos recherches (87) sur une *cinquantaine de malades d'ulcère* (ulcère duodénal, ulcère de l'estomac) ont établi par des tests complexes, la possibilité d'une étiologie rickettsienne ou pararickettsienne.

©Soc.pathol.
exo

L'effet positif de la thérapie aux antibiotiques à spectre large, du groupe des tétracyclines, a confirmé ces résultats.

De récentes recherches, effectuées dans notre Institut par CAJAL, SURDAN et coll. (14, 15) sur une intervention possible des infections rickettsiennes ou pararickettsiennes dans la *pathologie de la grossesse chez la femme* (avortement spontané, mortinatalité, malformations congénitales, immaturité) ont confirmé la réalité de cette supposition par le grand nombre de séroréactions positives chez les femmes qui présentaient différents aspects pathologiques de la grossesse, par isolement de souches rickettsiennes et pararickettsiennes à partir du placenta, des fœtus et du liquide fœtal et surtout par l'effet prophylactique positif de l'antibiothérapie avec des antibiotiques du groupe des tétracyclines.

Basé sur les beaux travaux de PAUL GIROUD et sur le résultat de nos recherches, le diagnostic sérologique des rickettsioses et pararickettsioses dans différentes affections cardio-vasculaires est de plus en plus appliqué, de manière suivie, dans les cliniques de notre pays et le résultat positif de la thérapie aux antibiotiques du groupe des tétracyclines est signalé par les travaux d'ILIESCU et coll. (62, 63), PAUNESCU-PODEANU et coll. (92), SURDAN, SILVIU, DAN et coll. (107), etc.

A part l'importance clinico-thérapeutique qui résulte de la démonstration de l'étiologie rickettsienne ou pararickettsienne de certaines maladies cardio-vasculaires, il faut souligner les perspectives larges qui s'ouvrent à la *prophylaxie* de ces maladies, grâce au diagnostic sérologique précoce et à l'application d'un traitement approprié.

CONCLUSIONS

1. — Des recherches sérologiques sur les rickettsioses et pararickettsioses chez 1.000 malades à différentes affections cardio-vasculaires, la majorité à l'âge de moins de 50 ans, ont donné des réactions sérologiques positives ou douteuses chez 750 (75 0/0).

Sur 226 essais d'isolement à partir du sang ou des organes lésés, récoltés chez ces malades, *on a isolé 125 souches inframicrobiennes*, dont 70 appartenaient au sérotype *R. burneti*, 8 au groupe para-rickettsien ; 18 ont produit chez le cobaye des agglutinines pour 2 antigènes ; 29 souches n'ont pas encore été identifiées.

2. — La répartition des 1.000 malades étudiés, par catégories d'affections cardio-vasculaires, est la suivante :

A) Sur 223 cas de *cardiopathies majeures* (maladies coronariennes, infarctus, etc.), 172 (77,1 0/0) présentaient des réactions positives ou douteuses, dont 70,6 0/0 pour *R. burneti*, vingt-huit souches,

©Soc.pathol.
exo

dont 12 *R. burneti* ont été isolées à partir de 60 échantillons de sang.

B) On a obtenu 310 (72,9 0/0) réactions sérologiques positives ou douteuses sur 425 malades à vasculopathies *thrombo-artéritiques*, dont 74,2 0/0 pour *R. burneti*. A partir des 125 échantillons de sang ou de produits biopsiques, on a isolé 69 souches d'inframicrobes, dont 44 de *R. burneti*.

C) Sur 148 malades à vasculopathies *thrombo-phlébitiques*, 120 (81 0/0) ont présenté des réactions sérologiques positives ou douteuses, dont 71,6 0/0 pour *R. burneti*. A partir de 20 cas étudiés, on a isolé 16 souches d'inframicrobes, dont 10 de *R. burneti*.

D) On a obtenu 148 (72,5 0/0) réactions sérologiques positives ou douteuses chez les 204 malades souffrant d'autres cardio-vasculopathies, dont 64,8 0/0 pour *R. burneti*. A partir des 21 échantillons de sang, on a isolé 12 souches d'inframicrobes, dont 4 de *R. burneti*.

3. — L'incidence des réactions sérologiques positives ou douteuses pour les rickettsioses et pararickettsioses chez le groupe témoin de 100 cas de maladies cardio-vasculaires, non suspect d'étiologie infectieuse (gens âgés, enfants, enfants à affections congénitales), est de 52 0/0, dont plus de 50 0/0 pour *R. burneti*.

4. — L'incidence des séroréactions positives ou douteuses chez un second groupe témoin, de 230 personnes apparemment saines (enfants d'école et jeunes gens sous les armes, de 12 à 25 ans), est de 28,2 0/0, dont 50,6 0/0 pour *R. burneti* et 49,1 0/0 pour le groupe des *pararickettsies*.

5. — A part des lésions inflammatoires et infiltratives dans les vaisseaux lésés, chez 34 (80,9 0/0) sur 42 cas examinés histologiquement, on a constaté la présence des corpuscules rickettsiens dans les réticulo-histiocytes de la moyenne, de l'adventice ou dans le tissu autour de l'adventice.

A partir de 34 fragments de tissu provenant de 34 malades différents, qui avaient fourni des résultats positifs, à l'examen histologique, on a isolé 21 souches inframicrobiennes, dont 15 appartenaient au sérotype *R. burneti*, une a produit des anticorps pour *R. burneti* et *R. mooseri* et 5 n'ont pas encore été identifiées.

6. — Le traitement intensif aux antibiotiques du groupe des tétracyclines dans les infections rickettsiennes ou pararickettsiennes latentes, génératrices de cardio-vasculopathies variées, mène dans certains cas à la stérilisation de l'organisme et à l'amélioration ou la guérison des déterminations cardio-vasculaires. Des résultats sérologiques négatifs sont obtenus après 3 à 12 mois de traitement.

Institut d'Inframicrobiologie, Bucarest.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Abrikosov (A.). — Pathologische Anatomie des Fleckfiebers. *C. R. conf. Scient. sur le Typhus*, Moscou, 1919.
2. Angelescu (C.), Georgescu (G.) et Buzoianu (G.). — *Spitalul*, 1930, **50**, 901.
3. Andrews (P. S.) et Marmion (B. P.). — *Brit. med. J.*, 1959, **14**, 9, 83.
4. Babudieri (B.). — Q Fever. A. Zoonosis. Advances in Veterinary Science. Academic Press Inc. Publishers N. York and London, 1959, vol. V, 82.
5. Balmus (G.) et Marinescu (G.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1963, 14 *(sous presse)*.
6. Bernard (G. J.), Giroud (P.) et Masbernard (A.). — *C. R. VI^e Congrès d'Angiologie*, San Remo, 24-28 septembre 1958.
7. Bernard (G. J.), Giroud (P.), Laaban (J.) et Masbernard (A.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, **18-19**, 639.
8. Bernard (G. J.), Giroud (P.), Pfister (R.) et Hugonot (R.). — *Sem. Hôp.*, 1959, **5**, 326.
9. Brill (N.). — Cité par Zinsser (H.) (120).
10. Buerger (L. A.). — *Amer. J. Med. Sc.*, 1908, **4**, 567.
11. Busila (V. T.), Pop (O.), Moila (I.), Moisescu (I.), Cucuruz (L.), Cocsis (T.), Vasilescu (I.), Alexandru (R.), Papian (R.) et Vilceanu (M.). — *Timisoara med.*, 1956, 5-6, 461.
12. Busila (V. T.), Pop (O.), Rosiu (L.), Topciu (V.), Barbulescu (L.) et Damian (I.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1956, 3-4, 295.
13. Busila (V. T.), Alexandrescu (R.), Bacaloglu (D.), Sarateanu (D.) et Lissievici-Oprescu (E.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1960, **11**, 2, 187.
14. Cajal (M.), Ratiu (D.), Alexandrescu (M. M.), Cupceanu (B.) en collab. avec Surdan (C.), Popescu-Danescu (G.), Anagnoste (B.) et Sorodoc (G.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1962, **13**, 6, 657.
15. Cajal (M.), Herscovici (P.), Teodoru (G.), Grosu (L.) en collab. avec Surdan (C.), Anagnoste (B.), Popescu-Danescu (G.), et Sorodoc (G.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1962, **13**, 6, 667.
16. Cattan (R.), Carasso (R.), Frumusan (P.), Cotoni (P.) et Weil-Fage (J. C.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 1473.
17. Combiescu (D.), Vasiliu (V.) et Dumitrescu (N.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 716.
18. Combiescu (D.), Dumitrescu (N.), Botez (V.), Sturza (N.) et Zarnea (G.). — *Arch. Roum. Path. exp. Microbiol.*, 1948, **15**, 242 et 264.
19. Combiescu (D.), Vasiliu (V.), Dumitrescu (N.), Ciurea (V.), Botez (V.), Sturza (N.), Paraschivescu (N.), Zarnea (G.) et Dinculescu (M.). — *Bull. Stiint. Acad. R. P. R., St. Med.*, 1949, **1**, 2, 221.
20. Combiescu (D.), Dumitrescu (N.), Saragea (A.), Olaru (T.), Zarnea (G.), Sturza (N.), Dinculescu (M.), Esrig (M.) et Tonescu (H.). — *Bull. Stiint. Acad. R. P. R., St. Med.*, 1950, **11**, 7, 733.
21. Combiescu (D.), Dumitrescu (N.), Saragea (A.), Zarnea (G.), Beloiu (I.), Dinculescu (M.), Ionescu (H.) et Mihai (G.). — *Bull. Stiint. Acad. R. P. R., St. Med.*, 1950, **11**, 9, 1111.

©Soc.pathol.
exo

22. Combiescu (D.). — *Sem. Hôp.*, 1956, **32**, 267.
23. Combiescu (D.). — *Arch. Roum. Path. exp. Microbiol.*, 1957, **16**, 37.
24. Comte (H.) et Ouradou (J.). — *Maroc Méd.*, 1959, **38**, 404, 100.
25. Comte (H.), Ouradou (J.), Martin (L.) et Defrance (M.). — *Maroc Méd.*, 1960, **39**, 423, 842.
26. Cordier (J.). — *Bull. Soc. Opht. Fr.*, 1958, **6**, 593.
27. Constantinescu (N.), Dragomir (C.), Duca (E.), Vita (A.), Daringa (A.) et Ciochina (D.). — *St. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1951, **2**, 1-4, 99.
28. Davidowsky (J. W.). — *Ergebn. der allg. Path. u. path. Anatomie*, 1924, **20**, 2, 572.
29. Debever (J.), Debry (J.) et Foliguet (M. J.). — *Biologie Méd.*, 1962, **51**, 6, 565.
30. Debry (G.), Foliguet (M. J.) et Debever (J.). — *Sem. Hôp.*, 1962, **10**, 474.
31. Defranu (M.). — *Presse méd.*, 1960, **55**, 1562.
32. Donzelot (E.), Kaufmann (H.) et Vernant (P.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 379.
33. Draganescu (N.) et Sarateanu (D.). — *St. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1958, **9**, 1, 61.
34. Evans (A. D.) et Bowell (B. P.). — *Lancet*, 1958, **7078**, 864.
35. Faure (J.). — *J. Méd. Bordeaux*, 1952, **19**, 840.
36. Gilbert-Dreyfus, Zarachowitch et Streboul (J.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, **62**, 358.
37. Giroud (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1946, **39**, 407.
38. Giroud (P.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1956, **33**, 81.
39. Giroud (P.). — *Laval méd.*, 1956, **21**, 535.
40. Giroud (P.). — *Maroc méd.*, 1959, **38**, 407 et 570.
41. Giroud (P.), Bernard (J. G.), Chevat (H.), Merlen (J. F.) et Perot (G. J.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, **75**, 634.
42. Giroud (P.), Boyer (J.), Carré-Hurst (L.) et Sapin-Jaloustre (H.). — *Ann. Méd.*, 1952, **53**, 5.
43. Giroud (P.), Boyer (J.) et Vargues (R.). — *Paris Méd.*, 1950, **29**, 413.
44. Giroud (P.) et Capponi (M.). — *Méd. Hyg.*, 1960, **18**, 712.
45. Giroud (P.) et Ciaccio (P.). — *Bull. Ist. Sieroterap. Milan.*, 1952, **31**, 1.
46. Giroud (P.), Deparis (M.), Sarazin (A.) et Ardaillan (A.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1956, **32**, 3073.
47. Giroud (P.), Gauthier-Villars (P.), Pfister (R.) et Ollier (R.). — *Bull. Acad. Nat. Méd. Paris*, 1958, **122**, 397.
48. Giroud (P.) et Jadin (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, **47**, 764.
49. Giroud (P.) et Jadin (J.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1959, **143**, 589.
50. Giroud (P.) et Le Gac (P.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, **64**, 291.
51. Giroud (P.), Le Gac (P.) et Roger (F.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 866.
52. Giroud (P.), Le Gac (P.), Roger (F.), Le Henaff (A.) et Lemaigre (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 655.
53. Giroud (P.) et Panthier (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1942, **35**, 6.
54. Giroud (P.), Pfister (R.) et Dulac (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1957, **50**, 877.
55. Giroud (P.) et Pfister (R.). — *Presse méd.*, 1957, **65**, 1019.
56. Giroud (P.) et Roger (F.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 582.

©Soc.pathol.
exo

57. Giroud (P.), Vermorel (M.) et Pfister (R.). — *Presse méd.*, 1957, **65**, 1797.
58. Giroud (P.) et Le Gac. — *Méd. Hyg.*, 1959, **17**, 561 ; 1959, **17**, 443 ; 1960, **18**, 277 ; 1960, **17**, 461.
59. Goodman (Ch.). — *Med. Rec.*, 1917, **92**, 275.
60. Goodman (Ch.). — *Arch. of Surgery*, 1937, **6**, 1127.
61. Goodman (Ch.). — *J. of Mt. Sinai*, 1941, **7**, 391.
62. Iliescu (C.), Radescu (R.), Nicolau (S. St.), Surdan (C.), Sarateanu (D.), Athanasiu (P.) et Anagnoste (B.). — Comm. Soc. St. Med., Sect. Med. Int., juin 1961.
63. Iliescu (C.), Radescu (R.), Nicolau (S. St.), Surdan (C.), Sarateanu (D.), Athanasiu (P.), Anagnoste (B.) et Sorodoc (Gh.). — Comm. Conf. Interrégionale d'épidémiologie des affect. cardio-vasculaires, Cluj, 1-2 décembre 1961.
64. Laurence (G.). — *Rev. du Prat.*, 1960, **10**, 2560.
65. Kulaghin (S. M.) et Kekceeva (N. G.). — *Z. Mikrobiol.* (Moscou), 1954, **5**, 48.
66. Kulaghin (S. M.) et Silici (V. A.). — *Z. Mikrobiol.* (Moscou), 1956, **11**, 35.
67. Kulaghin (S. M.) et Sokolova (N. F.). — *Z. Mikrobiol.* (Moscou), 1956, **11**, 43.
68. Kulaghin (S. M.), Fedorova (N. I.) et Sokolova (N. F.). — *I. R. S. Probl. Microbiol.*, 1958, **6**, 32.
69. Kulaghin (S. M.), Sokolova (N. F.) et Fedorova (N. I.). — *I. R. S., Probl. Microbiol.*, 1958, **6**, 46.
70. Marinescu (G.), Balmus (G.) et Matei (N.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1963, **14** *(sous presse)*.
71. Marmion (B. P.). — *J. Hyg. Epid., Microbiol., Immunol. Czechosl.*, 1962, **6**, 1, 79.
72. Michon (P.). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1958, **142**, 354.
73. Michon (P.), Giroud (P.), Larcan (A.), Streiff (F.). — *Presse méd.*, 1958, **66**, 2331.
74. Michon (P.), Giroud (P.), Pernot (C.), Larcan (A.) et Streiff (F.). — 31e *Congr. Fr. Méd. Paris*, 1957, 152.
75. Michon (P.), Mathieu (L.), Hugonot (R.), Larcan (A.), Streiff (F.) et Huriet (C.). — *Presse méd.*, 1958, **66**, 1353.
76. Michon (P.), Rivière (J.), Larcan (A.), Thomas (E.) et Streiff (F.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, **1-2**, 33.
77. Mosing (S. G.). — *Voprosi virusol.*, 1956, **4**, 3.
78. Mosing (S. G.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1960, **37**, 135.
79. Neel (J. L.). — *Presse méd.*, 1955, **63**, 135.
80. Nicolau (S. St.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1960, **11**, 4, 619.
81. Nicolau (S. St.), Surdan (C.), Sarateanu (D.), Athanasiu (P.), Sorodoc (G.), Anagnoste (B.), Iliescu (C.), Radescu (R.) et Malitzki (E.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1961, **12**, 4, 535.
82. Nicolau (S. St.), Surdan (C.), Sarateanu (D.), Athanasiu (P.), Anagnoste (B.), Sorodoc (G.), Iliescu (C.) et Radescu (R.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1961, **12**, 4, 535.
83. Nicolau (S. St.), Sarateanu (D.), Athanasiu (P.), Surdan (C.), Sorodoc (G.) et Anagnoste (B.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1961, **12**, 4, 543.
84. Nicolau (S. St.), Athanasiu (P.), Velciu (V.) et Mardare (I.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1961, **12**, 4, 551.

©Soc.pathol.
exo

85. Nicolau (S. St.), Athanasiu (P.), Surdan (C.), Sarateanu (D.), Sorodoc (G.), Anagnoste (B.), Iliescu (C.), Radescu (R.), Velciu (V.) et Mardare (I.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1962, **13**, 1, 19.
86. Nicolau (S. St.), Surdan (C.), Sarateanu (D.), Athanasiu (P.), Sorodoc (G.), Anagnoste (B.), Iliescu (C.) et Radescu (R.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1962, **13**, 2, 145.
87. Nicolau (S. St.), Petrescu (A.), Athanasiu (P.), Surdan (C.), Cajal (N.), Sarateanu (D.) et Velciu (V.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1962, **13**, 3, 291.
88. Nicolau (S. St.), Surdan (C.), Sarateanu (D.), Athanasiu (P.), Anagnoste (B.), Sorodoc (G.), Popescu (G.), Iliescu (C.), Radescu (R.) et Malitzki (E.). — Comm. 3e Congr.-Int. Path. Inf., Bucarest, 8-11 octobre 1962.
89. Olmer (D.), Olmer (J.) et Audier (M.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, **29**, 457.
90. Parkes-Weber (S.). — *Quart. J. of Med.*, 1916, **9**, 289.
91. Pascu (A.), Ionescu (I.), Sileanu (I.), Bodeanu (G.) et Companet (V.). — *Microbiologia* (Bucarest), 1957, **1**, 23.
92. Paunescu-Podeanu (A.), Munteanu (M.), Zal Man (M.), Elias (A.), Antila (L.) et Bradin (Z.). — Com. Soc. St. Med., Sec. Med. Int. Bucarest, 7 avril 1962.
93. Perla (D.). — *Surg. Gynecol. Obst.*, 1925, **41**, 21.
94. Robson (O. A.) et Shimin (L. G. D. G.). — *Brit. Med. J.*, 1959, **14**, 980.
95. Ridge (C.). — *Thèse médecine Nancy*, 1959.
96. Sarateanu (D.), Draganescu (N.), Portocala (R.), Cepleanu (M.) et Ionescu (I.). — *St. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1958, **9**, 155.
97. Sarateanu (D.), Oprescu-Lissievici (E.) et Draganescu (N.). — *St. cerc. infra microbiol., microbiol., parazitol.*, 1958, **9**.
98. Sarateanu (D.), Nastac (E.), Fuhrer (B.), Oprescu (E.) et Hung (T.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1960, **11**, 1, 13.
99. Sarateanu (D.), Surdan (C.), Sorodoc (G.), Fuhrer-Anagnoste (B.), Roman (Al.), Duma (D.) et Marta (M.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1961, **12**, suppl., 325.
100. Sarateanu (D.), Surdan (C.), Sorodoc (G.) et Fuhrer-Anagnoste (B.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1961, **12**, 1, 25.
101. Sarateanu (D.), Nastac (E.), Fuhrer-Anagnoste (B.), Sorodoc (G.), Surdan (C.) et Lissievici-Oprescu (E.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1961, **12**, suppl., 365.
102. Smirnov (J. A.). — *Nowy Chir. Arkh.*, 1924, **18**, 347 ; *Zbl. f. Chir.*, 1925, **52**, 1570.
103. Sokolova (N. F.) et Fedorova (N. U.). — *I. R. S., Probl. Microbiol.*, 1958, **6**, 27.
104. Sorodoc (G.), Surdan (C.), Sarateanu (D.) et Suteu (V.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1961, **12**, suppl., 353.
105. Surdan (C.) et Sorodoc (G.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1961, **11**, 1, 149.
106. Surdan (C.), Sarateanu (D.), Sorodoc (G.) et Fuhrer-Anagnoste (B.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1961, **12**, suppl., 373.
107. Surdan (C.), Sarateanu (D.), Popescu (G.), Anagnoste (B.), Sorodoc (G.) et Stefanescu (I.) en collab. avec Silviu Dan (S.). — *St. cerc. inframicrobiol.*, 1963, **14** *(sous presse)*.

©Soc.pathol.
exo

108. Tokarevici (M. E.) et Epstein (F. E.). — Problema tifosului exantematic recidivant. Medghis, Moscou, 1952.
109. Troisier (J.) et Horowitz (A.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1933, **49**, 151.
110. Vasiliu (V.), Nedelcu (I.) et Papazian (A.). — *Spitalul*, 1947, **34**, 76.
111. Voiculescu (M.), Zamfirescu (I.), Nicolescu (N.), Rosca (M.) et Tofan (N.). — *Ses. stiint. Acad. R. P. R.*, 1950, 1321.
112. Worms (R.), Pecquignot (H.) et Held (J. P.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 412.
113. Worms (R.). — *Rev. du Prat.*, 1956, **6**, 1309.
114. Zarnea (S.), Vasiliu (V.), Voiculescu (R.), Israel (H.), Periderі (S.), Tunaru (C.), Szeghi (L.), Popescu (F.) et Ionescu (H.). — *Rev. Microb., parazitol., epidemiol.*, 1957, **5**, 443.
115. Zarnea (G.), Alexandrescu (N.), Szeghi (I.), Voiculescu (R.), Ionescu (H.) et Periderі (S.). — *Arch. Roum. Path. exp. Microbiol.*, 1959, **18**, 2.
116. Zarnea (G.). — Travaux du 1er et du 2e Symposium national de Zoonoses. Bucarest, 1960, 239.
117. Zarnea (G.), Alexandrescu (N.), Ionescu (H.), Voiculescu (R.), Szeghi (L.), Periderі (S.) et Munteanu (P.). — *Arch. Roum. Path. exp. Microbiol.*, 1961, **20**, 1.
118. Zdrodowsky (P. F.) et Golinevici (E. M.). — Ucenie o rikketsiah i rikketsiozih. Medghiz, Moscou, 1953.
119. Zdrodowsky (P. F.). — *Vest. Akad. Med. Nauk. SSSR*, 1960, **7**, 3.
120. Zinsser (H.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1934, **23**, 149.

LES LOCALISATIONS NEUROLOGIQUES DES RICKETTSIOSES

Par A. MASBERNARD (*)

Le tuphos a, depuis près d'un siècle, prévalu sur l'exanthème pour la dénomination du *morbus lenticularis* de Fracastor. C'est dire l'importance et la quasi-constance de l'atteinte encéphalitique dans la rickettsiose historique. Le caractère dramatique et la richesse de ses manifestations neuropsychiques sont encore dans la mémoire de ceux qui vécurent les épidémies des deux Guerres Mondiales. Le recul de l'endémoépidémicité typhique devant les progrès de l'hygiène et l'extension de la prophylaxie n'a pas relégué le problème des atteintes nerveuses rickettsiennes à un plan secondaire ou d'intérêt historique.

D'autres rickettsioses majeures, hautement neurotropes, demeurent fréquentes et moins accessibles aux mesures prophylactiques dans les continents américain et asiatique.

(*) Hôpital Militaire Émile-Fournier, S. P. 69209, Forces Françaises en Allemagne.

©Soc.pathol.
exo

Les quarante dernières années ont vu l'extension en particulier en Europe et en Afrique, de la Fièvre Boutonneuse et de la Fièvre Q en dehors de leur berceau (?) initial tunisien et australien respectif. Depuis dix ans, les travaux de P. Giroud et de J. Jadin nous ont dévoilé l'existence et la diffusion des Néo-rickettsioses. Ces « rickettsioses d'avenir » nous révèlent peu à peu nombre d'aspects neuropsychopathologiques autrefois tenus pour rares.

Une meilleure connaissance de la biologie des infections rickettsiennes, prémunisantes mais non immunisantes et la mise au point de méthodes paracliniques de détection plus sensibles et plus spécifiques nous ont ouvert des horizons nouveaux sur des aspects cliniques et évolutifs, viscéraux et au long cours ou résurgents, particuliers des rickettsioses, dans le domaine neuropsychiatrique notamment, « affections d'allure chronique dont la nature infectieuse et *a fortiori* rickettsienne sera difficile à soupçonner cliniquement » (143).

L'intrusion de l'endémie rickettsienne africaine en pathologie métropolitaine à la faveur du développement des échanges et des événements de ces dernières années (19), notamment sous ces formes subaiguës ou chroniques, résurgentes et viscérales, a conféré à ce chapitre de la pathologie un regain d'actualité et d'intérêt. Comme la pathologie cardiovasculaire (21), celle du système nerveux s'est enrichie d'expressions cliniques nouvelles de l'atteinte rickettsienne, sur lesquelles il convient d'insister. Elles posent des problèmes et offrent des difficultés diagnostiques et théapeutiques plus grands encore que les angiopathies périphériques.

L'angiotropisme est un caractère fondamental de toutes les rickettsies. Les vaisseaux du système nerveux n'échappent pas à cette atteinte. Bien au contraire, ils sont souvent les victimes préférées des rickettsies, quel que soit le type de l'infestation, aiguë ou chronique, de primo-invasion ou résurgente.

Tantôt l'atteinte neurologique s'intègre dans un tableau clinique général évocateur du diagnostic ou y apparaît comme une complication facilement rapportée à son étiologie. Tantôt elle est la manifestation primitive, unique ou prévalente d'une rickettsiose ainsi révélée.

I. — Les manifestations neuropsychopathologiques au cours des rickettsioses

« Les rickettsioses constituent une des familles naturelles les plus cohérentes des maladies infectieuses » (Ch. Nicolle) (cit. 148). Cette homogénéité se vérifie aussi, à des degrés près, dans le domaine neurologique.

©Soc.pathol.
exo

1. L'atteinte du système nerveux au cours du *typhus épidémique* est quasi constante. Elle était, pour ASCHENBRENNER (8), responsable de plus de 93 0/0 des décès sur le front de l'Est en 1941-1943.

Son aspect anatomopathologique a fait l'objet de nombreuses études après la 1re Guerre Mondiale (41, 106), confirmées par celles plus récentes de HALLERVORDEN (100), de RANDERATH (167), de SCHOPPER (179) ou de WOLBACH (207). Fondamentale (32) y apparaît la lésion nodulaire, déjà décrite en 1875 par POPOFF et par IWANOWSKI (cit. 41), connue sous le nom de nodule de FRAENKEL (1915), endothéliite thrombosante des petits vaisseaux avec réaction inflammatoire proliférative périvasculaire à laquelle participe le tissu glial et s'accompagnant de lésions destructrices des cellules nerveuses au voisinage, d'exsudats hémorragiques microscopiques ou macroscopiques et de foyers de démyélinisation. Ces lésions sont localisées avec prédilection dans la substance grise cérébrale, autour des noyaux gris centraux, des noyaux protubérantiels et bulbaires, au contact du plancher du 4e ventricule, moins denses dans les cornes et dans la substance blanche de la moelle, parfois dans les racines rachidiennes et dans les nerfs crâniens. A ces lésions artériolaires parenchymateuses, présentes dans 87 0/0 des cas pour ALLEN et SPITZ (4), est associée habituellement une leptoméningite (73 0/0), qu'il y ait eu ou non syndrome méningé clinique. L'évolution ultérieure de ces lésions a été diversement jugée ; alors que DAWYDOWSKIE (41) admet leur disparition définitive et sans dégénérescence neuronale séquellaire et que RANDERATH (167) n'en retrouve aucune à l'autopsie de typhiques guéris après le 31e jour, SCHOPPER (179) en observe encore des mois après la guérison de l'épisode aigu. L'existence de séquelles évolutives dans certains cas et la connaissance de la biologie de cette infection « à repaires de germes » permettent d'incliner à admettre la longue survivance et virulence de telles lésions.

Sur le plan clinique, de nombreuses études d'ensemble (22, 117, 176, 187) ont fait ressortir le polymorphisme et l'importance des manifestations neurologiques et psychiatriques (50).

Les plus bénignes sont les névrites périphériques, au cours ou au décours de la phase aiguë et régressant lentement pendant la convalescence, de topographie souvent cubitale (94, 108), parfois dorsale (156) ou fémorocutanée avec méralgie paresthésique (WEISSMANN-NETTER, FRANK). Aucun nerf crânien n'est épargné par le typhus historique ; l'hypoacousie et la parésie des dernières paires (« signe de la langue » de GODELIER) sont les plus courantes ; la névrite optique y est très fréquente (196).

Une méningite est souvent, parfois constamment (18) notée ; la rachicentèse soulage le malade et a pu être proposée, faute de mieux alors, comme méthode thérapeutique (130).

©Soc.pathol.
exo

Si les atteintes médullaires pures semblent assez rares, celles de l'encéphale font la gravité et la richesse symptomatique neurologique du typhus. Outre la céphalée, l'insomnie et l'obnubilation qui font partie du tableau clinique, des syndromes pyramidaux, de bon pronostic (117), extrapyramidaux (22, 187) et diencéphaliques (orages neurocirculatoires, variations pondérales, diabète insipide même (172)) sont fréquents.

Il est inutile d'insister sur la fréquence et sur la richesse sémiologique des manifestations psychopathologiques du typhus, étudiées dès 1909 par Porot. L'état confusionnel, parfois à tonalité maniaque ou dépressive, les délires avec onirisme, les automatismes ambulatoires parfois des pulsions autolytiques, ces troubles assez particuliers du schéma corporel et de la conscience avec dédoublements (« Ich-verdoppelungs- » et « Doppelgängerwahn ») préludent à la stupeur et au coma. Ces troubles parfois ouvrent la scène clinique et offrent des difficultés diagnostiques même en milieu épidémique (10). Généralement régressifs, ils peuvent évoluer, dans 1 cas sur 100 seulement pour Guttmann (99), vers un état confusionnel ou psychotique chronique (10, 15) soit immédiatement consécutif à l'épisode aigu, soit d'apparition différée (209, 210) et pouvant durer au-delà de dix ans (92).

Les séquelles neurologiques durables sont plus fréquentes (5 0/0 des cas pour Guttmann) : comitialité transitoire ou définitive (10, 27, 145, 178), dilatation ventriculaire (178) syndromes extrapyramidaux (44), chorée (108), etc. (*).

Le typhus résurgent, quoique généralement plus bénin, n'est pas exempt de manifestations neuropsychopathologiques (37) qui apparaissent souvent comme primitives (190).

2. Le *typhus murin* s'accompagne de troubles neurologiques plus bénins et beaucoup plus rares. L'aréflexie rotulienne y est classique depuis Lorando (134), la névrite optique d'une fréquence non négligeable (196). Le réseau vasculaire cérébral y paie parfois un tribut plus lourd (86). Rainaut et Mazaud (166) assistent à la constitution, dès le 10e jour, d'un syndrome parkinsonien durable. Sur 64 cas, Scaffidi et Castorina (174) observent une évolution psychotique et une méningoencéphalite mortelle qui leur permet de mettre l'accent sur l'identité des lésions anatomiques à celles du typhus historique, que vérifie l'expérimentation (34).

(*) Paru depuis la rédaction de ce texte, le travail de G. Bürkle (Tübingen) : Zur Ätiologie progredienter Spätschäden nach Fleckfieberencephalitis (in *Deutsche Med. Wchschr.*, 1963, **88**, 2039-2050) illustre l'importance, la gravité et la longue progression de ces séquelles tardives susceptibles d'une évolutivité propre même après la disparition des rickettsies des tissus nerveux et vasculaire.

©Soc.pathol.
exo

3. Cette relative rareté des désordres neurologiques se retrouve dans la *Fièvre de Volhynie* encore que Von Bayer et Baumer (27) estiment à 65 0/0 la fréquence réelle des atteintes du système nerveux central à la phase aiguë et que les tibialgies traduisent, suivant les auteurs, une névrite (Schittenhelm), une radiculomyélite (Richter) ou une atteinte cordonale (Jungmann). Les névrites y sont dominantes, périphériques (Reuter, Kerger, 51) ou des paires crâniennes (49). Mais des syndromes encéphalitiques, extrapyramidaux ou choréiques (49), d'agitation anxieuse ou dépressifs (Von Bormann) ont pu y être observés, avec ou sans méningite. Une comitialité peut en ouvrir la scène clinique ou s'installer dans le décours comme séquelle de la rickettsiose (27), qui a pu être rendue responsable d'atteintes plus tardives, ce qui ne saurait étonner étant donné l'extraordinaire persistance de l'infestation (110).

4. Le *Tsutsugamushi* prend place, à côté du typhus historique, parmi les rickettsioses les plus neurotropes et les plus graves (mortalité jusqu'à 35 0/0 pour Smadel (184)).

La fréquence des lésions anatomiques vasculaires méningées (89 0/0 des cas pour Allen et Spitz (4)) et cérébrales (près de 100 0/0 des cas pour Sayen (173)) dépasse celle des manifestations neuropsychopathologiques majeures. Ces lésions sont du même type que celles du typhus historique. La persistance au sein des lésions endothéliales et périvasculaires de *Rickettsia orientalis*, observée par Papez et Bateman (155), est très longue ; elle a pu y être retrouvée plusieurs mois après la guérison clinique (184).

Reconnues dès 1870 en Indochine par Thorel (195), les manifestations nerveuses et psychiques de la phase aiguë, qu'elles inaugurent souvent, sont fréquentes et multiples. Tattersall (192) note chez ses 500 malades des altérations psychiques nettes. Ragiot et Delbove (165) témoignent par leurs observations de la diffusion possible des lésions à tout l'axe cérébromédullaire, ainsi que Noad et Haymaker (152) par les leurs. Soulage (186) observe une encéphalite oculoléthargique et une radiculite cervicale. Mazere (140) décrit des syndromes neurologiques, périphériques et centraux, très divers et insiste sur la fréquence et la précocité des troubles psychiques qui conduisent parfois à l'internement avant que ne soit porté le diagnostic et sur les complications nerveuses tardives évoluant sur un fond de dérèglement psychique presque constant, parmi lesquelles les névrites, du médian et du radial surtout, sont fréquentes (5 0/0 des cas pour Brumpt (29) et pour Noad (152)).

5. La gravité de la *Fièvre Pourprée des Montagnes Rocheuses* (mortalité de 18 à 30 0/0 avant 1947, pour Peterson (159), atteignant parfois 80 0/0 (103)) est en grande partie le fait des lésions vasculaires cérébrales qui y sont fréquentes et importantes (38),

©Soc.pathol.
exo

se différenciant de celles du typhus historique par l'atteinte des vaisseaux de plus gros calibre avec lésions de la média et micro-infarctus parenchymateux, par la diffusion des nodules à la substance blanche cérébrale, par l'importance des lésions neuroniques et de démyélinisation (4, 104, 170, 194, 207).

Les tableaux d'encéphalite ou d'encéphalomyélite dominent la phase aiguë avec une fréquence qui peut atteindre 40 0/0 des cas pour Rosenblum (170) qui observe des séquelles, pyramidales ou extrapyramidales notamment, chez 14 des 37 patients examinés et des anomalies électroencéphalographiques majeures chez 12 anciens malades.

6. La *Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne*, d'un intérêt plus immédiat en Métropole, où elle a diffusé largement, n'est pas dénuée de formes neurologiques qui, peu à peu depuis 30 ans, ont été reconnues (193) et correspondent à un réel neurotropisme de *Rickettsia conori*, même dans les formes bénignes ou inapparentes (198).

Dans leurs observations, d'Œlsnitz, Augier (11, 12), Barbier (13) avaient mis en évidence outre de fréquentes perturbations psychiques, l'atteinte élective des noyaux gris centraux au cours de la maladie de Conor et Bruch qui peut aussi être responsable d'encéphalites ou de méningoencéphalites (161) parfois avec lésion pyramidale à la phase aiguë ou lors de la convalescence (162). La localisation neurologique peut demeurer limitée au domaine oculaire sous forme d'une méningo-uvéopapillite (177) ou d'une névrite optique (9, 144). Mais de telles atteintes demeurent rares.

7. La *Fièvre Q* n'apparaît pas, non plus, comme une rickettsiose très neurotrope.

Comme pour la précédente, l'habituelle bénignité de l'affection livre des données anatomopathologiques trop fragmentaires pour permettre une opinion sur la fréquence de la localisation de *Rickettsia burneti* au niveau des vaisseaux du système nerveux. Celle-ci est cependant certaine. Si Gsell (96) ne décrit aucune lésion pathognomonique, Whittick (206), sur les prélèvements nécropsiques du cas de Harman (102), trouve des lésions endothéliales vasculaires contenant des corps élémentaires typiques, des thromboses, des foyers de ramollissement et de prolifération extravasculaire évoquant étroitement les lésions cérébrales du typhus historique et cette similitude se retrouve expérimentalement (203).

Certes nombre d'épidémies souvent étendues de Fièvre Q, européennes notamment (25, 62, 95, 98, 109, 135, 139, 150, 153, 180, 199, 201, entre autres) ou nord-africaines (7, 47, 131, 160), n'ont pas donné lieu à la mention d'aspects neurologiques caractérisés en dehors des habituelles céphalées et insomnies. Mais, aux États-Unis, Clark (35) sur 180 malades observe dans 7 0/0 des cas des altérations psychiques

©Soc.pathol.
exo

« de caractère encéphalitique » et Brawley (26) deux syndromes confusionnels et, en Grande-Bretagne, Stoker (188) du délire dans 10 0/0 des cas, tandis que des syndromes psychopathologiques plus ou moins durables sont rapportés par Alessandrini et Battesti (3), Frascarelli (58) et Graf (93) et que Ilyina (112), dans une épidémie de 85 cas, mentionne de très fréquents troubles psychiques de type successivement hyper-, puis hypothymique et un épisode psychotique délirant anxieux.

Les syndromes proprement neurologiques qui peuvent compliquer la fièvre Q sont tout aussi polymorphes que ceux du typhus historique, ainsi qu'il ressort des deux thèses suisses qui leur furent consacrées en 1952 par Daryn (40) à Genève et par Wyss (208) inspirée par Wegmann à Zürich ainsi que des observations rapportées depuis lors.

Des névrites avec atrophies musculaires proximales (119, 141) peuvent être isolées. Une polynévrite sensitivomotrice (46) ou une polyradiculonévrite (2) ont été observées.

L'atteinte méningée, sans compter de nombreux cas de méningisme sans altérations du LCR (30, 105) peut être isolée et transitoire (107, 147), mais Germer et Schrauber (66) ont pu observer une évolution prolongée de la méningite. Celle-ci peut d'ailleurs exister sans syndrome méningé et n'être décelée que par la ponction lombaire systématique (93) qui met en évidence la lenteur de la disparition de la pléiocytose, comme dans le typhus historique (128).

A l'atteinte méningée, peut être associée une localisation médullaire (59) avec signes d'irritation pyramidale. Plus souvent l'atteinte de l'axe nerveux est diffuse et associe des signes proprement encéphalitiques (28) avec importantes et durables perturbations de l'EEG (127), souvent avec symptomatologie cérébelleuse (42, 202), parfois avec névrite crânienne, optique (182), oculomotrice (14), faciale (58), acoustique (208) ou des dernières paires (141). L'importance des syndromes encéphalitiques et confusionnels au cours des épidémies de fièvre Q est confirmée par P. Giroud et M. Capponi (71). L'on ne peut manquer de rapprocher ces phénomènes neurologiques de ceux que décrivent certains auteurs (111, 175) au cours des pneumopathies atypiques, dont certaines étaient peut-être des rickettsioses Q.

De telles manifestations encéphalitiques peuvent survenir à la période aiguë de l'infection, mais aussi la compliquer après la défervescence (14, 202).

Les séquelles, sévères et définitives, de ces localisations nerveuses centrales sont rares. Des symptômes fonctionnels polymorphes (céphalées, vertiges, troubles amnésiques et de l'élocution, hypersensibilité au bruit, excitabilité ou dépression, troubles du sommeil et inversion transitoire du rythme nycthéméral) sont, en revanche,

©Soc.pathol.
exo

souvent mentionnés au cours de la convalescence de tels malades. La longue conservation de *Rickettsia burneti* chez l'homme après la guérison de l'épisode aigu est par ailleurs un fait établi (82).

8. Dernières nées de la famille, les *Néo-rickettsioses* semblent douées d'un indubitable neurotropisme. En témoignent l'isolement de plusieurs souches à partir du système nerveux humain ou animal (81, 83, 90, 91) et l'observation microscopique des néo-rickettsies au sein du tissu nerveux (64), ainsi que le fort pourcentage de cas de néo-rickettsioses avec méningite (77) ou syndromes encéphalitiques.

La localisation neurologique y est le plus souvent cliniquement prédominante, sinon primitive et unique. Nous allons donc les envisager plus loin.

Ce rappel, déjà long et obligatoirement très incomplet et fort superficiel, des formes et complications neurologiques et psychiatriques des rickettsioses objective la participation de tous les éléments, périphériques et centraux du système nerveux au processus angiopathique rickettsien, certes avec une fréquence variable d'une rickettsiose à l'autre. Tantôt elles apparaissent, ainsi, comme partie intégrante du tableau clinique des plus graves d'entre elles, tantôt comme des complications occasionnelles des plus bénignes. Quoi qu'il en soit, elles sont toujours susceptibles d'évolutions prolongées ou récidivantes et de laisser des séquelles définitives, neurologiques ou psychiques.

II. — Les formes neuropsychopathologiques primitives des rickettsioses

Plus que sur ces manifestations neuropsychiatriques au cours des rickettsioses, dont la plupart sont fort anciennement et très bien connues, mais dont certaines sont cependant de connaissance plus récente et moins répandue, l'intérêt nouveau et actuel des localisations neurologiques des rickettsioses se concentre sur les aspects et formes primitivement et purement neuropsychopathologiques de l'infestation, qui offrent au clinicien de bien plus grandes difficultés diagnostiques. Il convient d'y insister, car l'évolution naturelle des infections rickettsiennes, leur diffusion hors de leurs territoires d'élection, les mesures prophylactiques et les antibiothérapies imparfaites, tout concourt à la multiplication de tels aspects. Le contexte épidémiologique manque souvent. Les signes généraux sont absents ou discrets. Présents, ils ne sont souvent associés à aucun élément clinique (exanthème, escarrhe d'inoculation, tuphos) doué de valeur d'orientation diagnostique. C'est alors une attitude de facilité fréquente, que de conclure à « une infection virale neurotrope ».

©Soc.pathol.
exo

A. — *Aspects cliniques.*

La diversité des tableaux cliniques sous lesquels peuvent se présenter les diverses rickettsioses réduites à leurs manifestations nerveuses est aussi grande que celle des formes et complications neurologiques des rickettsioses habituelles que nous venons de rappeler. Tous n'ont pas été décrits comme révélateurs de rickettsioses, mais nombreux doivent être ceux qui demeurent sans précision étiologique. Il s'agit là d'une pathologie en développement, à mesure que ces notions s'imposeront et que neurologues, psychiatres et généralistes sauront « penser rickettsiose » plus souvent et à bon escient. Et également au fur et à mesure que se dégradent et que se modifient les aspects cliniques classiques des rickettsioses du fait de l'évolution propre de ces endémies, des progrès de l'hygiène, de l'extension des traitements antibiotiques symptomatiques, « blanchissants » mais non stérilisants.

1. Une *méningite aiguë à liquide clair* peut être rickettsienne. Le typhus résurgent, épidémique ou murin, semble être alors souvent en cause (17, 146, 181, 197, 185). En milieu également prémuni, mais par vaccination, Laverdant et Bensimon (120) observent, parmi 22 malades, 5 méningites à liquide clair d'étiologie typhique en Algérie.

Cinq autres cas examinés par ces auteurs connaissent pour étiologie une rickettsiose *burneti*, dont Leng-Levy et coll. (129) ont rapporté deux observations de forme purement méningée et que Mattmann et Pulver (138) décèlent une fois parmi leurs 170 méningites.

La fièvre boutonneuse, de même, peut se présenter comme une méningite aiguë séreuse (200).

Particulièrement fréquent paraît être cet aspect clinique dans les néo-rickettsioses, comme en témoignent les observations de Gerbaut (65), de Giroud (68) et de Giroud et coll. (79, 87, 88, 91). L'arachnoïdite peut se localiser et se traduire par des déficits sensoriels oculaires (31, 45) ou auditifs (19). Sans proportionnalité avec l'intensité du syndrome méningé, l'hyperalbuminorachie et la pléiocytose (panachée à prédominance lymphocytaire) sont généralement modérées ; des dissociations sont possibles ; glycorachie et chlororachie ne sont pas abaissées.

2. Des *névrites isolées* peuvent traduire une infection rickettsienne. Telles cette paralysie cubitale apparue dans un contexte épidémiologique typhique (10) ou cette névrite crurale rapportée par Gaudineau (63) manifestement d'étiologie boutonneuse. Telles ces névrites douloureuses ou paralytiques observées par Eckardt (48)

©Soc.pathol.
exo

et par Ernst et Portius (49) comme seules manifestations d'une rickettsiose quintana, dont 40 0/0 des cas sont frustes (« Eintagfieber » d'Arneth) et les formes inapparentes très fréquentes. Il est bien certain que, en dehors d'un contexte épidémiologique net, de telles neuropathies périphériques limitées ne sont pas rapportées à leur étiologie, à laquelle il n'est pas pensé.

3. Une *polyradiculonévrite* authentique avec dissociation albumino-cytologique céphalorachidienne peut résumer le tableau clinique d'une rickettsiose. Coirault, Larcan et Davidou (36) en rapportent un cas (typhus historique). On peut regretter que, comme devant une méningite à liquide clair, une telle étiologie ne soit pas plus souvent recherchée.

Atypique dans sa distribution et du fait d'une discrète participation myélitique, la polyradiculonévrite que nous observions avec V. Girard, R. Jarret et Augustin (137) s'était installée au décours d'un épisode fébrile banal et n'était améliorée, après un mois, que par l'antibiothérapie spécifique entreprise devant des stigmates sérologiques indubitables d'une rickettsiose méditerranéenne en évolution.

4. Une *myélite ou méningomyélite* est parfois la seule manifestation de la rickettsiose.

Le tableau peut en être aigu et même dramatique, avec paralysies ascendantes et atteinte respiratoire comme dans l'observation III de Larribaud (118) où *Rickettsia mooseri* était en cause et où l'évolution fut cependant favorable sans séquelles importantes.

Il est plus modéré chez le malade de Perrouty, Morin et Mollaret (158) où la méningomyélite, avec considérable dissociation albuminocytologique et avec prédominance des déficits sensitifs profonds, apparaît comme primitive au cours d'une récurrence, par ailleurs asymptomatique, d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne, à trois mois de l'infestation initiale découverte *a posteriori* lors de la résurgence grâce à la recherche systématique d'une origine infectieuse à cette affection neurologique, qui réagit remarquablement à l'antibiothérapie.

La même dissociation albuminocytologique et la même tendance aux rechutes caractérisaient la neuropathie boutonneuse que nous avons observée et que nous rappelions ci-dessus.

Complexe également, mais avec une composante myélitique plus importante, est le tableau de sclérose latérale amyotrophique à forme polynévritique de Pierre Marie et Patrikios offert par un autre de nos malades décrit dans le même travail.

Il s'agissait là, rappelons-le, d'une radiculomyélopathie, sans altérations du LCR, installée progressivement et sans fièvre deux mois après un

©Soc.pathol.
exo

épisode fébrile transitoire en Algérie. La séro-agglutination témoignait d'une fièvre Q. La confirmation de la nature rickettsienne de cette atteinte neurologique chronique était apportée par l'action initialement aggravante, mais ensuite rapidement favorable sur les désordres nerveux de l'antibiothérapie parallèlement à la négativation progressive de la séro-agglutination. Revu 6 mois après, le malade ne présentait que des séquelles trophiques, mais tout signe neurologique ou sérologique d'évolutivité avait disparu.

Ces quelques observations témoignent des tableaux très variables et souvent fort atypiques réalisés dans le domaine médullaire par les rickettsioses.

5. A la myélite peuvent s'associer des signes d'atteinte encéphalique dans un ensemble d'*encéphalomyélite*.

De même qu'à J. JADIN (115) qui en vit éclore une deux ans après la primo-atteinte à *Rickettsia burneti* chez un marin revenant d'Afrique, il nous a été donné d'en suivre un cas très démonstratif dans le service de notre Maître R. COIRAULT, que nous avons rapporté avec V. GIRARD, R. JARRET et P. AUGUSTIN (137) et dont l'aspect ophtalmologique fit l'objet de la communication de FONTAN et DESBORDES (56). Rappelons-en les éléments essentiels.

Un homme de 35 ans, sans antécédents, présente, en Haute-Volta, en juin 1959, un épisode fébrile pseudogrippal de quelques jours spontanément résolutif.

Quelques troubles fonctionnels les semaines suivantes (céphalées, troubles du sommeil, défaut de concentration, paresthésies, fatigabilité, dysurie, constipation, troubles visuels) préludent à la constitution d'un syndrome pyramidal irritatif avec troubles des sensibilités profondes constaté en octobre.

Deux mois après, le malade nous est évacué : syndrome moteur déficitaire des membres inférieurs prédominant à gauche, syndrome de libération pyramidale, anesthésie tactile en dessous de D12, importants déficits des sensibilités profondes et proprioceptive, démarche ataxospastique, troubles sphinctériens et impuissance, névrite rétrobulbaire ; 5 éléments/mm³ et albumine normale dans le LCR ; VS à 20-48 mm. ; tracé EEG plat et désynchronisé.

L'existence d'une fièvre Q en évolution (présente également sous forme inapparente chez l'épouse et chez l'aînée des cinq enfants) est sérologiquement certaine chez cet ingénieur en provenance du foyer d'endémicité de Bobo Dioulasso.

Une première cure antibiotique entraîne une amélioration subjective et objective manifeste qui se confirme à chacune des suivantes, parallèlement à la négativation de la séro-agglutination et à la récupération visuelle.

Suivi pendant deux ans, le malade ne conservera comme séquelle qu'un discret syndrome pyramidal irritatif à l'exclusion de tout déficit moteur ou sensoriel.

La diffusion des lésions le long du névraxe, le polymorphisme des troubles pouvaient laisser ouverte la discussion d'une sclérose

©Soc.pathol.
exo

en plaques chez ce malade ; mais les arguments évolutifs ne le permettaient plus ensuite.

A ce propos rappelons que ERNST et PORTIUS (49) observaient il y a vingt ans des syndromes de sclérose multiloculaire d'origine rickettsienne volhynique et que LE GAC (121 à 126) et tout récemment encore J. JADIN (115) se sont faits les protagonistes de l'origine rickettsienne possible de la sclérose en plaques, hypothèse qui mérite d'être suivie malgré les observations négatives de FOLIGUET (43) et de ROSS (171) ou les faits établis par ALLISON (5, 6) sur la géographie de la sclérose multiloculaire qui sembleraient s'inscrire contre une telle étiologie.

6. Plus souvent, c'est une *localisation encéphalitique* qui révèle la rickettsiose. C'est ainsi que se présentent 10 des 77 rickettsioses observées par CHASTEL et RIDET (33).

D'expression aiguë ou chronique, les types anatomiques et cliniques sont très variables.

a) Le tableau peut être celui d'une *encéphalite ou d'une méningo-encéphalite aiguë* fébrile que rien ne permet cliniquement de distinguer des autres viroses neurotropes et qui s'installe soit brutalement par des crises comitiales et un coma, soit progressivement. Elle est la première manifestation pathologique (obs. I de LARRIBAUD) ou survient après un épisode fébrile pseudogrippal initial. Elle peut revêtir un aspect pseudotumoral (33). Elle peut donner le change pour une syphilis cérébrale (74). L'importance des désordres neuro-végétatifs peut être telle que l'évolution en est rapidement mortelle. Toutes les rickettsies sont susceptibles de réaliser un tel « encéphalo-typhus » aigu : *R. mooseri* (obs. II de LARRIBAUD), *R. conori* (33), *R. burneti* (97) (obs. I de LARRIBAUD (163)) et particulièrement les néo-rickettsies (33, 64, 80, 83, 89) qui parfois y associent une hépatite ou une myocardite. L'élément fébrile peut manquer (75).

Dans le cadre de ces encéphalites rickettsiennes aiguës, nombreuses sont les formes initialement démentielles. Les états confusionnels et confusodélirants aigus, avec 26 cas sur 56 sont les formes cliniques les plus fréquentes observées par GAUDINEAU (63) en Afrique. GRAF (93) voit succéder à un état hypomaniaque un syndrome pseudo-dissociatif que la sérologie révèlera dû à *Rickettsia burneti*. GIROUD et coll. (87) rapportent trois cas à néo-rickettsies et GERBAUT (65) une observation. Rappelons la fréquence de telles formes primitivement psychotiques au cours de l'épidémie de typhus en Serbie durant la 1re Guerre Mondiale, l'histoire dramatique du médecin observé par P. GIROUD (*in* 33) et l' « Amok » des Malais, cette crise démentielle meurtrière qui, pour MONTEL (*in* 33) serait la primo-manifestation de la rickettsiose orientale.

b) Plus déroutantes encore pour le neurologue et pour le psychiatre

©Soc.pathol.
exo

sont les *évolutions subaiguës ou chroniques et les formes focales* de la rickettsiose cérébrale.

1. Une *atteinte des noyaux gris centraux* avec syndrome parkinsonien associé à des éléments pyramidaux et confusionnels révèle l'existence d'une fièvre Q chez le malade de GALLAHER (60). Les atteintes extrapyramidales sont d'ailleurs, nous l'avons rappelé, très fréquentes parmi les complications neurologiques notamment de la fièvre boutonneuse.

2. Une *leuco-encéphalite sclérosante subaiguë* observée par le professeur VAN BOGAERT chez un jeune rapatrié du Congo dévoile à J. JADIN, P. GIROUD et H. VAN WYMEERSCH (116) sa nature néo-rickettsienne par l'anatomie pathologique et par l'isolement de la souche VI4 au sein des lésions cérébrales.

3. Une *lésion vasculaire cérébrale localisée* peut se manifester cliniquement tantôt par un syndrome déficitaire, tantôt par des signes irritatifs, voire par un processus expansif.

α) Une *hémiparésie* transitoire précède de trois mois une artérite périphérique manifestement rickettsienne (fièvre Q) chez le malade de H. BAYLON, F. BLOCH, P. GIROUD, et H. COUMEL (16). Celui, également une fièvre Q, de P. GIROUD, M. CAPPONI et N. DUMAS (73) constitue une hémiplégie brutale par thrombose étendue du tronc brachiocéphalique. Une hémiplégie avec aphasie trois mois après un épisode fébrile en Corse, depuis lors oublié, révèle dans le cas de PERROUTY et MOLLARET (157) une rickettsiose méditerranéenne en évolution.

β) Des *crises comitiales*, parfois, traduisent l'artériolite rickettsienne soit aiguë (87), soit chronique. Bien qu'elle n'en ait pas l'exclusivité (un typhus résurgent de BREDEMANN (27) et un de P. GIROUD et Mme SCHIFF-WERTHEIMER (71), un cas à *Rickettsia conori* de GAUDINEAU (63)), la rickettsiose murine est souvent en cause. Elle débute ainsi chez un des malades de LARRIBAUD (118), elle est à incriminer chez le comitial de CHASTEL (33) et il en était de même chez la malade que nous avons observée personnellement (136).

Cette femme de 35 ans, sans antécédents présentait depuis deux ans et demi, apparues trois mois après son retour de Madagascar, des crises bravais-jacksoniennes et parfois généralisées qui avaient déjoué toutes les investigations neurologiques poussées quant à leur étiologie. Il en avait été de même chez son mari qui avait présenté successivement une méningo-encéphalite fébrile puis, un an après, une paralysie oculomotrice transitoire. Tous deux présentaient des anomalies EEG très semblables et des stigmates sérologiques certains de rickettsiose murine en évolution. La responsabilité de cette infection chronique était attestée en début de l'antibiothérapie par la réactivation clinique et électrique chez la femme, électrique chez l'homme, puis par l'amélioration parallèle des tracés chez l'un et chez l'autre par le chloramphénicol qui négativait les séro-

©Soc.pathol.
exo

agglutinations et permettait, au bout de trois mois, de lever toute protection barbiturique sans qu'aucune nouvelle crise clinique ou électrique ne réapparût chez cette femme. Chez les deux donc, le typhus murin était d'expression uniquement neurologique, à épisodes aigus réitérés chez le mari, à symptomatologie irritative chronique chez la femme, mais dans les deux cas d'évolution torpide et prolongée.

γ) L'angiopathie cérébrale rickettsienne peut donner lieu à des *complications neurochirurgicales* révélatrices de la rickettsiose. Tel fut le cas observé avec POURPRE, FONTAN et SAVELLI (164) du jeune soldat rapatrié d'Algérie, où il avait présenté un épisode fébrile transitoire et banal deux mois auparavant, porteur d'un hématome sous-dural pariétal chronique sans cause apparente locale ou générale et de lésions ophtalmologiques évocatrices d'une rickettsiose. L'agglutination significative de *Rickettsia prowazeki*, la réactivation sérologique, clinique et ophtalmologique par les premières doses d'antibiotiques et l'influence curatrice ultérieure de ceux-ci sur les hémorragies rétiniennes permettaient d'admettre la responsabilité de la rickettsiose dans la constitution de cet épanchement sanguin collecté, tel qu'en avaient parfois observés DAWYDOWSKIE (41), GRZYWODAMBROWSKI ou SCHOPPER (179) à l'autopsie des typhiques.

4. Les *nerfs crâniens* ne sont pas épargnés au cours de ces localisations encéphaliques. Le nerf optique et les nerfs oculomoteurs sont souvent intéressés et leur seule atteinte peut être le fait d'une rickettsiose par ailleurs latente (23).

5. La *psychiatrie*, enfin, n'est pas étrangère à ces encéphalopathies rickettsiennes chroniques. Certes l'atteinte cérébrale, comme toute autre infection neurotrope, peut révéler un fonds mental pathologique préexistant. Mais il est nombre d'observations où celui-ci paraît indemne et où la rickettsiose fait figure d'élément déterminant. A côté des manifestations démentielles aiguës qui inaugurent ou accompagnent une encéphalite et que nous avons rappelées plus haut, prennent place des syndromes psychiatriques d'installation progressive chez des malades porteurs de stigmates sérologiques certains de rickettsiose en évolution. L'infection initiale peut être oubliée ou avoir été inapparente et la psychose ne plus apparaître alors comme une séquelle tardive ou différée du typhus telle qu'en ont observée BREDEMANN (27), DICKHAUT (44) ou WENZEL (205), mais comme l'élément pathologique unique et révélateur. Témoin en sont les malades hospitalisés pour psychonévrose, voire simulation, chez ERNST et PORTIUS (49) et porteurs en fait d'une rickettsiose de Volhynie, les syndromes paranoïdes délirants, pseudodissociatifs ou dépressifs révélateurs de rickettsioses murine ou boutonneuse observés par GAUDINEAU (63), ainsi que les investigations récemment menées par Lôo et MENIER (132, 133)

©Soc.pathol.
exo

en pratique psychiatrique métropolitaine, dont il faut souhaiter avec ces auteurs qu' « elles ouvrent un chapitre nouveau de la pathologie mentale » et suscitent le recueil d'observations démonstratives rigoureusement conduites. Les rickettsioses et néo-rickettsioses ne sont certainement pas sans incidence en pathologie mentale, rurale notamment.

Ces manifestations neuropsychopathologiques primitives et révélatrices des rickettsioses nous ouvrent donc un éventail tout aussi large de la pathologie du système nerveux que les formes et complications que nous avons rappelées initialement. Pour l'éclosion des unes et des autres, aucun facteur ne semble être déterminant ; une fragilité ou une atteinte antérieure du système nerveux, invoquée par SOULAGE (186) n'y sont pas particulièrement fréquentes. Aucune rickettsiose ne semble avoir le privilège de telle ou de telle lésion. Le nombre des observations publiées est trop faible et il manque de statistiques comparatives étendues pour déterminer la fréquence avec laquelle chacune des rickettsioses est susceptible de réaliser de telles atteintes neurologiques primitives. Remarquons cependant que nombre d'entre elles sont le fait de rickettsioses réputées comme les plus bénignes et les moins neurotropes : typhus murin, fièvres Q, boutonneuse et de Volhynie, typhus de Brill. Cette prédilection apparente peut être le reflet de l'état actuel des endémies rickettsiennes. Elle peut tout aussi bien trouver son explication dans le fait que ce sont justement ces rickettsioses les plus bénignes, où le parasitisme du système nerveux existe, mais demeure sans expression clinique majeure, qui, le moins souvent diagnostiquées et traitées, réalisent au maximum une infestation chronique inapparente du système nerveux toujours susceptible à un moment donné du fait d'une défaillance de la prémunition ou des progrès des lésions vasculaires, de donner lieu à l'éclosion d'un tableau neuro- ou psychopathologique. L'intervention de phénomènes allergiques locaux, déjà admis par ABRIKOSSOW (1) au vu des lésions histologiques et sur lesquels a insisté P. GIROUD (72) n'est certainement pas sans jouer un rôle important dans le domaine neurologique. Il conviendra de s'en souvenir à l'étape thérapeutique. D'autre part, les lyses de parenchyme nerveux que peuvent réaliser les rickettsies du fait de leur action cytotoxique propre ou par l'ischiémie angiospastique, ne sont-elles pas susceptibles, notamment en cas d'infestation diffuse et chronique, de solliciter la formation d'auto-anticorps antitissulaires et d'enclancher ainsi un processus auto-immunitaire autonome responsable de la poursuite de l'évolution de l'affection neurologique même après l'éradication de l'agent infectieux initialement responsable ? L'on touche ici au problème irritant de la pathogénie allergique notamment des affections démyélinisantes, admise depuis

©Soc.pathol.
exo

plusieurs décennies par nombre d'auteurs, mais où « la découverte de l'antigène et de l'anticorps spécifiques ne restent encore qu'à l'état de desideratum » (101). Les rickettsies représentent-elles alors parfois le *primum movens* de cette chaîne auto-immunitaire ?

Quoi qu'il en soit de ces mécanismes physiopathologiques complexes sur lesquels l'on ne peut émettre encore que des hypothèses actuellement et des lésions anatomiques exactes de ces angiopathies rickettsiennes chroniques ou résurgentes du système nerveux, l'intérêt de ces tableaux neurologiques ou psychopathologiques primitifs se concentre sur les problèmes diagnostiques qu'il posent. De leur solution dépend une thérapeutique spécifique seule susceptible d'arrêter l'évolution avant que des lésions irréversibles ne se soient constituées et entraînent des séquelles indélébiles.

B. — *Problèmes diagnostiques.*

La démonstration de la nature rickettsienne d'une neuropathie est souvent très difficile.

L'obtention d'éléments de preuve anatomopathologique ou virologique, est parfois possible dans les angiopathies périphériques (20, 69, 151) et de telles observations vérifient d'une manière démonstrative la valeur de la réaction de microagglutination sur lame de P. Giroud. Elle l'est exceptionnellement dans le domaine neurologique, privé de l'investigation biopsique. La détection d'une virémie est un témoin de l'infection générale (91, 114). Mieux, l'isolement de la rickettsie en cause à partir du névraxe est irréfutable ; il a pu être réussi à partir du liquide céphalo-rachidien par Robbins et Ragan (169) et par Germer et Schrauber (66) mais ces succès sont uniques et supposent un laboratoire très spécialisé. Il ne saurait vraisemblablement être permis par les localisations du germe au sein du parenchyme nerveux.

Force est donc d'asseoir le diagnostic sur un faisceau convergent d'arguments indirects et de l'étayer par l'étude dynamique des éléments cliniques et sérologiques.

Envisageons-en les étapes successives.

1. La *suspicion* de la nature rickettsienne possible d'une affection neurologique ou psychiatrique doit être systématiquement éveillée par la notion d'un séjour antérieur, récent ou lointain, du malade dans un foyer épidémique (déportation, campagnes militaires) ou dans une zone d'hyper-endémie (Territoires d'Outre-Mer). Après vaccination en particulier, il aura pu y subir une primo-infestation, typhique ou murine, entièrement latente. Un rapatrié des zones tropicales doit être, pendant les deux ou trois premières années

©Soc.pathol.
exo

du moins, l'objet d'une suspicion systématique de paludisme devant tout épisode fébrile qui ne fait pas sa preuve. Il doit planer sur lui la même suspicion quant à une rickettsiose — premier facteur de morbidité avant le paludisme dans certains territoires (61) — en présence en particulier de tout tableau neuroméningé et ceci pendant un bien plus long délai encore en raison de la plus tenace survivance au sein du tissu réticuloendothélial de rickettsies virulentes toujours susceptibles de retours offensifs inattendus à la faveur d'une défaillance des barrières immunologiques qui rompe le « gentleman's agreement » et compromette la coexistence pacifique établie entre l'organisme et son parasite. A côté des fatigues, des affections intercurrentes et même des bains chauds incriminés par SIMROCK et SIEGERT (183), la transplantation paraît à cet égard particulièrement déterminante. Nombre d'auteurs y insistent. Ainsi s'expliquent les résurgences aiguës (typhus de Brill-Zinsser) ou les artériopathies chroniques observées par LEO BUERGER chez les immigrants en provenance d'Europe Centrale. Ainsi peut-il en être pour les déterminations neurologiques.

Mais l'Europe Occidentale a ses propres foyers rickettsiens endémiques (78) et la notion d'une telle expatriation temporaire n'est pas nécessaire. Il est des neuropathies rickettsiennes et néo-rickettsiennes primitives authentiquement autochtones (65, 73, 91). La connaissance, alors, d'un contexte épidémiologique d'affections fébriles, de pneumopathies (fièvre Q), d'épizooties environnantes (91), d'une activité rurale exposant aux contaminations (88) est d'un intérêt certain et parfois déterminant.

L'anamnèse personnelle d'un épisode fébrile de quelques jours, souvent présent dans les observations citées, renforce la suspicion, surtout s'il était accompagné de céphalées, de troubles du sommeil ou d'une discrète obnubilation qui sont les caractères symptomatiques constants et communs à toutes les rickettsioses aiguës. Il peut avoir fait défaut.

Des éléments anamnestiques intéressants sont parfois à recueillir parmi les membres de la famille qui peuvent avoir « révélé » leur infestation sur un mode clinique plus évocateur de rickettsiose.

2. L'*orientation* diagnostique est souvent renforcée par des éléments cliniques.

Dans les formes aiguës fébriles, le début brutal, la dissociation entre le pouls et la température, l'hyperémie conjonctivale peuvent être notés.

Dans les formes subaiguës ou chroniques l'existence de légers phénomènes pathologiques de la sphère nerveuse entre la primo-infestation suspectée et la constitution du tableau neurologique est parfois relevée, sous forme de céphalées persistantes, de paresthé-

©Soc. pathol. exo

sies, d'éclipses motrices, de perturbations du sommeil, de fatigabilité inaccoutumée, de troubles des fonctions intellectuelles ou de l'humeur. Ils témoignent de la poursuite, à bas bruit, de l'infection focale et font la liaison dans le temps entre l'éventuel épisode fébrile initial suspect ou la contamination possible et l'apparition des désordres neurologiques.

Parfois des épisodes transitoires aigus variables (syndrome méningé, parésies crâniennes, troubles visuels, etc.) se sont succédés dans les mois ou années précédents. Ils ont la même valeur.

Si aucun caractère clinique spécifique ne peut être retenu en faveur d'une étiologie rickettsienne pour une méningite à liquide clair ou pour une méningo-encéphalite aiguë, pour une atteinte neurologique périphérique ou pour une psychopathie, susceptibles de revêtir tous les types, en revanche parfois une atteinte cérébro-médullaire surprendra par son atypie, par la variabilité de sa symptomatologie suggérant des perturbations vasomotrices locales sur lesquelles ont insisté Weil et Haymaker (204), par l'extension des lésions ou par l'association inattendue et difficilement classable d'atteintes différentes. Ces caractères n'ont rien d'absolu mais peuvent servir dans la discussion diagnostique à éliminer telle ou telle affection neurologique autonome et à rechercher une étiologie infectieuse chronique, rickettsienne en particulier. L'association au tableau neuropsychiatrique d'une angiopathie périphérique peut être un argument supplémentaire pour la suspicion d'une rickettsiose ainsi que le note Lôo (133). De l'âge, enfin, ou de l'éventuelle existence de stigmates d'athérome, aucun argument péremptoire contre cette étiologie n'est à tirer ; les observations publiées concernent toutes les tranches d'âge de l'adulte ; il n'est pas, en outre, interdit d'admettre une association des facteurs pathologiques, peut-être un point d'appel représenté par une angiopathie dégénérative à la localisation à ce niveau du processus inflammatoire, plus certainement une sommation des deux lésions pour favoriser les désordres pathologiques, comme le suggère une observation de Rosenkrantz (cit. 40).

De l'électro-encéphalographie peu d'éléments sont à attendre. Elle peut toutefois révéler des troubles de l'électrogénèse, diffus ou focaux, témoignant d'une atteinte encéphalique non évidente encore cliniquement. Rappelons la surprenante similitude des anomalies constatées chez les deux époux que nous avons observés (136) malgré la différence des tableaux cliniques.

L'ophtalmologiste, en revanche, est susceptible d'apporter au neurologue des éléments précieux renforçant singulièrement son orientation, ainsi que H. K. Müller (149) le mettait en évidence en milieu typhique. C'est à l'ophtalmologiste que revient le mérite

©Soc.pathol.
exo

d'avoir orienté notre diagnostic sur l'étiologie rickettsienne de l'hématome sous-dural que nous avons observé (164). Les caractères évocateurs revêtus par l'angiopathie rickettsienne dans ce domaine ont été soulignés par P. Fontan et Barbançon (55) et nombreuses sont les autres observations d'atteintes oculaires révélatrices de rickettsioses ou de néo-rickettsioses en évolution (24, 86, 154, 177).

3. Sa suspicion éveillée par l'anamnèse et parfois par la clinique, le neurologue doit demander au laboratoire les indispensables arguments de *présomption*.

La réaction de Weil-Felix, peu sensible, non spécifique et à laquelle échappent plusieurs rickettsioses et les néo-rickettsioses n'est d'aucun secours. Elle est négative dans 40 0/0 des formes de primo-atteinte et dans 80 0/0 des cas de typhus résurgent (37).

Les tests allergiques et la recherche du pouvoir neutralisant du sérum ne traduisent pas une infestation en évolution et le diagnostic ne saurait s'appuyer sur des positivités qui peuvent n'être que cicatricielles.

La réaction de déviation du complément est plus satisfaisante, car moins durablement positive, mais elle n'est pas assez discriminative entre les différentes rickettsioses et est d'exécution délicate.

La *réaction de micro-agglutination sur lame* de P. Giroud est la plus sensible, la plus spécifique et la plus facile pour la détection d'une infection rickettsienne en cours. Ce n'est pas le lieu d'en justifier ici l'intérêt, d'en rappeler les critères de validité et d'en critiquer les erreurs possibles, ce qui fit l'objet d'études complètes de la part de son auteur (84) et de Foliguet à Nancy (43, 53, 54).

Insistons cependant sur l'importance pour le clinicien d'avoir présentes à l'esprit les erreurs par excès ou par défaut auxquelles un seul examen peut conduire.

Parmi les premières, rappelons l'existence des agglutinines vaccinales (instables, fluctuantes, généralement inférieures à 1/1.280 sur les antigènes épidémique et murin la première année, à 1/320 et 1/160 ensuite (52), insensibles aux antibiotiques), des coagglutinines (épidémique-murin avec le groupe boutonneux), des agglutinines résiduelles susceptibles de réactivations non spécifiques sur lesquelles insiste Crosnier (39) et dont l'existence a plongé certains dans la défiance vis-à-vis de la réaction de P. Giroud.

Celle-ci peut pécher par défaut : retard ou atténuation de la formation des agglutinines du fait d'un traitement par les cyclines (47, 160) ou par les corticoïdes (76), défaut d'apparition ou disparition des agglutinines lors de la constitution de la localisation neurologique observées par Giroud, Roger et Dumas (90) en clinique et expérimentalement pour les néo-rickettsioses, négativité ou

©Soc.pathol.
exo

positivité liminaire de la réaction dans les infections chroniques et focalisées loin des poussées aiguës de diffusion.

Une réaction de micro-agglutination positive doit donc être interprétée et discutée, d'autant plus rigoureusement, en outre, que le patient a séjourné récemment ou est observé en zone hyperendémique ou a été vacciné. Elle est un argument de forte présomption, mais non de preuve absolue d'une rickettsiose en évolution, *a fortiori* de sa responsabilité dans l'affection neurologique. « Seule, une étude quantitative dans le temps peut permettre des conclusions » (Foliguet). On ne saurait trop y insister.

Inversement, une réaction négative dans un tableau neurologique suspect de rickettsiose ne permet pas d'éliminer cette étiologie et doit être complétée aussi par une étude dynamique. L'observation II de notre publication de 1960 (136) et l'observation I de celle de 1961 (137) en témoignent.

Avec Chastel et Ridet (33), relevons enfin qu'il n'existe pas de relation entre le type du syndrome neurologique et telle ou telle rickettsiose non plus que de proportionnalité entre la gravité ou l'étendue des lésions et le taux des agglutinines.

4. La *certitude* doit donc être apportée par l'étude de l'évolution sur les plans sérologique et clinique *a)* de l'existence d'une rickettsiose réellement évolutive, *b)* de la nature rickettsienne de la neuropathie.

a) La positivation sur tel ou tel antigène de la réaction de micro-agglutination initialement négative ou l'élévation du taux des agglutinines sous l'influence d'une faible dose d'un antibiotique actif (4 à 6 g. de terramycine par exemple) en quelques jours traduit une réactivation de la formation des anticorps du fait de la lyse d'agents rickettsiens et de la libération d'une quantité accrue d'antigène ; P. Giroud insiste sur sa valeur et nous-même l'avons appréciée tant dans les artérites que dans les observations neurologiques sus-citées. Elle révèle l'existence de repaires tissulaires rickettsiens, que ceux-ci soient au sein des lésions neurologiques elles-mêmes ou dans le système réticulo-endothélial extraneurologique, directement pathogènes donc, ou à l'état d'infestation latente.

La baisse régulière du taux des anticorps lors de la poursuite de l'antibiothérapie est un argument plus certain de la réalité d'une rickettsiose évolutive.

Leur réapparition un certain temps après la cessation de la thérapeutique traduit la non-extinction du parasitisme et une reprise évolutive. C'est, nous l'avons vu dans nos observations, souvent le cas.

Bien entendu, l'étude dynamique de la courbe évolutive de ces agglutinations en fonction de l'antibiothérapie n'a valeur de test que si l'on s'abstient de corticothérapie, susceptible d'exercer une influence inhibitrice propre.

©Soc.pathol.
exo

Il en est de même pour la valeur à accorder, moins spécifique, à l'évolution de la courbe thermique ou sédiométrique sous thérapeutique.

b) L'évolution de l'affection neurologique sous l'influence de l'antibiothérapie représente, enfin, le seul élément qui, confronté à celle de la sérologie, permette valablement de retenir avec certitude une étiologie rickettsienne. « Il faut confronter avec bon sens les données cliniques et biologiques avant d'affirmer la nature rickettsienne d'une affection neurologique ; aucun élément ne peut être séparé de son contexte sans risque d'erreur » (LARRIBAUD, *l. c.*).

La réactivation des signes pathologiques par les premiers grammes d'antibiotique a une très grande valeur : réapparition des céphalées et aggravation des lésions rétiniennes au 3e jour chez notre patient porteur d'un hématome sous-dural d'origine rickettsienne probable (164), parésie oculomotrice fugace et crise comitiale après 6 g. de chloramphénicol chez notre malade H. B. et accentuation des anomalies EEG chez son mari (136), bilatéralisation et accentuation des fasciculations musculaires au début de la même antibiothérapie dans notre cas de radiculomyélite boutonneuse (137). La valeur en faveur de l'étiologie rickettsienne de telles réactivations morbides semble hors de doute, qu'elles soient parallèles ou non aux réactivations sérologiques. Mais elles sont inconstantes et demandent à être recherchées avec soin.

L'amélioration ou la régression de l'affection nerveuse, surtout dans les formes subaiguës ou chroniques, sous l'influence d'une antibiothérapie prolongée fournit les derniers éléments de certitude. L'ophtalmologiste, lorsqu'une atteinte vasculaire oculaire est associée, l'objective parfois avant le neurologue ou mieux que lui. Lorsque tel est le cas, la conjonction des deux évolutions favorables renforce la certitude. Ainsi en fut-il chez deux de nos malades.

Certes, les antibiotiques anti-rickettsiens ne sont pas dénués d'action sur les autres agents neurotropes éventuels et la corticothérapie parfois associée concourt à développer une action anti-inflammatoire propre non spécifique. Nombre d'affections neurologiques d'étiologie infectieuse, allergique ou dégénérative et, plus encore, les affections mentales sont susceptibles de stabilisations ou de régressions partielles transitoires spontanées qui peuvent donner le change. Cela est certain.

Inversement l'insensibilité de l'affection neurologique à l'antibiothérapie n'est pas un argument absolu qui permette d'innocenter les rickettsies. La pénétration satisfaisante de l'antibiotique dans les lésions, même avec l'aide de la corticothérapie, n'est pas toujours certaine. C'est ainsi que J. JADIN interprète l'échec du traitement dans son observation privilégiée de leuco-encéphalite sclérosante

©Soc.pathol.
exo

subaiguë (113). L'importance des lésions cérébromédullaires, vasculaires et du parenchyme nerveux, au cours d'une infestation chronique à *Rickettsia rickettsi* analysée par THOMAS et BERLIN (194) en rend aisément compte. Nous avons par ailleurs rappelé plus haut l'intervention probable de phénomènes allergiques et celle possible de mécanismes auto-immunitaires dans certains processus chroniques, dont il faut tenir compte dans l'interprétation du test thérapeutique.

Il est des cas, parmi les mieux étudiés, où le doute peut persister devant une disjonction entre les évolutions clinique et sérologique. Témoin en est cette observation, très brièvement résumée, que nous devons à l'obligeance du professeur agrégé V. GIRARD.

S. A. MAURICE, sous-officier, 38 ans, est rapatrié le 2-5-1960 d'A. E. F., où il a présenté en février et en mars, au cours d'épisodes fébriles discrets, une impotence du membre inférieur gauche avec secousses musculaires de la cuisse rapidement régressives. LCR contenant alors 7 éléments et 0 g. 60 d'albumine par millimètre cube.

En mai, hypotonie du membre inférieur gauche sans signes pyramidaux ni sensitifs, mais discrets troubles de la coordination. Paires crâniennes, psychisme, examen cochléovestibulaire et fond d'œil normaux. Apyrexie. A l'EEG, tracé plat, rapide et désynchronisé évoquant une hyperexcitabilité neuronique diffuse sans signes en foyers. LCR normal. VS à 6-12 mm. Sérologie syphilitique et test de Nelson négatifs dans le sang et dans le LCR.

Agglutination de *R. mooseri* à 1/320 le 11 mai, à 1/640 le 25 mai, douteuse après 1 mois de traitement à la terramycine à 2 g. par jour.

Mais le 5e jour du traitement a été notée une aggravation nette subjective et objective : paresthésies et dérobement du membre inférieur gauche, claudication de type médullaire, discrets signes pyramidaux et abolition des réflexes cutanés abdominaux à gauche.

En août, persistance des mêmes troubles et anomalies avec, en plus, apallesthésie bilatérale aux jambes, ébauche de signe de Romberg, asynergie, manœuvres de Stewart-Holmes et de André Thomas positives à gauche, signes de Babinski et de Rossolimo à droite. La réaction de microagglutination est à nouveau à 1/160 sur l'antigène murin.

Sous dexaméthazone (sans antibiotiques) régression sensible du déficit moteur, mais persistance des signes pyramidaux et cérébello-kinétiques.

Revu en août 1961, il présente un syndrome cérébello-pyramidal gauche avec céphalées. La séro-agglutination est positive à 1/320, limite à 1/640 sur l'antigène murin, ascendante à 1/640 et 1/1.280 après 10 jours de chloramphénicol, ramenée à 1/320 par un mois de terramycine.

Stabilisation clinique.

Depuis décembre 1961, poursuite de l'évolution progressive vers une paraparésie bilatérale à prédominance gauche avec hypotonie et signes de libération pyramidale et avec syndrome cérébelleux kinétique et aussi statique. La réaction de P. Giroud demeure à 1/160.

État identique en janvier 1963.

Cette observation illustre le doute dont il est parfois raisonnablement impossible de sortir. Mentionnons l'incidence médico-légale

©Soc.pathol.
exo

de telles incertitudes. Malgré l'absence de preuve irréfutable, la simple suspicion ou probabilité d'une étiologie rickettsienne à une affection neurologique doit être inscrite au bénéfice du patient dans l'estimation de l'imputabilité au service si celui-ci a été effectué en zone endémique ou épidémique, ainsi que nous y avons insisté avec notre Maître J. G. Bernard à propos des artériopathies juvéniles (21).

Une telle étude de l'évolution donc, répétons-le, ne peut être argument de preuve absolu ; néanmoins la conjonction des éléments évolutifs cliniques et sérologiques et des données de l'anamnèse est suffisante souvent pour emporter la conviction.

C. — *Thérapeutique.*

Le problème thérapeutique des déterminations neurologiques des rickettsioses se place sur deux plans, prophylactique et curatif.

1. *Prophylactique* certes par la prophylaxie générale et spécifique des infections rickettsiennes qu'il est inutile de rappeler ici. Mais également et en particulier par le dépistage de la nature rickettsienne d'infections générales souvent bénignes et spontanément résolutives, mais où des céphalées, des troubles du sommeil ou une légère obnubilation sont des éléments cliniques d'orientation à ne pas négliger et par le traitement antibiotique suffisant et totalement rickettsicide de ces formes frustes, trop souvent méconnues, de la primo-infestation ; elles sont éminemment pourvoyeuses, nous l'avons vu, d'évolutions chroniques ultérieures parfois avec localisation neurologique ou de résurgences plus ou moins lointaines avec manifestations neuroméningées. L'attitude doit être la même que vis-à-vis d'une suspicion de paludisme primaire.

2. *Curative*, la thérapeutique des lésions neurologiques constituées, à quelque stade que ce soit de l'évolution de la maladie rickettsienne, vise à l'être par l'administration des antibiotiques actifs : chloramphénicol, auréomycine, terramycine et tétracycline, spiramycine, également pour P. Giroud (67), quelle que soit la rickettsie en cause. Le Gac (123) donne sa préférence au chloramphénicol en cas de typhus historique, murin ou des broussailles et aux cyclines dans les autres rickettsioses, J. Jadin (115) à la diméthyl-chlortétracycline contre le typhus murin.

L'efficacité des antibiotiques dans les atteintes aiguës est certaine : 44 guérisons et seulement deux échecs parmi 52 malades de Gaudineau (63).

Dans les atteintes subaiguës et chroniques, il faut insister sur la nécessité de traitements suffisamment prolongés et à doses maxima.

©Soc.pathol.
exo

Souvent plusieurs cures de 15 à 20 jours séparées par des intervalles de 12 à 15 jours sont nécessaires, volontiers tantôt de chloramphénicol tantôt d'un antibiotique du groupe des cyclines, pour que disparaissent les agglutinines d'infection et que se développe une action bénéfique sur le plan clinique. Nos observations personnelles, jointes à celles de Perrouty, Morin et Mollaret (158) le prouvent. Nous avons évoqué plus haut les obstacles qui parfois s'imposent, dans les formes chroniques, à une action satisfaisante des antibiotiques. Les mêmes déceptions peuvent être enregistrées dans le domaine neurologique que dans les artérites périphériques (20). L'incapacité de régénération des éléments nerveux détruits au contact du processus angiopathique expliquerait déjà à elle seule les limites d'efficacité de l'antibiothérapie et l'existence de séquelles. Cependant, les résultats brillants obtenus tant dans les formes aiguës que dans certaines formes chroniques doivent stimuler la ténacité du thérapeute pendant plusieurs mois.

L'appoint représenté par la corticothérapie n'est pas négligeable. En dépit des réserves exprimées par Le Gac (124), elle se justifie par l'importance des phénomènes œdémateux périlésionnels et par l'intervention probable de processus allergiques tissulaires. Nous avons eu la notion de son utilité chez l'un de nos malades (obs. I *in* 137) et, outre les constatations expérimentales de P. Giroud, Ciaccio et N. Dumas (76) et de P. Giroud et F. Roger (85), les observations cliniques favorables de J. Dulac et coll. (46) ou de P. Tasque et M. Sejor (191) sont à inscrire au crédit des corticoïdes.

En plus de ces traitements anti-infectieux et anti-inflammatoires, des indications thérapeutiques particulières (neurochirurgie (31), neuroleptiques, héparinoïdes de synthèse (66 *a*), etc.) ou adjuvantes (physiothérapie, polyvitaminothérapie, etc.) peuvent être dictées par telle ou telle forme anatomoclinique. Nous ne les envisagerons pas.

III. — Conclusions

Toutes les rickettsioses font preuve d'un éminent tropisme pour le système nerveux qu'elles sont susceptibles de léser dans tous ses éléments. Cette atteinte détermine la gravité immédiate des plus sévères d'entre elles et ses manifestations font partie intégrante de leur tableau clinique habituel. Moins fréquentes, cliniquement du moins et moins sévères dans les rickettsioses murine, volhynique, australienne ou méditerranéenne, ces lésions existent néanmoins.

Mais, depuis quelques décennies, les rickettsioses ont tendance à changer de visage. « Elles se présentent avec des profils cliniques

©Soc. pathol. exo

beaucoup moins caractéristiques et beaucoup plus variés » (MELNOTTE (142)). A leur pathologie infectieuse à grand fracas s'est substituée et se substitue de plus en plus une pathologie viscérale plus estompée, où l'atteinte vasculaire est fondamentale. A la mesure de la prédilection des rickettsies pour les vaisseaux du système nerveux, les atteintes neurologiques occupent une place certaine dans le cadre de ces nouveaux modes d'expression focalisés de l'infestation rickettsienne.

Comme les formes et complications nerveuses des différents typhus, elles peuvent revêtir tous les types anatomocliniques, soit sur le mode aigu, certes soit aussi, ce qui est très important, sur un mode subaigu ou chronique, simulant un grand nombre d'affections infectieuses, allergiques ou dégénératives du système nerveux et également les grands syndromes psychopathologiques. Que la « primo-infection » rickettsienne ait été cliniquement patente ou entièrement latente, qu'elle soit récente ou déjà lointaine, une rickettsiose neurologique est toujours possible. Depuis CHARLES NICOLLE, nombre d'auteurs (70, 168, 189) ont insisté sur la longue latence des infections rickettsiennes, ont démasqué leurs résurgences lointaines et ont montré l'importance clinique et épidémiologique de la longue survivance de rickettsies virulentes dans leurs repaires réticulo-endothéliaux. Joints aux conceptions actuellement beaucoup plus larges sur les conditions de leur transmission et à l'extension géographique et au règne animal de ces infections, ces faits invitent à ne pas accueillir avec trop grand septicisme l'annonce de ce danger en pathologie neuropsychiatrique.

Grâce aux techniques plus sensibles et plus spécifiques de détection, grâce en particulier à la réaction de micro-agglutination sur lame de P. GIROUD, nous sommes maintenant mieux placés pour le mesurer, à condition que, pourrait-on dire en parodiant MELNOTTE (142), cette réaction fasse partie du « clavier sérologique » que doit utiliser couramment le neuropsychiatre en présence d'un syndrome neuropsychopathologique qui ne fait pas sa preuve. Il aura ainsi parfois la satisfaction de détecter une étiologie infectieuse précise. Nous avons exposé les différentes étapes de ce diagnostic. Elles sont parsemées d'embûches et parfois ne peuvent conduire qu'à une présomption ou à une certitude approchée. L'une et l'autre, quoi qu'il en soit, doivent conduire à une thérapeutique spécifique, seule chance de succès.

La place exacte prise en pathologie neurologique ou mentale par les rickettsioses sous ces formes nouvelles, primitivement neurologiques ou psychiatriques, « souvent déroutantes dans leur variété et par l'anonymat de leurs manifestations » (143), reste à déterminer par des études plus étendues. Mais il est déjà certain qu'elle n'est

©Soc. pathol. exo

pas négligeable, même en Europe Occidentale et que l'accentuation de la tendance évolutive générale prise par les maladies rickettsiennes depuis quelques décennies contribuera à son élargissement.

Résumé

Après un bref rappel des altérations histopathologiques du système nerveux et des nombreuses formes, complications et séquelles neuropsychopathologiques au cours de rickettsioses (typhus épidémique et murin, fièvre de Volhynie, tsutsugamushi, fièvres pourprée des Montagnes Rocheuses, boutonneuse, méditerranéenne et Q) et au cours des néo-rickettsioses, l'auteur insiste sur les aspects primitivement ou uniquement neurologiques et psychiatriques de ces infections à quel que stade que ce soit de leur évolution. Ils sont de plus en plus fréquents et toujours déroutants, d'évolution aiguë, subaiguë ou chronique. Au cours d'une névrite ou d'une polyradiculonévrite, au cours d'une méningite à liquide clair ou d'une méningomyélite, souvent derrière un tableau d'encéphalite ou d'encéphalomyélite à manifestations variées diffuses (coma, processus démyélinisant troubles psychiques, etc.) ou focales (épilepsie, hémiplégie, paralysie crânienne, etc.), ces infections rickettsiennes et néorickettsiennes sont à rechercher et à découvrir par des investigations sérologiques spécifiques, en particulier par la réaction de microagglutination. Il est insisté sur les données d'orientation diagnostique d'ordre anamnestique ou clinique, parfois ophtalmologique et sur les indispensables critères évolutifs, cliniques et sérologiques sous traitement qui permettent avec certitude d'admettre la responsabilité des rickettsies qui peuvent réaliser la plupart des syndromes et donner le change pour un grand nombre d'affections neurologiques ou psychiatriques. Sont enfin données des lignes directrices thérapeutiques.

Summary

After shortly recalling the pathological disorders in the nervous system and the many neuropsychic forms, complications and sequelae of the rickettsiosis (epidemic and murine typhus, wolhynic fever, tsutsugamushi, Rocky Mountain spotted fever, mediterranean and Q fever) and of the neo-rickettsiosis, the author points out the more and more frequent and baffling primitively or solely neurological and psychiatric aspects of these infections at any stage of their evolution. They must be detected through specific serologic investigations, especially through micro-agglutination test in a neuritis

©Soc. pathol. exo

or polyradiculoneuritis, in an acute serous meningitis or meningomyelitis, often in an encephalitis or encephalomyelitis with manifold and diffuse (coma, demyelinizing process, psychiatric disorders) or focal manifestations (epilepsia, hemiplegia, cranial nerve plasy, etc.). The author then dwells upon the history or clinical and sometimes ophthalmological data which may lead to the suspicion of a rickettsial nervous involvement and upon the requisite criteria in clinical and serological evolution under therapy which allow the ascertained diagnosis of the neuropathogenicity of the rickettsiae which are able to produce the most great syndromes of neurology and psychiatry. Therapeutical headlines finally are given.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach der übersichtlichen Darstellung der pathologischen Veränderungen am Zentralnervensystem und der mannigfaltigen neuropsychischen Erscheinungen, Komplikationen und Dauerschäden der Rickettsiosen (Fleckfieber, endemisches Fleckfieber, Wolhynisches Fieber, Tsutsugamushi-, Felsengebirgs- und Mittelmeerfleckfieber, Q Fieber) und der Neo-Rickettsiosen, weist der Verfasser auf die immer frequenteren und irreführenden, primitiv bzw. bloss neuropsychopathologischen Bilder akuten oder subchronischen Verlaufs dieser Infektionen in irgend welchem Stadium ihrer Entwickelung, die hinter einer Neuritis oder Polyradikuloneuritis, hinter einer akuten serösen Hirnhautentzündung oder einer Meningomyelitis, öfter hinter einer Encephalitis oder Encephalomyelitis mit verschiedenen diffusen (Koma, Entmarkungsprozess, psychische Störungen, usw.) oder Herdmanifestationen (Epilepsie, Halblähmung, Hirnnervlähmung, usw.) durch spezifische serologische Untersuchungen, insbesondere durch die Mikro-Agglutination zu entdecken sind. Es werden die diagnostisch aufschlussreichen anamnestischen und klinischen, bisweilen auch augenärztlichen Orientierungsbefunde ausführlich hervorgehoben, sowie die unentbehrlichen, klinischen und serologischen aus dem Verlauf unter Behandlung gewonnenen Anhaltspunkte für die gewisse Annahme der neuropathogenetischen Wirkung der Rickettsien, die die meisten Syndrome der Neurologie und der Psychiatrie zu verwirklichen vermögen. Es werden zum Schluss die therapeutischen Richtlinien gegeben.

Hôpital Militaire « Émile-Fournier »
S. P. 69209
Forces Françaises en Allemagne.

©Soc.pathol.
exo

Références bibliographiques

(Strictement limitées, parmi les travaux consultés, aux publications citées dans le texte)

(1) Abrikossow (A.). Anatomie pathologique du typhus. *Sow. Med.*, 1941, **23**, 8. — (2) Alajouanine (T.), Lhermitte (F.), Clay (R.) et Corbin (J.). Polyradiculonévrite avec dissociation albuminocytologique au cours d'une fièvre Q. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1960, **76**, 329-331. — (3) Alessandrini (A.) et Battesti (A.). Reazioni psicosiche della febbre Q. *Note e Rev. Psichiatr.*, 1951, **77**, 41-52. — (4) Allen (A. C.) et Spitz (S.). A comparative study of the pathology of scrub typhus and other rickettsial diseases. *Am. J. Path.*, 1945, **21**, 603-645. — (5) Allison (R. S.). Epidemiology of disseminated sclerosis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1961, **54**, 1-4. — (6) Allison (R. S.). Some neurological aspects of medical geography. *Ibid.*, 1963, **56**, 71-76. — (7) Armand (P.) et Sendral (R.). Sur neuf cas de fièvre Q observés à Fès. *Maroc Méd.*, 1956, **35**, 968-969. — (8) Aschenbrenner (R.) et Eyer (H.). Rickettsiosen ; Handb. d. inn. Med., Springer Verlag, 1952, T. **1**, 1. — (9) Aubaret et Guillot. Névrite optique bilatérale au cours d'une fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. *Bull. Soc. Opht. Fr.*, 1933, **46**, 402-406. — (10) Aubin (H.). Note sur les psychoses du typhus exanthématique. *Méd. Tropic.*, 1945, **5**, 54-64.

(11) Augier (P.) et Cossa. Syndrome d'encéphalite avec rigidité pallidale au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, **51**, 432-436. — (12) Augier (P.) et Durandy (P.). Les manifestations nerveuses au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Ibid.*, 1936, **52**, 1545. — (13) Barbier et Robertet. Ataxie aiguë au cours d'une fièvre exanthématique méditerranéenne. *Arch. Fr. Pédiat.*, 1944, n° 2, 83-85. — (14) Baumgartner (O.). Q-Fieber Epidemie in Dielsdorf. *Praxis*, 1951, **40**, 178-180. — (15) Von Bayer (W.). Geistige Störungen bei Fleckfieber. *Z. f. ges. Neurol. u. Psych.*, 1942, **175**, 225-255. — (16) Baylon (H.), Bloch (F.), Giroud (P.) et Coumel (H.). Au sujet des manifestations cardiovasculaires des rickettsioses et de leur évolutivité. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, **68**, 67-72. — (17) Benoist (F.), Giroud (P.), Heraud (G.) et Lelièvre (A.). Méningite à liquide clair, résurgence du typhus exanthématique. *Ibid.*, 1957, **73**, 246-248. — (18) Berceanu (S.) et Cuciureanu (I.). Studice asupra surburâlilor nervoase din tifosul exantematic. Forme clinice speciale. *Rev. Stiintelor Med.* (Bucarest), 1947, **36**, 494-502. — (19) Bernard (J. G.), Girier (L.) et Perot (G. J.). L'endémie rickettsienne nord-africaine et ses conséquences pour la pathologie métropolitaine. *Rev. Méd. Nancy*, 1960, **85**, 211-227. — (20) Bernard (J. G.), Giroud (P.), Laaban (J.) et Masbernard (A.). Une observation de thrombo-angéite oblitérante à *Rickettsia prowazeki*. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, **75**, 639-642.

(21) Bernard (J. G.), Giroud (P.) et Masbernard (A.). Artérites juvéniles et rickettsioses. Rapp. au 3e Congr. Intern. d'Angéiol., San Remo, septembre 1958, in *Angéiologie*, 1958, n° 5 et 6, 6-9 et 11-16. — (22) Betzendahl (W.). Ueber die neuropsychischen Auswirkungen beim Fleckfieber. *Arch. f. Psych. u. Nervenkht.*, 1943, **116**, 26-150. — (23) Blou-

©Soc.pathol.
exo

ZON (J.) et BROTTES (H.). Les formes oculaires des rickettsioses au Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, **55**, 52-60. — (24) BONHOURE (C.). Les rickettsioses dans l'étiologie des arachnoïdites optochiasmatiques et uvéites. *Ann. d'Oculist.*, 1956, **189**, 644-656. — (25) BRACHER (G.). Ueber eine Q-Fieber Epidemie in der SBB-Werkstätte Zürich-Alstaetten. *Praxis*, 1950, **39**, 253. — (26) BRAWLEY (R. W.) et MODERN (F. W. S.). Q Fever in a Veteran's Hospital. *Arch. Int. Med.*, 1949, **84**, 917-932. — (27) BREDEMANN (W.). Neurologische Komplikationen und Folgekrankheiten nach Fleckfieber und Wolhynischem Fieber. *Aerztl. Wchschr.*, 1954, **9**, 999-1000. — (28) BREZINA (R.) et TABORSKA (D.). Épidémie de Fièvre Q en Slovaquie. *Cekoslov. Epidemiol., Mikrobiol., Immunol.*, 1956, **5**, 152-155. — (29) BRUMPT (L.). *Tsutsugamuchi. Enc. Méd. Chir.*, 1960, 8105 F 10. — (30) VON BURGDORFER (W.), GEIGY (R.), GSELL (O.) et WIESMANN (E.). Parasitologische und klinische Beobachtungen an Q-Fieber Fällen in der Schweiz. *Schw. Med. Wchschr.*, 1951, **81**, 162-165.

(31) CARAYON (A.), BOITHIAS (R.) et BLANC (J. F.). Cécité brutale par arachnoïdite optochiasmatique néo-rickettsienne chez un enfant soudanais. Guérison par libération neurochirurgicale. Soc. Méd. d'Afrique Noire de langue française, 13-4-1959. — (32) CEELEN (W.). Die pathologische Anatomie des Fleckfiebers. *Ergebn. der allg. Path. u. path. Anat.*, 1919, **19**, 307-350. — (33) CHASTEL (C.) et RIDET (J.). Rickettsioses et néo-rickettsioses en Haute-Volta. Intérêt de la microagglutination des rickettsies sur lame en zone tropicale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, **53**, 180-210. — (34) CHIN (K. Y.), LIU (W.) et LIN (Y.). Paralysis of the legs in white rats inoculated with murine typhus strains. A pathological study. *Chinese Med. J.*, 1952, **70**, 105-114 (in *Zbl. f. die ges. Neur. u. Psych.*, 1953, **123**, 168). — (35) CLARK (W. H.), LENNETTE (E. H.), RAILSBACK (O. C.) et ROMER (M. S.). Q Fever in California. *Arch. Int. Med.*, 1951, **88**, 155-167. — (36) COIRAULT (R.), LARCAN (A.) et DAVIDOU (P.). Le syndrome de Guillain-Barré et les polyradiculonévrites aiguës avec dissociation albuminocytologique dans le liquide céphalorachidien. Masson édit., Paris, 1958, 1 vol. — (37) COMBIESCO (D.) et coll. Le typhus exanthématique épidémique. Caractères cliniques et épidémiologiques. Diagnostic de laboratoire et étude expérimentale du typhus exanthématique épidémique actuel. 1. Clinique. *Arch. Roumaines de Path. Expér. et Microb.*, 1957, **16**, 185-210. — (38) COX (H. R.). The Spotted Fever Group. Viral and Rickettsial Infections of Man, edit. by T. M. Rivers and F. L. Horsfall, J. B. Lippincott Co., 1959. — (39) CROSNIER (R.). Salmonelloses et atypies du sérodiagnostic. *Presse Méd.*, 1962, **70**, 2565-2566. — (40) DARYN (E.). Le système nerveux dans la fièvre Q. Thèse Méd. Genève, 1952, n° 2082, imp., 40 p.

(41) DAWYDOWSKIE (J. W.). Die pathologische Anatomie und Pathologie des Fleckfiebers. *Erg. der allg. Path. und path. Anat.*, 1924, **20**, 571-804. — (42) DECOURT (J.), DE GENNES (J. L.) et DROSDOWSKI (M.). Fièvre Q compliquée d'encéphalite à forme cérébelleuse. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1961, **77**, 312-315. — (43) DEBEVER (J.), DEBRY (J.) et FOLIGUET (J. M.). La micro-agglutination des rickettsies. *Biol. Méd.*, 1962, **51**, 565-682. — (44) DICKHAUT (H. H.). Zur Frage der Dauerschäden nach Fleckfieberencephalitis. *Fortschr. d. Neurol. u. Psych.*, 1959, **27**, 20-32. — (45) DOLLFUSS (A.), GIROUD (P.) et HAYE (C.). Uvéopapillite bilatérale à néo-rickettsies. *Bull. Soc. Opht. France*, 1958, 662-665. — (46) DULAC (J.), GIRIER (L.), MANY (P.) et PICARD (P.). Observation de pneumopathie atypique associée à une polynévrite sensitivomotrice des membres inférieurs. *Bull. Soc. Méd. Milit. Fr.*, 1959, **53**, 269-271. — (47) DURAND-DELACRE (R.), SUDRIES (A.), FORGET (B.) et LORTAT-

©Soc.pathol.
exo

JACOB (O.). Une épidémie de fièvre Q dans la région de Tlemcen. *Ibid.*, 1959, **53**, 246-254. — (48) ECKARDT (P.). Zum Fünftagefieber. *Kl. Wchschr.*, 1943, **22**, 495. — (49) ERNST (K.) et PORTIUS (W.). Neurologische Beobachtungen bei Wolhynischem (Fünftage-) Fieber. *Ibid.*, 1943, **22**, 692-695. — (50) EWALD (G.). Fleckfieber-Psychosen, im Handb. der Geisteskht., Springer Verlag Berlin, 1928, t. VII.

(51) FARIZON (F.). La fièvre névralgique périodique de Volhynie. Thèse Méd. Lyon, 1945, nº 82, imp., 64 p. — (52) FOLIGUET (J. M.). Interprétation à donner aux séro-diagnostics des rickettsioses par la technique de micro-agglutination de Giroud, en particulier chez les vaccinés récents et anciens. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, **53**, 72-82. — (53) FOLIGUET (J. M.). Le laboratoire de rickettsioses. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, **38**, 457-467. — (54) FOLIGUET (J. M.), DEBEVER (J.) et DEBRY (J.). Spécificité et sensibilité de la réaction de micro-agglutination des rickettsies sur lame de P. Giroud. *Ibid.*, 467-474. — (55) FONTAN (P.) et BARBANÇON (S.). Altérations vasculaires rétiniennes de l'adulte jeune, rôle possible des rickettsies. *Bull. Mém. Soc. Fr. Ophthalm.*, 1960, **73**, 521-539 .— (56) FONTAN (P.) et DESBORDES (P.). Névrite optique et fièvre Q. *Ann. Oculist.*, 1961, **194**, 971-978. — (57) FRANK (H. R.). Zur Symptomatologie des Fleckfiebers. *Z. f. Tropenmed.*, 1951, **3**, 322-326. — (58) FRASCARELLI (R.). Complicazioni nervose in corso di febbre Q ; descrizione di un caso con sindrome amenziale. *Rif. Med.*, 1950, **64**, 1333-1335. — (59) FREYGANG (F.). Klinische, epidemiologische und serologische Beobachtungen bei Q Fieber 1948-1949 in Nord-Württemberg. *Deutsche Med. Wchschr.*, 1949, **74**, 1457-1463. — (60) GALLAHER (W. H.). Q Fever. *J. A. M. A.*, 1961, **177**, 187-189.

(61) GAMET (A.) et MARTIN (J. P.). Les rickettsioses au Cameroun, leur importance et la diversité de leurs aspects cliniques et sérologiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, **51**, 949-960. — (62) GATÉ (S.). Étude épidémiologique de la fièvre Q dans la région lyonnaise. Thèse Méd. Lyon, 1951, nº 112. — (63) GAUDINEAU (R.). A propos d'une probale étiologie rickettsienne de 56 cas d'atteinte du système nerveux dans le service de neuropsychiatrie de l'hôpital de Bobo Dioulasso (Haute-Volta). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 298-316. — (64) GAUTHIER-VILLARS (P.), GIROUD (P.) et JADIN (J.). Constatations anatomopathologiques faites chez un buschi ayant succombé à une infection provoquée par un élément à la limite des rickettsies, à côté du groupe de la psittacose. *Ibid.*, 1955, **48**, 18-21. — (65) GERBAUT (P.), DE LAVERGNE (E.), LORRAIN (J.) et JEANDIN (F.). A propos de quatre cas de néo-rickettsioses découvertes en Lorraine. *Rev. méd. Nancy*, 1959, **84**, 177-185. — (66) GERMER (W. D.) et SCHRAUBER (W.). Q-Fieber-Meningitis in einem endemisch verseuchten Gebiet. *Deutsche Med. Wchschr.*, 1953, **78**, 1209-1210. — (66 *a*). GIRARD (V.). Emploi des héparinoïdes de synthèse dans les affections neurologiques d'étiologie vasculaire. *Presse Méd.*, 1963, **71**, 669-670. — (67) GIROUD (P.). Comparaison de l'action anti-rickettsienne du 5337 R. P. ou spiramycine avec celle de l'auréomycine et de la terramycine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, **47**, 642-644. — (68) GIROUD (P.). Épidémiologie des néorickettsioses. *Ibid.*, 1958, **51**, 735-741. — (69) GIROUD (P.), BERNARD (J. G.), CHEVAT (H.), MERLEN (J. F.) et PEROT (G. J.). Thrombophlébite à néorickettsies, isolement de la souche. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, **75**, 634-638. — (70) GIROUD (P.). BOYER (J.) et VARGUES (R.). Les rickettsioses latentes, déductions épidémiologiques et prophylactiques. *Paris Méd.*, 1950. nº 29, 413-422.

(71) GIROUD (P.) et CAPPONI (M.). Problèmes cliniques nouveaux posés par les rickettsioses. *Méd. et Hyg.*, 1960, **18**, 712-713. — (72) GIROUD (P.),

©Soc.pathol.
exo

CAPPONI (M.) et DUMAS (N.). Réactions allergiques et rickettsioses. *Rev. Fr. d'Allerg.*, 1961, **1**, 77-90. — (73) GIROUD (P.), CAPPONI (M.) et DUMAS (N.). Les zoonoses rickettsiennes et néo-rickettsiennes. *Conc. Méd.*, 1961, n°19. — (74) GIROUD (P.), CAPPONI (M.) et DUMAS (N.). Au sujet des lésions oculaires au cours des rickettsioses et néo-rickettsioses. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, **55**, 60-63. — (75) GIROUD (P.), CATHALA (J.), CLAVEL (B.), NODOT (A.) et JANET (L.). Syndromes encéphalitiques afébriles de l'enfant réagissant à un antigène du groupe de la psittacose. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **70**, 774-778. — (76) GIROUD (P.), CIACCIO (G.) et DUMAS (N.). Influence de la cortisone sur les réactions locales et générales, cas de l'antigène du groupe boutonneux-pourpré. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1959, **52**, 568-570. — (77) GIROUD (P.) et COLAS-BELCOUR (J.). Infections néo-rickettsiennes de l'homme après piqûre par *Dermacentor marginatus*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1957, **50**, 194-197. — (78) GIROUD (P.), DEPARIS (M.), SARRAZIN (A.) et ARDAILLOU (A.). Étude clinique, épidémiologique et biologique des rickettsioses et néorickettsioses en France, à propos de sept observations. *Sem. Hôp. Paris*, 1956, **32**, 3073-3078. — (79) GIROUD (P.) et JADIN (J.). Isolement chez l'homme, au cours de syndromes infectieux allant de l'exanthème simple à l'encéphalomyocardite, d'un agent virulent à la limite du groupe des Rickettsies. *C. R. Acad. Sc.*, 1954, **238**, 2039-2041. — (80) GIROUD (P.) et JADIN (J.). Réactions sérologiques et allergiques chez l'homme vis-à-vis d'un antigène du groupe de la psittacose et d'antigènes isolés dans la province du Kivu. *Ibid.*, 2205-2207.

(81) GIROUD (P.) et JADIN (J.). Premiers résultats concernant le virus des Bashi isolé dans la province du Kivu au Congo Belge. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, **47**, 578-588. — (82) GIROUD (P.) et JADIN (J.). Infection latente et conservation de *Rickettsia burneti* chez l'homme, le rôle du pou. *Ibid.*, 764-765. — (83) GIROUD (P.) et JADIN (J.). Hépatite avec encéphalite évoluant chez une jeune Africaine au centre extra-coutumier de Bukavu, isolement d'un agent pathogène, présence d'anticorps. *Ibid.*, 769-770. — (84) GIROUD (P.) et PFISTER (R.). Réactions biologiques, tests spécifiques, permettant le diagnostic des atteintes vasculaires dues à des rickettsies ou à des éléments à leur limite (néo-rickettsies). *Presse Méd.*, 1957, **65**, 1019-1020. — (85) GIROUD (P.) et ROGER (F.). L'importance et la raison de l'efficacité du traitement à la cortisone dans les néo-rickettsioses sont démontrées par le comportement du mérion infecté expérimentalement. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 581-582. — (86) GIROUD (P.) et ROGER (F.). Constatations sérologiques concernant les rickettsioses vraies ou les néo-rickettsioses faites en pays divers au cours de lésions oculaires aiguës à type de choriorétinite s'accompagnant ou non de réactions méningées. *Ibid.*, 582-587. — (87) GIROUD (P.), ROGER (F.), CAPELIN (A.) et CHAUGNE (P.). L'épidémiologie des infections provoquées par les néo-rickettsioses peut se faire par l'étude sérologique systématique de maladies spontanées constatées aussi bien en France qu'en Afrique. *Ibid.*, 162-166. — (88) GIROUD (P.), ROGER (F.), DARTOIS (N.), CAPELIN (A.) et BIEDERMANN (J.). Syndrome méningé fébrile évoluant chez un vétérinaire et répondant à l'antigène de la psittacose. *Ibid.*, 1954, **47**, 44-45. — (89) GIROUD (P.), ROGER (F.), DARTOIS (N.) et VOUILLOUX (P.). On constate des réactions sérologiques positives à l'antigène de la psittacose à la suite d'infections encéphalitiques pulmonaires ou exanthématiques. *Ibid.*, 46-48. — (90) GIROUD (P.), ROGER (F.) et DUMAS (N.). Contribution à l'étude des néo-rickettsioses, l'évolution des anticorps au cours des diverses maladies de l'homme et des animaux. *Ibid.*, 1955, **48**, 21-24.

(91) GIROUD (P.) et THEVENARD (A.). Méningite lymphocytaire bénigne

©Soc.pathol.
exo

avec rechute, isolement d'un agent virulent à la limite du groupe des rickettsies. *Rev. Neurol.*, 1955, **92**, 232-235. — (92) Goto (T.) et Akijama (Y.). Two cases of protracted typhus fever psychosis. *Psych. Neurol. Jap.*, 1960, **62**, 1182-1187. — (93) Graf (H. R.). Ein Bat. Stab durch Q Fieber aus. Ein Beitrag zur Klinik der Q Fieberencephalitiden. *Praxis*, 1957, **46**, 740-743. — (94) Grubmüller (J.). Neuritis nach Fleckfieber. *Z. f. Neurol. u. Psych.*, 1953, **175**, 403-408. — (95) Gsell (O.). Q Fieber in der Schweiz. *Schw. Med. Wchschr.*, 1948, **78**, 1-8. — (96) Gsell (O.). Klinik und Epidemiologie des Q Fiebers. *Helv. Med. Acta*, 1950, **17**, 279-300. — (97) Guichard (A.), Bourrat (C.), Brune et Verneyre. Encéphalotyphus par *Rickettsia burneti* à forme quadricomateuse. *Lyon Méd.*, 1961, **93**, 153-164. — (98) Gutscher (V.) et Nuffer (K.). Ueber eine Q Fieber Endemie in Bremgarten. *Schw. Med. Wchschr.*, 1948, **78**, 529-531. — (99) Guttmann (O.). Psychic disturbances in typhus fever. *Psych. Quart.*, 1952, **26**, 478-491. — (100) Hallervorden (J.). Die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Zentralnervensystem beim Fleckfieber. *Der deut. Militärarzt*, 1943, **8**, 26-30.

(101) Hansen (K.). Allergie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1957, 1 vol. — (102) Harman (J. B.). Q fever in Great Britain. *Lancet*, 1949, nº 6588, 1028-1030. — (103) Harrell (G. T.). Rickettsial involvement of the nervous system. *The Med. Clin. of N. America*, 1953, **37**, 395-422. — (104) Hassin (G. B.). Cerebral changes in Rocky Mountain Spotted Fever. *Arch. Neurol. and Psych.*, 1940, **44**, 1290-1295. — (105) Heni (E.) et Germer (W. D.). Q Fieber in Deutschland. *Deutsche Med. Wchschr.*, 1947, **73**, 472-475. — (106) Herzog (G.). Zur Pathologie des Fleckfiebers. *Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1918, **219**, 96-112. — (107) Hintermann (J.). Ueber das Auftreten von Q Fieber in Kärnten. *Med. Klinik*, 1951, nº 49. — (108) Hirschberg (N.). Ueber die Erkrankungen des Nervensystems bei Fleckfieber. *Deutsche Med. Wchschr.*, 1923, **49**, 817-820. — (109) Hirt et Bauer. Beobachtungen bei gehäuften Grippe-Bronchopneumonien, die bei deutschen Truppenteilen in Serbien auftraten. *Der deut. Militärarzt*, 1941, **6**, 628-630. — (110) Hoenig (W.) et Mohr (W.). Zur Dauer des Wolhynischen Fiebers. *Med. Klinik*, 1954, **49**, 1034-1037.

(111) Holmes (J. M.). Neurological complications in atypical pneumonia, *Brit. Med. J.*, 1947, nº 4492, 218-220. — (112) Ilyina (V. N.) Poletaev (A. S.), Ouchakov (G. K.), Khokhlov (L. K.), Galkina (Z. I.), Salyaev (V. N.) et Solartchouk (A. A.). La clinique et psychopathologie de la fièvre Q. *Sh. Nevropat. i Psichiatr.*, 1959, **59**, 295-303. — (113) Jadin (J.). Le traitement des néo-rickettsioses. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, **51**, 742-752. — (114) Jadin (J.). Aspects actuels des rickettsioses au Congo et au Ruanda-Urundi. *Path. Microbiol.* Basel, 1961, **24**, suppl., 112-121. — (115) Jadin (J.). Maladies rickettsiennes et sclérose en plaques. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1962, **42**, 321-345. — (116) Jadin (J.), Giroud (P.) et Van Wymeersch (H.). Néo-rickettsies isolées à partir d'un cas de leuco-encéphalite sclérosante subaiguë. *Ibid.*, 1958, **38**, 189-194. — (117) Kroll (M.). Flecktyphus des Zentralnervensystems. *Handb. f. Neurol.*, Springer Verlag Berlin, 1935, t. XII. — (118) Larribaud (J.), Chevrel (M.), Colonna (P.), Pidoux (A.), Renouf (P.), Roux (J.) et Lefebvre (R. Y.). Contribution à l'étude des formes neurologiques primitives des rickettsioses, à propos de trois observations. *Presse Méd.*, 1962, **70**, 527-530. — (119) Lass (R.). Q Fieber in Oesterreich. *Wiener klin. Wchschr.*, 1952, **64**, 159-162. — (120) Laverdant (C.) et Bensimon (A.). Aspects cliniques, étiologiques et épidémiologiques des

©Soc.pathol.
exo

méningites lymphocytaires aiguës observées dans l'Ouest constantinois pendant l'été 1959. *C. R. Soc. Méd. Milit. Fr.*, 1960, **54**, 143-150.

(121) Le Gac (P.). Le problème histophysiopathologique de la sclérose en plaques. *C. R. Acad. Sc.*, 1960, **250**, 2299-2300. — (122) Le Gac (P.). Le traitement de la sclérose en plaques d'origine rickettsienne ou néo-rickettsienne. *Ibid.*, 2474-2476. — (123) Le Gac (P.). Nouvelles données sur la sclérose en plaques. *J. Méd. Bordeaux*, 1960, **137**, 346-359. — (124) Le Gac (P.). Le traitement de la sclérose en plaques d'origine rickettsienne et néo-rickettsienne. *Ibid.*, 577-590. — (125) Le Gac (P.). Importance du diagnostic précoce de la sclérose en plaques d'origine rickettsienne. *C. R. Acad. Sc.*, 1962, **254**, 1699-1700. — (126) Le Gac (P.). Giroud (P.) et Dumas (N.). Sur une étiologie rickettsienne et néorickettsienne possible de la sclérose en plaques. *Ibid.*, 1960, **250**, 1937-1938. — (127) Lelong (M.), Satgé (P.), Habib (E.), Sebouk (S.) et Willard (J. J.). Deux cas de maladie de Derrick et Burnet chez l'enfant. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1955, **71**, 465-471. — (128) Lemke (R.). Ueber Spätschäden nach Fleckfieber. *Med. Klinik*, 1944, **40**, 469-470. — (129) Leng-Levy (J.), David-Chausse (J.), Serres (A.) et Biessy (R.). Deux cas de forme méningée de fièvre Q observés dans le Sud-Ouest. *J. Méd. Bordeaux*, 1958, **135**, 591-596. — (130) Liebermann (T. von). Ueber die Behandlung des Flecktyphus mit der Lumbalpunktion. *Munchn. Med. Wchschr.*, 1916, **63**, 657-659.

(131) Lods (J. C.) et Darbon (A.). Deuxième épidémie de fièvre Q observée à Batna. *Presse Méd.*, 1957, **65**, 1833-1835. — (132) Lôo (P.) et Menier (J.). Les rickettsies et néorickettsies en neuropsychiatrie. *Ann. Méd.-psychol.*, 1961, **119** (2), 732-740. — (133) Lôo (P.) et Menier (J.). Psychose intermittente et rickettsioses. *Ibid.*, 1962, **120** (1), 820-824. — (134) Lorando (N.). Les réflexes rotuliens dans le typhus endémique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, **28**, 37-39. — (135) Makinen-Forel (M.). Une épidémie de fièvre Q, infection par *Rickettsia burneti*. Thèse Méd. Genève, 1936, imp., 63 p. — (136) Masbernard (A.). Comitialité focale, seule manifestation clinique révélatrice d'une rickettsiose murine. A propos de deux cas évoluant parallèlement. *Presse Méd.*, 1960, **68**, 1656-1658. — (137) Masbernard (A.), Girard (V.), Jarret (R.) et Augustin (P.). Rickettsioses à formes purement neurologiques, intérêt de la séro-agglutination en pathologie nerveuse. *Ibid.*, 1961, **69**, 1335-1338. — (138) Mattmann (E.) et Pulver (W.). Virologische und serologische Untersuchungen bei akuter Meningitis serosa. *Schw. Med. Wchschr.*, 1960, **90**, 661-663. — (139) Mayer (H.). Beobachtungen zu einer Q Fieber-Schlachthausepidemie in Württemberg. *Deutsche Med. Wchschr.*, 1949, **74**, 1477. — (140) Mazere (J. A.). Les aspects neurologiques du scrub typhus. Contribution à l'étude des névrites typhiques en général. Thèse Méd. Bordeaux, 1951, nº 118, imp., 43 p.

(141) Meldolesi (G.). Ueber das Q Fieber. *Wiener klin. Wchschr.*, 1951, **64**, 5-9. — (142) Melnotte (P.). Les rickettsioses en pathologie métropolitaine (considérations cliniques et épidémiologiques). *Sem. Hôp. Paris*, 1962, **38**, 455-457. — (143) Melnotte (P.) et Foliguet (J. M.). Les rickettsioses. Considérations générales. *Maroc Méd.*, 1961, **40**, 897-903. — (144) Mengus (B.). La fièvre boutonneuse en France en dehors du littoral méditerranéen. Thèse Méd. Nancy, 1956, nº 57, imp., 80 p. — (145) Miletto (G.), Collomb (H.) et Cardaire (G.). L'électroencéphalographie dans les encéphalopathies en milieu tropical. *Méd. Trop.*, 1957, **17**, 370-398. — (146) Minkenhoff (J. E.) et Gipsen (R.). Een laat recidief van vlektyfus. *Ned. Tijdschr. voor Geneesk.*, 1958, **102**, 1852-1854. — (147)

©Soc.pathol.
exo

MOESCHLIN (S.) et KOSZEWSKI (B. J.). Komplikationen des Q Fiebers. *Schw. Med. Wchschr.*, 1950, **80**, 929-931. — (148) MOUTINHO (H.), SERRAO DE MOURA (L.). A propos d'un cas de rétinite septique dans la fièvre boutonneuse. *Presse Méd.*, 1949, **57**, 1017-1019. — (149) MÜLLER (H. K.). Bericht über augenärztliche Befunde bei Fleckfieberkranken. *Der deutsche Militärarzt*, 1943, **8**, 179-182. — (150) NAUCK (E. G.) et WEYER (F.). Laboratoriumsinfektionen bei Q Fieber. *Deutsche Med. Wchschr.*, 1949, **74**, 198-202.

(151) NICOLAU (S. S.) et coll. Etiologie inframicrobiana in domeniul afectiunilor cardiovasculare. *St. si cerc. inframicrobiol.*, 1961, **12**, 525-556 et 1962, **13**, 19-26. — (152) NOAD (K. B.) et HAYMAKER (W.). The neurological features of Tsutsugamuchi Fever. *Brain*, 1953, **76**, 113-131. — (153) NOLDEN (J.). Eine Q Fieber Epidemie in der NW-Eifel. *Deutsche Med. Wchschr.*, 1954, **79**, 1743-1745. — (154) NOURY (M.), OGER (G.) et BOUCHEL. Trois observations de choriorétinite évoluant chez des Marocains. Résultats sérologiques et thérapeutiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1957, **50**, 95-97. — (155) PAPEZ (J. W.) et BATEMAN (J. F.). Destruction of nerve cells by rickettsial organisms of tsutsugamuchi fever. *Arch. Neurol. and Psych.*, 1954, **61**, 545-557. — (156) PAULIAN (D. E.). Manifestations nerveuses du typhus exanthématique. *Rev. Neurol.*, 1919, **35**, 650-653. — (157) PERROUTY (P.) et MOLLARET (L.). Accident vasculaire cérébral et fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Ibid.*, 1959, **101**, 193-197. — (158) PERROUTY (P.), MORIN (G.) et MOLLARET (L.). Complications méningomyélitiques d'une fièvre boutonneuse. *Presse Méd.*, 1958, **66**, 262-263. — (159) PETERSON (J. C.), OVERALL (J. C.) et SHARIRO (J. L.). Rickettsial diseases of childhood. *J. of Ped.*, 1947, **30**, 495-528. — (160) PIERROU (M.), MIMOUNE (G.) et VASTEL (G.). Une importante épidémie de fièvre Q à Batna. *Presse Méd.*, 1956, **64**, 471-473.

(161) POINSO (R.). L'encéphalite boutonneuse. *Ibid.*, 1939, **47**, 1159-1161. — (162) POINSO (R.) et BATTESTI (P.). Hémiplégie par encéphalite au décours d'une fièvre boutonneuse. *Bull. Soc. Péd. Paris*, 1939, **37**, 96-104. — (163) PORTE (L.) et CAPPONI (M.). Syndrome encéphalitique chez un enfant présentant au décours de sa maladie une réaction positive vis-à-vis de *Rickettsia burneti*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, **47**, 480-482. — (164) POURPRE (H.), FONTAN (P.), MASBERNARD (A.) et SAVELLI (A.). Une complication neurochirurgicale inhabituelle des rickettsioses, l'hématome sous-dural chronique. *Rev. Méd. Nancy*, 1960, **85**, 241-249. — (165) RAGIOT (C.) et DELBOVE (P.). Trois cas de manifestations nerveuses au cours des fièvres typho-exanthématiques observées en Cochinchine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, **29**, 839-844. — (166) RAINAUT (J.) et MAZAUD (R.). Incidence possible de l'étiologie rickettsienne dans la genèse de certains syndromes extrapyramidaux. *Bull. Méd. de l'A. O. F.*, 1956, **1**, 195-198. — (167) RANDERATH (E.). Pathologisch-anatomische Erfahrungen bei Fleckfiebersektionen. *Der deutsche Militärarzt*, 1943, **8**, 376-380. — (168) REITER (H.). Infektionskinetik und stumme Infektion. *Münchn Med. Wchschr.*, 1959, **101**, 917-921. — (169) ROBBINS (F. C.) et RAGAN (C. A.). Q Fever in the mediterranean area. Report of its occurrence in allied troops. *Amer. J. of Hyg.*, 1946, **44**, 6-71. — (170) ROSENBLUM (M. J.), MASLAND (R. L.) et HARRELL (G. T.). Residual effects of rickettsial disease on the central nervous system. *Arch. of Med.*, 1952, **90**, 444-455.

(171) ROSS (C. A. C.). Rickettsial and viral antibodies in multiple sclerosis. *Brit. Med. J.*, 1962, n° 5291, 1523-1524. — (172) RUPE (C. E.), MARVEL (H. R.), RYAN (R. J.) et QUINN (E. L.). Typhus fever (Brill's

©Soc.pathol.
exo

disease) complicated by diabetes insipidus. *J.A.M.A.*, 1954, **155**, 433-435. — (173) Sayen (J. J.), Pond (H. S.), Forrester (J. S.) et Wood (F. C.). Scrub typhus in Assam and Burma. *Medicine*, 1946, **25**, 155-214. — (174) Scaffidi (V.) et Castorina (S.). I sintomi e le complicanze del sistema nervoso nel tifo exantematico murino. *Rif. Med.*, 1950, **64**, 433-439. — (175) Scarlini (F.). Complicanze neurologiche nelle pneumopatie acute a probabile eziologica virale. *Policlinico*, 1949, **56**, 1067. — (176) Scheller (H.). Krankheitserscheinungen des Nervensystems bei Fleckfieber. *Kl. Wchschr.*, 1943, **22**, 289-295. — (177) Schiff-Wertheimer, Giroud (P.), Schneider (J.) et Grelier (J.). Les méningo-uvéopapillites à *Rickettsia conori* agent de la fièvre boutonneuse. *Bull. Soc. Ophtalm. France*, 1953, **66**, 478-486. — (178) Schmieder (F.). Das Encephalogramm nach Fleckfieber. *Kl. Wchschr.*, 1948, **26**, 14-19. — (179) Schopper (W.). Zur Pathologie des Fleckfiebers, insbesondere zur Frage der Myokardveränderungen und Extremitätengangrän bei Fleckfieber. *Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiol.*, 1943, **310**, 70-84. — (180) Schubothe (H.), Boch (M.) et Wiesmann (E.). Q Fieber in Süd-Baden, ein Beitrag zur Diagnos, Klinik und Epidemiologie der *Rickettsia burneti* Erkrankung. *Kl. Wchschr.*, 1951, **29**, 596-605.

(181) Sedallian (P.), Garin (J. P.) et Gauthier (M.). Les résurgences au cours des rickettsioses. La maladie de Brill et ses équivalents. *J. Méd. Lyon*, 1958, 199-206. — (182) Siegert (R.), Simrock (W.) et Ströter (U.). Ueber einen epidemischen Ausbruch von Q Fieber in einem Krankenhaus. *Z. Tropenmed.*, 1950, **2**, 1-40. — (183) Simrock (W.) et Siegert (R.). Zwei seltene Verlaufsformen des Q Fiebers. *D. Arch. f. klin. Med.*, 1951, **198**, 578-587. — (184) Smadel (S. E.). Scrub Typhus. Viral and Rickettsial Infections of Man. Edit. by T. M. Rivers and F. L. Horsfall, J. B. Lippincott Co., 1959. — (185) Sohier (J.) et Buissière (J. et J.). Méningites et méningo-encéphalites à virus observées en France. *Presse Méd.*, 1954, **62**, 1248-1251. — (186) Soulage. Sur deux aspects de déterminations neurologiques de syndromes rickettsiens exanthématiques. *Méd. Trop.*, 1951, **11**, 564-565. — (187) von Stockert. Die neuropathologischen Syndrome des Fleckfiebers. *Der deutsche Militärarzt*, 1943, **8**, 327-330. — (188) Stoker (M. G. P.). Q Fever. Clinical features and laboratory diagnosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, 1954, **48**, 191-196. — (189) Stoker (M. G. P.). Latent infection with viruses and rickettsiae. *Brit. Med. J.*, 1957, n° 5025, 963-968. — (190) Stolzova-Sutorisova (M.), Cervenka (J.), Krizan (V.) et Sivak (T.). Deux cas de maladie de Brill-Zinsser. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1959, **36**, 397-400.

(191) Tasque (P.) et Sejor (M.). Syndrome encéphaloméningé grave dû à une néorickettsie rebelle aux antibiotiques, guérison spectaculaire par cortisone. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 587-589. — (192) Tattersall (R. N.). Tsutsugamuchi fever on the India-Burma border. *Lancet*, 1945, n° 6370, 392-394. — (193) Thiodet (J.) et Fourrier (A.). Fièvre boutonneuse. *Enc. Méd. Chir.*, 1959, 8103 H 30. — (194) Thomas (M. H.) et Berlin (L.). Neurologic sequelae of Rocky Mountain Spotted Fever. *Arch. Neurol. and Psych.*, 1949, **60**, 575-583. — (195) Tip Mam Ieam (S.). Le typhus de broussailles au Cambodge. Thèse Méd. Paris, 1958, n° 696, dact., 84 p. — (196) Toulant (P.) et Larmande (A.). Les lésions du nerf optique au cours du typhus exanthématique et du typhus murin, leur fréquence. *Bull. Acad. Méd.*, 1947, **131**, 334-336. — (197) Traeger (J.), Garin (J. P.), Jarlot (B.) et Bouvier (M.). Un nouveau cas de maladie de Brill chez une Africaine. *Lyon Méd.*, 1960, **92**, 709-717. — (198) Troisier (J.) et Cattan (R.). La fièvre boutonneuse expérimentale. *Presse*

©Soc.pathol.
exo

Méd., 1933, **41**, 2033-2037. — (199) Vesenjak (J.), Palatin (J. S.), Louric (S.), Jamsek (P.) et Vodicka (L.). Epidemija Q-groznice na otoku Uljanu. *Radovi Med. Fakul. Zagrebu*, 1957, **3**, 219-231. — (200) Vidal (J.). Commentaires de vingt-cinq observations inédites de fièvre boutonneuse. Thèse Méd. Montpellier, 1939, nº 42, imp., 80 p.

(201) Vischer (W. A.). Gehäuftes Auftreten von Q Fieber in einer Rekrutenschule. *Schw. Med. Wchschr.*, 1949, **79**, 137-138. — (202) Wegmann (T.). Encephalitis nach Q Fieber. *Ibid.*, 690-692. — (203) Wegmann (T.) et Wyss (S.). Neurologische Manifestationen beim Q Fieber. *Schw. Arch. f. Neurol. u. Psych.*, 1952, **70**, 393-398. — (204) Weil (A.) et Haymaker (W.). The distribution of the pathologic lesions of the central nervous system in scrub typhus (tsutsugamuchi disease). *J. Neuropath. and exp. Neurol.*, 1946, **5**, 271-284. — (205) Wenzel (E.). Symptomatische Psychose als Fleckfieberrezidiv. *Psychol., Neurol. u. Psychiatr.*, Leipzig, 1960, **12**, 154-157. — (206) Whittick (J. W.). Necropsy findings in a case of Q Fever in Britain. *Brit. Med. J.*, 1950, nº 4660, 979-980. — (207) Wolbach (S. B.). Rickettsiae and Rickettsial diseases of Man. *Arch. of Path.*, 1950, **50**, 612-622. — (208) Wyss (S.). Die Beteiligung des Nervensystems beim Q Fieber. Inaug. Diss. Zürich, 1952, imp., 44 p. — (209) Zeh (W.). Ueber Spätschäden nach Fleckfieberencephalitis, ein kasuistischer Beitrag zur Frage der Anfallserscheinungen, Dämmerzustände und psychischen Defektbildungen. *Der Nervenarzt*, 1951, **22**, 386-391. — (210) Zwingelstein (J.), Laurent (J. M.) et Plas (R.). A propos des manifestations neuropsychiatriques du typhus. *Méd. Trop.*, 1960, **20**, 497-500.

Discussion.

M. Schneider. — Nous avons écouté avec la plus grande attention l'excellent rapport de M. Masbernard. Nous pensons, comme lui, que les rickettsioses peuvent, dans certains cas, être considérées comme responsables d'atteintes neurologiques, mais nous tenons, cependant, à remarquer qu'il n'est pas toujours facile d'affirmer avec certitude que les symptômes neurologiques observés chez un malade — même s'il a eu une rickettsiose — sont bien dus à cette maladie.

N'oublions pas que nous sommes ici à la Société de Pathologie Exotique et que nous avons à envisager principalement des problèmes qui se présentent dans des régions tropicales où, parmi les causes multiples de maladies neurologiques, on ne peut négliger, à côté de la trypanosomiase africaine — cause majeure mais géographiquement très limitée — le rôle des virus et tout particulièrement des virus dits « arbo » (transmis par les arthropodes) dont on connaît la grande diffusion et le neurotropisme, aussi ai-je été surpris de ne pas avoir entendu évoquer ces diagnostics étiologiques au cours de l'exposé que nous venons d'écouter.

Si je me permets d'attirer l'attention de l'auditoire sur cette question, c'est que le problème diagnostique est souvent extrêmement

©Soc.pathol.
exo

difficile et, pour illustrer ce fait, je rapporterai en quelques mots, une observation récente :

M. Pey... Daniel, âgé de 28 ans, m'est adressé, le 16 janvier 1963, par son médecin, pour une maladie caractérisée par trois accès fébriles ; son histoire est la suivante :

Il a séjourné au Congo de janvier à septembre 1962, puis il est rentré en France.

Le dernier accès fébrile date du 3 janvier 1963 : il était dû au paludisme *(P. falciparum)*, ce qui a été confirmé par l'examen parasitologique du sang. Cet accident fébrile a parfaitement réagi au traitement antipaludique et s'explique fort bien lorsque l'on sait que ce malade avait arrêté toute prophylaxie médicamenteuse depuis le début de septembre 1962, date à laquelle il avait quitté le Congo pour revenir en France.

Par contre, l'histoire clinique des deux accès précédents est fort instructive. On apprend, en effet, qu'en mars 1962, ce malade a eu un épisode fébrile dont les caractères cliniques évoquent, d'emblée, le diagnostic d'une rickettsiose du groupe pourprée-boutonneuse ; on retrouve, en effet, à l'interrogatoire, non seulement la notion de piqûre de tique, mais aussi celle d'une porte d'entrée (tache noire) dont nous pouvons voir la cicatrice.

Le tableau clinique : céphalée, éruption, est très caractéristique. Il faut souligner, par ailleurs, que ce cas a été isolé : aucun des compagnons de M. Pey... n'a été malade en même temps que lui ; cette notion est aussi dans la note de ces rickettsioses.

Le deuxième épisode fébrile survint quatre mois plus tard, en juillet 1962, et, à ce moment, le tableau clinique est celui d'une grippe : fièvre élevée, frissons, céphalée, sueurs, arthralgies intenses et multiples, troubles digestifs, puis, après trois jours de fièvre, apyrexie et, lors d'une petite reprise fébrile, éruption qui, d'après la description paraît avoir été un rash scarlatiniforme.

L'histoire de ce deuxième épisode évoque, à coup sûr, le diagnostic de dengue ou d'une maladie apparentée à la dengue. Notre diagnostic rétrospectif est confirmé par une notion épidémiologique importante : toute la collectivité, tant européenne qu'africaine, de la région, a présenté la même maladie, au même moment.

Ainsi donc, nous nous trouvons en présence d'un malade qui, en quelques mois de séjour en Afrique, a présenté deux fois de la fièvre, pour des raisons très différentes (nous mettons volontairement de côté le 3e épisode, observé à son retour en France et dû au paludisme).

Lorsque nous avons eu à donner un avis sur l'état de ce malade,

©Soc.pathol.
exo

nous avons, bien entendu, pratiqué certains examens de laboratoire et nous avons eu la satisfaction de recevoir de l'Institut Pasteur (professeur GIROUD) une réponse *positive* pour la fièvre boutonneuse, laquelle réaction confirmait le diagnostic que nous avions porté pour l'un des épisodes fébriles.

Admettons maintenant que ce malade, que nous avons vu indemne de tout symptôme neurologique, ait présenté une des « localisations neurologiques » auxquelles il a été fait allusion tout à l'heure : aurions-nous eu le droit de dire que cette affection avait précisément pour cause la rickettsiose, alors que nous savons qu'il a été aussi victime d'une maladie virale, dont nous n'avons malheureusement pas pu faire la preuve au laboratoire car, à l'époque où nous avons hospitalisé M. PEY..., il était impossible — ce qui n'est plus le cas actuellement — de faire des examens sérologiques pour les virus « arbo » à Paris ?

Si nous avons rapporté cette observation, c'est pour montrer que, lorsqu'on se trouve en présence d'un individu malade dont le passé pathologique est chargé, le problème du diagnostic étiologique d'une manifestation-séquelle est souvent bien difficile et mérite une attention toute particulière : les rickettsioses sont certainement responsables de manifestations viscérales multiples, mais il ne faut pas leur attribuer des responsabilités illimitées. — M. PANTHIER. — Vous parlez d'antibiothérapie spécifique, alors que ce sont des antibiotiques à large spectre. — M. MASBERNARD. — Il est certain que ce n'est pas une preuve absolue et suffisante en elle-même. — M. FULLER. — N'y a-t-il pas de complications relevant de ce traitement ? — M. MASBERNARD. — En dehors des accidents inhérents à toute antibiothérapie, il n'y aurait à redouter que les phénomènes de réactivation en début du traitement, dont nous avons souligné la valeur diagnostique et qui, dans certains cas délicats, pourraient être prévenus par l'administration simultanée de corticoïdes, sacrifiant ainsi à la sécurité l'argument étiologique éventuellement à en attendre. — M. FULLER. — On peut tuer une souris en 24 heures, par la toxine en inoculant une grande quantité de rickettsies. Y a-t-il une relation neurologique entre la toxine et les rickettsies ? — M. BLANC. — Comment expliquer l'exagération des phénomènes morbides dans les traitements tardifs ? — M. GIROUD. — Nous assistons dans ce cas à un phénomène d'Herxheimer provoqué par le traitement antirickettsien. — M. FULLER. — Aux U. S. A., nous avons l'habitude d'enseigner que les rickettsies sont des maladies aiguës et limitées, or, ici, je viens d'apprendre le contraire.

©Soc.pathol.
exo

RICKETTSIOSES ET SCLÉROSE EN PLAQUES

Par Paul LE GAC et Émile ARQUIÉ

Trois notes présentées à l'Académie des Sciences, en février et mars 1960 (1) (2) (3) par le professeur Tréfouël, directeur de l'Institut Pasteur de Paris, résument nos recherches sur l'étiologie rickettsienne et néo-rickettsienne de la sclérose en plaques, développées et complétées dans un rapport aux Journées d'Études d'Ostende, 26-27 mai 1962.

Le parasitisme des rickettsies et des néo-rickettsies « sur » et « dans » les tuniques vasculaires provoque, au niveau de celles-ci, des réactions qui font obstacle au transit circulatoire et perturbent la nutrition du tissu nerveux intéressé. Cette perturbation de l'apport des éléments majeurs (oxygène, glucose) et de l'élimination de l'acide carbonique, réalise l'*anoxie cellulaire* qui réduit les tissus à l'état de vie ralentie. L'*anoxie* constitue le processus de base de la sclérose en plaques et tous les agents susceptibles de la réaliser, en représentent des possibilités étiologiques. Parmi celles-ci la place des rickettsies et des néo-rickettsies est prépondérante. La mise en évidence d'anticorps, vis-à-vis de ces agents pathogènes, dans le sérum de malades atteints de sclérose en plaques, en apporte la confirmation.

Ces recherches pratiquées à l'aide de la technique de micro-agglutination de P. Giroud nous ont permis de constater que sur 52 sérums examinés :

10 réactions se sont montrées positives vis-à-vis de *R. prowazeki*,
2 réactions se sont montrées positives vis-à-vis de *R. mooseri*,
4 réactions se sont montrées positives vis-à-vis de *R. conori*,
16 réactions se sont montrées positives vis-à-vis de *R. burneti*,
6 réactions se sont montrées positives vis-à-vis de néo-rickettsies.

Nous reportant aux résultats obtenus par J. Jadin qui *confirment les nôtres* (4), nous constatons que sur 374 sérums :

71 réactions se sont montrées positives vis-à-vis de *R. prowazeki*,
43 réactions se sont montrées positives vis-à-vis de *R. mooseri*,
58 réactions se sont montrées positives vis-à-vis de *R. conori*,
58 réactions se sont montrées positives vis-à-vis de *R. burneti*,
91 réactions se sont montrées positives vis-à-vis de néo-rickettsies.

Avec, pour neuf cas, un titre d'agglutination atteignant la dilution 1.280 à 2.560 pour *R. prowazeki* et sept cas atteignant 1.280 à 5.120 pour *R. mooseri* ; de plus, la déviation du complément pratiquée

©Soc.pathol.
exo

pour certains cas, par WEYER à Hambourg, a confirmé le diagnostic.

110 sérums sur 374 se sont montrés négatifs, mais ces résultats, comme les nôtres n'ont pas été contrôlés par la *réaction de neutralisation* qui peut se montrer positive dans des cas où la micro-agglutination reste négative. De plus, n'oublions pas qu'une réaction peut être négative en raison :

1. de l'*insuffisance de la gamme des antigènes*,
2. des *carences* physiologiques s'opposant à la formation d'anticorps,
3. de la *latence* du virus nécessitant une réactivation.

De ce qui précède et de la pratique des malades, il résulte que la fréquence de l'origine rickettsienne de la sclérose en plaques prédomine dans la majorité des cas. Les autres agents infectieux susceptibles d'être en cause sont ceux qui présentent une action pathogène équivalente.

Or les rickettsies et les néo-rickettsies sont nocives par leurs affinités endothéliales et adventitielles, mais aussi et surtout par leurs toxines.

I. — *Affinités :*

a) *Endothéliales.* — L'endothéliotropisme des rickettsies ne soulève plus, actuellement, aucune controverse ; elles partagent ce caractère avec les néo-rickettsies et aussi avec tous les éléments du groupe des Chlamydozoacées ; comme l'ont fait ressortir F. et A. ROGER (5), les corps élémentaires de certains virus visibles (trachome, psittacose, lymphogranulomatose) constituent de véritables équivalents « L » de micro-organismes rickettsiens qui se rapprochent de *R. orientalis*.

Leurs localisations au niveau de l'endothélium peuvent réaliser tous les degrés de l'oblitération vasculaire, depuis l'endothélite jusqu'à la thrombo-angéite oblitérante et se présenter soit sous l'aspect de nodule de Fraenkel, soit sous celui d'artériolite diffuse avec gonflement initial des cellules endothéliales, dans lesquelles WOLBACH et TODD (6) ont pu observer les micro-organismes pathogènes.

b) *Adventitielles.* — Les localisations au niveau de l'adventice sont tout aussi importantes. F. et A. ROGER (7) ont en effet démontré que chez l'animal inoculé avec *R. tsutsugamushi*, la localisation vasculaire initiale n'est pas endothéliale, mais adventitielle. C'est un fait qu'il importe de retenir dans les interprétations pathogéniques, car l'adventice étant en contact direct avec le sympathique périvasculaire, une réaction adventitielle sera génératrice de spasme et l'on sait le rôle décisif du spasme dans l'oblitération vasculaire. Déjà en 1918, MARINESCO avait écrit : « Dans la sclérose en plaques,

©Soc.pathol.
exo

l'adventice des vaisseaux doit servir de voie de transport d'éléments parasitaires. »

II. — *Toxines :*

Leur virulence permet d'envisager toutes les variétés de lésions vasculaires ; leur retentissement sur la circulation est incontestable. S. Griesman et C. Wiesseman (8) ont montré qu'une injection intraveineuse de toxine de *R. mooseri* chez le rat blanc détermine, au niveau des artérioles et des précapillaires, une constriction qui s'intensifie graduellement, jusqu'à la mort.

Les rickettsies et les néo-rickettsies ne sont cependant pas les seuls agents pathogènes responsables de la sclérose en plaques ; lorsqu'on envisage les autres germes infectieux susceptibles de réaliser le processus d'anoxie, on se trouve ramené à l'hypothèse de Pierre Marie (9) : dans son énoncé des maladies infectieuses responsables de la sclérose en plaques, cet éminent neurologue donne la priorité à la fièvre typhoïde (si fréquente à son époque et si souvent compliquée d'atteintes vasculaires), ce qui se trouve confirmé par le fait que le bacille d'Eberth, est une entérobactérie produisant une endotoxine éminemment angéiotrope.

R. Laplane (10) l'a démontré en 1944. Injectant sous l'adventice une faible dose d'endotoxine typhique, il a obtenu les types les plus variés d'endartérite allant de la tuméfaction de l'endothélium à l'endartérite proliférante et à la thrombo-artérite aiguë, lésions résultant de l'irritation du sympathique adventitiel. A. Delaunay et ses collaborateurs (11) ont confirmé par la suite la part prépondérante des troubles circulatoires dans la genèse des lésions endotoxiques.

Ces recherches, auxquelles s'ajoutent celles de Brigdwater et collaborateurs (12) sur l'endotoxine dysentérique, démontrent que tous les germes infectieux produisant des endotoxines sont susceptibles de provoquer des lésions vasculaires conduisant à l'anoxie cellulaire. Le pourcentage des cas de sclérose en plaques qui leur est imputable demeure néanmoins faible.

Tout récemment, John Adams et D. I. Imagowa de Los Angeles ont déterminé le virus rougeoleux « déguisé » (c'est-à-dire dépouillé de protéines et réduit au seul acide nucléique infectieux) qu'ils auraient retrouvé dans un nombre assez élevé de LCR de SEP. Il se trouve également que les affinités vasculotropes de ce virus sont incontestables.

Mais, quel que soit l'agent infectieux, l'action de la toxine domine par ses répercussions vasculaires ; elle est *seule susceptible d'apporter une explication plausible à la rémission.* C'est ainsi que lorsque l'agent pathogène ne possède qu'une vitalité de courte durée, ses toxines

©Soc.pathol.
exo

finissent par s'épuiser et s'il n'y a pas de lésions irréversibles, la rémission s'instaure définitivement. Au contraire, lorsqu'il se conserve très longtemps dans l'organisme (et c'est le cas des rickettsies comme l'a montré EDMOND SERGENT), on assiste à une succession de rémissions et de rechutes, souvent rythmées par le cycle évolutif saisonnier propre à ces éléments, sans jamais atteindre la rémission définitive tant que ces virus latents restent susceptibles de sécréter des toxines à chaque résurgence.

Les rémissions de la sclérose en plaques rickettsienne représentent une des manifestations les plus marquantes des *maladies à prémunition*, caractérisées par la persistance latente du virus, avec résurgences périodiques saisonnières.

La connaissance des propriétés particulières de ces agents pathogènes et de leur rôle dans la pathogénie de la sclérose en plaques nous permet de comprendre avec plus de facilité le tableau clinique de cette affection.

Le syndrome qui, actuellement la représente, magistralement établi par CHARCOT et bien connu de tous, se limite strictement au système nerveux, donnant l'impression que le mystérieux agent pathogène inconnu devait systématiquement respecter le reste de l'organisme.

Or, nous savons qu'en fait, il y a atteinte vasculaire initiale avec localisation élective sur les vaisseaux nourriciers de l'axe cérébro-spinal, mais aussi répercussion obligatoire sur toute l'économie, ne serait-ce que par la diffusion des toxines dans le torrent circulatoire. Il s'agit donc d'une *maladie générale* dans laquelle le *syndrome neurologique* ne représente qu'une partie du tableau clinique, lequel comprend en outre un *syndrome cardio-vasculaire* et un *syndrome d'insuffisance polyglandulaire* (13).

En effet, il est presque constant de rencontrer dans la sclérose en plaques des troubles cardiaques consécutifs à une lésion organique d'origine rickettsienne (endocardite, myocardite, infarctus du myocarde, etc.) ; bien souvent ces troubles organiques cèdent le pas aux troubles fonctionnels d'insuffisance que représentent les myocardies génératrices d'un syndrome hyposphyxique avec refroidissement des extrémités, sensation subjective d'angoisse, de constriction cardiaque, de dyspnée d'effort, voire même d'angine de poitrine ; et troubles de pléthore veineuse caractérisée par céphalées, fatigue, tension douloureuse nocturne des membres inférieurs, etc.

De même, toujours en raison de l'atteinte vasculaire, les carences et insuffisances se retrouvent avec une régularité qui exclut l'hypothèse d'une coexistence fortuite. Rares au cours des premières semaines et même des premiers mois de l'évolution, elles sont l'apanage des cas anciens qui représentent en fait des vascularites chroniques avec foyers pathogènes générateurs de toxines. Ces vascu-

©Soc.pathol.
exo

larites vont à la longue se généraliser et retentir sur le fonctionnement de tous les organes, surtout ceux de riche complexion vasculaire (foie, rein, thyroïde, surrénale, etc.) aboutissant à un déséquilibre total du métabolisme.

On conçoit bien comment, sous l'effet de ces capillarites progressives, les glandes endocrines peuvent dégénérer à bas bruit, entraînant des insuffisances et carences graves avec *réactions allergiques* ou *non*.

Qu'elle se manifeste soit sous la forme d'une simple paraplégie spasmodique, soit sous celle plus complexe d'une atteinte médullo-cérébelleuse avec parfois participation des noyaux centraux, la sclérose en plaques est rarement diagnostiquée à son début et c'est le plus souvent une maladie chronique qui se présente au spécialiste.

L'importance d'un diagnostic précoce ne s'imposait pas lorsque celle-ci demeurait une maladie mystérieuse, incurable, d'origine inconnue. Mais avec la mise en évidence d'une étiologie rickettsienne, la précocité du diagnostic est d'autant plus déterminante que l'agent pathogène en cause est sensible aux antibiotiques à large spectre. Le diagnostic précoce devra envisager, comme signes pathognomoniques, outre les signes oculaires bien connus, d'une part la pâleur temporale de la papille, même en l'absence de tout autre symptôme ; d'autre part les troubles subjectifs de la sensibilité, avec, au premier plan, les paresthésies, qui constituent la symptomatologie habituelle des périodes initiales de la sclérose en plaques, mais qui revêt souvent un caractère protéiforme susceptible de la faire attribuer au *pithiatisme*.

Les cas récents ne représentent alors que des *vascularites aiguës* et les antibiotiques à large spectre en neutralisant le virus encore circulant, permettront une rapide *restitutio ad integrum*, comme nous avons pu l'observer, ainsi que plusieurs de nos confrères.

La sclérose en plaques, manifestation rickettsienne, sévit sous toutes les latitudes avec toutefois une prédominance marquée pour les zones tempérées, les pays d'élevage étant les plus touchés, ce que l'étiologie et l'épidémiologie permettent de bien comprendre.

De toute évidence, elle apparaît en nette progression depuis une quinzaine d'années. L'enquête épidémiologique que nous avons menée à ce sujet nous a permis de relier cette progression à l'institution des congés payés et à la facilité toujours plus grande des moyens de transports : ils suscitent chaque année un véritable exode vers les zones rurales ou étrangères ; les joies du camping, la vie en plein air, l'habitude de plus en plus répandue de boire du lait frais et crémeux, multiplient les contages directs ou indirects avec le bétail réservoir de virus et les mois qui suivent les vacances marquent souvent une recrudescence de la maladie. Les vacances à

©Soc.pathol.
exo

la campagne, à la montagne ou à l'étranger, représentent autant de facteurs jouant un rôle important dans l'extension de la sclérose en plaques. Il y a lieu de retenir également comme origine possible, les distributions quotidiennes de lait dans les écoles car les garanties de stérilisation valables pour les grandes agglomérations, ne le sont plus pour les petites localités, bourgs, villages, hameaux dans lesquels le lait ne devrait désormais être attribué qu'après ébullition (14).

Enfin nous attirons l'attention sur des faits d'une répercussion sociale particulièrement grave, que nous avons d'ailleurs déjà eu l'occasion de signaler (15), à savoir :

1° les cas des donneurs de sang atteints de sclérose en plaques,

2° les cas de sclérose en plaques pouvant être rattachés à une vaccination antivariolique.

Ces faits, rencontrés au cours de nos prospections, nécessiteraient d'attirer l'attention de la Santé Publique pour l'élimination, comme donneur de sang, de tout sujet atteint de sclérose en plaques ; et aussi pour le contrôle rickettsien du bétail servant à la préparation du vaccin antivariolique.

Comme nous le constatons au cours de ces Journées d'Information, le domaine des rickettsioses est immense ; leurs agents pathogènes si peu connus, si mal connus, sont dans la pratique courante, entourés de mystère pour le plus grand nombre qui, n'arrivant pas à les situer pathogéniquement ne comprennent ni le traitement qu'ils nécessitent, ni les réactions qu'ils entraînent. Nous ne sommes certes pas les premiers à avoir utilisé les antibiotiques à large spectre dans la sclérose en plaques mais nous sommes les premiers à avoir su *exactement* pourquoi nous les prescrivions, à avoir réalisé qu'elles devaient en être les réactions en fonction de la physiopathogénie vasculaire, ce qui nous a permis de poursuivre *utilement* l'antibiothérapie au moment où nos prédécesseurs jugeaient prudent de s'arrêter.

Nous terminons en soulignant que le recul du temps, ayant confirmé les premiers résultats auxquels sont venus s'ajouter ceux d'un certain nombre de confrères tant français qu'étrangers, l'origine rickettsienne de la sclérose en plaques et son traitement, permettent, désormais, espoir et confiance.

Bibliographie

(1) Le Gac (P.) et coll. — *C. R. Acad. Sc.*, 1960, **250**, 1937.
(2) Le Gac (P.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1960, **250**, 2299.
(3) Le Gac (P.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1960, **250**, 2474.
(4) Jadin (J.). — *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1962, **42**, 321.
(5) Roger (F. et A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, **51**, 891.

©Soc.pathol.
exo

(6) Wolbach (S.) et Todd (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1920, 153.
(7) Roger (F. et A.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1958, 521.
(8) Griesman (S.) et Wisseman (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, **51**, 752.
(9) Pierre Marie. — *Progrès médical*, 1884.
(10) Laplane (R.). — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1944, 134.
(11) Delaunay (A.) et coll. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1947, 556.
(12) Brigdwater et coll. — *Brit. J. Exptl. Path.*, 1955, 447.
(13) Le Gac (P.). — Rapp. Jour. Étud. Mariakerke, Ostende, 1962, 9.
(14) Le Gac (P.). — *Journ. Méd. Bordeaux*, 1960, **137**, 12.
(15) Le Gac (P.). — Patientforeningen of Scleroseamte, Copenhague, mars 1962.

Discussion.

— M. Masbernard. — La corticothérapie a-t-elle été associée au traitement antibiotique ? — M. Arquié. — Non, sauf s'il y a indication de corticothérapie.

RAPPORT SUR LES COMPLICATIONS VASCULAIRES DES RICKETTSIOSES CHEZ L'ADULTE JEUNE

Par J. G. BERNARD

Le tropisme des rickettsioses pour les endothéliums vasculaires est un fait depuis longtemps prouvé, tant par les données expérimentales que cliniques. Parmi les maladies infectieuses, les rickettsioses sont celles qui entraînent le plus souvent des complications vasculaires. Leur diffusion à tous les territoires de l'organisme est une notion solidement établie.

Par contre, certaines vascularites, survenant en dehors de tout contexe infectieux immédiat et même chez des sujets exempts de tout antécédent rickettsien aigu, évoquent, tant par leur aspect clinique, évolutif qu'anatomopathologique, un processus inflammatoire.

C'est Buerger qui, le premier, supposa une telle étiologie, au syndrome qu'il avait identifié, la thrombo-angéite oblitérante (T. A. O.). Parmi les infections, il suspecta les rickettsioses. Mais c'est Goodman qui entre les deux guerres mondiales essaya de démontrer la réalité de cette hypothèse, s'attachant particulièrement au typhus épidémique.

©Soc.pathol.
exo

Les moyens d'identification dont il disposait n'étaient pas suffisants. D'autre part l'extension abusive donnée par certains au concept de Leo Buerger, du point de vue clinique et la diminution du nombre de cas de T. A. O. dans l'après-guerre, amenèrent le monde médical à mettre en doute, non seulement cette étiologie, mais également l'autonomie de ce syndrome.

Comme après tout brassage de population, la Guerre de 1939-1945, et les conflits localisés qui l'ont suivie, ont provoqué une recrudescence de cette affection. Il semble, d'autre part, que la diffusion de certaines rickettsioses (fièvre Q notamment) soit plus grande.

Enfin, les moyens de laboratoire dont nous disposons sont actuellement plus nombreux et plus fidèles, de mise en œuvre plus facile. Ils ont permis de multiplier les enquêtes sérologiques et d'étendre le domaine des vascularites pour lesquelles une semblable étiologie peut être évoquée.

Notre but sera de définir les aspects cliniques de ces affections et de discuter la valeur des examens de laboratoire qui en permettent l'identification.

Mais nous exposerons également « le compromis pathogénique » qu'il nous semble possible d'établir entre les diverses théories proposées pour expliquer la génèse de ces affections. Cet essai reposera sur l'expérience que nous avons pu acquérir, depuis 15 ans, en observant le milieu militaire français, mais aussi sur les précieux enseignements qu'a bien voulu nous prodiguer notre maître, le docteur Giroud.

I. — Les aspects cliniques

Affections généralisées à tout l'organisme les rickettsioses se caractérisent par la diffusion de leurs manifestations aussi bien neurologiques que viscérales et vasculaires périphériques.

Ces localisations peuvent survenir en dehors de toute atteinte initiale aiguë. Il s'agit alors de vascularites, apparemment primitives qu'il faudra rattacher à cette étiologie particulière.

Groupés selon leur allure évolutive et le moment de leur survenue nous distinguerons trois cadres principaux :

— les vascularites aiguës ;
— les vascularites subaiguës ;
— les vascularites chroniques.

Nous convenons d'emblée qu'une telle schématisation est très artificielle en raison de nombreuses formes de passages. Un schéma n'est jamais qu'une caricature de la vérité.

©Soc.pathol.
exo

a) *Les vascularites aiguës :*

Les complications vasculaires du typhus épidémique ont de tout temps été signalées. Les plus anciennes descriptions cliniques d'une des principales « maladies pestilentielles » rapportent des gangrènes des extrémités, complications tardives de la phase aiguë.

Ces faits sont bien connus et nous les rappellerons brièvement car ils ne posent aucun problème particulier, clinique, étiologique ou thérapeutique.

Leur fréquence est variable selon les épidémies et paraît dépendre de la gravité de la forme clinique et de causes favorisantes : froid, débilitation de l'organisme etc... ou de facteurs individuels.

A vrai dire ces complications ne sont pas particulières au typhus historique. Elles ont été signalées au cours de l'évolution de la fièvre boutonneuse, de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, du typhus murin, du scrub-typhus, de la fièvre Q.

Selon les conclusions de la Commission Américaine du Caire en 1953, les lésions vasculaires et nécrosantes sont plus fréquentes dans la fièvre pourprée, moins marquées dans le typhus murin et rares dans le scrub-typhus. La fièvre Q, la plus bénigne de toutes ces affections, ne comporte que rarement de telles complications aiguës, qui sont alors redoutables (observations de Michon et Larcan, de Rollier, etc.).

L'*aspect clinique* est très variable. Les vascularites surviennent dans la règle à la fin de la période aiguë, mais parfois tardivement dans la convalescence.

La lésion la plus fréquente est l'artérite aiguë des membres à évolution gangréneuse rapide. Elle est parfois suraiguë donnant alors un tableau d'ischémie brutale, mais aussi progressive par apparition de douleurs s'accompagnant de claudication intermittente et réalisant un tableau moins nettement lié aux phénomènes infectieux. Des formes abortives spontanément régressives ont été signalées par Ferrari et Liaras. La gravité de l'atteinte observe tous les degrés.

Ces lésions artérielles ou artériolaires peuvent siéger dans n'importe quel segment vasculaire et être ainsi à l'origine de symptomatologies variables selon le siège. Citons notamment les artérites cérébrales, cause d'hémiplégie ou de troubles de la conscience et les coronarites. Ces dernières sont souvent cliniquement inapparentes, électriquement masquées par les stigmates de myocardite interstitielle. Levine, sur 31 cas de scrub-typhus mortel met en évidence dans 25 cas de lésions de myocardite et pour 9 d'entre eux, une prolifération non obstructive de l'intima des vaisseaux coronaires septaux.

Les *complications veineuses* sont plus fréquentes et souvent plus

©Soc.pathol.
exo

précoces, survenant entre le 10e et 15e jour. Elles se localisent aux membres, mais peuvent s'étendre à la veine cave ou aux veines viscérales (veine porte par exemple : MICHON). Les ophtalmologistes signalent des thromboses de la veine centrale de la rétine ou des choriorétinites.

Leur évolution se fait le plus souvent vers la résolution spontanée. Mais leur récidive locale ou à distance réalisant alors un tableau de thrombo-phlébite migrante a été signalée.

Des *lésions artériolaires* diffuses sont également rapportées. Souvent superficielles, elles se manifestent par des escarres plus ou moins étendues, scrotales, périnéales ou de tout autre territoire. Mais elles peuvent siéger au niveau d'organes creux, rectum, vessie par exemple, aux extrémités, réalisant un tableau d'acropathie mutilante (ROLLIER). Cette atteinte artériolaire diffuse a été rapportée par ALLEN et SPITZ au cours du scrub-typhus.

La *gangrène* est l'aboutissement de ces lésions. Elle survient plus ou moins rapidement selon la gravité du processus. Parcellaire le plus souvent, c'est une gangrène cutanée en plaques, conséquence de la thrombose artériolo-capillaire. Elle est également segmentaire et alors limitée aux extrémités : doigt, avant-pied, loge antéro-externe de la jambe, etc., toujours en rapport avec une thrombose artérielle. L'autopsie montre parfois la totale perméabilité des lumières artérielles, la gangrène dépendant alors de la seule thrombose veineuse.

L'évolution du processus gangréneux, lorsque le malade en surmonte les conséquences générales, se fait vers la limitation avec élimination. Ces mutilations spontanées sont déjà signalées par THUCIDIDE qui, en 431 avant J.-C., décrit la « peste d'Athènes » sous des aspects qui évoquent le typhus historique.

Le point commun de toutes ces lésions est l'*atteinte artériolo-capillaire* diffuse. Cette lésion initiale décrite pour la première fois par FRAENKEL en 1915, a depuis lors été retrouvée par tous les auteurs. Il s'agit d'une nécrose souvent limitée à la seule intima, en secteur ou en plaques, n'intéressant pas toute la circonférence du vaisseau. La lumière du vaisseau, rétrécie par le gonflement de l'intima est parfois obstruée par la desquamation de l'endothélium. Les phénomènes thrombotiques sont secondaires à ces lésions initiales. Très rapidement surviennent, dans la paroi des petites branches artériolaires, des infiltrations lymphoplasmocytaires. De telles modifications sont retrouvées par FRAENKEL au niveau des artérioles cérébrales, cardiaques et hépatiques. Il pense qu'il s'agit d'une réaction spécifique et caractéristique.

WOLBACH, en 1922, donne une description identique, insistant sur la turgescence de l'endothélium vasculaire, dont il fait la réaction

©Soc.pathol.
exo

primaire. Il met en évidence, dans les cellules intimales, un grand nombre de corps cocciformes semblables aux corps rickettsiens observés dans les cellules épithéliales de l'estomac du pou infecté. Ultérieurement se développent les nodules inflammatoires adventiciels, avec infiltrations cellulaires au niveau des tuniques vasculaires, centripètes et atteignant la média en dernier lieu. Il existe, à leur niveau, des corpuscules rickettsimorphes identiques.

Dawidowskie, en 1924, rapporte les mêmes faits anatomiques, rangeant les altérations vasculaires réalisées par le typhus, dans le cadre des *thrombovasculitis obstructiva proliferativa*, à côté de la périartérite noueuse, dont il repousse cependant l'étiologie rickettsienne.

Cet auteur insiste sur la lenteur du processus de guérison de ces altérations vasculaires diffuses, et note l'importance jouée par l'atteinte de l'innervation adventicielle et la désorganisation vasomotrice. Il admet que la *restitutio ad integrum* anatomique se réalise en 3 à 4 mois et pense que le processus de cicatrisation fibreuse est exceptionnel.

Les travaux histo-pathologiques plus récents confirment entièrement ces caractéristiques. Citons ceux d'Abrikosov (1941), de Randerath (1943), de Schopper (1943), de Grubel (1944), de Sayen (scrub-typhus, 1946), de Wolbach (1950, comparaison entre le typhus historique, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et le scrub-typhus) de la Commission Médicale du Caire (1953), etc.

Tous fixent la durée d'évolution de ces lésions de un à quatre mois et, en dehors des ischémies initiales, ne signalent aucun trouble séquellaire. Ils pensent que cette régression pratiquement complète tient à ce que la nécrose massive initiale est rare, les lésions étant surtout exsudatives et prolifératives, permettant une cicatrisation sans sclérose.

Diffusion à tous les organes, atteinte préférentielle des artérioles avec tuméfaction intimale initiale, présence de rickettsies dans les endothéliums vasculaires, extension secondaire à partir de la périphérie des vaisseaux et évolution possible, mais rare vers la thromboartérite oblitérante, tels sont les enseignements que nous apporte l'étude des vascularites aiguës au cours des rickettsioses.

On peut s'étonner de la régression complète de ces lésions hors les conséquences de l'ischémie initiale affirmée par la majorité des auteurs. Du reste, d'autres sont moins optimistes tel Schvejenikov de Saint-Pétersbourg (1920) qui signale, 2 à 6 mois après la maladie, la survenue de nécroses graisseuses sous-cutanées qu'il attribue à une *lymphangitis chronica proliferans*.

Des observations identiques sont faites par Dawydowskie, Herzenberg, Abrikosov, etc. Sur le plan histologique, ces lésions se

©Soc.pathol.
exo

présentent, centrées par un vaisseau thromosé, entourées de tissu conjonctif de cicatrisation parsemé de cellules géantes.

SCHOPPER, qui observe surtout les lésions constatées à l'autopsie de prisonniers russes en 1943, note une évolution plus longue des troubles artériolaires, avec, dans quelques cas, des images d'endartérite thrombosante et de morcellement de la limitante élastique interne. Les thromboses sont plus fréquentes et plus anciennes au niveau des veines où l'on observe parfois une recanalisation. Il attribue l'importance et la gravité de ces lésions vasculaires à la fréquence de gelures antérieures qui auraient agi comme facteur d'appel.

b) *Les vascularites subaiguës.*

Nous entendons par là des syndromes vasculaires d'évolution moins rapide, bien que leur aspect clinique évoque l'existence d'un processus inflammatoire sous-jacent qui sont nettement séparés de la rickettsiose initiale.

Celle-ci la plupart du temps, n'a pas été diagnostiquée, soit que l'épisode infectieux aigu ait été bref (forme pseudo-grippale), soit qu'une thérapeutique antibiotique trop courte l'ait guéri sans « stériliser » l'organisme, soit qu'il se soit agi d'une infection inapparente telle que NICOLLE en a décrit l'existence.

C'est à BUERGER que revint le mérite d'identifier cliniquement, en 1908, l'affection qui porte son nom, dénommée encore thromboangéite oblitérante (T. A. O.).

A vrai dire, nombre de travaux et de publications avaient depuis près de 50 ans, préparé cette individualisation. Citons, celles de LARRIVIÈRE en 1866 et de LAVERAN en 1894, concernant des officiers de moins de 40 ans, ayant longuement séjourné en Afrique et en Extrême-Orient. Les descriptions anatomiques et histo-pathologiques eussent dû avoir dans nos pays le même retentissement que l'observation de WINIWARTER qui, à propos d'un cas, décrivait les lésions de l'*endangeitis obliterans*, ce qui lui vaut de partager la paternité de la « Von Winiwarter-Buergerscher-krankheit » dans les pays germaniques.

C'est en 1914 que BUERGER émet l'hypothèse d'une étiologie infectieuse possible à ce syndrome, dont il réunit plus de 500 cas dans son livre « The circulatory disturbances of the extremities » (W. B. Saunders, Ed., Philadelphie, 1924).

La T. A. O. est essentiellement une affection de l'homme jeune (en dessous de 40 ans) bien que des formes typiques aient été décrites chez des sujets plus âgés.

Parmi ses caractéristiques, il faut mettre en exergue sa diffusion en largeur, à tout le paquet vasculo-nerveux et en hauteur à tout le

©Soc.pathol.
exo

système vasculaire. L'atteinte veineuse est parfois prédominante, précédant même, tout au moins cliniquement, l'atteinte artérielle. Cette dernière est initialement distale, avec atteinte diffuse du système artériolaire.

De ces caractères, la maladie tire son aspect clinique : douleurs et crampes nocturnes précoces, alors que la claudication intermittente est souvent peu marquée et parfois contingente, œdème périphérique, disparition relativement tardive des pouls artériels contrastant avec la survenue précoce de troubles trophiques, conséquences de la souffrance sympathique. La vascularisation de suppléance est pauvre et les gangrènes surviennent rapidement, le plus souvent sur un territoire restreint, avec une tendance à la limitation et à l'élimination spontanée.

Les oscillations sont relativement conservées au stade de début, ou parfois même paradoxalement augmentées. Les épreuves classiques, ou l'exploration par fluorescence montrent un retard global de la circulation dans le membre. La capillaroscopie met en évidence la diminution de la circulation et la pauvreté des anastomoses artério-veineuses précapillaires.

L'artériographie montre, au début, l'absence de thrombose de gros troncs, dont la lumière est rétrécie sur tout le parcours, avec une circulation collatérale toujours faiblement développée.

L'affection débute le plus souvent aux membres inférieurs où elle est rarement symétrique. Mais elle s'associe rapidement avec des atteintes d'autres territoires vasculaires : membres supérieurs, mais aussi viscères (cerveau et myocarde principalement). Un cas d'artérite temporale a été rapproché de ces vascularites par Houel. En fait, à ce stade, l'autopsie, montre une atteinte diffuse comparable à celle des vascularites aiguës post-typhiques.

Histologiquement, Buerger insistait sur l'atteinte initiale de l'intima, suivie très rapidement d'une thrombose extensive, siège à son tour de remaniements et de processus de résorption et d'organisation. Il mettait également l'accent sur l'importance des infiltrats leucocytaires au niveau du thrombus constitués en abcès miliaires, le remaniement inflammatoire de l'adventice, avec atteinte des vasa-vasorum et néovascularisation de la média à partir de la périphérie.

Au niveau de l'aorte, où le processus thrombotique n'est jamais observé, les lésions se limitent à des plaques fibrinoïdes adhérentes à l'intima qui sont progressivement incorporées par recouvrement. Elles présentent un aspect gélatinoïde qui n'est pas sans analogie avec ce que l'on observe à ce niveau dans la syphilis aortique. Certains notent la ressemblance entre l'artériolite initiale de la maladie de Buerger et les artériolites de la phase primo-secondaire de la syphilis (Harbitz).

©Soc.pathol.
exo

Par tous ces caractères, cliniques et étiologiques, la T. A. O. (ou thrombo-angéite des auteurs Lyonnais et Strasbourgeois) se distingue nettement de l'endartérite oblitérante ou prédomine un processus dégénératif avec infiltration rapide de cholestérol, de graisses et de calcaire, sans participation inflammatoire de l'adventice.

Mais il est bien certain qu'existent entre les formes typiques de T. A. O. et l'endartérite oblitérante des formes de passage qui autorisent certains à en nier l'existence. Le tableau clinique typique est relativement rare dans nos régions où sa fréquence varie selon les auteurs, entre 1 et 5 0/0 du total des cas d'artérites. Elle varie également selon les époques (les après-guerres) et les régions.

Les *atteintes veineuses*, plus fréquentes peuvent rester isolées. Cependant, elles peuvent précéder de plusieurs années l'atteinte artérielle à laquelle elles sont associées dans 30 à 40 0/0 des cas.

Il s'agit le plus souvent de lésions limitées mais multiples siégeant aux extrémités, réalisant exceptionnellement le tableau classique de la *phlegmatia alba dolens*. Les cordons veineux superficiels indurés, inflammatoires douloureux, rappellent le tableau clinique de la périphlébite. Leur évolution est souvent régressive sans constitution de varices, mais les récidives surviennent fréquemment, soit locales, soit à distance, évoluant pendant plusieurs mois sous un aspect de phlébite migrante. Michon rapporte un cas de septicémie veineuse subaiguë de type Vaquez.

Les phlébites des gros troncs veineux sont plus rares. Des thrombophlébites splénique et porte ont été rapportées mais semblent exceptionnelles.

A côté de ces deux grands types de lésions s'observent plus rarement des *syndromes artériolo-capillaires* déjà signalés mais mal individualisés, sur lesquels Nicolau vient d'attirer l'attention, en démontrant de façon formelle leur appartenance au cadre des vascularites rickettsiennes.

Survenant chez la femme, le plus souvent, il s'agit de troubles fonctionnels assez mal définis, mais un syndrome migraineux est fréquent. Des troubles généraux avec asthénie rebelle, discrète et poussées thermiques sont également observés. Nicolau signale un « terrain anaphylactoïde » avec des poussées rhumatoïdes fébriles que nous n'avons personnellement pas noté chez deux de nos malades appartenant à ce cadre. Il existe une fragilité vasculaire marquée, caractérisée par des poussées purpuriques, généralement limitées à un territoire cutané. Une de nos malades présentait de faux panaris des extrémités digitales non douloureux, évoluant vers une nécrose très localisée, leur donnant un aspect fusiforme, avec atrophie cutanée. Parfois, une discrète tendance hémorragique, avec épis-

©Soc.pathol.
exo

taxis, métrorragies, etc., est notée. Mais il n'existe aucun trouble de la crase sanguine, ni fragilité capillaire particulière (en dehors des poussées et du territoire cutané intéressé). Les biopsies nous ont montré des lésions histologiques d'endartériolite avec discrète périvascularite sans particularité notable permettant, de rapprocher ce tableau des vascularites des maladies du collagène.

Mais souvent les signes cliniques d'appel revêtent une symptomatologie trompeuse d'autant que l'évolution est moins rapide. Ce sont des plaies torpides parfois associées à des troubles diesthésiques des extrémités, des troubles oculaires, des manifestations emboliques. Il faut toujours attacher alors à la mise en évidence de signes inflammatoires veineux, une grande valeur d'orientation.

c) *Les vascularites chroniques.*

Survenant en dehors de tout épisode aigu, sans antécédents bien nets n'offrant pas de caractère clinique bien caractérisé, ces syndromes posent les problèmes diagnostiques les plus difficiles, d'autant que les données du laboratoire y sont souvent douteuses. Ces lésions, ayant largement dépassé le stade de réversibilité ne répondent pas ou mal à une thérapeutique antibiotique.

En fait, nous rangerons, d'abord dans ce groupe des affections qui sont souvent des complications tardives (ou des extensions) de la maladie de Buerger, le syndrome de Raynaud et les coronarites.

Le *syndrome de Raynaud* survient à la phase évoluée de la T. A. O. vers la fin de la 1re année. Il peut être isolé et alors difficile à reconnaître. Parmi les éléments qui permettent d'évoquer une telle étiologie, notons : le sexe masculin, le déclanchement des crises en dehors du froid, la rapidité de l'évolution vers l'artériolo-nécrose.

La relative fréquence de son association avec le T. A. O. montre l'importance des perturbations du système neuro-végétatif. Elle est le point de passage avec les angéites par irritation sympathique. Le point de départ de l'incitation est ici vasculaire et périphérique.

La *coronarite et l'infarctus du myocarde* compliquent assez fréquemment la maladie de Buerger. Leur survenue est également tardive dans le cadre de cette affection.

L'infarctus, lorsqu'il est isolé, ne présente pas de caractéristiques bien particulières. Citons, cependant, le jeune âge du sujet, la discrétion de la scène douloureuse classique, la fréquence et la rapidité de l'évolution thrombosante, éléments d'orientation bien imprécis.

Certaines artérites à évolution lentement progressive en dehors de tout contexte étiologique chez des sujets d'âge compris entre 35 et 45 ans, se rapprochent cependant de la T. A. O. à laquelle elles empruntent la rapidité évolutive, l'importance et la précocité des troubles trophiques, la diffusion plus ou moins nette à tout le système

©Soc.pathol.
exo

artériel. Cependant, elles ont en commun avec les formes préséniles la succession classique de la claudication puis des crampes et enfin de la gangrène. L'artériographie montre une thrombose des gros troncs avec un faible réseau de suppléance collatérale. L'étude biologique reste imprécise, tant dans le sens d'un processus athéromateux que dans celui d'une rickettsiose. Aucune affection métabolique (diabète, uricémie) n'oriente le diagnostic.

Il est alors difficile de trancher le problème étiologique. L'existence de poussées antérieures, spontanément régressives, parfois associées à des symptômes veineux, la nette positivité des réactions sérologiques la constatation à l'artériographie, en dehors des zones de thrombose, d'un aspect d'endartérite diffuse, feront opter en faveur de cette étiologie. Le tableau évoque en effet celui d'une T. A. O. lentement évolutive. La thrombose de gros troncs dépend dans ces cas de l'extension du processus artériolaire au niveau des vasa-vasorum et aussi de la mise en jeu de mécanismes complexes de pérennisation du processus artéritique dont nous discuterons ultérieurement.

Mais le plus souvent, le doute persiste. Il est bien plus grand lorsque coexiste un tableau artéritique de type présénile, avec sa symptomatologie classique sans signes inflammatoires (en dehors toutefois de poussées évolutives) avec sa progressivité moins rapide et des réactions de micro-agglutination positives, à un taux limite le plus souvent. Les éléments anamnestiques ne mettent pas en évidence de fait particulier à l'étiologie rickettsienne. L'hésitation est alors non seulement légitime mais recommandable : une coïncidence peut expliquer ces faits, sans que l'agression rickettsienne ne joue obligatoirement de rôle dans la constitution de ce syndrome.

Il faut éviter dans ces deux derniers cas, et notamment le dernier, de provoquer une réactivation par antibiothérapie spécifique de courte durée. Ce procédé, si utile dans la T. A. O., risque de réchauffer des lésions « recouvertes » par l'athérome ou de provoquer des complications à distance. C'est ainsi que nous avons observé la survenue d'un infarctus du myocarde sans symptomatologie clinique, chez un sujet de 30 ans (qui avait présenté sa première poussée d'artérite 6 ans auparavant), à la suite d'un traitement de 14 g. de chloromycétine, concordant avec une élévation du taux de micro-agglutination vis-à-vis de *R. prowazeki* de 1/320 à 1/1.280.

d) *En conclusion.*

Les complications vasculaires des rickettsioses présentent peu de caractéristiques cliniques qui permettent de les identifier facilement. Ceci concorde avec ce que nous savons de la diffusion de l'infection rickettsienne au niveau de tous les vaisseaux de l'organisme quels que soient leur type et leur localisation.

©Soc.pathol.
exo

Ce sont les circonstances étiologiques qui constituent le fil directeur le plus sûr. C'est dire qu'il sera d'autant plus facile d'y penser que l'épisode vasculaire se placera plus près de la primo-infection rickettsienne qu'elle ait été cliniquement évidente ou au contraire inapparente. Dans cette deuxième éventualité la notion de séjour en zone d'endémicité prend une valeur certaine mais non exclusive.

En leur absence, c'est sur l'aspect évolutif de l'affection avec ses poussées successives, sur l'allure générale inflammatoire du syndrome, qu'il faut s'appuyer pour « penser » à une telle étiologie. C'est alors que les données du laboratoire prennent toute leur valeur.

II. — La place du laboratoire dans le diagnostic positif des vascularites rickettsiennes

Devant la pauvreté des signes biologiques d'infection (polynucléose, V. S., etc.), il peut sembler abusif d'attribuer aux diverses vascularites que nous venons d'étudier la notion de résurgence rickettsienne. Nous limiterons cette étude aux méthodes de diagnostic des rickettsioses au laboratoire. Nous n'aurons en vue que les éléments de diagnostic positif qui sont :

— les données de la micro-agglutination de Giroud,

— l'observation de corpuscules rickettsimorphes sur frottis d'organes ou coupes histologiques,

— l'isolement de la souche.

a) *La micro-agglutination de* Giroud.

Les conditions de positivité de cette réaction ont été antérieurement discutées. Nous souscrivons à toutes, en insistant notamment sur les précautions supplémentaires à observer chez les sujets récemment vaccinés.

En règle générale, la positivité de ce test est l'indice d'une infection persistante. Cependant, une exploration dynamique doit être pratiquée. La réactivation avec ascension du taux de micro-agglutination au début d'un traitement antibiotique puis sa négativation sont la preuve absolue qu'il ne s'agit pas d'une cicatrice sérologique.

Dans les infections latentes, la négativation est souvent très longue à obtenir. Elle n'est pas une garantie de « stérilisation » de l'organisme. Plusieurs de nos malades ont présenté à la suite, une remontée du taux de micro-agglutination qui n'a cédé qu'à une nouvelle série de traitements antibiotiques.

La positivité de la micro-agglutination de Giroud, dans ces conditions est un indice important de présomption, mais ne peut en aucun cas être la preuve formelle de l'étiologie rickettsienne d'une vascularite.

©Soc.pathol.
exo

Une coïncidence est possible. Il faut donc replacer la réaction de laboratoire dans le cadre clinique présenté par le malade. Ses antécédents personnels comme épidémiologiques (séjour en milieu endémique, exposition à la contamination, etc.), l'allure symptomatique et évolutive de l'affection sont des indices complémentaires. Bien qu'aucun d'entre ces éléments ne constitue, non plus, à lui seul, une preuve formelle, leur conjonction réalisera un faisceau de présomptions d'autant plus important qu'ils sont plus nombreux.

Par ailleurs, la valeur présomptive de la réaction de micro-agglutination est d'autant plus grande qu'elle est observée dans un pays à endémie rickettsienne plus faible. Giroud testant systématiquement 100 malades, du service de Leriche, présentant une artérite athéromateuse, ne met jamais en évidence de micro-agglutinations positives. Debever, Debry et Foliguet, dans la région de Nancy, sur 100 sujets témoins, pris au hasard parmi les donneurs de sang du C. T. S. ne trouvent que 3 micro-agglutinations positives. De ces trois sujets un a eu le typhus il y a deux ans, les deux autres ont séjourné en zone d'endémie 10 et 15 ans auparavant. Par contre, Nicolau et coll., étudiant en Roumanie 74 sujets normaux, constatent que 21 présentent des réactions positives (soit 28 0/0). Dans ces conditions, la valeur de la micro-agglutination est moins grande. Cependant, elle reste statistiquement valable sur le plan étiologique, puisque les taux de positivité varient, dans cette statistique, entre 75 et 92 0/0, dans les divers groupes de vascularite, pour lesquels une telle étiologie est cliniquement suspectée.

Cette réaction garde donc toute sa valeur, à condition que l'on n'essaie pas de « forcer les faits ». Rappelons que isolée, elle est sans aucune valeur, et doit être intégrée avec les divers éléments cliniques.

b) *Les données histologiques.*

La même critique peut leur être adressée. L'examen biopsique ne permet d'apprécier qu'un moment de l'évolution d'une affection qui dure plusieurs années. En outre, l'intrication des stades rend souvent difficile l'analyse des lésions.

L'image initiale semble être l'endothélite avec infiltration œdémateuse de l'intima. Au niveau des petits vaisseaux, cette réaction primaire provoque une thrombose locale et une réaction inflammatoire périvasculaire à cellules rondes. Ainsi se trouve réalisé le nodule décrit par Fraenkel en 1915 et retrouvé depuis lors par tous les auteurs.

Au niveau des gros vaisseaux, par contre, l'atteinte localisée de l'intima va provoquer un dépôt de substance fibrinoïde, qui, selon W. Meyer va progressivement s'incorporer aux fibres de la substance fondamentale pour réaliser cet aspect de nécrose fibrinoïde intimale,

©Soc.pathol.
exo

rappelant la structure des plaques gélatineuses de la syphilis aortique. Pour cet auteur, il s'agit, en fait, d'une « insudation » de fibrine vraie, très différente dans son essence des nécroses observées au cours des artérites dégénératives, mais dont l'image histologique est difficile à différencier.

Par ailleurs, comme dans tout l'organisme, les vasa-vasorum participent au processus inflammatoire et sont à l'origine de la réaction adventicielle, qui va conditionner secondairement l'envahissement de la media par propagation centripète, la limitante élastique interne étant le plus souvent conservée.

Tout ceci permet de comprendre pourquoi, comme l'écrit Gouygou « des processus aussi différents que les artérites, séniles ou juvéniles ou les artérites diabétiques, ne présentent anatomiquement aucune particularité. »

Il n'est donc guère possible d'attendre de cet examen, lorsqu'il est pratiqué suffisamment près du début clinique, que des données sur la diffusion des lésions et leur aspect localement inflammatoire, éléments de présomption et non preuve formelle.

Il est utile, lors de l'examen d'une pièce de biopsie, de rechercher, soit sur des frottis d'organe (par coloration de Giemsa ou de Machiavello) soit sur les coupes elles-mêmes (par coloration de Giemsa) l'existence de corpuscules rickettsimorphes.

Nous avons pu les mettre en évidence à deux reprises, chez nos malades : une fois au niveau de l'endothélium veineux d'une veine histologiquement saine, prélevée chez un malade atteint d'une thrombo-phlébite récidivante, l'autre fois, au niveau de cellules réticulo-histiocytaires, situées dans l'adventice d'une veine thrombosée chez un sujet atteint de maladie de Buerger. L'isolement de la souche, effectué dans ces deux observations, apporta la preuve que les corpuscules observés étaient bien formés par des rickettsies.

Nicolau fait des constatations similaires, également confirmées par l'isolement des souches : « une lésion commune, dans tous les cas que nous avons examinés, a été la présence dans l'adventice et la périadventice, de cellules de type réticulo-histiocytaire, dont le protoplasma renfermait des colonies de corpuscules rickettsimorphes. Des colonies similaires se trouvaient également dans la zone lésée, de même que dans les espaces intercellulaires. »

c) *Isolement de la souche.*

Alors que la preuve de la résurgence rickettsienne a été facilement apportée par l'isolement des rickettsies du sang des malades atteints de typhus de Brill, alors que W. H. Price a pu, en dehors de toute manifestation clinique, isoler deux souches à partir de ganglions lymphatiques de sujets ayant quitté la Russie depuis plus

©Soc.pathol.
exo

de trente ans, et présentant une réaction de déviation de complément positive, cette preuve formelle n'avait pu encore être apportée. En 1956, WORMS écrivait « L'hypothèse avancée, il y a quarante ans déjà par GOODMAN, mérite toujours de retenir l'attention, mais elle demeure encore une hypothèse. »

C'est en 1958 que, pour la première fois, GIROUD isola, du fragment de biopsie veineuse d'un de nos malades atteint de maladie de Buerger typique, une souche de rickettsies. Il réussit, en 1959, à isoler également une néorickettsie Q 18, d'un fragment veineux d'un autre de nos malades atteint de phlébite récidivante.

NICOLAU et ses collaborateurs, en 1961-1962, chez 221 malades étudiés, réussissaient à isoler la souche dans 61 cas, avec identification de 28 d'entre elles. La majorité des souches fut isolée à partir du sang du malade, ce qui pourrait prêter à discussion étant donné l'endémie rickettsienne qui semble persister en Roumanie. Une preuve formelle est apportée dans 4 observations où l'isolement fut effectué en même temps du sang et de fragments d'artères ou de veines prélevés par biopsie ; dans 5 autres observations, avec isolement réussi uniquement à partir de fragments d'artères thrombosées prélevés sur pièce d'amputation ; dans une observation, avec isolement aussi bien à partir du sang que de la majorité des organes prélevés après la mort survenue du fait d'un infarctus du myocarde.

De tels résultats qui confirment les nôtres, apportent la preuve formelle du rôle joué par les rickettsioses dans certaines vascularites. Il est intéressant de noter que les pourcentages d'isolement (par rapport au nombre de cas sérologiquement positifs), les plus élevés, dans ce travail, concernent des affections d'apparition tardive ; syndrome de Raynaud : 46 0/0 ; infarctus du myocarde ou coronarite : 35 0/0, contre 27 0/0 pour les vasculopathies périphériques, classiquement plus proches de la primo-infection rickettsienne.

Les difficultés rencontrées dans cet isolement sont souvent très grandes. GIROUD a montré qu'il existait, au cours de la phase latente de l'infection, un cycle évolutif métacritique des rickettsies : « la morphologie et la physiologie des éléments virulents parasitant un hôte, sont fonction de la combativité de cet hôte, vis-à-vis de ces éléments... ». Dans leur forme de quiescence, la virulence comme l'antigénicité de ces micro-organismes est faible. Plusieurs passages sont nécessaires pour leur restituer leur agressivité initiale.

Cet isolement doit donc être conduit sur plusieurs milieux. GIROUD inocule le produit supposé virulent à la fois dans le sac vitellin d'œufs embryonnés de 7 jours et à un lot de souriceaux anesthésiés, par voie intranasale. La technique de NICOLAU est identique.

Il est souvent nécessaire de réaliser plusieurs passages aveugles

©Soc.pathol.
exo

avant d'obtenir un résultat positif. L'identification est d'abord morphologique par mise en évidence, sur les frottis des milieux biologiques d'isolement, de corpuscules rickettsimorphes, puis sérologique et biologique (inoculation à un animal d'épreuve). Il arrive que certaines souches mineures, restent inadaptables et disparaissent après un début de mise en culture.

Toutes ces recherches ne peuvent être le fait que de laboratoires très spécialisés. Il est nécessaire qu'ils reçoivent les prélèvements dans les moindres délais et autant que possible loin de toute antibiothérapie active (tétracycline ou chloromycétine). Cependant NICOLAU utilise dans la plupart des cas une réactivation avec 4 g. d'un antibiotique du groupe des tétracyclines et prélève le sang pour l'inoculation 7 à 8 jours après.

d) *En conclusion :*

La preuve réclamée par WORMS *(loc. cit.)* est donc largement apportée. L'étiologie rickettsienne de certaines vascularites, dont la thrombose-angéite oblitérante est la plus typique, est désormais établie sans discussion.

Mais il faut se garder de passer du doute extrême à la crédulité la plus totale et ne pas attribuer sans discussion à cette étiologie tous les syndromes que nous avons décrits.

De même, les données de laboratoire doivent être soumises à critique. La positivité de la micro-agglutination de GIROUD n'est pas la preuve du rôle obligatoirement joué par la rickettsiose latente, dont elle traduit généralement l'existence, dans le déterminisme de l'affection vasculaire.

Il serait du reste hasardeux de vouloir faire des vascularites rickettsiennes un groupe à part, dans la pathologie vasculaire. Les facteurs qui interviennent dans la constitution d'un syndrome de ce type sont multiples. Il semble bien qu'au cours de l'évolution se constitue un cercle vicieux pathogène dont l'aboutissement est fonction des modalités réactionnelles du tissu lésé et non du « primum moveus » qui l'a créé.

Au fur et à mesure que l'on s'éloigne du début de l'affection la preuve de l'étiologie infectieuse sera plus difficile à apporter. Ajoutons qu'elle aura moins d'intérêt car la thérapeutique antibiotique y aura de moins en moins de valeur et présentera même un certain danger, du fait d'une réactivation lésionnelle possible.

III. — MÉCANISME PATHOGÉNIQUE

Que l'agression rickettsienne soit responsable d'un certain nombre d'affections vasculaires ne fait donc plus de doute. Mais il faut convenir que les divers mécanismes par lesquels se produit et se

©Soc.pathol.
exo

pérennise la lésion endothéliale initiale, prêtent à discussion : agression directe, résurgence ou processus allergique, sont les hypothèses actuelles, toutes vraisemblables mais dont la preuve expérimentale ne peut être facilement apportée.

Il est, par ailleurs, évident que la maladie ne se résume pas à une agression microbienne ou à un conflit antigène-anticorps. Les modalités réactionnelles, propres au tissu agressé d'une part, à l'individu d'autre part, doivent être prises en considération pour permettre de comprendre le déroulement de ce processus pathologique, qui, rappelons-le, n'est jamais limité à un seul segment artériel, même si la clinique incite à le penser.

a) La *localisation initiale* des rickettsies à l'endothélium vasculaire est un fait connu depuis longtemps et uniformément admis.

Dans la phase aiguë de l'infection rickettsienne, les microorganismes sont présents dans les nodules de Fraenkel au niveau des cellules endothéliales turgescentes qui constituent la lésion primaire. Wolbach en rapporte l'existence dans 31 cas sur 36 prélèvements de peau et retrouve des nodules identiques dans les reins, dans les testicules, les annexes, le cerveau, les surrénales et tous les vaisseaux sanguins : aorte, coronaires, artères et veines viscérales et périphériques. Cet auteur pense que la survenue ultérieure, 5 à 6 jours après, des infiltrations périvasculaires, est probablement liée à la présence de rickettsies.

Il est facile de supposer que la multiplication intracellulaire de ces microorganismes va susciter directement, par l'intervention de systèmes enzymatiques, mais aussi probablement par action toxique, les intenses réactions inflammatoires dont la tuméfaction intimale paraît être le premier terme, les réactions pariétales et périvasculaires, avec éventuellement la thrombose, les stades ultérieurs.

Cette action toxinique directe sur la circulation vasculaire périphérique a été démontrée devant cette même société en 1959 par S. E. Greisman et A. J. Wisseman. Ces auteurs constatent que des extraits de *R. mooseri* provoquent une augmentation de la perméabilité capillaire avec une paralysie du mécanisme humoral vasomoteur très différent de l'action des endotoxines microbiennes et de celle de *S. typhosa* en particulier.

Mais très rapidement, par suite du développement des anticorps réactionnels, cette diffusion va se limiter et les lésions tendre à la résorption ou à la cicatrisation plus ou moins mutilante, selon le stade d'irréversibilité lésionnelle atteint.

Tout ceci est largement prouvé par la fréquence des altérations cardio-vasculaires au cours de la phase aiguë du typhus historique,

©Soc.pathol.
exo

aussi bien lors des épidémies observées au cours de la première guerre mondiale, qu'ultérieurement.

b) A côté des lésions aiguës, la localisation des rickettsies à l'endothélium vasculaire peut n'entraîner aucun symptome.

La *latence* de l'infection rickettsienne a été largement démontrée dans la maladie de Brill. Ce n'est là que le cas particulier d'un fait général dépendant de l'immunité de prémunition existant dans ces affections comme dans le paludisme, la tuberculose, la syphilis, etc. La persistance des rickettsies au niveau des vaisseaux a été largement démontrée depuis peu. Il est donc hors de doute qu'après une latence de plusieurs années, peut survenir, sous l'influence de circonstances qui rompent l'équilibre immunologique de prémunition établi entre les rickettsies infectantes et l'organisme infecté, une résurgence de l'affection, mais du fait même de cette immunité, la diffusion du processus sera moins grande et limitée au système vasculaire.

Il est vraisemblable d'admettre que certaines des vasculopathies que nous venons d'étudier relèvent d'un mécanisme identique à celui de la *résurgence typhique* dont il faut rappeler que la description par Brill est contemporaine dans le temps et dans le lieu (au Mount Sinaï Hospital de New York) de celle de la thrombo-angéite oblitérante par Buerger.

Bien que les ressemblances histologiques soient grandes entre les lésions vasculaires aiguës du typhus et les manifestations artériolaires aiguës des vascularites résurgentes, l'évolution de ces dernières se fait moins souvent vers la résolution complète. Elles connaissent une évolution par poussées, entrecoupées de rémissions incomplètes le plus souvent.

Cette différence amène à introduire dans le cercle vicieux pathogène d'autres mécanismes, parmi lesquels la constitution d'un état d'allergie est un des plus importants.

c) La notion d'*allergie* au cours des rickettsioses a été largement développée. Elle s'établit au cours de la primo-infection, apparaissant tardivement et persistant longtemps.

Elle se traduit par une réactivité cutanée dont l'existence n'est pas obligatoirement l'indice d'une infection évolutive artérielle. Elle est, d'autre part, moins spécifique du fait de réactions croisées entre les divers antigènes rickettsiens.

C'est par le test intradermique réalisé à l'aide d'un antigène formolé que Goodman tenta d'établir l'étiologie rickettsienne de la maladie de Buerger en 1937. Bien que tous ses malades aient présenté des réactions positives alors que les témoins ne réagissaient pas, ses conclusions n'ont pas été retenues par Paolucci qui reprend

©Soc.pathol.
exo

la même enquête ainsi que par la Commission du National Research Council au Caire en 1943-1945.

Certains aspects histologiques des lésions artériolaires rapprochent ces atteintes des vascularites allergiques. Ce groupe est proche parent des maladies du collagène, aux cadres nosologiques encore imprécis. La lésion primordiale en est la nécrose fibrinoïde des tuniques vasculaires, avec turgescence de l'endothélium et infiltration inflammatoire de l'adventice, allant du granulome éosinophilique de la granulomatose de WEGENER à l'infiltrat bigarré et nodulaire de la péri-artérite noueuse, en passant par la réaction épithélioïde de l'artérite temporale et le granulome de la vascularite allergique de CHURG ou des vascularites nécrosantes nodulaires.

La parenté des lésions artériolaires réalisées par le typhus vers le 15, 18e jour de son évolution, avec ce groupe a été évoquée par DAWYDOWSKIE, en 1924. On sait la ressemblance de ces lésions aiguës avec les artériolites de la maladie de BUERGER. Ces rapprochements ont été faits à nouveau par HORING en 1957 et par F. SIGUIER, en 1958.

A cet argument de similitude morphologique, toujours critiquable, vient s'ajouter la similitude clinique de certains syndromes : vascularites artériolaires, avec fragilité vasculaire, qui semblent bien dépendre d'une étiologie rickettsienne ainsi qu'il résulte des travaux de NICOLAU.

Certaines conditions étiologiques évoquent un mécanisme allergique. Nous avons personnellement observé un sujet atteint d'artérite des membres inférieurs, qui a présenté les premiers symptômes cliniques à l'occasion d'une vaccination anti-typhique et une réaction locale et focale discrète à l'occasion d'un test intra-dermique avec le même vaccin. COMTE rapporte un fait semblable avec une injection intra-dermique d'antigène rickettsien tué.

Il est classique de rapprocher dans leur pathogénie les lésions vasculaires allergiques de celles observées expérimentalement par ARTHUS. Des recherches récentes avec des anticorps fluorescents y ont montré la présence de l'antigène sensibilisant dans l'intima des parois vasculaires. L'inflammation qui résulte de ce conflit antigène-anticorps localisé s'accompagne de nécrose fibrinoïde des parois vasculaires, point de départ d'un cycle réactionnel aboutissant à la thrombose hémorragique.

Cependant des réactions d'hypersensibilité aux antigènes bactériens affectent plus souvent le type retardé, tuberculinique, provoquant une réaction granulomateuse, nodulaire, d'apparition moins explosive mais d'évolution plus lente, moins régulièrement régressive, laissant place à une sclérose mutilante.

Par ailleurs, existent des réactions morphologiques proches mais

©Soc.pathol.
exo

où n'intervient pas une étroite spécificité, appartenant au cadre des réactions de SANARELLI-SHWARTZMAN. F. et A. ROGER ont montré expérimentalement que l'antigène rickettsien pouvait être utilisé comme facteur sensibilisant ou déchaînant dans la génèse de ce phénomène. Ils remarquent qu'une cause locale ou générale (humorale ou hormonale) est susceptible de sensibiliser l'organisme, l'antigène rickettsien étant alors déchaînant. Dans ce cas, ils constatent en général une culture seconde de rickettsies à l'endroit même où s'est produit le choc.

Il est donc possible qu'un facteur allergique ou même hétéro-allergique soit en jeu dans la constitution de l'artériolite qui est la lésion initiale et commune à toutes les vascularites allergiques.

Il faut alors admettre que, à partir de la lésion initiale, purement endothéliale, se produit une succession de modifications tissulaires qui aboutissent, après une évolution souvent longue, entrecoupée de rémissions, à la constitution du tableau complet de la thrombo-angéite oblitérante de BUERGER.

Il est difficile d'expliquer par ce seul mécanisme la prédominance de cette affection chez l'homme, alors que les vascularites de type allergique surviennent indifféremment dans les deux sexes. En fait, cette affection obéit là à une règle commune à tous les types d'artérites. D'autres facteurs vaso-moteurs et hormonaux sont donc en jeu, ainsi que des facteurs seconds que nous allons maintenant envisager.

d) Les facteurs vaso-moteurs. — Point n'est besoin d'insister sur l'importance du système nerveux végétatif dans la vaso-motricité des petites artères et des artérioles. Il y a, au niveau des parois de ces vaisseaux, une intrication entre les fibres musculaires et les éléments nerveux qui envoient des expansions dans toutes les tuniques du vaisseau.

LERICHE et ses élèves ont longuement insisté sur l'importance du système sympathique dans la pathologie artérielle : « une artère oblitérée n'est plus une artère, mais un nerf sympathique en conditions anormales ». ROSKAM et ses collaborateurs ont, d'autre part, démontré que l'irritation du sympathique entraîne une réaction hypercoagulante et favorise la thrombose intra-artérielle.

LERICHE pense que, à partir du segment vasculaire lésé et par l'intermédiaire du sympathique caténaire, s'établit une excitation persistante qui diffuse aux autres segments vasculaires, cause de spasmes et de thrombose à distance. Sur cette théorie repose la thérapeutique chirurgicale sympathique des artérites, dont les succès prouvent amplement le bien-fondé.

Mais si c'est là un maillon important de la chaîne pathogène qui conduit de l'irritation intimale à la thrombose et la gangrène, il ne rend pas compte du *primum movens*.

©Soc.pathol.
exo

A vrai dire, les travaux de Reilly et de son école ont largement montré que l'irritation des centres sympathiques ganglionnaires étaient susceptibles de provoquer des perturbations vasculaires artérioloveineuses très proches parentes de celles que nous observons dans les rickettsioses. Mais cette dernière peut aussi bien être primitive que secondaire. Les examens histologiques n'ont jamais montré de lésions directes du sympathique carénaire. Il est plus légitime de penser que l'irritation se fait par voie réflexe, dont le point de départ est l'endothélium vasculaire directement lésé.

e) Les facteurs hormonaux. — De nombreux travaux évoquent le rôle joué par les glandes surrénales dans la constitution des vasculopathies artéritiques.

L'hypersécrétion d'adrénaline et de noradrénaline par la médullosurrénale est une hypothèse proposée par Opel et qui a suscité depuis de nombreux travaux expérimentaux et cliniques. Plus qu'à une hypersécrétion, c'est à un fonctionnement dysharmonique que l'on peut attribuer le rôle joué par cette sécrétion hormonale.

Mais si l'on peut admettre que ce dysfonctionnement dépend de facteurs psychiques ou émotifs (Fontaine, von Eulen), il est possible qu'il soit une réponse à l'excitation recueillie au niveau de l'intima artérielle et transmise par le système sympathique afférent.

Par contre, il est assez fréquent de constater, lors de l'examen histopathologique des surrénales enlevées chez des sujets atteints de thrombo-angiose, des anomalies histologiques de la corticale avec atrophie de la glomérulée, hypertrophie de la fasciculée associées à une vaso-dilatation générale et parfois à de petites infiltrations à cellules rondes.

Ces lésions ont été également décrites au cours de la phase aiguë des rickettsioses et notamment du typhus historique. Elles sont communes à de nombreuses maladies infectieuses (typhoïde notamment), ce qui permet de penser qu'elles sont plus réactionnelles que spécifiques.

Du point de vue physio-pathologique, Selye a démontré la possibilité de créer, chez le rat, des lésions vasculaires identiques à celles de la thrombo-angiose par administration prolongée de désoxycorticostérone associée à un régime hypersalé. L'aldostérone est, de ce point de vue, douée d'une activité beaucoup plus importante. Il semblerait exister du reste, un balancement entre minéralo- et glycocorticoïdes, ces derniers ayant un pouvoir protecteur empêchant expérimentalement la survenue de la hyalinisation des parois.

Mais, pour la cortico-, comme pour la médullo-surrénale, comme pour les interrelations de ces deux glandes entre elles et avec l'ensemble fonctionnel infundibulo-hypophysaire, l'élément déclenchant qui entraîne la viciation de leurs rapports réciproques et leur dys-

©Soc.pathol.
exo

fonctionnement peut tout aussi bien être interoceptif (du fait de l'agression rickettsienne quel que soit son point de départ) qu'extéroceptif.

On ne doit voir, dans ce complexe endocrino-nerveux qu'un relais peut-être utile à la constitution des lésions sous leur forme anatomoclinique évoluée, mais sûrement nécessaire pour en assurer la diffusion.

Rien ne nous prouve que l'élément déclenchant ne soit pas l'agression rickettsienne. Les succès acquis par la chirurgie surrénale et sympathique nous démontrent seulement l'importance de ce chaînon dans la filiation pathogénique. Une fois acquis, le disfonctionnement peut expliquer la pérennisation du trouble que le *primum movens* infectieux n'interdit pas d'envisager comme une maladie de l'adaptation.

f) Les facteurs cortico-organiques. — Nous ne rappellerons pas le détail des conceptions de l'école Russe contemporaine, selon les théories de Pavlov. Cette hypothèse s'appuie sur des travaux expérimentaux (Rothlin et coll., 1954 ; Dell et coll.) et l'existence d'une hyperexcitation corticale chez certains de ces malades (thèse de Bosc, Marseille, 1955).

Il est bien évident que cette composante doit être retenue et Leriche écrivait que « la géographie de la maladie de Buerger était superposée à la géographie des malheurs de l'homme ».

De fait, la majorité des malades, porteurs de ces angéites, que nous observons en France, sont, soit des militaires, soit des sujets que leur profession appelait hors de la métropole. Mais plus qu'au-devant du stress, ils sont allés dans des pays où les rickettsioses sont plus fréquentes et plus répandues que dans le nôtre. Et les travaux de Nicolau, en montrant la fréquence de ces affections en Roumanie, attirent l'attention sur la réalité de l'étiologie rickettsienne, sans signaler l'incidence d'un facteur psycho-somatique général, que le mode de vie de la population de ce pays ne permet pas de suggérer.

g) Les facteurs accessoires. — Certains peuvent être en liaison avec des faits de guerre, ce sont les traumatismes et les refroidissements.

Un certain nombre de nos malades a été directement exposé à un *traumatisme* des membres inférieurs (blast par mine, plaies infectées à évolution torpide, etc.).

Ce sont là des faits occasionnels, le plus souvent sans rapport chronologique avec le début de l'artérite, particuliers au type des malades que nous observons et que l'on ne retrouve pas dans d'autres séries. Ils représentent des facteurs de débilitation locale, point d'appel de la localisation rickettsienne ou provoquent un déséquilibre déclenchant. Les travaux de Ratschow tant cliniques, qu'expérimentaux démontrent ces faits.

©Soc.pathol.
exo

Le *rôle du froid et de l'humidité* appelle les mêmes observations. Il est assez régulièrement signalé par les divers auteurs, Buerger ne le retient pas. Il est curieux de noter qu'en 1915, lors de la retraite de Serbie, Cantacuzene signale la fréquence des complications vasculaires parmi les troupes serbes, alors que Danielopolu n'en relève aucune parmi les troupes roumaines, éprouvées par la même épidémie de typhus. Il est probable qu'interviennent pour expliquer cette différence, non seulement le froid, mais aussi d'autres facteurs : fatigues, privations, agression psychosomatique, etc., particuliers aux troupes en retraite, causes en eux-mêmes de la gravité de la maladie dont dépend, dans les formes aiguës, la complication vasculaire.

Le *tabagisme* a un rôte étiologique déterminant, dans la T. A. O. notamment pour Silbert, Allen, Barker et Hines, ainsi que de nombreux auteurs anglo-saxons. Il est indéniable que la plupart des malades étudiés sont fumeurs. Il est également vrai que la suppression du tabac est un élément hygiéno-diététique important.

Mais la gravité de l'atteinte n'est pas proportionnelle à l'importance du tabagisme. Certains malades ne fument pas du tout. Enfin là n'est pas la raison pour laquelle la femme n'est que rarement atteinte par cette complication.

Des études ont été faites pour préciser l'influence de la nicotine dans le déclenchement de la T. A. O. notamment par Harvaki, Vock, Von Albertini, etc., qui considèrent comme possible l'action déclenchante d'une sensibilisation à ce produit. Mais l'action de la nicotine sur la musculature lisse est bien connue en pharmacologie : l'aggravation et même la pérennisation du spasme vasculaire en sont vraisemblablement la conséquence. Il est difficile d'attribuer à cet alcaloïde un rôle étiologique principal.

Tous ces facteurs interviennent également en rompant l'équilibre immunologique précaire, entre l'organisme et le germe en phase métacritique en faveur de ce dernier.

L'*âge* et le *sexe*, tout au moins en ce qui concerne les atteintes artérielles, interviennent également. On ne peut manquer de remarquer, en étudiant la statistique de Nicolau, que l'âge moyen de ses sujets témoins sérologiquement positifs, est de 25 ans, celui des malades atteints de T. A. O. de 40 ans, de coronarite ou infarctus du myocarde de 45 ans, de maladies de Raynaud de 35 ans. Les différences, valables en raison du nombre de malades observés évoquent l'intervention d'un facteur de « maturation tissulaire » qui permet ou provoque l'extériorisation du processus évolutif. Notons, cependant, que tous nos malades (7 observations) atteints d'un syndrome de Léo Buerger typique, ont moins de 35 ans.

Delanoe, étudiant à Royat 53 observations d'angiopathies

©Soc.pathol.
exo

diverses constate un taux de fréquence de 20,7 0/0 de réactions de micro-agglutination de rickettsies positives et de 41 0/0 si l'on se borne à l'examen des artériopathies juvéniles (moins de 40 ans). Il admet qu'en dehors d'une action directe de ces agents infectieux, l'atteinte vasculaire, soit encore évolutive, soit cicatricielle, peut intervenir comme foyer d'appel d'une artériosclérose ultérieure. Dans certaines de ses observations l'artériographie montre, selon les territoires, des aspects d'artériosclérose et des aspects d'artérite juvénile. Nous avons fait des constatations identiques chez certains de nos malades et pensons que cet élément intervient à son tour pour modifier l'aspect clinique et évolutif de ces affections.

La *transplantation* les favorise également. Ceci les rapproche également du typhus de Brill, qui ne s'observe pratiquement que chez les sujets transplantés. Là également semble intervenir une rupture d'équilibre immunologique favorable à la résurgence.

h) En conclusion. — Maintenant que la preuve de l'étiologie rickettsienne de ces vascularites est apportée, nous avons quelques difficultés à choisir, dans ce faisceau de possibilités, le mécanisme le plus probable.

Il nous semble nécessaire de replacer ces affections dans le cadre de la maladie rickettsienne. Au stade aigu, l'infection est prédominante, les phénomènes d'hypersensibilité et d'immunité de prémunition ne jouant de rôle qu'au fur et à mesure qu'elle s'atténue. C'est au début de la convalescence que se manifestent les phénomènes vasculaires qui dépendent peut-être d'une réaction brutale d'hypersensibilité au niveau d'un lit vasculaire où le germe est largement répandu.

Ultérieurement, il persiste latent, alors que l'immunité de prémunition et l'hypersensibilisation en limitent la diffusion. Qu'un facteur de fragilisation vasculaire intervienne ou que cet équilibre soit rompu en faveur du germe, par une infection intercurrente par exemple, alors se produit, soit du fait d'une résurgence, soit par suite d'une réaction d'hypersensibilité, le trouble de perméabilité intimale qui paraît être le point de départ du processus. Son développement ultérieur et sa pérennisation sont assurés par l'intervention des facteurs neuro-végétatifs et hormonaux, chaînons indispensables d'un véritable cycle pathogène dont l'aboutissement est l'endartérite oblitérante.

Il n'est pas jusqu'au processus athéromateux qui ne puisse alors intervenir, son évolution spontanée étant facilitée par les lésions infectieuses préexistantes, de même qu'il s'intrique avec les lésions spécifiques dans l'évolution de l'aortite spécifique.

Il est bon de se rappeler que l'artère ne peut répondre à des agressions inflammatoires diverses (agent infectieux, réaction antigène-

©Soc.pathol.
exo

anticorps, etc.) que par un petit nombre de réactions élémentaires (Gouygou) qui expliquent le manque de spécificité des lésions observées. L'organisation ultérieure des lésions, avec la thrombose intra-vasculaire, la dégénérescence fibrinoïde, l'atteinte des vasa-vasorum, le spasme, etc., rend difficile une séparation anatomique nette entre artérites aiguës et artérites chroniques, ces dernières n'étant, en fait, que la somme d'une série de poussées aiguës.

IV. — Conclusions

En dehors de quelques tableaux bien particuliers, tels que la thrombo-angéite individualisée par Léo Buerger, il n'est pas de caractère clinique qui permette de suspecter une étiologie rickettsienne.

La survenue d'une vascularite, évoluant par poussées successives à début rapide, diffuse à plusieurs territoires vasculaires, l'association ou la précession de lésions veineuses, chez un sujet adulte jeune, en dehors de tout stigmate d'affection dégénérative ou métabolique doit amener à penser à cette étiologie.

C'est au laboratoire qu'il faudra demander confirmation de cette hypothèse. La micro-agglutination des rickettsies est l'examen sérologique de base. Mais il faut savoir rechercher la preuve qu'il ne s'agit pas de la « cicatrice sérologique » d'une infection ancienne en renouvelant l'examen après réactivation antibiotique et au cours de l'évolution.

Dans la mesure du possible, il est recommandable pour disposer d'observations inattaquables, de recourir à l'examen histologique des pièces de biopsie, d'amputation ou d'autopsie. Plus que la structure lésionnelle de l'artériolite, peu caractéristique en général, et ne représentant qu'un stade bien défini du processus inflammatoire, c'est la mise en évidence de corpuscules rickettsimorphes qui est le point important de cet examen. Ils se situent soit dans l'endothélium, soit dans les macrophages qui parsèment l'infiltrat inflammatoire péri- ou adventiciel.

La seule preuve formelle de cette étiologie est, en fait, l'isolement des souches responsables à partir de fragments vasculaires. Elle fut apportée récemment par Giroud, puis confirmée par Nicolau. La faible vitalité des germes en phase métacritique explique les difficultés rencontrées dans cet isolement, augmentées par l'âge des lésions et la fréquence avec laquelle les sujets ont antérieurement reçu des traitements antibiotiques.

Il faut donc, en l'absence de ces deux derniers éléments, se contenter de signes de présomption. Facile dans les formes aiguës post-infectieuses, relativement aisé dans les formes subaiguës, le diagnostic

©Soc.pathol.
exo

étiologique est pratiquement insoluble dans les vascularites chroniques où les réactions sérologiques sont positives à un taux limite.

En dehors d'éléments anamnestiques précis, tant cliniques qu'étiologiques, il faut dans l'état actuel de nos connaissances être très circonspect. Il est cependant indéniable que, comme la syphilis au niveau de l'aorte, des lésions rickettsiennes vasculaires restées cliniquement latentes peuvent constituer le point d'appel d'un processus lentement évolutif où la superposition de lésions athéromateuses aux lésions initiales infectieuses explique le manque de caractéristiques cliniques comme les insuffisances des données du laboratoire.

Dans ces conditions, la provocation d'une réactivation biologique par traitement d'épreuve est le plus souvent inutile et parfois dangereuse par l'aggravation des lésions anatomiques qu'elle risque d'entraîner.

Il n'y a pas de contre-indication formelle entre l'étiologie rickettsienne, l'allure clinique et les diverses théories pathogéniques proposées. Il faut considérer l'agression microbienne qu'elle soit aiguë ou résurgente qu'elle agisse directement ou par l'intermédiaire d'une hypersensibilisation comme le *primum movens* qui déclenche un enchaînement de réactions. Une fois établi le processus pathologique, celui-ci évolue selon un véritable cercle vicieux pathogène, même si l'élément infectieux disparaît.

Ceci permet de comprendre pourquoi l'antibiothérapie spécifique (par les tétracyclines ou la chloromycétine) ne permet pas, à elle seule d'en suspendre l'évolution. Elle sera d'autant moins active que le stade initial est dépassé. Néanmoins elle garde toujours son utilité lors des poussées évolutives en association avec les autres moyens médicaux et la chirurgie.

En fait, cette thérapeutique devrait être prophylactique. Tout épisode rickettsien aigu doit être traité par des doses d'antibiotiques prolongées et suffisantes pour assurer la guérison complète. Un traitement trop court favorise au contraire la création de refuges microbiens et donc les résurgences ultérieures.

Ce sont les formes frustes, atypiques ou même inapparentes qu'il faudra s'efforcer de dépister. Nous disposons maintenant, avec la réaction de micro-agglutination d'un moyen de diagnostic sérologique facile. Il devrait, pour les sujets séjournant en zone d'endémie, ou en provenant, être un examen de routine, au même titre que l'était autrefois, la sérologie de la syphilis. L'extension actuelle de ces affections, l'existence à côté des rickettsioses d'un groupe voisin, les néo-rickettsioses, doit également inciter les cliniciens à demander cet examen devant un syndrome vasculaire atypique ou dont l'étiologie n'apparaît pas clairement, notamment au cours des vascularites juvéniles.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

Le typhus épidémique, comme les autres rickettsioses, comporte dans ses complications des atteintes vasculaires diverses, de fréquence variable selon le moment et le type de germe.

L'atteinte primitive du système vasculaire, en dehors de toute manifestation infectieuse aiguë fut soupçonnée depuis le début du siècle par Buerger lui-même, lors de l'individualisation clinique de la thrombo-angéite oblitérante. A ce tableau initial de panangéite évolutive furent juxtaposés d'autres tableaux cliniques, parfois associés, mais également isolés : artérites viscérales, coronarites, syndrome de Raynaud, etc.

Des atteintes veineuses : phlébite périphérique, thrombo-phlébites viscérales ont été rapportées. Des syndromes artériolaires ou capillaires, proches voisins, par leur aspect clinique initial, des vascularites allergiques ont été également décrits et reliés à cette étiologie.

Cette diversité clinique, sans dénominateur autre que l'évolution par poussées successives vers la nécrose tissulaire avec gangrène et la diffusion des lésions à tout le système vasculaire, est encore compliquée par la superposition, à ce processus initialement infectieux, de lésions athéromateuses. Elles imposent, à un stade plus avancé, leur mode évolutif propre et masquent les caractères inflammatoires initiaux.

L'unité entre ces divers aspects est faite par le laboratoire qui, par ses constatations histologiques, sérologiques et plus rarement par l'isolement du germe responsable, apporte la preuve de l'étiologie rickettsienne.

Toutes les rickettsioses connues peuvent provoquer semblables lésions vasculaires. Leur fréquence est fonction de la diffusion du germe, à l'époque et dans le pays envisagé. Le typhus historique, autrefois prépondérant, tend à céder cette place à la fièvre Q.

Divers mécanismes physio-pathogéniques semblent en jeu selon le stade de l'affection : agression toxinique à la phase initiale, aiguë, réaction d'hypersensibilisation aux stades ultérieurs. L'immunité de prémunition explique la longue persistance du germe, dont la résurgence peut être favorisée par un facteur étiologique accessoire : affection intercurrente, traumatisme, etc. Les possibilités réactionnelles, propres à l'individu, ainsi que la qualité du terrain réceptif, jouent certainement un rôle dans la constitution du syndrome clinique, comme dans son allure évolutive.

La recherche précoce d'une telle étiologie a une grande importance

©Soc.pathol.
exo

thérapeutique. Les antibiotiques permettent d'améliorer certains de ces malades. Mais ils ne peuvent guérir les lésions déjà constituées ni en empêcher les conséquences ultérieures.

Val-de-Grâce, Paris.

BIBLIOGRAPHIE RESTREINTE
(réduite aux publications récentes)

BERNARD (J. G.), GIROUD (P.) et MASBERNARD (A.). — Artérites juvéniles et rickettsioses. Rapport au 3e Congrès International d'Angéiologie, San Remo, 24-28 septembre 1958. *In* Angéiologie, 1958, Nos 5 et 6, 9 à 16 et 11 à 16.

BERNARD (J. G.), GIROUD (P.), LAABAN (J.) et MASBERNARD (A.). — Une observation de thrombo-angéite oblitérante à *R. prowazeki*. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, **75**, 634.

BERNARD (J. G.), OUGIER (J.), LAVERDANT (CH.) et FOURCADE (J. P.). — L'infarctus du myocarde du jeune adulte. *Arch. des Mal. du Cœur*, 1961, **53**, 8, 890.

BERNARD (J. G.), OUGIER (J.), DUBOUREAU (L. H.) et BENZENOU (A.). — Aspects cliniques et étiologiques des artérites juvéniles. *Arch. des Mal. du Cœur*, 1962, **54**, 926.

BROUET (G.), CHRÉTIEN (J.) et CONSTANS (P.). — Les complications cardiovasculaires des rickettsioses. *France Méd.*, 1962, **25**, 317.

COMTE (H.), OURADOU (J.), MARTIN (L. A.) et DEFRANCE (M.). — Le problème de l'étiologie rickettsienne des artérites juvéniles chroniques. *Sem. des Hôp.*, 1961, **37**, 22, 1330.

DAUPHIN (G.). — Résurgences cardiovasculaires des rickettsioses (revue générale). *Act. card. angeiol. Int.*, 1962, **2**, 4, 325 (importante bibliographie).

DEBEVER (J.), DEBRY (J.) et FOLIGUET (J. M.). — La microagglutination des rickettsies. Étude statistique et critique de 1.500 réactions. *Biol. Méd.*, 1963, **51**, 565.

DELANOE (G.). — Sur le rôle des rickettsioses atypiques ou méconnues dans la pathologie vasculaire. *Arch. des Mal. du Cœur*, 1963, **56**, 205.

GIROUD (P.) et LE GAC (P.). — Le rôle des rickettsies et des néo-rickettsies dans la pathologie vasculaire. *Méd. et Hyg.*, 1959, **17**, 561.

GIROUD (P.). — Les lésions vasculaires des rickettsioses et des néo-rickettsioses. *Maroc Méd.*, 1959, **38**, 570.

GIROUD (P.), BERNARD (J. G.), CHEVAT (H.), MERLEN (J. F.) et PEROT (G. J.). — Thrombophlébite à néo-rickettsies. Isolement de la souche. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, **75**, 634.

GIROUD (P.), BERNARD (J. G.) et MASBERNARD (A.). — Les rickettsioses dans le déterminisme des artérites juvéniles. *Soc. Méd. Mil. Franç.*, 1959, **53**, 43.

HOEL (J.). — Un cas d'artérite temporale d'étiologie rickettsienne vraisemblable. *Bull. Soc. Ophtalmo. France*, 27 mars 1960.

LAVANANT (P.). — Thrombo-angioses juvéniles et infections rickettsiennes. Thèse Marseille, 1961 (importante bibliographie).

MARTIN (M.) et BEZON (A.). — Incidence des Rickettsies en milieu hospitalier militaire. *Marseille Méd.*, 1961, **98**, 4, 293.

©Soc.pathol.
exo

MICHON (P.), GIROUD (P.), LARCAN (A.) et STREIFF (J.). — Thromboses artériolaires avec gangrènes consécutives au cours d'une fièvre Q mortelle. *Presse Méd.*, 1958, **66**, 2031.

MICHON (P.), GIROUD (P.), BERNARD (J. G.), MATHIEU (L.), LARCAN (A.) et HURIET (CL.). — Rickettsioses et affections cardiovasculaires. A propos de 27 observations. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, **75**, 23 (bibliographie).

NICOLAU (S.), SURDAN (D.), SARATEANU (D.), ATHANASIU (P.) et coll. — Étiologie inframicrobienne dans le domaine des affections cardio-vasculaires. Studii si cercetari de inframicrobiologie. I. A. R. P. R., 1961, Anul. XII, 3, 275 ; II. A. R. P. R., 1961, Anul. XII, 4, 525 ; III. A. R. P. R., 1961, Anul. XII, 4, 535 ; IV. A. R. P. R., 1961, Anul. XII, 4, 543 ; V. A. R. P. R., 1961, Anul. XIX, 4, 551.

NICOLAU (S.), SURDAN (D.), SARATEANU (D.), ATHANASIU (P.), ANAGNOSTE (B.), SORODOC (GH.), POPESCU (G.) et coll. — Étude sur l'étiologie inframicrobienne de certaines affections cardiovasculaires : remarques sérologiques, inframicrobiologiques, histologiques et thérapeutiques par l'étude de 277 cas. Société méd. de Bucarest. Séance de mai 1962.

ROLLIER (R.). — Artériolites, thrombophlébites migrantes, gangrènes insulaires bénignes, acropathies mutilantes et rickettsioses et néo-rickettsioses. *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, 1959, **3**, 333.

Discussion.

M. WORMS. — Il y a une hiérarchie des épreuves sur quoi on doit fonder le diagnostic : 1° La clinique. 2° L'agglutination avec courbe des anticorps. 3° Recherche des rickettsies dans le sang circulant ou mieux dans les tissus lésés. Ces règles doivent être présentes à notre esprit, mais surtout dans le cas des infections cardio-vasculaires où l'on peut distinguer 2 groupes tout à fait différents. DONZELOT, KAUFMANN et VERNANT, puis CATAN, WORMS et de nombreux auteurs ont observé des malades à endocardites subaiguës (maladie d'Osler) non précédées de lésions endocardiques et dont l'orifice mitral n'était pas touché, chez lesquels toutes les hémocultures étaient négatives. DONZELOT a trouvé sur 30 de ces malades répondant à ce schéma que huit avaient un dénominateur commun : soit un séjour en déportation, soit un séjour en Afrique du Nord où ils avaient contracté des typhus épidémiques. On a mis en œuvre les diagnostics de typhus en évolution et les diagnostics rétrospectifs. Tous ces malades sauf un, alors que l'atteinte ancienne de typhus était certaine, eurent des réactions de micro-agglutination négatives, seules les réactions d'allergie étaient positives. Ces cas ont été repris par nous et comparés à ceux d'Allemagne et d'Espagne : nous avons surtout des arguments statistiques, car toutes les hémocultures à partir de cas de maladie d'Osler ont été négatives. On peut dire que cette affection s'observe surtout chez des sujets ayant eu un

©Soc.pathol.
exo

typhus ou bien ayant vécu dans des pays à typhus. J'insiste bien sur le fait que nous avons *simplement un rapport statistique* pas davantage, il nous manque la preuve formelle : l'isolement de la souche.

En 1959, dans le *Lancet*, Robson et Marmion ont fait une très belle étude anatomique. C'était des cas de fièvre Q sur des endocardites évolutives et non d'anciens typhiques, où il y aurait résurgence ; là, nous sommes en présence d'épisodes aigus dans les mois précédant la maladie, le temps de latence n'est pas supérieur à 6 ou 8 mois, la confirmation de l'étiologie est donnée par des courbes d'agglutination et, dans 6 cas sur 9 par la mise en évidence de *R. burneti* dans le sang circulant et surtout dans les bases des valvules aortiques et mitrales.

Il faut donc dissocier les cas de fièvre Q où les rickettsies ont été isolées des cas où l'on relève seulement un passage dans des pays à typhus. Il ne faut pas attribuer une origine rickettsienne à toutes ces cardiopathies, mais retenir seulement une présomption. — M. Giroud. — On a parlé des endocardites à hémoculture négative d'origine typhique auquel s'attache le nom du professeur Donzelot et de son école. Je connais d'autant mieux la question que dans cette période déjà lointaine j'avais vu pour ces malades la fréquence des réactions d'agglutination négative avec ma technique de microagglutination, puis devant cette fréquence, j'ai fait effectuer avec ces sérums des recherches d'anticorps neutralisants suivant la technique que j'ai décrite en 1938. Indubitablement, les sérums des malades de M. Donzelot neutralisaient le virus typhique. Il s'agissait d'anciens typhiques.

Nous avons, d'autre part, dans la période de 1950 à 1952, fait deux observations princeps : l'une concernait un lieutenant de l'Armée française qui présentait une lésion cardio-vasculaire évolutive sans avoir jamais présenté de maladie rhumatismale, observation publiée à la *Médicale des Hôpitaux de Paris*, en mars 1950 par M. Baylon. Il nous avait été envoyé pour un typhus possible, il n'est pas douteux que son sérum neutralisait le virus typhique, mais fait beaucoup plus important, il avait une réaction à 1 : 1.280 sur *R. burneti*. Ce sérum a été suivi à plusieurs reprises, le diagnostic de lésions vasculaires dues à *R. burneti* n'était pas douteux. M. Baylon l'a revu huit années après cet épisode fébrile et il avait pu constater à ce moment-là l'absence de troubles à l'auscultation. Ce sujet n'avait reçu que des antibiotiques à large spectre.

D'autre part, une observation extrêmement importante a été faite dans le Service du professeur Decourt qui a été rapportée dans la *Semaine des Hôpitaux* de février 1953. Il s'agissait d'un animalier que nous avons suivi sérologiquement pendant deux années avec

©Soc.pathol.
exo

le docteur GOULON. Il avait été d'abord hospitalisé pour une pneumopathie, puis chez lui s'établit une défaillance cardiaque. Son sérum était passé du 1 : 40 à 1 : 2.560 sur *R. burneti*. Malheureusement, dans ce cas là, la souche ne put être isolée, mais, par contre, nous pûmes constater la contamination d'un de ses voisins de lit qui a présenté une réaction sérologique positive vis-à-vis de *R. burneti*. D'autre part, les chiens qu'il nourrissait avec des abats crus présentaient eux aussi une réaction positive vis-à-vis de *R. burneti*, puis leurs sérums devinrent négatifs. — M. CHARMOT. — Je n'interviendrai que sur l'incidence des rickettsioses dans les vasculopathies chroniques de l'adulte. 1° En Afrique Centrale, malgré l'endémie rickettsienne, les artérites des membres inférieurs, les phlébites et les coronarites, sont exceptionnelles chez l'autochtone. 2° Dans mon Service de l'Hôpital militaire Michel-Lévy : *a)* Sur 14 infarctus du myocarde, les réactions de microagglutination étaient deux fois positives ; or, un malade était diabétique et l'autre athéro-scléreux. *b)* Sur 24 artérites oblitérantes, ces réactions étaient trois fois positives, mais il s'agissait deux fois d'artérite par surcharge avec thrombose des iliaques externe ou primitive. Je pense donc que ces artériopathies relèvent en règle de l'athéro-sclérose et rarement d'une rickettsiose, que le clinicien a toutefois le devoir de rechercher, lorsque l'anamnèse l'y invite. — M. PENSO. — Je voudrais poser trois questions à M. NICOLAU : 1° Les 700 cas positifs de maladie cardio-vasculaire s'étalent sur combien de temps ? 2° Combien y a-t-il eu de cas de fièvre Q dans certaines périodes en Roumanie ? 3° Sur les coupes et les cellules, les granulations présentées ne sont-elles pas des granulations de Mastzellen ? — M. FÉLIX. — J'ai observé des cardiopathies très sévères ; sur trois, une était avec éosinophilie et deux sans, les trois avaient des sérologies très positives avec montée d'anticorps. Donc, il y a sûrement des formes à attribuer aux rickettsies, mais ceci représente trois infarctus sur une trentaine de cas. Nous avons fait de nombreux examens d'athéromes biologiques et il semble qu'il faille donner une part importante à la prédisposition du terrain dont a parlé M. NICOLAU. — M. SCHNEIDER. — Nous venons d'entendre deux fort intéressantes communications au cours desquelles les auteurs ont insisté sur l'importance diagnostique de l'étude répétée, « dynamique », comparative des réactions sérologiques (micro-agglutination des rickettsies) et nous avons entendu aussi l'un des orateurs exprimer des vues très optimistes sur l'action favorable — et pour ainsi dire radicale — de la thérapeutique antibiotique, considérée par lui comme spécifique des rickettsioses.

En prenant la parole dans ce débat, je ne ferai pas état ici de mon expérience des complications vasculaires (artérites ou phlébites) observées au cours de l'évolution fébrile, aiguë, de la maladie, telles

©Soc.pathol.
exo

que j'ai pu les observer en Tunisie, pendant l'année 1942, dans le Service de l'Institut Pasteur à l'Hôpital Ernest-Conseil, mais je rapporterai simplement une observation clinique qui pose des problèmes pratiques auxquels j'aimerais entendre rapporter ici une solution :

M. G... Henri, âgé de 57 ans, est venu me consulter, pour la première fois, le 7 mars 1962, pour un avis thérapeutique ; l'histoire qu'il me raconta ce jour-là est la suivante :

Déporté en Allemagne, au camp de N..., de 1943 à 1945, M. G..., à la fin de cette période, est atteint de typhus exanthématique compliqué de phlébites des deux membres supérieurs. Rapatrié en France il est admis à l'hôpital Broussais, en 1945, porteur d'une paraplégie. Cette affection a régressé en deux mois et le malade a guéri sans séquelles.

En 1950, il présente une crise douloureuse abdominale extrêmement violente, qui évoque le diagnostic de perforation d'ulcère gastrique, mais celui-ci n'est pas confirmé. Cette crise une fois passée, le malade se porte à nouveau très bien.

En 1954, nouvel accident : le malade présente, cette fois-ci, une série d'hémoptysies qui lui font consulter des pneumologues, mais aucune étiquette ne peut être posée sur cette maladie, qui restera mystérieuse et qui guérira, elle aussi, sans laisser de séquelles.

En 1955, sur les conseils d'un médecin, alerté par cette série d'événements évocateurs d'atteintes vasculaires successives peut-être liées à son typhus, on pratique, pour la première fois, un examen sérologique en vue du diagnostic de rickettsiose, mais cet examen, fait à l'Institut Pasteur de Paris, donne un résultat *totalement négatif*.

En 1956, le malade ne présente aucun trouble.

En 1957, il se plaint à nouveau de douleurs gastriques violentes pour lesquelles il est hospitalisé : de nouveaux examens sont pratiqués, qui ne décèlent aucune cause organique.

En 1958, nouvel accident alarmant : à la suite d'une crise diarrhéique, survient une hémorragie intestinale importante de sang rouge, qui ramène le malade à l'hôpital où de nombreuses recherches sont effectuées, lesquelles, une fois de plus, se révèlent infructueuses ; on évoque alors, rétrospectivement la possibilité d'un infarctus mésentérique.

Cet accident guérit, comme les autres, sans séquelles et le malade ne présente plus de troubles jusqu'en 1961, date à laquelle, au début de l'année, il assiste tout à coup à l'installation d'une hémiplégie en deux temps : brachiale, puis crurale. A l'occasion de ce nouvel accident *vasculaire*, un certain nombre d'examens sont effectués, qui ne décèlent rien de précis permettant de faire un diagnostic étiologique.

©Soc.pathol.
exo

En octobre 1961, on reparle de rickettsiose et l'on pratique, à nouveau à l'Institut Pasteur, un examen sérologique, lequel, cette fois-ci, décèle une *agglutination franchement positive* pour *R. prowazeki* (épidémique) au taux de 1/320.

Devant ce résultat, le médecin traitant prescrit un traitement antibiotique comportant la prise de rovamycine (spiramycine) à la dose de 2 g. par jour, pendant deux mois consécutifs.

Ce traitement a coïncidé avec une certaine amélioration des séquelles de l'hémiplégie, lesquelles ont aussi bénéficié de la rééducation entreprise dès le début de l'accident.

Lorsque je vois, pour la première fois, M. G..., le 7 mars 1962, il me dit : « Que dois-je faire ? Y a-t-il une indication à reprendre un traitement antibiotique ? Croyez-vous que la rickettsiose est encore en évolution ? Est-ce que je risque un nouvel accident en l'absence de traitement ? »

Je dois avouer que la question me laisse très perplexe...

Pour essayer d'étayer ma ligne de conduite, je demande un nouvel examen sérologique et un examen anatomo-pathologique, en vue de rechercher la présence possible de rickettsies dans les parois vasculaires :

Le sérodiagnostic, fait le 9 mars 1962 à l'Institut Pasteur, revient *totalement négatif* pour toutes les souches de rickettsies ; le seul élément positif est que le sérum du malade « donne une neutralisation partielle dans la peau du lapin avec la souche épidémique » (P. Giroud, 13 mars 1962).

Quant à la biopsie musculaire, pratiquée le même jour, elle ne permet pas de déceler de rickettsies dans les parois artériolaires (docteur Destombes et docteur Giroud).

Devant la négativité de ces investigations et en l'absence de tout signe clinique nouveau, je préconise l'abstention thérapeutique sous surveillance médicale.

Je revois le malade en juillet 1962 : à ce moment, il se plaint de céphalées et je demande, à l'Institut Pasteur, un nouvel examen sérologique, qui décèle, cette fois, une agglutination franchement positive pour *R. prowazeki* (épidémique) au taux de 1/640, la réaction étant encore faiblement positive au taux de 1/1.280.

Cette constatation, associée à la notion d'une reprise de la céphalée, m'incite à prescrire un nouveau traitement par la rovamycine, qui est administrée à la dose de 2 g. par jour pendant tout le mois d'août 1962.

Le malade revient en septembre : son état est à peu près le même et un nouvel examen sérologique, toujours fait à l'Institut Pasteur (24 septembre 1962) est à nouveau *négatif*.

Si j'ai tenu à rapporter cette observation, c'est qu'elle illustre

©Soc.pathol.
exo

les problèmes pratiques posés au médecin responsable du traitement d'un malade dont les réactions sérologiques, faites dans le *même laboratoire*, avec les *mêmes techniques*, donnent, selon les époques, des résultats aussi *variables* que ceux rapportés ci-dessus.

On pourra, certes, objecter que les variations sérologiques ont pu être expliquées par les traitements : cependant, chez ce malade, qui a eu un typhus authentique en 1945, la sérologie, qui était totalement négative en 1955, est devenue positive, en octobre 1961, en dehors de tout traitement antibiotique...

La négativité des réactions sérologiques de mars 1962 ne peut guère être attribuée au traitement antibiotique terminé en novembre 1961 et l'on s'explique difficilement pourquoi la sérologie est redevenue très positive en juillet 1962.

Dans ce cas particulier, la question à laquelle je demande aux orateurs de bien vouloir répondre est de savoir si, dans l'état actuel de notre observation, ils estiment qu'il y a lieu, ou non, de prescrire un traitement antibiotique à ce malade. Personnellement, je crois que les traitements antibiotiques ne sont pas totalement dépourvus de dangers et je ne vois pas de raison, pour le moment, d'en prendre le risque, si minime, soit-il.

Dans le cas de M. G..., le diagnostic de rickettsiose (typhus épidémique) est certain (tout au moins pour l'année 1945) et le problème est relativement facile, mais quelle serait l'attitude du spécialiste en présence d'un malade qui ne présenterait pas d'antécédents aussi typiques et chez lequel on aurait, à un moment donné, trouvé une réaction sérologique positive ?

Imaginons ce cas (absence d'antécédents caractérisés) pour un malade chez qui l'examen sérologique pratiqué en octobre 1961 aurait montré une séro-agglutination des rickettsies positive pour *R. prowazeki* au taux de 1/320 et admettons que, pour suivre les enseignements donnés, nous ayons attendu quelques mois pour faire un nouvel examen et pour apprécier les variations de la sérologie (ce qu'on a appelé ici, une attitude « dynamique »), nous aurions trouvé, cinq mois plus tard (mars 1962) une sérologie négative. Que fallait-il penser ?

En conclusion, j'ai voulu, par cet exemple, illustrer le fait que, lorsque le médecin se trouve *face à la réalité*, c'est-à-dire en présence d'un individu malade chez lequel il doit faire un diagnostic et prendre une décision thérapeutique, il ne peut se contenter de considérations théoriques, idéologiques et que le problème du diagnostic étiologique des manifestations vasculaires attribuées si facilement aux rickettsioses, est sans doute moins simple que certains veulent bien le laisser entendre ; je serai heureux d'écouter les réponses qui seront faites aux questions posées par cette observation. — M. Renoux.

©Soc.pathol.
exo

— Le comportement des diverses rickettsies est très différent. En Afrique du Nord, lors d'une épidémie de typhus historique, un habitant sur dix a fait la maladie, la plupart ont survécu, cependant le taux d'endocardite n'est pas supérieur à celui d'autres pays. Donc, le typhus épidémique ne serait pas fabriquant d'affections cardio-vasculaires, ce qui contraste avec l'action de la fièvre Q et des néorickettsies, dans les statistiques de M. Nicolau. Il me semble que dans les discussions il serait bon de séparer le groupe typhus du groupe fièvre Q et néorickettsies. — M. Mooser. — Avec des réactions sérologiques, on ne peut faire de diagnostic de rickettsioses dans les affections cardio-vasculaires. Dans des groupes d'Américains, d'origine russe, on a trouvé 31 et même jusqu'à 50 0/0 de sérologies positives sans aucune lésion. A mon avis, les lésions vasculaires se forment pendant l'état aigu de la maladie : le cas présenté par Grist en est l'illustration. — M. Pinto. — Après avoir mis en évidence l'importance des études réalisées en Roumanie, comment M. Nicolau a-t-il pu faire l'interprétation de la sérologie des cas de cardiopathies présentés comme exemples et qui montrent des courbes d'agglutinines contre des antigènes si différents comme ceux de *R. prowazeki* et de *C. burneti*. — M. Giroud. — Certains spécialistes présents s'étonnent de voir des sérums répondre sur deux antigènes. Il s'agit pour nous d'une constatation fréquente. Je vais vous donner un exemple. Nous avions eu à plusieurs reprises le sérum d'un boucher d'Évreux qui fut par la suite hospitalisé dans le Service du professeur René Moreau à l'hôpital Cochin. Il présentait une fièvre ondulante, ce sérum s'avérait négatif sur les brucelles, mais par contre, il réagissait spectaculairement sur *R. burneti* et sur la psittacose. A ce moment-là, nous n'utilisions qu'un antigène pulmonaire de psittacose vraie. Une action thérapeutique avec un antibiotique à large spectre eut raison de son affection. Il s'agissait indubitablement d'un sujet qui avait fait les deux types d'infection. Les infections doubles nous étonnent d'autant moins qu'on peut très facilement les réaliser au point de vue expérimental. M. Mooser m'avait demandé une souche de boutonneuse, je lui ai bien envoyé une souche de boutonneuse sur cobaye, mais aussi une souche de *R. burneti*. On voyait au niveau de l'exsudat vaginal *R. conori* et puis la fièvre repartait, on constatait des adhérences péritonéales et dans la rate on mettait en évidence *R. burneti*. Il s'agissait donc d'affections doubles indubitables. Pour ce qui est des variations des réactions sérologiques chez le même individu au cours des années successives, j'en ai de très nombreuses observations. L'affection en sommeil peut évoluer par poussées locales et provoquer des anticorps que nous pouvons mettre en évidence dans le sang avec une méthode précise. Il nous semble qu'il s'agit

©Soc.pathol.
exo

bien là d'affections inapparentes véritables au cours desquelles on ne peut mettre en évidence facilement que des souches mineures, mais elles sont bien prouvées par les variations même du taux des anticorps. — M. Melnotte. — Je demanderai à M. Nicolau si, dans ces statistiques, il y a des cas d'isolement de souches sur populations rurales ou urbaines. Des isolements ont-ils été tentés dans des groupes témoins ? — M. Nicolau. — Je répondrai tout d'abord à M. Penso : pour les 700 cas positifs, il y en avait en fait 750 positifs ou douteux, ceci pendant au moins 3 ans. Combien de cas de fièvre Q en Roumanie ? Si je compare ce qui se passe pour la fièvre Q avec ce qui s'est passé avec l'hépatite épidémique, actuellement, nous avons des cas sporadiques, mais, probablement, beaucoup de cas inapparents. Les vascularites interviendraient au moment de la clinique, mais où se garde le germe entre deux manifestations ? Combien de cas ? La plupart des cas inapparents peuvent s'élever à environ 40.000, mais séparés sans groupements particuliers. A propos des Mastzellen, nous avons à chaque fois fait la réaction de PAS qui exclut cette possibilité. On m'a parlé aussi de lésions athéromateuses : lors de la grande épidémie qui a sévi en Moldavie, où 50 0/0 de la population était atteinte avec une mortalité de 50 0/0 parmi les malades, nous avons fait des plaques chez les survivants et nous n'avons jamais trouvé d'artériosclérose. — M. Pinto. — Je pense qu'une paraimmunité est possible.

Pourquoi n'observons-nous pas actuellement d'épidémie ? Le germe et le terrain peuvent avoir changé. Les Soviets ont constaté que le virus aphteux A peut se transformer en virus B, de même, on a vu un type de virus grippal se transformer en un autre. Dans le domaine des rickettsies, pourquoi n'y aurait-il pas des souches-types ? — M. Bernard. — Les vasculopathies d'étiologie rickettsienne ne constituent pas un groupe à part dans la pathologie vasculaire. Il ne faut pas, par ailleurs, donner à cette étiologie une importance qu'elle n'a pas et en arriver à une attitude clinique semblable à celle qui était observée vis-à-vis de la syphilis vasculaire, il y a 30 ans.

La thérapeutique anti-infectieuse sera d'autant plus efficace qu'elle sera prescrite près du début du syndrome. Plus tard, elle est inactive sur les lésions déjà constituées, mais utile au moment des poussées. Au stade chronique, elle est plus discutable, du fait des réactivations lésionnelles qu'elle peut entraîner, parallèlement à la réactivation biologique initiale. Sa mise en œuvre demande alors une longue observation et de nombreuses précautions. — M. Melnotte. — Pour conclure, je crois que nous pouvons dire qu'il ne faut pas construire un ensemble cardio-patho-vasculaire rickettsien. Une origine rickettsienne attribuée à de telles affections doit être

©Soc.pathol.
exo

basée en considérant seulement les observations où il y a *isolement*. La sérologie ne peut être une certitude absolue, sauf à la rigueur si l'on a une courbe d'anticorps.

DE LA MALADIE INAPPARENTE OU LATENTE AUX MALADIES ATYPIQUES ET AUX MALADIES CLASSIQUES

Par P. GIROUD, M. CAPPONI et N. DUMAS

Les maladies rickettsiennes classiques sont pour nous bien souvent des maladies du passé ou des affections survenant dans des régions lointaines. Ce sont ces deux raisons qui, bien longtemps, les ont fait ignorer des cliniciens.

On sait que le groupe des deux typhus peut nous venir des pays les plus divers du fait de la rapidité des transports, le bout du monde étant actuellement à 30 heures de Paris. Le typhus à poux était encore, il y a peu d'années, en Afrique du Nord et peut toujours revenir. Le typhus d'origine murine est présent dans tous les ports, il est donc avec nous. Je crois que tout le monde est d'accord à ce sujet.

Les infections du groupe boutonneux si elles n'existent classiquement que dans la zone méditerranéenne, sont présentes dans le monde entier, des Amériques à l'Extrême-Orient et nous n'oublions ni la Sibérie, ni l'Australie.

La « Fièvre inconnue » de DERRICK est comme la fièvre de Malte une maladie mondiale puisqu'on peut la reconnaître du Canada aux Iles Kerguelen à 3.000 km. au sud de Madagascar.

A côté de l'épidémie de 1956 suivie par le docteur BOURLAUD (obs. 16.018-16.220) où 40 personnes sur 100 furent atteintes et que nous avons pu authentifier, nous avons encore ces jours derniers refait comme en 1957 un diagnostic de fièvre Q chez un sujet ayant séjourné deux années aux Kerguelen (obs. 44.632).

On peut aussi parler des fièvres du groupe oriental et comme on vous le dira ici même on peut les rencontrer à Paris.

Quand doit-on les suspecter ?

Si l'on se base sur la symptomatologie classique, il est bien certain que le diagnostic de rickettsiose est rarissime, les antibiotiques et les antiparasitaires assurant une garde suffisante.

Il nous semble cependant que toutes les fois qu'aucun diagnostic étiologique ne peut être posé, tant du côté des bactéries que des

©Soc.pathol.
exo

petits virus, s'il s'agit d'affections réagissant aux antibiotiques à large spectre, on doit penser à la possibilité d'une rickettsiose et ceci sans parti pris. Mais, pour cela il est nécessaire de chercher et de ne s'étonner de rien lorsque la preuve expérimentale nous en est donnée. Nous nous souvenons que, cherchant un jour de 1950 des rickettsioses à Brazzaville, nous étions tombés sur des toxoplasmoses. Vous savez l'importance actuelle de ces éléments en pathologie.

Il ne faut donc présumer de rien et devant tout syndrome fébrile qui ne fait pas sa preuve virale, bactérienne ou parasitaire, penser aux rickettsies. Mais, les maladies classiques ne doivent pas nous retenir.

Chez des hommes ayant vécu des années auparavant dans des pays où florissent les infections rickettsiennes, on doit toujours suspecter ce type d'affections.

Les expérimentateurs du monde entier ont après Hans Zinsser repris la question des résurgences de la fameuse maladie de Brill-Zinsser comme l'appelle Hermann Mooser. Les résurgences vraies dont la maladie première est prouvée ne peuvent être authentifiées que d'une façon exceptionnelle, puisqu'il faudrait démontrer la spécificité de la première atteinte. A ce point de vue là, nous connaissons une observation qui apporte la preuve absolue de la première infection, elle remonte à 1950.

Il s'agissait d'un Espagnol que nous avons suivi avec le professeur Boyer dans un hôpital de Saint-Denis : il faisait devant nous un typhus que nous avons prouvé, mais sa première maladie était aussi indubitable puisque prisonnier des Marocains, il avait vu mourir la moitié de ses compagnons et qu'il avait fait une maladie fébrile grave. Les gardiens n'ont pas été atteints. C'était donc une affection qui donnait l'immunité. Il ne s'agissait certainement pas de récurrente à poux qui peut donner une même mortalité, mais de typhus indubitable.

En 1950, nous pouvions rapporter 13 observations de résurgences ou d'incubation prolongée, depuis nous en avons eu d'autres nombreuses. Nous en avons aussi avec le typhus murin et le groupe boutonneux pourpré.

Nous nous souvenons de celle faite dans le service du professeur Harvier où un jeune Martiniquais, 18 mois après son arrivée en France, faisait une infection de ce groupe caractérisée non seulement par une forte température et une éruption, mais aussi par un syndrome démentiel important au cours duquel il avait tenté de se suicider.

La perfide question des incubations étant éliminée, des symptômes anormaux peuvent être constatés à côté des symptômes classiques, sur lesquels je n'insisterai pas. Au cours d'une épidémie de typhus, on peut voir un sujet présenter un syndrome nerveux avec ou sans

©Soc. pathol. exo

température et un autre sujet présenter un syndrome pulmonaire simulant une véritable pneumonie.

Quatre ouvriers avaient été en contact avec du typhus, deux firent des maladies typiques et furent soignés chez MM. LEMIERRE et LAPORTE, un autre présentait un syndrome nerveux sans fièvre que NOËL FIESSINGER rapporta à un typhus, enfin, le dernier, s'était perdu dans un hôpital parisien et avait été retrouvé par le professeur BOYER. Un diagnostic de pneumonie avait été porté, pneumonie au cours de laquelle la température était redevenue normale au 16e jour. Nous avions eu deux typhus typiques, un syndrome neurologique et un dernier avec culture pulmonaire de rickettsies qui fut prouvée indiscutablement par le taux particulièrement élevé des anticorps de ce sujet.

A côté de ces symptômes anormaux, les lésions cardio-vasculaires. Ce sont des constatations faites à la fin de la deuxième guerre mondiale qui nous ont amenés à étudier sérologiquement, de façon systématique, les sujets jeunes présentant des atteintes cardio-vasculaires. C'était tout d'abord des collègues médecins ayant soigné des typhiques et qui, sans atteinte classique, présentaient des lésions vasculaires. Ou bien celui qui, comme notre observation 5.885, a fait en janvier 1945 un épisode fébrile sans éruption et continue à soigner ses camarades typhiques dans un camp où, chaque jour, 100 personnes meurent de typhus. Il présente en 1952 une vascularite atteignant non seulement l'humérale, mais la radiale et la cubitale provoquant une amiotrophie en même temps qu'une contracture douloureuse dans le territoire de son cubital droit. Le sérum de ce sujet n'agglutine pas les rickettsies, mais neutralise d'une façon parfaite 5 mg. de poumon infecté de virus épidémique.

Nous avions là affaire à des anticorps neutralisants qu'on ne peut nier.

Une observation extrêmement curieuse est celle que nous avait rapportée le professeur BÉNARD. Hospitalisé dans son service de l'Hôtel-Dieu, en 1953, pour une hémiplégie droite, un Polonais de 48 ans (obs. 5.961) était considéré par lui comme une artérite typhique localisée et les contrôles sérologiques confirmèrent 3 fois de suite cette étiologie. D'autre part, son sérum neutralisait le virus typhique.

Dix ans auparavant, il avait fait dans un camp de concentration à Auschwitz 2 semaines de fièvre avec éruption. Et vous connaissez la fréquence du typhus dans ce camp.

Mais ce qui doit surtout retenir notre attention c'est la notion extraordinaire mise en lumière par mon Maître CHARLES NICOLLE et son collaborateur CHARLES LEBAILLY de l'affection inapparente.

Une observation particulièrement importante nous a été rapportée

©Soc.pathol.
exo

par J. G. Bernard. Un militaire de 30 ans ayant parcouru tous les fronts sans maladie fébrile présentait cependant une maladie de Buerger typique. Son sérum examiné à de nombreuses reprises réagissait vis-à-vis du virus épidémique comme s'il venait de faire un typhus typique.

D'un prélèvement vasculaire, on a pu faire des cultures et mettre en évidence des éléments semblables à des rickettsies de type épidémique. Malheureusement, la souche ne put être adaptée de façon définitive.

Cette notion de germes modifiés de type épidémique n'est pas faite pour nous étonner puisque nous avions isolé dans un cas de typhus résurgent une souche typhique dont les passages sur pou, de pou à pou suivant la technique de Weigl, arrivaient à faire disparaître ces éléments et ceci malgré une technique parfaite, puisque nous avions la chance d'avoir à ce moment-là à notre laboratoire M. Rosewicz qui avait travaillé avec R. Weigl. En effet, pendant 7 passages, la souche cultivait bien dans l'intestin, puis les éléments typiques eux-mêmes disparaissaient. Nous assistions à l'extinction de la souche.

Dans le cas du malade de Bernard, dont nous venons de parler, la seule thérapeutique qui donna un résultat fut constituée par les antibiotiques à haute dose.

Au lieu d'un typhus de type épidémique, il peut s'agir d'une souche murine comme le cas que nous avons pu suivre chez notre ami le docteur Lafitte, médecin de l'hôpital Necker. Il s'agissait d'un Algérien qui avait fait toute la campagne d'Italie et qui présentait un spasme vasculaire des deux membres inférieurs. Là aussi, nous avons pu mettre en évidence une souche mineure qui devint inadaptable. Les essais d'isolement furent faits non seulement à partir d'un vaisseau prélevé au niveau de la jambe, mais aussi d'un ganglion sympathique lombaire et d'un ganglion lymphatique.

Cependant, les coupes à congélation ont permis de mettre en évidence des corps suspects colorés en rouge au Macchiavello. Si les passages sur souris par différentes voies des ganglions sympathiques et lymphatiques n'ont pas donné de résultats, on a pu mettre en évidence sur œuf des éléments en points pouvant être des rickettsies, malheureusement la preuve absolue n'en a pas été donnée.

Mais, au lieu d'une thrombo-angéite oblitérante, il peut s'agir d'un spasme vasculaire provoquant des crises d'épilepsie Bravais-jacksonienne. Le premier cas que nous avons étudié se rapportait à un adulte que Mme Schiff-Wertheimer nous avait adressé. Son épilepsie avait commencé à 50 ans sans cause apparente ; on avait éliminé une tumeur cérébrale ou une gomme du cerveau. Il s'agissait d'un sujet qui 10 ans auparavant avait fait un typhus

©Soc.pathol.
exo

murin à Brazzaville, typhus qui n'avait pas été reconnu à ce moment-là ; chez un ancien infecté une lésion vasculaire cérébrale avait évolué à bas bruit.

Voici encore deux sujets qui nous venaient d'Afrique, mais ils auraient pu se contaminer en Europe. L'un fut hospitalisé pour un syndrome fébrile encéphalitique pour lequel aucun diagnostic ne fut posé. L'autre qui présentait des crises d'épilepsie Bravais-jacksonienne fut traité au gardénal. C'est deux ans plus tard que le diagnostic étiologique d'infection murine fut fait, un traitement spécifique effectué et que les crises d'épilepsie disparurent ; nous avons actuellement des années de recul.

Au cours de la fièvre boutonneuse, ou du moins avec cet antigène, on peut, suivant l'âge, voir des symptomatologies différentes.

Ainsi dans une même famille, deux enfants sont piqués par une tique en août 1962, l'un de 17 mois ne présente pas de lésion locale, mais a une fièvre à 41° et une éruption généralisée ; l'autre de 4 ans 1/2 présente une lésion locale, une fièvre transitoire à 40°, le même type d'éruption, mais le syndrome est moins sévère. On voit donc là, la présence ou l'absence de lésion locale suivant la gravité de la maladie générale.

Et nous avons pu isoler sur des tiques d'ovin de la région *(Dermacentor marginatus)* une souche de *R. conori* (X. 30).

Voici maintenant un autre type de syndrome.

Dans une île de l'Atlantique, à 600 km. au nord-ouest de la Méditerranée, une femme de 70 ans est piquée par une tique et fait une lésion locale nécrotique et une éruption qui devient nodulaire, puis furfuracée. La fièvre reste à 38°-39° pendant une quinzaine de jours. Mme le docteur Goddé Jolly constate une baisse de la vision de l'œil gauche, tandis que l'œil droit reste normal. L'œil gauche présente une kératite et une uvéite.

Ces lésions de divers plans de l'œil ne sont pas pour nous étonner puisqu'au cours d'expériences faites avec G. Marinesco, à la suite d'injection intra-oculaire, nous avons vu les différents plans touchés, mais ces faits sont démontrés d'une façon absolue par une constatation expérimentale. L'injection dans la peau d'une rickettsie (observation du point de vue ophtalmologique faite par Mlle Déduit), provoque une conjonctivite, une iridocyclite, puis une uvéite et enfin un bouton de choroïdite.

Mais revenons à la malade contaminée par une tique ; elle fait une légère insuffisance cardiaque à la suite d'un effort, puis est hospitalisée pour méningo-uvéite. Son sérum est très fortement positif, mais fait troublant, sur la souche épidémique, comme le sérum d'un véritable

©Soc.pathol.
exo

typhus de type épidémique et complètement négatif sur 2 souches de *R. conori*.

Ces possibilités de passage d'un antigène à un autre ne sont pas faites pour nous étonner. Nous pouvons rappeler des constatations faites il y a dix ans et concernant des souches de boutonneuse venant de Tunis, de Casablanca ou d'Athènes qui, après passage pulmonaire, se comportaient différemment que lors de leur isolement et ressemblaient morphologiquement à des souches murines. Dans la suite, quand nous avons voulu reproduire ce phénomène avec des souches isolées en France, nous n'avons pu le réussir.

Cependant, des souches intermédiaires existent puisque Heisch au Kénia a pu isoler à partir de tiques une souche qui, sérologiquement pour Gear, se comportait comme une souche murine. Ces temps derniers, Tawil du Caire nous rapportait que, du sang de chèvre, des collègues avaient pu isoler une souche qui n'était ni épidémique, ni murine. L'avenir nous dira ce que l'on doit en penser.

On a donc vu, dans l'observation que nous venons de rapporter, chez une femme de 70 ans évoluer une infection rickettsienne sévère avec lésions de kératite et d'uvéite ; tandis qu'un sujet de 15 ans vivant dans le même camp et qui est piqué lui aussi par une tique fait seulement un jour de fièvre. Cependant, sérologiquement, il réagit sur le même antigène, mais à des taux moins élevés que la malade âgée.

Nous avons vu là, en France, une lésion oculaire faisant suite à une infection généralisée. Cependant, la maladie elle-même peut être aussi décapitée et alors, sans causes apparentes, on peut voir évoluer une lésion oculaire, surtout une lésion du fond d'œil que nous rattacherons sérologiquement à son étiologie rickettsienne, comme certaines lésions oculaires peuvent être dues aux toxoplasmes.

Avec ce groupe boutonneux pourpré, il n'y a pas seulement des syndromes généraux, des syndromes vasculaires, des lésions oculaires, il y a aussi des lésions cutanées locales. Depuis longtemps déjà, on soupçonnait la piqûre de tiques ; on sait maintenant, comme nous l'avons nous-même prouvé, que le sérum de ces lésions cutanées, migrantes, type Lipschutz, peuvent réagir sur ce même type d'antigène. Les observations les plus convaincantes viennent du professeur Degos.

L'intérêt du groupe boutonneux pourpré est complètement renouvelé du fait de son écologie actuelle. En effet, si au lieu de se contenter de chercher ce groupe dans la zone méditerranéenne, on examine les bovins et ovins des différentes régions de France, on constate la fréquence de ce type d'antigène sur les Dermacentor et Ixodes qui les parasitent. Mais on se rend compte que la mise en évidence de certaines souches ne peut être réalisée sur la tique que si la recherche

©Soc.pathol.
exo

de l'agent pathogène est faite après le premier repas nourricier suivant une longue période de jeûne. C'est ainsi que recherchant en plein été ces agents avec le docteur DESCHIENS sur des tiques de Turquie ou du Liban et avec le docteur SURDAN en Roumanie, nous n'avons pu mettre en évidence d'antigènes majeurs.

Ces faits sont connus de nous depuis longtemps, car c'est toujours dans la période printannière que nous pouvons isoler des souches rickettsiennes ou à la remontée des tiques au moment où les agriculteurs taillent les haies, deuxième période où l'homme des campagnes se fait piquer par des tiques.

Pour la fièvre Q, il s'agit non seulement d'une affection pouvant simuler un typhus pulmonaire, comme disait COMBIESCO, mais il peut s'agir aussi d'une infection avec une éruption importante. C'est certainement une des affections qui rechute le plus fréquemment et qui provoque le plus souvent des réactions méningées ou encéphalitiques. On peut voir aussi des néphrites ou des hépato-néphrites ; il est bien entendu que ces hépatites surviendront surtout chez des sujets dont le foie est touché par l'alcool, elles ne sont pas complètement spécifiques. C'est ce que nous avions pu constater lors de l'épidémie de fièvre Q chez les postiers de Moulins et Montluçon.

L'expérimentation nous a appris aussi que les souches de *R. burneti* provoquaient sur le cobaye des adhérences péritonéales, pourquoi en serait-il autrement pour l'espèce humaine ? Chez les jeunes opérés pour des occlusions intestinales aiguës à rechutes, il doit être de règle de rechercher une affection à *R. burneti* possible.

Un de nos collègues, le docteur VERMOREL, nous rapportait l'histoire d'une cliente qui faisait des occlusions à répétition, sérologiquement, elle réagissait sur *R. burneti*, mais nous ne prîmes en considération cette étiologie que lorsque son mari confirma notre diagnostic en faisant un syndrome infectieux pulmonaire, avec aussi une réaction positive sur *R. burneti*.

Mais le fait le plus important est le nombre de lésions cardio-vasculaires engendrées par cet agent virulent.

Notre première observation concernait un homme jeune suivi par le docteur BAYLON au Val-de-Grâce et qui présentait en 1952 des lésions valvulaires et une absence de pouls radial à la suite de nombreuses poussées fébriles. Le sérum de ce sujet était positif vis-à-vis de *R. burneti* à 1 : 1.280. Huit ans après ces constatations, il ne présentait plus aucun signe valvulaire à l'auscultation et n'avait eu comme seule thérapeutique que des antibiotiques à large spectre.

D'autre part, nous avons suivi avec le docteur GOULON un animalier qui, après avoir fait une fièvre Q typique, fut réhospitalisé en 1951-1952 pour une insuffisance cardiaque avec fièvre qui devait l'emporter. Nous avons suivi ce sérum pendant deux années, il était devenu

©Soc.pathol.
exo

positif à 1 : 2.560. Nous ne pûmes réaliser l'isolement de l'agent virulent. Cependant l'étiologie de son affection pouvait s'expliquer puisqu'il nourrissait avec des abats des chiens chez lesquels nous avons pu contrôler l'infection burnetienne.

Nous avons observé aussi, dans le Service du docteur NICOLAS, à l'hôpital franco-musulman, un malade tunisien de 27 ans qui présentait un souffle diastolique au foyer aortique. Il s'agissait d'une valvulopathie aortique évolutive. Son sérum était lui aussi très fortement positif sur *R. burneti* à 1 : 1.280.

Dans le même Service, nous avions pu voir une hémiplégie survenant chez un Italien de 38 ans, originaire de Calabre (obs. 21.145), qui avait présenté une hémiplégie proportionnelle survenue brutalement sans prodromes et qui s'était constituée en l'absence de signes infectieux ou méningés et s'accompagnait d'une hémianopsie latérale homonyme. Le sérum de ce sujet réagissait très fortement, au moins à 1 : 1.280 sur *R. burneti*.

Mais il s'agissait de maladies évoluant depuis longtemps, voici un cas dont l'origine est récente : une religieuse fait en Afrique Centrale une fièvre Q contrôlée puis, deux ans après, elle est prise par des phénomènes de fourmillements au membre supérieur gauche et l'on note une différence de tension entre les deux bras et un souffle à l'auscultation de la sous-clavière gauche (obs. docteur DAUPHIN 35.817-36.869). A la suite d'un traitement tifomycine-cortancyl, on voit la réaction sérologique passer de 1 : 160 à 0, les troubles fonctionnels disparaître, la tension devenir égale aux deux bras et il n'y a plus de souffle au niveau de la sous-clavière.

Ce type d'observation est corroboré par les constatations faites en 1960 par MARMION et ses collaborateurs que nous sommes heureux de féliciter. Ils mettent en évidence des anticorps anti-*R. burneti* chez un sujet atteint d'endocardite et à sa mort parviennent à isoler *R. burneti* des valvules mitrales.

On sait que des infections transmises par les animaux, telles que les brucelloses, peuvent provoquer chez les animaux et l'homme des lésions articulaires, il n'y a donc aucune raison pour que la fièvre Q ne puisse provoquer les mêmes accidents. A la suite d'une infection de laboratoire, nous avons pu en observer un certain nombre et mettre en évidence des anticorps locaux au niveau du liquide articulaire mais sans pouvoir isoler la souche locale. Il en est de même pour *R. conori*, il suffit du reste de se rappeler le nom de fièvre exanthématique arthralgique qui avait été donné à la fièvre boutonneuse.

Par ailleurs, au cours des diverses rickettsioses, il est encore plus fréquent de voir des syndromes encéphalitiques, voire confusionnels. Il n'y a aucune raison que l'étiologie de certains états psychiatriques ne puisse être attribuée à une cause du même ordre. Nous nous souve-

©Soc. pathol. exo

nons toujours d'un sujet qui, en 1949, avait été condamné pour le meurtre d'un Africain. Il s'agissait d'un sujet au début d'un typhus murin sévère.

Enfin, on peut tout soupçonner même à Paris, puisqu'on a mis en évidence *R. tsutsugamushi* dans le sang d'un patient du docteur René Martin. Il faut bien savoir que la pathologie n'est ni métropolitaine, ni coloniale, qu'elle est mondiale ; ce qui fait surtout défaut dans nos climats, c'est non la présence ou l'absence de virus, mais les conditions effectives de transmission.

Pour d'autres affections, au contraire, nos climats sont tout particulièrement favorables, l'optimum de contagiosité de leur agent correspondant à une période de migration ou de transhumance qui assure sa diffusion. C'est le cas de la fièvre Q.

D'autre part, les maladies inapparentes peuvent avoir des conséquences importantes sur une gestation en cours. Nous sommes arrivés à ce type de recherche à la suite de constatations faites avec mon frère, le professeur Antoine Giroud en vue de provoquer des malformations au cours des maladies inapparentes sur la ratte gestante.

Nous avons vu tout d'abord le rôle des agents situés à la limite des rickettsies, à côté du groupe de la psittacose. Sur les ovins, les interruptions de gestation de ce fait sont classiques depuis Stamp. Nous en avons vues chez les bovins et les caprins et nous avons été naturellement amenés à rechercher les avortements chez la femme et à étudier leur étiologie lorsqu'ils survenaient chez des femmes dont le bilan hormonal était normal.

Nous avons vu que l'antigène boutonneux lui-même pouvait intervenir et provoquer des interruptions de grossesse. Il s'agissait même, dans deux observations de l'est de la France de maladies véritablement vésiculaires, répondant sur *R. conori* (docteur Houssay).

Voici une autre observation particulièrement suggestive. Un homme de 30 ans vient nous voir parce qu'il est fatigué, il n'a jamais fait de fièvre (obs. 35.817). On apprend qu'il passe ses week-ends à camper près des rivières, à côté des abreuvoirs, propices à la pêche, mais où était aussi possible une contamination par les déjections de bovins. Son sérum était positif au moins à 1 : 160 vis-à-vis de *R. burneti* et lorsqu'on l'interrogeait on apprenait que sa femme venait de faire 3 fausses couches de 3 mois. Elle était aussi positive sur *R. burneti*.

Nos statistiques portaient en 1960 sur 263 sérums de femmes ayant avorté, 11 sont positives sur *R. burneti*, 12 sur *R. conori*, 27 sur les antigènes néo-rickettsiens.

Enfin, dans un certain nombre de cas de malformations, nous avons pu étudier les sérums des femmes à la fin de leur gestation.

©Soc.pathol.
exo

Sur 16 sérums nous avons 4 réactions positives, 2 réactions sur le murin et 2 réactions sur la boutonneuse.

Le cas le plus intéressant nous a été apporté par Mme le docteur Roussel ; il s'agissait d'une jeune femme qui, au premier mois de sa grossesse, vivant sur les bords de l'Atlantique dans une région boisée, fait une éruption. A l'accouchement, le fœtus dont la croissance est arrêtée est anencéphale.

Son sérum examiné est positif uniquement sur l'antigène boutonneux (souche Y 9) à un taux que nous n'avons jamais constaté sur 100 femmes enceintes normales.

Dans le Service du professeur Lacomme, le docteur Lefebvre a pu voir que sur 134 femmes ayant présenté des accidents de grossesse, 34 avaient des anticorps vis-à-vis de ces différents agents rickettsiens. Le même type d'anticorps n'était constaté que 6 fois sur une femme enceinte normale.

Dans un certain nombre de cas, on a pu provoquer par l'injection de placenta de ces femmes chez des animaux normaux, des anticorps soit sur *R. burneti*, soit sur la souche boutonneuse.

Comment expliquer ces avortements ? Nous avons été frappé à la suite d'une expérimentation sur la ratte gestante, par la présence du caillot décollant le placenta, ce qui explique tout le processus.

Comme vous avez pu le voir au cours de cet exposé, les symptômes les plus divers peuvent être suspectés.

Nos constatations peuvent passer pour trop variées, elles sont cependant basées sur l'examen de plus de 43.000 sérums, parmi lesquels les témoins négatifs ont été bien plus fréquents que les positifs.

Vous savez aussi le nombre de travailleurs Nord-Africains ou Africains circulant entre leur pays et la France. Rares sont les sujets de ces deux origines qui ne présentent pas une réaction sérologique sur l'un ou l'autre de nos antigènes, ce qui fait que sur le seul résultat sérologique, on peut prévoir l'origine du sujet, alors que pour les Européens, cette proportion est toute différente, ce qui donne de la valeur à nos réactions sérologiques.

Au cours des atteintes vasculaires, sur 1.027 sérums, on constate 191 réactions anormales sur un antigène, les antigènes *R. prowazeki*, *R. conori* et *R. burneti* étant à peu près également représentés, et pour plusieurs sérums à des taux élevés. L'antigène *R. mooseri* est le moins fréquent.

Sur 43 sérums d'endocardites, 9 sont anormaux dont plusieurs à des taux allant jusqu'à 1 : 2.560 sur *R. prowazeki* et aussi à des taux très élevés sur *R. burneti*.

Au cours des péricardites, sur 419 sérums, 82 réagissent sur un seul antigène. Les antigènes épidémique, boutonneux et fièvre Q

©Soc.pathol.
exo

sont à peu près également représentés, puis vient l'antigène murin. Mais si nous avons vu des éléments suspects, nous n'avons jamais rien isolé.

Pour les lésions oculaires, sur 3.000 sérums on a la même répartition ; pour 583 sérums, il y a un nombre équivalent de réactions positives sur *R. prowazeki*, *R. conori* et *R. burneti*. Seules sont en quantité moindre les réactions avec *R. mooseri*, à peu près à égalité avec les néo-rickettsies.

Comme vous l'avez déjà vu au cours de cet exposé, certains cas de comitialité apparaissant brusquement peuvent réagir sur les antigènes rickettsiens. Sur 43 sérums de cette origine, nous avons 14 réactions positives. Toutes les souches sont représentées et dans certains cas à des taux extrêmement élevés.

En conclusion, l'étiologie rickettsienne d'affection aiguë ou vasculaire évoluant depuis peu doit être recherchée toutes les fois qu'une étiologie pathogénique n'a pas été reconnue. Mais ce n'est que l'isolement qui donnera une réponse définitive.

Institut Pasteur
Service des Rickettsioses.

REMARQUES SUR L'ÉTIOLOGIE RICKETTSIENNE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Par P. GIROUD

Les premiers essais de contrôle de la sclérose en plaques que nous avons réalisés remontent à 1950. Ils ont été thérapeutiques et sérologiques.

Nous avons examiné 1.090 sérums de malades atteints de sclérose en plaques. Il n'est pas douteux que certains réagissent vis-à-vis de nos antigènes rickettsiens ou d'antigènes proches. Le plus souvent touché est l'antigène *R. burneti*, puisque 81 fois il y a eu une réponse sur cet antigène dont 10 fois à 1 : 40, une fois à 1 : 80 et une fois à 1 : 160.

L'antigène le moins touché semble être l'antigène murin, l'épidémique et le boutonneux venant à égalité. Trois sujets seulement sont positifs à 1 : 1.280 sur *R. prowazeki* et un est positif sur une souche de *R. conori* à 1 : 1.280. Une vingtaine de sérums ont été vus jusqu'à 4 fois et un certain nombre jusqu'à 8 fois sans que nous puissions noter de variations valables. Pour les quelques réactions positives et transitoires vis-à-vis des antigènes néo-rickettsiens nous aimions mieux n'en pas tenir compte.

©Soc.pathol.
exo

Nous serions les premiers à nous réjouir si les modifications sérologiques constatées correspondaient en même temps à des modifications de l'état général par une thérapeutique d'antibiotiques à large spectre associée ou non aux corticoïdes. Jusqu'à présent, nous n'avons jamais pu constater chez aucun de ces malades les manifestations spectaculaires qui avaient été annoncées. Mais, par contre, nous avons pu voir comme tous les auteurs les variations de ce syndrome : rechutes gravissimes, puis améliorations sans qu'aucune thérapeutique n'ait eu à intervenir. D'autre part, il faut bien savoir que les antibiotiques à large spectre, agissant sur la flore intestinale ou sur une bactérie mineure peuvent déclencher des phénomènes allergiques et ont, de ce fait, une action en dehors de toute action spécifique sur les rickettsies.

©Soc.pathol.
exo

SECTION IV

PROPHYLAXIE SPÉCIFIQUE DES RICKETTSIOSES

STUDY OF THE E STRAIN ISOLATED IN MADRID IN 1941. ITS ANTIGENIC PROPERTIES, ITS AVIRULENCE

Par F. PÉREZ GALLARDO

We take the opportunity in the first place to express our profound gratitude for Prof. GIROUD's kind invitation to take part in these meetings on rickettsiosis.

Our friendship with Prof. GIROUD is of long date and had its origins in his visit to our country in 1941 to collaborate in the solution of diagnostic and prophylactic problems at that time facing us on account of an epidemic of exanthematic typhus which had then broken out in Spain.

We are in truth indebted both to him and to Dr. SNYDER for the very real encouragement forthcoming. It is perhaps this encouragement which has led me to study certain rickettsioses, such as exanthematic typhus, « Q » fever and « boutonneuse » fever, over a period of years.

We congratulate Dr. GIROUD on the organization of this meeting, from which we expect so much. It has been long awaited, since congresses on rickettsiae at an intenational level are, it must be recognized, few and far between.

The discovery of an effective vaccine for exanthematic typhus has been a constant aim for the medical profession, and research work has been carried on without pause, especially subsequent to isolation of the etiological agent of the disease, *R. prowazeki*, the discovery by NICOLLE of the arthropod active in transmission, the louse, and availability of suitable animals for experimentation connected with the disease in the laboratories.

We have a major problem connected with vaccination with *R. prowazeki*, and this is namely that of obtaining sufficient quantities of these germs. It is true that WEIGL, in 1920, offered us his method of vaccination on the basis of ground intestines of artificially infected lice, abundant in rickettsiae, which were later inactivated. However,

©Soc.pathol.
exo

this method labors under the disadvantage of not being practicable for in masse vaccination on account of its high cost and the difficulties in preparation.

In an attempt to solve the problem, for the first attempts at mass vaccination, recourse was had to the use of organs of infected animals, as providing the only feasible solution. The BLANC vaccine made use of guinea-pigs, the NICOLLE and LAIGRET vaccine of rats, and the LAIGRET and DURAND vaccine of mice; or even of the dejections of infected fleas as in the vaccine of this type prepared by BLANC and BALTAZARD. In all these cases, the causal organisms are live and are reduced in virulence before application.

Two fundamental discoveries in exanthematic typhus research opened the way to sufficient obtention of *R. prowazeki*. One of them, the discovery by CASTANEDA and SPARROW, at almost one and the same time, of the fact that rickettsiae flourish and multiply in the lungs of certain experimental animals. The other, of greater importance was Cox's discovery that the vitelline membrane of chicken embryo, under laboratory conditions, provides an excellent culture medium for these germs.

From 1940, the year of these discoveries, vaccines were prepared making use of the knowledge acquired. Thus we have the CASTANEDA, DURAND and GIROUD and COX vaccines, made up of suspensions of *R. prowazeki* liberated from tissular residue in which they have multiplied, by centrifugation, ether extraction or other methods. As a consequence of the progress made in preparation techniques, the Cox vaccine has become available in a form sufficiently generalized to permit of its use in health campaigns, in the last World War in particular, with confirmation of relative efficacity of the immunization obtained. Exanthematic typhus in individuals vaccinated with the Cox vaccine is of short duration and much reduced severity.

Many writers, and we subscribe to the view, hold that rickettsia infections, in a way rather similar to virus infections, are best combated with live-germ vaccines, and that immunization is more effective than with the use of antigens where vitality has been suppressed. The difficulty is quite simply that of finding suitable germ strains, where virulence has been lost or reduced, but nevertheless capable of effective immunogenetic action.

This problem has been tackled with success in the case of several virus-induced diseases, such as smallpox, yellow fever, rabies, dengue, protiditis, poliomyelitis, measles, some veterinary diseases, and others.

Even in the case of bacterial infections such as tuberculosis, we find that efforts are being made to generalize the practice of immunization, using live strains of attenuated virulence.

©Soc.pathol.
exo

In so far as rickettsiosis are concerned, in 1939, on the Pescadores Islands, KAWAMURA and colleagues carried out work with a strain of *R. orientalis*, which they used for immunization of the inhabitants against the severe forms of tsutsugamushi. Nevertheless, the vaccine produced a true outbreak, although of benign nature, and for this reason the work was soon suspended. A further precedent in the field of the search for rickettsia strains of attenuated virulence is provided by Cox's discovery of a strain of *R. rickettsi*, the causal organism of Rocky Mountain spotted fever, which gave rise to an inapparent infection in guinea-pigs. This strain, we have it from the author by verbal communication, was inadvertently mislaid, and research had to be suspended.

We must insist on the fact that, both in the case of the Japanese investigators, and in the case of Cox, what was in question was a strain of rickettsiae in which a mutation had come about, with partial or total loss of its pathogenic properties, and retention of its immunogenic action, and as such clearly differing from other attempts (made by German workers during the Second World War), at vaccination with live rickettsiae the pathogenetic action of which had been artificially downgraded by desiccation.

LABORATORY EXPERIMENTS

Experimental work in Spain.

In 1941, making use of the Cox technique, we isolated a strain of *R. prowazeki*, in a case (MELITÓN PUERTO) of exanthematic typhus. Experimental work carried out on this strain led us to qualify it as particularly pathogenic.

In the course of conservation and study of this rickettsia by means of passages through chicken embryo, the strain underwent a considerable falling off in its pathogenic activity, whilst maintaining its immunogenic property.

The discovery of these variations in pathogenic activity was made at passage 16. From then on, a series of experiments confirmed the persistence of a dissociation of the pathogenic and immunogenic activities of this strain, denominated the « E » or « española » strain.

Experiments for apathogenesis and immunogenesis of the « E » strain in guinea-pigs.

These constitute the original nucleus of the experimental work carried out in 1942-1943, which led us to the discovery of the apathogenic qualities of the E strain.

©Soc.pathol.
exo

A preliminary experiment carried out with material from passage 2 involved I. P. injection of 1 cm³, in two guinea-pigs, from a 10 0/0 vitelline membrane suspension. The febrile chart of the animals was typical for exanthematic typhus.

Guinea-pig 128 was sacrificed during the febrile period. Normal autopsy: anatomopathological examination of the brain revealed FRAENKEL nodules.

A further experiment involved vitalline membrane corresponding to passage 11, by intradermic injection of the rabbit in accordance with the GIROUD technique. Results differed notably from those obtained using other strains. Whereas the strain we were studying (MELITÓN PUERTO, E Strain) gave rise to scant local intracutaneous activity, all the other strains studied, some with an identical or greater number of passages through eggs, gave rise to standard intradermic reactions of some intensity.

Using vitelline membrane from passage 16, 2.5 cm³ were administered by I.-P. injection to two guinea-pigs. The thermic chart showed no febrile upsurge. It seemed to us therefore that the strain had lost its pathogenic properties for guinea-pigs. Nevertheless, the number of animals inoculated was not sufficient fully to confirm this.

Subsequently, with vitelline membrane of passage 24, 3 cm³ were administered by I.-P. injection to two guinea-pigs. The thermic chart of one of the animals showed a slight febrile upsurge for the fifth and sixth days. Both animals were re-inoculated, using 1.5 cm³ of a 10 0/0 suspension of the brain of guinea-pigs infected with an historic typhus (TENORIO). Neither of the two showed any febrile process, in other words, the guinea-pigs previously infected with the E strain were immunized by it. The control animals, on the other hand, underwent a typical febrile process.

Thus, on several later occasions, numerous guinea-pigs were inoculated with the E strain, and it was found that while not contracting fever they satisfactorily resisted later test injection of typho-exanthematic guinea-pig brain. All these experiments demonstrated conclusively the apathogenic properties of the E strain and its continued immunogenic action.

Experiments for apathogenesis
and immunogenesis of the « E » strain in monkeys.

These tests were carried out using both guinea-pigs and monkeys. The former were used for control purposes. We do not intend here expose the results obtained with guinea-pigs, since they are

©Soc.pathol.
exo

identical to those obtained in previous experiments, and were published at the time.

Using vitelline membrane corresponding to passage 71, two specimens of *M. sylvanus* were given I.-P. injection of 3 cm³ each, of 10 0/0 suspensions of v. m. infected with E strain. Neither of the two showed any febrile rise in temperature in the course of observation, which lasted 74 days. At the end of this period, the animals were re-inoculated with 2 cm³ each of a virulent suspension of vitelline membrane by I.-P. injections. The animals showed no consecutive febrile rise in temperature, that is, they demonstrated, immunity. Monkey 9, of the same species and size, was used as a control of the virulence of the reinoculation strain. The disease process in this animal was extremely typical. A febrile chart of not very marked intensity extending over a period of 5 days was followed by a hypothermic condition leading to death. Autopsy was carried out without discovery of any pathological agents under the microscope. On the other hand, brain sections stained with Giemsa, in accordance with WOLBACH's modification, showed the typical FRAENKEL nodules characteristic of typhoexanthematic infection.

A further experiment was carried out with material from passage 79, monkeys 5 and 6 being inoculated. Each monkey received 1.75 cm³ of 10 0/0 suspension by I.-P. injection. Two others, 7 and 8, were injected at the same time with a virulent strain maintained in the egg at passage 7 (Strain A). Monkeys 5 and 6, in other words those inoculated with E strain, showed absolutely no thermic rise. Monkeys 7 and 8, on the other hand, those inoculated with the A strain underwent a typical typhus. Monkey 7 died consequent upon the typhoexanthematic infection, confirmed upon observation in the histopathological examination of the classic cerebral lesions. Neither of the animals showed fever as a consequence of re-inoculation.

The experiment proved once more the apathogenic character with undiminished immunogenic properties of the E strain, upon this occasion in the case of the simian species *Macacus sylvanus*.

Experimental work in the United States.

This series of experiments was carried out in the United States (Laboratories of the International Health Division of the Rockefeller Foundation), in 1946-1947, by the author, in collaboration with Fox. This does in fact provide a further confirmation of the experiments detailed in the foregoing section.

©Soc.pathol.
exo

Confirmation of absence of pathogenetic activity in guinea-pigs.

Intraperitoneal inoculation of guinea-pigs. Comparative study with other strains. — This consisted in carrying out a comparative study of pathogene properties in guinea-pigs between the E strain, the Melitón Puerto original strain, kept in the U. S. A., the Breinl strain and the South-America strain, all of them *R. prowazeki*. All the guinea-pigs were inoculated with 0.5 cm³ I.-P. injection of a 10 0/0 suspension of vitelline membrane, abundant in rickettsiae. It should be remarked that all the guinea-pigs inoculated with virulent control strains underwent a febrile process of more than 3 day's duration, and that the process was fatal to the animal in most cases. Death was sometimes accompanied by paraplegia, a symptom which although it has not been described by other authorities is in our opinion highly significant in typhoexanthematous infection of 23 guinea-pigs. The animals inoculated with the E Strain, on the other hand, not only underwent febrile processes of very short duration, but survived without exception.

Reduction of pathogenesis in guinea-pigs inoculated intracardially. — I.-C. inoculation of guinea-pigs is somewhat of a novelty in this field. Use of this type of injection permits of bringing about an infectious process with virulent strains, which in almost all cases leads to a fatal outcome.

Four batches of guinea-pigs were inoculated, two of them with the E strain, and the other two batches with the original Melitón Puerto strain. In each group of batches, one was used for I.-P. inoculation and the other for I.-C. inoculation. Apart from differences in the intensity and duration of the febrile process, all the animals inoculated with the Melitón Puerto strain succumbed and on the other hand all those injected with the E strain survived.

These results constitute an evident proof of the fact that the E strain differs from other strains, and even from its original strain, in that its pathogenic properties are much diminished.

Proofs for E strain induced immunity.

The proofs to which this section refers are further and complementary to those figuring in preliminary experiments, and include dose of inocula capable of producing degrees of immunity, as also of the comparative study of the formation of specific antibodies between the E strain and standard virulent strains.

©Soc.pathol.
exo

Proofs for immunity in guinea-pigs inoculated with different doses of E strain and re-inoculated by I.-P. injection.

In order to determine the doses of E strain capable of bringing about immunity in guinea-pigs, the following tests have been carried out:

Ten batches of four guinea-pigs were inoculated with 1 cm³ of suspensions of E strain membrane, from 10^{-1} to 10^{-10}. The animals which did not show significant febrile processes were reinoculated 35 days later with I.-P. injection of a 5 0/0 suspension of vitelline membrane of the S.-America virulent strain. Results of the experiment showed that a sufficient immunizing action is obtained only with dilution falling between 10^{-1} and 10^{-7}. The suspensions diluted beyond this point are not capable of bringing about any clearly discernible immunity. It should be remarked than an almost complete immunizing effect is to be obtained right up to 1 : 10,000,000 dilutions of the E strain.

Tests for E strain immunity in guinea-pigs reinoculated by I.-C. injection.

We have already pointed out that use of I.-C. injections leads to death of guinea-pigs injected with a virulent strain. We shall no attempt to demonstrate the immunogenetic properties of the E strain in animals submitted to this lethal type of inoculation. With this end in view, the experiment now described was carried out.

Nine batches of a variable number of guinea-pigs were used, the animals having received 1 cm³ of suspension of E strain, at gradual concentrations from 10^{-1} to 10^{-9}, by I.-P. injection. The animals were re-inoculated 35 days later by I.-C. injection, with 0.25 cm³ of a 10 0/0 suspension of vitelline membrane, using a virulent strain, M4.

The results obtained prove that the animals prepared by infection with the E strain, using dilutions of 10^{-1} to 10^{-5}, survived the severe test of I.-C. injection. Lower doses are incapable of bringing about immunization against the lethal action of the virulent strain.

Once more it should be remarked that the immunity produced in guinea-pigs using the E strain is of very accentuated character. Those immunized with 1 : 100,000 doses survived I.-C. injection of a virulent strain, capable of leading to invariably fatal consequences in the case of controls.

©Soc.pathol.
exo

Studies on the E strain in human immunization

Preliminary work in Spain.

In 1943, the encouraging results obtained on the basis of the E strain in animal experimentation led us to widen our research to human subjects, with a view to possible use as a live vaccine for prophylactic purposes.

Inoculations with fresh material.

In this first test, five persons were injected with fresh material. The used vitelline membranes, shortly beforehand extracted from the chicken embryos, contained, when subjected to microscopic examination, large numbers of *R. prowazeki*. The suspensions prepared on the basis of these membranes were immediately injected in the laboratory itself, making use of volunteers. None of those inoculated showed any symptoms whatsoever of exanthematic typhus, not even slight symptoms, after injection with E strain.

Subsequent to this first series of inoculations, in which the E strain was shown to be innocuous, we decided to proceed with a second series. In this series, S.-C. injections of 1 cm^3 of 1 0/0 suspension of the E strain, likewise prepared with fresh material, were administered to 10 nurses of the Municipal Delousing Service, Madrid.

Inoculations with desiccated material.

Inoculations with this desiccated material, in accordance with the Flosdorf and Muld technique of refrigeration and sublimation, were carried out with a preference for S.-C. injection of 1 cm^3, although injections were in some cases intradermic or even by scarification.

A total of 2,217 persons were inoculated in different parts of Spain. We first inoculated 67 individuals with vitelline membranes at 1 per 400. No local or general reactions whatsoever were observed in the individuals so inoculated. Subsequently, we spread the field of our inoculating activities to different places in which the existence of cases of exanthematic typhus provided justification for carrying out this type of inoculation for prophylactic purposes (Ciudad Real and Valladolid). In these cases, we continued to use the desiccated E strain in suspensions of varying concentration, from 1 : 10 to 1 : 50. Neither in this case did we in a general way observe in these individuals any symptom of local or general reaction. Only in

©Soc.pathol.
exo

some cases (which, amongst the total of those inoculated, did not exceed 100) were local reactions of greater or lesser intensity to be observed, which at their worst were not more serious than those frequently to be found in persons injected with Cox vaccine or antityphoparatyphic vaccine.

We repeat that in a certain number of cases we carried out inoculations by intradermic injection or by scarification. In both cases a concentrated suspension at 1 : 2 proportions was prepared. I.-D. injections were of 0.1 cm^3 in the forearm. In the nine cases in which this type of injection was used, we observed an erythema at the injection site, which did not reach a diameter greater than 1.5 cm in any case. It made its appearance 24 hours subsequent to injection, later to disappear completely some 4 or 5 days subsequent to the same. Under this zone, we found nodule reaching a diameter of 0.5 to 1 cm. This nodule formed upon the second day after inoculation, and did not totally disappear until some 20 days had passed. In one of the nine individuals so inoculated, the erythema was entirely absent; what is more, the nodule was of only 0.5 cm. diameter the day following the inoculation. In none of these individuals did we observe vesicles or necrosis in the injection site. Neither did we find symptoms of general reaction.

With respect to individuals inoculated by scarification in the arm, no reaction, local or general, whatsoever or however slight, was forthcoming over the days following the inoculation.

Tests carried out in the United States.

In a preliminary study carried out in New Orleans with a group of 29 volunteers, it was found that the minimum infectious dose of E strain for man is to the order of from 10,000 to 30,000 infective doses in chick-embryo (E. I. D.).

It was also found that the rickettsiae of the E strain could not be isolated from the blood of individuals inoculated with the strain. These attempts to recuperate the rickettsiae failed both when using lice placed to suck on the subjects of the experiment over the first ten days following the inoculation and when carrying out direct inoculation of the blood in vitelline membranes.

In the course of 1958, Fox, with 154 volunteers in Parchman penitentiary (Mississippi), carried out inoculation with live E strain using different routes and in different concentration (from 4 to 7 log. DIE). He also injected a further 50 volunteers, used as controls, with inert materials, and, for purposes of comparison, some of those individuals received commercial vaccine of the Cox type.

©Soc.pathol.
exo

As material for inoculation, rickettsiae from the E strain cultivated in vitelline membrane were used. The dose injected was 0.25 cm³ by S.-C. and I.-M. injection, at doses of 0.1 cm³ when injection was intradermic. Likewise a certain number of persons were inoculated by scarification, by the method of multiple pressures.

The first volunteers received in E strain in the fresh state and the remainder were inoculated with lyophilized material obtained from a 10 0/0 suspension of infected vitelline membranes. A single batch was used for all inoculations. The degree of serological immunity was calculated for the study of fixing of the complement and neutralization of the toxin of the rickettsiae in mice.

On the other hand, the degree of effective immunity in persons was determined for a group of volunteers at different intervals, after inoculation with the E strain, for which purpose they were injected with virulent *R. prowazeki*.

In view of the results obtained in the New Orleans and Parchman experiments, it may be deduced that there is a relationship existing between the dose inoculated and the level of fixing of the complements carried out by antibodies over a period of two months. With respect to the relationship between the immunizing response and the type of inoculation used, results were less uniform.

A conclusion was reached that while I.-D. injection gave better results than S.-C. injection, I.-M. injection was demanding of more study.

In the Parchman Penitentiary group, observations were made of the evolution of serological immunity. The most noteworthy fall off occurred at an interval of from 6 to 12 months. On the other hand, at a period of 24 months, the titration was approximately the same as at 12 months. In so far as neutralizing antibodies were concerned, they remained almost uniformly present over the five and a half years which observation lasted.

For purposes of comparison, 27 volunteers were injected with 1 cm³ doses at intervals of 10 days of a vaccine against exanthematic typhus of the Cox type, in other words in which the rickettsiae grown in vitelline membrane are inactivated with formol. Only in 12 of these individuals did any complement-fixing antibodies appear within the period of two months, and only one of the remaining fifteen persons was the existence of neutralizing antibodies to be confirmed.

Field experiments with the E strain in Peru.

In October of 1953, Fox also began in Peru a series of mass vaccination tests with the E strain, and with the collaboration of the « Ministerio de Sanidad » of Peru and the « Oficina Sanitaria Pan-

©Soc.pathol.
exo

americana ». One of the aims of these tests were to collect epidemiological data regarding the efficacity of the E strain with respect to its capacity to combat the disease. With this end in view, certain parts of Peru were selected in order to follow in close detail the evolution of the individuals vaccinated. Although it was not easy to carefully observe the 18,000 who had already in June of 1954 been vaccinated with E strain, nevertheless we must point out that there was no alarming post-vaccination reaction. Six thousands persons were also injected with placebo.

In all these experiments, a single batch of vaccine of the E strain was used, a batch prepared by Lederle Laboratories, thanks to the kindness of Dr. Cox. This was a 10 0/0 suspension of vitelline membrane which had been infected, lyophilized, with an infective titration, after lyophilization, of 7.5 log. DIE.

Post-vaccination reactions.

Reactions observed in persons may be summed up into two groups, « immediate » and « retarded ». The immediate reactions, whether local or systematic of both, generally appeared some 12 or 36 hours after vaccination, and reached their peak after some 24 to 72 hours, disappearing at 96 hours. The most important fact to be observed was the absolute relationship between the dose of vaccine injected and the frequency of the reaction.

It would seem that inoculation of a suspension of 0.1 0/0 to 0.25 0/0 of vitelline membrane (from 4.5 to 5 log. DIE) produces very scant immediate reactions. Was also observed the fact that neither the age nor the pre-vaccination immunity condition with respect to typhus of those vaccinated maintain any relationship with immediate reactions. With comparable doses of vaccine, reactions increased in importance in this order: I.-M., S.-C. and I.-D. injection. These local reactions in most cases consisted of brief cephalalgy and in erythema, tumefaction and pain of varying degree, together with some cases with a moderate increase in axillary ganglia. On the other hand, I.-D. injection for inoculation of 10 0/0 vitelline membrane, in a general manner, and 1 0/0 upon occasion, led, apart from the appearance of a central papular or nodular lesion, to such lesions, and they frequently gave rise to ulcers and subsequently to formation of a scar.

Probably, immediate reactions are a consequence of direct toxic action, not to be neutralized, of live rickettsiae.

Retarded reactions generally put in their appearance toward the ninth day after vaccination, although in one or two cases they

©Soc.pathol.
exo

coincided with the immediate reactions. The most frequent manifestations were fever, headache, general aches and pains and discomfort. It should be observed that retarded reactions did not occur in immune persons.

These retarded reactions are due, it is believed, to a true infection caused by the rickettsiae of the E strain and, very probably, they may be avoided using antibiotic treatment.

Now follow some data taken from Cox and al., on the results obtained with inoculation of volunteers with *R. prowazeki* of a virulent nature, in order to confirm the immunogenic action of the E strain.

As Fox himself remarks in this connection:

A group of 60 volunteers received virulent *R. prowazeki* by I.-D. injection, of which 18 were non-immune controls.

All these, except one, contracted typhus, which required specific antibiotic treatment, which was begun on the third day of the disease. Of the six individuals immunized, only with a series of injections of Cox vaccine (all were from the group of twelve which had shown serological response) only one was not subject to fever, and three needed treatment. With the E strain, however, of the 36 vaccinated with this strain (of which there were some who had received inoculation 5 and a half years beforehand), 32 completely avoided all reactions and typhus fever, and only two individuals, who had not previoulsy shown serological reaction, required treatment.

The other test was to compare immunity against *R. prowazeki* produced by the E strain with that produced by Cox vaccine in persons who had been immunized with this former and who had besides received a recuperative dose of the Cox vaccine. With the exception of one individual injected with Cox vaccine who needed treatment, there were few differences between the seven individuals making up the group which received the Cox type vaccine, and those received the E strain. The test with *R. mooseri* was carried out in three controls, all which suffered typhus. With respect to the seven immunized with the E strain, two resisted totally and three fell sick. In the E strain group, resistance to the test inoculation was in fairly constant relationship with the prior titrations of neutralizing antibodies in the test. Taking into account the fact that the test-dose was fairly large (about 4 log. DIE) to bring about for five or six days subsequent to injection rapid infection of non-immune controls, it seems logical to suppose that the immunity produced by the E strain is even more efficient in natural conditions against *R. mooseri*, when the quantity of rickettsiae would be less.

©Soc.pathol.
exo

Studies of the efficacity of « E » strain under natural conditions

For three years and a half, was studied the presentation of suspected exanthematic typhus cases amongst the population vaccinated with the E strain and in non-vaccinated controls. Clinical observation was carried out and serological study on the bases of sera obtained before and after the disease, to obtain the titration of complement-fixing antibodies and in some cases the neutralizations of the *R. prowazeki* toxin, in order to contribute to the diagnosis of the patients in question.

In view of the probable existence of many non-apparent and non-severe forms of exanthematic typhus in the general population, above all in children, Fox argues, the numbers of cases found was rather slight.

On account of difficulties of different types, the test for isolation of *R. prowazeki*, the only final confirmation of the etiology of the cases observed, was not practicable.

There were only 42 defined and 18 possible cases of exanthematous typhus, in a proportion double to that of the vaccinated amongst the non-vaccinated.

The tests carried out in Peru for this purpose have not been sufficiently satisfactory, and we must therefore plan and execute further studies on this subject.

Commentaries

We at present have available a strain of *R. prowazeki* (E Strain), which has lost its pathogenic properties for guinea-pigs and monkeys. This is beyond doubt, the number of observations on the first species of animal includes not only those indicated in the experiments detailed, but many more used in the initiation of other tests.

The very considerable apathogenic quality in the case of guinea-pigs is outstanding, since in this animal even when massive doses are made use of there is not febrile infection of the animal, paraplegia or loss of weight, much less death.

There is evidence to the effect that the E strain has lost its pathogenic qualities for guinea-pigs precisely on account of its capacity to multiply in the organism of this animal, and this may be confirmed drawing a parallel between the number of complement-fixing antibodies obtained from the serum of these animals and the richness of inoculated rickettsiae.

©Soc.pathol.
exo

To sum up, comparative study of the immunity provoked in the animals with E strain and other virulent strains demonstrates that the basic antigenic character of the E strain has not been modified.

An interesting point made clear in these experiments is the stability of character of the reduction of virulence of the E strain, when passages are carried out through the guinea-pigs and cotton rat.

This loss of virulence has taken place in a limited number of passages, in the course of which, as in others, the rickettsia has not been subject to any technical manipulation. It may be that the passage through eggs is the cause of these modifications. Nevertheless, it is within our experience to have maintained uninterrupted passages from one egg to another of strains of historic virus for more than 30 passages, without observing the least modification in pathogenic qualities for guinea-pigs. We are absolutely unable to pinpoint the cause of the variation or mutation of a strain such as ours, which had shown in its isolation and passages through guinea-pigs considerable pathogenic activity and fairly constant characteristics. The loss of virulence has continued in the passages from egg to egg.

The length of our investigation, finally leading to human use, has permitted us to confirm the apathogenic properties of the E strain. In 2,232 inoculations carried out in Spain, only one case have been under the suspicion of having provoked a febrile process of short duration. We have even reached inoculations of 0.1 cm^3 of 40 0/0 suspension. Injections of fresh material, prepared at the moment of use, have proved as innocuous as those of desiccated material.

Vaccinations of 18,000 persons with the E strain, in Peru, have not led to a single case of death or disease.

The immediate reactions, due probably to toxin of the rickettsiae, have been slight. With respect to retarded reaction, which have occurred in proportions not above 18 0/0, they have been of scant importance, as we have already seen, and do not, in our opinion, constitute any obstacle to use.

Another subject worthy of consideration in relation with the use of the E strain is the dissemination of this rickettsia by natural means in an area of population where lice abound, and the possible reversion of the strain to its virulent state. This seems hardly likely for the following reasons. The avirulent character of the E strain has remained constant over more than 500 passages through eggs vitelline membrane. The minimum infective dose of E strain for man is, it seems, as high as 10,000-30,000 DIE, and it is hardly likely that it could be transmitted by the louse changing its

©Soc. pathol. exo

pathogenic qualities. Furthermore, it is still not demonstrated that E strain rickettsiae can enter the bloodstream, and thus contaminate lice from this source.

With respect to the final crucial proof of the efficacity of the E strain measured in terms of resistance to suffering the disease as a consequence of experimental inoculation with virulent rickettsiae, as we have seen this has been passed with satisfactory results.

In view of these results, the presentation of some more or less disagreable reaction may well be tolerated. It is consequently clear that the E strain can be inoculated in doses that are both effective and tolerable, with respect to presentation of reactions.

We have had occasion to see that the attempt made to evaluate the efficacity of the E strain, under field conditions, has not been crowned with circumstances very favorable to success. We must then work towards greater knowledge and further progress in this aspect.

Summary

In 1941, we succeeded in isolating, in Madrid, a strain of *R. prowazeki*, in vitelline membrane of chicken embryo, inoculated with a brain-suspension of a patient, Melitón Puerto, whose death was brought about by exanthematic typhus. A few passages likewise made in vitelline membrane led to this strain changing its qualities, which had up to the time been those typical of all *Rickettsia prowazeki* isolated in vitelline membrane. We then observed that the said strain, which we designated the E strain (for « España »), had lost its pathogenic qualities, but conserved its immunizing capacity.

The E strain is apathogenic for guinea-pigs and monkeys. The immunity provoked by the E strain in guinea-pigs is in direct relation to the dose injected, and this proves its failure to multiply in the organism of the animals inoculated.

The E strain has demonstrated, over a course of 405 passages in eggs, carried out without interruption over a course of seven years, that this mutation is not reversible. Attempts to revert and recuperate the original virulence, carried out in guinea-pigs, cotton rats and lice, have met with no success.

The E strain inoculated by Clavero and Perez Gallardo over the years 1943-1944 in 2,232 persons in Spain, both in lyophilized form and as a freshly prepared 10 0/0 suspension, have shown like in animal experimentation free from pathogenic qualities.

The work carried out in the United States by Fox and coll. with 150 volunteers served to define the minimum infective dose (approx. 10,000 DIE) and demonstrate that although the complement-fixing

©Soc.pathol.
exo

antibodies disappear within the year, the neutralizing antibodies and capacity to resist the inoculation with virulent typhus last at least 5 1/2 years.

This strain has come well through its baptism of fire with inoculation of numerous volunteers immunized with E strain with virulent rickettsiae without ill effect, even 5 1/2 years after immunization with E strain; this test was not passed by controls and they are given correct treatment.

The studies carried out in Peru by Fox, which increased the number of persons vaccinated to more than 18,000, supplied a solid basis for affirmation that the infection with E strain does not lead to any truly not worthy reaction, and that the best injection route is the I.-M. route. All the tests carried out support the immunizing capacity of the E strain in man, and its usefulness as a prophylactic weapon in the fight against exanthematic typhus. With the correctly planned and executed use of which (the W. H. O. may be of help here) a suitable evaluation of the efficacity of the strain in epidemiology may be obtained, as also complementary data with respect to the properties of this strain which are of great interest to have to hand.

Résumé

Le problème de l'immunisation avec des antigènes vivants, ses avantages et ses inconvénients.

En 1941, l'auteur a isolé une souche de *Rickettsia prowazeki* sur membrane vitelline de l'embryon de poulet inoculé avec une suspension de cerveau d'un malade mort de typhus exanthématique (Melitón Puerto). Après peu de passages faits sur membranes vitellines, cette souche qui, au début, était typique de *Rickettsia prowazeki* avait perdu son pouvoir pathogène et conservé sa capacité immunisante. Elle fut appelée souche E (Espagne). Elle est apathogène pour le cobaye et le singe. L'immunisation provoquée par la souche E sur le cobaye est en fonction directe de la dose injectée, ce qui démontre l'absence de multiplication de l'organisme dans les animaux inoculés. A la suite de 405 passages-œufs réalisés d'une façon ininterrompue au cours des 7 dernières années, cette souche n'a présenté aucune mutation. On a essayé, en outre, de récupérer la virulence originelle en réalisant des passages sur cobaye, sur rat du coton et sur pou, mais sans y parvenir. Elle fut inoculée par Clavero et Perez Gallardo durant les années 1943-1944 à 2.232 personnes en Espagne, tant après lyophilisation qu'en suspensions au 1 : 10 fraîchement préparées. Elle s'est montrée comme pour l'expérimentation animale dépourvue de pouvoir pathogène.

©Soc.pathol.
exo

Le travail réalisé aux États-Unis par Fox, sur 150 volontaires, a servi à déterminer la dose infectante humaine qui correspondait à 10.000 doses infectantes expérimentales. Il démontrait que les anticorps fixant le complément disparaissent en l'espace d'une année ; les anticorps neutralisants et la capacité de résister à l'inoculation avec une souche virulente de typhus duraient pour le moins cinq années.

Cette souche a supporté remarquablement l'épreuve de l'inoculation avec *R. prowazeki* virulente et les nombreux volontaires immunisés avec la souche E résistaient cinq années et demie après avoir été immunisés, épreuve que n'ont pas supportée les personnes témoins qui ont été traitées au moment opportun.

Les études faites au Pérou par Fox portent le nombre des personnes vaccinées à plus de 18.000 et donnent une base solide pour affirmer que l'infection avec la souche E ne provoque pas de réactions véritablement importantes et que la voie la meilleure pour l'inoculation est la voie intra-musculaire. Toutes les épreuves réalisées appuient la capacité immunisante de la souche E pour l'espèce humaine. Elle peut donc être utilisée dans la lutte contre le typhus exanthématique comme moyen prophylactique. L'auteur voudrait la valorisation épidémiologique de son efficacité.

Virus Department
Escuela Nacional de Sanidad,
Madrid.

Discussion.

M. Giroud. — En 1948, date du 5e Congrès de Médecine tropicale à Washington où l'on me demandait à la suite de mon rapport sur les vaccinations avec antigène tué ce que j'avais à ajouter après que nos collègues américains nous avaient appris leur remarquable découverte de l'action du chloramphénicol sur les affections rickettsiennes, je dis alors qu'on pouvait de nouveau envisager les vaccinations avec antigène vivant, le contrôle de telles vaccinations étant possible. Voici ce que nous écrivions nous-même à ce moment-là : la vaccination avec un antigène est d'autant meilleure qu'on avait lieu de penser qu'à côté de celui-ci, on avait une trace d'antigène vivant. Ce fait est particulièrement démontré lorsque l'on utilise des doses variables de produit virulent pour l'isolement des souches. On est frappé par le fait que ce sont les petites doses qui infectent, tandis que les grosses doses du même produit ne provoquent aucune réaction, l'antigène de faible virulence ayant réussi à vacciner avant que le virus présent ne puisse infecter. D'autre part, la

©Soc.pathol.
exo

vaccination avec un antigène tué provoque une certaine résistance chez les individus si ceux-ci sont en contact avec un produit virulent ; celui-ci peut provoquer chez eux une maladie inapparente qui, elle, apporte une immunité absolue. Dans d'autres cas, cette vaccination étant insuffisante, l'individu fait une maladie bénigne qui, elle, assurera une bonne immunité.

PROPHYLAXIE SPÉCIFIQUE DES RICKETTSIOSES

Par P. ZDRODOWSKI

Je présente dans ma communication les résultats sommaires des recherches de notre laboratoire concernant les trois problèmes suivants :

1° L'immunisation contre le typhus exanthématique par le vaccin espagnol « E » (Clavero et Perez Gallardo).

2° L'immunisation contre la fièvre Q au moyen d'un nouveau vaccin vivant, proposé par notre laboratoire, et enfin

3° L'immunisation à l'aide d'un vaccin vivant, atténué par les antibiotiques, élaboré expérimentalement dans notre laboratoire pour toutes les espèces rickettsiennes.

I. — *Immunisation contre le typhus exanthématique*

(par H. Golinevitch, V. Yablonskaya et P. Zdrodowski).

Les auteurs américains caractérisent la souche espagnole « E » comme un vrai vaccin vivant atténué bien toléré par l'homme et très efficace dans les conditions expérimentales (J. Fox et coll., 1954-1959).

Les résultats favorables que nous avons obtenus dans nos études de laboratoire de la souche « E » ainsi que les données des auteurs américains nous ont permis d'entreprendre la vaccination humaine au moyen de cette souche atténuée.

Le vaccin « E » que nous avons préparé est représenté par une suspension lyophilisée en lait écrémé des rickettsies cultivées dans les œufs embryonnés. La concentration initiale de notre vaccin (10^{-7}) son dosage (0 ml. 25 de la solution 10^{-3}) et son mode d'emploi chez l'homme (l'injection sous-cutanée unique) ont été semblables au schéma des auteurs américains.

Durant les deux dernières années (1961-1962) nous avons immunisé 2.617 personnes, parmi lesquelles 311 sujets vaccinés ont été contrôlés

©Soc.pathol.
exo

d'une façon particulièrement précise au point de vue de leurs réactions vaccinales aussi bien que de leurs réponses sérologiques.

Les réactions précoces — locales et générales — enregistrées chez les sujets vaccinés, dans 9 0/0 des cas ont été insignifiantes et ne présentent aucun intérêt.

Les réactions tardives ont été observées dans 10 0/0 des cas chez les sujets séro-négatifs vis-à-vis de l'antigène typhique et chez 4 0/0 des personnes dont 17 0/0 étaient séro-positifs à l'égard du même antigène.

Enfin des réactions tardives ont été observées chez 5 0/0 environ des 2.325 sujets non différenciés sérologiquement et immunisés dans les conditions d'un essai pratique.

La durée de la réaction fébrile variait de 2 à 5 jours dans la plupart des cas, dépassant parfois cette durée. Chez 13 personnes on a observé un exanthème roséoleux transitoire. Ces réactions plus ou moins sévères constituent en somme 0,9 0/0 du nombre total des sujets vaccinés.

L'effet immunologique de la vaccination par la souche « E » d'après la fixation du complément et d'après la réaction d'hémagglutination spécifique a été enregistré chez 97 0/0 des sujets.

Les réactions vaccinales tardives quoique tolérées présentent un défaut sérieux de la vaccination par la souche « E ». Pour corriger ce défaut, nous avons essayé récemment la vaccination combinée par la souche « E » vivante en mélange avec l'antigène rickettsien soluble, qui provoque rapidement la formation des anticorps. Un groupe important de volontaires a été immunisé à l'aide de ce vaccin combiné et nous n'avons presque pas observé de réactions tardives exprimées.

II. — *Immunisation contre la fièvre Q*

(par P. Zdrodowski et Mlle V. Henig).

Une trouvaille heureuse, analogue à celle des auteurs espagnols concernant la souche « E », nous a permis de résoudre d'une façon satisfaisante le problème d'un vaccin vivant bien toléré contre la fièvre Q : on a réussi à obtenir une souche atténuée et stable dite souche « M » qui fut spontanément issue de la très virulente culture « Grita » au cours des passages sur les œufs embryonnés.

En nous basant sur la caractéristique expérimentale détaillée et très favorable de la souche « M » et considérant cette souche comme un vaccin probable, atténué, nous avons entrepris l'épreuve de ce vaccin sur l'homme.

Par analogie avec le vaccin « E », notre vaccin « M » contre la fièvre Q se présente en une suspension lyophilisée en lait des rickettsies cultivées dans les œufs embryonnés. Nous avons utilisé ce vaccin

©Soc.pathol.
exo

en solution physiologique en l'injectant par voie sous-cutanée à dose 0 ml. 5 contenant 10^{-4} de la suspension au titre 10^{-8}-10^{-9} DMI œuf.

En somme jusqu'à présent 1.040 sujets ont été vaccinés par une injection unique de notre vaccin « M ».

Des réactions vaccinales précoces insignifiantes ont été observées dans 4,8 0/0 des cas. Des réactions tardives spécifiques n'ont pas été enregistrées.

L'effet immunologique du vaccin « M » d'après la réaction de fixation du complément a été positif 1 mois après la vaccination dans 93 0/0 des cas et 5-6 mois après dans 78 0/0.

L'étude du vaccin « M » n'est pas encore achevée. Pour le moment on examine l'effet d'une application cutanée de ce vaccin — seule et en association avec le vaccin vivant contre la brucellose.

III. — *Immunisation au moyen des chimio-vaccins contre les rickettsioses en général*

(par Mlle N. KEKTCHEEVA).

Il a été montré dans notre laboratoire, que les souches virulentes des rickettsies des espèces différentes traitées par les antibiotiques correspondant à des doses bactériostatiques deviennent avirulentes pour les animaux sensibles en immunisant parfaitement ces derniers.

Cette méthode est applicable aux *R. prowazeki*, *R. mooseri*, *R. sibericus*, *R. burneti* et *R. tsutsugamushi*.

Les souches rickettsiennes traitées par l'antibiotique constituent une variété particulière d'un chimio-vaccin vivant atténué et stable, qui reproduit chez les animaux sensibles une infection inapparente bien tolérée dont le caractère reste toujours stable chez l'animal infecté, bien que ce dernier possède des germes virulents pour l'animal neuf.

Les animaux traités par le chimio-vaccin à côté d'une immunité homologue montrent aussi une résistance hétérologue vis-à-vis des autres rickettsies du même groupe.

Les rickettsies traitées par l'antibiotique, après avoir été lyophilisées sous vide dans du lait, conservent, durant des années, les propriétés acquises.

Le chimio-vaccin à *R. sibericus* a été essayé sur des volontaires de notre laboratoire sans aucune réaction précoce ou tardive et avec une très bonne production d'anticorps.

Institut d'Épidémiologie et de Microbiologie de l'Académie des Sciences Médicales de l'U. R. S. S., Service des Rickettsioses, Moscou.

©Soc. pathol. exo

Discussion.

M. PANTHIER. — Quelle est la dose infectante de Fox ? — M. FULLER. — Nous avons quelque expérience sur le cobaye chez lequel les doses se situent aux environs de 10^5, 10^6 living *R. p.* pour la souche E ; pour l'homme nous aurons bientôt des résultats. — M. GIROUD. — La souche E nous a toujours beaucoup intéressé, mais les conditions de vie ne nous ont pas obligé à y recourir. La vaccination avec antigène pulmonaire que nous avions appliquée en France et dans les pays francophones y ayant donné les meilleurs résultats suffit complètement en cas de nécessité. D'autre part, nous avions été amenés à porter une grande attention à l'importance des maladies inapparentes comme facteur de maladies vasculaires.

Quant à l'adjonction d'un antigène vivant à un antigène tué, c'était notre conclusion de 1948 à Washington et nous avions même ajouté que la découverte d'un antibiotique anti-rickettsien permettait l'utilisation rationnelle des vaccins vivants.

En France métropolitaine, la question de la fièvre Q n'est pas un problème, alors que les cas sporadiques d'Afrique du Nord posent la question, mais l'hypersensibilité très importante de certains sujets nous amène à penser que si une vaccination est nécessaire, il faudrait y recourir avec beaucoup de prudence étant donnée l'importance des sensibilisations cachées.

FORMATION DES AGGLUTININES ANTIRICKETTSIENNES ET CHIMIOTHÉRAPIE

Par GIACINTO CIACCIO

En 1948, P. GIROUD écrivait : « La chloromycétine modifie complètement le problème de la vaccination ; elle permet d'envisager de nouveau une vaccination avec virus vivant » (1).

Une telle hypothèse nous a poussé avec P. GIROUD (2, 3, 4) à étudier sous le contrôle des antibiotiques l'évolution des réactions dermiques du lapin (test de séroprotection de P. GIROUD) et la formation des agglutinines anti-rickettsiennes. Nous-mêmes avec P. GIROUD et H. S. PAN avions vu l'action rickettsiocide et rickettsiostatique de la chloromycétine en injectant dans la peau du lapin des suspensions de *R. prowazeki* chloromycétinées.

©Soc.pathol.
exo

Des singes infectés de rickettsies et traités par l'auréomycine (10 mg. d'auréomycine 4 fois par jour pendant 3 jours) avaient présenté, dans leur sérum, des taux de 1 : 1.280 à 1 : 2.500 inférieurs aux taux d'agglutinines (1 : 10.000, 1 : 20.000) des sérums des singes infectés avec le même produit, mais non traités par l'antibiotique (6).

Pour comparer le degré des réactions dermiques du lapin (animaux de 3 kg.) et la montée des agglutinines anti-rickettsiennes, nous inoculions sur un flanc du lapin des suspensions rickettsiennes contenant 4 mg./ml. de chloromycétine, gardées pendant 20 heures à 5° C. Sur l'autre flanc du même animal étaient inoculées les dilutions similaires de la seule suspension rickettsienne. Les réactions déterminées par les rickettsies seules, soit avec le virus épidémique, soit avec le virus murin, ont été remarquables et les titres des agglutinines étaient au 10e jour de 1 : 1.280 pour *R. prowazeki* et de 1 : 40.000 et 1 : 80.000 pour *R. mooseri*. Les réactions dues aux mélanges rickettsies + chloromycétine étaient nulles ou remarquablement réduites : les taux au 10e jour étaient de 1 : 320 à 1 : 1.280 pour *R. prowazeki* et de 1 : 10.000 pour *R. mooseri* (2).

En signalant l'importance des réactions focales dans les essais de chimiothérapie, nous observions que le traitement à distance par l'auréomycine n'empêche pas la formation des agglutinines. Le taux des agglutinines anti-*R. mooseri* a été de 1 : 320 chez 2 lapins de 3 kg. traités, en une seule fois, par 100 mg. ou 300 mg. d'auréomycine. Des suspensions chloromycétinées (4 mg./ml.) gardées à 5° C pendant 48 heures, centrifugées à 4.000 tours/minute, on a pu extraire un antigène soluble. Celui-ci ne détermine aucune réaction locale dans la peau du lapin de 3 kg., mais il est capable de susciter la formation des agglutinines à des taux de 1 : 160, 1 : 320 et 1 : 1.280 (3).

Nous avons aussi étudié le comportement de lapins inoculés avec des doses différentes (doses fortes et doses faibles des suspensions rickettsiennes préparées avec des poumons de souris infectées par *R. mooseri*) soumis, ou non, au traitement général (par voie sous-cutanée) à la terramycine. Des lapins de 3 kg. furent traités par 250 mg. de terramycine par jour pendant 3 jours : le premier traitement a été contemporain de l'inoculation des rickettsies (*R. mooseri*). L'injection de l'antibiotique (voie sous-cutanée) a été faite dans le flanc opposé à celui où ont été inoculés les produits virulents. Les doses fortes des suspensions rickettsiennes ont été représentées par 2 injections de 15 mg. de poumon de souris ; les doses faibles sont cinq fois moindres (3 mg. en 2 injections par lapin ou de 2,5, 5 et 7 mg. par lapin). Les réactions dermiques des animaux témoins inoculés soit avec les doses fortes soit avec les doses faibles, non traités par l'antibiotique, ont été considérables et les taux d'agglutinines ont été pour *R. mooseri* de 1 : 1.280 ou plus, s'élevant, en quelques

©Soc.pathol.
exo

cas, au maximum de 1 : 20.480. Les réactions dues aux doses minima ont été très faibles ou nulles chez les lapins soumis au traitement par la terramycine ; les taux des agglutinines chez ces animaux ont été pour *R. mooseri* de 1 : 40, 1 : 160, s'élevant, en quelques cas, au maximum de 1 : 640 (4).

A ces observations expérimentales, on peut ajouter 2 observations cliniques.

Deux sujets avaient été vaccinés à doses répétées avec un antigène *R. prowazeki* tué, l'un recevant 12 ml. et l'autre 6 ml. Contaminés avec une souche très virulente de *R. mooseri*, ils firent une maladie sans exanthème, de 5 et 7 jours, s'accompagnant de maux de tête et de douleurs articulaires. Ils furent traités dès le premier jour de la maladie soit à la terramycine, soit à l'auréomycine-terramycine ; la température redevint normale respectivement au 5e et au 7e jour. L'un des sujets reçut 9 g. de terramycine en 7 jours et l'autre, 10 g. d'auréomycine et 2 g. de terramycine en 7 jours, tous deux par voie orale. Les taux d'agglutinines qui étaient très faibles ou nuls pour *R. prowazeki* ; même après la maladie, restèrent bas ou nuls pour *R. prowazeki*, tandis qu'ils atteignirent des taux très élevés pour *R. mooseri* ; pour l'un de 1 : 5.120 et pour l'autre de 1 : 20.480. Contrairement à ce que d'autres auteurs ont constaté, ce sont seulement les anticorps de la maladie qui ont évolué sans modification des anticorps épidémiques. En test de séroprotection cutanée sur lapin, infecté avec la souche murine, le sérum de l'un neutralise complètement alors que le sérum de l'autre neutralise partiellement or c'est ce dernier qui agglutine le plus. Dans les 2 cas, il a été impossible d'isoler une souche par passage au cobaye du sang prélevé avant tout traitement. Par la suite, après la guérison, les 2 sujets ont eu pendant 8 mois des contacts avec la même souche de *R. mooseri*. Aucun signe de réaction apparente, dû à ce contact renouvelé avec l'agent infectieux, n'a été constaté.

Giroud et coll. (7) n'ont pu mettre en évidence la rickettsiémie chez des sujets vaccinés, qui avaient été introduits dans une salle d'inoculation d'antigène vivant *(R. prowazeki)* au lapin. En employant, tous les 3 jours, 1 g. d'auréomycine, par voie buccale, des essais d'immunisation avec un antigène vivant ont été réalisés et les sujets ne se sont pas infectés sous forme apparente. Tout d'abord des anticorps agglutinants ont été décelés, puis des anticorps neutralisants.

Ley et coll. (8) chez des volontaires, inoculés avec *R. tsutsugamushi* par voie intradermique, constatent chez des sujets traités avec des doses élevées de chloramphénicol une augmentation plus faible des agglutinines anti-OX-K que chez les témoins et chez d'autres volontaires soumis à un traitement incomplet par l'antibiotique.

©Soc.pathol.
exo

Un mois après la fin de l'essai de chimioprophylaxie, 8 sujets, parmi ceux soumis au traitement complet par l'antibiotique, sont immuns à la réinoculation de la même souche Karp. Huit autres sujets, ayant eu eux aussi un traitement complet par le chloramphénicol, sont testés vis-à-vis d'une souche hétérologue (souche Gilliam) : 5 sont immuns et 3 contractent une maladie légère, mais reconnaissable.

Smadel (9) vient de décrire le comportement des rickettsies dans les cellules en cultures de tissu additionnées de chloramphénicol. L'action du chloramphénicol est constatée par la diminution des rickettsies.

Watkins (10) observe que l'oxytétracycline, agent virustatique, empêche, dans la plante de la patte de la souris, la formation de la réaction inflammatoire déterminée par l'agent infectieux du trachome.

Ces observations permettent d'envisager les considérations suivantes :

1° Le traitement par l'antibiotique (chloramphénicol, auréomycine, terramycine) n'empêche pas la formation des agglutinines anti-rickettsiennes.

2° A cause du traitement, la formation des agglutinines (et aussi d'anticorps d'autre type) peut subir des limitations :

a) Chez les lapins ayant reçu des doses minima de produit infectant, l'antibiotique, introduit dans l'animal en même temps que le produit virulent, mais en d'autres endroits et agissant sur un nombre limité d'éléments rickettsiens, a pu en limiter la multiplication et, de ce fait, réduire l'antigène présent dans l'organisme.

b) Avec des doses élevées de produit infectant, la réduction de l'antigène se fait d'une façon moins nette, permettant une production plus marquée d'agglutinines.

c) Dans les cas cliniques, *a fortiori* la chimiothérapie est instituée à un moment où l'affection a prise sur l'organisme. Le traitement, qui détermine une évolution clinique favorable, empêche la multiplication indéfinie des rickettsies. Mais il n'y a pas stérilisation complète de l'organisme vis-à-vis des rickettsies. De ce fait, il peut y avoir formation des agglutinines, même à des taux élevés, car l'antigène a pu imprégner l'organisme avant tout traitement et pendant les premières phases de celui-ci.

L'emploi d'un vaccin vivant sous le contrôle des antibiotiques peut donc être envisagé, mais il faut fixer les conditions relatives aux doses des produits virulents, aux doses de l'antibiotique choisi et les temps de l'intervention thérapeutique.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

Au cours des divers essais expérimentaux chez le lapin, on a pu constater la formation et la montée des agglutinines anti-rickettsiennes chez des animaux traités par les antibiotiques, mais à des taux moindres.

Des sujets vaccinés avec un antigène épidémique tué, infectés avec une souche de *R. mooseri*, font une maladie bénigne et montent seulement leurs anticorps vis-à-vis de l'antigène murin. L'anticorps épidémique étant à peine augmenté, ce qui montre la spécificité de la réaction au cours d'une infection rickettsienne, même évoluant chez un sujet vacciné.

Laboratori Scientifici Farmitalia, Milano.

Bibliographie

(1) Giroud (P.). — *Proceed. of the Fourth International Congress on Tropical Medicine and Malaria.* Washington, D. C., 10-18 mai 1948, vol. I, 440.
(2) Giroud (P.) et Ciaccio (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1471.
(3) Giroud (P.) et Ciaccio (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951 **44**, 416.
(4) Giroud (P.) et Ciaccio (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 274.
(5) Giroud (P.), Ciaccio (G.) et Pan (H. S.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1438.
(6) Giroud (P.), Ciaccio (G.) et Vargues (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1439.
(7) Giroud (P.) et Jadin (J.). — *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1961, **41**, 193.
(8) Ley (H. L., Jr.), Diercks (F. H.), Paterson (Ph. Y.), Smadel (J. E.), Wisseman (Ch. L., Jr.) et Traub (R.). — *Am. J. of Hyg.*, 1952, **56**, 303.
(9) Smadell (J. E.). — *Science*, 1963, **140**, 153.
(10) Watkins (J. F.). — *Brit. J. of Exp. Path.*, 1963, **44**, 156.

Discussion.

M. Schneider. — Pouvez-vous préciser les doses employées au point de vue chimiothérapie ? — M. Ciaccio. — Les lapins qui pesaient environ 3 kg. recevaient différentes doses : 100 mg. à 300 mg. d'auréomycine. Dans un premier essai, nous avons fait des doses importantes ; les rickettsies réagissaient bien aux antibiotiques ; la terramycine nous semblait cependant meilleure, mais les anticorps apparaissaient toujours en quantité mineure et conféraient une immunisation peu stable. — M. Schneider. — Ce sont des doses

©Soc.pathol.
exo

très importantes, guère applicables en médecine humaine. Souvent, les antibiotiques en bactériologie ont été administrés à des doses fantaisistes qui ont abouti aux résultats déplorables que l'on sait ; il ne faudrait pas retomber dans les mêmes erreurs pour les rickettsioses ; aussi faudrait-il savoir si les antibiotiques ont un pouvoir rickettsiocide ou rickettsiostatique et quelles sont les doses correspondantes ? — M. Ciaccio. — Les observations que j'ai rapportées datent de 1952, mais je serais heureux de reprendre ce travail à l'Institut Pasteur en relation avec vous.

RAPPEL DE L'ACTION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES RICKETTSIOSES

Par G. RENOUX

Introduction

Je me sens particulièrement heureux d'avoir à rappeler ici les résultats de la chimiothérapie des Rickettsioses. Non pas que je sois l'auteur de quelque travail original sur cette question, mais en qualité de témoin direct de l'extraordinaire et tout à fait remarquable changement observé depuis seulement 15 ans.

Le Typhus historique, par exemple, se traitait naguère par le soleil, le repos, une bonne nourriture et quelques analeptiques. A quoi l'on ajoutait, quand on le pouvait, du sérum de convalescent. Ce sérum, utilisé dès 1898 par Legrain, Reynaud, étudié plus exactement en 1910 par Ch. Nicolle, était actif pour prévenir le Typhus, mais de valeur médiocre à titre curatif. Et que de difficultés pour obtenir de maigres et insuffisantes récoltes, malgré des efforts incessants et une organisation, particulièrement à l'Institut Pasteur d'Alger, si remarquablement étudiée !

A peu près 30 0/0 des cas de Typhus se terminaient par la mort.

Divers auteurs, je ne citerai que Durand et Schneider (1945) avaient bien essayé de traiter le Typhus historique par divers composés chimiques ; les résultats, généralement, n'ont pas correspondu à l'attente.

La Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, elle aussi, tuait entre 20 et 30 0/0 des malades. Le sérum de lapin immunisé utilisé par Topping (1943) était d'effet médiocre comme les sérums similaires employés dans le Typhus.

Au cours d'essais de laboratoire, deux agents chimiothérapiques

©Soc.pathol.
exo

se sont montrés de quelque efficacité anti-rickettsienne : le bleu de méthylène (Peterson, 1944) et l'acide para-aminobenzoïque (Greiff *et al.*, 1944 ; Anigstein et Bader, 1945 ; Hamilton *et al.*, 1945 ; Hamilton, 1945 ; Snyder et Zarafonetis, 1945 ; Murray *et al.*, 1945 ; Zarafonetis *et al.*, 1946).

Le bleu de méthylène agit comme catalyseur pour modifier la respiration des tissus et l'acide para-aminobenzoïque augmente la consommation d'oxygène de l'œuf embryonné où on l'a inoculé ; on pensait que ces produits seraient utiles en créant dans l'organisme des conditions défavorables à la multiplication des rickettsies.

Rapidement, le bleu de méthylène s'est montré sans valeur pratique (Lewthaite, 1945).

L'acide para-aminobenzoïque a été bénéfique dans le traitement du Typhus historique (Yeomans *et al.*, 1944 ; Chung *et al.*, 1949), du Typhus des broussailles (Tierney, 1946), de la Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses (Rose *et al.*, 1945 ; Ravenel, 1948 ; Fraser *et al.*, 1948 ; Woodward et Raby, 1948 ; Bailey et Ley, 1952). Mais ce produit s'emploie à doses très importantes, données toutes les deux heures ; il amène des troubles gastriques et peut augmenter la leucopénie des malades. Ces facteurs en ont limité l'usage d'autant plus qu'apparaissaient les nouveaux antibiotiques. Mais l'acide para-aminobenzoïque reste toujours utile pour l'expérimentation : c'est ainsi que Guardiola et Paretsky (1958) ont montré l'intérêt du P. A. B. A. pour étudier les diphospho-pyridine nucléotides des rickettsies.

Bien évidemment, pénicilline et streptomycine ont été essayées tant au laboratoire (Greiff et Pinkerton, 1944 ; Greiff *et al.*, 1944 ; Moragues *et al.*, 1944 ; Fitzpatrick, 1945 ; Giroud, 1947 ; Morgan, 1947 ; Huebner *et al.*, 1947 ; Giroud et Ciaccio, 1951), qu'en clinique (Lewthwaite, 1945). Les résultats médiocres ou nuls en ont vite interrompu l'emploi.

Entre 1947 et 1950, sont successivement découvertes la chloromycétine (Ehrlich *et al.*, 1947), l'auréomycine (Duggar, 1948) et la terramycine (Finlay *et al.*, 1950). De ces dates débute la chimiothérapie vraie des rickettsioses. Les quinze dernières années écoulées ont permis de rassembler des informations fort nombreuses sur l'utilité et l'emploi des antibiotiques fungiques. D'autres antibiotiques ont été découverts depuis ; nous verrons, chemin faisant, leur activité éventuelle contre les rickettsies et les rickettsioses.

Il n'est ni dans notre intention ni de notre possibilité d'établir une bibliographie complète des publications consacrées à l'expérimentation ou à la thérapeutique des rickettsioses. Nous espérons, cependant, ne pas être coupable de quelque grave omission dont nous nous excusons ici, d'avance.

©Soc.pathol.
exo

Recherches de laboratoire.

Rapidement, toutes les expériences faites au laboratoire démontrent la valeur des antibiotiques vis-à-vis des diverses rickettsies.

La chloromycétine inhibe la croissance des rickettsies sur œufs embryonnés ou souris (Smadel et Jackson, 1947 ; Smith *et al.*, 1948)) L'auréomycine est étudiée par Wong et Cox (1948), Anigstein *et al.* (1948), et Harrel *et al.* (1949). Giroud *et al.* (1949 *a*, *b*. démontrent dans la peau du lapin l'action rickettsiostatique et rickettsicide de la chloromycétine ou de l'auréomycine, ce dernier antibiotique se révélant plus actif (Giroud et Ciaccio, 1951).

Pour Giroud et Ciaccio (1949) la chloromycétine, à fortes doses, est rickettsiocide sans altérer les qualités antigéniques des rickettsies : aptitude de quelque importance pour le diagnostic de l'affection en cause, puisque la sérologie spécifique ne sera que peu troublée par le traitement et aussi pour l'immunisation du patient. Smadel *et al.* (1949) vérifient, sur les œufs embryonnés ou les souris et cobayes infectés, l'importance des doses de chloromycétine et de l'horaire des injections, différents selon qu'on a affaire à l'une ou l'autre des principales rickettsies. De Macedo *et al.* (1950) voient que l'auréomycine peut guérir les cobayes de l'infection par la rickettsie du groupe « pourprée » agent de la Fièvre maculeuse, ou Typhus néotropical, du Brésil.

Schoenbach *et al.* (1950), Snyder *et al.* (1950), Smadel *et al.* (1950), Rose (1950), Bauer *et al.* (1950), Jackson (1951) établissent la très bonne valeur de la terramycine sur les diverses rickettsioses expérimentales : cet antibiotique fournit, à des doses moindres, le même effet rickettsiostatique que la chloromycétine ou l'auréomycine.

Ormsbee et Pickens (1951), Ormsbee (1953) se basant sur la survie des embryons de poulet, la quantité d'antigène fixant le complément fournie par ces œufs et la présence ou non de rickettsies sur les frottis, comparent les divers antibiotiques contre *C. burneti* et concluent à une valeur supérieure de la terramycine ; la résistance de *C. burneti* au chloramphénicol, dans leurs expériences est telle qu'elle pourrait être utilisée comme une des épreuves de différentiation de cette rickettsie.

Ormsbee *et al.* (1955) comparent l'efficacité du chloramphénicol, de l'auréomycine, de la terramycine, de l'érythromycine et de la thiocymétine sur diverses rickettsies : la terramycine est l'antibiotique généralement le plus actif, l'auréomycine venant immédiatement après ; la thiocymétine est inactive contre *C. burneti* mais active sur les autres rickettsies ; l'érythromycine a une bonne activité vis-à-vis de *R. prowazeki* ou *R. typhi*, médiocre contre *R. acari* et *R. rickettsi*, nulle contre *C. burneti*.

©Soc.pathol.
exo

Enfin, rappelons une notion de quelque importance pour la pratique quotidienne du laboratoire : les antibiotiques ajoutés à la nourriture des poules protègent les œufs contre l'infection rickettsienne (Greiff et Pinkerton, 1951) ; ajoutés à leur nourriture, ces mêmes antibiotiques protègent les cobayes (Anigstein et Whitney, 1954). Il est bon de connaître l'origine des œufs et de la nourriture des animaux que l'on utilise !

Des antibiotiques autres que chloromycétine, auréomycine et terramycine et des drogues chimiques diverses ont également fait l'objet d'expérimentation. La spiramycine (rovamycine) est active vis-à-vis des diverses rickettsies (Giroud, 1954 ; Renoux *et al.*, 1955 ; Barme, 1956). Synthomycine, levomycétine, biomycine, ont une bonne activité contre *R. prowazeki* et *R. acari* (Kertcheeva, 1955 *b* ; Savitskaya, 1955). La biomycine agit également sur *C. burneti*, au contraire des deux autres antibiotiques (Kertcheeva, 1955 *a* ; Lashkevich, 1958). La sekasine (Savitskaya, 1960), la colimycine et la penatracyne (Giroud et Capponi, 1963) sont d'une activité très médiocre ou nulle. Bogacz (1955) a étudié expérimentalement la valeur de plusieurs composés chimiques dont certains seraient susceptibles d'applications pratiques. La cathomycine est expérimentalement inactive sur les rickettsies (Frost *et al.*, 1955-1956).

La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître une certaine action rickettsiocide des antibiotiques mais soit à de très fortes doses, soit en utilisant des artifices expérimentaux prolongeant le temps de contact antibiotique-rickettsie. Dans la pratique expérimentale comme dans la pratique clinique, les antibiotiques sont rickettsiostatiques : ils ne tuent pas les rickettsies et se bornent à en empêcher la multiplication.

Le mode d'action des chloramphénicol ou tétracycline a été étudié. Ces recherches amènent quelques résultats importants qui aident à la compréhension de la physiopathologie des rickettsioses. Et il est évident que plus les connaissances sont avancées pour éclairer les mécanismes intimes de la maladie, mieux nous serons armés pour les prévenir ou les guérir. Ce n'est pas dans ces pages qu'on essaiera de résumer les connaissances sur les activités métaboliques ou sur la toxicité des rickettsies, d'ailleurs remarquablement passées en revue par Fuller (1959). Rappelons que Wissemann *et al.* (1951, 1952) ont étudié l'oxydation du glutamate par les rickettsies et montré que très vraisemblablement elle se faisait en suivant toutes les étapes du cycle de Krebs. Ainsi, selon une hypothèse de Woodward (1959) les dommages subis par les capillaires dans les maladies dues aux rickettsies pourraient être le résultat d'une compétition entre les rickettsies et les cellules-hôtes aboutissant à une production diminuée des liaisons-phosphate énergétiques par la cellule-hôte. Or,

©Soc.pathol.
exo

l'action de la chloromycétine et des tétracyclines serait liée à l'inhibition de l'oxydation de l'acide glutamique (Karp et Snyder, 1952). L'activité hémolytique de *R. prowazeki* et de *R. mooseri* nécessite, entre autres, la présence de Mg et de glutamate ; l'auréomycine et la terramycine diminuent cette activité hémolytique mieux que ne le fait la chloromycétine (Snyder *et al.*, 1954). Plus récemment, Hopps *et al.* (1959) démontrent que le chloramphénicol peut pénétrer à l'intérieur des cellules d'une culture de tissu (culture de cellules L) pour y inhiber la croissance — et même, à de très fortes concentrations maintenues longtemps, y tuer *R. tsutsugamushi*. Cependant que Cohn *et al.* (1959) établissent que l'acide L-glutamique et ses composés favorisent la pénétration de *R. tsutsugamushi* dans les cellules de cultures de tissus et que cette action est inhibée plus aisément par l'auréomycine que par la chloromycétine.

Remarques générales sur l'emploi des antibiotiques en clinique des rickettsioses

Le premier antibiotique qui ait été utilisé en clinique humaine a été le chloramphénicol pour traiter les Typhus historique ou murin, en Bolivie par Payne *et al.* (1948 *a* et *b*) et au Mexique par Smadel *et al.* (1948). Les uns et les autres ont obtenu des résultats spectaculaires avec des doses qui, aujourd'hui, paraissent un peu faibles.

Ces publications amenèrent la multiplication rapide d'autres essais thérapeutiques qu'elles ont stimulé fortement en montrant à la fois l'activité pratique considérable du chloramphénicol et la sécurité de son emploi sur des malades sévèrement atteints.

Chaque auteur, ou presque, manifeste des préférences pour un dosage plus ou moins important de l'antibiotique de son choix. En général, chloramphénicol, auréomycine ou terramycine sont administrés à des doses comprises entre 20 et 60 mg par jour et par kilogramme de poids du patient, divisées en 1 prise toutes les 3 ou 4 heures et continuées au moins deux jours après la disparition des principaux symptômes.

Dans le traitement des rickettsioses, comme dans celui de toutes les maladies infectieuses justiciables de la thérapeutique antibiotique, on a noté quelques effets indésirables à la suite de leur administration : nausées, vomissements, diarrhées, etc. Un des dangers possibles de l'administration d'antibiotiques est la modification de la flore fécale amenant la pullulation redoutable d'un microbe résistant à l'antibiotique en cause. Nous en avons fait la démonstration à propos de l'administration d'auréomycine au cobaye (Renoux, 1951) ; d'autres preuves en ont été amenées depuis. Cette modification importante de la flore fécale peut causer aussi des troubles d'a- ou d'hypovitaminose.

©Soc. pathol. exo

Une thérapeutique adéquate lève cette sorte d'hypothèque.

Le chloramphénicol a été accusé de créer d'importantes modifications sanguines. A notre connaissance, aux doses nécessaires au traitement des rickettsioses, une telle éventualité est rare, sans commune mesure avec un réel danger de mort d'une atteinte par *R. prowazeki*, *R. rickettsi* ou *R. tsutsugamushi*.

Résultats de la chimiothérapie des rickettsioses.

Les tableaux I à VII rassemblent des résultats compilés d'après les références à notre portée sur l'action de divers antibiotiques contre les principales maladies dues aux rickettsies. Cette statistique porte

TABLEAU I

Chimiothérapie du Typhus historique.

Typhus historique				
Auteurs	Nombre de malades	Antibiotique	Durée de la fièvre	Mortalité
PAYNE *et al.* (1948 *a* et *b*). SMADEL *et al.* (1948). BENHAMOU *et al.* (1950). D'IGNAZIO et TERMINE (1950). BROCARD *et al.* (1954). MARTIN *et al.* (1950).	40	Chloramphénicol	2 à 4 jours	0
BENHAMOU *et al.* (1949). CATTAN *et al.* (1950). FU (1950), D'IGNAZIO et TERMINE (1950).	9	Auréomycine	2 à 4 jours	0
KILLOUGH et MAGILL (1951). ZAPFF-GROSS (1951). KNIGHT et RUIZ-SANCHEZ (1952).	32	Terramycine	4 jours	0
SANCHEZ *et al.* (1954).	6	Tétracycline	1 à 4 jours	0
RENOUX *et al.* (1955, *a*, *b*).	2	Rovamycine	3,5 jours	0
WOODWARD (1959).		Sans antibiotiques	14 jours	30 0/0
Maladie de Brill-Zinsser				
MURRAY *et al.* (1950). KNIGHT et RUIZ-SANCHEZ (1952). HOLLER et KOLLERT (1953). STOLZOVA-SUTORISOVA *et al.* (1959).	9	Chloramphénicol	2 à 4 jours	0
BLUMBERG *et al.* (1949).	3	Auréomycine	2 jours	0

©Soc.pathol.
exo

sur 1.020 malades. Elle mesure la réponse à la chimiothérapie en donnant la moyenne du temps nécessaire pour obtenir la défervescence à partir du moment où le traitement est instauré et en comparant avec la durée moyenne de la même maladie quand elle n'était pas spécifiquement traitée. Deux tableaux (tableau IV, Typhus des broussailles ; tableau V, Fièvre pourprée) comportent aussi quelques résultats obtenus avec l'acide para-aminobenzoïque (PABA) à la fois comme comparaison supplémentaire et pour montrer que ce produit est bien doué d'activité thérapeutique.

Tableau II

Chimiothérapie du Typhus murin.

Auteurs	Nombre de malades	Antibiotique	Durée de la fièvre	Mortalité
Levy et coll. (1950). Ruiz-Sanchez (1950). Sureau et coll. (1955).	18	Chloramphénicol	3 jours	0
Benhamou et coll. (1949). Knight *et al.* (1949). Ruiz-Sanchez (1950). Giroud et coll. (1951). Knight et Ruiz-Sanchez (1952).	66	Auréomycine	2 jours	0
Bauer *et al.* (1950). Janbon *et al.* (1952). Knight et Ruiz-Sanchez (1952).	6	Terramycine	3 jours	0
Woodward (1959).		Sans antibiotiques	12 jours	2 0/0

Tableau III

Chimiothérapie de la Rickettsiose vésiculeuse.

Auteurs	Nombre de malades	Antibiotique	Durée de la fièvre	Mortalité
Rose (1950, 1952).	8	Chloramphénicol	2 jours	0
	9	Auréomycine	2 jours	0
	8	Terramycine	2 jours	0

©Soc. pathol. exo

Tableau IV

Chimiothérapie du Typhus des broussailles.

Auteurs	Nombre de malades	Antibiotique	Durée de la fièvre	Mortalité
Smadel *et al.* (1948). Smadel *et al.* (1949 *a*). McGiles et Symington (1950). Kitaoka *et al.* (1950). Bourdin (1951). Bailey et Ley (1952). Prezyna *et al.* (1954).	215	Chloramphénicol	10 à 72 heures	0
Smadel *et al.* (1949 *b*).	2	Chloramphénicol synthèse	32 heures	0
Bailey et Ley 1952). Prezyna *et al.* (1954).	42	Auréomycine	25 à 40 heures	0
Smadel *et al.* (1950). Bailey et Ley (1952). Prezyna *et al.* (1954).	62	Terramycine	24 à 40 heures	0
Hara et Abe (1956).		Chloramphénicol Érythromycine Tétracycline		0
Bailey et Ley (1952).	15	P. A. B. A.	89 heures	0
Smadel *et al.* (1949 *a*). Bailey et Ley (1952). Prezyna *et al.* (1954). Hara et Abe (1956). Woodward (1959).	19	Sans antibiotiques	17 jours 14 jours	5 o/o 1 7 o/o 20 à 40 o/o 15 o/o

Selon la maladie et l'antibiotique, la réponse clinique favorable est obtenue entre 10 heures et 4 jours après le début de la cure. Dans ce court laps de temps, le malade changera complètement : un individu sérieusement atteint, en plein tuphos, en plein état toxique se métamorphose en un homme alerte, sans fièvre, actif. Il n'est que de comparer avec la durée moyenne de la même maladie, avec sa gravité, pour se rendre compte de la dramatique résurrection de malades convenablement traités.

Ces résultats si remarquables sont dus à l'action rickettsiostatique de l'antibiotique utilisé. La guérison complète du malade est obtenue par le développement de ses propres mécanismes de défense. Une preuve en est rapportée par l'existence de rechutes précoces après une cure antibiotique instaurée dans les tous premiers jours de la maladie et interrompue peut-être un peu trop tôt.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU V

Chimiothérapie de la Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses.

Auteurs	Nombre de cas	Antibiotique	Durée de la fièvre	Mortalité
PARKER *et al.* (1950). PINCOFFS *et al.* (1948). WOODWARD (1959).	71	Chloramphénicol	3,3 jours	0
MCCRUMB (1957).	1	Chloramphénicol-succinate	3 jours	0
COOKE (1948). ROSS *et al.* (1948). HAVENS et STICKNEY (1950). WOODWARD (1959).	17	Auréomycine	3 jours	0
BAUER *et al.* (1950). POWEL *et al.* (1951). WOODWARD (1959).	16	Terramycine	2,5 jours	0
WOODWARD (1959).	5	Tétracycline	2,5 jours	0
WOODWARD (1959).	40	P. A. B. A.	3 jours	0
WOODWARD (1959).	2	Érythromycine	Sans changement	0
WOODWARD (1959).		Sans antibiotiques	16.5 jours	23,5 o/o
Typhus néotropical				
DE MAGALHAES (1955).	20 20 5	Auréomycine Terramycine Terramycine + autres antibiotiques Sans antibiotiques		5 0 0 82 à 85 o/o
DE TOLEDO *et al.* (1950).	3 1	Auréomycine buccale Auréomycine intramusculaire		3 0

De telles rechutes ont été constatées dans le Typhus des broussailles (BAILEY et LEY, 1952 ; LEY et SMADEL, 1954), dans la Fièvre Q (CLARK et LENNETTE, 1952 ; STCHETININA, 1955), plus rarement avec le Typhus murin (RUIZ-SANCHEZ, 1950) ; elles ont toujours cédé à une deuxième cure par le même antibiotique indiquant ainsi que les rickettsies ne deviennent pas résistantes aux antibiotiques.

©Soc.pathol.
exo

Tableau VI

Chimiothérapie des Rickettsioses africaines à tiques, y compris la Fièvre boutonneuse.

Auteurs	Nombre de cas	Antibiotique	Durée de la fièvre	Mortalité
Rungd (1949). Janbon *et al.* (1949). Fouquet et Morin (1950). Montel (1950). Urso (1951). Gelfand (1952).	9	Chloramphénicol	1 à 4 jours	0
Benhamou *et al.* (1949). Le Gac et Rouby (1950). Henderson *et al.* (1950). Gear (1950). Martin et Maroger (1952). Harris (1952).	51	Auréomycine	2 à 3 jours	0
Nina (1951). Baussay (1952).	59	Terramycine	2 jours	0
Cauvin *et al.* (1956).	1	Rovamycine	2 jours	0
Chiti (1958).	42	Tétracycline + corticothérapie	2 jours	0
Woodward (1959).		0	10 jours	2 0/0

Par parenthèse, la résistance à l'érythromycine — par ailleurs médiocre anti-rickettsien — a pu être obtenue *in vitro* par Weiss et Dressler (1960) pour une souche de *R. prowazeki*. D'autre part, tous les auteurs cités s'accordent à reconnaître que le développement des anticorps spécifiques est peu ou pas entravé par le traitement antibiotique. En général, les titres maximaux d'anticorps s'observent vers le 20e jour de la maladie, quel qu'ait été le moment où les antibiotiques ont été administrés. Expérimentalement, si on supprime la maladie clinique par un traitement antibiotique instauré immédiatement après l'infection artificielle par *R. tsutsugamushi* et poursuivi pendant 28 jours, on verra se déclencher un Typhus des broussailles actif dès l'arrêt du traitement spécifique et les anticorps apparaîtront ultérieurement (Smadel, 1953). Cette expérience ne contredit pas les faits cliniques. Outre les antibiotiques majeurs, ou ceux que nous avons cités dans les tableaux I à VII, quelques autres produits ont été employés avec succès : biomycine et synthomycine dans le Typhus historique (Lovan et Savitskaia, 1956) ; biomycine dans

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU VII

Chimiothérapie de la Fièvre Q.

Auteurs	Nombre de cas	Antibiotique	Durée de la fièvre	Mortalité
BERTRAND-FONTAINE *et al.* (1949). ZARAFONETIS et BATES (1950). MONACI et SCLAUSERO (1951). SCURO (1952). CLARK et LENNETTE (1952). FELLERS (1952).	30	Chloramphénicol	2 à 4 jours	0
LENNETTE *et al.* (1948). CLARK et LENNETTE (1952). FELLERS (1952). LODS et DARBON (1957).	71	Auréomycine	2 à 4 jours	0
GIUNCHI (1951). ANDERSON (1952).	7	Terramycine	3 jours	0
LODS et DARBON (1957).	9	Sanclomycine	24 à 36 heures	0
LENETTE *et al.* (1948). WOODWARD (1959).		Sans antibiotiques	6 jours 7 à 15 jours	1 0/0

la Fièvre Q (STCHETININA, 1955) ; oléandomycine associée à la tétracycline (ARMAND et FOLIGUET, 1960) dans une péricardite due à *C. burneti*.

Ainsi, nous disposons d'une chimiothérapie particulièrement efficace contre les Rickettsioses. Rendue encore plus active, quand besoin est, par l'adjonction d'une corticothérapie (cf. par exemple, WORMAN *et al.*, 1952 ; HARREL, 1952 ; WISSEMAN *et al.*, 1954 ; WOODWARD, 1959 ; GALPERIN et EREMENKO, 1960 ; MARTIN et BEZON, 1960) qui réduit plus encore la durée de la période fébrile et efface en quelques heures les symptômes toxiques. L'emploi des hormones corticosurrénales doit être prudent et utiliser de faibles doses, pendant 1 à 2 jours. Alors, les résultats sont, à tout coup, spectaculaires.

Bien entendu, la chimiothérapie, seule ou associée à la corticothérapie, n'exclut pas le reste de la thérapeutique dirigée contre l'azotémie, l'hypoprotéinémie, l'œdème, l'hypochlorémie et l'anoxie si souvent présents, sans oublier de soutenir le muscle cardiaque toujours atteint.

La maladie rickettsienne dure de 1 à 4 jours après le début de la chimiothérapie, pendant ce temps des lésions graves peuvent continuer à se développer ; toutes ne seront pas réversibles. Si les diverses

©Soc. pathol. exo

thérapeutiques associées aident considérablement à diminuer, voire supprimer ces processus pathologiques, il est un moyen nécessaire pour prévenir quasiment à coup sûr leur apparition ou leur développement : c'est le diagnostic aussi précoce que possible de l'affection rickettsienne. Plus tôt le traitement spécifique sera instauré, plus les chances de restitution totale seront grandes. Pour ne prendre qu'un seul exemple, pensons aux endocardites infectieuses, suites parfois lointaines d'une fièvre Q méconnue (SMITH et EVANS, 1960 ; MARMION *et al.*, 1960).

Chimioprophylaxie des Rickettsioses.

Certains chercheurs, tels PHILIP *et al.* (1949), SMADEL *et al.* (1950), SMADEL *et al.* (1952), LEY *et al.* (1952) ont pensé protéger contre les affections rickettsiennes par une chimioprophylaxie associant l'inoculation de rickettsies vivantes, plus ou moins virulentes, à un traitement discontinu par la chloromycétine ou les tétracyclines. Bien que les résultats publiés soient favorables, cette méthode de prophylaxie n'offre qu'un intérêt théorique. Elle se heurte à plusieurs difficultés majeures pour un emploi pratique, de masse, à titre prophylactique vrai : l'une est la nécessité astreignante et coûteuse de traiter par antibiotiques un grand nombre de personnes ; l'autre est le danger de transformer les sujets ainsi soumis à une longue antibiothérapie en porteurs de bactéries devenues résistantes à cet antibiotique ; sans oublier les difficultés pratiques évidentes qui résultent de la réunion de personnes à immuniser et du contrôle quotidien de leur présence.

Conclusions.

Les dates mêmes des publications que nous citons justifient le titre du présent texte. C'est bien d'un rappel de la chimiothérapie des rickettsioses qu'il s'agit. Succès foudroyant : en moins de 15 ans, les rickettsioses passent de l'état de maladies dangereuses et graves à l'état d'affections pratiquement toujours curables et devenues sans intérêt clinique majeur, au moins en ce qui regarde leur traitement.

La chimiothérapie par antibiotique a éloigné les mortelles suites, trop fréquentes, des rickettsioses. N'oublions pas aussi que le traitement des fièvres typhoïdes, des brucelloses est directement issu de la cure des rickettsioses majeures par les chloromycétine et tétracyclines.

Pratiquement, on ne meurt plus de Typhus historique ou de Fièvre pourprée. Les quelques cas mortels dont on pourrait faire état sont des malades traités trop tardivement. De tels patients

©Soc.pathol.
exo

n'auraient pu être sauvés par de meilleurs antibiotiques. Comment un antibiotique pourrait-il agir sur des lésions avancées et présumées irréversibles ? De nouveaux et définitifs progrès assurant la guérison de tous les cas quel que soit le moment où la thérapeutique sera instaurée, ne seront possibles que par l'avancement des connaissances sur les mécanismes profonds de la toxémie, de la nécrose tissulaire, de l'inondation capillaire, sur les mécanismes mêmes de la mort.

En attendant ce jour, le diagnostic très précoce d'une affection rickettsienne reste le moyen d'obtenir une heureuse issue. Certes, il ne faut pas oublier les formes classiques des rickettsioses. Il faut, surtout, s'assurer de l'origine rickettsienne ou non de tout symptôme fébrile qui ne fait pas autrement sa preuve. Comme d'autres maladies, les rickettsioses évoluent ; la littérature médicale a récemment ouvert un nouveau chapitre de pathologie infectieuse qui prend de plus en plus d'importance. Je veux faire ici allusion aux formes chroniques, par exemple de la Fièvre Q, aux artérites et endocardites rickettsiennes d'apparence primitive, aux lésions oculaires, viscérales ou nerveuses créées par les Rickettsies alors que l'atteinte primitive a été plus ou moins inaperçue. Un diagnostic exact, dès la première atteinte, sauvera ces malades.

Nous sommes, on ne le répétera jamais assez, remarquablement armés contre les Rickettsioses. Au point qu'il est devenu d'opinion courante d'affirmer l'inutilité de la prophylaxie immunologique pour des maladies si aisément et rapidement curables par la chimiothérapie. Cette attitude nous paraît quelque peu irrationnelle. Le fait même de traiter des hommes implique que ces hommes sont malades. Quelques jours de maladie et d'alitement sont toujours désagréables pour ceux qui y sont astreints. La Société, la communauté peuvent subir de lourds préjudices soit du fait de la qualité des personnes atteintes, soit par le nombre des malades ; le coût des traitements et des hospitalisations n'est plus indifférent à partir d'un certain chiffre. Quand ce ne serait que de ce point de vue, la prophylaxie des rickettsioses majeures par la vaccination sera toujours justifiée au moins en certaines circonstances.

Ce serait une erreur, sous le prétexte de l'existence des antibiotiques curatifs ou des insecticides préventifs, que de négliger complètement les études pour la préparation de vaccins de plus en plus efficaces. L'immunité apportée par un bon vaccin anti-Typhus, par exemple, dure plusieurs années. Ce n'est pas le cas pour l'action des insecticides. Et qui, d'entre nous, peut garantir que nous ne reverrons jamais, pour notre malheur, de graves éventualités telles que guerre, révolutions, grands mouvements de population. Des catastrophes nationales ou internationales feraient réapparaître la pouillerie. « Que l'homme se dégrade, qu'il se fasse semblable à la

©Soc.pathol.
exo

brute primitive, le pou se multiplie à nouveau et il traite, comme elle le mérite, la brute humaine » (Ch. Nicolle).

On peut, et doit, espérer qu'il sera désormais impossible de revoir ces scènes d'horreur dont le monde a trop souvent été le théâtre. Notre rôle n'est pas de miser uniquement sur la sagesse de l'humanité, mais aussi de la protéger contre elle-même, d'en assurer la survie.

Il serait sans doute stupide — ce mot n'est pas trop fort — d'abandonner sous le prétexte d'une thérapeutique efficace les nécessités profondes de la prophylaxie.

Résumé

Revue d'une importante série de références relatives à l'action thérapeutique ou expérimentale de diverses drogues, en particulier les antibiotiques fungiques découverts depuis 1947, contre les affections dues aux rickettsies.

La chimiothérapie, par antibiotiques, tels le chloramphénicol ou les tétracyclines, a complètement révolutionné le pronostic des rickettsioses : généralement parlant, on observe des décès au décours d'une rickettsiose que lorsque le traitement spécifique a été instauré trop tard pour pouvoir agir sur des lésions devenues irréversibles. Un diagnostic précoce et rapide est donc une nécessité : c'est un des moyens pour supprimer ou diminuer les quelques cas mortels encore possibles.

Auparavant et malgré de nombreux essais de diverses théapeutiques, la mortalité par les Rickettsioses majeures demeurait considérable. C'est donc un succès inestimable et particulièrement réconfortant qui est obtenu par les antibiotiques.

L'effet très remarquable de la thérapeutique anti-rickettsienne ne doit cependant pas conduire à sous-estimer outre mesure les bénéfices de la prophylaxie, particulièrement celle dirigée contre les rickettsioses pandémiques, tels le Typhus historique (157 références).

Faculté de Médecine, Montpellier.

Références

Anderson (W. E.). — Q fever. Report on three cases in Idaho. *Northwest Med.*, 1962, **51**, 127.

Anigstein (L.) et Bader (M. N.). — Para-aminobenzoid acid. Its effectiveness in spotted fever in guinea-pigs. *Science*, 1945, **101**, 591.

Anigstein (L.), Whitney (D. M.) et Beninson (J.). — Aureomycin, a new antibiotic with antirickettsial properties : its effects

©Soc.pathol.
exo

on experimental spotted fever and epidemic typhus. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1948, **51**, 306.

Anigstein (L.) et Whitney (D. M.). — Antirickettsial activity of a synthetic compound related to chloramphenicol. *Texas Rep. Biol. Med.*, 1952, **10**, 768.

Armand (P.) et Foliguet (J. M.). — Péricardite avec épanchement au cours d'une fièvre Q confirmée. *Rev. Méd. Nancy*, 1960, **85**, 250.

Bailey (C. A.) et Ley (H. L. Jr.). — The treatment and prophylaxis of scrub typhus with antibiotics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1952, **55**, 983.

Barme (M.). — Le traitement par la spiramycine de l'infection expérimentale à *Rickettsia orientalis*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1956, **49**, 1085.

Bauer (R. E.), Parker (R. T.), Hall (H. E.), Benson (J. F.), Joslin (B. S.), Hightower (J. A.), Snyder (M. J.), Venable (S. J.) et Woodward (T. E.). — Clinical and experimental observations with terramycin in certain rickettsial and bacterial infections. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1950, **53**, 395.

Baussay (J.). — Fièvres exanthématiques par morsures de tiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, **45**, 166.

Benhamou (Ed.), Destaing, Ferrand, Gauthier et Sorrel. — Premiers succès de l'auréomycine dans les rickettsioses nord-africaines. *Sem. Hôp. Paris*, 1949, **3**, nº 84, 3495.

Benhamou (Ed.), Destaing (F.) et Sorrel (A.). — La chloromycétine dans le typhus épidémique nord-africain. *Presse Médicale*, 1950, **58**, 317.

Bertrand-Fontaine (Mme), Schneider (J.) et Rivron (J.). — Premier cas de fièvre Q (maladie de Derrick et Burnet) observé à Paris. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, **65**, 1432.

Blumberg (N.), Doane (J. C.) et Weiss (L. B.). — Brill's disease : report on three cases with aureomycin treatment in two. *New England J. Med.*, 1949, **241**, 479.

Bogacz (J.). — Contribution à la chimioprophylaxie du typhus expérimental. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 511.

Bourdin (J. L.). — Un cas de scrub typhus aux Nouvelles-Hébrides. *Bull. Ass. Méd. Nouvelle-Calédonie*, 1951, **14**, 33.

Brocard (H.), Choffel (C.) et Gallouedec (C.). — Typhus exanthématique survenu chez un Nord-Africain hospitalisé et traité pour tuberculose pulmonaire. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1954, **70**, 1037.

Cattan (R.), Carasso (R.), Frumusan (P.), Cotoni (P.) et Weill-Fage (J. C.). — Endocardite infectieuse et typhus exanthématique. A propos de deux cas nouveaux traités par l'auréomycine. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 1473.

Cauvin, Tasque (P.) et Languillon. — Endocardite subaiguë primitive et rickettsioses, guérison rapide par la rovamycine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1956, **49**, 786.

Chiti (E.). — Terapia della febbre bottonosa. *G. Mal. infett. parasitt.*, 1958, **10**, 403.

Chung (H. L.), Chang (N. C.), Ts'ao (Y. P.), Chang (A.) et coll. — Para-aminobenzoïc acid in the treatment of typhus fever. *Chin. Med. J.*, 1949, **67**, 421.

©Soc. pathol. exo

CLARK (W. H.) et LENNETTE (E. H.). — Treatment of Q Fever with antibiotics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1952, **55**, 1004.

COHN (Z. A.), BOZEMAN (F. M.), CAMPBELL (J. M.), HUMPHRIES (J. W.) et SAWYER (T. K.). — Study on growth of rickettsiae. V. Penetration of *Rickettsia tsutsugamushi* into mammalian cells *in vitro*. *J. exp. Med.*, 1959, **109**, 271.

COOKE (C.). — Rocky Mountain spotted fever treated with aureomycin. *J. Am. Med. Ass.*, 1948, **138**, 885.

DUGGAR (B. M.). — Aureomycin, a product of the continuing search for new antibiotics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1948, **51**, 177.

DURAND (P.) et SCHNEIDER (J.). — Essais de chimiothérapie du typhus exanthématique. *C. R. Soc. Biol.*, 1945, **139**, 721.

EHRLICH (J.), BARTZ (Q. R.), SMITH (R. M.), JOSELYN (D. A.) et BURKHOLDER (P. R.). — Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete. *Science*, 1947, **106**, 417.

FELLERS (F. X.). — An outbreak of Q fever. II. Treatment with aureomycin and chloramphenicol. *U. S. Armed Forces Med.*, 1952, **3**, 65.

FINLAY (A. C.), HOBBY (C. L.), P'AN (S. Y.), REGNA (P. P.), ROUTIEN (J. B.), SEELEY (D. B.), SHULL (G. M.), SOBIN (B. A.), SOLOMONS (I. A.), VINSON (J. W.) et KANE (J. H.). — Terramycin, a new antibiotic. *Science*, 1950, **111**, 85.

FITZPATRICK (F. K.). — Penicillin in experimental spotted fever. *Science*, 1945, **102**, 96.

FOUQUET (J.) et MORIN (M.). — Fièvre boutonneuse contractée dans l'Ile-de-France traitée par la chloromycétine. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 80.

FRASER (L. E.), ROSENBLUM (H.) et DANCIGER (J. A.). — Para-aminobenzoic acid in treatment of Rocky Mountain spotted fever. *Am. J. Dis. Children*, 1948, **75**, 493.

FROST (B. M.), VALIANT (M. E.), MCCLELLAND (L.), SOLOTOROVSKY (M.) et CUCKLER (A. C.). — The antimicrobial activity of cathomycin, a new antibiotic. *Antibiot. Ann.*, 1955-1956, 918.

FU (CHENG-KAI). — Aureomycin in typhus fever. *Chinese Med. J.*, 1950, **68**, 391.

FULLER (H. S.). — Biologic properties of pathogenic rickettsiae. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1959, **36**, 311.

GALPERIN (E. A.) et EREMENKO (A. V.). — Treatment of patients affected with petechial typhus by combining ACTH and cortisone therapy with oxytetracycline. *Antibiotiki* (en russe, résumé anglais), 1960, **5**, n° 2, 105.

GEAR (J.). — Discussion, voir YEO (R. M.). Common tropical diseases encountered at the W. N. L. A. and their treatment, with reference to some of the newer drugs. *Proc. Transvaal Mine Med. Officers Ass.*, 1950, **29**, 93.

GELFAND (M.). — A case of tick bite fever in an African. *East Afr. med. J.*, 1952, **29**, 30.

GIROUD (P.). — Pouvoir neutralisant de la streptomycine sur les Rickettsies du typhus épidémique mis en évidence dans la peau. *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **161**, 1117.

GIROUD (P.). — Comparaison de l'action anti-rickettsienne du 5337 RP ou spiramycine avec celle de l'auréomycine et de la terramycine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, **47**, 642.

©Soc.pathol.
exo

GIROUD (P.) et CAPPONI (M.). — Recherche du pouvoir protecteur sur souris d'un dérivé du *Bacillus colistinus* et de la penimepicycline sur l'infection locale pulmonaire à *R. prowazeki* et l'infection générale à *R. tsutsugamushi*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1963, **56**, 55.

GIROUD (P.) et CIACCIO (G.). — Pouvoir pathogène et antigène comparé des rickettsies épidémiques, murines traitées ou non par la chloromycétine. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **163**, 1471.

GIROUD (P.) et CIACCIO (G.). — L'importance des réactions focales dans les essais de chimiothérapie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, **44**, 416.

GIROUD (P.), CIACCIO (G.) et PAN (H. S.). — Action rickettsiocide et rickettsiostatique de la chloromycétine. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1438

GIROUD (P.), CIACCIO (G.) et VARGUES (R.). — Comparaison dans la peau du lapin de l'action de l'auréomycine et de la chloromycétine vis-à-vis des rickettsies épidémiques ou murines. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1439.

GIROUD (P.), LE GAC (P.), ROUBY (M.), LAGARDE (J.) et GAILLARD (J. A.). — Contribution à l'étude des Rickettsioses en Oubangui-Chari consécutives au feu de brousse ; quatre nouveaux cas à Bangui ; cas cliniques, comportement sérologique, isolement des souches. Résultats spectaculaires des antibiotiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, **44**, 571.

GIUNCHI (G.). — La cura della febbre Q con la terramicina. *Minerva Medica*, 1951, **42**, 883.

GREIFF (D.) et PINKERTON (H.). — Inhibition of growth of typhus Rickettsiae in the yolk sac by Penicillin. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1944, **55**, 116.

GREIFF (D.) et PINKERTON (H.). — Rickettsiostasis in fertile eggs from use of antibiotic residues in poultry feeds. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1951, **78**, 690.

GREIFF (D.), PINKERTON (H.) et MORAGUES (V.). — Effect of enzyme inhibitors and activators on the multiplication of typhus rickettsiae. I. Penicillin, *p*-aminobenzoic acid, sodium fluoride and vitamins of the B group. *J. exp. Med.*, 1944, **80**, 561.

GUARDIOLA (A. L.) et PARETSKY (D.). — Metabolic reactivation of rickettsiale by diphospho-pyridine nucleotide. *Science*, 1958, **128**, 141.

HAMILTON (H. L.). — Effect of *p*-aminobenzoic acid on the growth of different Rickettsiae and elementary bodies : its mode of action. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, **59**, 220.

HAMILTON (H. L.), PLOTZ (H.) et SAMUEL (J. E.). — Effect of *p*-aminobenzoic acid on the growth of typhus rickettsiae in the yolk sac of the infected chick embryo. *Proc. Soc. exp. Med.*, 1945, **58**, 255.

HARA (Y.) et ABE (T.). — The influence of chemotherapy on the mortality rates of Tsutsugamushi disease in the northern Japan, and some other statistical informations. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1956, **5**, 218.

HARREL (G. T.). — Treatment of Rocky Mountain spotted fever with antibiotics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1952, **55**, 1027.

HARREL (G. T.), MEADS (M.) et STEVENS (K.). — Aureomycin, new orally effective antibiotic : clinical trial in Rocky Mountain spotted fever ; results of susceptibility tests and blood assays using turbidimetric method. *South. Med. J.*, 1949, **42**, 4.

©Soc. pathol. exo

HARRIS (B. P.). — Aureomycin in tick typhus. *East Afr. Med. J.*, 1952, **29**, 403.

HAVENS (F. Z. Jr.) et STICKNEY (J. M.). — Rocky Mountain spotted fever successfully treated with aureomycin : report of case. *Proceed. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1950, **25**, 338.

HENDERSON (R. R.), VAN SOMEREN (R. K. A.) et ROBERTSON (K. E. R.). — Aureomycin in tick typhus ; note of its use in four cases. *East African M. J.*, 1950, **27**, 149.

HOLLER (G.) et KOLLERT (C.). — Ein fall von endogener Reinfektion bei epidemischen Fleckfieber nach 8º jahren in Wien. *Wien. med. Wochenschr.*, 1953, **103**, 650.

HOPPS (H. E.), JACKSON (E. B.), DANAUSKAS (J. X.) et SMADEL (J. E.). — Study on the growth of rickettsiae. IV. Effect of chloramphenicol and several metabolic inhibitors on the multiplication of *Rickettsia tsutsugamushi* in tissue culture cells. *J. Immunol.*, 1959, **82**, 172.

HUEBNER (R. J.), HOTTLE (G. R.) et ROBINSON (E. B.). — Action of streptomycin in experimental infection with Q fever. *Publ. Hlth. Rep.*, 1948, **63**, 357.

IGNACIO (C. D') et TERMINE (L.). — La cloromicetina nelle terapia del dermotifo in Etiopia. *Arch. Ital. Sci. med. trop.*, 1950, **31**, 638.

JACKSON (E. B.). — Comparative efficacy of several antibiotics on experimental rickettsial infections in embryonated eggs. *Antibiotics and Chemiotherapy*, 1951, **1**, 231.

JANBON (M.), BERTRAND (L.) et COMBIER (C.). — Le traitement de la fièvre boutonneuse par la chloromycétine. *Presse Médicale*, 1949, **57**, nº 70, 1026.

JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.) et MIMRAN (R.). — Sur un cas de typhus murin guéri par la terramycine. *Montp. Médical. C. R. de la Soc. des Sci. Biol. de Montp. et du Lang. méd.*, 28 mars 1952, 461.

KARP (A.) et SNYDER (J. C.). — *In vitro* effect of aureomycin, terramycin and chloramphenicol on typhus Rickettsiae. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1952, **79**, 216.

KERTCHEEVA (N. G.). — Chimiothérapie expérimentale de la fièvre Q. *J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* (en russe), 1955 *a*, nº 6, 60.

KERTCHEEVA (N. G.). — Influence de la chimiothérapie sur le développement de l'infection expérimentale et l'immunité dans la rickettsiose vésiculeuse de la souris. *J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* (en russe), 1955 *b*, nº 6, 64.

KILLOUGH (J. H.) et MAGILL (G. B.). — Terramycin in epidemic typhus, amebic dysentery and typhoid. *J. A. M. A.*, 1951, **147**, 1737.

KITAOKA (M.), SHISHIDO (A.), KATO (G.), YOSHIDA (S.) et GOTO (G.). — II. Treatment of scrub typhus in Niigata with PABA and chloromycetin. *Japan Med. J.*, 1950, **3**, 389.

KNIGHT (V.) et RUIZ-SANCHEZ (F.). — Treatment of endemic and epidemic typhus with antibiotics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1952, **55**, 992.

KNIGHT (V.), RUIZ-SANCHEZ (E.), RUIZ-SANCHEZ (A.) et MCDERMOTT (W.). — Aureomycin in typhus and brucellosis. *Am. J. Med.*, 1949, **6**, 407.

LASHKEVITH (W. A.). — Propagation of Q fever Rickettsia in chick embryos as affected by synthomycin, chlortetracycline and oxytetracycline. *Antibiotiki* (en russe, résumé en anglais), 1958, **3**, 110.

LE GAC (P.) et ROUBY (M.). — L'auréomycine dans le traitement de la

©Soc.pathol.
exo

fièvre boutonneuse en Afrique Équatoriale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, **43**, 678.

LENNETTE (E. H.), MEIKLEJOHN (G.) et THELEN (H. M.). — Treatment of Q fever in Man with Aureomycin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1948, **51**, 331.

LEY (H. L. Jr.), DIERCKS (F. H.), PETERSON (P. Y.), SMADEL (J. E.), WISSEMAN (C. L. Jr.) et TRAUB (R.). — Immunization against scrub typhus. IV. Living Krap vaccine and chemioprophilaxis in volunteers. *Am. J. Hyg.*, 1952, **58**, 303.

LEY (H. L.) et SMADEL (J. E.). — Antibiotic therapy of rickettsial diseases. *Antibiotics and chemiotherapy*, 1954, **4**, 792.

LEY (H. L. Jr.), WOODWARD (T. E.) et SMADEL (J. E.). — Chloramphenicol (Chloromycetin) in treatment of murine typhus. *J. A. M. A.*, 1950, **148**, 217.

LEITHWAITE (R.). — Scrub typhus : a disease of man transmitted by mites. *Brit. med. Bull.*, 1945, **3**, 781.

LODS (J. C.) et DARBON (A.). — Deuxième épidémie de Fièvre Q observée à Batna (Algérie). *Presse Médicale*, 1957, **65**, 1833.

LOVAN (K. M.) et SAVITSKA (E. P.). — L'influence des antibiotiques sur les processus immunologiques et la disparition des rickettsies de l'organisme au cours du typhus exanthématique. *J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* (en russe), 1956, nº 8.

MACEDO (J. J. DE), BRANDAO (C. H.) et MONTEIRO (L. E.). — Acçao da aureomicina sobre a febre maculosa experimental em cobaias. Sua actividade apos adaptaçao à via parenteral sobre Rickettsias isolada em S. Paulo. 5e *Congrès Internat. Microbiol.*, Rio de Janeiro, 1950, 116.

MAGALHAES (O. DE). — Therapeutic of the neotropic exanthematic typhus in Brazil. *Atti 6º Congr. intern. Microbiol.*, Rome, 1955, **4**, 21.

MARMION (B. P.), HIGGINS (F. E.), BRIDGES (J. B.) et EDWARDS (A. T.). — A case of subacute rickettsial endocarditis : with a survey of cardiac patients for this infection. *Brit. Med. J.*, 1960, 1264.

MARTIN (M.) et BEZONA. — Cardite primitive aiguë à *Rickettsia prowazeki*. *Presse Médicale*, 1960, **68**, 1253.

MARTIN (R.) et MAROGER (F.). — Premier cas à Paris de fièvre boutonneuse autochtone. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1952, **136**, 13.

MARTIN (R.), MONTEL (L. R.) et VARGUES (R.). — Typhus de laboratoire et chloromycétine. A propos d'une auto-observation. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, **43**, 259.

MCGILES (H.) et SYMINGTON (T.). — Chloromycetin in scrub typhus. *Lancet*, 1950, **49**, nº 1, 57.

MCCRUMB (F. F. Jr.), SNYDER (M. J.) et HICKEN (W. J.). — The use of chloramphenicol acid succinate in the treatment of acute infections. *Antibiot. Annual.*, 1957-1958, 837.

MONACI (V.) et SCLAUSERO (G.). — Episodio epidemico di febbre Q nel personale di una conceria. *Boll. Ist. sieroter. milan.*, 1951, **30**, 232.

MONTEL (L. R.). — Fièvre boutonneuse du littoral méditerranéen. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, **43**, 675.

MORAGUES (V.), PINKERTON (H.) et GREIFF (D.). — Therapeutic effectiveness of penicillin in experimental murine typhus infection in dba mice. *J. exp. Med.*, 1944, **79**, 431.

MORGAN (H.). — Effect of streptomycin on growth of *Rickettsiae* in eggs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, **64**, 342.

©Soc.pathol.
exo

MURRAY (E. E.), BAEHR (G.), SCHWARTZMANN (G.), MANDELBAUM (R. A.), ROSENTHAL (N.), DOANE (J. C.), WEISS (L. B.), COHEN (S.) et SNYDER (J. C.). — Brill's disease. *J. A. M. A.*, 1950, **142**, 1059.

MURRAY (E.), ZARAFONETIS (C.) et SNYDER (J.). — Further report on effect of para-aminobenzoic acid in experimental Tsutsugamushi disease (scrub-typhus). *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1945, **60**, 80.

NINA (C.). — Terramicino no tratamento de febre escaro-nodular. *J. Med. Porto*, 1951, **18**, 656.

ORMSBEE (R. A.). — Soluble antigen and antibiotic resistance as factors in the classification of *Coxiella burneti*. *Atti, 6° Congr. intern. Microbiol.*, Rome, 1953, **4**, 15.

ORMSBEE (R. A.) et PICKENS (E. G.). — A comparison by means of the complement fixation test of the relative potencies of chloramphenicol, aureomycin and terramycin in the experimental Q fever infections in embryonnated eggs. *J. Immunol.*, 1951, **67**, 437.

ORMSBEE (R. A.), PARKER (H.) et PICKENS (E. G.). — The comparative effectiveness of aureomycin, terramycin, chloramphenicol, erythromycin, thiocymetin, in suppressing experimental rickettsial infections in chick embryos. *J. infect. dis.*, 1955, **96**, 162.

PARKER (R. T.), BAUER (R. E.), LISTER (L. M.), WOODWARD (T. E.) et SMADEL (J. E.). — Further experience in the treatment of Rocky Mountain spotted fever with chloramphenicol. *Am. J. Med.*, 1950, **9**, 308.

PAYNE (E. H.), KNAUD (J. H.) et PALACIOS (S.). — Treament of epidemic typhus with chloromycetin. *J. Trop. Med.*, 1948, **51**, 68.

PAYNE (E. H.), SHARP (E. A.) et KNAUDT (J. A.). — Treatment of epidemic typhus with chloromycetin. *Transact. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1948, **42**, 163.

PETERSON (O.). — Therapeutic effects of Forbison and of toluidine blue on experimental typhus. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1944, **55**, 155.

PHILIP (C. B.), TRAUB (R.), SMADEL (J. E.), LEY (H. L. Jr.), WOODWARD (T. E.) et LEWTHWAITE (R.). — Chloramphenicol (chloromycetin) in the chemioprophylaxis of scrub typhus (Tsutsugamushi disease). I. Epidemiological observations on hyperendemic areas of scrub typhus in Malaya. II. Results with volunteers exposed in hyperendemic areas of scrub typhus. *Amer. J. Hyg.*, 1949, **50**, 63 et 75.

PINCOFFS (M. C.), GUY (E. G.), LISTER (L. M.), WOODWARD (T. E.) et SMADEL (J. E.). — The treatment of Rocky Mountain spotted fever with Chloromycetin. *Ann. Int. Med.*, 1948, **29**, 656.

POWELL (A. M.), SNYDER (M. J.), MINOR (J. V.), BENSON (J. F.) et WOODWARD (T. E.). — The use of terramycin in Rocky Mountain spotted fever. *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1951, **89**, 30.

PREZYNA (A. P.), TEN-LING (C.), TSU-LIN (W.), DOUGHERTY (W. J.) et BOND (H. B.). — Treatment of scrub typhus in the Pescadores Islands with chloramphenicol, aureomycin and terramycin. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1954, **3**, 608.

RAVENEL (S. F.). — Para-aminobenzoic acid therapy of Rocky Mountain spotted fever ; outline of comprehensive plan of treatment with report of 5 cases. *J. A. M. A.*, 1947, **133**, 989.

RENOUX (G.). — Traitement de la brucellose *(Br. melitensis)* expérimentale du cobaye par le B. A. L. (2,3-dimercaptopropanol ou dithioglycérol) seul ou associé au chloramphénicol ou à l'auréomycine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **81**, 541.

©Soc.pathol.
exo

RENOUX (G.), DUPOUX (R.) et HUET (M.). — Premiers résultats d'essais de la spiramycine. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1955 *a*, **32**, 337.

RENOUX (G.), DUPOUX (R.) et HUET (M.). — La « Spiramycine », sa valeur et sa place dans l'arsenal thérapeutique d'après 78 observations. *18e Journées thérap.*, Paris, 19-20 octobre 1955 *b*.

ROSE (H. M.). — The experimental and clinical evaluation of terramycin against *Rickettsia acari* (Rickettsialpox). *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1950, **53**, 385.

ROSE (H. M.). — The treatment of rickettsialpox with antibiotics. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1952, **55**, 1019.

ROSE (H.), DUANE (R.) et FISHEL (E.). — Para-aminobenzoic acid for treatment of spotted fever. *J. Amer. Med. Ass.*, 1945, **129**, 1160.

ROSS (S.), SCHOENBACH (E. B.), BURKE (F. G.), BRYER (M. S.), RICE (E. C.) et WASHINGTON (J. A.). — Aureomycin therapy of Rocky Mountain spotted fever. *J. Amer. Med. Ass.*, 1948, **138**, 1213.

RUIZ-SANCHEZ (F.). — El tratamiento del tifo exantematico con acido paramine-benzoico, aureomicina y cloromicetina. Estudio comparativo. *Medicina Rev. Mexicana*, 1950, **30**, 165.

RUNGS (H.). — Au sujet d'une fièvre boutonneuse traitée par la chloromycétine. *Maroc Médical*, 1949, **28**, 731.

SANCHEZ (F. R.), SANCHEZ (A. R.), BECERRA (A.) et GRANDA (E. N.). — Treatment of exanthematic typhus with tetracycline. *Antibiot. Chemother.*, 1954, **4**, 402.

SAVITSKAYA (E. P.). — Mode d'action de certains antibiotiques dans le typhus exanthématique. II. Action de la synthomycine et de la lévomycétine sur l'évolution du typhus expérimental chez les cobayes. *J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* (en russe), 1955, **11**, 62.

SAVITSKAYA (E. P.). — Comparative effect of biomycin and rekasin on *R. prowazeki* and *mooseri*. *J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* (en russe, résumé anglais), 1960, nº 7, 76.

SCHOENBACH (E. B.). — Aureomycin therapy of recrudescent epidemic typhus (Brill's disease). *J. A. M. A.*, 1949, **139**, 450.

SCHOENBACH (E. B.), BRYER (M. S.) et LONG (P. H.). — The pharmacology of terramycin in animals and man with reference to its clinical trial. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1950, **53**, 245.

SCURO (L. A.). — La terapia della febbre Q con cloroamfenicolo. *Policlinico (sez. prat.)*, 1952, 269.

SMADEL (J. E.). — Influence of antibiotics on immunological responses in scrub typhus. *Ricketts Award Lecture. Univ. Chicago*, mai 1953.

SMADEL (J. E.) et JACKSON (E. B.). — Chloromycetin, an antibiotic with chemiotherapeutic activity on experimental Rickettsia and viral infections. *Science*, 1947, **106**, 418.

SMADEL (J. E.), JACKSON (E. B.) et CRUISE (A. B.). — Chloromycetin in experimental rickettsial infections. *J. Immunol.*, 1949, **62**, 49.

SMADEL (J. E.), JACKSON (E. B.) et LEY (H. L. Jr.). — Terramycin as a rickettsiostatic agent and its usefulness in patients with scrub typhus. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1950, **53**, 375.

SMADEL (J. E.), JACKSON (E. B.), LEY (H. L.) et LEWHAITE (H. L.). — Comparison of synthetic and of fermentation Chloramphenicol (Chloromycetin) in rickettsial and viral infections. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, **70**, 191.

SMADEL (J. E.), LÉON (A. P.), LEY (H. L. Jr.) et VARELA (G.). — Chloro-

©Soc.pathol.
exo

mycetin in the treatment of patients with typhus fever. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, **68**, 12.

SMADEL (J. E.), LEY (H. L.), DIERCKS (F. H.), PATERSON (P. Y.), WISSEMAN (C. L. Jr.) et TRAUB (R.). — Immunization against scrub typhus : duration of immunity in volunteers following combined living vaccine and chemioprophylaxis. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 1952, **1**, 87.

SMADEL (J. E.), TRAUB (R.), FRICK (L. P.), DIERKS (F. H.) et BAILEY (C. A.). — III. Suppression of overt disease by prophylactic regimens of four weeks duration. IV. Relapses of scrub typhus in treated volunteers and their prevention. V. Relation of number of vector mites in hyperendemic areas to infection rates in exposed volunteers. *Amer. J. Hyg.*, 1950, **51**, 216.

SMADEL (J. E.), WOODWARD (T. E.), LEY (H. L.) et LEWHAITE (R.). — Chloramphenicol (chloromycetin) in the treatment of tsutsugamushi disease (scrub typhus). *J. clin. Invest.*, 1949, **28**, 1196.

SMADEL (J. E.), WOODWARD (T. E.), LEY (H. L.), PHILIPS (C. B.) et TRAUB (R.). — Chloromycetin in the treatment of scrub typhus. *Science*, 1948, **108**, 160.

SMITH (R. M.), JOSLYN (D. A.), GRUHZIT (O. M.), MCLEAN (I. W.), PENNER (M. A.) et ERLICH (J.). — Chloromycetin : biological studies. *J. Bact.*, 1948, **55**, 425.

SMITH (W. G.) et EVANS (A. D.). — Chronic Q fever with mitral-valve endocarditis. *Lancet*, 1960, **2**, 846.

SNYDER (J. C.), BOVARNICK (M. R.), MILLER (J. C.) et CHANG (R. S. M.). — Observations on the hemolytic properties of typhus rickettsiae. *J. Bact.*, 1954, **67**, 724.

SNYDER (J. C.), FAGAN (R.), WELLS (E. B.), WICK (H. C.) et MILLER (J. C.). Experimental studies on the antirickettsial properties of terramycin. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1950, **53**, 362.

SNYDER (J. C.) et ZARAFONETIS (C.). — Effects of para-aminobenzoic acid in experimental Tsutsugamushi disease (scrub typhus). *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1945, **60**, 115.

STCHETININA (I. N.). — Clinique et traitement de la fièvre Q. *Sovetsk. Med.* (en russe), 1955, n° 7, 56.

STOLZOVA-SUTORISOVA (M.), CERVENKA (J.), KRIZAN (V.) et SIVA'K (T.). — Deux cas de maladie de Brill-Zinsser. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1959, **36**, 397.

SUREAU (P.), ROUSILHON (J. P.) et CAPPONI (M.). — Le typhus murin à Dalat : état actuel de la question. Isolement d'une souche. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 599.

TIERNAY (A.). — Effect of para-aminobenzoic acid in Tsutsugamushi disease. *J. A. M. A.*, 1946, **131**, 280.

TOLEDO PIZA (J. DE), MACEDO (J. J. DE), MONTEIRO (L. E), BRANDAO (H. C.) et BARRETONETO (L. P.). — Associaçao da aureomicina utilizada por via musculao et da cloromicetina por via oral, no tratamento de febre maculose. *Arch. 5° Congt. internat. de Microbiologie*, Rio de Janeiro, août 1950, **1**, 578.

TOPPING (N. H.). — Rocky Mountain spotted Fever. Further experience in the therapeutic use of immune rabbit serum. *Publ. Health. Rep.*, 1943, **58**, 757.

URSO (B.). — Osservazioni su di un caso di febbre bottonosa trattato con cloroamfenicolo. *Arch. Ital. Sc. Med. Parassit.*, 1951, **32**, 735.

©Soc.pathol.
exo

Weiss (E.) et Dressler (H. R.). — Selection of an erythromycin-resistant strain of *R. prowazeki*. *Am. J. Hyg.*, 1960, **71**, 292.

Wisseman (C. L. Jr.), Hahn (R. E.), Jackson (E. B.), Bozeman (F. M.) et Smadel (J. E.). — Metabolic studies of rickettsiae. II. Studies on the pathway of glutamate oxydation by purified suspensions of *R. mooseri*. *J. Immunol.*, 1952, **65**, 251.

Wisseman (C. L. Jr.), Paterson (P. Y.), Smadel (J. E.), Diercks (F. H.) et Ley (H. L.). — Studies on cortisone and antibiotics for prompt therapeutic control of typhoid fever and scrub typhus. *J. clin. invest.*, 1954, **33**, 264.

Wisseman (C. L.), Jackson (E. B.), Hahn (F. E.), Ley (A. C.) et Smadel (J. E.). — Metabolic studies of rickettsiae. I. The effect of antimicrobial substances and enzyme inhibitors on the oxidation of glutamate by purified rickettsiae. *J. Immunol.*, 1951, **67**, 123.

Wong (S. C.) et Cox (H. R.). — Action of aureomycin against experimental rickettsial and viral infections. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1948, **51**, 290.

Woodward (T. E.). — Therapy of the Rickettsial diseases with a discussion of chemioprophylaxis. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1959, **36**, 507.

Woodward (T. E.) et Raby (W. T.). — Further concepts in the treatment of Rocky Mountain spotted fever with para-aminobenzoic acid. *South. Med. J.*, 1948, **41**, 1948.

Workman (J. B.), Hightower (J. R.), Borges (P. J.), Furman (J. E.) et Parker (R. T.). — Cortisone as an adjunct to chloramphenicol in the treatment of Rocky Mountain spotted fever. *New England J. med.*, 1952, **246**, 962.

Yeomans (A.), Snyder (J. C.), Murray (E. S.), Zarafonetis (C. J. D.) et Ecke (R. S.). — The therapeutic effect of para-aminobenzoic acid in louseborn typhus fever. *J. A. M. A.*, 1944, **126**, 349.

Zapff-Gross (R.). — Terramycin in the treatment of exanthematous (typhus fever). *Conférence sur la Terramycine, Lima*, 6-7 décembre 1951.

Zarafonetis (C. J. D.) et Bates (R. C.). — Q Fever, report on a case treated with chloromycetin. *Ann. int. Med.*, 1950, **32**, 928.

Zarafonetis (C. J. D.), Snyder (J.) et Murray (E.). — Immunity following para-aminobenzoic acid therapy in experimental Tsutsugamushi disease. *Proc. Soc. Exp. Med.*, 1946, **61**, 240.

Discussion.

M. Capponi. — Ne peut-on séparer des rickettsies *R. burneti* qui n'est pas aussi sensible aux antibiotiques et dans ce cas augmenter les doses ? — M. Renoux. — Oui, cette rickettsie est différente des autres et fut d'ailleurs appelée *Coxiella*. Son pouvoir pathogène tout à fait différent se révèle dans la clinique et la thérapeutique.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1963, 3e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4092, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 4777. — 2-1964.

©Soc. pathol. exo

T. 56 1963 Nº 5 (Septembre-Octobre)

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

A C 8° sup 1640

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET M. RIOU

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



BIBL. STE GENEVIÈVE

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

Publication périodique bimestrielle

©Soc.pathol.
exo

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 6 fois par an ; ils sont numérotés de 1 à 6.

France et Zone franc (Pays acceptant le tarif d'affranchissement intérieur français pour les périodiques)	52 F
— Belgique et Luxembourg	663 fr. b.
— Autres pays	65 F

SOMMAIRE DU NUMÉRO 5

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 853

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL 855

COMMUNICATIONS 856

TISSIÉ (M.) et DUONG-VAN-HAI. — Étude statistique sur la présence de végétations adénoïdes chez les enfants du Sud-Vietnam (*Discussion :* M. L.-R. MONTEL, J. FOURNIER) 856

BENTZ (M.) et MATTERN (P.). — Estimation rapide d'une bêta-2-macroglobulinémie sur diagramme immuno-électrophorétique 862

LAMY (L.). — Observation et documents photographiques concernant un *Geophilus* expulsé des fosses nasales. 866

LAMY (L.). — Observation et documents photographiques concernant une *radula* de Mollusque rejetée des voies digestives 869

NOURY (M.). — Sur la conservation de la virulence des rickettsies 870

LE GAC (P.) et ARQUIÉ (E.). — *Rickettsia orientalis*, sclérose en plaques et sclérose latérale amyotrophique. 872

LE GAC (P.) et ARQUIÉ (E.). — Rôle possible de *Rickettsia orientalis* dans l'étiologie du « Kuru » de Nouvelle-Guinée et de l'Ile de Guam. 875

CORCOS (A.). — Abcès tuberculeux du foie 878

MÉMOIRES 880

VANDEKERKOVE (M.), RICOSSE (J. H.) et LE-HUU-LAM. — La sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles isolées à Saïgon 880

RAVISSE (P.). — Contribution à l'étude des Entérobactéries de Guyane Française 886

CHASTEL (C.). — Infections humaines au Cambodge par le virus Chikungunya ou un agent étroitement apparenté. I. — Clinique. Isolements et identification des virus. Sérologie 892

CHASTEL (C.). — Infections humaines au Cambodge par le virus Chikungunya ou un agent étroitement apparenté. II. — Anatomie pathologique expérimentale 915

LE GAC (P.) et ARQUIÉ (E.). — A propos des réactions de micro-agglutination négatives vis-à-vis des rickettsies et des néo-rickettsies dans la sclérose en plaques (*Discussion :* R. DESCHIENS, M. L.-R. MONTEL) 925

HAMON (J.), MOUCHET (J.), CHAUVET (G.) et LUMARET (R.). — Bilan de quatorze années de lutte contre le paludisme dans les pays francophones d'Afrique Tropicale et à Madagascar. Considérations sur la persistance de la transmission et perspectives d'avenir (*Discussion :* M. L.-R. MONTEL). 933

COLLOMB (H.), BERT (J.), MATTERN (P.) et HOCQUET (P.). — Étude clinique, biologique, électro-encéphalographique de la trypanosomiase expérimentale chez *Erythrocebus patas* 971

BÉNEX (J.) et DESCHIENS (R.). — Incidence des facteurs externes sur la longévité et la vitalité des miracidiums de *Schistosoma mansoni* 987

PAUTRIZEL (R.), TRIBOULEY (J.) et DURET (J.). — L'activité transaminasique du sérum chez des sujets bilharziens avant et après traitement par le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique . . . 999

NOSNY (Y.). — La bilharziose génito-urinaire (Étude anatomo-pathologique) 999

CAVIER (R.). — Recherches sur les propriétés anthelminthiques de l'hydroxy-1 phénothiazine et des associations phénothiazine + hydrate de pipérazine 1019

GRENIER (P.) et GRJEBINE (A.). — Une simulie nouvelle de Madagascar 1055

MESGHALI (A.). — *Heleidae (Diptera)* of Iran. I. — Some records of midges of the genus *Culicoides*. 1063

MESGHALI (A.). — *Phlebotominae (Diptera)* of Iran. II. — Studies on sandflies in the province of Fars (South Iran). 1070

VILAR (J. P.), RAVISSE (P.), SILVERIE (R.) et SACCHARIN (H.). — Note sur les hémoglobinoses en Guyane Française (Avec une observation d'homozygotisme SS chez un adulte) 1083

LACROIX (A. C.) et MONIER (J. C.). — Les épreuves de charges en acides aminés chez les Musulmans présentant le phénomène du myœdème, expression d'un état de malnutrition 1088

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES 1097

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR 1097

©Soc.pathol.
exo

Cinquante-sixième année 1963 N° 5

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 9 OCTOBRE ET 13 NOVEMBRE 1963

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 9 OCTOBRE 1963

PRÉSIDENCE DE M. M. VAUCEL

BENTZ (M.) et MATTERN (P.). Estimation rapide d'une bêta-2-macroglobulinémie sur diagramme immuno-électrophorétique. — CAVIER (R.). Recherches sur les propriétés anthelminthiques de l'hydroxy-1-phénothiazine et des associations phénothiazine + hydrate de pipérazine. — CHASTEL (C.). Infections humaines au Cambodge par le virus Chikungunya ou un agent étroitement apparenté. I. Clinique. Isolements et identification des virus. Sérologie. — CORCOS (A.). Abcès tuberculeux du foie. — LAMY (L.). Observation et documents photographiques concernant un *Geophilus* expulsé des fosses nasales. — LAMY (L.). Observation et documents photographiques concernant une radula de mollusque rejetée des voies digestives. — LE GAC (P.) et ARQUIÉ (E.). *Rickettsia orientalis*, sclérose en plaques et sclérose latérale amyotrophique. — LE GAC (P.) et ARQUIÉ (E.). Rôle possible de *Rickettsia orientalis* dans l'étiologie du « Kuru » de Nouvelle-Guinée et de l'île de Guam. — MESGHALI (A.). *Heleidae (Diptera)* of Iran. Some records of midges of the genus *Culicoides*. — MESGHALI (A.). *Phlebotominae (Diptera)* of Iran. Studies on sandflies in the province of Fars (South Iran). — MOUCHET (J.) et GARIOU (J.).

©Soc.pathol.
exo

Anopheles moucheti au Cameroun. — Nosny (Y.). La bilharziose génito-urinaire (étude anatomo-pathologique). — Ravisse (P.). Contribution à l'étude des entérobactéries de Guyane Française. — Tissié (M.) et Duong-Van-Ai. Étude statistique sur la présence de végétations adénoïdes chez les enfants du Sud-Vietnam. — Vilar (J. P.), Ravisse (P.), Silverie (R.) et Saccharin (H.). Note sur les hémoglobinoses en Guyane Française (avec une observation d'homozygotisme SS chez un adulte).

SÉANCE DU 13 NOVEMBRE 1963

Présidence de M. M. Vaucel

Bénex (J.) et Deschiens (R.). Incidence des facteurs externes sur la longévité et la vitalité des Miracidiums de *Schistosoma mansoni*. — Chastel (Cl.). Infections humaines au Cambodge par le virus Chikungunya ou un agent étroitement apparenté. II. Anatomie pathologique expérimentale. — Collomb (H.), Bert (J.), Mattern (P.) et Hocquet (P.). Étude clinique, biologique, électro-encéphalographique de la trypanosomiase expérimentale chez *Erythrocebus patas*. — Grenier (P.) et Grjebine (A.). Une simulie nouvelle de Madagascar *S. starmuhlneri* n. sp. — Floch (H.) et Deschiens (R.). Sur l'action molluscicide du cuivre micronisé, du cuivre colloïdal et du chlorure cuivreux. — Hamon (J.), Mouchet (J.), Chauvet (G.) et Lumaret (R.). Bilan de quatorze années de lutte contre le paludisme dans les pays francophones d'Afrique tropicale et à Madagascar. Considérations sur la persistance de la transmission et perspectives d'avenir. — Klein (J. M.). Données faunistiques et écologiques sur les puces des mérions d'un foyer naturel de peste au Kurdistan iranien. — Lacroix (A. C.) et Monier (J. C.). Des épreuves de charges en acides aminés chez les Musulmans présentant le phénomène du myœdème, expression d'un état de malnutrition. — Le Gac (P.) et Arquié (E.). A propos des réactions de micro-agglutination négatives vis-à-vis des rickettsioses et des néo-rickettsioses dans la sclérose en plaques. — Noury (M.). Sur la conservation de la virulence des rickettsies. — Pautrizel (R.), Tribouley (J.) et Duret (J.). L'activité transaminasique du sérum chez des sujets bilharziens avant et après traitement par le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique. — Vandekerkove (M.), Ricosse (J. H.) et Le-Huu-Lam. La sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles isolées à Saigon.

©Soc.pathol.
exo

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL

P. Giroud. — Dans leur communication du 9 octobre 1963, MM. Le Gac et Arquié ont parlé des lésions chroniques du système nerveux provoquées par *Rickettsia tsutsugamushi* ou des agents proches.

Nous sommes bien convaincus de l'importance de ce groupe dans les complications encéphalitiques ou nerveuses, mais pour étayer les hypothèses qu'avancent les auteurs, il faudrait que ceux-ci isolent les germes au cours des syndromes chroniques ou les mettent en évidence indirectement de façon indiscutable en immunofluorescence par exemple.

©Soc.pathol.
exo

COMMUNICATIONS

ÉTUDE STATISTIQUE SUR LA PRÉSENCE DE VÉGÉTATIONS ADÉNOIDES CHEZ LES ENFANTS DU SUD-VIETNAM

Par M. TISSIÉ et DUONG-VAN-HAI (*)

Dans le cadre des recherches que nous avions entreprises pour essayer d'expliquer l'extraordinaire fréquence des cancers du cavum chez les Vietnamiens et plus généralement dans les populations de race jaune, nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant de vérifier sur un grand nombre de sujets si, comme l'avait déjà remarqué C. Massias il y a trente ans, il existait aussi un pourcentage d'adénoïdiens très supérieur à celui que l'on observe habituellement en Europe ; pour ce faire, nous avons examiné 10.200 sujets des écoles et lycées de l'agglomération Saigon-Cholon.

Cependant, avant de communiquer les résultats de cette enquête, il nous paraît utile de définir la notion en cause.

Pour les anatomistes, le tissu adénoïdien dont l'existence est normale dès la naissance constitue une nappe épaisse de quelques millimètres qui fait partie de l'anneau lymphatique de Waldeyer ; lorsque ce tapis s'épaissit au-delà de six millimètres, il y a hypertrophie.

Cette définition anatomique n'est pas parfaitement satisfaisante en clinique où l'élément fonctionnel joue un rôle important. C'est pourquoi nous considérerons pratiquement qu'il y a végétations adénoïdes lorsque l'amygdale pharyngée détermine :

— soit une gêne fonctionnelle,

— soit des accidents infectieux à répétition,

— soit, et c'est un cas fréquent, association des syndromes mécaniques et infectieux.

Les sujets examinés ont été l'objet d'un interrogatoire sur leurs antécédents, d'un rapide examen général, d'une otoscopie, d'une rhinoscopie antérieure, d'une rhinoscopie postérieure lorsqu'elle était possible, et lorsqu'elle ne l'était pas, d'un toucher rhino-pharyngien, moyen sûr sinon très élégant.

(*) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc.pathol.
exo

En décembre 1960, nous avons commencé notre enquête à l'école primaire mixte de Càn-Kho par l'examen de 682 garçons et de 415 fillettes âgés de 6 à 12 ans ; sur ces 1.097 enfants des deux sexes, 1.037 présentaient des végétations adénoïdes.

En février 1961, c'est l'examen des élèves du lycée Pétrus-Ky : 469 garçons de 13 à 19 ans dont 174 sont porteurs de végétations.

Dans le même mois, nous avons procédé à la recherche systématique de l'adénoïdisme chez les jeunes filles vietnamiennes du collège Gia-Long et nous trouvons 204 adénoïdiennes sur 484.

L'année suivante, l'enquête est poursuivie dans les autres écoles de la région Saigon-Cholon.

En janvier 1962, c'est l'école primaire mixte Dô-Hûü-Phuong à Cholon : sur 2.358 garçons, 2.288 présentaient des symptômes d'adénoïdisme et sur 322 fillettes, 307 sont, à divers degrés, adénoïdiennes.

En février 1962, nous passons à l'école primaire mixte de Phu-Lâm à une dizaine de kilomètres de Saigon ; les enfants qui fréquentent cet établissement habitent dans des villages périphériques, à vocation rizicole et maraîchère ; l'examen des garçons montre 1.092 adénoïdiens sur un total de 1.162 et celui des filles 1.255 sur 1.344.

En mars 1962, nous examinons le reste des élèves du lycée Pétrus-Ky : sur 1.209 élèves, 980 présentent des végétations.

Enfin, en avril 1962, nous terminons l'enquête chez les collégiennes du lycée Gia-Long et nous trouvons 1.208 adénoïdiennes sur 1.755.

En résumé, nous avons examiné en 1961 et 1962, 10.200 enfants et adolescents des deux sexes et découvert 8.484 adénoïdiens à divers degrés, soit un pourcentage d'environ 83 0/0.

Cependant, ces pourcentages globaux méritent d'être nuancés et comme l'avaient déjà fait les professeurs Mancioli et A. Della Cioppa, nous estimons nécessaire à la clarté de ce travail d'étudier successivement chacun de ces chiffres en fonction de l'importance du développement de l'hypertrophie des végétations adénoïdes.

C'est ainsi que nous pouvons diviser en 4 groupes les enfants et adolescents examinés.

Le *premier groupe* est celui qui présente des végétations adénoïdes légèrement hypertrophiées.

Le *deuxième groupe* est composé de sujets ayant des végétations assez importantes pour déterminer une obstruction nasale permanente.

Le *troisième groupe* porte de grosses végétations qui descendent vers l'oro-pharynx. L'examen pharyngé montre un grand nombre de granulations lymphoïdes sur la paroi postérieure du pharynx.

Le *quatrième groupe* concerne des sujets ayant à la fois des végétations et des amygdales hypertrophiées.

©Soc.pathol.
exo

Ages	Garçons			Filles		
	Nombre total	Présence de V. A.	Absence de V. A.	Nombre total	Présence de V. A.	Absence de V. A.
6 ans	45	43	2	168	163	5
7 ans	468	391	17	279	261	18
8 ans	528	507	21	282	269	13
9 ans	787	748	39	260	248	12
10 ans	790	762	28	233	220	13
11 ans	622	598	76	260	249	11
12 ans	695	654	41	218	200	18
13 ans	524	462	122	245	215	30
14 ans	501	384	117	438	332	106
15 ans	377	262	115	488	347	141
16 ans	238	143	95	385	254	131
17 ans	209	124	85	289	161	128
18 ans	149	86	63	227	121	106
19 ans	126	53	73	187	86	101
20 ans	3	1	2	92	39	53
21 ans				15	6	9
22 ans				5	1	4

Notre enquête sur l'adénoïdisme, faite aux écoles primaires mixtes de Càu-Kho et de Dô-Hûû-Phuong montre que, parmi les 3.777 enfants examinés, 3.571 sont adénoïdiens. Si nous les répartissons en groupes, nous voyons que dans le premier groupe il y a 1.472 adénoïdiens portant de petites végétations adénoïdes, soit un pourcentage de 38,90 0/0. Le deuxième groupe comprend 1.381 enfants, portant des végétations entraînant un trouble fonctionnel certain, soit un pourcentage de 36,55 0/0. Le troisième groupe renferme 235 enfants présentant de grosses végétations, mais sans hypertrophie amygdalienne, parfois des otites à répétition, soit un pourcentage de 6,22 0/0. Le quatrième groupe comporte 483 enfants ayant des végétations et des amygdales palatines très hypertrophiées, soit un pourcentage de 12,81 0/0.

L'école primaire mixte de Phu-Lâm est fréquentée par 2.506 élèves dont 2.347 adénoïdiens, qui sont répartis en quatre groupes : le premier groupe renferme 1.656 adénoïdiens, soit un pourcentage de 66,08 0/0 ; le deuxième groupe, 412 adénoïdiens, soit un pourcentage de 16,44 0/0 ; le troisième groupe, 118 enfants porteurs de végétations très développées, soit un pourcentage de 4,70 0/0 ; le quatrième groupe, 161 adénoïdiens, soit 6,42 0/0.

Parmi les 1.678 grands élèves du lycée Pétrus-Ky, 1.154 présentent des végétations ; si nous les classons par groupes, nous constatons que le premier groupe comporte 822 sujets, soit un pourcentage de 49,50 0/0 ; le deuxième groupe, 289 adénoïdiens, soit 17,22 0/0 ; le troisième groupe, 20 adénoïdiens, soit 1,18 0/0 ; le quatrième groupe, 23 adénoïdiens, soit 1,38 0/0.

©Soc. pathol. exo

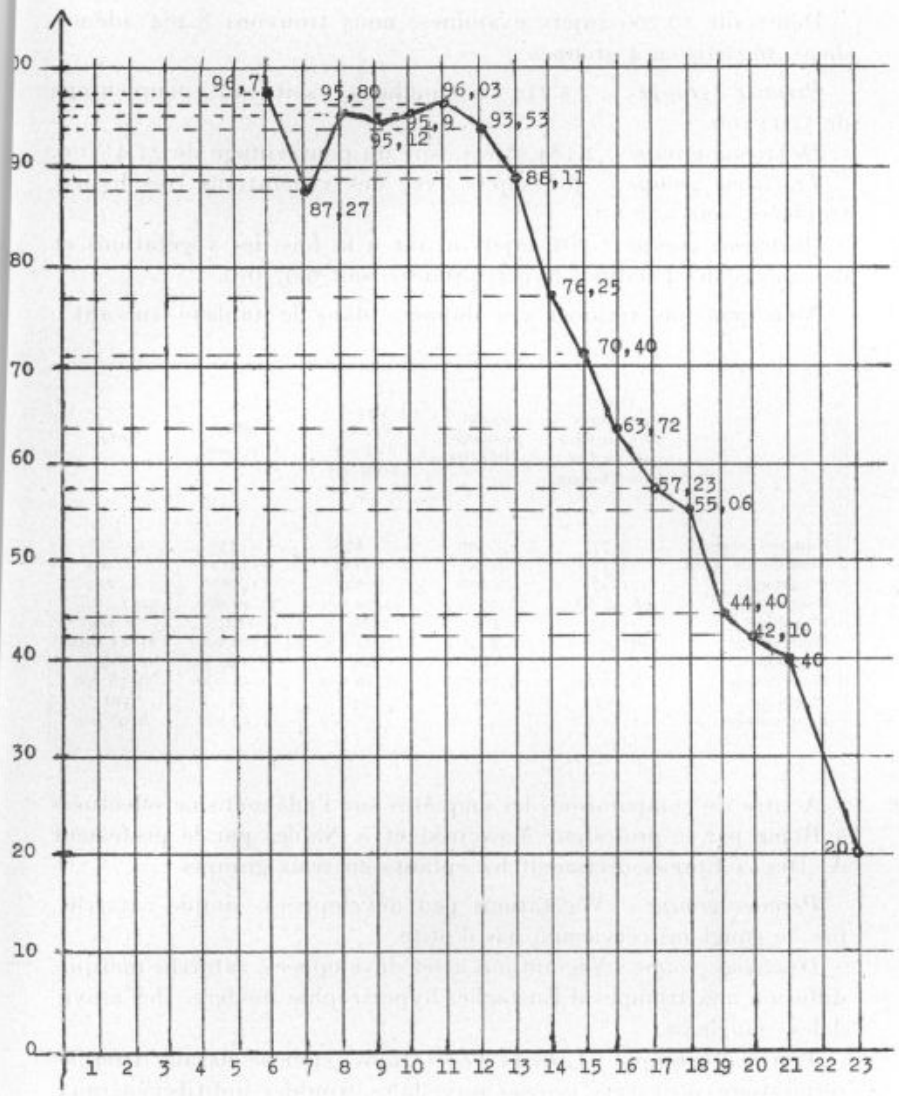


Fig. 1.

Pour les jeunes filles du collège Gia-Long, sur 2.239 élèves, 1.412 sont adénoïdiennes, et si nous les classons par groupes, nous obtenons : 1.263 adénoïdiennes dans le premier groupe, soit un pourcentage de 56,40 0/0 ; 102 sujets dans le deuxième groupe, soit 4,50 0/0 ; 13 adénoïdiennes dans le troisième groupe, soit 0,54 0/0 ; 34 adénoïdiennes dans le quatrième groupe, soit 1,51 0/0.

©Soc.pathol.
exo

Donc, sur 10.200 sujets examinés, nous trouvons 8.484 adénoïdiens, répartis en 4 groupes :

Premier groupe : 5.214 adénoïdiens, soit un pourcentage de 51,11 0/0.

Deuxième groupe : 2.184 sujets, soit un pourcentage de 21,41 0/0.

Troisième groupe : 386 sujets avec des végétations très hypertrophiées, soit 3,78 0/0.

Quatrième groupe : 701 sujets ayant à la fois des végétations et des amygdales palatines hypertrophiées, soit 6,97 0/0.

Nous pouvons résumer ces données dans le tableau suivant :

	Écoles primaires de Câu-Kho et de Dô Hûû-Phuong	École primaire de Phu-Lâm	Lycée Pétrus Truong-Vinh Ky	Collège Gia-Long	Total
Nombre total. .	3.777	2.506	1.678	2.239	10.200
Nombre de V. A.	3.571	2.347	1.154	1.412	8.484
1er groupe. . .	1.472	1.656	822	1.263	5.214
Pourcentage . .	38,98 0/0	66,08 0/0	49,50 0/0	56,40 0/0	51,11 0/0
2e groupe . . .	1.381	412	289	102	2.184
Pourcentage . .	36,55 0/0	16,44 0/0	17,22 0/0	4,50 0/0	21,41 0/0
3e groupe . . .	235	118	20	13	386
Pourcentage . .	6,22 0/0	4,70 0/0	1,18 0/0	0,54 0/0	3,78 0/0
4e groupe . . .	483	161	23	34	701
Pourcentage . .	12,81 0/0	6,42 0/0	1,38 0/0	1,54 0/0	6,98 0/0

A titre de comparaison, les enquêtes sur l'adénoïdisme effectuées à Rome par le professeur Mancioni et à Naples par le professeur A. Della Cioppa divisaient les enfants en trois groupes :

Premier groupe : Végétations peu développées, simple catarrhe, pas de ganglions cervicaux, pas d'otite.

Deuxième groupe : Végétations assez développées, catarrhe marqué, diffusion aux trompes d'Eustache, hypertrophie modérée des amygdales, ganglions.

Troisième groupe : Grosses végétations, sténose nasale, troubles respiratoires nocturnes, grosses amygdales, troubles auditifs généraux.

Cette étude statistique nous apprenait qu'à Naples, sur 4.891 enfants, 20 0/0 sont adénoïdiens. Plus des trois quarts ont été des groupes I et II.

Si nous comparons les pourcentages de nos quatre groupes avec celui de Naples, qui est de 20 0/0, nous voyons que le pourcentage italien est inférieur de 31,11 0/0 à celui de notre premier groupe, et inférieur de 1,41 0/0 à celui de notre deuxième groupe, avec des végétations adénoïdes moyennement développées. Par contre, il

©Soc.pathol.
exo

est supérieur de 16,22 0/0 à celui de notre troisième groupe présentant de grosses végétations, et supérieur de 13,03 0/0 à celui de notre quatrième groupe, ayant à la fois des amygdales pharyngiennes et palatines hypertrophiées.

Tels sont les faits qu'il nous a paru bon de rapporter pour les verser au dossier de la connaissance de la pathologie pharyngée chez les Vietnamiens.

SUMMARY

Statistical studies on the presence of adenoid vegetations in children in South-Vietnam.

In the course of a survey on the frequency of cavum cancers in Vietnamese, and more generally in populations belonging to the yellow race, the study of the frequency of adenoism in children and adolescents in Saigon-Cholon has been carried out. 10,200 individuals belonging to the two sexes were examined. 8,484 subjects (83 0/0) suffering from adenoidopathy were found. In a first group are classified individuals presenting a slight hypertrophia of adenoid vegetations: it comprises 5,214 persons (51.11 0/0). In the individuals of the second group, the vegetations are more important and induce a permanent nasal obstruction; it comprises 2,184 individuals (21.41 0/0). The patients of the third group (386, or 3.78 0/0) show large vegetations, descending towards the oropharynx. Those of the fourth group (70 individuals, i. e. 6.97 0/0) present at the same time vegetations and enlarged palatine tonsils. This survey constitutes a contribution to the knowledge of pharynx pathology in the Vietnamese population.

Discussion.

M. L. R. MONTEL. — Je dois dire qu'au cours d'un séjour de plus de 40 ans en Cochinchine je n'ai jamais observé de scarlatine chez un jaune : Chinois ou Annamite. J'en ai vu un cas mortel chez un enfant européen à la suite du déballage d'un colis provenant d'un grand magasin parisien.

J'ajoute que dans toute ma carrière de médecin saigonnais de 1901 à 1947 je n'ai jamais entendu parler de la fréquence du cancer du cavum ; je n'en ai jamais observé pour ma part.

M. J. FOURNIER fait remarquer que la fréquence des cancers du cavum chez les Vietnamiens, a été signalée dans les Rapports de l'Institut Pasteur du Vietnam depuis 1953.

©Soc.pathol.
exo

ESTIMATION RAPIDE D'UNE BÊTA-2-MACROGLOBULINÉMIE SUR DIAGRAMME IMMUNO-ÉLECTROPHORÉTIQUE

Par M. BENTZ et P. MATTERN (*)

La rencontre fortuite d'une hyper-bêta-2-macroglobulinémie, comme sa recherche systématique en enquête revêt un certain intérêt en médecine tropicale. L'un de nous a montré l'importance de cette élévation dans la majorité des cas de trypanosomiase (3). L'utilisation de cette méthode en enquête systématique s'avère également intéressante puisque, parmi les cas franche hypermacroglobulinémie se rencontrent des porteurs de trypanosomes passés jusqu'alors inaperçus (1). Mais l'étude de tels groupements humains fait ressortir l'absence de séparation nette entre les individus normaux et dysprotéinémiques. Il est donc nécessaire de définir objectivement l'hypermacroglobulinémie pathologique.

Les méthodes utilisées, malgré leur simplicité apparente, sont assez longues et ne portent ordinairement que sur un nombre limité de sérums dont la dysprotéinémie a été mise en évidence par une A. I. E. normale (2) (3). Or, dans ces diagrammes, l'allure comme l'extension du trait de précipitation obtenu semble bien en rapport avec l'intensité de la dysprotéinémie. La mesure de ce trait devrait donc permettre une estimation grossière mais plus objective et plus rapide de la bêta-2-macroglobulinémie.

Méthode

Théoriquement, si toutes les conditions expérimentales étaient rigoureusement reproductibles, une simple mesure absolue de l'étendue du trait devrait permettre l'estimation de la fraction. Ceci n'est guère possible, vu le nombre de facteurs mis en jeu, et leur variabilité souvent incontrôlable.

Par contre, une mesure relative est possible si l'on possède un ou deux points de repères pratiquement constants. En A. I. E. on peut considérer sans trop d'erreurs que les gamma-globulines les plus lentes ont une mobilité voisine de zéro. On peut également admettre que l'étendue des fractions bêta-2-M et gamma est comprise entre le point de départ d'une part et l'extrémité lente de chacune des fractions d'autre part.

Il est alors possible de faire une mesure du rapport de longueur

(*) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc.pathol.
exo

de ces deux fractions. Ces mesures seront d'autant plus aisées et plus valables que les diagrammes seront suffisamment étendus, que les extrémités lentes des fractions seront nettes. Les conditions d'A. I. E. « de routine » sont satisfaisantes pour ces mesures.

Nous avons également déterminé les titres des sérums selon une méthode décrite par l'un de nous (2) afin d'envisager la corrélation existant entre ces deux méthodes.

Résultats

L'étendue du trait gamma étant à peu près constante, les valeurs prises par le rapport dépendent avant tout de la longueur du trait

Tableau I

Distribution de fréquence du rapport $r = l(\beta_2\text{-M})/l(\gamma)$ *dans les lots témoins et trypanosomés.*

γ (classes)	Témoins		Trypanosomés	
	Fréquence absolue	Fréquence relative	Fréquence absolue	Fréquence relative
0,37	152	0,6755		
0,42	14	0,0622		
0,47	19	0,0844	2	0,020
0,52	21	0,0933	2	0,020
0,57	14	0,0622	14	0,140
0,62	5	0,0222	42	0,420
0,67	0	0,0	37	0,370
0,72	0	0,0	3	0,030
0,77	0	0,0	0	0,0
	225	0,9998	100	1,000

©Soc.pathol.
exo

bêta-2-M. Les résultats obtenus pour des populations témoins ou trypanosomées sont donnés dans le tableau I.

La répartition des rapports entre les deux lots est significativement différente : les malades trypanosomés présentent dans 80 0/0 des cas, des rapports supérieurs à 0,59, alors que, pour la majorité des témoins (95 0/0), ce rapport n'excède pas 0,59. Cette méthode très simple est cependant suffisante pour répartir les sérums suivant les rapports obtenus en trois zones :

normale : r en dessous de 0,55 ;
intermédiaire : r compris entre 0,55 et 0,59 ;
pathologique : r au-dessus de 0,59.

Commentaire

La corrélation entre ce rapport et le titre en macroglobuline effectivement trouvé est certaine.

Le coefficient de corrélation est en effet de $0{,}771 \pm 0{,}017$, très significativement différent de zéro.

Cependant en construisant les courbes de régression (fig. 1) nous constatons que la corrélation n'est très bonne que pour les valeurs médianes :

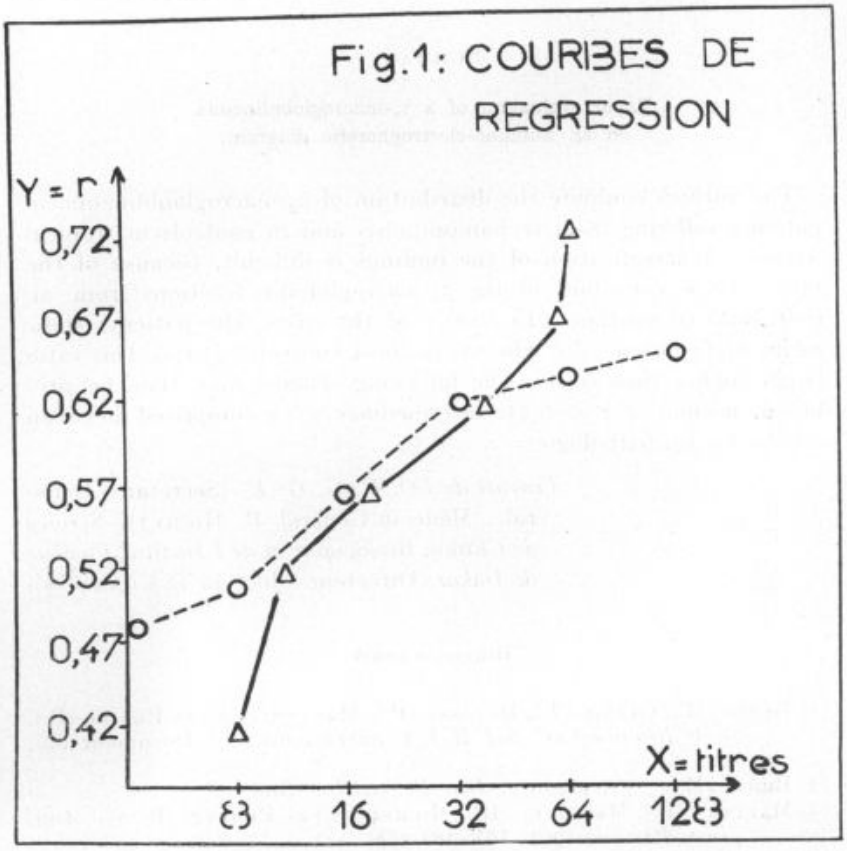
r : 0,52 à 0,62,
titre : 1/16 à 1/64.

La mensuration des raies de faible intensité, par le flou très fréquent qui les caractérise, s'avère souvent aléatoire. De plus il existe une extension minimum de la fraction même aux très faibles doses. Le rapport tend donc vers une valeur minimum de 0,37 environ. Pour des concentrations importantes la raie est au contraire toujours bien marquée mais, là encore, des rapports équivalents peuvent correspondre à des titres différents. Il existe une extension maximum de la macroglobuline. Pour ces hautes concentrations, il serait nécessaire de corriger les mesures à l'aide d'un facteur faisant intervenir d'autres caractéristiques du diagramme et notamment l'aire de diffusion de la macroglobuline.

Sur le plan pratique, ces corrections n'ont que peu d'intérêt. La corrélation est très satisfaisante pour l'estimation objective des valeurs moyennes, toujours difficiles à classer qualitativement. Les valeurs extrêmes sont par contre interprétées d'emblée sans discussion pour les études de routine.

Par contre cette méthode d'estimation simple ne peut être utilisée pour des études particulières, comme la détermination de l'hypermacroglobulinémie moyenne du trypanosomé ou son évolution sous l'influence du traitement.

©Soc.pathol.
exo



Conclusion

L'A. I. E. met aisément en évidence les hyper-bêta-2-macroglobulinémie. Mais la classification des résultats est délicate dans les régions tropicales où cette fraction varie assez largement d'un individu à l'autre.

L'estimation du rapport des longueurs des fractions bêta-2-M et gamma permet cette classification dans une certaine mesure. La corrélation entre ce rapport et le titre des sérums, déterminé immunologiquement, est bonne pour les valeurs moyennes. Pour les valeurs extrêmes une estimation exacte est souvent inutile en travail de routine.

Cette méthode simple est suffisante pour étudier la répartition de la bêta-2-macroglobuline dans des populations témoins ou trypanosomées.

©Soc. pathol. exo

Summary

Rapid evaluation of a β_2-macroglobulinemia on an immuno-electrophoretic diagram.

The authors compare the distribution of β_2-macroglobulinemia in patients suffering from trypanosomiasis and in controls in tropical Africa. A classification of the findings is difficult, because of the rather large variations of the β_2-macroglobulin fractions from an individual to another. In 80 o/o of the cases, the patients show ratios higher than 0.59, whereas in most controls (95 o/o) this ratio is not higher than 0.59. The following scheme may then be proposed: normal = $r < 0.55$; intermediary = r comprised between 0.55 and 0.59; pathologic = $r > 0.59$.

Travail de l'O. C. C. G. E. (Secrétaire Général : Médecin-Général P. Richet), *Service de Chimie Biologique, et de l'Institut Pasteur de Dakar* (Directeur : docteur L. Chambon).

Bibliographie

(1) Bentz (M.), Carrie (J.), Ducasse (P.), Macario (Ch.) et Périer (P.). — *9e Réunion du C. S. I. R. T. Conakry*, août 1962. Document (62), 49.

(2) Bentz (M.). — *A paraître : Rev. Fr. et Clin. Biol.*

(3) Mattern (P.), Masseyef (R.), Michel (R.) et Peretti (P.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 382-388.

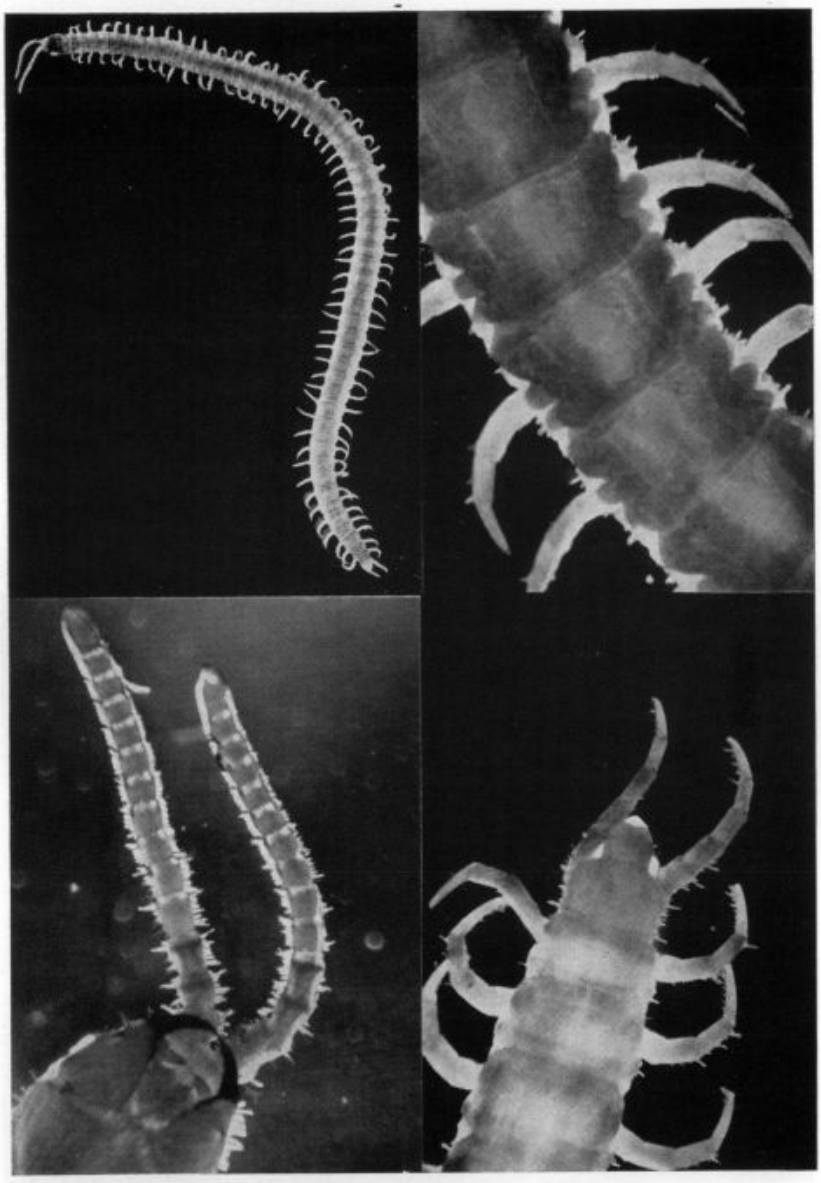
OBSERVATION ET DOCUMENTS PHOTOGRAPHIQUES CONCERNANT UN *GEOPHILUS* EXPULSÉ DES FOSSES NASALES

Par Louis LAMY (*)

L'observation que nous rapportons ne constitue pas une chose nouvelle, des Myriapodes du genre *Geophilus* ayant été relativement souvent signalés chez l'homme, soit dans les voies respiratoires, soit dans les voies digestives. Il s'agit surtout de donner quelques docu-

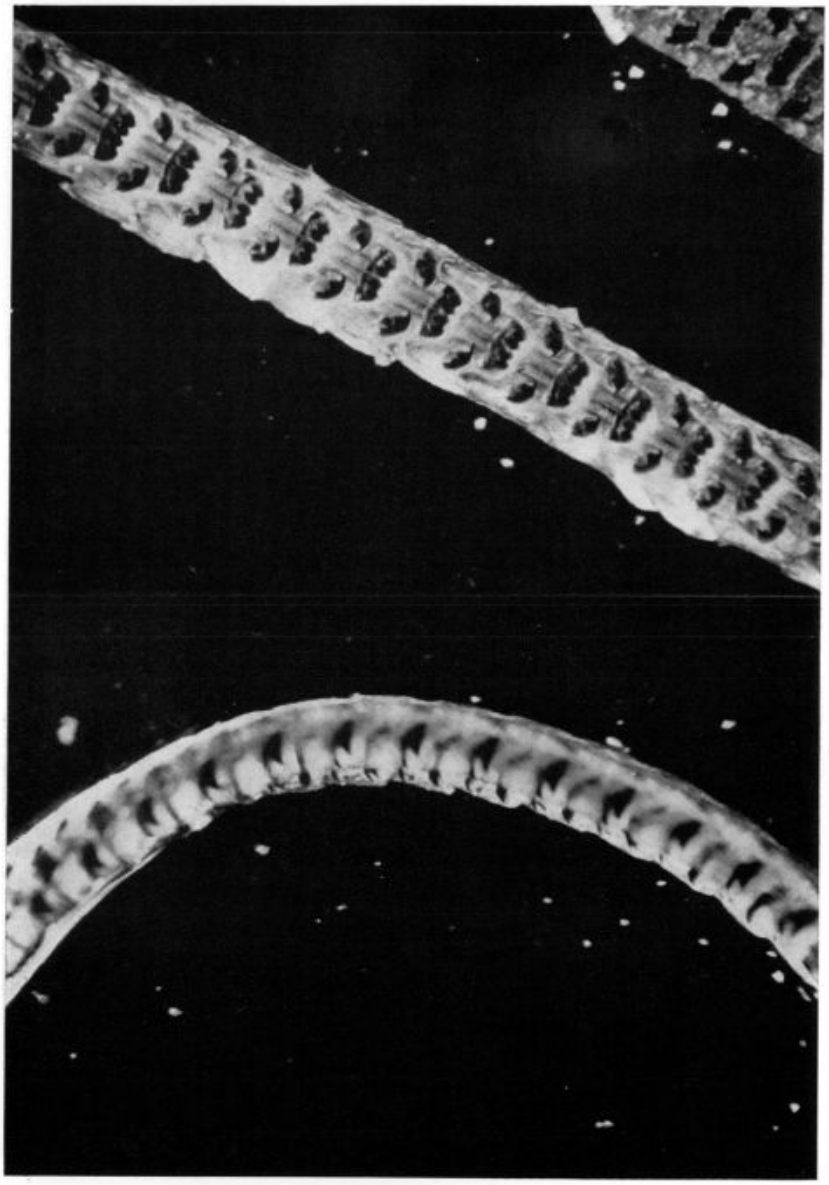
(*) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc. pathol. exo



Geophilus carpophagus. — Aspect général. Partie médiane du corps. Partie antérieure avec les antennes. Partie postérieure. (Gr. nat. = 5,5 mm. × 1,5 mm.).

©Soc.pathol.
exo



Radula de Patelle. — Vue de face et vue de profil.
(Gr. nat. = largeur = 1 mm.).

©Soc. pathol. exo

ments photographiques qui pourront être utiles dans des cas semblables.

En 1845 déjà dans son Dictionnaire universel d'Histoire Naturelle, CHARLES D'ORBIGNY écrivait : « Ces animaux... ne sont nullement à craindre cependant ils sont susceptibles, s'il faut en croire quelques médecins et le vulgaire, de s'introduire dans les narines et d'y causer les maladies des plus cruelles ; plusieurs faits de ce genre ont été consignés, mais toutefois la question ne paraît pas encore bien résolue ». Encore maintenant un certain doute se manifeste toujours à l'occasion de ces observations.

En 1898 et en 1902, dans les *Archives de Parasitologie*, RAPHAËL BLANCHARD a fait une étude complète des observations qu'il avait pu recueillir. Il a donné, à cette date une statistique portant sur 40 observations dont 31 dans les voies aériennes et 9 dans le tube digestif. Sur les 31 premiers cas, 22 fois il s'agissait de Chilopodes, dont 19 fois des Géophilidés et 3 fois des Lithobiidés.

R. BLANCHARD, tout en discutant les faits d'une manière très pertinente, s'élève contre l'opinion de DAVAINE et LABOULBÈNE qui étaient arrivés à faire admettre qu'aucune des observations antérieures concernant ce parasitisme accidentel, ne correspondait à la réalité mais en fait, à des supercheries, des simulations ou à des erreurs d'interprétation. Qu'il en soit ainsi dans certains cas, cela est certain, mais il n'en est non moins certain que la localisation dans les fosses nasales est rigoureusement authentique dans de nombreux autres cas.

Il en est en particulier ainsi pour l'observation que nous rapportons ici. D'autre part la description des manifestations que nous avions rédigée avant de lire les notes de R. BLANCHARD par exemple, aurait pu paraître copiée sur les siennes. On comprend par ailleurs bien, que dans ce milieu particulier et accidentel, le Myriapode puisse trouver des conditions assez favorables : air, humidité, nourriture parmi les exsudats sanguins et les mucosités. Normalement ces Géophiles vivent le jour dans la terre, sous les pierres, les mousses, au pied des arbres et dans les matières en décomposition. Ils sont carnivores et chassent la nuit.

Le porteur a hébergé ce Myriapode pendant plus de 6 semaines. La douleur se produisait à intervalles irréguliers d'une façon brutale et comme une décharge électrique, en un point précis, puis allait en s'irradiant dans toute la tête. La « décharge » ne durait qu'une fraction de seconde, avec un rythme de 20 à 30 par jour. La nuit par contre, le malade n'était que rarement réveillé. Aucun analgésique : Aspirine, Véganine n'empêchait la douleur, pas plus à la fin, que le Salgydal et l'Optalidon.

Un mois et demi environ après l'apparition des manifestations

©Soc. pathol. exo

douloureuses et le deuxième jour d'un fort rhume, le porteur expulsait, par la narine droite, le matin au réveil, le Géophile vivant que nous vous présentons.

A noter que les douleurs ont pratiquement cessé totalement, dès après l'expulsion.

Description sommaire : Myriapode à antennes simples. Tous les segments du corps portent des pattes : une seule paire par segment = *Chilopodes* (Pl. I).

Écussons dorsaux tous de même taille.

Antennes de 14 articles.

55 paires de pattes.

Corps long et grêle, vermiforme.

Violacé, fauve en avant.

1,5 mm. de large sur 5,5 cm. de long = *Geophilus carpophagus* Leach.

Il faut insister comme le faisait R. Blanchard, sur le fait qu'il s'agit bien à la fois d'une localisation accidentelle, mais aussi d'un *pseudo-parasitisme* authentique et non pas comme le disait Giard d'une « variété de parasitisme incomplet et temporaire » qu'il désignait sous le nom de *parasitisme inchoatif*, voulant exprimer par là que ces Myriapodes seraient capables de s'adapter à la vie parasitaire et de se plier aux modifications consécutives à ce genre de vie nouveau. Nous ne saurions souscrire à une telle opinion écrivait R. Blanchard.

Il nous a paru intéressant et utile de signaler cette nouvelle observation d'un *Geophilus* dans les fosses nasales. Il est bon, en effet de rappeler, à l'occasion, ces faits peu courants et parfois surprenants. Cela peut permettre de comprendre certains états pathologiques transitoires et non expliqués.

Summary

Observations and photographic documents on a « Geophilus » expelled from nasal fossae.

The author reports the case of a patient suffering from a nasal infestation with a Myriapod belonging to the genus *Geophilus*. This accidental parasitism was accompanied by pathological symptoms in nasopharynx. Recovery followed the ejection of the parasite.

©Soc.pathol.
exo

OBSERVATION ET DOCUMENTS PHOTOGRAPHIQUES CONCERNANT UNE RADULA DE MOLLUSQUE REJETÉE DES VOIES DIGESTIVES

Par Louis LAMY (*)

Dans le même temps où nous examinions le Géophile décrit dans la note précédente, nous recevions pour identification, un fragment vermiforme observé dans les selles et que nous voudrions décrire et comparer avec l'organisme précédent (Pl. II).

Les photographies montrent que l'élément en question porte des rangées de dents très proéminentes pouvant simuler des pattes fines et faire penser à un organisme type Myriapode, comme il en a été signalé dans les voies digestives. Il s'agit d'une *radula* ou *ruban lingual* de Mollusque, c'est-à-dire cette sorte de langue chitineuse portant de très nombreuses dents et fonctionnant à la manière d'une rape. Le Mollusque ingéré a été digéré et la radula a été rejetée après transit dans les voies digestives, en prenant cet aspect caractéristique, mais troublant pour l'observateur non prévenu. Plus précisément il doit s'agir d'une radula de Patelle. Chez cette espèce elle est en effet très longue (2 fois la longueur du corps), avec des dents latérales relativement peu nombreuses mais allongées en forme de « poutres ».

Ces quelques remarques et photographies pourront permettre d'éviter des confusions avec d'autres éléments ou fragments d'organismes non parasitaires soumis à la sagacité des médecins et des laboratoires.

SUMMARY

Observations and photographic documents on a mollusc radula evacuated into the stools.

The author reports the presence in human stools of a vermiform metamerised element sent to him for identification. He identifies this element with a radula (chitinous tongue) of a food mollusc, probably a Patella radula.

Institut Pasteur, Service de Parasitologie.

(*) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc.pathol.
exo

SUR LA CONSERVATION DE LA VIRULENCE DES RICKETTSIES

Par M. NOURY (*)

Dans une note antérieure (**), nous avons signalé qu'en modifiant la composition et les conditions de l'emploi du milieu préconisé par L. ANIGSTEIN et L. LANKOWICZ (***) pour des essais de culture des rickettsies, il était possible de conserver sans difficulté le virus du typhus murin.

Comme nous l'avons indiqué, ce nouveau milieu distribué en tubes à la dose de 4 cm³, étant préparé comme suit :

Eau distillée.	80	cm³
Sang de cobaye défibriné . .	3 à 5	»
Sérum frais de cobaye . . .	10	»

Il suffit, lorsque l'on fait des passages du virus, d'ajouter une quantité égale d'émulsion de rate vaginales et surrénales de cobaye dans chacun des tubes qui sont ensuite déposés soit à la glacière à — 20°, soit au frigorifique ordinaire. Après un séjour de durée variable le contenu de ces tubes est inoculé à deux cobayes par la voie péritonéale habituelle.

L'ensemble des résultats obtenus ayant en particulier démontré que le virus murin ne se détruisait pas pendant plusieurs jours à la température du frigorifique ordinaire, mais au contraire était encore capable de se développer, il nous restait, pour compléter l'étude de ce milieu, à rechercher si son action était aussi favorable vis-à-vis d'autres souches de rickettsies.

Dans ce but et en suivant la même technique, les expériences ont été entreprises avec les 3 virus du typhus historique (T. H. RABTA) de la fièvre boutonneuse et de la Q Fever.

En premier lieu nous pouvons dire que pour les broyats d'organes conservés à basse température dans ce milieu, la virulence de *R. conori et R. burneti* a été constatée aussi fréquemment que pour *R. mooseri*, alors qu'elle n'a été obtenue pour les rickettsies du typhus épidémique que dans la moitié des cas sur une dizaine d'essais.

En ce qui concerne le séjour au frigorifique ordinaire, qui présentait le plus d'intérêt, voici le résumé des observations :

(*) Séance du 13 novembre 1963.
(**) NOURY (M.). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 755-760.
(***) ANIGSTEIN (L.) et LANKOWICZ (L.). *Bull. Inst. Pasteur*, 1940, **38**, 444.

©Soc.pathol.
exo

Typhus historique

Au cours de 17 essais (échelonnés sur plusieurs mois), sur 34 cobayes inoculés avec le contenu de tubes (broyat de cerveau) dont le temps de conservation variait de 2 à 15 jours, 19 cobayes se sont infectés. Les inoculations ayant été négatives après les 7 premiers jours, les résultats observés se décomposent de la façon suivante :

2 jours	: 8	cobayes	dont 7	+
4 »	: 6	»	» 3	+
5 »	: 6	»	» 4	+
7 »	: 8	»	» 5	+
10 »	: 4	»	tous	—
15 »	: 2	»	»	—

Fièvre boutonneuse

Sur 10 cobayes inoculés, 6 ont présenté les signes classiques de l'infection (fièvre et vaginalite) après une conservation des tubes contenant le mélange du milieu et de broyat de rate, vaginales surrénales, limitée elle aussi, entre 24 heures et 5 jours.

Q Fever

Chez les 16 cobayes inoculés à partir de tubes (rate, surrénales) demeurés en glacière de 24 heures à 15 jours, la virulence du virus a été constamment maintenue. En outre, le sang d'un cobaye de passage prélevé par ponction cardiaque pendant la maladie et déposé dans ce milieu pendant 8 jours à cette température (+ 3°) a pu transmettre le virus.

Comme il avait été observé pour le typhus murin, la conservation du pouvoir pathogène de ces 3 rickettsies, lorsqu'elle a été obtenue, n'a pas été modifiée par ce seul passage en tube de ce milieu et a été confirmée par la présence de rickettsies sur les frottis, les passages successifs, les épreuves d'immunité, le taux des agglutinines, sans différence avec celui du sérum des cobayes témoins et les tests de neutralisation sur la peau du lapin qui ont été pratiqués à deux reprises pour chaque virus.

Concordant avec ceux obtenus pour le virus murin, ces résultats complémentaires, s'ils ont été très nettement supérieurs pour les rickettsies de la Q Fever — ce qui était prévisible étant donné le fait de la possibilité de leur culture *in vitro*, reconnue facile par

©Soc.pathol.
exo

plusieurs auteurs — se sont montrés probants dans la proportion des 2/3 des cas pour les cerveaux du typhus épidémique conservés moins de 8 jours en glacière ordinaire (19 cobayes + sur 28). Ils ont été, de plus, superposables, sensiblement analogues pour le virus de la fièvre boutonneuse, compte tenu de la difficulté bien connue de l'entretien de cette souche au laboratoire.

Ces nouvelles constatations, nous amènent à conclure que, dans les conditions de ces essais, ce milieu, permettant la conservation de la virulence des broyats d'organes (l'influence favorable exercée semblant due à la fois au sérum et au sang de cobaye et à la diffusion marquée de l'hémoglobine dans l'eau distillée) donne la possibilité, dans la majorité des cas, de garder sans difficulté la vitalité des principales rickettsies, en particulier pendant quelques jours à la température du frigorifique ordinaire. Il paraît donc susceptible de présenter un intérêt pratique.

SUMMARY

The preservation of Rickettsiae virulence.

The pathogenicity of murine Rickettsiae is preserved at temperatures ranging from + 4° to — 20° C in a medium constituted of: distilled water 80 cm³, guinea pig defibrinated blood 3 to 5 cm³, guinea pig fresh serum 10 cm³. To this medium is added the same amount of guinea pig spleen, vaginale and adrenals emulsion. This findings are valid for typhus, boutonneuse and Q Fever Rickettsiae.

Institut Pasteur du Maroc.

RICKETTSIA ORIENTALIS, SCLÉROSE EN PLAQUES ET SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Par PAUL LE GAC et ÉMILE ARQUIÉ (*)

La communication que nous avons exposée au cours des Réunions d'Information sur les rickettsioses (1) nous a permis de rappeler que au moins 70 0/0 des sérums des malades atteints de sclérose en plaques présentaient des anticorps vis-à-vis de ces agents pathogènes. Le rôle éventuel de *Rickettsia orientalis* dans l'étiologie de cette affection neurologique ne fut pas particulièrement précisé à ce moment, puisque, jusqu'à ces derniers mois, nous n'avions pas

(*) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc. pathol. exo

encore eu l'occasion d'examiner des malades ayant contracté leur maladie en Extrême-Orient ou dans le Pacifique.

Tout récemment nous avons pu réunir entre autres observations, celles particulièrement intéressantes de trois européens provenant du Laos et du Vietnam, deux d'entre eux atteints de sclérose en plaques et le troisième de sclérose latérale amyotrophique. Chez tous trois les premières manifestations de la maladie ont fait leur apparition quelques semaines après avoir contracté un scrub typhus confirmé pour deux d'entre eux par la réaction de Weil et Felix et pour le troisième par l'isolement de la souche *R. orientalis*.

Observation I. — M. François M..., 42 ans, transporteur, effectue régulièrement des déplacements de Saigon vers le Cambodge. Au cours d'un de ces voyages il contracte, dans la région de Ben-Cat, une affection fébrile sévère caractérisée par une fièvre élevée — 40°-41° — une céphalée intense, une prostration très marquée et une escarre avec exanthème diffus.

Cliniquement le diagnostic de scrub typhus ne fait aucun doute, il est d'ailleurs confirmé trois semaines après par l'agglutination du Proteus OXK de Kingsbury au taux de 1 : 1280. La convalescence fut longue et nécessita le retour dans la métropole.

Dès son arrivée en France en mai 1961, M. M... constate des troubles de la sensibilité, d'abord peu marqués, puis plus prononcés. La cigarette lui échappe des doigts, l'équilibre est moins assuré, la démarche devient incertaine ; une paraplégie spasmodique s'installe. Plusieurs diagnostics sont envisagés pour aboutir finalement à celui de sclérose en plaques.

La relation existant entre le scrub typhus et la sclérose en plaques apparaissant deux mois après, nous paraît démonstrative. Rappelons en outre qu'en septembre 1954 l'un de nous a isolé trois souches de *R. orientalis* chez des malades de cette même région de Ben-Cat. Ces souches ramenées en Europe sont conservées au service des rickettsioses de l'Institut Pasteur où elles portent les indicatifs, D 16, F 16, et G 16.

Observation II. — M. Jacques H..., 27 ans, sous-officier au 7e Régiment de Tirailleurs Algériens (Corps expéditionnaire d'Indochine), prend part à l'opération « Aréthuse » sur la côte du Sud-Annam et contracte au cours de l'engagement sur le Massif la Mère et l'Enfant dominant le cap Varella, une affection sévère caractérisée par une fièvre élevée — 40°-41° — avec céphalée, photophobie, une prostration intense, un exanthème avec escarre. Le diagnostic de scrub typhus s'impose, comme d'ailleurs pour la centaine d'hommes évacués en même temps que lui, après avoir contracté la même affection au cours de la même opération.

Dès son arrivée à l'hôpital de Nya-Thrang le sang du malade est inoculé à la souris, ce qui permet d'isoler une souche de *Rickettsia orientalis* à laquelle nous avons donné le nom de souche Tuy-Hoa, petite localité près de laquelle a été contracté ce scrub typhus. Rapportée en Europe cette souche est conservée au service des rickettsioses de l'Institut Pasteur sous l'indicatif O 14 (2) et se comporte comme une excellente souche de *tsutsugamuchi*. Rapatrié deux mois après, M. H... constate dès son arrivée dans la métropole des troubles de la sensibilité et une diminution de son équilibre. Sa démarche est hésitante. Un examen neurologique conclut au diagnostic de sclérose en plaques.

©Soc.pathol.
exo

Actuellement c'est un quadriplégique avec atteinte cérébelleuse marquée. Ce cas est à notre connaissance le seul chez lequel le diagnostic de scrub typhus ayant précédé l'atteinte neurologique ait été confirmé par l'isolement de la souche *R. orientalis*.

Observation III. — M. Jeanne A..., 36 ans, en séjour au Laos, contracte en septembre 1961, dans la région de Xieng-Kouang, non loin de la Plaine des Jarres, un scrub typhus classique caractérisé par une fièvre élevée, un exanthème et une escarre. Le diagnostic clinique se trouve confirmé trois semaines après la chute thermique, par le Weil-Felix qui montre une agglutination du Proteus OXK au taux de 1 : 5120.

Rapatriée, Mme A... présente dès son débarquement des troubles de la sensibilité s'accompagnant d'une faiblesse progressive des mains, puis des troubles spastiques assez marqués. Dans les mois qui suivent on note une amyotrophie importante des extrémités et de l'ensemble des muscles de la ceinture scapulaire. Le diagnostic de sclérose latérale amyotrophique s'impose.

Soulignons que la région de Xieng-Kouang est une des zones endémiques de scrub typhus les plus importantes de la péninsule indochinoise.

Ces trois cas qui nous permettent d'envisager le rôle de *R. orientalis* dans l'étiologie de la sclérose en plaques et dans la sclérose amyotrophique complètent nos observations sur la place qu'occupent les rickettsies dans l'étiologie de ces affections neurologiques.

Ces observations sont en outre particulièrement intéressantes par le fait que depuis quelques années Carleton Gajdusek décrit et étudie dans le Pacifique et plus spécialement en Nouvelle-Guinée une affection que les autochtones appellent « Kuru » et qui se caractérise par un syndrome neurologique très voisin de ceux que nous venons d'envisager.

L'existence du Kuru dans une région endémique de scrub typhus comme la Nouvelle-Guinée permet, comme en Indochine, d'envisager une étiologie rickettsienne commune ; ce que nous allons exposer dans la prochaine note.

Summary

« Rickettsia orientalis », multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis.

The authors report three cases of multiple sclerosis. They ascribe the etiology of the disease to a *Rickettsia orientalis* infection.

Bibliographie

(1) Le Gac (P.) et Arquié (É.). — Journées d'Information des rickettsioses, 8 mai 1963.

(2) Le Gac (P.), Giroud (P.), Roger (F.), Courmes (E.) et Bres (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1956, **49**, p. 338.

©Soc.pathol.
exo

ROLE POSSIBLE DE *RICKETTSIA ORIENTALIS* DANS L'ÉTIOLOGIE DU « KURU » DE NOUVELLE-GUINÉE ET DE L'ILE DE GUAM

Par Paul LE GAC et Émile ARQUIÉ (*)

En 1957 Carleton Gajdusek (1) décrivait, en Nouvelle-Guinée puis par la suite dans l'Ile de Guam, une affection appelée « Kuru » par les autochtones et caractérisée par un syndrome neurologique comportant une paraplégie spasmodique avec amyotrophie des extrémités pouvant être rattaché au tableau clinique de la sclérose latérale amyotrophique ou de la sclérose en plaques avec amyotrophie.

Une des caractéristiques les plus remarquables de cette affection réside dans sa distribution et l'importance de son pourcentage qui atteint des taux jamais observés dans les affections neurologiques similaires rencontrées dans les autres continents.

L'étiologie de ce tableau clinique fut d'abord considérée comme relevant d'un facteur génétique. Mais actuellement il semble que Gajdusek, qui en est le protagoniste se soit orienté vers la possibilité, pour le Kuru, d'être le fait d'une « slow virus infection » (2). Il le précise d'ailleurs ainsi : « In spite of all the genetic evidence, both the pathological picture and the epidemiological peculiarities of the disease persistently suggest that some getoverlocked, chronic, slowly progressive, microbial infection may be involved in Kuru pathogenesis. »

Les observations que nous venons d'exposer dans la note précédente, complétées par les constatations que l'un de nous a pu faire en Indochine au cours des opérations militaires de 1953 à 1955 peuvent nous permettre d'apporter une explication plausible à l'étiologie du Kuru.

La campagne d'Indochine nous a amené à parcourir les différents territoires de la péninsule indochinoise et à y faire de nombreuses observations. A plusieurs reprises il nous a été donné de rencontrer dans quelques villages du Sud-Annam et du Laos, un nombre anormalement élevé de sujets présentant un syndrome neurologique analogue à celui que Gajdusek décrit en Nouvelle-Guinée sous le nom de « Kuru ».

Il s'agit au Sud-Annam des villages de la zone côtière situés au pied de la Chaîne Annamitique dans la région du cap Varella et du

(*) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc.pathol.
exo

Massif de la Mère et l'Enfant et au Laos des villages situés entre la Plaine des Jarres et Xieng-Kouang.

Or ces deux régions représentent vraisemblablement les zones endémiques de scrub typhus les plus importantes de la péninsule indochinoise.

Rappelons que le scrub typhus est de loin la rickettsiose dominante en Indochine. Il se manifeste sous la forme de cas sporadiques tout au long de l'année avec, sur ce fond endémique, des poussées correspondant en fin de saison sèche, sous l'influence des premières pluies, à la pullulation saisonnière des Thrombicula vecteurs de *Rickettsia orientalis*.

Il s'agit d'une affection rurale et l'on s'explique ainsi qu'elle soit restée rare dans les périodes militairement calmes — au cours desquelles les troupes demeuraient dans leurs cantonnements — pour se manifester au contraire, sous la forme de bouffées épidémiques d'importance proportionnelle aux effectifs engagés dès que les opérations amenaient nos unités, en début de saison des pluies, dans les régions accidentées, broussailleuses et infectées. Telle par exemple au Sud-Annam l'opération appelée « Aréthuse », dirigée sur la cuvette Daden et Tuy-Hoâ et au cours de laquelle en quelques jours plus de 120 hommes furent évacués sur Nyathrang avec le diagnostic de scrub typhus. C'est d'ailleurs pendant cette période que nous avons pu isoler la souche de *R. orientalis* qui porte le nom de Tuy-Hoâ, et au service des rickettsioses de l'Institut Pasteur l'indicatif O 14.

On conçoit dès lors à quel point certaines régions peuvent constituer des zones endémiques dans lesquelles le typhus tropical se manifeste avec une sévérité exceptionnelle.

Or la Nouvelle-Guinée et l'Ile de Guam (Archipel des Mariannes), où sévit le Kuru ; représentent vraisemblablement les zones endémiques de scrub les plus importantes du globe. Il suffit pour s'en rendre compte de se rappeler, au cours de la deuxième guerre mondiale les déboires des forces américaines lors de leurs débarquements dans ces deux régions fin 1942 et au début 1943, qui se sont soldés par l'évacuation de 45 à 48 0/0 des effectifs atteints de Scrub.

Les sujets présentant le Kuru sont tous des villageois que leurs occupations journalières agricoles ou forestières exposent sans cesse aux piqûres des Thrombicula. Ils vivent et évoluent dans des zones de forte endémicité dont ils ne sortent jamais ce qui explique le pourcentage élevé des contaminations imputables à cette affection spécifiquement rurale qu'est le scrub typhus dont l'immunité est fugace.

Nous nous trouvons dès lors amenés à faire un rapprochement entre les syndromes neurologiques similaires observés dans deux

©Soc.pathol.
exo

groupes de régions pareillement infectées par *Rickettsia orientalis* et à penser que si l'on admet pour les unes une étiologie rickettsienne on doit logiquement admettre pour les autres la même conclusion.

Qu'un problème d'ordre génétique existe en Nouvelle-Guinée et qu'il s'applique particulièrement aux sujets appartenant à la sous-race papoua, c'est-à-dire néo-guinéenne, considérée comme la plus ancienne de cette île, cela est très vraisemblable. Mais qu'un rôle prépondérant dans l'étiologie et la pathogénie du Kuru soit attribué à ce facteur génétique, sans avoir préalablement éliminé toutes les causes infectieuses ou non susceptibles de jouer un rôle dans cette affection, représente, à notre avis, une lacune regrettable.

D'ailleurs Gajdusek, pourtant convaincu de cette hypothèse génétique l'a finalement compris et comme nous l'avons vu plus haut il évolue actuellement vers une étiologie infectieuse possible. Il s'appuie pour cela sur la conception de Björn Sigurdsson qui groupe sous le nom de « slow virus infections » un certain nombre d'affections du système nerveux tant humaines qu'animales et écrit à ce sujet : « Such diseases include multiple sclerosis, amyotrophic lateral scleroses, Schilder's disease, leuco-encephalites... and even many forms of parkinsonism ».

Il est évident que l'étiologie rickettsienne possible du Kuru que nous venons d'exposer en nous basant sur une observation de la péninsule indochinoise reste pour le moment dans le domaine de l'hypothèse qui ne pourra être vérifiée que par un certain nombre de recherches chez les sujets atteints de cette affection. Ces recherches comporteront au premier plan :

1° La réaction de Weil et Félix avec la souche de Proteus OXK, souche anindologène de Kinsburry.

2° La fixation du complément avec la souche Karp.

3° L'isolement de la souche sur souris qui est l'animal de choix pour la mise en évidence de *Rickettsia orientalis*.

Soulignons enfin que notre opinion sur l'étiologie du Kuru rejoint celle que Gajdusek envisage en tant que « slow virus infection » puisque, comme l'a montré Edmond Sergent les rickettsies peuvent se manifester par une action lente et très prolongée caractéristiques même des « slow virus infections ».

Summary

The possible part played by « Rickettsia orientalis » in the etiology of « Kuru » in New Guinea and Guam island.

Following the report of three cases and observations made in Indochina during the military operations 1953-1955, the authors put forward an hypothesis on « Kuru » etiology in New Guinea: this

©Soc.pathol.
exo

disease (neurologic syndrom with spasmodic paraplegia and amyotrophy of extremities) might be related to a *Rickettsia orientalis* infection.

Bibliographie

1. Gajdusek (D. C.) and Sigas (V.). — *New England Journal of Medicine*, 257 (novembre 14), 974-978.
2. Gajdusek (D. C.). — Eugenies Quarterly. 1 March, 69-74.

ABCÈS TUBERCULEUX DU FOIE

Par A. CORCOS (*)

Si les tuberculoses miliaires du foie sont relativement fréquentes, la tuberculose abcédée à petits abcès multiples, ne se rencontre pas couramment, encore moins évolue-t-elle comme une suppuration du foie.

Observation : Mme Gamara ben H..., 26 ans, a présenté il y a deux mois un point de côté droit avec de la fièvre. Puis après une accalmie la fièvre s'est rallumée en même temps qu'est apparue une ascite.

Examen : Il s'agit d'une malade cachectique et pâle, fébrile (39°), qui présente des œdèmes des membres inférieurs et une ascite de moyenne abondance. Le foie est très gros, débordant d'un bon travers de main le rebord costal ; la rate est palpable et déborde de deux travers de doigt.

Il existe de gros râles dans les deux champs pulmonaires. Au cœur on constate un petit souffle mésocardiaque anorganique. Enfin la palpation révèle de petits ganglions de la région pulmonaire.

Examens complémentaires : Le cliché pulmonaire montre un très gros ganglion sus-hilaire gauche. Il n'y a pas de BK dans les crachats. Le Patch-test est négatif.

Le malade se plaignant de céphalées intenses, on fait un examen du fond d'œil qui est normal.

Une ponction exploratrice de l'ascite ramène un liquide citrin à Rivalta positif.

Pensant à une tuberculose généralisée nous mettons cette malade à la streptomycine, au rimifon et à la Δ-cortisone. Ce traitement assèche l'ascite, mais le foie reste très gros, et la température continue sous forme de clochers (de 38° à 40°).

Devant cette adénopathie médiastinale et ce gros foie, nous nous demandons s'il ne s'agit pas de Hodgkin, la ponction biopsie hépatique ne l'affirme pas.

(*) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc.pathol.
exo

De sorte que devant ce gros foie à clochers fébriles nous pensons qu'il s'agit d'un abcès hépatique et l'envoyons en chirurgie (Dr Boulakia).

Intervention le 20-6-1961 : Médiane sus-ombilicale, gros foie de couleur normale, parsemé dans ses deux lobes de petites granulations lenticulaires blanchâtres.

L'excision de plusieurs d'entre elles montre qu'elles sont constituées par une poche contenant une goutte de pus.

Le prélèvement de ce pus montre du *BK*.

La malade fut alors mise au traitement triple strepto, P. A. S. et Rimifon, sous l'influence duquel l'état général s'améliore rapidement, la température chute définitivement, le foie diminue nettement de volume.

La malade quitte le service 6 semaines plus tard, son état est transformé. Elle continue chez elle un traitement d'entretien.

Nous l'avons revue le 1-10-1961. Elle a grossi (49 kg.) sa température est normale — le foie est devenu de dimensions strictement normales — la rate a elle aussi beaucoup diminué.

Une nouvelle radiographie pulmonaire montre que le très gros ganglion sus-hilaire droit a diminué de volume, il ne déborde plus que d'un travers de doigt.

La malade poursuit son traitement.

En résumé : Chez une malade fébrile, présentant une ascite avec une importante hépatomégalie, un très gros ganglion médiastinal, la résistance de l'hépatomégalie à un traitement antibacillaire a fait penser à une affection chirurgicale du foie. L'intervention en montrant de multiples abcès tuberculeux nous a fait poursuivre le traitement antibacillaire qui a fini par faire disparaître l'hépatomégalie et guérir le malade.

Summary

Tuberculous liver abscesses.

In a febrile patient presenting ascites with important hepatomegalia and enlarged mediastinal lymph node, the resistance of hepatomegalia to an antibacillary treatment suggests a surgical liver disease. A surgical intervention showed numerous small tuberculous abscesses. The treatment was then prosecuted and finally induced the disappearance of hepatomegalia and the patient's recovery.

Tunis.

©Soc.pathol.
exo

MÉMOIRES

LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES *ESCHERICHIA COLI* DES GASTRO-ENTÉRITES INFANTILES ISOLÉES A SAIGON

Par M. VANDEKERKOVE, J. H. RICOSSE et LE-HUU-LAM (*)

Les gastro-entérites infantiles tiennent une place importante dans la pathologie des nourrissons au Viet-Nam en général et à Saigon en particulier. A l'Hôpital des Enfants à Saigon de 1957 à 1962, sur un total de 54.500 enfants hospitalisés, 10.005 l'étaient pour gastro-entérite.

Les *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles tiennent une place modeste dans l'étiologie de ces affections, puisque 177 souches seulement furent isolées, soit 1,7 0/0 des cas. Cependant une impression de haute gravité se dégage de l'examen des dossiers de ces malades, une mortalité de 19,1 0/0 y étant notée, cela tient à la virulence particulière de ces germes et aussi peut-être à l'inefficacité relative de la thérapeutique antibiotique, car ces *Escherichia coli* ont toujours eu la réputation d'être de « mauvais microbes » résistant très souvent aux antibiotiques usuels.

De nombreux auteurs, Chablert (Y.), Le Minor (L.) et (S.) et Nicolle (P.) (2) montraient dès 1954 que la sensibilité aux antibiotiques des *E. coli* des gastro-entérites infantiles est extrêmement variable suivant les souches et aussi d'un pays à l'autre. Aucune règle thérapeutique valable pour tous les temps et tous les lieux ne peut être préconisée.

Chambon (L.), Le Minor (L.) et Nicolle (P.) (3), en 1960, firent une première étude bactériologique des vingt premières souches isolées au Viet-Nam. Ces 20 souches étaient sensibles à la Framycétine et à la Néomycine ; 15 souches étaient sensibles à la Streptomycine parmi lesquelles 7 étaient résistantes au Chloramphénicol.

F. Litalien (6), sur 88 souches isolées en 1960 à Saigon signalait l'activité intéressante de la Streptomycine, de la Colimycine et de l'association Novobiocine-Tétracycline.

(*) Séance du 13 novembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

C'est pourquoi il nous a paru intéressant d'étudier la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées ces trois dernières années à Saigon pour voir :

1° si du point de vue statistique, un antibiotique ou une association d'antibiotiques pouvait être recommandée ;

2° si une nouvelle méthode d'antibiogramme en milieu liquide permettant d'observer rapidement la sensibilité était applicable à ces germes, faisant gagner un temps précieux au clinicien qui demande la collaboration du laboratoire pour traiter son malade.

Matériel d'étude

Souches d'*Escherichia coli* de gastro-entérite infantile isolées à l'Hôpital des Enfants ou à l'Hôpital Grall à Saigon. Ces souches appartiennent aux 9 sérotypes connus à ce jour. Elles ont été isolées de cas sporadiques, aucune épidémie de collectivité d'enfants n'ayant été signalée à ce jour au Viet-Nam.

On trouvera dans le tableau I la répartition de ces sérotypes de 1957 à 1962.

Tableau I

Sérotypes	1957	1958	1959	1960	1961	1962	Total
125 B 15 . . .				31	14	4	49
111 B 4. . . .	1		3	10	10	5	29
126 B 16 . . .			3	11	8	6	28
119 B 14 . . .			2	14	5	2	23
55 B 5. . . .	1	6	5	2	5	3	22
127 B 8. . . .				5	3	2	10
86 B 7. . . .				4	3	1	8
128 B 12 . . .				4			4
26 B 6. . . .	2			1		1	4
Total . . .	4	6	13	82	48	24	177

Il ressort de l'étude de ce tableau que le sérotype 125 B 15 domine et de loin. D'après R. Buttiaux (1) certains sérotypes sont fréquents dans certains pays et rares dans d'autres (111 B 4 domine en France, 55 B 5 en Angleterre, 86 B 7 en Allemagne). D'autre part, un sérotype peut apparaître puis disparaître, après un certain temps. Ce fait a été signalé en Angleterre à propos des 128 B 12 (1). Nous retrouvons le même phénomène au Viet-Nam où ce sérotype fut isolé 4 fois en 1960 à l'Hôpital des Enfants et n'a plus été retrouvé depuis.

Certaines particularités biochimiques et lysotypiques, donnent

©Soc.pathol.
exo

une originalité intéressante aux souches du Viet-Nam, originalité que le bactériologiste a intérêt à connaître, car certaines propriétés sont assez différentes de celles habituellement reconnues aux *Escherichia*.

Méthodes d'étude de la sensibilité aux antibiotiques

1° *Méthode diffusimétrique :* C'est la méthode classique de diffusion de l'antibiotique en gélose. On dépose à la surface d'une plaque de gélose coulée en boîte de Petri et préalablement ensemencée avec la souche à étudier, des disques de papier-buvard imprégné d'antibiotique. La diffusion dans la gélose réalise des concentrations décroissantes d'antibiotique. Après 18 heures d'incubation à 37°, une zone d'inhibition autour du disque permet d'apprécier la sensibilité du germe.

2° *Antibiogramme rapide en milieu liquide :* Rogers a apporté une large contribution en ce qui concerne la rapidité de réponse de l'antibiogramme en proposant une méthode basée sur l'utilisation du glucose lors de la croissance microbienne, le changement de pH qui en résulte étant mis en évidence par le rouge de phénol.

V. Lorian (4) mettait à profit les propriétés réductrices des germes lors du développement en utilisant les différents indicateurs red-ox. Ces différentes méthodes permettent d'obtenir des indications de croissance au bout de 3 à 6 heures.

Une étude comparative portant sur près de 2.000 antibiogrammes a permis à V. Lorian (5) d'établir une technique rapide d'antibiogramme pour mélange d'antibiotiques. Le réactif utilisé est le triphényltétrazolium-hydrochloride (T. T. C.). En modifiant le pouvoir oxydant, ce produit incolore soluble dans l'eau et dans l'alcool se transforme en triphényl-formazan insoluble de couleur rouge intense.

Matériel :

Plaques à godet. — Nous nous sommes avantageusement servi de plaques de matière plastique servant à l'emballage des produits pharmaceutiques. Nous remercions ici *Roussel Viet-Nam* qui nous a gracieusement prêté ce matériel et certains antibiotiques pour notre expérimentation. La stérilisation de ces plaques se fait aisément par les ultra-violets, nous les enfermons ensuite dans une grande boîte de Petri stérile.

Bouillon nutritif trois fois concentré (Difco). — Glucosé à 0,2 0/0 à pH 7,4 contenant 0,06 0/0 de T. T. C. On dépose 60 mg. de T. T. C. dans un tube stérile, on ajoute 0 ml. 5 d'alcool ; à 95°, on met à l'étuve à 37° pendant 4 heures, puis on ajoute 4 ml. 5 de bouillon stérile et en agitant on dissout complètement le T. T. C. Au moment de l'emploi on ajoute 1 ml. de cette solution dans 20 ml. de bouillon.

Solutions d'antibiotiques. — Elles sont faites en solution tampon à pH 7,4 (tampon phosphate d'après Sorensen), on stérilise et les antibiotiques sont dissous (le Chloramphénicol à chaud) en calculant une concentration 10 fois plus grande que la concentration finale désirée (en général 40 µg./ml.). Les solutions d'antibiotiques peuvent être conservées 1 mois en glacière.

Inoculum. — Culture de 20 heures en bouillon ordinaire.

©Soc.pathol.
exo

Technique :

On dépose dans toutes les concavités de la plaque VI gouttes de milieu de culture (bouillon T. T. C.). On verse II gouttes d'inoculum dans chaque concavité. On fait tomber une goutte de chaque antibiotique dans toutes les concavités d'une ligne verticale et d'une ligne horizontale de manière à obtenir à la fin de l'opération (qui dure au maximum 5 minutes pour 6 antibiotiques) un mélange deux à deux de tous les antibiotiques utilisés.

Il est utile de faire un témoin de croissance en déposant dans une des concavités de la plaque ou dans un tube à hémolyse, le milieu et l'inoculum sans l'antibiotique.

On réalise ainsi des concentrations d'antibiotiques de 8 µg./ml. pour les antibiotiques isolés et de 4 µg./ml. pour chacun des antibiotiques employés en association, ces taux correspondent aux taux humoraux atteints avec les doses thérapeutiques usuelles.

On imprime quelques mouvements horizontaux à la plaque pour réaliser un meilleur mélange et on place la boîte de Petri à l'étuve à 37°.

Au bout de 6 heures, le développement microbien et partant la résistance du germe envers un mélange donné est signalé par l'apparition d'un précipité nettement rouge. Les godets ne montrant pas de changements de couleur sont ceux où le germe a eu sa croissance inhibée par le ou les antibiotiques utilisés.

Résultats

113 souches d'*E. coli* de G. E. I. de différents sérotypes provenant de nourrissons traités en ville, à l'Hôpital des Enfants ou à l'Hôpital Grall durant les années 1961-1962 ont été étudiées par la technique d'antibiogramme rapide avec les antibiotiques suivants : Colimycine, Néomycine, Chloramphénicol, Streptomycine, Terramycine, Tétracycline.

124 souches isolées durant les années 1960-1961 ont été étudiées parallèlement par la méthode diffusimétrique classique.

De telle sorte qu'un certain nombre de souches sont étudiées du point de vue de la sensibilité aux antibiotiques, par deux méthodes différentes, ce qui permet une étude comparative.

Nous avons noté avec la méthode d'antibiogramme rapide une résistance plus importante avec la Streptomycine et une sensibilité plus grande au Chloramphénicol.

Les résultats sont parfaitement concordants pour les autres antibiotiques.

Les tableaux II et III sont assez parlants et se passent de longs commentaires.

Aucun antibiotique employé seul n'est statistiquement parlant bactériostatique de façon absolue. La Colimycine et la Streptomycine paraissent les meilleurs. Tous les autres antibiotiques montrent des taux de résistance supérieurs à 90 0/0.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU II. — *Étude de la sensibilité aux antibiotiques isolés (méthode diffusimétrique) portant sur 124 souches d'*E. coli *de G. E. I. isolées à Saigon en 1960-1961.*

Antibiotiques	Nombre de souches sensibles	Nombre de souches limites	Nombre de souches résistantes	Pourcentage de souches résistantes
Colimycine	105	1	18	14,6
Streptomycine	92	12	19	15,3
Chloramphénicol	9	0	115	92,7
Spiramycine	1	6	117	94,3
Tétracycline	1	1	122	98,3
Terramycine	2	0	122	98,3
Auréomycine	1	1	123	99,5
Pénicilline	0	1	123	99,5
Érythromycine	1	0	123	99,5
Oléandomycine	0	1	123	99,5
Novobiocine	1	0	123	99,5

TABLEAU III. — *Étude de la sensibilité aux associations d'antibiotiques de 113 souches d'*E. coli *de G. E. I. isolées à Saigon en 1961-1962.*

Association d'antibiotiques	Nombre de souches résistantes	Pourcentage de souches résistantes
Colimycine + Chloramphénicol	0	0
Colimycine + Tétracycline	0	0
Colimycine + Terramycine	0	0
Colimycine + Streptomycine	0	0
Colimycine + Néomycine	1	0,8
Néomycine + Terramycine	1	0,8
Néomycine + Chloramphénicol	5	4,4
Néomycine + Streptomycine	6	5,3
Néomycine + Tétracycline	13	11,5
Chloramphénicol + Tétracycline	18	15,9
Chloramphénicol + Terramycine	19	16,8
Streptomycine + Tétracycline	27	23,8
Streptomycine + Chloramphénicol	30	26,5
Terramycine + Tétracycline	36	31,8
Terramycine + Streptomycine	73	64,6

Les associations d'antibiotiques donnent de meilleurs résultats (les associations avec la Colimycine en particulier ; nous n'avons trouvé aucune souche résistante avec l'association Colimycine, Chloramphénicol, Tétracycline et Terramycine).

Les associations avec la Streptomycine par contre sont beaucoup

©Soc. pathol. exo

moins intéressantes. Un antagonisme probable semble se dessiner dans l'emploi de la Streptomycine associé à la Tétracycline et au Chloramphénicol; cet antagonisme devient flagrant dans l'association Streptomycine-Terramycine.

Résumé

Nous avons étudié la sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles isolés au Viet-Nam durant les années 1960, 1961, 1962 :

124 souches ont été éprouvées par les méthodes diffusimétriques classiques ; 113 souches ont été éprouvées par une méthode d'antibiogramme rapide imitée de la méthode de V. Lorian. Un certain nombre de souches ont été étudiées par les deux méthodes, ce qui nous a permis de constater que les résultats étaient comparables.

Aucun antibiotique utilisé seul n'est bactériostatique pour toutes les souches. La Colimycine et la Streptomycine paraissent les plus intéressantes, mais environ 15 0/0 des souches sont résistantes.

Les associations Colimycine + Chloramphénicol, Colimycine + Tétracycline et Colimycine + Terramycine sont par contre actives sur toutes les souches étudiées.

Les associations avec la Streptomycine paraissent antagonistes.

Summary

Sensitivity to antibiotics of « Escherichia coli » isolated in Saigon from infantile gastro-enteritis.

The authors study 124 strains of *E. coli* by means of classic diffusimetric methods and 113 strains by a rapid antibiogram method imited from Lorian's technique, in order to define their sensitivity to the following antibiotics: Colimycin, Neomycin, Chloramphenicol, Streptomycin, Terramycin and Tetracyclin. No antibiotic used alone proved bacteriostatic for all strains. Colimycin and Streptomycin seem to be the most interesting agents, but about 15 0/0 of the strains are resistant. On the contrary, Colimycin + Chloramphenicol, Colimycin + Tetracyclin, Colimycin + Terramycin associations are active on all strains studied.

Institut Pasteur de Saigon,
Hôpital Grall et Hôpital des Enfants à Saigon.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Buttiaux (R.). — Les maladies transmissibles du nourrisson et de l'enfant. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1959, **21**, 386-390.
2. Chablert (Y.), Le Minor (L.) et (S.) et Nicolle (P.). — Étude sur les *Escherichia coli* isolés au cours de gastro-entérites infantiles. Sensibilité aux antibiotiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1954, **87**, 175.
3. Chambon (L.), Le Minor (L.) et Nicolle (P.). — Circonstances d'isolement et caractères des souches d'*Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles identifiées au Viet-Nam. *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **98**, 300-303.
4. Lorian (V.). — Technique rapide pour l'antibiogramme. *Presse Médicale*, 1957, **53**, 125.
5. Lorian (V.). — Antibiogrammes rapides pour mélanges d'antibiotiques. *Presse Médicale*, 1962, **70**, 1933.
6. Rapport Annuel sur le Fonctionnement Technique de l'Institut Pasteur du Viet-Nam, 1960, 10-13.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ENTÉROBACTÉRIES DE GUYANE FRANÇAISE

Par P. RAVISSE (*)
(avec la collaboration de Vermond JEAN-BAPTISTE)

Cette étude est basée sur le résultat des hémocultures et coprocultures pratiquées dans le Service de Bactériologie de l'Institut Pasteur de Cayenne au cours des années 1961 et 1962 et du premier semestre de l'année 1963. Nous nous servirons également des Archives de l'Institut Pasteur de Guyane depuis sa fondation (1940) et en particulier des travaux de H. Floch et R. Fontan pour pouvoir dresser le répertoire des entérobactéries pathogènes de Guyane et pour apprécier la fréquence des lysotypes des bacilles typhiques isolés.

Nous étudierons successivement le résultat des coprocultures pratiquées chez l'homme au cours de ces dernières années, puis après un dénombrement des souches de bacille d'Eberth isolées, nous donnerons les résultats de leur lysotypie qu'a bien voulu nous transmettre le docteur P. Nicolle de l'Institut Pasteur de Paris (que nous remercions bien vivement), et après le décompte des différents sérotypes de Salmonelles que nous avons trouvées chez les animaux, nous dresserons le répertoire des Salmonelles de la Guyane Française.

(*) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc.pathol.
exo

Nous avons réalisé 298 coprocultures en 1961, 254 en 1962 et 266 pendant le premier semestre de 1963. Tous ces examens ont été faits à la demande des médecins praticiens. A leur arrivée au laboratoire, les selles, après un examen parasitologique, étaient ensemencées sur le milieu SS-Difco ; la lecture des boîtes est effectuée 24 et 48 heures après et les colonies suspectes sont ensemencées sur une galerie restreinte : eau peptonée, milieu « deux sucres », milieu « mannitol-mobilité » ; systématiquement pour les germes lactose moins, nous avons pratiqué la recherche de la bêta-galactosidase après avoir pris connaissance du travail de Le Minor, et Ben Hamida à ce sujet (*Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1962, 102, N° 3) ; enfin la recherche de la lysine-décarboxylase a été faite chaque fois que le diagnostic de Salmonella était envisagé.

L'étude biochimique complète des souches n'a pas été effectuée et le diagnostic a reposé sur l'agglutination.

Pratiquement toutes nos souches ont été adressées pour identification ou contrôle à M. le professeur Le Minor et à Mme Piéchaud que nous tenons à remercier vivement ici.

Notons que les enrichissements pour Salmonelles (milieu de Muller-Kauffmann et milieu au sélénite) n'ont été pratiqués qu'à de rares occasions.

Résultats globaux. — Répartition des souches isolées :

Salmonella : 7 soit dans 0,8 0/0 des cas.
Arizona : 1.
Shigella : 55 soit dans 6,7 0/0 des cas.
E. coli pathogène : 1.
E. dispar : 1.
Providence : 31 soit dans 3,7 0/0 des cas.
Proteus morganii : 50 soit dans 6,1 0/0 des cas.

Pour les souches de Providence et de *Proteus morganii* isolées, il faut noter que leur rôle pathogène n'a pas toujours été fermement établi ; par contre, les *Shigella* ont toujours été isolées de selles d'aspect nettement pathologique et le plus souvent glairo-sanglant.

Étude des différentes souches :

Salmonella : 7 souches seulement ont été isolées avec le détail suivant :

Salmonella typhi : 5 souches.
Salmonella oslo : 1 souche.
Salmonella en cours d'identification : 1.

Shigella : 55 souches ont été identifiées soit dans 6,7 0/0 des cas (sur 818 coprocultures) et représentant 37 0/0 des coprocultures

©Soc.pathol.
exo

positives ; en réalité, si on écarte les Providences et les *Proteus morganii*, les *Shigella* représentent près de 85 o/o des entérobactéries pathogènes isolées.

Parmi ces *Shigella*, nous avons trouvé les variétés suivantes :

Sh. dysenteriae 2 . .	2 souches
Sh. flexneri 2 . . .	45 souches
Sh. flexneri 3 . . .	2 souches
Sh. flexneri 6 . . .	2 souches
Sh. sonnei	4 souches
Total . . .	55

C'est le groupe Flexner qui domine largement ; parmi les Flexner, le type 2 est le plus fréquemment rencontré. Il faut cependant noter que nos résultats sont un peu faussés par suite d'une épidémie à *Sh. flexneri* 2 ayant sévi dans un cantonnement militaire.

Parmi le type 6, nous n'avons isolé que la variété Manchester.

Si quelques *Sh. sonnei* ont été isolées, par contre nous n'avons pas trouvé une seule *Sh. boydii*.

Parmi les autres entérobactéries, nous avons noté 1 *Escherichia dispar* du groupe O2 et 1 *Escherichia coli* 86 B7 isolé au cours d'un syndrome diarrhéique chez un jeune enfant ; c'est la première fois qu'un *E. coli* pathogène est isolé en Guyane Française.

Notons en outre que nous avons mis en pratique la méthode de Lie Kan Joe pour l'expédition de selles dysentériques au laboratoire : nous avons ainsi reçu 11 prélèvements sur papier-filtre en provenance d'une commune assez éloignée du département ; le papier était réhydraté au laboratoire et les glaires ensemencées sur SS-Difco et ensuite enrichies sur milieu au sélénite : pour ces 11 examens, nous avons pu mettre en évidence 4 entérobactéries pathogènes, soit 1 *Salmonella* et 3 *Shigella*.

Antibiogramme sur les Shigella :

Sur les 55 souches isolées nous en avons testées 30 pour connaître leur sensibilité aux sulfamidés et aux antibiotiques les plus courants. Sur ces 30 souches, 24 se sont montrées sensibles aux sulfamidés et à la furadoïne et 6 résistantes. Une souche sensible à un type de sulfamidé l'est aussi aux autres et *vice versa*.

Le pourcentage des souches résistantes est donc relativement important. Pour les autres antibiotiques, nous avons trouvé une sensibilité presque constante au chloramphénicol (23 sur 25 testées), à la streptomycine, une sensibilité moins constante à l'auréomycine, à la terramycine et à la tétracycline. Une souche de *Sh. flexneri* était résistante au chloramphénicol, à la streptomycine et aux sulfamidés ; elle n'était sensible qu'à la furadoïne, à l'auréomycine et à

©Soc.pathol.
exo

la tétracycline. Une souche de *Sh. sonnei* était résistante aux sulfamidés et au chloramphénicol et n'était sensible qu'à la streptomycine et à la furadoïne.

Remarques sur l'endémie typhique en Guyane :

De 1939 à 1960, 1.745 hémocultures ont été pratiquées permettant l'isolement de 140 souches de bacilles d'Eberth, soit une moyenne de 6 à 7 par année. Évidemment la population guyanaise est faible et les hémocultures ne sont pas faites systématiquement.

D'autres souches d'Eberth ont été isolées de coprocultures et d'urocultures.

En 1961, 9 souches de bacilles typhiques proviennent d'hémocultures ; enfin 15 autres cas de typhoïde ont pu être confirmés par le sérodiagnostic. L'endémie typhique est donc toujours stable et cette affection sévit aussi bien à Cayenne que dans les communes.

En 1962, la situation épidémiologique s'est révélée être à peu près la même puisque 8 souches de *Salmonella typhi* ont été isolées par hémoculture et 14 sérodiagnostics de Widal-Félix se sont montrés positifs. La répartition mensuelle des cas fait apparaître une légère poussée en fin d'année, peut-être en corrélation avec la reprise des pluies.

Depuis 1954, d'assez nombreuses souches de bacilles typhiques ont été adressées pour lysotypie au docteur P. Nicolle à l'Institut Pasteur de Paris.

Voici un tableau qui groupe ces résultats :

Lysotype	Chimiotype	Sous-type	Nombre de souches
A	I	?	8
	I	Maracaïbo	13
	I	Tananarive	1
	II	Tananarive	3
E1	I		2
D1	II		2
D1 D6	II		1
N	II		1
N + D1	II		1
N (?)	II		4
Vi moins	II		5
Vi dégradé	II		5

Sur 46 souches lysotypées, on voit qu'il existe une nette prédominance pour le lysotype A, sous-type Maracaïbo.

Recherches sur les Salmonella *d'origine animale :*

Les souches isolées proviennent de produits pathologiques animaux, d'une prospection entreprise chez les animaux de boucherie

©Soc.pathol.
exo

(porcs, bovins) en 1961, 1962 et d'une prospection entreprise au cours des mêmes années chez les reptiles (tortues, lézards, serpents) et chez les rats.

C'est ainsi que 686 cultures ont permis l'isolement de 68 souches de *Salmonella* correspondant à 18 sérotypes différents. D'autre part 12 *Arizona* ont été isolées.

L'origine des souches s'établit ainsi :

Sérotypes	Animal	Nombre de souches
S. kaapstad	Reptile	1
S. san Diego	Reptile	2
S. typhi-murium	Rongeur	10
S. bredeney	Bœuf	1
S. oranienburg	Reptile	1
S. belem	Édenté	1
S. newport	Reptile	1
S. kottbus	Reptile	1
S. blockley	Gallinacé	1
S. panama	Porc	2
S. wuerzburg	Reptile, Rongeur	12
S. enteritidis	Rongeur	1
S. gallinarum-pullorum	Gallinacé	1
S. muenster	Reptile	1
S. anatum	Gallinacé, Rongeur Bœuf, Porc	8
S. give	Bœuf, Porc	16
S. poona	Porc	1
S. wassenaar	Reptile, Porc	6
S. en cours d'identification	Reptile	1

Il faut remarquer que certains sérotypes se sont rencontrés assez fréquemment ; c'est le cas de *S. wuerzburg* isolée plusieurs fois de reptiles et qui est à l'origine d'infections septicémiques dans l'élevage de souris blanches.

D'autre part *S. anatum* et *S. wassenaar* ont été isolées d'espèces animales différentes et *S. give* a été fréquemment rencontrée dans les ganglions mésentériques des animaux de boucherie.

Sur 220 cultures de ganglions mésentériques de bovins (d'origine brésilienne), nous avons isolé 16 *Salmonella* avec les sérotypes suivants : *S. give*, *S. anatum* et *S. bredeney*.

Sur 112 cultures de ganglions mésentériques de porcins (origine locale et origine brésilienne), nous avons isolé 9 *Salmonella* représentant les sérotypes suivants : *S. give*, *S. panama*, *S. anatum*. *S. wassenaar* et *S. poona*.

57 coprocultures de reptiles ont permis l'isolement de 18 souches de *Salmonella* et 8 souches d'*Arizona*. Les *Salmonella* ont été isolées aussi bien de colubridés que de crotalidés.

©Soc.pathol.
exo

En conclusion, nous avons pu compléter le répertoire des *Salmonella* de la Guyane Française en tenant compte des publications antérieures.

Répertoire des *Salmonella* (1963) :

Groupe	Type	Formule antigénique		
A	*S. paratyphi A*	1, 2, 12	a	
B	*S. paratyphi B*	1, 4, 5, 12	b	1,2
	S. stanley	4, 5, 12	d	1,2
	S. Saint-Paul	1, 4, 5, 12	eh	1,2
	S. kaapstad	4, 12	eh	1,7
	S. san diego	4, 5, 12	eh	e, n, z15
	S. typhi-murium	1, 4, 5, 12	i	1,2
	S. bredeney	1, 4, 12, 27	l, v	1,7
C1	*S. cholerae suis*	6, 7	c	1,5
	S. typhi suis	6, 7	c	1,5
	S. oranienburg	6, 7	mt	
C2	*S. belem*	6, 8	c	e, n, x
	S. muenchen	6, 8	d	1,2
	S. newport	6, 8	eh	1,2
	S. kottbus	6, 8	eh	1,5
	S. blockley	6, 8	k	1,5
	S. bovis mortificans	6, 8	r	1,5
D1	*S. wuerzburg*	9, 12	a	1,5
	S. sendaï	1, 9, 12	a	1,5
	S. typhi	9, 12, Vi	d	
	S. enteritidis	1, 9, 12	gm	
	S. panama	1, 9, 12	lv	1,5
	S. gallinarum-pullorum	1, 9, 12		
E1	*S. muenster*	3, 10	eh	1,5
	S. anatum	3, 10	eh	1,6
	S. give	3, 10	lv	1,7
G1	*S. poona*	13, 22	z	1,6
Autres groupes	*S. wassenaar*			

En résumé, les auteurs font le bilan des entérobactéries isolées en Guyane Française : les coprocultures permettent, dans les syndromes dysentériques, le plus souvent l'isolement de *Shigella* du groupe Flexner.

La lysotypie de 46 souches de bacilles d'Eberth montre une prédominance pour le lysotype A, sous-type Maracaïbo.

Les recherches entreprises sur les animaux (animaux de boucherie, volailles, reptiles) ont permis l'isolement de 68 *Salmonella* correspondant à 18 sérotypes différents.

Enfin le répertoire des *Salmonella* isolées en Guyane Française est dressé.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Contribution to the study of Enterobacteria in French Guyana.

The author studies the Enterobacteria isolated in French Guyana. In dysenteric syndroms, stools cultures most often allow to demonstrate the presence of Shigella belonging to the Flexner's group. Besides, phage-typing of 46 strains of Eberth bacillus shows the prevalence of A phage-type (subtype Maracaibo). Finally, a list of the Salmonella isolated in French Guyana is given.

Institut Pasteur de Cayenne.

INFECTIONS HUMAINES AU CAMBODGE PAR LE VIRUS CHIKUNGUNYA OU UN AGENT ÉTROITEMENT APPARENTÉ

I. — Clinique. Isolements et identification des virus. Sérologie.

Par CLAUDE CHASTEL (*)

A l'occasion de chaque saison des pluies on voit apparaître à Phnom-Penh (Cambodge) diverses maladies humaines dans l'étiologie desquelles le rôle de virus transmis par arthropodes ou arbovirus pouvait être soupçonné.

Il s'agit :

1° d'encéphalites d'allure primitive, graves, touchant des enfants ou de jeunes adultes ;

2° de dengue classique ou d'états fébriles rappelant la dengue ou la grippe.

L'Institut Pasteur du Cambodge a entrepris à partir du mois d'août 1961 l'étude de ce problème étiologique, se fixant comme premier objectif l'isolement de souches locales de tels virus.

Ce travail a permis effectivement l'isolement d'arbovirus et la conclusion qu'en ce qui concerne la dengue et les états fébriles rappelant la dengue (dengue like fevers), certains d'entre eux sont dus

(*) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc.pathol.
exo

à un arbovirus du groupe A, identique ou très voisin du *virus Chikungunya*, isolé initialement en Afrique Centrale, tandis que d'autres sont dus à des arbovirus du groupe B et correspondent vraisemblablement à de la dengue classique.

Ces deux types de virus sont étroitement intriqués dans le temps et dans l'espace, du point de vue épidémiologique.

L'étude virologique de six souches d'arbovirus du groupe A, Chikungunya, isolées chez l'homme en 1961 et 1962 à Phnom-Penh, fera l'objet de la première partie de ce mémoire. La deuxième partie traitera des aspects histologiques de l'encéphalite expérimentale provoquée par ces virus chez le souriceau, et la troisième, de l'épidémiologie de ces virus à Phnom-Penh.

Le virus Chikungunya.

I. — *Le virus Chikungunya, virus africain.*

Les données actuelles concernant le pouvoir pathogène, les propriétés biologiques et la distribution géographique du virus Chikungunya sont encore fragmentaires. Quelques années seulement nous séparent de son isolement par R. W. Ross (24) à l'occasion d'une vaste épidémie survenue en 1952-1953 sur le plateau de Makondé, district de Newala, dans le sud du Tanganyika. Les aspects cliniques observés, d'ailleurs variés, ont été décrits par M. C. Robinson (23) en 1955.

La maladie conserva son nom vernaculaire de *Chikungunya*, mot dérivant de la racine *Kungunyala*, qui, en dialecte kimakondé, exprimerait l'attitude tordue ou pliée en deux des malades. Le mot Chikungunya, qui désigne également le virus, s'appliquerait plus précisément à la cause de cette attitude, caractéristique d'une maladie en fait très voisine de la dengue, mais dont l'originalité réside en des arthralgies violentes, erratiques, intéressant plutôt les grosses articulations, et qui peuvent persister longtemps au cours de la convalescence.

L'étude épidémiologique de la maladie du plateau de Makondé a été réalisée par W. H. R. Lumsden (13) qui, sur la base d'arguments épidémiologiques, entomologiques et statistiques très précis, incrimine formellement *Aedes aegypti* comme vecteur majeur de la maladie, bien que le virus ait été aussi isolé à partir de *Culex fatigans*, *Anopheles* sp., et même de banales punaises de lit *(Cimex hemiptera)*.

Depuis les isolements initiaux de R. W. Ross, complétés en 1957 par ceux de P. J. Mason et A. J. Haddow (15) à partir de matériel

©Soc.pathol.
exo

prélevé lors de la même épidémie du Tanganyika, le virus Chikungunya a été isolé :

— En 1957, en Union Sud-Africaine, au Transwall, par J. Gear et F. P. Reid (9) chez l'homme.

— En 1958, en Uganda, à Entébbé, par M. P. Weinbren, A. J. Haddow et M. C. Williams (28) chez l'homme et chez *Aedes africanus*.

— En 1960, au Congo ex-belge, dans le haut Uélé, par P. Osterrieh et G. Blanes-Ribaura (17, 18) chez l'homme.

Les isolements chez l'homme provenaient de cas sporadiques dont les aspects cliniques étaient voisins de ceux observés par M. C. Robinson.

La maladie a été également identifiée cliniquement dans l'Est Africain Portugais par C. M. Dos Santos Reis (cité par Robinson).

II. — *Le virus Chikungunya, virus asiatique.*

Jusqu'en 1960, le virus Chikungunya apparaissait comme un virus strictement africain, mais la même année il fut incriminé dans l'étiologie d'un syndrome nouveau, les *fièvres hémorragiques du Sud-Est Asiatique transmises par moustiques*. Elles ont été observées dès 1954 aux Phillipines, retrouvées en 1958, 1960 et 1962 en Thaïlande et en 1960 et 1962 à Singapour. Elles pourraient exister en Malaisie, au Nord Viet-Nam et au Laos. Elles évoluent sous forme d'épidémies urbaines, graves, frappant essentiellement les enfants autochtones chez lesquels elles entraînent une importante mortalité (jusqu'à 10 0/0). Elles sont en relation étroite avec *Ae. aegypti*.

C'est à l'occasion d'une épidémie survenue à Bangkok en 1958 que W. McD. Hammon, A. Rudnick et G. E. Sather (12) isolèrent un virus Chikungunya, la souche TH 35. Depuis, de nombreuses souches de ce type ont été isolées à partir de malades ou de moustiques (1, 25, 8) en Thaïlande.

Mais dans les mêmes conditions (12) étaient également isolés au moins 4 types antigéniques différents du virus de la dengue, et l'on s'explique mal cette pluralité étiologique pour un syndrome dont les aspects cliniques (30, 14, 7, 8) et anatomo-pathologiques (30) sont assez univoques, quoique distincts de ceux d'autres fièvres hémorragiques dues à des arbovirus.

Du point de vue antigénique ces souches, dengue types 1, 2, 3 et 4, en Thaïlande, types 2 et 3 aux Phillipines et types 1, 2 et 4 à Singapour (25), diffèrent assez des souches classiques du virus de la dengue pour constituer des virus autonomes en ce qui concerne les

©Soc.pathol.exo

types 3 et 4, et peut être nouveaux pour les souches primitivement classées type 1 (TH S-man) et 2 (TH 36) que W. McD. Hammon, G. E. Sather et A. Rudnick (25) envisagent de dénommer respectivement types 6 et 5. Cependant l'autonomie de ces virus n'est pas formellement démontrée (W. McD. Hammon, 1963, communication personnelle) et de nombreuses autres souches apparaissent encore plus difficiles à classer (8).

Toutefois pour A. Dasaneyavaya, Y. Robin et D. Yenbutra (8) qui ont étudié le pronostic de la fièvre hémorragique de Bangkok en 1962, les formes cliniques dues au virus Chikungunya sont en général plus bénignes que celles provoquées par les virus du sous-groupe dengue.

En particulier le virus Chikungunya n'a jamais été isolé de cas de fièvre hémorragique s'accompagnant d'un shock, qui est l'élément de base du pronostic vital. C'est également l'opinion avancée par S. B. Halstead à Tokyo (25).

III. — *Le virus Chikungunya, arbovirus du groupe A.*

M. Theiler en 1956 (cité par Mason et Haddow), au moyen du test d'inhibition de l'hémagglutination, montra que le virus Chikungunya était un arbovirus du groupe A de J. Casals (2) et qu'il était antigéniquement voisin du virus Semliki Forest, quoique différent de celui-ci.

Les parentés antigéniques au sein du groupe A furent étudiées en 1957 par L. P. Spence et L. Thomas (27), qui montrèrent, par inhibition de l'hémagglutination et par fixation du complément que le virus Chikungunya est apparenté aux virus Mayaro et Semliki Forest.

Enfin, en 1961, J. S. Porterfield (21), au moyen de sa méthode d'inhibition des plages (20) en cultures de fibroblastes d'embryon de poulet, distingue dans le groupe A les virus EEE, WEE, Sindbis, Middelburg, et 4 sous-groupes :

1° Les virus Semliki Forest.

2° Le virus Chikungunya et ses sous-souches, les virus Vereeniging d'Afrique du Sud (9) et TH 35 en Thaïlande (11).

3° Le virus O'Nyong-Nyong (29).

4° Les virus Mayaro et Uruma.

Il semble exister d'ailleurs toute une gradation dans les relations antigéniques qui lient entre eux les virus de ces 4 sous-groupes, en particulier les 3 derniers.

©Soc.pathol.
exo

Matériel et Méthodes.

1° *Élevage.*

a) *Souris :*

— Pour les isolements nous avons utilisé systématiquement des souriceaux âgés de 36-48 heures, une portée de 6 constituant une unité réactive. Occasionnellement des portées de 6 souris de 21 jours ou de 28 jours ont été utilisées parallèlement.

— Pour les passages, nous nous sommes servis d'abord de portées de 6 souriceaux de 36-48 heures, puis, une fois le virus bien adapté au cerveau de souriceau, de portées de 3 jours. Ces derniers ont été utilisés également pour la préparation des antigènes ou la réalisation des tests de séro-neutralisation.

Après inoculation, ces animaux étaient placés dans des locaux à l'abri des piqûres d'arthropodes hématophages et observés attentivement 2 fois par jour pendant 10 jours, puis suivis de façon plus lâche pendant encore 20 jours, avant d'être éliminés.

b) *Autres animaux.* — Des cobayes, lapins et singes *M. cynomolgus* ont été inoculés en vue de l'étude du pouvoir pathogène des souches et surtout pour l'obtention des sérums immuns. Ils étaient hébergés dans des locaux à l'abri des piqûres d'arthropodes hématophages.

2° *Prélèvement et conditions d'isolement.*

Le sang et plus rarement le liquide céphalorachidien des malades, prélevés à la phase aiguë de la maladie, ont été transportés dans de la glace fondante, en bouteille thermos, pendant leur acheminement vers le laboratoire, sauf en ce qui concerne le premier isolement pour lequel l'inoculation a été faite immédiatement au lit du malade. Les délais écoulés jusqu'à l'inoculation ont rarement dépassé quelques heures.

Au laboratoire, le sang était centrifugé à 2.500 tours/minute pendant 20 minutes dans une centrifugeuse refroidie à + 4° C. Le sérum était alors inoculé par voie intracérébrale (I. C.), pur et dilué au 1/10, respectivement à 2 portées de souriceaux. La quantité injectée était 0,01 ml. pour les souriceaux et 0,03 ml. pour les adultes. Le sérum restant était congelé à — 25° C. En cas de succès de l'isolement, le réisolement était tenté à partir de ce matériel.

Dans la mesure du possible un second sérum était prélevé 15 jours plus tard (sérum tardif) pour la sérologie.

Les liquides céphalorachidiens furent inoculés tels quels, sous les mêmes volumes respectifs.

©Soc.pathol.
exo

3° *Passages.*

a) *Diluant.* — Le diluant standard utilisé pour toute l'expérimentation fut d'abord le liquide de HANKS à 10 0/0 d'ascite humaine contenant : pénicilline 100 unités, streptomycine 100 µg et colimycine 200 unités par millitre. L'ascite humaine (*), provenant d'une région géographique éloignée de la nôtre, s'est montrée dépourvue de pouvoir neutralisant pour ces virus et un excellent protecteur. Elle a été ensuite remplacée par 5 0/0 de sérum normal de lapin dans le travail de routine.

b) *Passage proprement dit.* — Dès les symptômes nettement affirmés chez les souriceaux, ceux-ci étaient sacrifiés et saignés à blanc par ouverture du thorax. Les cerveaux étaient prélevés aseptiquement, un fragment fixé en liquide de Bouin pour étude histologique, et le reste conservé à — 25° C ou utilisé immédiatement. Au moment des passages, les cerveaux (en général 3) étaient broyés au broyeur de GRIFFITH refroidi et mis en suspension à 10^{-1} en Hanks-ascite (sérum)-antibiotiques. Cette suspension servait à préparer les dilutions décimales utilisées pour les inoculations (en général 10^{-3} ou 10^{-4}). Les souriceaux recevaient 0,02 ml. I. C. de la dilution choisie, les souris adultes 0,03 ml.

Un contrôle bactériologique de la dilution 10^{-1} fut réalisé pour chaque passage, sur gélose inclinée, incubée à + 37° C pendant 48 heures.

4° *Titrages.*

Les souches étudiées n'étant pathogènes que pour le souriceau, les titrages ont été effectués sur cet animal. La suspension 10^{-1} était préparée dans les mêmes conditions que pour un passage et les dilutions décimales inoculées au nombre voulu de portées de 6 souriceaux. Ceux-ci étaient observés jusqu'au 10e jour, date à laquelle était fait le décompte des morts et des survivants, et la DL_{50} calculée par la méthode de REED et MUENCH.

5° *Tests de neutralisation.*

Pour les mêmes raisons, ceux-ci furent pratiqués sur souriceaux âgés de 3-4 jours en appliquant la technique de D. R. CAUSEY, C. E. CAUSEY, O. M. MAROJA et D. H. MACEDO (5). C'est une réaction à sérum constant et virus variable, dans laquelle les mélanges virus-

(*) Ascite humaine Biolyon.

©Soc.pathol.
exo

sérum, auxquels on ajoute du complément sous forme de sérum frais de lapin normal, sont incubés pendant une heure à + 37° C, avant inoculation (0,02 ml. I. C.). Le diluant du virus était le Hanks-ascite-antibiotiques. Après observation des souriceaux pendant 10 jours, les DL_{50} respectives étaient calculées par la méthode de Reed et Muench, et l'indice de neutralisation exprimé par la différence des logarithmes des DL_{50}.

6° *Sérologie.*

Les réactions d'inhibition de l'hémagglutination (I. H.) et de fixation du complément (F. C.) ont été utilisées pour la sérologie des malades et pour l'identification des virus.

a) *Les réactions d'I. H.* ont été conduites suivant les directives de D. H. Clarke et J. Casals (6), en plaques et en employant des globules rouges d'oie, selon J. S. Portefield (19). Les dilutions du sérum étaient faites de 1/2 en 1/2 à partir du 1/10 après élimination des inhibiteurs non spécifiques par le kaolin et absorption des hétéro-agglutinines antiglobules rouges d'oie par contact, sous agitation, avec des globules rouges d'oie.

b) *Les réactions de F. C.* étaient du type Kolmer avec fixation pendant 18 heures à + 4° C. C'est une adaptation des techniques utilisées dans le Service des virus de l'Institut Pasteur de Paris (docteur P. Lépine). Le complément est introduit dans la réaction pour « 2 unités fortes » c'est-à-dire *0,2 ml.* de la dilution immédiatement inférieure à celle qui correspond à 2 unités exactes dans le titrage du complément utilisé dans ce Service.

Les titrages de l'antigène sont réalisés vis-à-vis de sérums humains positifs ou de sérums expérimentaux préparés sur le singe, suivant la technique habituelle de titrage en échiquier.

Les sérums sont dilués au 1/5 avant d'être décomplémentés à 56° C au bain-marie pendant 30 minutes. Les dilutions du sérum (1/5 à 1/160) sont distribuées sous le volume de *0,1 ml.* L'antigène (8 unités) est distribué également sur le volume de *0,1 ml.* Le tampon véronal-véronal sodique (à pH 7,2) est le diluant de tous les réactifs. Chaque réaction comporte des témoins du pouvoir anticomplémentaire éventuel du sérum à expertiser (dilutions 1/5, 1/10, 1/20) et des témoins du pouvoir fixant du sérum pour les substrat-antigène (cerveau de souriceau normal), pour les mêmes dilutions. Chaque lot de réactions comporte les témoins habituels de la sérologie virale : témoin sérum positif, témoin sérum négatif, témoin antigène, témoin substrat-antigène, témoin du complément (2 unités, 1 unité, 1/2 unité) et témoin globules rouges. La réaction est effectuée en tubes.

©Soc.pathol.
exo

Le complément et les globules rouges sont distribués à la pipette automatique Cornwald. La lecture est effectuée à 37° C, 10 minutes après adjonction du système hémolytique (0,2 ml.).

c) L'*antigène utilisé* était le même pour les deux types de réaction. C'était un antigène aqueux alcalin préparé à partir de cerveaux de souriceaux âgés de 3 jours. Ceux-ci étaient sacrifiés dès que les symptômes étaient nets.

Après broyage au Griffith refroidi, l'extraction était faite dans 12 volumes de tampon boraté salé pH 9,0 par unité de poids de cerveau, pendant une nuit à + 4° C. Le broyat était alors centrifugé à + 4° C, d'abord à 2.000 tours/minute pendant 30 minutes, puis à 10.000 tours/minute pendant 30 minutes. Le surnageant final était utilisé tel quel ou après traitement par le sulfate de protamine (*).

7° *Souches et sérums de référence.*

Ils nous ont été aimablement adressés par le docteur J. Casals, du Laboratoire des Virus de la Fondation Rockefeller à New York, que nous remercions très sincèrement de son aide précieuse.

8° *Conservation des souches.*

Elle est assurée au mieux par lyophilisation. Le protecteur employé est un tampon salé (**) à 0,75 0/0 d'albumine plasmatique bovine, dans lequel le matériel virulent (cerveau de souriceau) est en suspension à 10 0/0. Nous utilisons un lyophilisateur centrifuge « Edwards », modèle 5 P. S. Les ampoules scellées sont conservées à — 20° C.

9° *Sérums immuns expérimentaux.*

Ils ont été préparés dans notre laboratoire sur des lapins et sur des cobayes. Après saignée (prise d'essai) les lapins recevaient 0,25 ml. et les cobayes 0,15 ml. de la dilution 10^{-1} du virus par voie I. C. Ces animaux, placés en observation, étaient ensuite saignés entre le 40e jour et le 50e jour après l'inoculation (sérum le plus spécifique en I. H.), puis réinoculés par la même voie et à la même dose au 100e jour, avec saignée finale au 110e jour (sérum neutralisant).

Quelques singes *M. cynomolgus* ont été inoculés, soit par voie I. C., soit par voie I. D., pour la préparation de sérums positifs en F. C.

(*) Sulfate de protamine, Hoffmann La Roche et Co.

(**) NaCl 3 g. 4, KH_2PO_4 2 g. 5, Na_2HPO_4, 12 H_2O 28 g. 2, eau distillée 1.000 ml.

©Soc.pathol.
exo

Résultats.

D'août 1961 à mai 1963 inclus, *108* tentatives d'isolement ont été réalisées à partir de sérums de malades prélevés au début d'un état fébrile pour lequel le diagnostic de « dengue » était envisagé. Elles ont permis l'isolement de 11 souches de virus, soit :

1° Six souches (5,5 0/0) d'arbovirus du groupe A, identiques ou très voisins du virus Chikungunya (souches 61-1, 62-29, 62-37, 62-42, 62-46 et 62-52 I. P. Phnom-Penh).

2° Quatre souches (3,7 0/0) d'arbovirus du groupe B, dont l'identification est en cours, mais qui appartiennent vraisemblablement au sous-groupe dengue (souches 62-38, 62-45, 62-59, 62-66 I. P. Phnom-Penh). L'un de ces virus est probablement un virus dengue type 1 ou un agent apparenté à ce virus.

3° Une souche d'un virus non identifié, encéphalitogène pour la souris. Son origine humaine n'est pas démontrée.

Par ailleurs, parmi les 108 malades chez lesquels l'isolement d'un virus a été tenté, *72* ont pu être soumis à des examens sérologiques (I. H. et F. C.) vis-à-vis des virus Chikungunya, dengue type 1, dengue type 2 et encéphalite japonaise, pratiqués sur un sérum précoce et un ou plusieurs sérums tardifs. Cette sérologie a permis de dépister 6 autres cas d'infection par des arbovirus du groupe B (dengue classique probable) et 2 cas d'infection par le virus Chikungunya.

L'étude présente ne concerne que les infections à virus Chikungunya.

A) Étude clinique

Nous avons rassemblé les observations résumées de 8 malades dont 6 avec isolement du virus.

Cas 61-1. — E. T. H..., enfant chinois, 4 ans, sexe masculin. Entré le 18-8-1961 dans le Service de Médecine de la Fondation Calmette (docteur P. Moisant), pour hyperthermie à 40°7 et convulsions. Ce malade présenta un épisode fébrile diphasique, avec éruption morbilliforme le 4e jour, suivie de guérison. Il est sorti au 7e jour de la maladie contre l'avis du médecin traitant et n'a pu être revu.

Examens : F. N. (18-8-1961) : G. R. 3.740.000 ; G. B. 16.800 ; Hb 70 0/0 ; Métamyélocyte 1 ; P. N. 67 ; Eo 1 ; Lymphocytes 29, Plasmocytes 1 ; Monocytes 1.

Recherches d'hématozoaires (18-8-1961) : négative.

L. C. R. (22-8-1961) : Albumine 0,30 ; Chlorures 7,75.

Glucose : *0,96*, 1 élément au mm³.

©Soc.pathol.
exo

Le virus a été isolé au 4e jour de la maladie, alors que le malade était fébrile (38°6).

Cas 62-16. — R. C..., adulte française, 38 ans, sexe féminin. Vue par le docteur P. Moisant le 9-7-1962 au 5e jour d'un épisode fébrile unique et transitoire, avec céphalées intenses, douleurs musculaires et articulaires prédominant aux chevilles. Au 2e jour de la maladie, apparition d'un érythème généralisé, diffus, prurigineux, suivi d'apyrexie et d'asthénie.

Revue 20 jours après le début de l'épisode fébrile, cette malade se plaignait de sensations paresthésiques des extrémités et de raideur articulaire en particulier au niveau des doigts. L'asthénie était intense.

Les arthralgies (chevilles, doigts) ont persisté plus de 2 mois après la défervescence thermique, maximales le matin au lever.

L'isolement du virus a été tenté au 5e jour de la maladie alors que la malade était apyrétique (37°6) et a échoué. L'infection a été confirmée par la sérologie (I. H., F. C., N. T.).

Cas 62-29. — R. M..., adulte français, 35 ans, sexe masculin. A été vu le 7-9-1962 par le docteur A. Fauré, de la Mission Militaire Française, pour une pyrexie à 39°5, avec rachialgies, arthralgies intéressant les petites articulations (poignets, chevilles), céphalées frontales et une éruption maculeuse généralisée prédominant sur le thorax. L'épisode fébrile, unique et de courte durée (4 jours) fut suivi d'asthénie.

Examens : F. N. (18-9-1962) : G. R. 4.500.000 ; G. B. 4.500 ; P. N. 62 ; Eo 4 ; Lymphocytes 25 ; Monocytes 8.

Recherche d'hématozoaires (18-9-1962) : négative.

Le virus a été isolé au 2e jour de la maladie, alors que le malade était fébrile (38°2).

Revu 15 jours après le début de sa maladie, le patient ne présentait pas d'asthénie, mais se plaignait de somnolence et d'un manque de concentration intellectuelle.

Un mois et demi plus tard, il signalait un certain degré de faiblesse musculaire dans l'avant-bras gauche. A noter que ce malade couchait sans moustiquaire et déclarait ne pas en être incommodé. Il n'avait pas quitté Phnom-Penh dans le mois qui précéda sa maladie.

Cas 62-36-A. — P..., adulte française, sexe féminin. Cette femme a présenté le 22-10-1962 une « dengue » pour laquelle nous n'avons pas de renseignement clinique, la malade n'ayant consulté aucun médecin. Le diagnostic n'est appuyé que sur un seul examen sérologique, fortement présomptif, pratiqué au 12e jour de la maladie. L'isolement du virus n'a pas été tenté à ce stade.

A noter que cette malade habite une villa voisine de celle du cas 62-37.

Cas 62-37. — G..., adulte française, sexe féminin. Cette malade n'a été vue par aucun médecin et les renseignements cliniques dont nous disposons sont basés sur un interrogatoire *a posteriori*.

Épisode fébrile ayant débuté le 2-11-1962, unique et de courte durée (4 jours) avec douleurs musculaires, lombalgies et arthralgies (poignets, doigts, chevilles), suivi au 5e jour d'un érythème maculeux, puis papuleux, très prurigineux, débutant à la face et se généralisant. Asthénie intense à la convalescence.

Le virus a été isolé au 3e jour de la maladie, alors que la malade était fébrile (39°5).

©Soc.pathol.
exo

Plus de 3 mois après la défervescence thermique, la malade présentait encore des arthralgies (chevilles) particulièrement douloureuses le matin, au lever.

Cas 62-42. — F. L..., enfant française, 11 ans, sexe féminin. Cette malade a présenté un épisode fébrile unique et de courte durée (48 heures), survenu le 14-11-1962, alors qu'elle était subfébrile depuis une quinzaine de jours. Hospitalisée dans le Service du docteur P. Moisant, on nota des céphalées intenses et une éruption maculeuse généralisée, non prurigineuse, s'accompagnant d'une angine érythémateuse. Il n'y avait pas d'adénopathie.

Examens : Hémoculture (14-11-1962) négative.

F. N. (15-11-1962) : G. R. 3.600.000 ; G. B. 8.000 ; Hb 80 0/0 ; P. N. 84 ; Eo 2 ; Lymphocyte 12 ; Monocytes 1 ; Plasmocyte 1 ; V. S. H. 4/12.

Recherche d'hématozoaires (15-11-1962) négative.

Le virus fut isolé au 2e jour de la maladie, la malade étant fébrile (39°7).

Cas 62-46. — C. J..., adulte français, 38 ans, sexe masculin. Malade du docteur A. Corazzini, de la Mission Militaire Française. Il est vu le 27-11-1962, au 2e jour d'une pyrexie de courte durée (3 jours) avec céphalées intenses, rachialgies, arthralgies au niveau des poignets et myalgies intéressant les muscles pectoraux.

On note également un érythème morbilliforme diffus sur la face, le tronc, les lombes et la racine des cuisses, non prurigineux.

Le virus fut isolé au 2e jour de la maladie, le malade étant fébrile (38°8).

Il avait présenté le 7-7-1962, soit un peu plus de 4 mois auparavant, une dengue classique typique, confirmée par la sérologie, mais sans isolement de virus.

Cas 62-52. — P..., adulte française, 27 ans, sexe féminin. Elle est vue le 2-12-1962 par le Docteur A. Corazzini, pour un épisode fébrile de courte durée (3 jours) ayant débuté de façon brutale par des arthralgies multiples et un érythème diffus généralisé. Au 7e jour de la maladie, elle présenta une deuxième éruption généralisée, de type non précisé. La convalescence fut marquée par une asthénie importante.

Le virus fut isolé au 4e jour de la maladie, en pleine apyrexie

B) Étude virologique

I. — *Pouvoir pathogène expérimental des virus.*

1° *Pour le souriceau à la mamelle.*

Lors de l'isolement, les souriceaux de 36-48 heures ont été paralysés en *4-5 jours*, généralement 4 jours après l'inoculation I. C. Ces paralysies étaient nettes et observées simultanément chez tous les souriceaux inoculés aussi bien avec du sérum pur qu'avec sa dilution au 1/10. La mort survenait rapidement, 24 à 48 heures après l'apparition des paralysies. Ces délais d'incubation sont voisins de ceux observés à Bangkok pour le virus Chikungunya (Y. Robin, 1962, communication personnelle).

©Soc.pathol.
exo

Pour tous ces virus (sauf le virus 61-1 pour lequel les conditions de conservation du sérum n'étaient pas satisfaisantes), le *réisolement* a été tenté et réussi à partir du sérum originel conservé à — 25° C pendant 16 à 31 jours. Le délai d'apparition des paralysies était plus bref lors du réisolement, en général 3 jours après l'inoculation.

Chez les malades, le virus a été isolé entre le 2e et 4e jour de la maladie, jamais plus tard. Ceci est en légère contradiction avec les observations de A. Dasaneyavaya, Y. Robin et D. Yenbutra (8) qui, à Bangkok, ont isolé le virus Chikungunya jusqu'au 7e jour de la maladie, mais dans des cas de fièvre hémorragique.

Tous nos malades, sauf le cas 62-52, étaient fébriles lors de l'isolement du virus.

Ces constatations sont résumées dans le tableau I.

Tableau I

Souche	Isolée au *n*ième jour de la maladie	Température du malade lors de l'isolement	Incubation lors de l'isolement	Réisolement	
				Délai de conservation du sérum à — 25° C	Incubation
61-1	4e	38°6	4 jours	Non testé	
62-29	2e	38°2	4 jours	16 jours	3 jours
62-37	3e	39°5	5 jours	31 jours	3 jours
62-42	2e	39°7	4 jours	21 jours	3 jours
62-46	2e	38°8	4 jours	23 jours	3 jours
62-52	4e	Apyrétique	5 jours	30 jours	4 jours

Lors des passages ultérieurs, l'adaptation de ces virus au cerveau de souriceau de 36-48 heures, puis de 3 jours, s'est faite plus ou moins rapidement. Cette adaptation est nécessaire pour la réalisation de tests de séro-neutralisation et pour l'obtention d'antigènes satisfaisants, dont l'apparition est certainement sous la dépendance de titres élevés de virulence. Dans le cas du virus 61-1 qui a subi le plus grand nombre de passages intracérébraux (138 en mai 1963), le

©Soc.pathol.
exo

titre I. C. est resté longtemps aux environs de $10^{-6,5}$/0,02 ml. (incubation 4-5 jours). Puis il a atteint $10^{-7,8}$/0,02 ml. au 40e passage (incubation 3 jours) et s'est maintenu longtemps à ce titre, avant de réaliser $10^{-8,3}$/0,02 ml. au 138e passage (incubation 36 heures). Par voie intra-péritonéale le temps moyen de survie des souriceaux est multiplié par 3 par rapport à celui de la voie intra-cérébrale (9 jours contre 3 jours).

Avec ce virus très adapté les symptômes sont francs et réguliers, identiques à ceux décrits par R. W. Ross (24) pour le virus Chikungunya type : chute sur le côté, extension des pattes et de la tête, trémulations spasmodiques. Les souriceaux moribonds sont fortement cyanotiques.

On a noté un raccourcissement de la période d'incubation avec les dilutions élevées de matériel cérébral, phénomène probablement dû à l'auto-interférence du virus pour les dilutions basses, déjà signalé par R. W. Ross (24) et par J. Gear et F. P. Reid (9).

Toutes les souches ne se sont pas adaptées aussi régulièrement au souriceau et des baisses du pouvoir pathogène ont été observées pour certaines souches, lors des passages. Ceci semble se produire plus fréquemment pendant les très fortes chaleurs. Ces baisses de virulence s'accompagnent fréquemment du phénomène décrit par M. C. Williams et J. P. Woodall (29) pour le virus O'Nyong-Nyong : les souriceaux présentent une *alopécie en aires*, généralement sur le bas du dos, et un *retard staturo-pondéral* évident. Ils peuvent mourir ou survivre. En procédant à des passages semi-aveugles on peut récupérer la virulence, mais il est plus sûr de répartir le matériel congelé à — 25° C et d'un niveau de passage moins élevé. Le phénomène de l'alopécie en aires a déjà été observé à Bangkok (Y. Robin, 1962, communication personnelle) avec des souches de virus Chikungunya. Il semble cependant moins fréquent que pour le virus O'Nyong-Nyong pour lequel il est de règle lors de l'isolement et des premiers passages, servant alors d'indicateur d'un virus mal adapté. Aussi, les souches cambodgiennes du virus Chikungunya restent-elles dans l'ensemble relativement faciles à isoler et à étudier.

2° *Pour la souris sevrée :*

Lors de l'isolement et des passages ultérieurs, aucun de ces virus ne s'est montré pathogène pour les souris âgées de 21 jours et de 28 jours, par voie I. C. Après 128 passages I. C. sur souriceaux, la souche 61-1 reste non pathogène pour la souris de 21 jours.

En fait, R. W. Ross dut réaliser 160 passages I. C. avant de réussir l'adaptation du virus Chikungunya type à la souris adulte.

©Soc.pathol.exo

3° *Pour le lapin et le cobaye :*

Aucun de ces virus n'est pathogène pour le lapin (1.500 à 2.000 g.) ou le cobaye (300 à 500 g.) par voie I. C. On observe en général le soir même de l'inoculation une élévation thermique qui dure 48 heures. Elle est suivie le plus souvent d'une deuxième onde fébrile plus discrète vers le 4e-5e jour, l'ensemble rappelant alors la courbe thermique diphasique de la dengue chez l'homme. Il n'y a pas de signes de localisation, en particulier pas de signes neurologiques. Nous pensons que la première onde fébrile est due principalement à l'inoculation d'une protéine étrangère (cerveau de souriceau), alors que la seconde pourrait être due au virus, mais la virémie chez ces animaux n'a pas été étudiée. Lapins et cobayes constituent un bon matériel pour l'obtention de sérums immuns.

4° *Pour le singe* M. cynomolgus :

Par voie I. C. et intradermique (I. D.), la souche 61-1 n'a déterminé aucun symptôme et aucune modification de la courbe thermique chez 8 singes *M. cynomolgus*. Ces animaux étaient dépourvus d'anticorps I. H. et F. C. homologues avant l'inoculation et ont élaboré ces deux types d'anticorps après les inoculations (4 par voie I. C. et 4 par voie I. D.).

II. — *Identification des virus.*

Nous avons essayé, dans la mesure de nos possibilités, de nous conformer à la méthode générale exposée en 1961 par J. Casals (3).

Elle est essentiellement basée sur l'analyse antigénique progressive du virus à identifier. Le premier objectif est l'obtention d'un antigène hémagglutinant et la définition de ses caractères d'activité optimale. L'hémagglutinine permet alors dans un test d'I. H. et au moyen de sérums de groupe, de classer le virus dans un des groupes sérologiques A, B, C, Bunyamwera, etc. Puis, au moyen de sérum de type et de techniques de plus en plus spécifiques (I. H., F. C., N. T.), il devient possible de classer le virus étudié par rapport à ceux qui sont actuellement connus dans le groupe.

1° *Mise en évidence des hémagglutinines :*

Les antigènes étaient des extraits aqueux en tampon boraté salé à pH 9,0 selon la technique indiquée plus haut, utilisés tels quels (antigène type 3 de Clarke et Casals) ou après traitement par le sulfate de protamine (type 3 P).

Les paramètres d'activité de l'hémagglutinine (H. A.) ont été étudiés dans la gamme des pH 6,0, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,8, 7,0 par-

©Soc.pathol.
exo

fois 5,8 et pour les températures 4° C, 22° C, et 37° C. Le nombre de passages nécessaires pour obtenir une H. A. convenable a été variable suivant la souche et mesure en quelque sorte les difficultés d'adaptation du virus à l'encéphale du souriceau.

Les pH et températures d'activité optimale, les délais d'obtention de l'H. A. sont résumés dans le tableau II, pour 4 souches. Les deux derniers virus isolés, 62-46 et 62-52, ne nous ont pas encore donné d'H. A. satisfaisante.

Une fois l'H. A. obtenue et ses paramètres déterminés, nous avons réalisé son « groupage » au moyen de sérums de groupes A, B et Bunyamwera. L'inhibition de 8 unités H. A. de chacun des antigènes 61-1, 62-29, 62-37 et 62-42 a été nulle par les sérums des groupes B et Bunyamwera, et franche par le sérum de groupe A (lapin, n° 11 N. Y.). Les titres d'I. H. sont indiqués dans le tableau II.

TABLEAU II

Hémagglutinine (H. A.)	Souches				
	61-1	62-29	62-37	62-42	Chikungunya
Nombre de passages nécessaires pour son obtention	7	26	11	12	
Type d'antigène . . .	3	3 P	3	3	
Zone de pH où l'H. A. est active	6,0 — 6,5	5,8 — 6,0	6,0 — 6,2	6,0 — 6,2	
Optima de pH et de température	6,3 à 4° C	5,8 à 4° C	6,0 à 4° C	6,0 à 4° C	
I. H. (8 unités). Sérum de groupe A . . .	20	40	40	40	160
I. H. (8 unités). Sérum Chikungunya . . .	160	320	320	320	80

2° *Orientation dans l'identification :*

Puisqu'il s'agissait pour ces 4 souches, d'arbovirus du groupe A, des arguments géographiques (existence du virus Chikungunya en

©Soc. pathol. exo

Thaïlande), cliniques (états fébriles rappelant la dengue) et virologique (pouvoir pathogène exclusivement pour le souriceau) nous ont fait étudier leurs H. A. vis-à-vis d'un sérum anti-Chikungunya. Ce sérum (cobaye nº 209 N. Y.) avait la propriété d'inhiber l'H. A. du virus Chikungunya au 1/80 et pas celles des autres virus du groupe A, à la dilution 1/10. Les titres d'I. H. pour nos 4 virus montrent qu'ils sont étroitement apparentés au virus Chikungunya (tableau II).

Le docteur J. Casals a eu l'amabilité d'étudier pour nous à New York un sérum anti-61-1 (cobaye nº 1470) préparé à Phnom-Penh sur cobaye, par une seule injection I. C. de virus, suivie de saignée au 40e jour. Le titre homologue de ce sérum était 1/160 pour 8 unités H. A. 61-1. Le test a porté sur les antigènes du groupe A suivants : EEE, WEE, VEE, Mayaro, Chikungunya, Semliki Forest, Sindbis, AMM 2021, AMM 2354, Middelburg et Aura (Be Ar 10 315). Seules les H. A. des virus Chikungunya (1/80) et Mayaro (1/40) ont été inhibées par le sérum 1470. Il en résultait que le virus 61-1 ne pouvait être aucun des virus pour lesquels l'inhibition était négative et que 61-1 était très vraisemblablement un virus Chikungunya ou un agent étroitement apparenté à ce virus. La réaction légèrement plus faible observée sur l'antigène Mayaro s'expliquait par les parentés antigéniques qui existent entre ces deux virus (27).

Des tests d'I. H. croisée ont été effectués dans notre laboratoire entre les 4 hémagglutinines 61-1, 62-29, 62-37 et 62-42 et des sérums préparés sur cobaye ou sur lapin par une seule injection I. C. des virus 62-29, 62-37, 62-42, 62-46 et 62-52, suivie de saignée entre le 40e et le 50e jour. Ils montrent (tableau III) que ces différents virus sont étroitement apparentés entre eux et que vraisemblablement les conclusions avancées pour le virus 61-1 peuvent s'appliquer également aux 5 autres, les différences de titres observées avec certains antigènes s'expliquant probablement par de légères différences entre souches.

3º *Identification définitive par séro-neutralisation croisée :*

Des tests de séro-neutralisation croisée sur souriceau (3 jours) ont été réalisés entre :

— le virus TH 35 et un sérum neutralisant anti-TH 35 de la Fondation Rockefeller, d'une part,

— les virus 61-1, 62-29, 62-37 et 62-42, et leurs sérums neutralisants homologues, d'autre part.

Les sérums neutralisants provenaient de lapins ayant reçu 2 injections I. C. de virus à 100 jours d'intervalle et saignés au 110e jour.

Le choix de la souche TH 35, de préférence au virus Chikungunya type de Ross, nous a été conseillé par le docteur J. Casals. Il était

©Soc.pathol.
exo

Tableau III

Sérums	Prélevées au *n*ième jour	Hémagglutinine (8 unités)			
		61-1	62-29	62-37	62-42
Anti 62-29 :					
Cobaye 4208 . .	42e	10	160	160	160
— 4299 . .	42e	20	320	320	320
Anti 62-37 :					
Lapin 9146 . .	44e	40	80	40	80
— 9124 . .	41e	320	640	640	640
Anti 62-42 :					
Lapin 9130 . .	44e	20	320	320	320
— 9111 . .	44e	20	160	160	160
Anti 62-46 :					
Lapin 9955 . .	48e	20	40	20	40
— 9978 . .	48e	10	0	0	0
Anti 62-52 :					
Lapin 9908 . .	48e	80	160	160	160
— 9995 . .	48e	160	320	320	320

Tableau IV

Sérum	Virus				
	TH 35	61-1	62-29	62-37	62-42
Anti TH 35 . .	5,25	4,35	4,15	5,65	⩾ 4,9
Anti 61-1 . .	6,0	4,35			
Anti 62-29 . .	4,3		3,0		
Anti 62-37 . .	⩾ 6,5			⩾ 5,75	
Anti 62-42 . .	⩾ 6,5				⩾ 4,9

©Soc.pathol.
exo

en effet vraisemblable que nos souches s'apparenteraient plutôt à une souche asiatique qu'à une souche africaine. Les résultats de ces tests sont rapportés dans le tableau IV. Ils montrent que nos 4 virus sont étroitement apparentés sinon identiques à la souche TH 35 du virus Chikungunya.

C) Étude sérologique

Sauf en ce qui concerne les cas 61-1 et 62-36 A, 2 sérums et souvent plus ont pu être étudiés pour chaque malade, vis-à-vis des virus Chikungunya (61-1), dengue type 1 (Hawaï), dengue type 2 (New Guinea B) et encéphalite japonaise (Nakajama). Les résultats, rassemblés dans le tableau V, montrent que les 6 virus isolés sont étroitement apparentés entre eux, puisque les réponses sérologiques sur l'antigène 61-1 sont très homogènes. Ils permettent également de se faire une idée de l'évolution dans le temps des différents anticorps (I. H., F. C., N. T.).

Il semble que les anticorps I. H. soient très précoces, puisqu'ils atteignent déjà un titre important (1/160-1/640) au 10e-13e jour de la maladie, persistant 3 semaines à 1 mois à ce titre, pour décroître ensuite rapidement et disparaître complètement peu avant un an (cas 62-16). Les anticorps F. C. sont de titre modéré et semblent s'accroître plus lentement que les anticorps I. H. Ils ont disparu également peu avant un an. Les anticorps N. T. ont été encore insuffisamment étudiés, mais leur apparition semble également précoce.

Vis-à-vis des antigènes du groupe B, des anticorps I. H. et F. C. ont été mis en évidence chez quelques malades. Pour deux d'entre eux, ils restent à des titres stables sur plusieurs sérums (infections anciennes). Dans le cas 62-46 leur présence s'explique du fait que ce malade a présenté 4 mois auparavant une infection par un arbovirus du groupe B, probablement une dengue classique, confirmée par la sérologie.

Dans les cas 61-1 et 62-36 A nous ne disposions que d'un seul sérum. Pour le premier, un virus Chikungunya a été isolé. Pour le second les titres nettement plus élevés vis-à-vis de l'antigène 61-1 nous font penser qu'il s'agissait bien d'une infection à virus Chikungunya (forte présomption).

Enfin dans le cas 62-16, la réalité d'une infection à virus Chikungunya est confirmée par l'accroissement des anticorps N. T. dans le 1er sérum tardif, mais nous avons eu la surprise de voir apparaître dans les 2e et 3e sérums tardifs des anticorps dengue type 1 et surtout dengue type 2. Il est probable que cette femme ait fait, au décours de

©Soc.pathol.
exo

sa fièvre à virus Chikungunya, une infection par le virus dengue type 2 ou un agent très proche. Celle-ci a dû être très atypique ou complètement inapparente, car la malade ne nous a rien signalé alors que nous la suivions pour des arthralgies persistantes. Si elle avait présenté une dengue typique, elle n'eût pas manqué de nous l'indiquer.

TABLEAU V

Sérums	nᵉ jour de la maladie	Isolement	Virus 61-1 I. P. Phnom-Penh			Groupe B					
			I. H. (8 unités)	F. C. (8 unités)	N. T. (Souriceaux)	I. H. (8 unités)			F. C. (8 unités)		
						D_1	D_2	JBE	D_1 (1)	D_2 (2)	JBE
61-1 I	4ᵉ	+	0	0		80	40	20	4	8	4
62-16 I	5ᵉ	0	0	0	1,5	0	0	0	0	0	0
— II	21ᵉ		160	20	4,5	0	0	0	0	0	0
— III	118ᵉ		40	40		10	20	0	0	16	0
— IV	353ᵉ		0	0		40	320	40	4	4	0
62-29 I	2ᵉ	+	0	0		0	0	0	0	0	0
— II	16ᵉ		160	20		0	0	0	0	0	0
— III	46ᵉ		20	20		0	0	0	0	0	0
— IV	125ᵉ		10	10		0	0	0	0	0	0
62-36 AI	10ᵉ	0	160	10	3,4	20	80	10	8	16	8
62-37 I	3ᵉ	+	0	0		0	0	0	0	0	0
— II	21ᵉ		640	20		0	0	0	0	0	0
— III	96ᵉ		20	20		0	0	0	NT	NT	NT
62-42 I	2ᵉ	+	0	0		20	20	10	8	8	8
— II	13ᵉ		640	10		20	20	10	8	8	8
— III	31ᵉ		160	40		20	20	10	8	8	8
62-46 I	2ᵉ	+	0	0		320	160	80	32	32	32
— II	23ᵉ		320	40		320	160	80	16	32	16
62-52 I	4ᵉ	+	0	0		0	0	0	NT	NT	NT
— II	19ᵉ		160	20		0	0	0	NT	NT	NT

(1) Antigène Acétone-Éther.
(2) Antigène Sucrose-Acétone. Les autres antigènes sont des extraits aqueux alcalins. NT = Non testé.

©Soc.pathol.
exo

Commentaire

Du point de vue clinique, les malades européens ont présenté un tableau très proche de celui qui a été décrit au Tanganyika (23), en Afrique du Sud (9) et au Congo ex-belge (17) comme relevant du virus Chikungunya.

L'épisode fébrile, à début brutal, est parfois diphasique, mais le plus souvent d'un seul tenant et de courte durée. Les céphalées, intenses, sont plus constantes que lors de l'épidémie du Tanganyika. L'éruption, parfois prurigineuse, a été observée pour tous les malades. On n'a pas noté les adénopathies et les douleurs rétro-orbitaires qui semblent être l'apanage du virus O'Nyong-Nyong (H. Shore, 1961 (26)). Nous avons rencontré fréquemment des arthralgies, et chez deux femmes elles ont persisté longtemps après la défervescence thermique.

Le virus O'Nyong-Nyong est également responsable d'arthralgies, mais moins fréquentes et moins graves.

Nos malades entrent donc dans le cadre des fièvres avec arthralgies qui peuvent sévir sous forme de cas sporadiques ou d'épidémies en Afrique (Chikungunya, O'Nyong-Nyong fever) et en Australie (25), sans que dans ce dernier pays l'agent responsable ait été pour le moment mis en évidence.

Les fièvres hémorragiques telles qu'elles ont été décrites à Manille, à Bangkok et à Singapour n'existent pas actuellement à Phnom-Penh. Les médecins de la ville ont été alertés dès le premier isolement du virus Chikungunya et ils n'auraient pas manqué de nous avertir de l'apparition d'un tel syndrome.

Du point de vue virologique, nos moyens d'investigation actuels ne nous permettent pas d'aller plus loin, dans l'identification de nos souches, que la séro-neutralisation croisée sur souriceaux. Nous sommes bien obligés de considérer pour le moment nos virus comme antigéniquement identiques au virus TH 35. C'est le cas pour 4 souches et vraisemblablement également pour les 2 autres. Le test de neutralisation, du fait même de l'emploi de souriceaux, pêche peut être par un certain degré d'imprécision, et il n'est nullement exclu que des méthodes plus fines (par exemple l'inhibition des plages en culture cellulaire de J. S. Porterfield) ne nous apporteraient pas des informations supplémentaires.

Nous nous trouvons devant un problème apparemment paradoxal : d'une part nous observons des malades qui présentent cliniquement des affections bénignes, rappelant la dengue, du type de celles décrites en Afrique, d'autre part nous isolons à partir de ces malades des virus

©Soc.pathol.
exo

qui, au moins pour 4 d'entre eux, semblent antigéniquement identiques au virus TH 35, qui est un des agents de la fièvre hémorragique de Thaïlande, pays limitrophe du Cambodge. Ce divorce entre la clinique et la virologie méritait d'être souligné, mais il semble difficile à expliquer. Toutefois, nous pouvons formuler une hypothèse. Il se peut que la situation épidémiologique actuelle à Phnom-Penh soit identique à ce qu'elle était à Manille, Bangkok et Singapour, avant que n'y apparaissent les fièvres hémorragiques.

Des virus antigéniquement identiques ou très voisins de ceux isolés dans ces pays (Chikungunya, probablement dengue type 1) y sont actifs, mais la transformation brutale (mutations ?) qui est apparue dans l'agressivité pour l'homme de ces virus ne s'y est pas produite. Ceci laisserait planer sur notre ville une grave menace, qui nous oblige à être vigilants et à poursuivre l'étude de ces virus.

Conclusions

I. — Six souches du virus Chikungunya, ou d'un agent étroitement apparenté, ont été isolées chez l'homme à Phnom-Penh en 1961 et 1962. Deux autres cas, sans isolement du virus, peuvent être rattachés par la sérologie au même agent.

II. — Ces virus provoquent des états fébriles rappelant la dengue dont le tableau clinique est très proche de celui qui a été précédemment décrit en Afrique Centrale et du Sud dans les infections dues au virus Chikungunya. En particulier, les arthralgies, qui peuvent persister longtemps pendant la convalescence, ont été fréquemment retrouvées chez les malades.

III. — Par séro-neutralisation croisée 4 de ces virus ont été trouvés identiques au virus TH 35 qui est un des agents étiologiques des fièvres hémorragiques du Sud-Est Asiatique. Pourtant aucun cas de cette maladie n'a été signalé pour le moment à Phnom-Penh.

Résumé

Le virus Chikungunya ou un virus étroitement apparenté est responsable à Phnom-Penh (Cambodge) d'états fébriles avec arthralgies, rappelant la dengue. Chez des malades, six souches de ce virus ont été isolées dont au moins 4 sont indiscernables du virus Chikungunya TH 35, isolé en Thaïlande d'un cas de fièvre hémorragique. Cependant ce dernier syndrome n'est pas observé à Phnom-Penh.

©Soc. pathol. exo

Summary

In Phnom-Penh (Cambodia) the Chikungunya virus or a virus very close to it, is responsible for dengue-like fevers with arthralgia. Six strains of this virus have been isolated from patients and at least four are indistinguishable from the TH 35 Chikungunya virus, isolated in Thailand from a case of hemorrhagic fever. However this later syndrome has not yet been reported in Phnom-Penh.

Institut Pasteur du Cambodge,
Directeur : docteur Yves Gueffon,

Bibliographie

1. Annual Report of the Arbor Virus Study Group of the National Institute of Health of Japan in the Year 1959.
2. Casals (J.). — The arthropod-borne group of animal viruses. *Tr. New York Acad. Sci.*, 1957, **19**, série 2, p. 219-235.
3. Casals (J.). — Procedure for identification of arthropod-borne viruses. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1961, **24**, nº 6, p. 723-734.
4. Chastel (C.). — Human infections by Chikungunya virus in Cambodia ; a preliminary note. Seminar on Japanese B encephalitis and other arthropod-borne virus infections, Tokyo 1962. *WPR/Arthr. Virus Dis/52*, document non publié.
5. Causey (O. R.), Causey (C. E.), Maroja (O. M.) et Macedo (D. G.). — The isolation of arthropod-borne viruses, including members of two hitherto undescribed serological groups, in the Amazon region of Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1961, **10**, nº 2, p. 227-249.
6. Clarke (D. H.) et Casals (J.). — Techniques for Hemagglutination and hemagglutination inhibition with arthropod-borne virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1958, **7**, p. 561-573.
7. Dasaneyavaja (A.) et Pongsupat (S.). — Observations on Thai hemorrhagic fever. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1961, **64**, nº 12, p. 310-314.
8. Dasaneyavaya (A.), Robin (Y.) et Yenbutra (D.). — Laboratory observations related to prognosis in Thai hemorrhagic fever. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1963, **66**, nº 2, p. 35-41.
9. Gear (J.) et Reid (F. P.). — The occurrence of a Dengue like fever in the North-Eastern Transwall. I. Clinical features and isolation of virus. *South Afr. Med. J.*, 1957, **16**, p. 253-257.
10. Gordon Smith (C. E.). — Arthropod-borne viruses. *Brit. Med. Bull.*, 1959, **15**, nº 3, p. 235-239.
11. Hammon (W. Mc D.), Rudnick (A.), Sather (G.), Rogers (K. D.) et Morse (L. J.). — New hemorrhagic fever of children in the Phillipines and Thailand. *Trans. Assoc. Am. Phys.*, 1960, **73**, p. 140-155.
12. Hammon (W. Mc D.), Rudnick (A.) et Sather (G. E.). — Viruses associated with epidemic hemorrhagic fever of the Phillipines and Thailand. *Science*, 1960, **131**, nº 3407, p. 1102-1103.

©Soc.pathol.
exo

13. Lumsden (W. H. R.). — An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-1953. II. General Description and Epidemiology. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1955, **49**, N° 1, p. 33-57.

14. Nelson (E. R.). — Hemorrhagic fever in children in Thailand ; report of 69 cases. *J. Pediat.*, 1960, **56**, p. 101-108.

15. Mason (P. J.) et Haddow (A. J.). — An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-1953. An additional note on Chikungunya virus, isolations and serum antibodies. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1957, **5**, p. 238-240.

16. Olitsky (P. K.) et Casals (J.). — Arthropod-borne groupe A virus infections of man ; Chikungunya disease, in Rivers et Horsfall, Viral and rickettsial infections of man 1959, 3e édit. Pitman Medical Publishing Co. Ltd., Londres, p. 298-299.

17. Osterrieth (P.) et Blanes-Ridaura (G.). — Recherches sur le virus Chikungunya au Congo Belge. I. Isolement du virus dans le Haut-Uélé. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1960, **40**, p. 199-203.

18. Osterrieth (P.), Rathe (E.) et Deleplanque-Liegeois (P.). — Isolement simultané des virus de la fièvre jaune et Chikungunya à Bili (Haut-Uélé, Congo-Belge). *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1961, **41**, n° 3, p. 207-212.

19. Porterfield (J. S.). — Use of goose cells in hemagglutination tests with arthropod-borne viruses. *Nature*, 1957, **180**, n° 4596, p. 1201-1202.

20. Porterfield (J. S.). — A simple plaque inhibition test for the study of arthropod-borne viruses. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1960, **22**, n° 3-4, p. 373-380.

21. Porterfield (J. S.). — Cross neutralization studies with groupe A arthropod-borne viruses. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1961, **24**, n° 6, p. 735-744.

22. Prapont Piyaratn. — Pathology of Thailand epidemic hemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1961, **10**, n° 5, p. 767-772.

23. Robinson (M. C.). — An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-1953. I. Clinical features. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1955, **49**, n° 1, p. 28-32.

24. Ross (R. W.). — The newala epidemic. III. The virus : isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J. Hyg.*, 1956, **54**, p. 177-191.

25. Seminar on Japanese B encephalitis and other arthropod-borne virus infections. Tokyo, Japan, 4-5 novembre 1962.

26. Shore (H.). — O'Nyong-Nyong fever : an epidemic virus disease in East Africa. III. Some clinical and epidemiological observations in the Northern Province of Uganda. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1961, **55**, n° 4, p. 361-373.

27. Spence (L. P.) et Thomas (L.). — Application of hemagglutination and complement fixation techniques to the identification and serological classification of arthropod-borne viruses. Studies on Chikungunya and Makonde viruses. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1959, **53**, n° 3, p. 248-255.

28. Weinbren (M. P.), Haddow (A. J.) et Williams (M. C.). — Occurrence of Chikungunya virus in Uganda : I. Isolations from mosquitoes. II. The occurrence of Chikungunya virus in man, on the Entebbe Peninsula. III. Identification of the agents. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1958, **52**, n° 3, p. 233-262.

©Soc.pathol.
exo

29. Williams (M. C.) et Woodall (J. P.). — O'Nyong-Nyong fever : an epidemic virus disease in East Africa. II. Isolation and some properties of the virus. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1961, **55**, n° 2, p. 135-141.

30. Yamarat (C.). — Thailand hemorrhagic fever of 1958. *J. Microb. Soc. Thailand*, 1959, **3**, n° 1, p. 18-28.

INFECTIONS HUMAINES AU CAMBODGE PAR LE VIRUS CHIKUNGUNYA OU UN AGENT ÉTROITEMENT APPARENTÉ

II. — Anatomie pathologique expérimentale.

Par Claude CHASTEL (*)

Il existe encore très peu de documents concernant l'anatomie pathologique des lésions provoquées par le virus Chikungunya.

Comme en Afrique la maladie n'entraîne pas de décès, malgré l'ampleur que peuvent révêtir les épidémies, seule l'histologie expérimentale a été étudiée par J. Gear et F. P. Reid (4) et par M. P. Weinbren, A. J. Haddow et M. C. Williams (9).

En Asie, par contre, le virus Chikungunya intervient en partie dans l'étiologie des Fièvres hémorragiques du Sud-Est Asiatique transmises par moustique, dans lesquelles la mortalité est élevée.

Aussi, l'étude anatomo-pathologique de cette maladie chez l'homme à Bangkok, ébauchée par C. Yamarat (10) et E. R. Nelson (7) a-t-elle été complètement étudiée par Prapont Piyaratn (8). Expérimentalement l'étude d'une souche privilégiée du virus Chikungunya, KLA 16, isolée d'un cas de fièvre hémorragique, a permis à S. B. Halstead et E. L. Buescher (5) de reproduire la maladie chez de jeunes rongeurs.

Il nous a paru intéressant de comparer ces divers documents avec les constatations histologiques faites à l'occasion de nombreux passages I. C. sur souriceaux de 6 souches cambodgiennes du virus Chikungunya.

Méthodes

1° Les *méthodes histologiques* utilisées n'ont rien de particulier. Les fragments d'organes prélevés chez les animaux ont été fixés dans le liquide de Bouin, inclus en paraffine, coupés à 5 μ avant d'être colorés par l'hématéine-éosine.

(*) Séance du 13 novembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

2° Les *prélèvements*, effectués chez le souriceau, puisque seul cet animal est réceptif, ont intéressé principalement le *cerveau* d'animaux malades et saignés à blanc par ouverture de la cage thoracique et du cœur. Aucun animal trouvé mort n'a été retenu pour l'étude histologique. Les coupes intéressaient autant que possible le plan vertico-frontal de l'encéphale passant par le chiasma optique, et seul ce plan de coupe a été étudié.

Quelques coupes du myocarde et du tissu musculaire squelettique de la carcasse ont été également exécutées chez des souriceaux inoculés avec le virus 61-1.

Résultats

A l'occasion de chaque passage I. C. le prélèvement de matériel virulent intéressait 2 ou 3 cerveaux de souriceaux, dont un seul faisait l'objet d'une étude histologique. La souche 61-1 a subi actuellement 128 passages et a de ce fait été la plus étudiée. Les 5 autres ont subi entre 25 et 35 passages, ce qui a permis l'étude de près de 300 coupes de cerveaux.

De plus, des passages du virus Chikungunya TH 35 ont servi à une étude histologique comparative.

I) *Anatomie pathologique macroscopique* :

Extérieurement, le souriceau moribond ne présente que de la cyanose. Très exceptionnellement, on a pu noter l'existence de discrètes hémorragies sous-cutanées, en particulier au niveau des pattes.

Les viscères de la cavité abdominale et de la cavité thoracique ne montrent pas d'altérations.

Seul le cerveau est le siège de lésions visibles. Lors des premiers passages, il s'agit de congestion diffuse. Puis au fur et à mesure de l'adaptation du virus au cerveau de souriceau, on voit apparaître des modifications dans la coloration de l'encéphale qui, de blanc émail, devient gris et dépoli. Ces lésions, bilatérales ou unilatérales, siègent sur les lobes frontaux, de chaque côté du sillon interhémisphérique et sur le cervelet. A travers ce tissu modifié, on peut observer lors de certains passages des hémorragies profondes qui siègent à la hauteur des ventricules latéraux et parfois dans le cervelet. Des hémorragies méningées de type pétéchial, peuvent également être notées. Lors de l'adaptation complète du virus, avec hauts titres de virulence et raccourcissement de la période d'incubation, la liquéfaction presque totale de l'encéphale peut s'observer chez des souriceaux moribonds.

©Soc.pathol.
exo

II) *Anatomie pathologique microscopique* (*) :

Nous n'avons noté aucune lésion dans le myocarde et les muscles squelettiques.

Dans le cerveau, l'étude histologique systématique au cours des passages permet de reconnaître des lésions particulières et d'en préciser la chronologie : on observe d'abord des *lésions vasculaires*, puis des *lésions proprement encéphalitiques*.

1° *Lésions vasculaires.* — Elles sont observées dès l'isolement et lors des premiers passages, mais on les retrouve à tous les niveaux de passage et elles constituent la toile de fond du tableau histologique. Il s'agit de *congestion des capillaires cérébraux* dont les cellules endothéliales sont turgescentes et diminuent la lumière du vaisseau, qui est gorgé de monocytes et d'hématies. L'hyperémie et la monocytose sont particulièrement marquées au niveau des plexus choroïdes. Puis, lors des passages suivants, et souvent très précocement (2e-3e passage) on voit apparaître des hématies dans les gaines de Virchow-Robin (fig. 1).

Cette érythrodiapédèse avec nécrose vasculaire est suivie, lors des passages ultérieurs, par de vastes *hémorragies péricapillaires* qui inondent et dissocient le parenchyme cérébral et sont bordées d'une réaction gliale (fig. 2).

Ces hémorragies apparaissent plus ou moins rapidement (3e-12e passage) et peuvent être également notées dès l'isolement (souche 62-29). Elles ne se produisent plus par la suite, mais peuvent être occasionnellement retrouvées lors de passages de niveau très élevé (souche 61-1, 120e passage). Elles siègent avec prédilection au niveau de la face externe des ventricules latéraux, mais on peut en voir également dans le corps calleux, dans le mésencéphale et dans les méninges. Ces derniers ne sont habituellement le siège que d'une discrète prolifération cellulaire mononucléée. Nous n'avons jamais observé d'infiltrats cellulaires à type de manchons périvasculaires.

2° *Les lésions proprement encéphalitiques* apparaissent plus tardivement (7e-15e passage). Elles se manifestent au niveau de la cellule neuro-ganglionnaire par une margination de la basichromatine nucléaire (fig. 3) avec perte de la structure du protoplasme. Il n'existe aucune inclusion nucléaire ou protoplasmique.

Simultanément, on observe la lyse complète de la cellule neuro-ganglionnaire dans un tissu d'aspect spongieux avec prolifération gliale (fig. 4) plus ou moins marquée.

(*) Nous remercions le Docteur J. Levaditi, chef de Service à l'Institut Pasteur de Paris, d'avoir bien voulu revoir notre manuscrit.

©Soc.pathol.
exo

Ces lésions neuronales prédominent au niveau des cornes d'Ammon (fig. 4 et 5), de la corticalité (fig. 6) et des noyaux du mésencéphale, sous forme de plages plus ou moins vastes, qui s'étendent en définitive à tout le parenchyme cérébral, pour les souches très adaptées.

Cette succession, lors des passages, de lésions nécrosantes des vaisseaux puis des cellules cérébrales, qui en fait coexistent souvent, paraît très caractéristique des souches cambodgiennes et elle a été observée pour chacune des 6 souches étudiées.

En ce qui concerne la souche TH 35, qui a subi dans notre laboratoire un certain nombre de passages, nous n'avons observé que le stade des lésions des cellules neuro-ganglionnaires et jamais d'hémorragie. Mais cette souche nous a été adressée par le Docteur J. Casals à son 20e passage et elle était déjà très adaptée à l'encéphale du souriceau.

Commentaire

Les altérations histologiques provoquées dans l'encéphale du souriceau par les souches cambodgiennes du virus Chikungunya étant définies, il convient de les comparer avec celles qui ont été précédemment décrites pour le virus Chikungunya en Afrique et en Asie.

1° *Pour les souches africaines*, J. Gear et F. D. Reid (4), en Afrique du Sud, notent dans le cerveau du souriceau une dégénérescence des neurones, en particulier ceux du ganglion basal, avec gonflement du noyau et margination de la chromatine. Ils décrivent également des manchons périvasculaires à cellules inflammatoires et une inflammation aiguë des plexus choroïdes. De plus les muscles striés présentent une dégénérescence éosinophile au niveau de certains segments de quelques fibres.

M. P. Weinbren, A. J. Haddow et M. C. Williams (9), en Uganda, constatent au niveau du cerveau des lésions marquées d'encéphalite de type viral. Il existe d'importantes lésions au niveau des cornes d'Ammon, avec dislocation cellulaire et nucléaire et dégénérescence fortement pycnotique des noyaux. Il existe également des lésions des cellules ganglionnaires et de leurs noyaux, dont les contours sont modifiés, et qui présentent une affinité marquée pour les colorants basiques. Ces auteurs indiquent que ces lésions ne s'accompagnent pas d'infiltration cellulaire.

Au niveau des muscles squelettiques et du myocarde, existent de la *myosite* et de la *myocardite*.

Les lésions musculaires squelettiques évoluent en deux phases.

©Soc.pathol.
exo

Dans un premier temps, apparaît un gonflement des fibres qui subissent une transformation hyaline, avec perte de la striation transversale. Ces lésions s'accompagnent de pycnose nucléaire. Au stade suivant, les fibres hyalinisées deviennent onduleuses et éventuellement se segmentent en fragments globuleux, tandis que le noyau présente de la caryorhexie et qu'il existe une infiltration marquée par des phagocytes.

Au niveau du myocarde on trouve un processus nécrotique très voisin de celui des muscles squelettiques, et les fibres des régions non nécrotiques ont un aspect spumeux.

Pour ces auteurs, les lésions encéphalitiques et des muscles squelettiques sont très voisines de celles réalisées par le virus Sindbis, mais, à leur connaissance, ce dernier virus ne provoque pas de myocardite. Elles sont également différentes de celles décrites pour les virus Coxsackie.

2° *Pour les souches asiatiques.* — On dispose de documents d'origine humaine et d'origine expérimentale.

Après C. Yamarat (10) et E. R. Nelson (7), l'anatomie pathologique de la fièvre hémorragique *chez l'homme* a été étudiée en 1961 à Bangkok par Prapont Piyaratn (8), à propos de 18 protocoles d'autopsie. Malheureusement, on ignore la part qui revient au virus Chikungunya dans ces cas, car l'étude étiologique n'a pas été effectuée parallèlement. Le virus Chikungunya étant considéré par A. Dasaneyavaya, Y. Robin et D. Yenbutra (3) comme responsable à Bangkok des cas les plus bénins, il est vraisemblable que ces documents se rapportent plutôt à des infections par des virus du sous-groupe dengue.

Quoi qu'il en soit, Prapont Piyaratn décrit une atteinte généralisée des petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles), ce qui entraînerait une augmentation de la perméabilité vasculaire, avec comme conséquence l'œdème et l'exhémie plasmatique (hydrothorax, ascite) génératrice de shock.

Cet auteur décrit également :

— des hémorragies pétéchiales dans presque tous les tissus, à l'exception du cerveau, et sur les séreuses.

— des hémorragies sous-capsulaires du foie, siégeant au niveau du dôme de l'organe.

— des hémorragies sous-endocardiques intéressant le septum inter-ventriculaire du côté droit, lésion qu'il considère comme très caractéristique.

— la présence de sang, plus ou moins modifié, dans la lumière du tractus digestif, en particulier dans l'estomac.

©Soc.pathol.
exo

Enfin il décrit une lésion particulière, siégeant au niveau des corpuscules de Malpighi de la rate et des centres germinatifs des ganglions lymphatiques, sous forme d'un dépôt de matériel hyalin et d'une prolifération de grands mononucléaires de type histiocytaire. Une lésion de même type a été décrite dans la rate des sujets morts de fièvre hémorragique de Corée. Pour l'auteur, il s'agit cependant d'un processus non spécifique.

Sur le plan expérimental, S. B. Halstead et E. L. Buescher ont étudié les lésions hémorragiques provoquées chez de très jeunes rongeurs (souris, rat, hamster), par la souche KLA 16. Il s'agit d'un virus isolé du sang d'un enfant thai atteint de fièvre hémorragique à Bangkok. Antigéniquement il est étroitement apparenté au virus Chikungunya, et identique à la souche TH 35 (6) et à la souche Ba H 306 étudiée par M. Kitaoka (1). Mais ce virus possède la propriété remarquable de provoquer des hémorragies sous-cutanées et dans la lumière intestinale, chez 20 0/0 des souriceaux inoculés. Ce phénomène a été observé jusqu'au 12e passage sur souris et jusqu'au 7e passage en cellules de rein de hamster. La fréquence des hémorragies s'accroît de 20 à 90 0/0, lorsque les passages sont effectués à partir d'animaux porteurs d'hémorragies, le meilleur réactif étant le souriceau âgé de 24-48 heures, inoculé par voie I. C.

Ces hémorragies s'accompagnent de thrombopénie, d'un allongement des temps de saignement et de coagulation, et d'un déficit en prothrombine par rapport aux témoins.

Selon les auteurs, il n'existerait *aucune manifestation de la maladie expérimentale dans le système nerveux central.*

Ces lésions sont observées également chez le rat blanc et le hamster âgés de 2 à 3 jours, mais elles sont plus discrètes. Le rat blanc et le hamster adultes sont réfractaires, de même que le lapin et le cobaye.

Avec la souche TH 35, les auteurs n'ont pas observé d'hémorragies, tandis qu'avec Ba H 306 elles sont rares et discrètes. De même TH 35 et Ba H 306 n'ont aucun retentissement sur les épreuves de coagulation chez le souriceau. Pourtant il n'existe pas de différence antigénique entre ces 2 souches et KLA 16.

Le virus Chikungunya et ses différentes sous-souches sont donc capables de réaliser des lésions très diverses. Les souches cambodgiennes que nous considérons comme identiques ou très voisines du virus Chikungunya (4 d'entre elles nous ont déjà donné une neutralisation croisée avec TH 35), ne reproduisent en fait aucun des tableaux histologiques expérimentaux précédemment décrits.

Si elles provoquent au niveau de l'encéphale des lésions de la cellule neuro-ganglionnaire ayant quelques points communs avec

©Soc.pathol.
exo

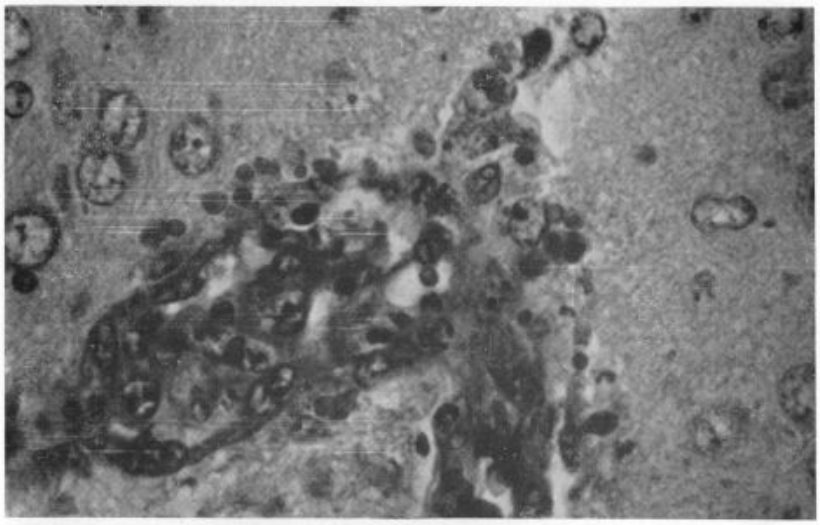


Fig. 1. — Souche 61-1 (9e passage). Mésencéphale, capillaire congestif dont les cellules endothéliales sont turgescentes et dont la lumière est encombrée de cellules mononucléées et d'hématies. Début d'érythrodiapédèse, de la gaine de Virchow-Robin vers le parenchyme cérébral.

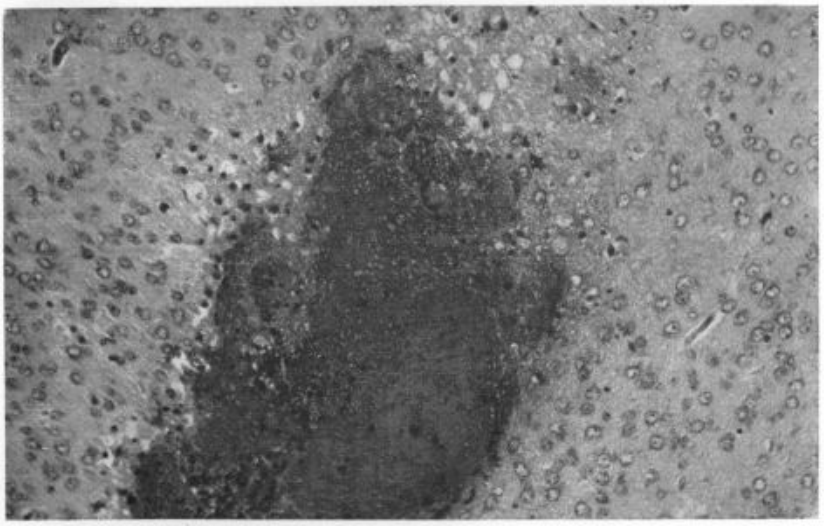


Fig. 2. — Souche 61-1 (12e passage). Mésencéphale, vaste hémorragie dissociant le parenchyme cérébral avec réaction gliale périphérique.

©Soc.pathol.
exo

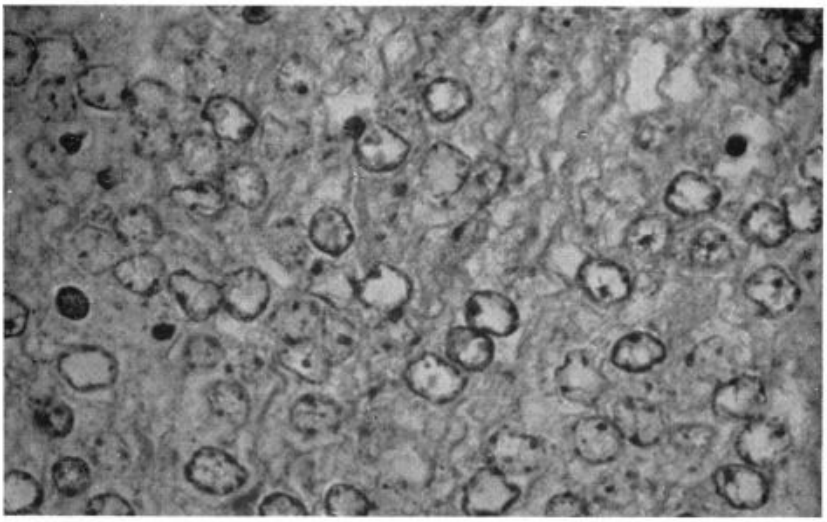


Fig. 3. — Souche 61-1 (48e passage). Corticalité, lésions des cellules neuro-ganglionnaires : margination de la basichromatine nucléaire et disparition de la structure protoplasmique. Infiltration gliale discrète.

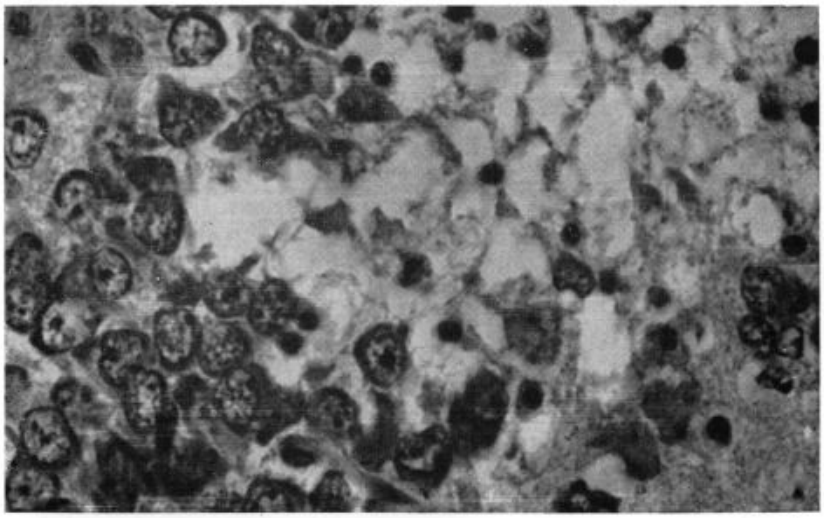


Fig. 4. — Souche 61-1 (15e passage). Corne d'Ammon, plage de lyse des cellules neuro-ganglionnaires : tissu d'aspect spongieux déshabité et prolifération gliale.

©Soc.pathol.
exo

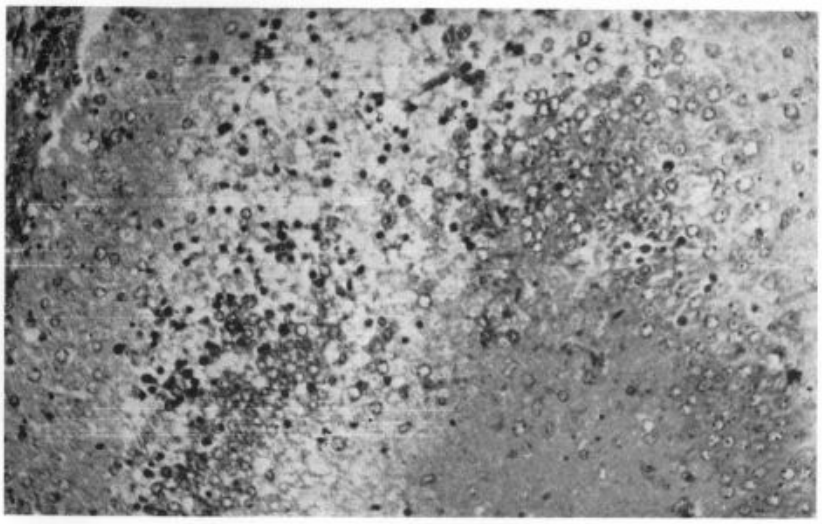


Fig. 5. — Souche 61-1 (45e passage). Corne d'Ammon, coexistence de lésions des deux types précédents.

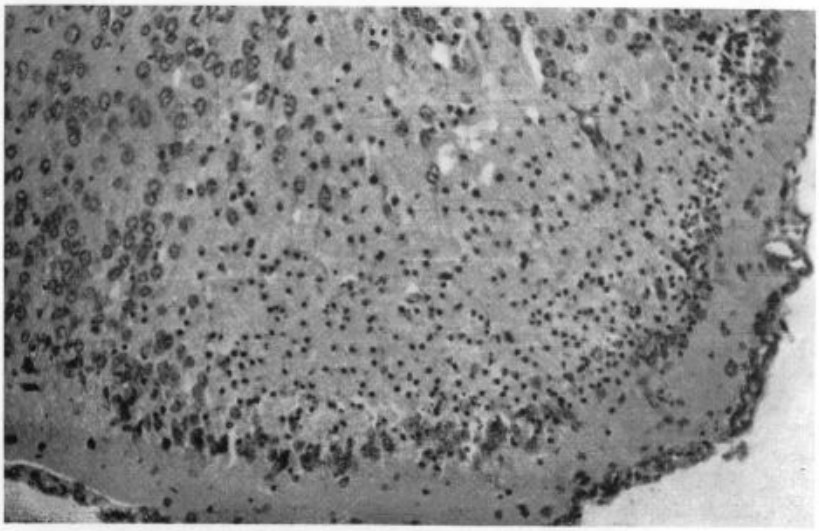


Fig. 6. — Souche 61-1 (15e passage). Corticalité, plage de lyse des cellules neuro-ganglionnaires. Intense prolifération gliale. Discrète réaction mononucléée dans les espaces méningés.

©Soc. pathol. exo

celles des souches africaines, margination de la chromatine nucléaire, localisation à la corne d'Ammon (lésions qui n'ont rien de spécifique), elles en diffèrent par l'absence de lésions musculo-squelettiques et myocardiques. Nous n'avons pas observé les manchons périvasculaires décrits par GEAR et REID.

Par contre nos constatations se rapprochent beaucoup plus de celles faites avec le virus KLA 16, avec cette différence toutefois que les hémorragies s'observent uniquement dans le cerveau et non dans les viscères, alors que c'est l'inverse qui a été observé avec KLA 16.

3° *Intérêt pratique et intérêt théorique :*

a) *Sur le plan pratique*, les lésions initiales vasculo-hémorragiques de l'encéphale provoquées par les souches cambodgiennes, sont précieuses par l'orientation précoce qu'elles donnent dans l'identification de ces virus, surtout lorsqu'on possède d'autres caractères concordants : incubation relativement courte (4-5 jours), isolement en règle facile, pouvoir pathogène exclusif pour le souriceau et sérologie du malade.

Pour les arbovirus du groupe B isolés par nous dans les mêmes conditions et dans des syndromes cliniquement voisins, les lésions histologiques de l'encéphale sont d'emblée plus diffuses et des ébauches de manchons périvasculaires à cellules mononucléées apparaissent précocement lors des passages successifs. Ce sont aussi des virus à incubation longue (8-10 jours) lors de l'isolement ; cet isolement est difficile car les symptômes cliniques chez le souriceau sont souvent très discrets.

Cet ensemble, tableau histologique et propriétés virologiques, permet un premier classement, qui n'est évidemment valable que dans les limites de notre travail et pour les virus isolés à Phnom-Penh.

b) *Sur le plan théorique*, on peut se demander pourquoi des souches antigéniquement identiques (TH 35, BaH 306, KLA 16, 61-1 I. P. Phnom-Penh, etc...) sont capables ou non de provoquer des lésions hémorragiques dans les viscères ou l'encéphale du souriceau. Poser cette question, c'est aussi poser le problème de l'étiologie et de la pathogénie des fièvres hémorragiques du Sud-Est Asiatique et de leur apparition brutale dans cette région du globe à partir de 1956.

Vouloir suggérer, comme l'ont fait S. B. HALSTEAD et E. L. BUESCHER, une relation possible entre le fait que la fièvre hémorragique est survenue à Bangkok chez de très jeunes enfants et la possibilité de reproduire des lésions hémorragiques uniquement chez de très jeunes rongeurs, c'est à notre avis négliger un facteur primordial, *le terrain réceptif*. En fait, nous verrons à propos de l'étude

©Soc.pathol.
exo

épidémiologique de ces virus, qu'à Phnom-Penh la répartition des anticorps Chikungunya par classe d'âge est telle que ce sont les enfants de 0-5 ans qui doivent présenter la réceptivité la plus grande (2).

Plus intéressante est l'hypothèse, avancée par ces mêmes auteurs, de l'existence possible de variants hémorragiques, en proportion élevée, au sein de certaines souches (KLA 16). Des passages répétés à partir de souriceaux porteurs d'hémorragies permettraient de sélectionner, par adaptation, de tels variants. L'augmentation de la fréquence des hémorragies à la suite de tels passages donne une base solide à cette hypothèse.

La tendance hémorragique manifestée par nos souches dans l'encéphale du souriceau, nous amène à penser que ces variants hémorragiques sont peut-être très répandus dans le Sud-Est Asiatique. Il pourrait même s'agir d'une particularité des souches asiatiques du virus Chikungunya, alors que les souches africaines semblent en être dépourvues.

Ceci n'expliquerait pas pour autant pourquoi de tels variants hémorragiques ont brusquement pu manifester pour l'homme une agressivité nouvelle et dangereuse, ni pourquoi, alors que sont présents à Phnom-Penh des virus antigéniquement identiques à ceux de Thaïlande par exemple, la fièvre hémorragique n'y est pas observée.

Conclusions

I) L'étude systématique des lésions histologiques provoquées dans l'encéphale du souriceau inoculé avec les souches cambodgiennes du virus Chikungunya, montre que celles-ci évoluent en deux phases, plus ou moins intriquées, au cours des passages successifs par voie I. C. Il s'agit d'abord de lésions vasculaires et hémorragiques, puis, au fur et à mesure de l'adaptation de ces virus à l'encéphale, de lésions proprement encéphalitiques touchant les cellules neuro-ganglionnaires des cornes d'Ammon, de la corticalité et du mésencéphale. Ces lésions, par leur constance et leur chronologie d'apparition sont précieuses dans l'orientation du diagnostic viral.

II) Ce tableau histologique, ne correspond que partiellement à ce qui a été décrit précédemment dans l'anatomie pathologique expérimentale du virus Chikungunya. Les souches africaines lèsent, en plus de l'encéphale, les muscles squelettiques et le myocarde. Certaines souches privilégiées d'origine asiatique (KLA 16), peuvent reproduire chez les très jeunes rongeurs les hémorragies cutanées et viscérales observées chez l'homme dans les fièvres hémorra-

©Soc.pathol.
exo

giques du Sud-Est Asiatique transmises par moustiques, mais ne réalisent pas d'atteinte du système nerveux central.

III) L'hypothèse a été avancée que la souche KLA 16 pourrait être constituée d'une proportion élevée de variants hémorragiques (Halstead et Buescher, 1961) alors que d'autres souches asiatiques du virus Chikungunya (TH 35, BaH 306) ne présentent pas cette propriété, bien que tous ces virus soient antigéniquement identiques. La constatation répétée d'hémorragies intracérébrales chez les souriceaux inoculés avec les souches cambodgiennes, laisse à penser que ces variants hémorragiques doivent être vraisemblablement très répandus dans le Sud-Est Asiatique. Il pourrait même s'agir d'une propriété potentielle très générale de ces virus.

IV) Si ces constatations peuvent éclairer dans une certaine mesure la pathogénie des fièvres hémorragiques, elles n'expliquent pas pour autant pourquoi de tels variants hémorragiques manifestent leur agressivité pour l'homme dans certains pays (Thaïlande) et pas dans d'autres (Cambodge) d'une même région.

Résumé

L'encéphalite expérimentale provoquée chez le souriceau par l'inoculation de 6 souches cambodgiennes du virus Chikungunya a été étudiée systématiquement lors de nombreux passages successifs. Ces lésions sont d'abord vasculaires et hémorragiques, puis intéressent les neurones. Les aspects histologiques observés ne correspondent pas entièrement à ce qui a été décrit précédemment avec les souches africaines et asiatiques du virus Chikungunya. La constance des lésions nécrosantes des vaisseaux et des cellules cérébrales est précieuse pour l'orientation du diagnostic viral et elle rend très vraisemblable l'hypothèse avancée en 1961 par Halstead et Buescher de l'existence au sein des souches asiatiques de variants hémorragiques. Cette hypothèse donne une base pathogénique évidente aux fièvres hémorragiques du Sud-Est Asiatique transmises par moustiques, sans pour autant en expliquer le mécanisme d'apparition, puisque ces fièvres ne sont pas observées au Cambodge.

Summary

Encephalitis, experimentally induced in suckling mice by inoculation of six cambodian strains of the Chikungunya virus, has been systematically studied during the course of many succes-

©Soc.pathol.
exo

sive passages. At first the lesions are vascular and hemorrhagic and then they involve the neurons. These histological findings are not quite the same as those previously described with reference to the african and asian strains of the Chikungunya virus. The fact that the necrosis of blood vessels and cerebral cells is constant, is valuable in orienting the viral diagnosis. It also supports the hypothesis put forward by HALSTEAD and BUESCHER in 1961 on the existence of hemorrhagic variants among the asian strains. This hypothesis gives a pathogenic foundation to the South East Asian mosquito-borne hemorrhagic fevers, but it does not explain why these fevers appeared in certain countries of the Area and not in others, as in Cambodia.

Institut Pasteur du Cambodge.
Directeur : Docteur Y. GOUEFFON.

BIBLIOGRAPHIE

1. Annual Report of the Arbor Virus Study Group of the National Institute of Health of Japan in the Year 1959.
2. CHASTEL (C.). — Infections humaines au Cambodge par le virus Chikungunya ou un agent étroitement apparenté. III. Épidémiologie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1964, **57** *(sous presse)*.
3. DASANEYAVAYA (A.), ROBIN (Y.) et YENBUTRA (D.). — Laboratory observations related to Prognosis in Thai Haemorrhagic Fever. *The J. of Trop. Med. and Hyg.*, 1963, **66**, nº 2, 35-41.
4. GEAR (J.) et REID (F. P.). — The occurrence of a Dengue like fever in the North-Eastern Transwall. I. Clinical features and isolation of virus. *South. Afr. Med. J.*, 1957, **16**, 253-257.
5. HALSTEAD (S. B.) et BUESCHER (E. L.). — Hemorrhagic Disease in Rodents infected with virus associated with Hemorrhagic Fever. *Science*, 1961, **134**, nº 3477, 475-476.
6. HAMMON (W. Mc D.), RUDNICK (A.) et SATHER (G. E.). — Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of the Phillipines and Thailand. *Science*, 1960, **131**, nº 3407, 1102-1103.
7. NELSON (E. R.). — Hemorrhagic fever in children in Thailand ; report of 69 cases. *J. Pediat*, 1960, **56**, 101-108.
8. PRAPONT-PIYARATN. — Pathology of Thailand epidemic hemorrhagic fever. *The Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1961, **10**, nº 5, 767-772.
9. WEINBREN (M. P.), HADDOW (A. J.) et WILLIAMS (M. C.). — The occurrence of Chikungunya virus in Uganda : I. Isolations from mosquitoes ; II. The occurrence of Chikungunya virus in Man, on the Entebbé Peninsula ; III. Identification of the agents. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1958, **52**, nº 3, 233-262.
10. YAMARAT (C.). — Thailand Hemorrhagic fever of 1958. *The J. Microb. Soc. Thailand*, 1959, **3**, nº 1, 18-28.

©Soc.pathol.
exo

A PROPOS DES RÉACTIONS DE MICRO-AGGLUTINATION NÉGATIVES VIS-A-VIS DES RICKETTSIES ET DES NÉO-RICKETTSIES DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Par Paul Le Gac et Émile Arquié (*)

Au cours des journées d'Information sur les rickettsioses (7-8 mai 1963) nous avons présenté une communication intitulée : Rickettsioses et Sclérose en plaques.

Nous y exposions, entre autres, nos résultats sérologiques d'une étiologie rickettsienne ou néo-rickettsienne et reproduisions, en confirmation des nôtres, les résultats obtenus dans cette même affection et avec la même réaction par le Professeur Jean Jadin de l'Institut de Médecine Tropicale à Anvers (1).

Lors de la réunion plénière, clôturant les journées d'information, les conclusions des différents exposés ont été admises sans argumentation. Nous avons donc été surpris de l'intervention de notre collègue le Docteur Capponi à la suite de notre note, présentée le 10 juillet, sur l'importance du diagnostic précoce : il ne croit pas à l'origine rickettsienne de la sclérose en plaques en raison du nombre élevé des séro-diagnostics négatifs s'y rapportant et il a pensé renforcer son objection en l'appuyant, *à l'exclusion de tout autre*, sur le témoignage de M. N. R. Grist, de Glasgow dont l'expérience partielle a porté uniquement sur *B. burneti*.

Considère-t-il donc comme nuls et non advenus les résultats publiés par Jean Jadin, spécialiste international des rickettsioses, qui a découvert en 1953 à Bukawu (ex-Congo Belge) les néo-rickettsies primitivement appelées par lui « virus des Bashi » ?

Considère-t-il aussi comme nuls et non advenus les contrôles du Professeur M. F. Weyer de Hambourg, autre spécialiste international des rickettsioses qui, par la déviation du complément, a confirmé partie des résultats de la micro-agglutination obtenus à Anvers ?

Cela serait d'autant plus surprenant que Jean Jadin, membre de cette Société est depuis de longues années en liaison étroite avec le service des Rickettsioses de l'Institut Pasteur dont il reçoit d'ailleurs les antigènes pour la pratique de la micro-agglutination.

(*) Séance du 13 novembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

Puisque les séro-diagnostics négatifs soulèvent des controverses, il nous faut répéter ce sur quoi nous n'avons cessé d'insister depuis 1960 (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) à savoir que la réaction sur lame suivant la technique de P. et M. Giroud peut se montrer négative pour diverses raisons, souvent impératives :

1° gamme insuffisante des antigènes nécessaires aux contrôles sérologiques ;

2° carence des sujets ne permettant pas la production d'anticorps ;

3° latence nécessitant pour se manifester une réaction médicamenteuse ;

4° déficience possible des antigènes expliquant des résultats contradictoires pour un même prélèvement réparti entre différents spécialistes ;

5° variation des temps de préparation expliquant les différences de résultats obtenus par un même expérimentateur avec le même prélèvement (C'est ainsi que nous avons eu, pour plusieurs cas, des séro-diagnostics négatifs qui sont devenus positifs après un temps plus prolongé du sérum à la chambre froide) etc ; en bref, nous le répétons puisqu'il semble que nous n'ayons pas été entendus, si une réaction positive conserve toute sa valeur dès lors qu'elle se modifie sous l'action de l'antibiothérapie, une réaction négative tire la sienne des signes cliniques qui l'accompagnent et ceux-ci déterminent alors la thérapeutique à prescrire.

En conséquence, les taux établis ne peuvent avoir qu'une valeur indicatrice : la soi-disant règle des taux valables et non valables est en totale opposition avec ce que nous savons des latences, des résurgences, des affections inapparentes que nous a révélées Charles Nicolle et *qui caractérisent les maladies à prémunition tels les rickettsioses et le paludisme.*

Il est aberrant de vouloir imposer des taux à des affections dont l'évolution comporte des phases régentées par l'activité ou le sommeil du virus et au cours desquelles la réponse sérologique variera selon les défenses de l'organisme :

1° La courbe des anticorps agglutinants, restant fonction de celles-ci, peut ne jamais atteindre à son acmé les taux prétendus valables, tel entre bien d'autres, le cas suivant :

Observation S. 1469. — Médecin-Lieutenant-Colonel N... contracte à Bouar (ex-A. E. F.) une fièvre boutonneuse sévère avec escarre de laquelle avait été retirée le rostre d'une tique : son séro-diagnostic atteignit péniblement le taux de 1 : 80, vis-à-vis de *R. conori*, au 52e jour après la chute de la température (donc négatif) ce qu'expliquait clairement la déficience physiologique du sujet.

©Soc.pathol.
exo

2° Ou encore le séro-diagnostic primitivement négatif peut, après un certain nombre de cures d'antibiotiques, dont chacune améliore les signes cliniques, se révéler nettement positif tel, entre des dizaines d'autres, un de nos derniers cas :

Observation Mme P. B... (Dr Fromm). — Sclérose en plaques caractérisée par une paraplégie sévère avec abolition des réflexes cutané-abdominaux. La réaction sérologique primitivement négative persiste à se montrer négative pendant huit mois pour devenir positive vis-à-vis de *R. mooseri* + 320 et *R. burneti* + 20 après la sixième cure d'antibiotiques et à la huitième réaction de micro-agglutination.

3° Bien mieux, un séro-diagnostic peut se montrer négatif même dans des cas de rickettsiose authentifiés par l'isolement de la souche et nous avons plaisir à rapporter à ce sujet un exemple particulièrement démonstratif, déjà publié d'ailleurs en 1952 (9) dans le *Bulletin* de notre Société.

Observation Bampel. — Infirmier du secteur de prophylaxie de la trypanosomiase n° 13 (Bangui) contracte au cours d'une partie de chasse aux rongeurs, à Boali, un typhus murin extrêmement sévère. La souche *R. mooseri* isolée avec facilité par l'un de nous, est conservée au Service des Rickettsioses de l'Institut Pasteur sous l'indicatif 16. Or le sérum Bampel s'est obstinément refusé à agglutiner une souche murine et, nous le soulignons, *même sa propre souche*. Seule l'électrophorèse a permis, en groupant les γ-globulines, de constater une positivité semblable à celle du témoin qui avait toujours eu, lui, une « réaction remarquable pour la souche murine, « phénomène de masquage » », dit à ce moment P. Giroud.

De toutes ces données il ressort clairement que la valeur impérative des taux, conception de laboratoire ne résiste ni à la logique ni à la clinique, mais en tant que valeur indicatrice, la micro-agglutination demeure extrêmement utile *lorsque l'on sait l'utiliser en fonction des signes cliniques*. Elle a toujours été pour nous un guide précieux dans nos prospections, et nous trouvons profondément regrettable son rejet par les milieux scientifiques soviétiques, de même que le silence gardé à son sujet par tous les rapporteurs du Sixième Congrès international de Pathologie exotique (Lisbonne 1958), au cours duquel aucun des spécialistes internationaux des rickettsioses n'en a fait mention, même pas C. Sheppard et A. Goldwasser dans leur rapport exposant pourtant les moyens de diagnostic des rickettsioses (10). Il est possible qu'elle se trouve un jour supplantée par la méthode de fluorescence des anticorps de plus en plus en faveur aux U. S. A., mais en attendant nous la considérons comme une méthode de choix.

Ceux qui ne croient pas à l'étiologie rickettsienne de la sclé-

©Soc.pathol.
exo

rose en plaques, ne mettent pas en doute cette étiologie pour les artérites juvéniles, ce qui est d'ailleurs admis sans restriction depuis le Congrès de San Rémo (24-28 septembre 1958).

Or nos recherches nous ont permis de préciser que la sclérose en plaques représente, en fait, le syndrome neurologique d'une affection vasculaire soit aiguë, soit chronique, le plus généralement d'origine rickettsienne se plaçant dans le groupe des artérites.

Examinons donc sur quoi reposait le bénéfice de l'étiologie rickettsienne accordé aux artérites et refusé à la sclérose en plaques, avant la communication de M. N. R. Grist de Glasgow aux journées d'information sur les rickettsioses : bien que lors des premiers passages, des éléments ayant les caractères morphologiques et tinctoriaux des rickettsies aient été observés dans les cellules à poussière des poumons, les recherches entreprises n'avaient pas permis d'adapter la souche à l'animal ni à l'œuf, et les cobayes inoculés étaient morts sans lésion pathognomonique et *avant que l'on puisse tester leur sérum* (II) ; cependant déclarent les auteurs : « cet essai apporte un début de preuve ».

Les expériences à propos de la sclérose en plaques, déjà publiées en 1960 (2), sont autrement éloquentes puisque, avec les deux cas entrepris, les animaux ont vécu suffisamment pour que *leur sérum puisse être testé* :

1) Observation nº 20759. — Mlle G..., sclérose en plaques. Réaction positive à + 20 et + 40 vis-à-vis de *R. burneti*. Un souriceau U22, sacrifié trois mois après l'injection du caillot se montre positif à + 10 et + 20 vis-à-vis de *R. burneti*. Ce souriceau a donc présenté une affection mineure qui explique l'arrêt de développement de cet animal par comparaison avec le développement de son témoin.

2) Observation nº 20685. — Mme M... sclérose en plaques. Réaction positive ++ 1.280 sur *R. prowazeki* et + 20 vis-à-vis de V14.

Un cobaye inoculé avec le sang de cette malade présente trois semaines après l'inoculation, des anticorps vis-à-vis de l'antigène V14 au taux de 1 : 20. Encore une affection mineure.

Ces données peuvent être groupées dans un tableau comparatif ainsi conçu :

Recherches expérimentales	Artérites juvéniles	Sclérose en plaque
Contrôles sérologiques	72 o/o	70 o/o
Isolement de souche	Néant	Isolement de souches mineures
Test des animaux	Néant	1º Test vis-à-vis de *R. burneti*
		2º Test vis-à-vis de V14

©Soc. pathol. exo

Si, malgré leur échec, les expériences entreprises à propos d'une étiologie rickettsienne des artérites juvéniles représentent pour leurs auteurs un début de preuve, il n'apparaît pas exagéré de dire, et ce tableau en témoigne, que la preuve de cette étiologie est faite en ce qui concerne la sclérose en plaques.

En toute honnêteté scientifique on ne peut, sans contrôles complémentaires, arguer des séro-diagnostics pour infirmer une étiologie qui domine le sort de si nombreux malades justiciables d'un traitement spécifique dont on les prive... alors qu'il n'en existe aucun autre. Pour chaque séro-diagnostic négatif il faut procéder à une réactivation, tenir compte du bilan des carences et insuffisances, pratiquer la réaction de neutralisation, et, si celle-ci se montre négative, avoir recours à l'électrophorèse ; toutes ces investigations, indispensables, laissent pourtant encore place à une restriction puisque nous ne possédons pas la gamme complète des antigènes correspondant à toutes les rickettsies et néo-rickettsies.

Problèmes immunologiques. — Une autre objection mérite d'attirer notre attention. Portant le problème sous les tropiques, elle prétend que l'étiologie rickettsienne de la sclérose en plaques ne peut être retenue puisque cette affection est inconnue dans les zones tropicales et équatoriales, pourtant terres d'élection des rickettsioses.

Cet argument repose sur l'ignorance du fait que les populations des régions tropicales et équatoriales en contact permanent dès l'enfance avec les différentes rickettsies qui y sévissent sont constamment exposées aux piqûres de leurs vecteurs, acquérant ainsi une immunité locale et générale qui les met à l'abri des complications vasculaires des rickettsioses.

C'est cette immunité solide et durable qui explique la raison pour laquelle la sclérose en plaques est rencontrée de façon tout à fait exceptionnelle sous les tropiques de quelque continent que ce soit.

Cependant, pourrait-on dire, Carleton Gajdusek (12) a décrit dans le Pacifique, en Nouvelle-Guinée et dans l'île de Guam, donc sous les tropiques, une affection appelée « Kuru » par les autochtones et caractérisée par un syndrome neurologique du type sclérose latérale amyotrophique ou sclérose en plaques avec amyotrophie. Le pourcentage des cas signalés atteint des taux jamais observés dans les affections neurologiques similaires rencontrées dans les autres continents.

Or l'un de nous, observant les mêmes faits dans certaines régions de la péninsule indochinoise, a considéré que l'étiologie de ce syn-

©Soc.pathol.
exo

drome neurologique ne relevait pas d'un facteur génétique comme le pensait CARLETON GUJDASEK, mais bien plutôt d'une rickettsie, *R. Orientalis*.

Cette opinion ne contredit en rien ce que nous venons d'exposer ci-dessus, car *R. Orientalis* fait exception à la règle, en se différenciant des autres rickettsies par sa pauvreté antigénique ; de ce fait, toutes les affections qu'elle provoque soit sous le nom de fièvre fluviale du Japon, soit celui de Scrub-typhus ou typhus des broussailles, etc... ne s'accompagnent que d'une immunité légère et de courte durée.

Ce qui devient évident lorsqu'on sait que :

1° *Microscopiquement* la pauvreté antigénique de *R. Orientalis* se traduit par une absence de substances se colorant en rouge par le Macchiavello (éléments fuchsinophiles) (13). L'ensemble de ces rickettsies se colore en bleu, sauf quelques rares éléments qui restent colorés en rouge par la fuchsine et qui seuls présentent une possibilité antigénique valable et ici très réduite.

2° *Sérologiquement* la réaction de micro-agglutination basée sur la mise en évidence des anticorps agglutinants se montre négative vis-à-vis de *R. Orientalis*, qui ne représente comme nous venons de le voir qu'un antigène insuffisant.

3° *Immunologiquement* tous les vaccins préparés en partant de *R. Orientalis* se sont montrés inefficaces. Rappelons à ce sujet que, devant les graves préoccupations créées en 1943 par le Scrub-typhus qui sévissait avec une sévérité exceptionnelle sur les effectifs engagés en Extrême-Orient et dans le Pacifique, FULTON et JOYVER, puis BUCKLAND, préparèrent un vaccin en partant de la culture de *R. Orientalis* sur le poumon du rat du cotonnier (*Sigmodon hispidus*). Ce vaccin fut essayé d'abord à Delhi en 1944. Mais c'est en Birmanie en 1945 que la vaccination fut pratiquée sur une vaste échelle. Les résultats furent décevants. RIGHTS et SMADEL (14) l'expliquent ainsi : « Antigenic differences are known to occur among strains of *R. tsutsugamuchi* and such variations in antigenic mosaic have been considered as possibly sufficient to account for failure of the vaccine in the field ».

Devant ces échecs répétés et après un certain nombre de contrôles en Malaisie, SMADEL (15) proposa, pour les troupes américaines, la chimioprophylaxie du Scrub-typhus par le chloramphénicol.

4° *Cliniquement* les récidives ne sont pas exceptionnelles. Sur 800 cas environ de Scrub-typhus, l'un de nous a pu relever une trentaine de récidives — nous précisons bien récidives et non résurgences — tous ces cas présentant une nouvelle escarre typique, comme

©Soc.pathol.
exo

dans l'atteinte précédente (16). L'intervalle entre les deux contaminations était en moyenne de 5 à 7 mois.

Ces constatations montrent bien que l'immunité acquise à la suite d'une atteinte de Scrub-typhus ne peut être que de courte durée et ne permet pas une protection ultérieure.

Tous ces arguments montrent les raisons pour lesquelles en Extrême-Orient, comme dans le Pacifique, on peut observer des complications vasculaires avec prédominance neurologique que l'on ne rencontre que tout à fait exceptionnellement sous les tropiques des autres continents où ne sévit pas *R. Orientalis*.

Le problème de l'absence ou de l'existence de la sclérose en plaques sous les tropiques est donc d'ordre immunologique.

Ainsi l'objection déniant l'étiologie rickettsienne à la sclérose en plaques, basée sur son absence dans les zones tropicales, terres d'élection des rickettsioses, ne résiste pas à l'analyse, et les considérations immunologiques que nous venons d'exposer apportent encore de nouveaux arguments en faveur de *l'étiologie rickettsienne*.

SUMMARY

A propos of negative micro-agglutination tests with Rickettsiae and neo-rickettsiae in multiple sclerosis.

The authors think that multiple sclerosis is a neurological manifestation of a vascular affection, either fulminant or chronic, often due to a Rickettsia, and belonging to the arteritis group. They think that the demonstration of a rickettsial etiology by means of biological tests may be questionable, that serological levels have only a relative significance, because the evolution of rickettsial diseases comprises phases controlled by a virus activity which vary according to the time.

BIBLIOGRAPHIE

(1) JADIN (J.). — *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1962, **3**, 321-345.
(2) LE GAC (P). — *Journ. Médecine de Bordeaux*, 1960, **137**, 346-359.
(3) LE GAC (P.). — *Journ. Médecine de Bordeaux*, 1960, **137**, 577-589.
(4) LE GAC (P.). — *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1962, **254**, 1699-1700.
(5) LE GAC (P.). — Patientforeningen of Scleroseramte 2 Argang nº 3. Copenhague, Martz 1962.
(6) LE GAC. — Journées d'études sur la cure marine, Ostende, 26-27 mai 1962.

©Soc.pathol.
exo

(7) Le Gac (P.) et Arquié (E.). — Journées d'information des rickettsioses, 8 mai 1963. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 752-758.
(8) Le Gac (P.) et Arquié (E.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, séance 10 juillet 1963, **56**, 296-299.
(9) Giroud (P.), Le Gac (P.), Ganzin (M.) et Gaillard (J. A.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, **45**, 306-310.
(10) Sheppard (C.) et Goldwasser. — Sixième Congrès international de Path. Exot., Lisbonne, 1958, compte rendu, **5**, 718-727.
(11) Bernard (J. G.), Giroud (P.) et Masbernard (A.). — IIIe Congrès d'Angéiologie (San Remo, 24-28 septembre 1958).
(12) Gajdusek (D. C.) and coll. — *New England Journ. of Med.*, nov. 14, **257**, 974-978.
(13) Le Gac (P.), Giroud (P.), Roger (F.), Courmes (E.) et Bres (P.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 338.
(14) Rights (H. F.), Smadel (J.) et Jackson (E.). — *Jour. Exper.*, 1948, **87**, 339-351.
(15) Smadel (J.) and coll. — *American Jour. of Hyg.*, 1949, **50**, nº 1, 75-91.
(16) Le Gac (P.), Giroud (P.), Raby (C.), Destombes (P.), Bres (P.) et Courmes (E.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 625.

Discussion.

M. R. Deschiens. — Les différents auteurs qui ont discuté le problème des relations de la sclérose en plaques avec une étiologie rickettsienne admettent une telle origine parmi les étiologies diverses de ce syndrome neurologique ; en cela, ils paraissent d'accord ; là où ils semblent cesser de l'être, c'est lorsqu'il s'agit de définir l'importance quantitative de l'étiologie rickettsienne de la sclérose en plaques ; ceci est une affaire de statistiques et de définitions des tests diagnostiques ; c'est, à notre avis, sur ce point que l'attention doit se porter pour trouver une formule transactionnelle, car, sur le fond, l'accord semble fait.

M. L.-R. Montel. — Comme je l'ai déjà dit je considère la discussion sur ce sujet comme fort utile ; je constate que ce débat, commencé par la négation d'une telle étiologie, admet, aujourd'hui, qu'elle peut être possible dans un certain nombre de cas.

©Soc.pathol.
exo

BILAN DE QUATORZE ANNÉES DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME DANS LES PAYS FRANCOPHONES D'AFRIQUE TROPICALE ET A MADAGASCAR.

CONSIDÉRATIONS SUR LA PERSISTANCE DE LA TRANSMISSION ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Par J. HAMON, J. MOUCHET, G. CHAUVET
Entomologistes médicaux de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer
et R. LUMARET (*)
Médecin Colonel du Service de Santé Outre-Mer.

PLAN

I. — Introduction.

II. — Le paludisme humain en Afrique.
- A. — Les hématozoaires.
- B. — Les vecteurs.
  1. *A. gambiae.*
  2. *A. funestus.*
  3. *A. moucheti.*
  4. *A. nili.*
- C. — L'endémicité.

III. — Campagnes antipaludiques basées sur l'emploi des insecticides.
- A. — Introduction.
- B. — Les insecticides.
  1. Le DDT.
  2. Le HCH.
  3. La dieldrine.
- C. — Contrôle des résultats obtenus.
  1. Enquêtes paludologiques.
  2. Enquêtes entomologiques.
- D. — Résultats et causes d'échec.
  1. Résistance du vecteur.
  2. Effet irritant du DDT.
  3. Zoophilie des vecteurs.
  4. Longévité de *P. falciparum.*
- E. — Remèdes à ces causes d'échec.

(*) Séance du 13 novembre 1963.
Bull. Soc. Path. Ex., nº 5, 1963. 60

©Soc.pathol.
exo

IV. — Campagnes de chimiothérapie collective.
A. — Buts.
B. — Méthodes.
1. Distribution directe contrôlée.
2. Distribution directe non contrôlée.
3. Distribution indirecte.
C. — Antipaludiques disponibles.
1. Pyriméthamine.
2. Primaquine.
3. Amino-4-quinoléines.
D. — Durée de la chimioprophylaxie.
E. — Contrôle des résultats.
1. Enquêtes paludologiques.
2. Enquêtes entomologiques.
F. — Résultats.
1. Distribution directe contrôlée.
2. Distribution directe non contrôlée.
3. Méthode de Pinotti.
V. — Discussion des résultats des diverses campagnes antipaludiques.
A. — Succès.
1. Sud-Cameroun.
2. Libéria.
3. Uganda.
4. Discussion des succès.
B. — Échecs.
C. — Programmes officiels actuels.
VI. — Recherches en cours et perspectives d'avenir.
A. — Antipaludiques.
B. — Insecticides.
C. — Lutte biologique.
D. — Épidémiologie et techniques d'évaluation des résultats.
VII. — Conclusions.
VIII. — Remerciements.
IX. — Résumé.
X. — Summary.
XI. — Bibliographie.

I. — Introduction

Depuis 1949 la lutte antipaludique en zone rurale, à l'aide d'aspersions d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations, a été entreprise en de nombreux points des pays francophones

©Soc.pathol.exo

de l'Afrique tropicale. Les principales opérations se sont déroulées au Cameroun, au Dahomey, en Haute-Volta, à Madagascar, à la Réunion, au Sénégal et au Togo, soit sous la forme de zones pilotes, soit sous celle de grandes campagnes visant à l'éradication de la maladie. Les méthodes employées ont été, en général, celles préconisées par l'Organisation Mondiale de la Santé. Un appréciable support financier a été apporté par le Fonds International de Secours à l'Enfance des Nations Unies, la plus grande partie des frais des campagnes étant supportée par le Territoire intéressé ou par la France Dans certaines zones, l'O. M. S. a fourni du personnel technique d'encadrement.

Dans l'ensemble les résultats sont désappointants. Presque toutes les zones pilotes et campagnes sont interrompues à l'heure actuelle, soit définitivement, soit en attendant une réorganisation complète des opérations. Les campagnes qui ne sont pas interrompues se sont vu confier des objectifs très limités (zone de surveillance sur les Hauts-Plateaux de Madagascar, stabilisation des améliorations acquises à La Réunion, etc.). Ce que l'on sait des campagnes d'éradication entreprises dans les autres territoires de l'Afrique tropicale confirme qu'avec les moyens actuellement disponibles, il est très difficile et souvent impossible d'arrêter de façon durable la transmission du paludisme sur une vaste zone.

Nous allons étudier successivement le paludisme et ses vecteurs en Afrique tropicale et à Madagascar, les différents procédés de lutte mis en œuvre et leurs résultats. Nous exposerons ensuite les raisons probables de la persistance de la transmission. Tous les projets pilotes et campagnes n'ont pas donné lieu à des enquêtes systématiques très détaillées et beaucoup d'observations n'ont malheureusement pas été publiées. Nos études concernent surtout la situation en Haute-Volta, au Cameroun et à Madagascar. Nous confronterons nos données avec celles provenant d'autres territoires, publiées dans des revues techniques ou présentées à la Troisième Conférence Interafricaine du Paludisme de Yaoundé, pour avoir une vue d'ensemble du problème en Afrique tropicale et à Madagascar. Nous terminerons par un exposé des recherches en cours et des perspectives d'avenir de l'éradication du paludisme en Afrique.

II. — Le paludisme humain en Afrique

A. — *Les hématozoaires.*

Les quatre hématozoaires responsables du paludisme humain, *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax* sont présents en Afrique où ils ont une répartition assez irrégulière.

©Soc.pathol.
exo

En Afrique occidentale *P. falciparum* est de loin le plus fréquent et le plus pernicieux et est généralement présent chez plus de 90 0/0 des paludéens. *P. malariae* est largement répandu mais rarement dominant, représentant ordinairement moins de 30 0/0 et souvent même moins de 10 0/0 des lames positives. *P. ovale* est relativement rare, mais a été rencontré, généralement sous forme de petits foyers, dans toutes les zones climatiques. *P. vivax* est très rare ou complètement absent, sauf en bordure du Sahara (Bruce Chwatt, 1951 et 1962 *b* ; Archibald, 1955 ; Languillon et coll., 1955 ; Languillon, 1957 ; Lacan et Peel, 1958 ; Escudie et Hamon, 1961 ; Lacan, 1962 ; Barbie, 1963 *a* et *b* ; Choumara, 1963). Les données valables sur les hématozoaires de l'Ouest africain sont assez récentes car il semble que, dans le passé, il y ait eu d'assez fréquentes erreurs d'identification.

A Madagascar, avant 1952, on rencontrait *P. falciparum* et *P. vivax* dans des proportions sensiblement identiques. Depuis cette date *P. falciparum* est devenu, de loin, l'espèce la plus fréquente, correspondant à plus de 99 0/0 des lames positives, alors que *P. malariae* et *P. vivax* ne représentent respectivement que 0,6 0/0 et 0,2 0/0 de ceux-ci (Bernard, 1954; Lumaret, 1963). Cette raréfaction considérable de *P. vivax* semble être en rapport avec l'utilisation de la chloroquine à titre prophylactique. *P. ovale* n'a jamais été signalé à Madagascar.

B. — *Les vecteurs.*

Les vecteurs du paludisme n'ont été étudiés de façon détaillée qu'assez récemment dans la majeure partie des pays d'Afrique tropicale et à Madagascar et de vastes régions sont encore incomplètement prospectées. Des enquêtes systématiques sont en cours pour compléter le plus rapidement possible les lacunes de nos informations. Il semble que quatre vecteurs seulement soient à prendre en considération, *Anopheles gambiae* Giles s. l., *A. funestus* Giles, *A. moucheti* Evans et *A. nili* Theobald, bien qu'*A. paludis* Theobald ait été récemment incriminé comme vecteur endophile dans la région de Géména, Congo (Léo.) (Vincke, 1946 ; Ovazza et Neri, 1955 ; Adam, 1956 ; Grjebine, 1956 ; Hamon et coll., 1956 et 1962 *a*, 1963 *a* et *b* ; Lacan, 1958 *b* ; Choumara et coll., 1959 ; Chauvet, 1959 et 1962 *a* ; Mouchet et Gariou, 1960 ; Wilson, 1960 ; Coz, 1961 ; Cavalie et Mouchet, 1961 ; Hamon et Mouchet, 1961 ; Gruchet, 1961).

1. *A. gambiae s. l.*

Parmi les anophèles que l'on désigne généralement sous le vocable d'*A. gambiae*, il faut tout d'abord distinguer deux formes d'eau sau-

©Soc.pathol.exo

mâtre, présentant des caractères morphologiques distincts, *A. gambiae melas* Theobald et *A. tangensis* Kuhlow. Le statut spécifique exact de ces deux formes littorales n'est pas encore clairement établi.

A l'intérieur de l'espèce d'eau douce *A. gambiae* s. str., Davidson et Jackson (1962) ont récemment distingué deux formes, A et B, séparables génétiquement, mais morphologiquement identiques. Comme on ne connaît encore ni la répartition ni le rôle vecteur exact de chacune de ces deux formes nous les désignerons conjointement sous le nom d'*A. gambiae*, qui sera ainsi réservé aux formes d'eau douce.

Ainsi défini *A. gambiae* est l'anophèle africain ayant la plus large répartition, la plus grande plasticité et les taux d'infection les plus élevés. Il est répandu de la forêt au Sahel, où il est généralement le seul vecteur, dans toute l'Afrique tropicale, à Madagascar et aux Mascareignes. En certains points du littoral il est remplacé par les formes halophiles précitées.

2. *A. funestus.*

A. funestus a lui aussi une très large répartition et, au moins en Afrique occidentale, une grande plasticité. Il est particulièrement abondant dans les zones de savanes soudaniennes et guinéennes, ainsi que dans les régions montagneuses, dans lesquelles il partage avec *A. gambiae* le rôle de vecteur majeur du paludisme humain. Il devient rare dans les régions densément boisées et dans les zones sahéliennes. A Madagascar, *A. funestus*, autrefois très largement répandu, a disparu de la majeure partie des Hauts Plateaux, est rare sur le versant et la plaine orientale, mais reste fréquent dans la région occidentale. Il joue un rôle important dans la transmission du paludisme là où il est abondant.

3. *A. moucheti.*

A. moucheti est plus spécifiquement un anophèle de la forêt et des savanes post-forestières de l'Afrique centrale, ne dépassant pas le Nigeria vers l'Ouest. Il peut être très abondant, en forêt, sur le bord des grands fleuves et être localement le vecteur majeur du paludisme (Mouchet et Gariou, 1963).

4. *A. nili.*

A. nili a une très large répartition dans les régions de savane et de forêt, mais ne semble abondant qu'à proximité des cours d'eau importants qui constituent ses gîtes larvaires permanents. Il semble exister au moins deux formes de cette espèce, *A. nili nili* Theobald et *A. nili somalicus* Rivola et Holstein. Une connaissance plus complète de la systématique, de la répartition et de la biologie de ces

©Soc.pathol.
exo

formes permettra peut-être d'expliquer les différences dans le comportement d'*A. nili* qui ne joue un rôle vecteur important qu'en certaines zones d'Afrique occidentale et centrale.

C. — *L'endémicité.*

L'étude de l'endémicité du paludisme dans les différentes zones climatiques d'Afrique tropicale et de Madagascar n'a été systématiquement entreprise que récemment, à la suite des décisions de la Conférence de Kampala (O. M. S., 1951), puis des suggestions de Metselaar et Van Thiel (1959), mais elle est déjà bien avancée. A des études d'ensemble (Bruce Chwatt, 1951 ; Bernard, 1954; Languillon, 1957 ; Estrade, 1957 ; Escudie et Hamon, 1961 ; Charles, 1962) s'ajoutent des études locales détaillées dont quelques-unes seulement sont publiées (Hamon et Dufour, 1954 ; Archibald, 1955 ; Languillon et coll., 1956 ; Lacan, 1958 *a* ; Toumanoff, 1959 ; Mouchet et Gariou, 1960 ; Wilson, 1960 ; Escudie et coll., 1962 *a* ; Bruce Chwatt, 1962 ; Meyus et coll., 1962 ; Barbie 1963 *a* et *b*).

Les recherches sur ce sujet se poursuivent et la couverture complète de l'ex-Afrique occidentale française sera certainement terminée au plus tard en 1965. Les données actuellement réunies montrent que dans les régions de savanes, le paludisme est généralement holo- ou hyper-endémique ; dans les régions forestières et littorales, il est plutôt méso-endémique, mais on observe de fortes variations d'une localité à une autre ; les régions sahéliennes sont généralement hypo- ou méso-endémiques. L'endémicité augmente souvent au voisinage des grands fleuves et des lacs permanents, en forêt comme dans le sahel.

Il faut noter que dans les zones de forêt et de montagnes où les indices parasitaires et spléniques des enfants indiquent une méso-endémie on observe généralement une forte immunité des adultes avec peu de splénomégalies et de faibles densités parasitaires chez les rates porteurs d'hématozoaires.

III. — Campagnes antipaludiques basées sur l'emploi des insecticides

A. — *Introduction.*

L'emploi des insecticides à action rémanente dans les campagnes antipaludiques récentes ne vise pas à la destruction de tous les anophèles, mais tend seulement à réduire leur taux quotidien moyen

©Soc. pathol. exo

de survie de façon à les tuer avant qu'ils atteignent un âge épidémiologiquement dangereux (MACDONALD, 1956).

On cherche à rompre la chaîne épidémiologique de la transmission du paludisme au niveau du vecteur, qui doit être atteint au moment où il se pose à l'intérieur des habitations, avant ou après la prise de son repas de sang. *A. gambiae* et *A. funestus* semblent se nourrir et pondre au moins trois fois avant de devenir infectants et sont alors âgés d'une quinzaine de jours (DETINOVA et GILLIES, 1963). L'anophèle sera d'autant plus facilement tué au cours de ces deux semaines qu'il sera plus anthropophile, endophage et endophile.

L'efficacité des traitements insecticides dépendra donc de nombreux facteurs dont les plus importants sont : la détection de tous les villages, hameaux et maisons isolées, la bonne exécution des pulvérisations insecticides dans les habitations, la rémanence de l'insecticide sur les différents types de parois, le comportement des vecteurs et notamment leur séjour plus ou moins long dans les habitations à l'occasion des repas de sang, la sensibilité des vecteurs aux insecticides, etc. Les facteurs humains conditionnent la fréquence de construction et de réparation des habitations et l'emploi de cases temporaires éparpillées au milieu des champs ou sur les lieux de pêche et de chasse éloignés des villages. De plus, la tendance plus ou moins marquée des habitants à dormir à l'extérieur en saison sèche détermine certains comportements des vecteurs.

B. — *Les insecticides.*

Les différents insecticides employés ont été le DDT, le HCH et la dieldrine. Chaque campagne ou projet comportait généralement des zones traitées avec différents insecticides, ou avec différentes périodicités et doses d'application d'un même insecticide.

1. *Le DDT.*

Le DDT a été employé en Afrique, généralement sous forme de poudre mouillable à 75 0/0, à la dose de 2 g. 2 (ou 2) de produit technique par mètre carré, les pulvérisations étant effectuées tous les ans ou tous les semestres (O. M. S., 1960) ou même tous les quatre mois (ZULUETA et coll., 1961).

Les études biologiques ou chimiques de rémanence ont montré que cet insecticide pouvait avoir une efficacité satisfaisante sur les parois de boue pendant une très longue période, avec un maximum d'efficacité en saison des pluies et un minimum en saison sèche (RICKENBACH et coll., 1960 ; HAMON et coll., 1963 *b*), mais CHAUVET (1962 *b*) a signalé que dans les environs de Tananarive, la rémanence était inférieure à quatre mois.

©Soc. pathol. exo

Sur les parois et les toits de paille, la rémanence est beaucoup moins satisfaisante et les poudres mouillables semblent se détacher progressivement de la paille en même temps que les brins de paille s'effritent. Ces deux phénomènes réunis limitent la rémanence du DDT sur ce substrat au maximum à trois mois dans le Nord-Cameroun (CAVALIE et MOUCHET, 1962).

Sur les surfaces couvertes de suie, la rémanence du DDT comme celle du HCH et de la dieldrine est normale si le dépôt d'insecticide est postérieur à celui de la suie, elle est considérablement diminuée s'il est antérieur (ELLIOTT, 1955).

2. *Le HCH.*

Le HCH a été employé surtout sous forme de poudre mouillable, à la dose de 0 g. 11 à 0 g. 5 d'isomère gamma par mètre carré, le rythme des pulvérisations étant semestriel ou trimestriel. La faible rémanence prévisible lors des essais de laboratoire a été confirmée par les observations sur le terrain. Cet insecticide a été généralement abandonné, les traitements trimestriels étant coûteux et les traitements semestriels peu efficaces.

Il existe maintenant une présentation de HCH dissous dans une résine jouant le rôle de ralentisseur d'évaporation qui permet d'obtenir des rémanences de l'ordre d'un an (HOCKING et coll., 1960). Elle ne paraît pas avoir été employée sur une grande échelle, du fait de la résistance d'*A. gambiae* au HCH.

3. *La dieldrine.*

La dieldrine a été employée sous forme d'émulsion ou de poudre mouillable, à la dose de 0 g. 25, puis de 0 g. 5 à 0 g. 8 d'insecticide technique par mètre carré, les pulvérisations étant faites tous les 10 à 12 mois (O. M. S., 1960 ; PRINGLE, 1962 *a*). Cet insecticide a une rémanence satisfaisante, au moins sur les parois de boue. Il peut réduire la longévité des vecteurs pendant plus d'un an (GILLIES, 1962), quoique dans le Sud-Cameroun, la durée d'efficacité réelle n'ait pas dépassé six mois. Il a donné à l'origine de très bons résultats, aussi bien dans les savanes soudaniennes que dans les régions forestières (LIVADAS et coll., 1958 ; CHOUMARA et coll., 1959).

Malheureusement, la pression sélective intense de la dieldrine a plus ou moins rapidement entraîné la sélection, en Afrique occidentale, de populations d'*A. gambiae* résistantes à cet insecticide, ainsi qu'au HCH, ce qui a entraîné localement l'abandon de ces produits.

En Afrique orientale, les traitements à la dieldrine n'ont pas permis d'interrompre complètement la transmission du paludisme ni dans le Taveta-Pare (WILSON, 1960), ni à Pemba ni à Zanzibar où on emploie maintenant le DDT (PRINGLE, 1962 *a*).

©Soc.pathol.
exo

A Madagascar, après deux années d'un assez large emploi de 1957 à 1958, cet insecticide a dû être abandonné à la suite des plaintes de populations rurales qui lui imputaient la mortalité des petits animaux domestiques ; les volailles en particulier mouraient après avoir ingéré les cafards intoxiqués. L'obligation d'acheter ce produit hors de la zone franc a aussi joué en sa défaveur.

C. — *Contrôle des résultats obtenus.*

Ce contrôle a généralement été fait simultanément par des enquêtes malariologiques et entomologiques.

1. *Enquêtes paludologiques.*

Sur le continent africain les enquêtes paludologiques ont permis d'établir les indices spléniques, parasitaires et gamétocytaires des nourrissons, des enfants et des adultes dans les zones traitées et dans des régions non traitées voisines servant de témoins. Dans certains cas, on a établi aussi l'indice de contamination nouvelle des nourrissons, mensuel et cumulé (Choumara et coll., 1959).

A Madagascar, à La Réunion et à l'Ile Maurice, de telles comparaisons entre zones traitées et non traitées n'ont pas été possibles, toutes les zones impaludées étant en principe traitées. L'emploi plus ou moins généralisé de la chimiothérapie chez les enfants d'âge scolaire ne facilitait pas l'étude de l'efficacité des insecticides dans les deux premiers pays. Les résultats ont alors été évalués par comparaison des indices parasitaires et spléniques d'une année à l'autre.

2. *Enquêtes entomologiques.*

Les enquêtes entomologiques ont déterminé dans quelle mesure les traitements insecticides influençaient la densité anophélienne en rapport avec l'homme, l'indice sporozoïtique et l'âge physiologique des vecteurs, ainsi que leur comportement et leur sensibilité aux insecticides. Lors des enquêtes les plus détaillées, il a été possible d'évaluer quel était le nombre moyen de piqûres infectantes par habitant et par mois pour les zones traitées et témoins, ce qui a permis une mesure précise de l'efficacité du traitement (Choumara et coll., 1959 ; Escudie et coll., 1962 *b*).

D. — *Résultats et causes d'échec.*

Les résultats sont dans l'ensemble médiocres, surtout si l'on admet que le but des campagnes était l'éradication de la maladie par les seuls traitements insecticides. La transmission n'a été interrompue

©Soc.pathol.
exo

nulle part, dans une vaste zone, de façon durable. Dans les meilleurs des cas, les campagnes antipaludiques semblent avoir réduit de façon durable l'endémicité palustre. Ainsi actuellement à Madagascar, les Hauts Plateaux, l'Ouest et le Sud sont le siège d'une hypo-endémie faible, la seule zone méso-endémique correspondant à la plaine orientale humide et boisée, alors qu'autrefois, presque toute l'Ile était hyper- ou même holo-endémique (Bernard, 1954 ; Lumaret, 1963).

En de nombreux pays, l'exécution des aspersions a laissé à désirer, des maisons, ou même des hameaux entiers n'étant pas traités. En d'autres régions, la campagne initiale a entraîné apparemment l'arrêt de la transmission, mais il n'a pas été possible, du fait d'une surveillance insuffisante, de maintenir cet arrêt de la transmission.

Cependant, dans la majorité des campagnes, l'échec n'est pas imputable seulement à de graves erreurs opérationnelles, mais bien à l'efficacité insuffisante des insecticides contre les vecteurs majeurs. La transmission du paludisme dans les zones traitées est essentiellement le fait d'*A. gambiae*, accompagné dans les zones de savane d'Afrique occidentale par *A. funestus* et parfois *A. nili* (Choumara et coll., 1959 ; Escudie et Abonnenc, 1958 ; Wilson, 1960 ; Cavalie et Mouchet, 1962 ; Escudie et coll., 1962 *b* ; Hamon et Coz, 1962). Rien ne permet en effet de penser qu'en Afrique des vecteurs secondaires soient une cause d'échec de certaines campagnes d'éradication du paludisme (Mouchet et Hamon, 1962).

Nous allons passer rapidement en revue les principales causes d'échec et les palliatifs utilisés.

1. *Résistance du vecteur.*

La résistance d'*A. gambiae* à la dieldrine et au HCH s'est manifestée peu à peu dans toute l'Afrique de l'Ouest, de la Sierra Léone jusqu'au Congo (Hamon et Mouchet, 1961 ; Hamon et Garrett-Jones, 1963).

Les populations résistantes ont un pouvoir vecteur identique à celui des populations sensibles et, bien que les traitements à la dieldrine éliminent *A. funestus*, la présence des seules populations résistantes d'*A. gambiae* suffit à maintenir l'endémie palustre à un niveau élevé (Hamon et Garrett-Jones, 1963). La sélection de populations résistantes s'effectue généralement rapidement car le caractère de résistance est monofactoriel, à dominance partielle, ou complète selon les régions (Davidson, 1956 ; Davidson et Hamon, 1962) et la grande ampleur de la résistance confère dans les zones traitées à la dieldrine ou au HCH un avantage considérable aux individus résistants par rapport aux individus sensibles.

Lebrun a signalé en 1959 l'existence d'une résistance au DDT

©Soc.pathol.exo

chez *A. gambiae melas* Theobald sur le littoral du Congo (Léopoldville), mais il n'a pas été possible de confirmer ultérieurement cette observation (Hamon et Mouchet, 1961). Lacan et Michel (1962) ont observé une diminution de la sensibilité au DDT d'*A. gambiae* au Sénégal.

2. *Effet irritant du DDT.*

Le DDT a un effet irritant très marqué, connu depuis longtemps (Kennedy, 1947), mais dont les répercussions sur le contrôle des vecteurs ne sont apparues que peu à peu (Muirhead Thomson, 1960 ; Mouchet et Cavalie, 1961 ; Cavalie et Mouchet, 1962 ; Kuhlow 1962 ; Chauvet, 1963).

Il est maintenant prouvé que *A. gambiae* peut continuer à transmettre le paludisme malgré un traitement complet de toutes les habitations au DDT, si la densité anophélienne est suffisante et les conditions du milieu extérieur favorables à cet anophèle, ce qui semble être le cas dans les zones de savanes de l'Afrique de l'Ouest (Merle et Maillot, 1955 ; Escudie et Abonnenc, 1958 ; Lacan et Michel, 1962), de Madagascar (Chauvet, 1962 *a*), de l'Ile Maurice (O. M. S., 1962 *a*) et de La Réunion (Hamon et Dufour, 1954).

Il est intéressant de constater que, bien qu'il soit plus sensible au DDT et moins irritable (Mouchet et Cavalie, 1961 ; Hamon et Eyraud, 1961) *A. funestus* se maintient aussi bien qu'*A. gambiae* dans certaines zones traitées au DDT de Haute-Volta (Hamon et coll., 1962 *b* ; Hamon, 1963), du Nigéria (Dodge, 1962) et du Nord-Cameroun (Cavalie et Mouchet, 1962). Cette survie est probablement facilitée par la rémanence insuffisante du DDT sur les parois de paille (cf. supra). Dans les régions forestières d'Afrique occidentale, en Afrique orientale, à Madagascar et à l'Ile Maurice, *A. funestus* s'est montré très sensible aux traitements insecticides et a souvent disparu des zones traitées (Bernard, 1954 ; Livadas et coll., 1958 ; Wilson, 1960 ; Lumaret, 1963).

3. *Zoophilie des vecteurs.*

La zoophilie des vecteurs, presque toujours accompagnée d'exophagie et d'exophilie, réduit de façon importante le contact des anophèles avec les parois traitées et augmente proportionnellement leurs chances de survie. Certaines femelles, infectées sur l'homme lors de leurs premiers repas et ayant échappé alors à l'action de l'insecticide, peuvent devenir infectantes sans entrer à nouveau dans une maison traitée et assurer la persistance d'un bas niveau de transmission du paludisme (Mouchet et Hamon, 1962). C'est probablement ce phénomène qui explique l'échec de la campagne du Taveta-Pare (Wilson, 1960).

©Soc. pathol. exo

4. *Longévité de* Plasmodium falciparum.

La persistance de *P. falciparum* dans l'organisme humain est beaucoup plus longue qu'on ne l'avait escompté initialement (Charles, 1962). Chez de jeunes adultes africains, implantés dans une région sans paludisme, l'indice parasitaire, qui était à l'origine de 29 0/0, était encore de 10 0/0 après un an de séjour et de 7 0/0 après 15 à 18 mois de séjour, le sang de chaque sujet n'ayant été examiné qu'une fois. Il faut donc maintenir pendant plusieurs années une interruption totale de la transmission avant d'aboutir à l'éradication de *P. falciparum*.

E. — *Remèdes à ces causes d'échec.*

Les traitements au DDT ou à la dieldrine correctement exécutés ont cependant permis d'obtenir une réduction considérable de la transmission, même dans les zones de savanes. C'est ainsi qu'en Haute-Volta, nous avons observé que le traitement annuel des habitations au DDT entraînait une diminution d'une centaine de fois de l'intensité de la transmission (Escudie et coll., 1962 *b*). Il semblait donc logique de compléter cette action intense quoique insuffisante, du traitement insecticide, par une chimiothérapie collective pour aboutir ainsi à l'arrêt progressif de la transmission.

IV. — Campagnes de chimiothérapie collective

A. — *Buts.*

La chimiothérapie antipaludique collective peut se proposer deux buts ; soit empêcher l'infection des anophèles par les porteurs de gamétocytes à l'aide de produits gamétocides ou sporontocides, soit guérir les paludéens à l'aide de produits schizontocides, ce qui entraînera à la longue une diminution des porteurs de gamétocytes et donc de la transmission (Bruce-Chwatt, 1962).

On n'a encore rapporté aucun cas d'éradication du paludisme réalisé dans une région tant soit peu étendue par l'emploi exclusif des médicaments actuellement connus (O. M. S., 1961) ; les essais récents, entrepris dans des zones non traitées par les insecticides, avaient surtout pour but de vérifier l'efficacité des méthodes de chimiothérapie destinées aux zones traitées.

©Soc. pathol. exo

B. — *Méthodes.*

Divers modes de chimiothérapie ont été employés ; distribution directe contrôlée, distribution directe non contrôlée et distribution indirecte. Nous allons étudier rapidement les avantages et les inconvénients des différentes méthodes.

1. *Distribution directe contrôlée.*

C'est le seul mode de distribution qui se prête vraiment à l'expérimentation de différents protocoles avant le passage aux campagnes de masse. Les habitants d'un certain nombre de villages sont recensés et reçoivent individuellement les doses d'antipaludiques qu'ils avalent en présence du personnel médical. Les contrôles parasitologiques sont également individuels. Une évaluation précise des potentialités réelles des principaux médicaments antipaludiques a pu ainsi être réalisée dans la région de Bobo-Dioulasso, avec une assiduité aux distributions dépassant 80 o/o (Ricosse et coll., 1959 ; Escudie et coll., 1961 et 1962 *b* ; Schneider et coll., 1962). Cette méthode a également été employée au Nigeria (Archibald, 1960 *b*), mais elle est très coûteuse et ne se prête pas aux campagnes de masse (Guttuso, 1962).

2. *Distribution directe non contrôlée.*

C'est un procédé classique de chimiothérapie collective. Les médicaments sont distribués de façon contrôlée aux chefs de famille, à des notables ou à des assistants bénévoles, qui assurent ensuite la répartition des doses individuelles aux habitants qui se présentent de leur propre gré pour absorber les médicaments. Ce procédé a été employé pour distribuer une prise médicamenteuse unique au moment du traitement insecticide en Uganda et dans le Nord-Cameroun (Zulueta et coll., 1961 ; Cavalie et Mouchet, 1962). Il a été largement utilisé lors des campagnes de chimiothérapie collective de longue durée à Madagascar (Bernard, 1954 ; Lumaret, 1963), au Ghana (Charles, 1960) et au Sénégal (Lacan et Michel, 1962). Ce mode de distribution est peu onéreux, mais l'assiduité aux distributions diminue rapidement et de graves erreurs de posologie sont toujours possibles.

3. *Distribution indirecte.*

Cette méthode, connue sous le nom de « méthode de Pinotti », consiste à inclure les antipaludiques dans le sel de cuisine, après qu'une enquête nutritionnelle détaillée ait déterminé la consommation de sel par habitant et par jour. Elle suppose le contrôle par

©Soc.pathol.
exo

l'État et le traitement de toutes les sources de sel, ce qui est rarement possible en Afrique. Dans les villages la bonne conservation du sel traité est aléatoire. L'antipaludique utilisé doit passer dans le lait maternel pour protéger les nourrissons et les jeunes enfants qui ne consomment pas la cuisine familiale. Malgré son aspect simple, cette méthode est très délicate à mettre en œuvre. Elle est expérimentée au Ghana (Van der Kaay et Najera, 1962).

C. — *Médicaments antipaludiques disponibles.*

Les différents antipaludiques employés en chimioprophylaxie collective ont été la pyriméthamine et la primaquine, particulièrement utilisés pour leurs propriétés sporontocides, ainsi que la chloroquine et l'amodiaquine, qui sont des schizontocides. Les doses indiquées ci-dessous sont celles qui ont été couramment employées pour les adolescents et les adultes, les groupes d'âges plus jeunes recevant des doses plus faibles.

1. *Pyriméthamine.*

La pyriméthamine est un antipaludique très séduisant du fait de son action sporontocide rapide, de son pouvoir schizontocide, de sa transmission au nourrisson par le lait maternel et de son absence d'amertume. Sa lente élimination par l'organisme humain permet d'espacer les distributions et ce médicament a été employé à la dose de 50 mg. toutes les quatre semaines, puis toutes les deux semaines. Il est malheureusement assez toxique et les erreurs graves de posologie sont souvent fatales, ce qui ne permet pas de l'employer sans risque dans les distributions non contrôlées des campagnes de masse.

2. *Primaquine.*

A faible dose la primaquine est un sporontocide et même un gamétocide efficace (Burgess et Bray, 1961) et son association avec des amino-4-quinoléines permet donc d'obtenir une interruption plus rapide de la transmission. Dans les essais faits en Afrique occidentale, la primaquine a ainsi été employée à la dose de 15 mg., associée à une dose de 600 mg. d'amodiaquine ou de chloroquine, à raison d'une distribution tous les 7, 14 ou 28 jours.

3. *Amino-4-quinoléines.*

Les amino-4-quinoléines, amodiaquine ou chloroquine, ont été employées aux doses de 600 mg., tous les 7, 14, 21 ou 28 jours, selon les villages et les années. Elles ont également été employées associées à 15 mg. de primaquine, comme nous venons de le voir, ainsi qu'à 50 mg. de pyriméthamine. Les amino-4-quinoléines, sans

©Soc.pathol.
exo

être complètement inoffensives, entraînent rarement des accidents mortels en cas de surdosages et se prêtent assez bien aux distributions non contrôlées. Malheureusement, ces médicaments ne passent pas dans le lait maternel et les nourrissons ne bénéficient d'aucune protection.

D. — *Durée de la chimiothérapie.*

La chimiothérapie de masse a été récemment utilisée en Afrique de trois façons :

— Pour interrompre rapidement la transmission en attendant que les insecticides agissent, par distribution aux habitants d'une dose dite curative le jour du traitement de leurs habitations (Zulueta et coll., 1961 ; Cavalie et Mouchet, 1962).

— Pour protéger tous les individus des jeunes groupes d'âge considérés comme les plus vulnérables au paludisme, sans viser à l'interruption de la transmission, comme à La Réunion et à Madagascar (Bernard, 1954 ; Estrade, 1957).

— Pour compléter, ou suppléer à l'insuffisance des traitements insecticides, les distributions d'antipaludiques étant généralement limitées, dans les zones traitées, à la saison principale de transmission du paludisme (Ricosse et coll., 1959 ; Escudie et coll., 1961, 1962 *b*; Schneider et coll., 1962 ; Lacan et Michel, 1962 ; Van der Kaay et Najera, 1962).

E. — *Contrôle des résultats.*

Le contrôle des résultats de la chimiothérapie collective a toujours été fait à l'aide d'enquêtes paludologiques, complétées en Haute-Volta et au Ghana par des enquêtes entomologiques.

1. *Enquêtes paludologiques.*

Les enquêtes paludologiques ont visé essentiellement à déterminer les indices parasitaires et gamétocytaires des habitants des secteurs traités et témoins, ou des seuls secteurs traités, mais au cours des années successives. En Haute-Volta on a également parfois déterminé le taux de contamination nouvelle des nourrissons.

2. *Enquêtes entomologiques.*

Les enquêtes entomologiques ont visé essentiellement à déterminer la baisse de l'indice sporozoïtique des vecteurs entraînée par la chimiothérapie de masse. Cette baisse était plus facile à apprécier dans les zones soumises seulement à la chimiothérapie que dans celles traitées également au DDT où les indices sporozoïtiques très faibles se prê-

©Soc.pathol.
exo

taient mal à des comparaisons. Les enquêtes entomologiques ont également permis de confirmer la présence de souches de *P. falciparum* résistantes à la pyriméthamine en infectant des femelles d'*A. gambiae* sur des sujets porteurs de gamétocytes ayant absorbé précédemment des doses élevées de pyriméthamine.

F. — *Résultats.*

1. *Distribution directe contrôlée.*

Les résultats obtenus ont été peu satisfaisants (Ricosse et coll., 1959 ; Schneider et coll., 1958 ; Escudie et coll., 1961 et 1962) sauf dans le cas des distributions hebdomadaires de chloroquine à doses curatives (Schneider et coll., 1962).

La pyriméthamine, employée seule en Haute-Volta et au Cameroun a entraîné en quatre mois l'apparition de souches résistantes de *P. falciparum* (Ricosse et coll., 1959) dont l'existence a été confirmée par infection expérimentale d'*A. gambiae*. Des phénomènes similaires ont été observés au Ghana par Charles (1960) et en Nigeria par Archibald (1960 *a*). Le paludisme est alors rapidement revenu à son niveau initial dans les villages non traités au DDT, la remontée des indices paludométriques étant plus lente dans la partie de la zone DDT soumise à la même chimiothérapie.

L'emploi en Haute-Volta et au Cameroun de la chloroquine, seule ou associée à la pyriméthamine, entraîna une baisse spectaculaire des indices plasmodiques et gamétocytaires pendant la première moitié de la saison des pluies dans les secteurs non traités au DDT, mais ne parvint pas à ralentir la transmission pendant la seconde moitié de la saison des pluies et le début de la saison sèche. Dans les secteurs traités au DDT, la baisse des indices paludométriques persista pendant toute la durée de la chimioprophylaxie, ensuite les indices remontèrent lentement à leur taux initial. Malgré l'étendue et l'isolement des zones soumises à la chimioprophylaxie, les contrôles entomologiques n'enregistrèrent pas de diminution sensible des indices sporozoïtiques des vecteurs, montrant que cette chimioprophylaxie ne réduisait pas sensiblement la transmission. La baisse des indices paludométriques semblait ainsi due plus à une diminution de la densité parasitaire chez les porteurs qu'à une réelle diminution de la fréquence des porteurs d'hématozoaires.

En 1960, toujours en Haute-Volta, la chimioprophylaxie collective effectuée avec l'amodiaquine ou la chloroquine seules ou associées à la primaquine, toutes les deux ou quatre semaines, ne donna pas de résultats plus satisfaisants que les protocoles des années précédentes et montra que les deux amino-4-quinoléines avaient une

©Soc.pathol.
exo

efficacité absolument comparable. Une expérience menée pendant un an dans une école de la côte Est de Madagascar en 1958 avait d'ailleurs déjà montré que les distributions bimensuelles d'amodiaquine n'empêchaient nullement 75 0/0 des élèves d'être porteurs d'hématozoaires à un moment ou un autre de l'année (LUMARET, comm. pers.).

La distribution hebdomadaire de la chloroquine à dose curative, associée ou non à la pyriméthamine et à la primaquine et employée en Haute-Volta en 1961, est par contre pleinement efficace, bien que les indices remontent assez rapidement après la fin des distributions. Malheureusement, cette fréquence de distribution est difficilement réalisable en campagne de masse, le seul prix de l'antipaludique représentant plusieurs centaines de francs CFA par adulte et par an.

Aucune résistance des hématozoaires aux amino-4-quinoléines n'a encore été observée en Afrique, bien qu'on en ait récemment signalé de nombreux cas dans d'autres continents (BRUCE-CHWATT, 1962 ; YOUNG et EYLES, 1963).

Aux doses maxima admissibles, avec des rythmes de distribution bimensuels ou mensuels, aucun des antipaludiques recommandé pour la chimioprophylaxie collective n'a permis de diminuer de façon durable la transmission du paludisme dans les savanes soudaniennes de Haute-Volta. Les résultats obtenus lors d'expérimentations limitées effectuées dans d'autres pays d'Afrique permettent de penser que les résultats ne sont pas meilleurs dans la majeure partie de l'Afrique.

La cause des échecs n'a pas été l'absentéisme des populations aux distributions, car le taux de fréquentation a été excellent, étant compris entre 80 et 90 0/0. Le dépouillement des résultats étant fait d'après des fiches individuelles il était possible de déterminer les indices parasitaires des habitants ayant assisté à toutes les distributions ; or, ces indices étaient loin d'être nuls.

La cause des échecs n'a pas été non plus l'invasion massive des villages traités par des anophèles infectés venant de l'extérieur. En effet, les collectivités de Haute-Volta soumises à la chimioprophylaxie collective étaient relativement isolées des villages voisins, soit par des obstacles naturels, soit par des longues distances et des zones traitées au DDT.

Le rythme de distribution constitue la cause majeure de l'échec, ainsi que la résistance de *P. falciparum* à la pyriméthamine. Les amino-4-quinoléines, aux doses maxima admissibles lors de campagnes de masse, n'ont pas un effet protecteur s'étendant sur deux semaines et masquent les infections palustres plus qu'elles ne les guérissent. Ce phénomène est mis en évidence par les brusques remontées des indices à la fin de la période de chimioprophylaxie, ou même pendant

©Soc.pathol.
exo

cette période lorsque la transmission du paludisme par les anophèles est à son maxima. Les distributions hebdomadaires contrôlées, outre leur prix, se heurtent généralement à la rapide lassitude des populations.

2. *Distribution directe non contrôlée.*

Les deux campagnes qui ont fait largement appel à cette méthode et dont les résultats sont connus sont celles du Sénégal (Lacan et Michel, 1962) et de Madagascar (Estrade, 1957 ; Lumaret, 1963).

Au Sénégal, plus de 120.000 habitants ont bénéficié de distributions bimensuelles de chloroquine ou de pyriméthamine, pendant la saison de transmission du paludisme. Les résultats sont très médiocres et *P. falciparum* est devenu résistant à la pyriméthamine. L'emploi de la pyriméthamine hebdomadaire ou de la chloroquine bimensuelle sous couverture de DDT, chez plus de 110.000 habitants, n'a pas donné de résultats beaucoup plus satisfaisants. Parmi les causes d'échec figurent l'absentéisme aux distributions, une certaine aversion des populations pour la chimioprophylaxie, l'absence de conscience professionnelle de certains distributeurs et le trop grand espacement des distributions de la chloroquine.

A Madagascar, les distributions de chloroquine sont faites presque exclusivement aux enfants de 0 à 15 ans, par 50.000 agents bénévoles, la posologie, très progressive, correspondant à 300 mg. pour un adulte. 1.250.000 enfants bénéficient de cette chimioprophylaxie, à rythme hebdomadaire. Le but n'est pas d'éradiquer le paludisme, mais de protéger au maximum les enfants. Les résultats sont excellents, *P. vivax* a pratiquement disparu et les indices parasitaires des enfants bénéficiant de cette chimioprophylaxie, même irrégulièrement, ne sont plus que de 3,3 0/0. Une part importante du succès est toutefois attribuable aux traitements insecticides variés qui ont été successivement effectués depuis 14 ans, car chez 107.000 enfants ne bénéficiant pas de la chimioprophylaxie les indices parasitaires ne sont que de 9,4 0/0. Ce système de protection présente toutefois de nombreux défauts ; son extension dépend de la bonne volonté et du niveau d'éducation des habitants ; un contrôle économique des centres de distribution est impossible ; la fréquentation irrégulière des centres de distribution favorise l'apparition de parasitémies asymptomatiques qui échappent facilement au dépistage. Enfin aucune protection n'est fournie aux adolescents et aux adultes qui constituent cependant en Afrique une source d'infection non négligeable pour les anophèles (Bruce-Chwatt, 1962 *b*) et seront de plus vulnérables au paludisme au fur et à mesure que l'endémicité de la maladie diminuera.

©Soc.pathol.
exo

3. *Méthode de Pinotti.*

Les seuls résultats détaillés dont nous disposons pour l'Afrique proviennent du Nord Ghana où le sel est additionné simultanément de chloroquine et de pyriméthamine de façon à assurer une dose quotidienne par adulte de 30 mg. de chloroquine et de 3 mg. 5 de pyriméthamine (Van der Kaay et Najera, 1962). La transmission du paludisme a fortement diminué mais n'est pas interrompue, la baisse considérable des indices parasitaires obtenue lors des deux premiers mois de l'expérimentation ne s'étant pas poursuivie. Les indices sporozoïtiques des anophèles montrent d'ailleurs que la réduction d'intensité de la transmission est en moyenne moins importante que ne le suggèrent les indices parasitaires.

Malgré une bonne information de la population, le sel médicamenteux est consommé irrégulièrement, les habitants lui reprochant son amertume prononcée. Le sel non médicamenteux fait l'objet d'un « marché noir » et après une défaveur temporaire est à nouveau fréquemment utilisé.

Aucune résistance de *P. falciparum* à la pyriméthamine n'a été signalée, mais son apparition est très probable et les nourrissons ne bénéficieront plus alors d'aucune protection.

V. — Discussion des résultats des diverses campagnes antipaludiques

A. — *Succès.*

Les trois principales campagnes pilotes d'éradication du paludisme dont on a proclamé le succès en Afrique tropicale sont celles du Sud-Cameroun, du Centre Libéria et d'Uganda.

1. *Sud-Cameroun.*

L'arrêt de la transmission du paludisme dans la zone pilote de Yaoundé, en région forestière, a été obtenu aussi bien dans la partie traitée à la dieldrine une fois par an que dans celle traitée au DDT deux fois par an. *A. funestus*, puis *A. gambiae* ont disparu et *A. moucheti* et *A. nili* ont pratiquement cessé de piquer l'homme (Livadas et coll., 1958 ; Chastang, 1959). Les traitements insecticides ont été suspendus en février 1960, la transmission a repris dès la fin de l'année 1960 et *A. gambiae* a repeuplé la totalité de la zone (Pajot et Bailly-Choumara, 1963).

Sur le plan épidémiologique, il faut noter que l'arrêt des aspersions, probablement prématuré, a été suivi de l'invasion d'une souche d'*A. gambiae* résistante à la dieldrine qui a pu se multiplier sans entrave. Par ailleurs, les deux grandes villes de la zone pilote, Yaoundé

©Soc.pathol.
exo

et Mbalmayo, constituaient des centres d'attraction pour des individus provenant de régions non traitées et fréquemment porteurs de parasites. Ces deux phénomènes permettent de comprendre la reprise rapide de la transmission dans toute la zone pilote.

En outre les enquêtes ultérieures montrent que certains hameaux et groupes de maisons n'avaient jamais été traités (CHOUMARA, 1962 *a*) et que, malgré une bonne implantation médicale correspondant à celle requise par l'O. M. S. pour assurer le soutien d'un programme d'éradication (GONZALEZ, 1962), les opérations de surveillance n'ont jamais été effectuées correctement. Le programme des enquêteurs ne comportait que la moitié des localités et lieux-dits habités réellement existants et était trop ambitieux pour être réalisable correctement (CHOUMARA, 1962 *b*). On doit donc conclure qu'en réalité, l'éradication n'avait pas été obtenue dans l'ensemble de la zone pilote et que, dans les villages où la transmission était arrêtée, les opérations de surveillance n'ont pas su déceler à temps la reprise de la transmission. Même alors aucune mesure n'a été prise pour enrayer la transmission.

La situation actuelle de la zone pilote ne permet toutefois pas d'infirmer les conclusions des travaux antérieurs. En zone forestière camerounaise, il est certainement possible d'obtenir l'arrêt de la transmission dans de nombreux villages à l'aide du seul DDT. Par contre, dès que les conditions écologiques changent les résultats sont médiocres. Il semble donc actuellement utopique d'envisager l'éradication du paludisme dans la région forestière du Sud-Cameroun qui, sauf au Sud, n'est isolée par aucune barrière naturelle.

2. *Centre Libéria.*

Dans la campagne pilote de Kpain, située dans une région plus ou moins déboisée à climat forestier, traitée une fois par an au DDT, l'arrêt de la transmission du paludisme aurait été obtenu dans les grandes localités dont le traitement a pu être interrompu dans certains cas pendant 26 mois sans reprise de la transmission. *A. funestus* et *A. gambiae* ont disparu des agglomérations traitées. Mais il n'a pas été possible d'obtenir la couverture insecticide totale des habitations, un certain nombre de fermes isolées, de cases de culture et de camps de prospecteurs miniers n'ayant pu être traités et constituant des foyers résiduels de transmission (GUTTUSO, 1962). Les essais de chimioprophylaxie ont été abandonnés car trop coûteux, et apparemment aucun programme de surveillance n'a été mis en place. L'échec est donc plus flagrant encore que dans la zone pilote de Yaoundé puisque l'on n'a même pas tenté d'expérimenter l'efficacité des méthodes de surveillance, la transmission n'ayant pas été arrêtée dans l'ensemble de la zone.

©Soc.pathol.exo

3. *Uganda.*

La zone pilote de Kigézi est située dans une région montagneuse, entre 900 et 1.300 m. d'altitude, les gîtes larvaires des vecteurs étant rares sauf dans les parties les plus basses, en bordure du lac Édouard. Les traitements au DDT, effectués tous les quatre mois dans les zones les moins élevées et tous les six mois à plus haute altitude auraient complètement interrompu la transmission. Les vecteurs n'ont toutefois pas disparu (Zulueta et coll., 1961). La zone pilote n'a pas été étendue pour des raisons financières et l'on cherche seulement à conserver les avantages acquis (Pringle, 1962 *a*).

4. *Discussion des succès.*

Le DDT, pulvérisé à différentes périodicités, permet certainement d'arrêter la transmission du paludisme dans les régions forestières de l'Ouest Africain, ainsi que dans les zones d'altitude d'Afrique Centrale. Les difficultés pratiques sont toutefois importantes, tant pour assurer une couverture insecticide totale que pour exécuter correctement les opérations de surveillance et nous n'avons pas encore d'exemple de succès confirmé sur une longue période. Or, il faut obtenir un succès rapide et complet pour profiter de la prémunition des populations, dont la disparition à plus ou moins brève échéance rendra l'éradication du paludisme de plus en plus difficile à réaliser (Pringle, 1962 *b*).

B. — *Échecs.*

Dans les zones de savanes d'Afrique occidentale et orientale, dans les zones côtières d'Afrique orientale et à Madagascar (Estrade, 1957 ; Wilson, 1960 ; Escudie et coll., 1962 *b* ; Pringle, 1962 ; Lumaret, 1963) la transmission du paludisme n'a pu être interrompue ni par les traitements insecticides, ni par la chimioprophylaxie de masse entreprise avec des rythmes de distribution techniquement réalisables.

Les principales causes d'échec sont la résistance d'*A. gambiae* à la dieldrine, l'efficacité insuffisante du DDT, et parfois de la dieldrine, vis-à-vis d'*A. gambiae*, la résistance de *P. falciparum* à la pyriméthamine et la trop brève protection fournie par les autres antipaludiques utilisables en campagnes de masse. La couverture totale en insecticides comme en antipaludiques est d'ailleurs de plus en plus difficile à réaliser quand les zones traitées s'étendent. Il en va de même des opérations de surveillance dans l'éventualité d'un succès (Gockel, 1962).

Il serait certainement possible d'obtenir de meilleurs résultats en effectuant des pulvérisations d'insecticides plus fréquentes et,

©Soc.pathol.
exo

en rapprochant les distributions d'antipaludiques. Mais les difficultés techniques à surmonter seraient considérables, de nombreuses régions d'Afrique étant inaccessibles pendant la saison des pluies qui est généralement la période de transmission maxima. Aucune méthode satisfaisante n'a encore été proposée pour éliminer le paludisme des populations nomades et des travailleurs migrants. Les dépenses à engager seraient alors très élevées dépassant le plus souvent les ressources budgétaires des États africains.

C. — *Programmes officiels actuels.*

Dès 1957, les membres du comité d'experts du paludisme de l'O. M. S. signalaient que : « en Afrique tropicale il semble prématuré d'envisager l'éradication du paludisme à l'échelle continentale, étant donné qu'aucune vaste zone n'y a encore été débarrassée du paludisme par l'application d'insecticide à action rémanente. La mise au point d'une méthode efficace et économique d'éradication du paludisme en Afrique tropicale est un problème qui n'est pas encore résolu (O. M. S., 1957). Ces observations sont toujours valables (O. M. S., 1963).

Les campagnes d'éradication du paludisme en Afrique et à Madagascar marquent donc un temps d'arrêt. Ce temps d'arrêt, baptisé période de pré-éradication par les membres du 8e Comité d'Experts du Paludisme de l'O. M. S. (O. M. S., 1961), doit permettre simultanément d'améliorer l'infrastructure des Services de Santé Publique, de former des spécialistes compétents en grand nombre et de mettre au point des méthodes de lutte efficaces et, si possible, *économiques*. Ce dernier point est fondamental et conditionne toute reprise des opérations dans les régions où les méthodes actuelles ne permettent pas techniquement, d'obtenir l'arrêt de la transmission (Guttuso, 1962 *a* ; Bernard, 1963).

L'infrastructure sanitaire rurale minima indispensable pour la mise en œuvre d'un programme d'éradication du paludisme a été précisée récemment par Gonzalez (1962). Il est très intéressant de constater que cette infrastructure sanitaire rurale minima est en voie d'implantation depuis 1958 en Côte-d'Ivoire, sous l'égide du Service National des grandes endémies (Rives, 1962), la couverture totale du pays devant être obtenue d'ici 1965. Mais les exigences d'une campagne d'*éradication* du paludisme sont beaucoup plus grandes que celles des campagnes de *contrôle* de la trypanosomiase, de la lèpre, de la variole et des tréponématoses. L'expérience déjà acquise en Côte-d'Ivoire montre clairement que les multiples tâches que Gonzalez veut confier aux postes sanitaires ruraux sont irréalisables

©Soc.pathol.
exo

sans un accroissement massif des moyens en personnel d'exécution et de surveillance. On revient alors au problème presque insoluble actuellement du financement de cette infrastructure.

L'éradication du paludisme en Afrique tropicale et à Madagascar ne semble donc possible que si l'on dispose de méthodes peu coûteuses, faciles à mettre en œuvre, ou si efficaces qu'il ne soit pas nécessaire de traiter complètement et simultanément de vastes zones, ni de mettre en place un lourd et coûteux dispositif de surveillance.

VI. — Recherches en cours et perspectives d'avenir

Les recherches se poursuivent simultanément sur le plan des antipaludiques et sur celui des insecticides, tandis que l'on essaye de déterminer de façon aussi précise que possible les raisons d'échec des campagnes antérieures et de délimiter les problèmes techniques à résoudre et que l'on commence à étudier à nouveau les possibilités de lutte biologique.

A. — *Antipaludiques.*

Les antipaludiques présentent un grand intérêt comme adjuvant des insecticides, mais il paraît peu sage de s'en remettre à eux seuls pour assurer l'éradication du paludisme car leur efficacité dépend de la possibilité d'atteindre et de traiter tous les individus, ce qui est difficilement réalisable.

L'antipaludique idéal devrait avoir une action prolongée, passer dans le lait maternel pour assurer la protection des nourrissons, pouvoir éventuellement se mélanger au sel de cuisine pour faciliter la chimiothérapie de masse, être peu toxique pour l'homme afin de limiter les conséquences des inévitables erreurs de posologie et évidemment être relativement bon marché. La prise par voie orale semble préférable à l'administration par injection, car elle ne requiert ni de matériel coûteux et fragile, ni de personnel bien qualifié.

Un nouvel antipaludique, le CI. 501, est actuellement en cours d'expérimentation sur des volontaires aux États-Unis. Administré par injection, il supprime ou prévient la parasitémie pendant des périodes allant de 5 à plus de 19 mois (Contacos et Coatney, 1963). C'est malheureusement un métabolite retard du chlorguanide auquel de nombreuses souches d'hématozoaires se sont avérées résistantes et il est en outre inefficace contre les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine d'Amérique du Sud et du Sud-Est asiatique (Young et Eyles, 1963). Cela limite considérablement ses possibilités d'emploi.

©Soc.pathol.
exo

B. — *Insecticides.*

La mise au point de nouveaux insecticides fait l'objet de nombreuses recherches coordonnées par l'O. M. S. depuis plusieurs années (O. M. S. 1962 *c*). L'accent est mis actuellement sur les composés organophosphorés et sur les carbamates. Ces deux groupes chimiques sont largement employés en agriculture depuis de nombreuses années, mais les qualités requises par les Services agricoles et par les Services de Santé publique sont très différentes.

Pour les programmes d'éradication du paludisme, on recherche des produits très toxiques pour les moustiques, peu toxiques pour les mammifères, ayant une longue rémanence sur les matériaux usuels de construction et peu coûteux (Bertagna, 1962). Alors que les carbamates sont encore au stade expérimental, les organophosphorés ont fait l'objet de nombreux essais sur le terrain.

Les trois composés organophosphorés les plus prometteurs sont le malathion, le fenthion (= Baytex) et le dichlorvos (= DDVP). Le malathion a malheureusement une faible rémanence bien que Mariani et coll. (1962) lui attribuent une efficacité d'un an sur parois de boue. Le fenthion lui est légèrement supérieur, mais son innocuité pour les habitants des maisons traitées et pour le personnel exécutant les aspersions n'est pas prouvée (Elliott et Barnes, 1961 ; Schoof et coll., 1961 ; Gratz et Carmichael, 1962 ; O. M. S., 1962 ; Smith et Hocking, 1962 ; Hadaway et Barlow, 1962).

Le dichlorvos semble réunir différentes qualités, dont l'innocuité pour l'homme et l'absence d'odeur nauséabonde. Il a la particularité, étant très volatil, de ne pas être pulvérisé sur les parois, mais accroché dans les maisons dans des récipients contenant un ralentisseur d'évaporation qui assure le maintien pendant de longues périodes d'une concentration déterminée de DDVP dans l'air des habitations. Les premiers résultats de l'expérimentation sur le terrain, en Haute-Volta (Quarterman et coll., 1963 ; Funckes et coll., 1963 ; Escudie et Sales, 1963 ; Mathis et coll., 1963) et au Nigéria (Gratz et coll., 1962) sont encourageants, mais il faudrait une grosse amélioration du conditionnement et de la présentation du dichlorvos pour que sa rémanence dépasse trois mois et que son emploi en campagne de masse devienne possible.

Les carbamates n'ont pas dépassé le stade du laboratoire et de la case-piège (Schoof et coll., 1962 ; Smith et Hocking, 1962 *b* ; Hadaway et Barlow, 1962 *a* et *b*). Les performances de certains d'entre eux sont légèrement supérieures à celles des composés organophosphorés et ce groupe fournira probablement les meilleurs substituts du DDT et de la dieldrine (Wright, 1963).

©Soc.pathol.
exo

C. — *Lutte biologique.*

La résistance des moustiques aux insecticides a remis à l'ordre du jour les méthodes de lutte biologique qui avaient été reléguées au second plan par l'utilisation des insecticides synthétiques à action rémanente. L'O. M. S. coordonne actuellement un vaste programme de recherches fondamentales sur les techniques de lutte biologique délibérément orientées vers le futur (Marshall Laird, 1962). Jusqu'ici les expérimentations ont porté sur le contrôle des gites larvaires par des champignons du genre *Coelomomyces* (Muspratt, 1962) et sur des lâchers de mâles stérilisés par irradiation (Morlan et coll., 1962 ; Weidhaas, 1962) ; cette dernière technique s'est révélée très décevante lorsqu'elle a été appliquée sur des moustiques dont la densité dans la nature est généralement très élevée, mais la découverte de chimio-stérilisants agissant par ingestion ou par contact pose le problème sous un nouvel angle (Mouchet et Rageau, 1963). Cependant l'efficacité de ces divers procédés de lutte biologique ne dépasse guère, dans l'immédiat, celle de la lutte antilarvaire traditionnelle et ne semble pas de nature à permettre l'éradication du paludisme dans un avenir prévisible (Wright, 1963).

D. — *Épidémiologie et techniques d'évaluation des résultats.*

Le répit dans l'exécution des campagnes d'éradication du paludisme doit être également utilisé pour mieux déterminer l'endémicité et les caractéristiques de transmission de la maladie dans les différentes zones climatiques et écologiques d'Afrique tropicale et de Madagascar. Il doit permettre également de perfectionner les techniques d'étude des vecteurs et de détection des malades parasités afin de faciliter au maximum l'exécution ultérieure des contrôles entomologiques et parasitologiques des campagnes d'éradication (Gockel, 1962).

Parmi les problèmes épidémiologiques importants à étudier, figurent la longévité exacte de *P. falciparum* dans l'organisme humain et l'importance pratique des porteurs asymptomatiques pour l'infection des anophèles. Il serait également intéressant de rechercher dans quelle mesure les paludismes simiens peuvent infecter les êtres humains et fausser les indices sporozoïtiques des vecteurs traditionnels des paludismes humains. De grands progrès sont encore à faire dans l'étude de l'immunologie du paludisme. Enfin, la découverte de nouveaux *Plasmodium* de rongeurs plus maniables que *P. berghei* faciliterait considérablement les recherches de base sur le paludisme et la mise au point de nouveaux médicaments antipaludiques (Bruce-Chwatt, 1963).

©Soc.pathol.
exo

VII. — Conclusions

Par suite des conditions épidémiologiques africaines et des problèmes qui en résultent, il est difficile d'envisager avec optimisme l'éradication du paludisme en Afrique dans un proche avenir. Les antipaludiques et insecticides disponibles ne permettent d'espérer des succès décisifs que dans des régions très limitées.

L'infrastructure sanitaire est généralement quantitativement et qualitativement beaucoup moins développée que ne le requiert l'O. M. S. pour assurer le soutien, puis la surveillance, d'une campagne d'éradication. Par ailleurs les tâches que l'O. M. S. entend confier aux postes sanitaires ruraux sont démesurées eu égard aux dotations prévues pour ces postes en personnel et en matériel.

L'infrastructure administrative et économique des jeunes États africains est aussi très insuffisante. Le recensement des populations n'est pas terminé et restera longtemps inexact partout où subsiste l'impôt de capitation. Le nomadisme pastoral et un seminomadisme cultural sont très répandus dans les zones sèches, tandis que les migrations de travailleurs sont fréquentes (Bruce-Chwatt, 1963). L'identité, voire la nationalité, des individus est encore loin d'être une donnée stable comme dans la majorité des pays tempérés. Le réseau routier est encore peu dense, beaucoup de voies secondaires étant de viabilité incertaine ou nulle pendant la saison des pluies (Bernard, 1963).

L'absence de barrières naturelles importantes entre les États, comme la perméabilité des frontières, font que tout retard dans le développement de l'infrastructure sanitaire, administrative et économique d'un seul pays entravera l'éradication du paludisme non seulement dans ce pays, mais aussi dans tous les états voisins. L'éradication devra être réalisée sur une base régionale et pour être utiles, les programmes de pré-éradication devront être étroitement coordonnés.

Le coût de l'éradication du paludisme en Afrique tropicale et à Madagascar dépasse actuellement de très loin les possibilités budgétaires de la majorité des États intéressés et des Fonds d'aide et de coopération des pays plus développés, surtout si l'on considère que l'effort consenti durant la phase d'attaque devra en fait se prolonger de longues années pendant les phases de consolidation et d'entretien pour permettre un fonctionnement convenable des opérations de surveillance (O. M. S., 1963).

Bien des difficultés rencontrées actuellement s'amenuiseront avec le développement de l'économie, comme cela a été souligné lors de la Quinzième Assemblée mondiale de la Santé (Kourachov,

©Soc. pathol. exo

in O. M. S., 1962 *d*) mais on peut souhaiter que les progrès techniques permettent d'agir sans attendre ce développement. Si toutefois les recherches actuellement en cours n'aboutissent pas, l'éradication du paludisme, souhaitable dans l'intérêt des États africains comme dans l'intérêt mondial (Guttuso, 1962 *a*), risque d'être sérieusement retardée. On devra alors favoriser les campagnes visant à limiter l'incidence socio-économique du paludisme, en s'inspirant probablement de celle entreprise à Madagascar (Lumaret, 1963 ; Bernard, 1963).

VIII. — Remerciements

Tous nos remerciements vont à M. le Professeur J. Schneider, de la Faculté de Médecine de Paris, à M. le Docteur P. Grenier, de l'Institut Pasteur de Paris et au Médecin Lieutenant-Colonel Y. Barbie pour leurs critiques constructives et leurs commentaires lors de la rédaction de cette mise au point. Ils vont aussi à tous ceux de nos collègues qui nous ont fourni des informations sur la situation actuelle de la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale.

IX. — Résumé

La lutte antipaludique en zones rurales, effectuée à l'aide d'aspersions d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations, a été entreprise depuis 1950 dans de nombreuses zones des pays francophones d'Afrique, ainsi qu'à Madagascar et à La Réunion, soit sous forme de zones-pilotes, soit sous forme de grandes campagnes. Les méthodes employées ont généralement été celles préconisées par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Dans l'ensemble les résultats sont désappointants et les opérations de lutte antipaludiques sont actuellement interrompues dans presque toutes les campagnes et zones-pilotes. Ce que l'on sait des campagnes d'éradication du paludisme entreprises dans les pays anglophones confirme qu'il est très difficile d'arrêter de façon durable la transmission du paludisme en Afrique tropicale.

A l'origine, les aspersions domiciliaires ont été faites avec des poudres mouillables ou des émulsions de DDT, de HCH ou de dieldrine, ces insecticides étant employés isolément ou en mélange. Le HCH et la dieldrine ont dû être abandonnés du fait de l'apparition de populations d'*A. gambiae* résistantes à ces insecticides dans la majeure partie de l'Afrique occidentale. C'est un gros handicap pour les campagnes antipaludiques car la dieldrine avait donné des résultats très prometteurs, étant très toxique pour les anophèles sans avoir d'effet irritant.

©Soc.pathol.
exo

Le DDT, en traitements annuels ou semestriels, a donné de médiocres résultats en zones de savanes, là où le paludisme est holo-endémique ou hyperendémique. Son efficacité semble meilleure dans les régions forestières ou à climat forestier et lorsque le paludisme est seulement hypo-endémique ou méso-endémique. Il semble que l'action insecticide très importante du DDT soit malheureusement contrariée par un net effet irritant qui incite les anophèles à quitter les parois traitées, souvent avant d'avoir absorbé une dose létale d'insecticide. En outre, la rémanence du DDT, satisfaisante sur les parois de boue, semble médiocre sur les parois de paille. L'échec est plus net en savane qu'en forêt, peut être simplement du seul fait que la transmission y est plus intense pendant toute l'année et qu'*A. gambiae* y est moins endophile et anthropophile.

Dans les zones de savanes de l'Ouest africain *A. funestus* ne semble pas plus affecté qu'*A. gambiae* par les traitements au DDT, tandis que dans les autres régions d'Afrique *A. gambiae* semble être le seul anophèle continuant à transmettre le paludisme dans les zones traitées. En Haute-Volta, où ont été effectuées des études très détaillées et très systématiques, le traitement des habitations au DDT a entraîné une diminution de la transmission d'environ 100 fois, ce qui n'est pas suffisant pour obtenir une disparition progressive de la maladie.

Différentes tentatives ont été faites pour compléter l'action des insecticides, voire même pour la remplacer, par des campagnes de chimioprophylaxie collective, permanentes ou réduites à la principale saison de transmission. Ces campagnes ont fait appel à la pyriméthamine, la chloroquine, l'amodiaquine et la primaquine, seules ou en association ; elles n'ont pas permis d'obtenir les résultats escomptés. Le principal hématozoaire, *P. falciparum* est devenu rapidement résistant à la pyriméthamine. Les autres médicaments sont rapidement éliminés par l'organisme humain et devraient être distribués selon un rythme hebdomadaire, ce qui n'est pas économiquement réalisable et se heurte rapidement à la lassitude des populations. Les résultats d'une expérimentation de la méthode de Pinotti ne sont pas très prometteurs.

L'arrêt de la transmission du paludisme semble avoir été obtenu dans les zones expérimentales du Sud-Cameroun, du Centre Libéria et de l'Uganda, mais l'éradication n'a pas été obtenue dans les deux premières. Dans le Sud-Cameroun la couverture insecticide a probablement été trop brève et les activités de surveillance ont manqué d'efficacité. Dans le Centre Libéria la couverture insecticide n'a pas été totale et l'on n'a même pas tenté d'implanter un dispositif de surveillance. En Uganda, la campagne a été limitée par le manque de ressources financières. Au Cameroun, comme au Libéria, la dissé-

©Soc. pathol. exo

mination de la population dans des habitations souvent temporaires situées sur les lieux de culture ou de travail a entravé l'exécution d'une couverture insecticide totale. Or, c'est un phénomène très fréquent en Afrique, auquel s'ajoute le nomadisme traditionnel de certains éléments de la population.

Les obstacles rencontrés dans les pays francophones d'Afrique et à Madagascar semblent exister dans toute l'Afrique tropicale, exception faite, peut-être, des régions d'altitude élevée dont le climat défavorise la transmission du paludisme. L'existence de ces difficultés techniques, jointe à l'insuffisance générale de l'infrastructure des Services de Santé publique, a amené l'O. M. S. à conseiller l'arrêt des campagnes d'éradication du paludisme encore en cours en Afrique tropicale. Cette pause, appelée période de pré-éradication, doit permettre l'amélioration de l'infrastructure médicale et la mise au point de nouvelles techniques de lutte et d'évaluation des résultats.

Les recherches actuelles sont centrées sur la mise au point d'antipaludiques à action prolongée et de nouveaux insecticides rémanents et non irritants. Peu des insecticides récemment découverts semblent susceptibles d'avoir une large utilisation dans les zones rurales d'Afrique du fait de leur faible rémanence sur les parois de boue. Les plus prometteurs semblent être le fenthion, le dichlorvos et certains carbamates quoique leurs performances soient bien inférieures à celles du DDT ou de la dieldrine. Le seul antipaludique récemment mis au point, le CI. 501, présente d'emblée plusieurs défauts majeurs que ne compense pas sa très longue action résiduelle.

Il est également très important de mettre à profit la période de pré-éradication pour améliorer nos connaissances de base sur l'épidémiologie du paludisme africain et perfectionner nos méthodes d'enquête, tant paludologiques qu'entomologiques.

Il ne faut pas oublier enfin que de nombreux facteurs humains et géographiques sont à prendre en considération avant de lancer de nouvelles campagnes d'éradication du paludisme et que la majorité des États africains n'ont pas des revenus suffisants pour supporter les charges de telles campagnes, ce qui ne constitue pas le moindre obstacle à leur réalisation.

Summary

Malaria control and later malaria eradication, have been sponsored in various rural areas of French-speaking african countries as well as in Madagascar and La Réunion since 1950, through residual insecticide house-spraying, in pilot schemes and wider projects.

©Soc.pathol.
exo

Methods used have generally been those supported by the World Health Organisation.

At the Africa scale results are disappointing and malaria eradication pilot schemes and mass campaigns are abandoned almost everywhere, as well in british-speakink than in french-speakink states. It seems very difficult, or nearly impossible, to interrupt malaria transmission on a large country during a long period of time.

At the beginning house-spraying was carried out with wettable powders or emulsions of DDT, BHC and dieldrin, these insecticides being used alone or mixed. Dieldrin and BHC have been abandoned then, after the discovery of dieldrin-resistant populations of *A. gambiae* in many West african countries. This resistance is a serious set-back for malaria control and eradication because dieldrin has given previously very promising results, being a powerful insecticide without any excito-repellent action on vectors.

DDT, sprayed once or two times a year, has given usually poor results in sudanese savannah areas where malaria is holo- or hyperendemic. Its efficacy was far better in areas covered by humid forest, either having an humid climate, or when malaria was only meso- or hypo-endemic. Its very powerful insecticidal properties seem counterbalanced by its excito-repellent properties which allow to many female vectors to escape unharmed from DDT-sprayed premises. Besides, the DDT residual effect, very long on mud walls, is much shorter on thatch surface. The failure of DDT-spraying in malaria control is more easily noticed in savannah areas than in forested ones perhaps only because in savannah malaria endemicity is generally higher during the whole year and *A. gambiae* is less endophilic and anthropophilic than in forested or formerly forested areas.

In the sudanese savannahs of West Africa, *A. funestus* survives as well as *A. gambiae* in DDT-sprayed areas and transmits malaria, whereas in other parts of Africa *A. gambiae* seems to be the only anopheline transmitting malaria in sprayed areas. In Upper-Volta, where have been carried out very intensives surveys, DDT house-spraying has reduced malaria transmission about 100 times, which is not sufficient to get a progressive disappearance of that disease.

Various attemps habe been made to support insecticide spraying, or to replace it, by mass chemiotherapy, either all the year round or during only the main period of malaria transmission. Mass drug distributions have been done with pyrimethamine, chloroquine, amodiaquine and primaquine, separately or associated; they have failed to suppress malaria transmission. The most common *Plasmodium* in tropical Africa, *P. falciparum*, has soon developed pyrimethamine-resistant populations. Other available

©Soc. pathol. exo

drugs have a short-lasting effect and would be distributed at weekly intervals to be efficient, which is not economically possible. Furthermore such frequent drug distributions are very troublesome for the inhabitants. The first known results of Pinotti's method are not very promising.

Malaria transmission is claimed to have been interrupted in pilot schemes of South Cameroons, Central Liberia and Uganda, but eradication was reached neither in Cameroons nor in Liberia. In Southern Cameroons insecticide coverage was suppressed too early, and surveillance activities lacked of efficacy. In Central Liberia total insecticide coverage was officially never achieved and no attemps was made to experiment surveillance activities. In Uganda the project, restricted to highlands, was not extended by lack of funds. In Cameroons as well in Liberia one of the main obstacles to get a total insecticide coverage was the scattering of dwellings and human shelters, often non permanent ones, in cultivation areas or in mining, fishing and hunting zones. That scattering of human settlements is very common in Africa. In many areas the seasonal migrations of inhabitants increase the difficulty of the malaria control.

Difficulties encoutered in french-speaking countries occurs probably in the whole tropical Africa, but perhaps some highlands areas where a cool climate is the main obstacle to malaria transmission and vector survival. The discovery of such setbacks and the deficiencies of Health Services infrastructure have obliged members of the W. H. O. Malaria Expert Committee to promote a stop-over in malaria eradication activities in tropical Africa. That stop-over, called pre-eradication period, must allow to reinforce Health services infrastructure and to develop new techniques for malaria eradication and for appraisal of results.

Research is now focused on the discovery of long-lasting drugs and on the development of residual insecticides without excito-repellent properties. Few of the recently discovered insecticides seem able to be widely used in tropical Africa because they have a short residual efficacy on mud surfaces. The best ones seem to be the fenthion, the dichlorvos and some of the last carbamates under field trials, though their performances be less promising than those of DDT and dieldrin. The only one antimalarial drug recently developed has from the beginning some serious setbacks in despite of its very long-lasting efficacy.

Besides the pre-eradication period must allow time to improve our basic knowledge on african malaria epidemiology, as well as our malariologic and entomologic appraisal procedures. It should be also wise to remember that many human and geographical factors

©Soc.pathol.
exo

are involved in malaria eradication and must be carefully studied before any planning of new malaria eradication programmes.

And last, but not the least, money is lacking. Almost none of the young independant african states has sufficient funds to support a malaria eradication programme until its success.

Office de la Recherche Scientifique et Technique, Outre-Mer, Paris. Laboratoires d'Entomologie médicale : du *Centre Muraz et Mission ORSTOM, auprès de l'OCCGE, Bobo-Dioulasso ; du Centre scientifique et technique de l'ORSTOM (Bondy, Seine) ; de l'Institut de Recherche scientifique de Madagascar (ORSTOM), Tananarive.*

Institut d'Hygiène sociale, Tananarive.

XI. — Bibliographie

Une bibliographie exhaustive du sujet serait extrêmement volumineuse. Nous ne citons donc que les articles et apports récents dont l'étude est indispensable pour établir le bilan des campagnes d'éradication du paludisme dans les pays francophones d'Afrique tropicale et de Madagascar.

Adam (J. P.). — Note faunistique et biologique sur les anophèles de la région de Yaoundé et la transmission du paludisme en zone forestière du Sud-Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 210-220.

Archibald (H. M.). — Le paludisme dans les collectivités du sud-ouest et du nord-ouest de la Nigeria. *WHO/Mal/141*, Genève.

Archibald (H. M.). — The appearance of *P. falciparum* resistant to pyrimethamin in a Northern Nigeria village. *W. Afr. Med. S.*, 1960 *a*, **9**, 21.

Archibald (H. M.). — Essais de chimiothérapie antipaludique de masse dans la Nigeria du Nord. *WHO/Mal/262*, Genève.

Barbie (Y.). — Rapport sur les activités de la Section Paludisme du Centre Muraz. *Rapport final de la 7e Conférence interministérielle de l'O. C. C. G. E., Nouakchott, 15-17 octobre 1962*, 1962, **3**, 1-22. O. C. C. G. E., Bobo-Dioulasso.

Barbie (Y.). — *Rapport sur les prospections paludométriques effectuées dans la région de Soubré-Sassandra (République de Côte-d'Ivoire)*, O. C. C. G. E., Centre Muraz, Bobo-Dioulasso.

Barbie (Y.). — *Rapport sur les enquêtes effectuées dans la région de Dori (République de Haute-Volta), en 1921-1962.* O. C. C. G. E., Centre Muraz, Bobo-Dioulasso.

Bernard (M. P.). — Trois ans de lutte antipaludique à Madagascar (1950-1952). *Bull. Madagascar*, 1954, **96**.

Bernard (P. M.). — Réflexions sur l'éradication du paludisme en Afrique intertropicale. *WHO/Mal/403*, Genève, 1963.

Bertagna (P.). — *Nouveaux insecticides dans les programmes d'éradication du paludisme.* Afro/Mal/9/49, Yaoundé, 1962.

Bruce-Chwatt (L. J.). — Malaria in Nigeria. *Bull. Org. mond. Santé*, 1951, **4**, 301-327.

©Soc.pathol.
exo

BRUCE-CHWATT (L. J.). — *Position actuelle des médicaments antipaludiques.* Afro/Mal/9/53, Yaoundé, 1962 *a.*

BRUCE-CHWATT (L. J.). — A longitudinal survey of natural malaria infection in a group of west african adults. *WHO/Mal/369*, Genève, 1962 *b.*

BRUCE-CHWATT (L. J.). — Present and future trends of research on malaria relating to its eradication. *C. R. VII^e Congr. intern. Méd. trop. Paludisme*, Rio de Janeiro, 1963.

BURGESS (R. W.) et BRAY (R. S.). — The effect of a single dose of primaquine on the gametocytes, gametony and sporogony of *Laverania falcipara*. *Bull. Org. mond. Santé*, 1961, **24**, 451-456.

CAVALIE (P.) et MOUCHET (J.). — Les campagnes expérimentales d'éradication du paludisme dans le nord de la République du Cameroun. Première partie. *Méd. Trop.*, 1961, **21**, 847-870.

CAVALIE (P.) et MOUCHET (J.). — Les campagnes expérimentales d'éradication du paludisme dans le nord de la République du Cameroun. Seconde partie. *Méd. Trop.*, 1962, **22**, 95-118.

CHARLES (L. J.). — Conséquence d'un essai pratique d'auto-administration de pyriméthamine dans une collectivité ghanéenne : apparition d'une résistance chez *P. falciparum*. *WHO/Mal/220*, Genève, 1960.

CHARLES (L. J.). — *Distribution et niveaux d'endémicité du paludisme dans la région africaine.* Afro/Mal/9/50, Yaoundé.

CHASTANG (R.). — Quatre années de lutte antipaludique au Cameroun méridional. *Méd. Trop.*, 1959, **19**, 51-56.

CHAUVET (G.). — *Observations sur la biologie d'*Anopheles gambiae *sur la côte Est de Madagascar.* Service antipaludique de Madagascar, Tananarive.

CHAUVET (G.). — *Mission d'étude entomologique sur les Hauts Plateaux de Madagascar* (avril 1960-juin 1961). Service antipaludique de Madagascar, Tananarive. 1962 *a.*

CHAUVET (G.). — Rémanence du DDT dans les environs de Tananarive. Sensibilité d'*Anopheles gambiae* à cet insecticide. *Méd. Trop.*, 1962 *b*, **22**, 617-624.

CHAUVET (G.). — Notes sur l'irritabilité d'*Anopheles gambiae* au DDT. *Méd. Trop.*, 1963, **23**, 125-138.

CHOUMARA (R.). — *Projets pilotes d'éradication du paludisme (Cameroun).* Afro/Mal/9/26, Yaoundé, 1962 *a.*

CHOUMARA (R.). — *Deux années de surveillance dans le projet pilote du Cameroun sud.* Afro/Mal/9/39, Yaoundé, 1962 *b.*

CHOUMARA (R.). — Note sur *Plasmodium ovale* au Sud-Cameroun. *WHO/Mal/387*, Genève, 1963.

CHOUMARA (R.), HAMON (J.), BAILLY (H.), ADAM (J. P.) et RICOSSE (J. H.). — Le paludisme dans la zone pilote de Bobo-Dioulasso, Haute-Volta. *Cahiers O. R. S. T. O. M.*, Paris, 1959, **1**, 17-123.

CONTACOS (P. G.) et COATNEY (G. R.). — The place of repository drugs in malaria therapy. *C. R. 7^e Congr. intern. Méd. trop. Paludisme*, Rio de Janeiro, 1963.

COZ (J.). — *Mission d'étude entomologique dans le sud-ouest de Madagascar* (décembre 1959-décembre 1960). Service antipaludique de Madagascar, Tananarive.

©Soc.pathol.
exo

DAVIDSON (G.). — Insecticide resistance in *Anopheles gambiae* Giles : a case of simple mendelian inheritance. *Nature* (Lond.), 1956, **178**, 861-863.

DAVIDSON (G.) et HAMON (J.). — A case of dominant dieldrin resistance in *Anopheles gambiae* Giles. *Nature* (Lond.), 1962.

DAVIDSON (G.) et JACKSON (C. E.). — Incipient speciation in *Anopheles gambiae* Giles. *Bull. Org. mond. Santé*, 1962, **27**, 303-305.

DETINOVA (T. S.) et GILLES (M. T.). — Rapport préliminaire sur la possibilité de déterminer l'âge physiologique chez *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus*. *WHO/Malc 379*, Genève, 1963.

DODGE (J. S.). — *La campagne antipaludique du Nigeria septentrional et ses rapports avec le programme de pré-éradication*. Afro/Mal/9/9, Yaoundé, 1962.

ELLIOTT (R.). — Effet de la fumée sur les dépôts d'insecticides. *WHO/Mal/130*, Genève, 1945.

ELLIOTT (R.) et BARNES (J. M.). — Les insecticides organophosphorés dans la lutte contre le paludisme au Nigeria. *WHO/Insecticides/125*, Genève, 1961.

ESCUDIE (A.) et ABONNENC (E.). — Sur le comportement de quelques anophèles de la région de Thiès (Sénégal) en zones traitées par les insecticides à effet rémanent. *Méd. Trop.*, 1958, **18**, 286-303.

ESCUDIE (A.) et HAMON (J.). — Le paludisme en Afrique occidentale d'expression française. *Méd. Trop.*, 1961, **21**, 661-687.

ESCUDIE (A.), HAMON (J.) et GODIN (J.). — Le paludisme et l'importance de sa transmission dans la région de Man, République de Côte-d'Ivoire. *Riv. Malariol.*, 1962 *a*, **41**, 3-22.

ESCUDIE (A.), HAMON (J.), RICOSSE (J. H.) et CHARTOL (A.). — Résultats de deux années de chimioprophylaxie antipaludique en milieu rural africain dans la zone pilote de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta). *Méd. Trop.*, 1961, **21**, 689-728.

ESCUDIE (A.), HAMON (J.) et SCHNEIDER (J.). — Résultats d'une chimioprophylaxie antipaludique de masse par l'association amino-4-quinoléine/amino-8-quinoléine en milieu rural africain de la région de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta). Étude comparée en zone traitée au DDT et hors de cette zone. *Méd. Trop.*, 1962 *b*, **22**, 269-288.

ESCUDIE (A.) et SALES (P.). — Initial field studies in the Republic of Upper Volta with DDVP residual fumigant as a potential malaria eradication technique. Part IV. Malariological evaluation. *Bull. Org. mond. Santé (sous presse)*.

ESTRADE (F.). — *Bilan de dix années de lutte antipalustre à Madagascar. Problèmes actuels*. Congrès du P. I. O. S. A., Tananarive, 1957.

FUNCKES (A. J.), MILLER (S.) et HAYES (W. J.). — Initial field studies in Upper Volta with DDVP residual fumigant as a malaria eradication technique. Part. III. Toxilogical evaluation. *Bull. Org. mond. Santé (sous presse)*.

GILLIES (M. T.). — Biology of malaria vectors. *Annual report of the East African Institude of Malaria and vector-borne diseases, July 1961-June 1962*, 4-9, East African common Services Organisation, 1962.

GOCKEL (C. W.). — Principes fondamentaux utilisés dans l'évaluation des programmes d'éradication du paludisme et pouvant s'appliquer à d'autres campagnes de masse. *WHO/Mal/366*, Genève, 1963.

©Soc.pathol.
exo

GONZALES (C. L.). — Conditions minimum requises des services ruraux de santé publique pour assurer le soutien d'un programme d'éradication du paludisme. *WHO/Mal/351*, Genève, 1962.

GRATZ (N. G.), BRACHA (P.) et CARMICHAEL (A. G.). — A village scale trial with a residual fumigant insecticide-dichlorvos (DDVP) in Southern Nigeria. *WHO/Vector control/11*, Genève, 1962.

GRATZ (N. G.) et CARMICHAEL (A.), 1962. — Étude de l'effet rémanent des pulvérisations de fenthion (Baytex) dans un village du Nigeria. *WHO/Vector control/4*, Genève, 1962.

GRJEBINE (A.). — Aperçu sommaire du peuplement anophélien de Madagascar. *Bull. Org. mond. Santé*, 1956, **15**, 593-611.

GRUCHET (H.). — *Mission d'étude entomologique dans la région de Miandrivazo (versant ouest)* (décembre 1959-décembre 1960). Service antipaludique de Madagascar, Tananarive, 1961.

GUTTUSO (C.). — *Résumé des récents développements dans les activités antipaludiques en Afrique*. Afro/Mal/9/4, Yaoundé, 1962 *a*.

GUTTUSO (C.). — *Le projet antipaludique de Kpain (Liberia)*. Afro/Mal/9/43, Yaoundé, 1962 *b*.

HADAWAY (A. B.) et BARLOW (F.). — The toxicity of some carbamates to adult mosquitoes. *WHO/Insecticides/138*, Genève, 1962 *a*.

HADAWAY (A. B.) et BARLOW (F.). — Action rémanente de deux composés organophosphorés, le malathion et le baytex et d'un carbamate, l'UC 10.854, sur les surfaces de terre sèche. *WHO/Insecticides/139*, Genève, 1962 *b*.

HAMON (J.). — Étude de l'âge physiologique des femelles d'anophèles dans les zones traitées au DDT et non traitées, de la région de Bobo-Dioulasso, Haute-Volta. *Bull. Org. mond. Santé*, 1963, **28**, 83-109.

HAMON (J.), ADAM (J. P.) et GRJEBINE (A.). — Observations sur la répartition et le comportement des anophèles d'Afrique équatoriale française, du Cameroun et d'Afrique occidentale. *Bull. Org. mond. Santé*, 1956, **15**, 549-591.

HAMON (J.) et COZ (J.). — *Biologie des espèces vectrices et leur importance dans la transmission du paludisme*. Afro/Mal/9/32, Yaoundé, 1962.

HAMON (J.), DEDEWANOU (B.) et EYRAUD (M.). — Études entomologiques sur la transmission du paludisme humain dans une zone forestière africaine, la région de Man, République de Côte-d'Ivoire. *Bull. I. F. A. N.*, 1962 *a*, **24** (A), 854-879.

HAMON (J.) et DUFOUR (G.). — La lutte antipaludique à la Réunion. *Bull. Org. mond. Santé*, 1954, **11**, 525-556.

HAMON (J.) et EYRAUD (M.). — Étude des facteurs physiologiques conditionnant chez les anophèles, l'irritabilité au DDT. *Riv. Malariol.*, 1961, **40**, 219-242.

HAMON (J.) et GARRETT-JONES (C.). — La résistance aux insecticides chez des vecteurs majeurs du paludisme et son importance opérationnelle. *Bull. Org. mond. Santé*, 1963, **28**, 1-24.

HAMON (J.) et MOUCHET (J.). — La résistance aux insecticides chez les insectes d'importance médicale. Méthodes d'étude et situation en Afrique au sud du Sahara. *Méd. Trop.*, 1961 *a*, **21**, 565-596.

HAMON (J.) et MOUCHET (J.). — Les vecteurs secondaires du paludisme humain en Afrique. *Méd. Trop.*, 1961 *b*, **21**, 643-660.

HAMON (J.), SALES (S.), COZ (J.), EYRAUD (M.) et ACCROMBESSI (R.). — *Études entomologiques sur la transmission du paludisme humain*

©Soc.pathol.
exo

dans une zone de forêt humide dense, la région de Sassandra, République de Côte-d'Ivoire. O. C. C. G. E., Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Ent/70, 1963 *a*.

HAMON (J.), SALES (S.) et EYRAUD (M.). — *La zone pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso. Études entomologiques.* Afro/Mal/9/34, Yaoundé, 1962 *b*.

HAMON (J.), SALES (S.) et EYRAUD (M.). — Étude biologique de la rémanence du DDT dans les habitations de la région de Bobo-Dioulasso. *Riv. Malariol.*, 1963, **42**, 1-54.

HAMON (J.), SALES (S.), OUEDRAOGO (C. S.) et COZ (J.). — *Études entomologiques sur la transmission du paludisme humain dans une zone de steppe boisée, la région de Dori, République de Haute-Volta.* O. C. C. G. E., Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Ent/75.

HOCKING (K. S.), ARMSTRONG (J. A.) et DOWNING (F. S.). — Gamma BHC/Cereclor, a new, long-acting lindane formulation for malaria control. *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **22**, 757.

KENNEDY (J. S.). — The excitant and repellent effect on mosquitoes of sublethal contacts with DDT. *Bull. ent. Res.*, 1947, **37**, 593-607.

KURLOW (F.). — Field experiments on the behaviour of malaria vectors in an unsprayed hut and in a hut sprayed with DDT in Northern Nigeria. *Bull. Org. mond. Santé*, 1962, **26**, 93-102.

LACAN (A.). — Indices gamétocytiques et gamétocytométriques dans la transmission et la prémunition du paludisme. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958 *a*, **51**, 225-231.

LACAN (A.). — Les anophèles de l'Afrique équatoriale française et leur répartition. *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1958 *b*, **33**, 150-170.

LACAN (A.). — Le *Plasmodium ovale* dans les territoires africains d'expression française. *WHO/Mal/363*, Genève, 1962.

LACAN (A.) et MICHEL (R.). — *Le secteur antipaludique de Thiès dans la République du Sénégal.* Afro/Mal/9/40, Yaoundé, 1962.

LACAN (A.) et PEEL (E.). — *Plasmodium ovale* Stephens 1922 en Afrique équatoriale française. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **48** 242-269.

LANGUILLON (J.). — Carte épidémiologique du paludisme au Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, **50**, 585-600.

LANGUILLON (J.), MOUCHET (J.) et RIVOLA (E.). — Contribution à l'étude de *P. ovale* (Stephens, 1922) dans les territoires français d'Afrique. Sa relative fréquence au Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, **48**, 819-823.

LANGUILLON (J.), MOUCHET (J.), RIVOLA (E.) et RATEAU (J.). — Contribution à l'étude de l'épidémiologie du paludisme dans la région forestière du Cameroun. *Méd. Trop.*, 1956, **16**, 347-379.

LIVADAS (G.), MOUCHET (J.), GARIOU (J.) et CHASTANG (R.). — Peut-on envisager l'éradication du paludisme dans la région forestière du Sud-Cameroun ? *Riv. Malariol.*, 1958, **37**, 229-256.

LUMARET (R.). — *Résultats et enseignements tirés de 12 années de lutte contre le paludisme à Madagascar.* Conférence des Nations Unies sur l'application de la science et de la technique dans l'intérêt des régions peu développées. Genève, 1963.

MACDONALD (G.). — Epidemiological basis of malaria control. *Bull. Org. mond. Santé*, 1956, **15**, 613-626.

MARSHALL LAIRD. — Les champignons *Coelomomyces* importants parasites du moustique. *WHO/EBL/1*, Genève, 1962.

MARIANI (M.), ODDO (F.) et MACRI (D.). — Attivita residua di insectticidi organo-fosforici verse gli anofelini. *Riv. Malariol.*, 1962, **41**, 1-9.

©Soc. pathol. exo

MATHIS (W.), ST-CLOUD (A.), EYRAUD (M.), MILLER (S.) et HAMON (J.). — Initial field studies in Upper Volta with DDVP residual fumigant as a malaria eradication technique. Part II. Entomological evaluation. *Bull. Org. mond. Santé (sous presse).*

MERLE (F.) et MAILLOT (L.). — Campagnes de désinsectisation contre le paludisme à Brazzaville. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, **48**, 242-269.

METSELAAR (D.) et VAN THIEL (P. H.). — Classification of malaria. *Trop. Geogr. Med.*, 1959, **11**, 157-161.

MEYUS (H.), LIPS (M.) et CAUBERGH (H.). — L'état actuel du problème du paludisme d'altitude au Ruanda-Urundi. *Ann. Soc. Belge Méd. trop.*, 1962, **42**, 771-782.

MORLAN (H. B.), MCCRAY (E. M.) et KILPATRICK (J. W.). — Field tests with sexually sterile males for control of *Aedes aegypti*. *Mosquito news*, 1962, **22**, 295-300.

MOUCHET (J.) et CAVALIE (P.). — L'irritabilité au DDT d'*Anopheles gambiae* et d'*A. funestus* dans le Nord-Cameroun. *Riv. Malariol.*, 1961, **40**, 191-218.

MOUCHET (J.) et GARIOU (J.). — Anophélisme et paludisme en pays Bamiléké. *Recherches et Études camerounaises*, 1960, **1**, 92-114.

MOUCHET (J.) et GARIOU (J.). — *Anopheles moucheti* au Cameroun. *Méd. Trop.*, 1963, **23** *(sous presse).*

MOUCHET (J.) et HAMON (J.). — *Échecs des campagnes d'éradication du paludisme dus au comportement des vecteurs.* Afro/Mal/9/31, Yaoundé, 1962.

MOUCHET (J.) et RAGEAU (J.). — La stérilisation sexuelle et l'auto-destruction de l'espèce dans la lutte contre les vecteurs. *Maroc médical*, 1963, **42**, 474-487.

MUIRHEAD-THOMSON (R. C.). — The significance of irritability, behaviouristic avoidance and allied phenomena, in malaria eradication. *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **22**, 721-734.

MUSPRATT (J.). — Destruction of the larvae of *Anopheles gambiae* Giles by a *Coelomomyces* fungus. *WHO/EBL/2*, Genève, 1962.

O. M. S. — Conférence du paludisme en Afrique équatoriale. *Org. mond. Santé, Sér. Rapp. techn.*, 1951, **38**, 52.

O. M. S. — Comité d'experts du paludisme. Sixième rapport. *Org. mond. Santé, Sér. Rapp. techn.*, 1957, **123**, 8.

O. M. S. — Comité d'experts du paludisme. Huitième rapport. *Org. mond. Santé, Sér. rapp. techn.*, 1961, **205**, 40-49.

O. M. S. — L'éradication du paludisme en 1961. *Chronique O. M. S.*, 1962 *a*, **16**, 364-375.

O. M. S. — La toxicité des pesticides pour l'homme. Douzième rapport du Comité d'experts des insecticides. *Org. mond. Santé, Sér. rapp. techn.*, 1962 *b*, **227**.

O. M. S. — Troisième conférence africaine du paludisme, Yaoundé, 3-13 juillet 1962. *WHO/Mal/376*, Genève, 1963.

O. M. S. — *Évaluation et expérimentation de nouveaux insecticides.* Afro/Mal/9/16, Yaoundé.

O. M. S. — Quinzième Assemblée mondiale de la Santé. *Chronique O. M. S.*, 1962 *d*, **16**, 264.

OVAZZA (M.) et NERI (P.). — Vecteurs du paludisme en altitude (Région d'Addis-Abéba, Éthiopie). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, **48**, 679-686.

PAJOT (F. X.) et BAILLY-CHOUMARA (H.). — Évaluation de la situation entomologique dans la zone sous surveillance du projet pilote

©Soc. pathol. exo

d'éradication du paludisme de Yaoundé (Cameroun). *WHO/Mal/373*, Genève, 1963.

Pringle (G.). — Human malaria. *Annuel report of the East African Institute of Malaria and vector-borne diseases* (July 1961-June 1962), 1962 *a*, 9-17. East African common Services Organisation.

Pringle (G.). — L'immunité paludéenne dans les opérations d'éradication, étudiée au point de vue particulier des zones hyperendémiques de l'Afrique orientale. *WHO/Mal/365*, Genève, 1962 *b*.

Quaterman (K. D.), Lotte (M.) et Schoof (H. F.). — Initia field studies in Upper Volta with DDVP residual fumigant as a malaria eradication technique. Part. I. General considerations. *Bull. Org. mon. Santé (sous presse)*.

Rickenbach (A.), Chartol (A.), Escudie (A.) et Ricosse (J.). — Le DDT et sa rémanence dans la zone-pilote de Bobo-Dioulasso. *Méd. Trop.*, 1960, **20**, 699-721.

Ricosse (J.), Bailly-Choumara (H.), Adam (J. P.) et Hamon (J.). — Résultats d'une expérimentation de chimioprophylaxie par la pyriméthamine dans la zone-pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 516-535.

Rives (M.). — *Une unité fonctionnelle nouvelle du Service des Grandes Endémies de Côte-d'Ivoire. La zone « D. T. P. » (Dépistage, traitement, propagande)*. Ministère de la Santé Publique et de la Population, Abidjan, 1962.

Rouze (M.). — Un nouvel antipaludéen. *Diagrammes*, 1963, **72**, 77-78.

Schneider (J.), Escudie (A.), Ouedraogo (A.) et Sales (P.). — Chimioprophylaxie du paludisme par distributions hebdomadaires de chloroquine ou d'une association chloriquine-primaquine-pyriméthamine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 280-290.

Schneider (J.), Languillon (J.) et Delas (A.). — Association chloroquine-pyriméthamine dans la chimioprophylaxie du paludisme. Résultats après 22 mois de traitement. 2e note. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 316-319.

Schoof (H. F.), Mathis (W.) et Austin (J. R.). — Field tests on the residual effectiveness of deposits of malathion and Bayer 29.493 against resistant *Anopheles albimanus* in El Salvador. *Org. mond. Santé*, 1961, **24**, 475-487.

Schoof (H. F.), MacMillan (H. L.) et Mathis (W.). — The effectiveness of four carbamates insecticides as residual deposits against *Anopheles quadrimaculatus*. *Mosquito News*, 1962, **22**, 264-267.

Smith (A.) et Hocking (K. S.). — Assessment of the residual toxicity to *Anopheles gambiae* of the organophosphorus insecticides malathion and Baytex. *Bull. Org. mond. Santé*, 1962 *a*, **27**, 231-238.

Smith (A.) et Hocking (K. S.). — Assessment of the residual toxicity to *Anopheles gambiae* of the insecticide 3-isopropylphenyl-N-carbamate. *WHO/Insecticides/140*, Genève, 1962 *b*.

Toumanoff (C.). — Étude sur l'anophélisme et le paludisme dans la région du Rio Nunez (Basse-Guinée). *Méd. Trop.*, 1959, **19**, 294-311.

Van der Kaay (H. J.) et Najera (J. A.). — *Projet de recherche sur le sel médicamenteux de Pinotti. Ghana 18*. Afro/Mal/9/22, Yaoundé, 1962.

Vincke (I. H.). — Note sur la biologie des anophèles d'Elisabethville et des environs. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1946, **26**, 385-481.

Weidhaas (D. E.). — Chemical sterilization of mosquitoes ? *Nature* (Lond.), 1962, **195**, 786.

©Soc. pathol. exo

WILSON (D. BAGSTER). — *Report on the Pare-Taveta malaria sohome, 1954-1959*. East. Africa High Commission, Dar-es-Salam, 1960.
WRIGHT (J. W.). — Current and developing countermeasures for resistance. *C. R. 7e Congr. intern. Méd. trop. Paludisme*, Rio de Janeiro.
YOUNG (M. D.) et EYLES (D. E.). — The detection and definition of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *C. R. 7e Congr. intern. Méd. trop. Paludisme*, Rio de Janeiro.
ZULUETA (J. DE), KAFUKO (G. W.), CULLEN (J. R.) et PEDERSEN (C. M.). — The results of the first year of a malaria eradication pilot project in Northern Kigezi (Uganda). *E. Afr. med. J.*, 1961, **38**, 1-26.

Discussion.

M. L. R. MONTEL. — A mon avis le mot « éradication » est trop absolu, surtout quand il s'applique à un échec.

Dans l'état actuel de nos connaissances le terme plus modeste « lutte contre le paludisme » me paraît plus conforme aux faits acquis.

ÉTUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE, ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAPHIQUE DE LA TRYPANOSOMIASE EXPÉRIMENTALE CHEZ *ERYTHROCEBUS PATAS*

Par H. COLLOMB, J. BERT, P. MATTERN et P. HOCQUET (*)
Avec la collaboration technique de J. MARTIN et D. LOBEZ

L'étude expérimentale de la trypanosomiase, avec des techniques nouvelles, peut contribuer à éclairer de nombreux points qui restent encore obscurs dans la compréhension de cette maladie : évolution, pathogénie, histopathologie, immunologie, épidémiologie.

Une des conditions nécessaires était de provoquer chez l'animal une affection de longue durée comparable à la maladie humaine. Une autre condition était de choisir un animal réceptif dont l'organisation neurophysiologique et le comportement pouvaient prêter à d'utiles comparaisons avec ce qui est observé chez l'homme.

L'inoculation de diverses souches de *Trypanosoma gambiense* à *Erythrocebus patas* remplit de façon assez satisfaisante ces deux conditions.

Les premiers résultats rapportés dans ce travail ne sont qu'une étude préliminaire qui indique surtout des directions de recherche.

(*) Séance du 13 novembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

I. — Matériel et méthodes

A) *Six singes Erythrocebus patas* ont été inoculés (cinq femelles âgées de 3 à 4 ans et un adulte mâle) : la voie d'inoculation et la souche utilisée ont été différentes et seront précisées pour chaque cas.

B) *Les souches de Trypanosoma gambiense utilisées sont :*

1° d'une part une souche entretenue au laboratoire de la Faculté de Médecine de Dakar depuis 1955, sur *Crycetomys gambianus* (rat de Gambie), dite souche G. Rouge. Il s'agit d'une souche hypervirulente, tuant le rat de Gambie en 4 jours ;

2° d'autre part, une souche naturelle qui est, en réalité double. Il s'agit de trypanosomes isolés chez un couple européen qui s'est infesté le même jour, au même endroit, au cours d'une partie de chasse dans la région de Yène-sur-mer, à 30 km. de Dakar : souche Yène H. et souche Yène F.

a) Le mari (souche Yène H.), présentait une maladie apparemment plus grave : important trypanome d'inoculation, nombreux trypanides, réaction méningée avec 40 éléments ; mais la parasitémie était relativement faible : un trypanosome pour dix champs microscopiques.

b) La femme (souche Yène F.) avait une maladie cliniquement inapparente, mais présentait par contre une parasitémie importante : 5 trypanosomes par champ microscopique.

C) *L'observation* a porté sur le contrôle parasitologique, l'évolution clinique et électroencéphalographique, l'évolution biologique et immunologique. Chaque animal était vérifié par les mêmes techniques d'examen, plusieurs fois, avant inoculation.

1° *Les contrôles parasitologiques* ont porté sur l'examen du sang (examen direct et après coloration) et du liquide céphalo-rachidien (examen direct entre lame et lamelle et numération des éléments à la cellule de Nageotte). Les ponctions lombaires ont été faites sous anesthésie à l'éther à cause des difficultés de contention. Il est alors possible de recueillir du liquide céphalo-rachidien (L. C. R.) sans trace de sang. L'albuminorachie n'a pas été étudiée ; la petite quantité de L. C. R. prélevé était réservée à l'analyse immuno-électrophorétique. Les contrôles ont été effectués chaque semaine avec le même observateur et le même microscope.

2° *L'examen clinique et électro-encéphalographique* a été fait par le même observateur avant inoculation et pendant toute la durée de l'évolution.

©Soc. pathol. exo

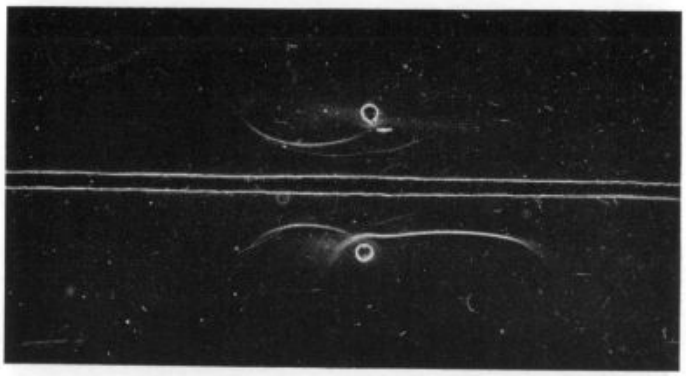


Fig. 1. — Analyse immuno-électrophorétique révélée par l'immun-sérum de cheval anti-β_2M humain. *En haut* : sérum témoin (mélange de 7 sérums normaux d'*Erythrocebus patas*). *En bas* : sérum du singe EP. F. 49, 3 semaines après l'inoculation (taux β_2M ++++).

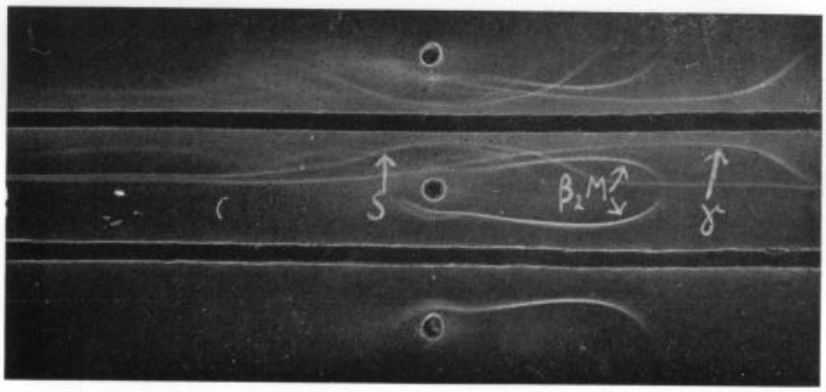


Fig. 2. — Analyse immuno-électrophorétique d'un L. C.-R. (concentré par lyophilisation) de singe trypanosomé. Rigole supérieure ; immun-sérum de chèvre anti-sérum d'*Erythrocebus patas*. Rigole inférieure : sérum de cheval anti-β_2M humaine. Gamma : gamma-globuline. Sigma : sidérophiline. Noter la continuité des deux traits de précipitation de la β_2M. Cet examen concerne le singe EP. M. 69, quelques jours avant son décès (taux de β_2M dans le L. C.-R. : ++++).

©Soc.pathol.
exo

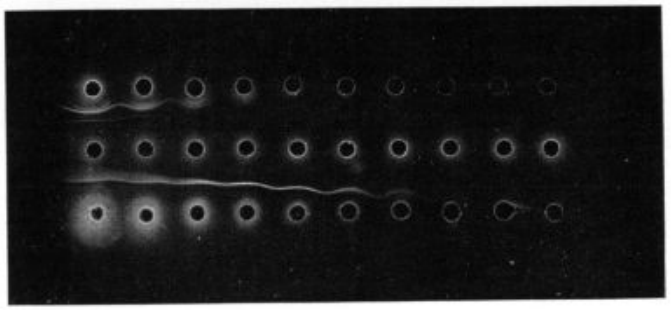


Fig. 3. — Dosage de la β_2M par précipitation immunologique dans un gel de gélose.

Rangée supérieure : sérum témoin dilué en progression géométrique de raison 2.
Rangée inférieure : sérum d'animal trypanosomé dilué dans les mêmes conditions.
Rangée moyenne : quantités constantes de sérum de cheval anti-β_2M humaine.
Le système de précipitation de β_2M et anticorps correspondants se détache nettement des systèmes annexes de précipitation (en particulier du système alpha-2-macroglobuline, visible surtout chez les sérums ou dilutions de sérums peu riches en β_2M, comme l'est, par exemple, le sérum témoin). Cette technique approximative de dosage par comparaison permet de conclure, dans le cas présent, à β_2-macroglobulinémie au moins 16 fois supérieure à celle du sérum témoin.

©Soc. pathol. exo

Les singes sont placés dans des cages d'observation plusieurs jours avant l'inoculation et leur comportement habituel, dans de telles conditions, précisé.

a) L'observation clinique est quotidienne ; elle vise surtout les modifications du comportement, l'altération de l'état général, la recherche d'adénopathies et de lésions cutanées.

b) L'examen électro-encéphalographique comporte un enregistrement hebdomadaire avec un appareil Alvar à huit plumes. Les huit électrodes (fines aiguilles d'acier inoxydable) sont implantées perpendiculairement dans la table externe de l'os. Elles sont disposées en deux lignes antéro-postérieures, à 1 cm. en dehors de la ligne médiane (4 électrodes de chaque côté). Pendant toute la durée de l'enregistrement les paupières sont maintenues closes par un tampon de coton.

3° *Le sérum et le liquide céphalo-rachidien* des animaux furent soumis à *l'analyse immuno-électrophorétique* (A. I. E.) surtout dans le but de rechercher la présence et de déterminer le taux de deux globulines : la β-2-macroglobuline (β_2M) et la céruloplasmine. Ces deux globulines n'existent pas normalement dans le L. C. R. d'*Erythrocebus patas*, de même qu'elles n'existent pas dans le L. C. R. normal de l'homme.

La technique d'A. I. E. est la micro-méthode de Scheidegger (7). Qu'il s'agisse de sérum ou de L. C. R., des quantités équivalentes de protéines, de l'ordre de 80 µg. furent soumises à l'A. I. E. La révélation immunologique a été opérée avec un immun-sérum de cheval anti-sérum humain normal de l'Institut Pasteur (mélange à parties égales des immun-sérums n° 13459 et n° 13482) et avec un immun-sérum de cheval anti-β_2M humaine (*) (fig. 1); par la suite fut utilisé un immun-sérum de chèvre anti-sérum d'*Erythrocebus*, fabriqué par nos soins, et qui donna des traits de précipitation plus sensibles.

En ce qui concerne plus particulièrement la mise en évidence de la β_2M dans le L. C. R., la révélation immunologique est opérée simultanément et sur une même lame avec l'immun-sérum anti-sérum humain normal (ou l'immun-sérum anti-sérum d'*Erythrocebus patas*) et l'immun-sérum anti-β_2M humain, grâce à un système de doubles rigoles pour le dépôt des deux immun-sérums (fig. 2). Cette façon de procéder donne une grande sécurité : les deux arcs de précipitation de la β_2M, résultant de l'action des deux immun-sérums, doivent être en continuité.

(*) L'immun-sérum anti-β_2M provient de la maison Behring-Werke, Marburg-Lahn, République Fédérale Allemande.

©Soc.pathol.
exo

La céruloplasmine a été caractérisée selon la technique préconisée par URIEL (8). Cette technique est basée sur le pouvoir que possède cette alpha-2-globuline d'oxyder certains composés phénoliques, parmi lesquels la *p*-phénylinediamine ; cette oxydation aboutit à un composé quinonique insoluble dans l'eau et fortement coloré en brun foncé.

En ce qui concerne les L. C. R., leur concentration préalable a été réalisée par lyophilisation, précédée d'une dialyse convenable contre des tampons hypotoniques.

Enfin, aussi bien la β_2M que la céruloplasmine ont été dosées immunologiquement dans le sérum et dans le L. C. R. par rapport à un mélange témoin de 7 sérums normaux d'*Erythrocebus patas*. Ces dosages furent pratiqués sur gel de gélose. A cet effet une rangée de trous de 1 mm. 5 de diamètre est creusée dans un gel de 1 mm. 3 d'épaisseur. Chaque trou reçoit environ 2 µl. de sérum ou de L. C. R. purs, ou de dilution de ceux-ci en progression géométrique de raison 2. Une deuxième rangée de trous identiques, parallèle à la première à une distance de 5 mm., reçoit des quantités constantes de 2 µl., soit d'immun-sérum anti-sérum humain normal ou mieux d'immun-sérum anti-sérum d'*Erythrocebus patas* (pour le dosage de la céruloplasmine), soit d'immun-sérum anti-β_2M humaine (pour le dosage de la β_2M) (fig. 3).

La notation quantitative suivante, approximative, mais néanmoins assez évocatrice, a été adoptée :

a) β_2M du sérum :

\+ : taux environ 2 fois supérieur à la normale ;
++ : » 4 » » ;
+++ : » 8 » » ;
++++ : » 16 » » ;

b) β_2M du L. C. R. :

\+ : taux au moins égal à celui d'un sérum + ;
++ : » » ++ ;
+++ : » » +++ ;
++++ : » » ++++ ;

c) Céruloplasmine du L. C. R. :

\+ : taux environ 2 fois inférieur au taux sérique normal ;
++ : » égal au taux sérique normal ;
+++ : » 2 fois supérieur au taux sérique normal ;
++++ : » 4 » » .

©Soc.pathol.
exo

II. — Résultats

Les résultats de chaque cas, définis par l'animal (sexe numéro) et par la souche (G. Rouge ou Yène F., M.) seront sommairement rapportés.

A) *Souche laboratoire (G. Rouge)*

Deux *E. patas* ont été inoculés (F. 72 et M. 69).

1° *EP. F. 72 :* jeune adulte de sexe féminin, inoculé le 4-1-1963, par voie intra-péritonéale avec 0 ml. 5 de sang citraté à 3 0/0, contenant 30 trypanosomes par champ.

a) *Parasites :* le sang est positif à partir du 15-1-1963 (11 jours après l'inoculation) et reste positif à tous les contrôles, jusqu'au 2-2-1963, date de la mort au cours d'une anesthésie au nembutal (dose habituelle toujours bien supportée par les autres patas).

Le liquide céphalo-rachidien n'a pu être examiné : la technique de prélèvement n'était pas encore au point.

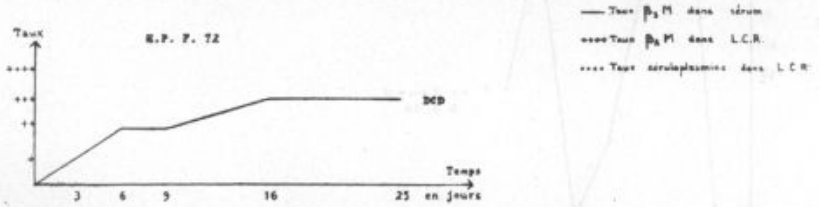


Fig. 4, *c*. — *Lecture des graphiques.*

Taux des β-2-M dans le sérum ————————.
Taux des β-2-M dans le L. C. R. +++++++++++.
Taux de céruloplasmine – – – – – – – – – –.
Le temps est indiqué soit en jours (EP. F. 72), soit en semaines (EP. F. 49, EP. F. 50, EP. F. 24, EP. F. 115 et EP. M. 69).
Le temps zéro = moment de l'inoculation.

b) *Clinique-E. E. G. :* évolution progressive jusqu'à la mort, sans phase d'amélioration ; les modifications du comportement apparaissent 5 jours après l'inoculation, l'état général s'altère 20 jours après ; le 30, on note une hypersomnie. La mort peut être considérée comme l'aboutissement naturel de la maladie ; l'anesthésie n'a raccourci que de quelques jours l'évolution.

L'électro-encéphalogramme (E. E. G.) n'est pas modifié jusqu'au 18-1, date à laquelle apparaissent des bouffées d'ondes lentes. Le 30-1-1963, il existe de très importantes anomalies lentes diffuses ; le 2-2-1963, le tracé est de même type avec, en plus, des décharges de pointes-ondes bisynchrones.

c) *Immunologie* (fig. 4, *c*) : le taux sérique de la β_2M s'élève nettement dès le 3e jour après l'inoculation, pour atteindre un plafond de +++ à partir du 16e jour.

Le liquide céphalo-rachidien n'a pas été étudié.

©Soc.pathol.
exo

2° *EP. M. 69 :* adulte de sexe masculin, inoculé le 8-5-1963, par voie intra-péritonéale, avec 2 ml. de sang sur Wintrobe, contenant 80 trypanosomes par champ.

a) *Parasites :* le sang est positif le 15-5-1963 (7 jours après l'inoculation) et reste positif à tous les contrôles ultérieurs jusqu'à la mort de l'animal, sacrifié le 3-7-1963 dans un état pré-agonique.

Le liquide céphalo-rachidien est trouvé positif une seule fois, le 12-6-1963 ; les modifications cytologiques sont rapportées dans le graphique ci-joint (fig. 5, *a*).

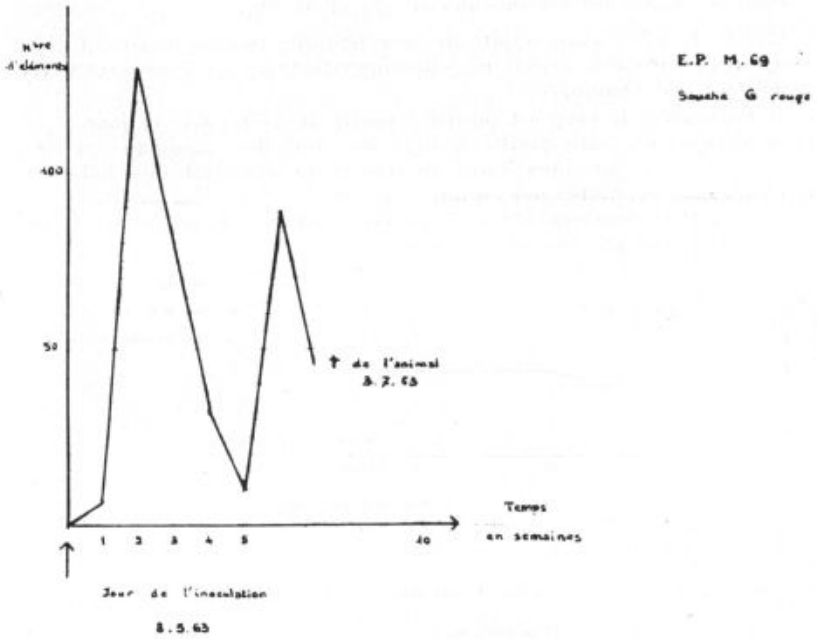


Fig. 5, *a*.

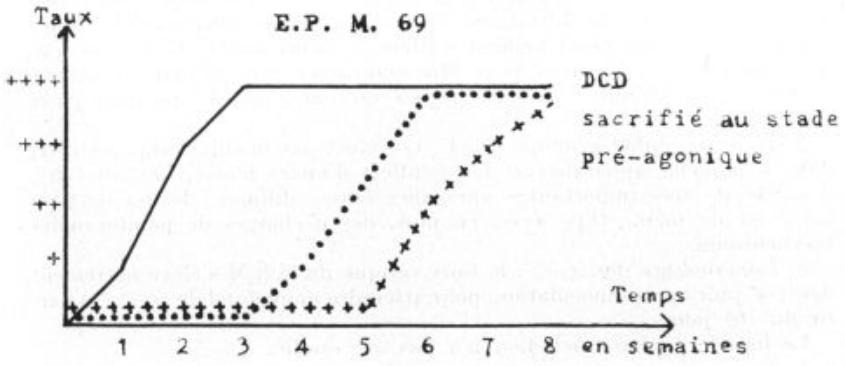


Fig. 5, *c*.

©Soc.pathol.
exo

b) *Clinique-E. E. G. :* les troubles du comportement apparaissent très rapidement, puis l'atteinte de l'état général aboutit à une cachexie importante et à la mort (sacrifié *pre mortem*).

Il n'a pas été noté de modifications électro-encéphalographiques.

c) *Immunologie* (fig. 5, *c*) : le taux sérique de la β_2M s'élève dès la première semaine après l'inoculation, pour atteindre un plafond de ++++ à partir de la 3e semaine ; ce taux restera inchangé pendant les 8 semaines que durera la maladie.

Dans le L. C. R., la céruloplasmine apparaît en grande quantité à partir de la 3e semaine et se maintiendra à un taux élevé. La β_2M apparaît à partir de la 5e semaine et son taux ira en augmentant jusqu'au décès de l'animal où il atteint ++++.

B) *Souches « malades »*

= *Souche Yène H.*

3° *EP. F. 49 :* jeune adulte de sexe féminin, inoculé le 19-1-1963, par voie intra-péritonéale avec 5 ml. de sang sur Wintrobe, contenant 1 trypanosome pour 10 champs.

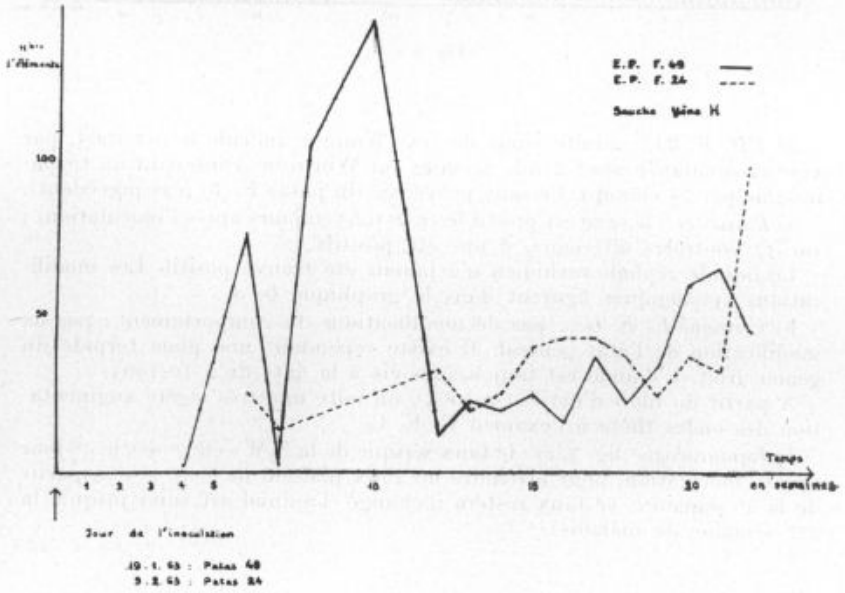


Fig. 6, *a*.

a) *Parasites :* le sang est positif le 30-1-1963 (11 jours après l'inoculation). Sur 21 contrôles, 15 ont été positifs (le plus souvent après goutte épaisse et coloration).

Le liquide céphalo-rachidien a été trouvé positif une fois le 3-7-1963. Les modifications cytologiques sont exprimées graphiquement (fig. 6, *a*).

©Soc.pathol.
exo

b) *Clinique-E. E. G. :* entre le 5 et le 15-2, l'animal présente quelques troubles du comportement transitoires. Par la suite, le comportement est normal ; il n'existe aucune modification de l'état général. A la date du 1-10-1963, l'animal est en parfaites conditions.

Le tracé électro-encéphalographique n'a pas montré d'altérations significatives.

c) *Immunologie* (fig. 6, *c*) : le taux sérique de la β_2M s'élève dès le 10e jour après l'inoculation, pour atteindre un taux plafond de ++++ à partir de la 3e semaine ; ce taux restera inchangé (l'animal a été observé jusqu'à la 26e semaine de maladie).

Dans le L. C. R., on note, de la 14e à la 16e semaine, la présence éphémère de quantités faibles de β_2M et de céruloplasmine. Mais à partir de la 23e semaine la β_2M apparaît dans le L. C. R. et s'y maintient à un taux appréciable (+++) ; la céruloplasmine n'est plus décelée.

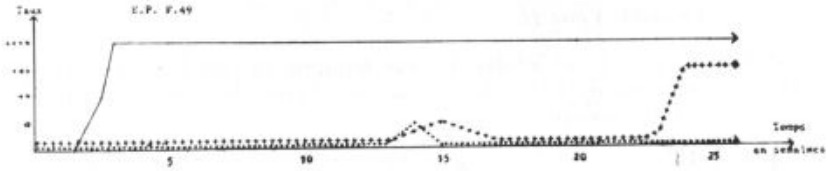


Fig. 6, *c*.

4° *EP. F. 24 :* adulte jeune de sexe féminin, inoculé le 9-2-1963, par voie sous-cutanée avec 2 ml. de sang sur Wintrobe, contenant un trypanosome par 25 champs. Ce sang provenait du patas F. 49 (cas précédent).

a) *Parasites :* le sang est positif le 18-2-1963 (9 jours après l'inoculation) ; sur 17 contrôles ultérieurs, 8 ont été positifs.

Le liquide céphalo-rachidien n'a jamais été trouvé positif. Les modifications cytologiques figurent dans le graphique 6, *a*.

b) *Clinique-E. E. G. :* pas de modifications du comportement ; pas de modification de l'état général. Il existe cependant une plaie torpide du genou droit. L'animal est toujours en vie à la date du 1-10-1963.

A partir du mois d'avril (1-4-1963), on note une très légère augmentation des ondes thêta à l'examen E. E. G.

c) *Immunologie* (fig. 7, *c*) : le taux sérique de la β_2M s'élève dès le 3e jour après l'inoculation, pour atteindre un taux plafond de ++++ à partir de la 4e semaine ; ce taux restera inchangé (l'animal est suivi jusqu'à la 25e semaine de maladie).

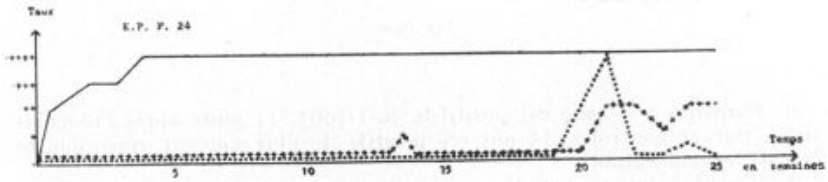


Fig. 7, *c*.

©Soc.pathol.
exo

Dans le L. C. R., on note, à la 13e semaine, la présence éphémère d'une quantité faible de β_2M. Mais à partir de la 20e semaine, la β_2M apparaît dans le L. C. R. et s'y maintient à un taux appréciable (+++). Quant à la céruloplasmine, elle est apparue, en grande quantité mais de façon éphémère, une semaine avant la β_2M.

= *Souche Yène F.*

5° *EP. F. 50 :* jeune adulte de sexe féminin, inoculé le 19-1-1963, par voie intra-péritonéale avec 5 ml. de sang sur Wintrobe, contenant 5 trypanosomes par champ.

a) *Parasites :* le sang est positif le 30-1-1963 (11 jours après l'inoculation). Sur 12 contrôles ultérieurs, 8 ont été positifs.

Le liquide céphalo-rachidien n'a jamais été positif ; les modifications cytologiques sont consignées dans un graphique (fig. 8, *a*).

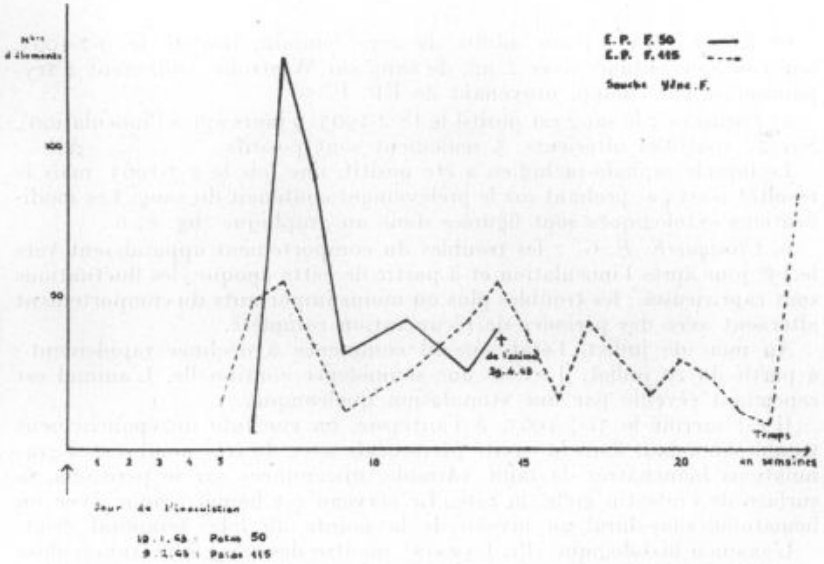


Fig. 8, *a*.

b) *Clinique-E. E. G. :* apparition rapidement progressive des troubles du comportement qui vont persister sans fluctuations importantes jusqu'à la mort accidentelle, le 24-4-1963, due à un accident de l'anesthésie. Parallèlement aux troubles du comportement, apparaît une salivation importante.

Dès le 9-2-1963, l'électro-encéphalogramme est modifié par l'apparition de rythmes rapides diffus très importants auxquels s'associent en proportion variable des rythmes thêta. Le 8-3-1963, le tracé redevient transitoirement normal.

c) *Immunologie* (fig. 8, *c*) : le taux sérique de la β_2M s'élève dès le 10e jour après l'inoculation, pour atteindre un taux plafond de ++++ à partir

©Soc.pathol.
exo

de la 3e semaine ; ce taux restera inchangé pendant les 15 semaines que durera la maladie de l'animal.

Le L. C. R. montre à 2 reprises, l'apparition de quantités modérées de céruloplasmine. La β_2M n'a pas eu le temps d'apparaître.

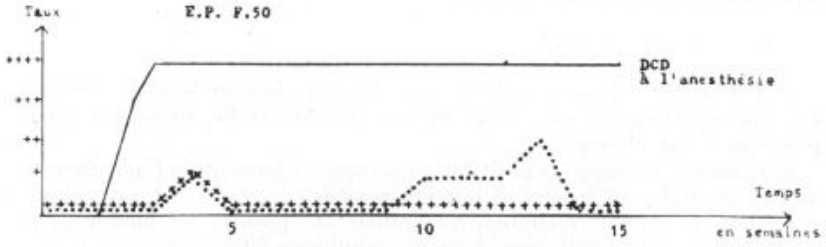


Fig. 8, *c*.

6° *EP. F. 115 :* jeune adulte de sexe féminin, inoculé le 9-2-1963, par voie sous-cutanée avec 2 ml. de sang sur Wintrobe, contenant 4 trypanosomes par champ, provenant de EP. F. 50.

a) *Parasites :* le sang est positif le 18-2-1963 (9 jours après l'inoculation). Sur 21 contrôles ultérieurs, 5 seulement sont positifs.

Le liquide céphalo-rachidien a été positif, une fois le 2-3-1963, mais le résultat n'est pas probant car le prélèvement contenait du sang. Les modifications cytologiques sont figurées dans un graphique (fig. 8, *a*).

b) *Clinique-E. E. G. :* les troubles du comportement apparaissent vers le 13e jour après l'inoculation et à partir de cette époque, les fluctuations sont capricieuses : les troubles plus ou moins importants du comportement alternent avec des périodes de récupération complète.

Au mois de juillet, l'état général commence à décliner rapidement ; à partir du 20 juillet, il existe une somnolence continuelle. L'animal est cependant réveillé par une stimulation quelconque.

Il est sacrifié le 31-7-1963. A l'autopsie, on constate un épanchement trouble abondant dans la cavité péritonéale avec de très nombreuses granulations blanchâtres de taille variable, disséminées sur le péritoine, la surface de l'intestin grêle, la rate. Le cerveau est hémorragique avec un hématome sous-dural au niveau de la pointe du lobe temporal droit.

L'examen histologique (Pr. Camain) montre des images de tuberculose généralisée avec localisation hépatique, rénale, péritonéale, péricardique.

L'électro-encéphalogramme a montré l'apparition de rythmes rapides importants au cours des mois de mars et d'avril. Puis le tracé est redevenu normal.

c) *Immunologie* (fig. 9, *c*) : le taux sérique de la β_2M s'élève dès la 2e semaine après l'inoculation, pour atteindre un taux plafond de ++++

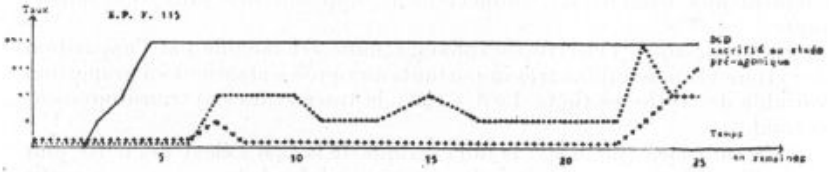


Fig. 9, *c*.

©Soc.pathol.
exo

vers la 4e semaine. Ce taux restera inchangé pendant les 25 semaines que durera la maladie de l'animal.

Dans le L. C. R., on note, à la 7e semaine, la présence éphémère d'une quantité faible de β_2M. Mais à partir de la 22e semaine la β_2M apparaît dans le L. C. R. d'une façon appréciable (++). Quant à la céruloplasmine, elle est présente d'une façon constante à partir de la 6e semaine et atteint un taux important (+++ et ++++) au stade pré-agonique.

IV. — Analyse des résultats

Le nombre des cas est limité, les conditions d'expérience ne sont pas homogènes (diversité des souches). Cependant, quelques conclusions peuvent être tirées de cette première expérimentation.

A) *Parasitologie. Modification du L. C. R.*

Le comportement des souches a été différent.

1° *Souche G. Rouge.* — Le sang des animaux inoculés a présenté constamment du trypanosome. La souche utilisée s'est montrée virulente pour les patas.

Il n'est pas possible de tirer des conclusions valables sur la courbe des éléments du L. C. R., l'expérimentation n'ayant porté que sur un animal.

La courbe obtenue est une courbe discontinue avec un pic précoce (à la 2e semaine).

2° *Souche Yène H.* — Nous avons obtenu avec cette souche une parasitémie intermittente. Un fait est à souligner : nous avons décelé la présence de trypanosomes le plus souvent après coloration d'une goutte épaisse. Cette remarque devrait inciter les équipes de prospection de la maladie du sommeil à revenir à la goutte épaisse systématique, tout au moins dans les villages présentant une augmentation de l'indice de contamination nouvelle.

L'examen du L. C. R. montre une courbe discontinue des éléments lymphocytaires pour les deux patas inoculés ; le pic a été tardif (à la 10e semaine) pour EP. F. 49 et l'a été davantage pour EP. F. 24 (22e semaine).

3° *Souche Yène F.* — Là également, la parasitémie a été intermittente et même rare pour EP. F. 115, alors que l'état général de ce singe était très altéré.

Le pic lymphocytaire pour EP. F. 50 a eu lieu vers la 6e semaine, alors que pour EP. F. 115, l'élévation des éléments lymphocytaires s'est produit vers la 24e semaine.

©Soc.pathol.
exo

B) *Clinique.*

Nous distinguerons essentiellement l'atteinte de l'état général, les modifications du comportement, l'évolution.

1° *Atteinte de l'état général.* — Elle se caractérise par un amaigrissement plus ou moins rapide de l'animal. Au stade ultime l'animal est cachectique, les masses musculaires ont fondu. On peut observer des escharres profondes de la plante des pieds et plus particulièrement des talons.

Parallèlement on observe une baisse progressive de l'appétit aboutissant à une anorexie presque complète.

2° *Modifications du comportement.* — Elles sont d'importance variable. On peut les classer en deux groupes :

— modifications quantitatives d'un comportement normal dans sa forme.

— apparition de formes pathologiques.

a) Modifications quantitatives du comportement.

Il s'agit d'abord d'une diminution de la motricité spontanée ; l'animal ne sautille plus dans sa cage, ne tourne plus comme le fait le patas normal.

A un stade plus avancé, l'animal reste assis dans un coin de sa cage, près de la grille, pendant des heures. Mais sa posture est normale et il est attentif aux événements extérieurs.

b) Formes pathologiques du comportement.

Deux formes pathologiques très particulières de comportement ont été observées :

— l'animal est assis dans une posture physiologique mais la tête est déviée latéralement en face d'une des parois de la cage qui est approchée aussi près que possible. L'animal regarde fixement la paroi qui se trouve à 3 cm. environ des yeux. L'immobilité est complète. Il est alors très difficile de capter son attention.

Dans une forme assez proche l'animal est face à la grille ; la tête décrit de manière constante une déviation latérale de 25 à 30°, accompagnée de mouvements saccadés des yeux. L'attention est également difficile à attirer même par des gestes de menace ;

— on peut encore observer des manifestations catatoniques tout à fait typiques avec maintien de postures bizarres spontanément adoptées : bras levé et regardé fixement, « mains jointes », ou encore une curieuse posture « en boule », l'animal agrippant avec les mains les poils de la région interscapulaire.

3° *Évolution.* — Il n'est pas possible de donner un schéma d'évolution. On peut distinguer trois types correspondant à la nature de l'inoculation.

©Soc.pathol.
exo

a) Animaux inoculés avec la souche murine (EP. F. 72 et EP. M. 69).

L'évolution a été rapide, terminé par la mort à la fin du 2e mois après l'inoculation. Les signes cliniques sont importants. L'état général est très vite altéré.

b) Singes EP. F. 49 (inoculé avec le sang du malade homme) et EP. F. 24 (inoculé avec le sang du F. 49).

EP. F. 49 présente un épisode transitoire précoce de troubles du comportement puis tout rentre dans l'ordre tandis que EP. F. 24 n'a jamais présenté de troubles cliniques.

c) Singes EP. F. 50 (inoculé avec le sang du malade femme) et EP. F. 115 (inoculé avec le sang du EP. F. 50).

L'évolution des troubles du comportement est rapide. L'évolution se fait d'une seule tenue chez EP. F. 50, elle est entrecoupée de périodes de récupération chez EP. F. 115. Ces deux singes font une maladie cliniquement évidente.

Dans 2 cas, il a été observé des troubles du sommeil (EP. F. 72, EP. F. 115) ; il n'a jamais été noté d'adénopathie.

C) *Modifications électro-encéphalographiques* :

Un seul animal, EP. F. 72, a présenté dans les jours qui ont précédé sa mort d'importantes anomalies lentes. Chez deux autres, EP. F. 50 et EP. F. 115, des rythmes rapides se sont développés (de façon transitoire chez EP. F. 115). Dans 3 cas il n'y eut pas de modifications électro-graphiques.

Ces données sont incomplètes. Elles seront complétées ultérieurement par une étude du sommeil naturel chez le singe trypanosomé. Dans la maladie humaine l'étude électro-encéphalographique montre que les modifications E. E. G., les plus précoces, les plus durables, les plus caractéristiques, concernent les tracés de sommeil. Chez l'animal, cette étude comporte quelques difficultés techniques qui seront résolues prochainement par télé-enregistrement.

D) *Comportement de la* β_2M *et de la Céruloplasmine.*

Plusieurs points méritent d'être soulignés :

1° Dans tous les cas, et quelle que soit la souche de trypanosomes inoculée, le taux de la β_2M sérique augmente très rapidement, au plus tard au cours de la 2e semaine qui suit l'inoculation. Pour tous les animaux, l'augmentation de ce taux atteint environ 16 fois la normale (++++) ; vers la 4e semaine après l'inoculation au plus tard. Il s'agit donc d'une augmentation considérable, tout à fait comparable en intensité à celle observée chez les sujets humains

©Soc. pathol. exo

infestés naturellement par *Trypanosoma gambiense* (2). Elle a, par ailleurs, déjà été décrite chez le singe infesté expérimentalement par *Trypanosoma gambiense* (6) et aussi chez le lapin infesté expérimentalement par *Trypanosoma equiperdum* (5) ; les intensités de ces hyper-β_2-macroglobulinémies trypaniques, naturelles et expérimentales, sont environ toujours du même ordre. Une fois atteint, le taux de la β_2M sérique ne varie plus tout au long de l'affection.

2° La partie originale de ce travail concerne essentiellement l'étude du L. C. R.

a) *La* β_2M. — Son comportement apparaît lié à la nature de l'inoculum.

α) Dans le cas d'inoculation avec la souche murine de laboratoire (EP. M. 69), la β_2M apparaît dans le L. C. R. dès la 5^e semaine (v. fig. 5, *c*) et atteint 3 semaines après (décès de l'animal) le taux de ++++.

β) Par contre dans le cas d'inoculation avec des souches provenant de malades : soit inoculation directe (v. fig. 6, *c*), soit après un premier passage sur *Erythrocebus patas* (v. fig. 7, *c*) et (fig. 9, *c*), la β_2M apparaît bien plus tard dans le L. C. R., vers la 22^e-23^e semaine, et y persiste à un taux variant entre ++ et +++. Cette β_2-macroglobulinorachie importante et permanente a été précédée chez les 4 animaux étudiés par des phases très éphémères (d'une durée de 1 à 2 semaines) au cours desquelles on notait la présence d'une petite quantité de β_2M ($\leqslant$ +). Enfin, en ce qui concerne le singe EP. F. 50, il est probable que l'affection n'a pas duré suffisamment longtemps (décès accidentel 15 semaines après l'inoculation) pour qu'apparaisse la phase de β_2-macroglobulinorachie importante et persistante.

La β_2-macroglobulinorachie ainsi observée chez les singes inoculés expérimentalement avec *Trypanosoma gambiense* est analogue à celle qui existe chez l'homme trypanosomé en phase nerveuse et qui — à l'heure actuelle — apparaît comme pathognomonique de cette affection (1, 3 et 4).

Chez le singe inoculé avec la souche murine et pour lequel le L. C. R. a pu être étudié (EP. M. 69), la β_2-macroglobulinorachie a une intensité égale à celle observée chez les malades trypanosomés (++++).

Chez les singes inoculés avec des souches provenant de sujets humains trypanosomés (EP. F. 50, EP. F. 24 et EP. F. 115), l'intensité de la β_2-macroglobulinorachie est moindre que celle observée chez les malades trypanosomés (++ ou +++).

b) *La céruloplasmine.* — Comme la β_2M, cette alpha-2-globuline est absente dans le L. C. R. normal d'*Erythrocebus patas*. Ainsi

©Soc. pathol. exo

n'a-t-elle pu être décelée chez aucun des animaux avant l'inoculation.

En ce qui concerne son comportement chez les animaux infestés il semble que son apparition dans le L. C. R. constitue souvent un critère plus sensible d'atteinte neuro-méningée que l'apparition de β_2M. Ainsi son apparition précède parfois d'une à deux semaines celle de la β_2M (EP. F. 24, EP. F. 115 et EP. M. 69) ; parfois aussi elle manque (EP. F. 49) ou disparaît (EP. F. 24) alors que la β_2M reste présente.

Ces faits sont analogues à ceux observés chez l'homme. La céruloplasmine, normalement absente du L. C. R. apparaît au cours de la trypanosomiase en phase nerveuse. Mais elle existe aussi dans un grand nombre d'autres affections neurologiques ; sa présence dans le L. C. R. humain n'a donc — à l'inverse de celle de la β_2M — aucun caractère de spécificité, mais constitue un critère particulièrement sensible d'atteinte neuro-méningée.

E) *Corrélations.*

Un essai de corrélations entre ces divers résultats pourrait être tenté.

1° Dans les cas d'inoculation avec la souche murine de laboratoire (EP. F. 72 et EP. M. 69), la parasitémie est constante, les signes cliniques sont importants, l'état général rapidement atteint ; l'évolution se fait à brève échéance vers la mort. Chez EP. F. 72 les anomalies E. E. G. sont importantes ; la β_2-macroglobulinorachie n'a pas été recherchée. Chez EP. M. 69 la β_2M est précoce, massive ; l'E. E. G. de veille est par contre normal. Cette discordance est à souligner.

2° Dans les cas inoculés avec des souches provenant de malades, l'évolution est longue, abrégée pour une des souches (Yène F.) par un accident (EP. F. 50) et une complication (tuberculose généralisée EP. F. 115). Les troubles du comportement sont plus importants avec la souche Yène F. ; ils sont accompagnés de modifications électro-encéphalographiques. La corrélation clinique. E. E. G. paraît ici satisfaisante. Elle est moins évidente chez les 2 singes inoculés avec la souche Yène H. (EP. F. 49 et EP. F. 24) : manifestations cliniques pratiquement nulles dans les 2 cas ; légère modification E. E. G. chez EP. F. 49.

En clinique humaine, il est habituel de constater une absence de corrélation entre les signes cliniques et les signes E. E. G.

3° Un fait important est à retenir pour les 4 animaux inoculés à partir de « souches naturelles ». Une parasitémie peut exister pendant très longtemps sans manifestations cliniques. Cette notion peut avoir une certaine importance du point de vue épidémiologique.

©Soc.pathol.
exo

La preuve de l'infestation naturelle de *E. patas*, ou d'autres espèces, par la glossine reste à faire. Une enquête biologique, par l'étude des β_2-macroglobulines sériques, sur une population de *E. patas*, ou d'autres espèces, serait du plus grand intérêt.

Résumé et conclusions

Six singes *Erythrocebus patas* ont été inoculés par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée avec des souches différentes de *Trypanosoma gambiense*.

La maladie expérimentale est fonction de la souche : maladie rapidement mortelle avec la souche hypervirulente entretenue au laboratoire sur rat de Gambie, maladie peu apparente de longue évolution, peut-être spontanément curable, pour les souches provenant de malades humains.

Le comportement globulinique de *E. patas* est comparable à celui de l'homme : β_2-macroglobulinémie, β_2-macroglobulinorachie, céruloplasmine dans le L. C. R.

La notion de maladie inapparente chez *E. patas*, avec parasitémie variable peut être un argument épidémiologique important.

Summary

A clinical, biological and electro-encephalographic study of experimental trypanosomiasis in « Erythrocebus patas ».

In six *E. patas* intraperitoneally or subcutaneously inoculated with different strains of *Tr. gambiense*, the experimental disease proved depedent upon the virulence of the strain: rapidly letal disease, or inapparent disease with a prolonged evolution, and perhaps spontaneously curable. The globulins behave in monkeys as in man: β_2 macroglobulinemia, β_2 macroglobulinorachia, presence of ceruliplasmin in cerebrospinal fluid. The notion of inapparent disease with variable parasitemia in monkeys has an important epidemiological significance as to the preservation of the virus.

Bibliographie

1. Collomb (H.) et Mattern (P.). — La bêta-2-macroglobuline du liquide céphalo-rachidien dans la trypanosomiase humaine africaine. *Revue Neurologique*, 1962, **107**, 1, 41-49.
2. Mattern (P.), Masseyeff (R.), Michel (R.) et Peretti (P.). — Étude immunochimique de la bêta-2-macroglobuline des sérums

©Soc.pathol.
exo

de malades atteints de trypanosomiase africaine à *Trypanosoma gambiense*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 3, 382-388.

3. Mattern (P.). — Macroglobulinorachie importante chez des malades atteints de trypanosomiase africaine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1962, **102**, 1, 64-68.
4. Mattern (P.). — A propos de la présence de la bêta-2-macroglobuline dans le liquide céphalo-rachidien humain. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1962, **166**, 1, 158-163.
5. Mattern (P.), Duret (J.) et Pautrizel (R.). — Hyper-bêta-2-macroglobuline au cours d'une trypanosomiase expérimentale du lapin à *Trypanosoma equiperdum*. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1963, **256**, 820-822.
6. Mattern (P.), Fromentin (H.) et Pilo-Moron (E.). — Comportement de la bêta-2-macroglobuline sérique chez le singe expérimentalement infesté par un Trypanosome souche « Féo ». *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1963, **56**, 301-305.
7. Scheidegger (J. J.). — Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1955, **7**, 2, 103-110.
8. Uriel (J.), *in* Grabar (P.) et Burtin (P.). — Analyse immuno-électrophorétique. Masson et Cie, édit., Paris, 1960, 1 vol., 294 p., 46-47.

INCIDENCE DES FACTEURS EXTERNES SUR LA LONGÉVITÉ ET LA VITALITÉ DES MIRACIDIUMS DE *SCHISTOSOMA MANSONI*

Par J. BÉNEX et R. DESCHIENS (*)

Dans un précédent travail, nous avions étudié la conservation en survie des œufs de *S. mansoni* (1) obtenus par digestion enzymatique réalisée à l'aide de trypsine (2). Dans ce présent travail, il nous a paru intéressant de rapporter nos investigations sur les possibilités de survie des miracidiums de Schistosomes sous certaines conditions de milieu : température, pH, concentration ionique, en vue d'études parasitologiques et de tests sérologiques ultérieurs.

Dès 1933, Hassan (3) signalait que les miracidiums étaient tués en moins de quatre heures par des concentrations respectives de 9 0/00 pour le ClNa, 7 0/00 pour ClK, Cl_2Mg et $ClNH_4$, 5 0/00 pour Cl_2Ca, en moins de 30 minutes, à pH 5.

Maldonado et Acosta-Matienzo (4), en 1948, rapportent une durée maxima de vie de 8 à 9 heures pour les miracidiums dans des conditions naturelles ; au-delà de 9 heures aucun miracidium ne demeurait en vie ; après 6 heures, 11,5 0/0 seulement étaient encore en vie et 52 0/0 au bout de 3 heures.

Schreiber et Schubert (5), en 1949, signalent une mortalité de

(*) Séance du 13 novembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

50 0/0 en 8 heures à 24°-26° et une longévité maxima inférieure à 22 heures à ces mêmes températures.

Oliver et Short (6), en 1956, opérant à une température de 22°2 à 25°6 trouvent que 25,7 0/0 étaient morts à la fin de la 3e heure et 49,2 0/0 à la fin de la 9e heure ; tous étaient morts au bout de 25 heures.

Wright (7), en 1956, signalait que la mobilité des miracidiums diminue avec l'abaissement de la température au-dessous d'un optimum de 27° à 32° à un pH optima de 6,0 à 8,5.

Matériel et méthode

Dans notre propre étude, les miracidiums utilisés proviennent de l'éclosion d'œufs de *S. mansoni* de 2 souches différentes : « Brésil » et « Pointe-à-Pitre » et sont recueillis à partir des foies ou du contenu intestinal de hamsters après une période d'infestation de 6 semaines à 2 mois par des cercaires de la souche correspondante, cercaires au nombre de 3 à 400 par animal.

L'éclosion est obtenue en eau de fontaine sous lumière artificielle dans un flacon de Mac Mullen muni d'un cache opaque, après lavage des œufs en eau physiologique froide. La concentration des miracidiums est réalisée grâce à la tubulure latérale et à la direction du faisceau lumineux. Les miracidiums étudiés sont prélevés dès leur éclosion et dans une limite de temps ne dépassant pas une demi-heure après la mise en place du flacon. Le prélèvement se fait à l'aide d'une pipette Pasteur effilée. Chaque constante étudiée l'est sur un grand nombre de miracidiums répartis par groupes de 6 à 10 dans des enceintes différentes.

Nous avons étudié successivement le comportement des miracidiums selon : la température, la concentration en sel, le pH.

a) *Étude de la vitalité et de la motilité des miracidiums selon la température.*

Six à dix miracidiums sont placés dès leur éclosion dans des petits tubes à hémolyse et ceux-ci portés à des températures variant de — 25° à + 45°. Pour les températures maxima, l'évaporation de l'eau était strictement surveillée et des quantités évaporées étaient immédiatement remplacées par de l'eau à la même température. Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant :

— 15° Mort immédiate.
— 5° Au bout de 10 minutes, la moitié des miracidiums survivent. Au bout d'une demi-heure, 1/10 des miracidiums survivent. Au bout d'une heure, tous sont morts.
0° Survie de 7 heures.

©Soc. pathol. exo

+ 4° Survie de 24 heures en vie ralentie ; les mouvements disparaissent presque complètement pour reprendre lors du réchauffement.
+ 10° Survie de 14 heures. Mouvements diminués. Vitesse de déplacement réduite.
+ 20° Survie de 9 heures } aspect habituel.
+ 25° Survie de 7 heures }
+ 30° Après une demi-heure, mobilité fortement accrue ; les miracidiums tournent en rond comme des toupies ; la mort survient 1 heure et demie après.
+ 37° Mêmes constatations que pour la température de 30° ; la mort survient en une heure.
+ 45° La mort survient en une demi-heure.

Des essais de conservation ou de survie à très basses températures, seules ou à l'aide d'adjuvant (glycérol), n'ont donné aucun résultat tangible.

Les essais furent effectués sur 4 à 6 miracidiums prélevés dans une goutte d'eau de fontaine, additionnée de glycérine dans des proportions de 5, 10 ou 15 0/0. Le glycérol était mis en contact avec les miracidiums pendant 30 minutes avant la congélation ; la congélation était brusque et la décongélation a été effectuée soit brusquement, soit lentement.

Nous avons fait varier la composition du milieu de suspension (eau de fontaine + glycérol), les vitesses de refroidissement et de réchauffement, la durée de l'exposition au froid, sans résultats.

b) *Étude de l'influence du pH sur la vitalité et la longévité des miracidiums de* S. mansoni.

Les constatations que nous avons faites (mêmes dispositions générales qu'en « a ») sont les suivantes, après 7 heures d'observation :

pH	
5	Action létale.
5,5	50 0/0 de mortalité, presque uniquement formes rondes.
6	
6,5	Survie de longue durée, mais vitalité diminuée. 50 0/0 de formes rondes.
7	Bonne survie.
7,5 }	
8 }	Zone optima de survie.
8,5 }	
9 à 9,5	Bonne survie.
10	50 0/0 de mortalité.
10,5	Action létale dans 80 0/0 des cas.

La température pour ces essais a toujours été maintenue entre 20° et 25° dans de l'eau de fontaine. Les pH alcalins sont mieux tolérés que les pH acides. Lorsque la solution atteint un pH de 6, la forme du miracidium change et celui-ci tend à s'arrondir.

©Soc.pathol.
exo

c) *Étude du comportement et de la tolérance des miracidiums à des concentrations ioniques (NaCl) croissantes.*

Notre étude dans ce chapitre a surtout porté sur ClNa. Six à huit miracidiums étaient placés dans une enceinte contenant une solution de plus en plus concentrée en sel dissous, maintenue à 22° et à pH 8.

La durée de vie était établie en comparaison avec des miracidiums témoins éclos en même temps et maintenus dans les mêmes conditions dans l'eau de fontaine.

Les résultats sont donnés par le tableau suivant :

Concentration en NaCl	Durée de la survie	Observations
8 o/oo (eau)	Mort en moins de 5 minutes.	
7 o/oo	75 o/o de morts en une demi-heure.	
6 o/oo	50 o/o de vivants après 3 heures.	
5 o/oo	Bonne tolérance ; vitalité conservée 7 heures.	
4 o/oo	Vitalité normale conservée 8 heures, puis signes de souffrance.	
3 o/oo	Vitalité comparable aux témoins.	
2 o/oo	Vitalité comparable aux témoins.	
Témoin eau de fontaine	9 heures.	Mouvements rapides, forme allongée.

Commentaire

Si l'on compare les résultats que nous avons enregistrés avec ceux obtenus avec les Planorbes (Deschiens (8)), on peut noter :

Une meilleure résistance des miracidiums aux températures extrêmes, les limites de tolérance pour les Planorbes adultes étant situées entre 7°2 et 38°. En ce qui concerne le comportement comparé des miracidiums et des Planorbes au pH, il y a un parallélisme ; à pH 5, la tolérance est mauvaise, optima au voisinage de la neutralité, elle se dégrade progressivement jusqu'à pH 10,5.

La tolérance au degré d'ionisation des sels dissous est semblable chez les miracidiums et chez les mollusques.

Dans l'ensemble, à l'exception d'une résistance un peu meilleure des miracidiums aux variations de température, il y a une convergence des comportements favorable à une conjoncture miracidiums-planorbes dans la nature.

Conclusions

A des températures élevées semblent correspondre une mobilité et une activité plus grandes des miracidiums de *S. mansoni* mais une durée de vie plus courte. Au contraire, aux basses températures,

©Soc. pathol. exo

la vitalité semble « en sommeil », le miracidium se trouve en « vie ralentie » ou en « vie latente » ; l'activité est presque nulle, mais la durée de vie plus longue. Le réchauffement progressif permet un retour à la vie et à une motilité normale allant, si la température n'a pas été trop basse, jusqu'à la restitution du pouvoir de pénétration.

En dessous de 10°, la mobilité reprend, mais le pouvoir de pénétration semble perdu.

Au contraire, à des températures élevées, le pouvoir de pénétration est accru (jusqu'à 30°), mais la durée de vie est beaucoup plus limitée. Tout se passe comme si le miracidium avait une quantité définie de réserves et que l'épuisement de celle-ci soit fonction de la mobilité de l'embryon.

Des différences notables ont pu être observées quant à la tolérance aux sels dissous (de 0 à 6 0/00 de ClNa) et aux limites de pH compatibles avec la vie (entre 6 et 9,5). Les pH alcalins paraissent mieux supportés que les pH acides. Cependant, pour chaque facteur extrême, le pouvoir de pénétration semble disparaître bien avant la disparition de la mobilité.

Summary

Influence of environment factors on longevity and vitality of « Schistosoma mansoni » miracidia.

Motility and penetration depth of miracidia increase till a temperature of 30° C, but the life-span of the embryo is then shorter than at temperatures ranging from 10° to 28° C. Optimum pH of water is situated in the neutrality zone; the embryo is altered in the acid zone till pH 5, and in the alcaline zone tille pH 10.

Bibliographie

(1) Bénex (J.). — Conservation en survie des œufs de *S. mansoni*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 526-531.

(2) Bénex (J.). — Méthode pratique de récolte d'œufs de schistosome par digestion enzymatique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 309-314.

(3) Hassan (A.). — The susceptibility of Bilharzia miracidia to different salts and different pH. *J. Egypt. med. Ass.*, 1933, **16**, 229.

(4) Maldonado (J. F.) et Acosta-Matienzo (S.). — Biological studies on the miracidium of *S. mansoni*. *Amer. J. trop. Med.*, 1948, **28**, 645-657.

(5) Screiber (T. G.) et Schubert (M.). — Experimental infection of the snail *A. glabratus* with the trematode *S. mansoni* and the production of cercariae. *J. Parasitol.*, 1949, **35**, 91-100.

(6) Oliver (J. H.) et Short (R. B.). — Longevity of Miracidia of *Schistosomatium douthitti*. *Exp. Parasit.*, 1956, **5**, 238.

©Soc.pathol.
exo

(7) WRIGHT (C. A.). — Some factors affecting the susceptibility of snails to infection with miracidia of *Schistosoma*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 1211-1920.

(8) DESCHIENS (R.). — Incidence de la minéralisation de l'eau sur les Mollusques vecteurs de bilharzioses. Conséquences pratiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 915-929.

L'ACTIVITÉ TRANSAMINASIQUE DU SÉRUM CHEZ DES SUJETS BILHARZIENS AVANT ET APRÈS TRAITEMENT PAR LE DIMERCAPTOSUCCINATE D'ANTIMOINE SODIQUE

Par R. PAUTRIZEL, J. TRIBOULEY et J. DURET (*)

Des études poursuivies récemment sur l'équipement enzymatique des schistosomes, dans le but de mettre au point des agents pharmacodynamiques susceptibles de bloquer leur métabolisme ont permis de préciser l'existence et la localisation chez le parasite de différents enzymes, en particulier des transaminases (2, 3, 4, 5, 9, 13, 14). D'autre part, si quelques auteurs ont constaté une augmentation de l'activité transaminasique du sérum chez les sujets bilharziens, la plupart signalent un taux normal. C'est pourquoi, il était permis de penser qu'une lyse brutale du parasite sous l'action d'un agent pharmacodynamique actif serait susceptible de provoquer une augmentation notable de l'activité transaminasique du sérum de l'hôte ; on disposerait alors d'un test d'efficacité thérapeutique à la fois simple et précoce. C'est dans ce but que nous avons déterminé l'activité transaminasique du sérum de sujets bilharziens avant et après un traitement par le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique.

MATÉRIEL ET TECHNIQUES

Sujets testés :

Il s'agit de 18 sujets adultes atteints de bilharziose intestinale à *Schistosoma mansoni* à la phase chronique de la maladie. Le diagnostic de la parasitose fut confirmé par la mise en évidence des œufs du parasite dans les selles par la méthode d'enrichissement de Janeckso et Urbanyi et par différents tests immunologiques

(*) Seance du 13 novembre 1963.

©Soc.pathol.exo

réalisés à l'aide d'un antigène bilharzien délipidé (intradermoréaction pratiquée suivant la technique de Pellegrino (12), réaction de fixation du complément à froid du type Kolmer) (11).

Un sujet témoin, indemne, et n'ayant jamais séjourné en zone d'endémie fut soumis à la même thérapeutique.

Thérapeutique instituée :

Le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique (*) fut administré d'après la posologie suivante : la dose totale s'est située entre 2 et 3 g. suivant le poids du sujet.

Le nombre d'injections fut de 5, à raison d'une injection toutes les 24 heures.

Le mode d'administration utilisé fut soit la voie intramusculaire profonde, soit la voie intraveineuse.

Sérums testés :

Les sérums furent prélevés, avant traitement, en cours de traitement, enfin après traitement.

L'activité transaminasique fut évaluée par la méthode colorimétrique de Reitman et Franckel.

Résultats

L'activité transaminasique du sérum chez les sujets bilharziens non traités.

Tous les sérums testés prélevés avant le traitement ont montré une activité transaminasique inférieure à 50 unités/ml. aussi bien pour la transaminase glutamique oxalo- acétique que pour la transaminase glutamique pyruvique.

L'activité transaminasique du sérum chez les sujets bilharziens traités par voie intramusculaire.

La détermination de l'activité transaminasique le 3e jour après le début du traitement montre déjà dans certains cas, une valeur supérieure à la valeur de départ. Cette augmentation légère et inconstante de l'activité transaminasique du sérum semble coïncider avec l'apparition des signes cliniques d'intolérance observés : céphalées, état nauséeux.

Dès le 6e jour, après le début du traitement, la valeur de l'activité transaminasique du sérum approche ou dépasse 100 unités/ml.

(*) Nous remercions les produits Roche de nous avoir aimablement fourni le produit.

©Soc.pathol.
exo

Elle atteint un maximum au cours de la 2e semaine pour descendre ensuite rapidement chez les malades qui ont pu être suivis suffisamment longtemps. Parmi les 10 sujets ainsi traités, 7 présentent à un moment donné une activité transaminasique sérique supérieure à 100 unités/ml.

Ces résultats sont résumés dans le tableau I.

TABLEAU I

Variation de l'activité transaminasique du sérum chez les sujets soumis à une thérapeutique par le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique administré par voie intramusculaire (le chiffre supérieur indique la valeur de la transaminase glutamique oxaloacétique ; le chiffre inférieur indique la valeur de la transaminase glutamique pyruvique).

Activité transaminasique	Avant traitement	Pendant et après traitement					
		3e jour	6e jour	2e semaine	3e semaine	4e semaine	5e semaine
Sujet témoin .	20 20	14 5	90 78	150 100	24 36		
U.	13 5	11 8	105 57				
A.	24 22	44 11	80 30				
I.	5 5	20 18	200 225	250 285	5 70		
T.	5 5	40 40		30 80		70 120	10 80
M.	5 5	70 65					
B.	5 5	5 5	105 90	250 400	17 70	20 55	
J. B.	5 5	10 10	25 25				
C.	10 10	30 35	125 150	380 500	60 250	35 50	
Bu.	40 50	70 80	170 210				
O.	20 20			500 580			

L'activité transaminasique du sérum chez les sujets bilharziens traités par voie intraveineuse.

©Soc.pathol.
exo

Une augmentation de l'activité transaminasique du sérum est également observée ; mais elle est moins fréquente. Parmi les 8 sujets ainsi traités, 2 seulement présentent une activité transaminasique supérieure à 100 unités.

Ces résultats sont résumés dans le tableau II.

TABLEAU II

Valeurs maxima de l'activité transaminasique observées chez des sujets traités par voie intramusculaire et chez des sujets traités par voie intraveineuse.

	S. G. O. T.	S. G. P. T.
Sujets traités par voie intramusculaire.	500	580
	380	500
	250	400
	250	285
	170	210
	105	57
	80	30
	70	120
	70	65
	25	25
Sujets traités par voie intraveineuse.	200	380
	220	200
	49	32
	18	21
	12	10
	7	5
	8	6
	15	18

L'activité transaminasique du sérum chez un sujet témoin indemne de bilharziose.

Une augmentation du taux des transaminases comparable à celle observée chez les sujets bilharziens peut être constatée chez un sujet indemne de bilharziose soumis à la même thérapeutique administrée par voie intramusculaire.

DISCUSSION

L'activité transaminasique du sérum avant traitement :

Découverts dans le muscle strié par BRAUNSTEIN et KRITZMANN (1), les processus de transamination sont d'intensité variable suivant

©Soc.pathol.
exo

les tissus : le tissu musculaire strié, le muscle cardiaque, le foie, le rein ont une grande activité transaminasique ; ces processus sont rendus possibles dans les organismes vivants par des enzymes qui ont reçu le nom de transaminases. Le taux des transaminases sériques, faible à l'état normal, augmente au cours des processus de cytolyse, la rupture de la membrane cellulaire ayant pour conséquence le passage dans le sang circulant de substances contenues dans la cellule : matériaux cellulaires et enzymes divers.

Le foie est particulièrement riche en transaminases et l'atteinte hépatique est une notion bien connue au cours des bilharzioses à *Schistosoma mansoni* et à *Schistosoma japonicum*. C'est pourquoi nous avons au préalable déterminé l'activité transaminasique avant tout traitement ; les 10 sujets testés dans ces conditions ont montré une activité transaminasique du sérum normale, inférieure à 50 unités/ml. aussi bien pour la transaminase oxalo-acétique que pour la transaminase glutamique pyruvique. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs qui n'ont pu déceler une augmentation de l'activité transaminasique du sérum chez les bilharziens chroniques. Mais cela ne signifie pas que la fonction de la cellule hépatique soit indemne, les tests de clearance hépatique, en particulier pour la bromosulfone phtaléine étant souvent perturbés.

Ce n'est qu'au cours des bilharzioses expérimentales chez la souris ou le lapin que des processus de cytolyse hépatique peuvent être décelés de façon transitoire aux alentours de la 6e semaine de l'infestation au moment de l'apparition des œufs du parasite dans les tissus. Les processus de cytolyse ainsi observés seraient dus à la nécrose des cellules hépatiques voisines des nodules réactionnels qui se développent autour des œufs embolisés dans les capillaires du foie (8) (10). L'augmentation de l'activité transaminasique apparaît donc très fugace et cela permet de comprendre qu'elle soit rarement décelée chez les sujets bilharziens.

L'activité transaminasique du sérum après traitement par le dimercapto-succinate d'antimoine sodique.

Le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique est une substance contenant 25 0/0 d'antimoine trivalent lié à des atomes de soufre pour constituer un cycle stable et c'est à la stabilité de cette structure qu'il doit sa tolérance relativement bonne et il tend, à l'heure actuelle, à supplanter les autres dérivés de l'antimoine dans le traitement de ces affections (6) (7).

Les signes cliniques des malades suivis étant peu marqués ne peuvent permettre d'évaluer l'efficacité de la thérapeutique ins-

©Soc.pathol.
exo

tituée ; il s'agit par ailleurs de bilharzioses anciennes et la longue imprégnation antigénique des sujets testés s'oppose à une chute rapide du taux des anticorps après l'administration du traitement ; seuls des examens coprologiques négatifs de façon réitérée sont donc susceptibles de confirmer la guérison.

C'est pourquoi, il était intéressant de pouvoir confirmer de façon précoce la lyse du parasite consécutive à la thérapeutique. Des recherches récentes ayant mis en évidence dans le parasite la présence de nombreux enzymes : transaminases, phosphatases, enzymes glycolytiques divers, acétylcholinestérase, la brusque augmentation de leur taux dans le torrent circulatoire aurait pu être une preuve de la lyse du parasite.

En réalité, nous avons effectivement constaté une augmentation de l'activité transaminasique du sérum, consécutive au traitement mais une augmentation du même ordre se retrouve chez un sujet témoin indemne de toute parasitose et traité dans les mêmes conditions. La cytolyse ainsi décelée s'exerce donc aux dépens des cellules de l'hôte et non aux dépens du parasite. Des observations du même ordre ont été faites par certains auteurs traitant des parasitoses diverses à l'aide de composés antimoniés.

Le tissu musculaire et le tissu hépatique étant particulièrement riches en transaminases c'est à leur niveau que l'on doit localiser le processus de cytolyse ainsi décelé.

Les altérations électrocardiographiques fréquentes au cours du traitement témoignant d'une atteinte myocardique sont en accord avec cette hypothèse. Il en est de même de la douleur musculaire persistant pendant plusieurs heures après l'injection du produit par voie intramusculaire. Effectivement, lorsque la solution médicamenteuse est administrée par voie intraveineuse, l'élévation de l'activité transaminasique du sérum est beaucoup moins fréquente ; cela permet de confirmer l'importance de la cytolyse au niveau du muscle sans toutefois exclure la possibilité d'un processus identique au niveau du foie.

Conclusions

L'activité transaminasique du sérum de sujets atteints de bilharziose chronique se révèle normale. Sous l'action d'une thérapeutique antimoniée le taux des transaminases sériques présente une augmentation parfois considérable qu'il est permis de rapporter à des processus de cytolyse au niveau des tissus musculaire et hépatique de l'hôte et non au niveau du parasite.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Serum transaminase activity in subjects suffering from bilharziosis, before and after treatment with sodic antimony dimercaptosuccinate.

The serum transaminase activity is normal in chronic patients, but a treatment with sodic antimony dimercaptosuccinate induces an increase of the hormone. This finding suggests the existence of a cytolytic process in muscle and liver tissues of the host, rather than in the parasite.

Laboratoire d'Immunologie et de Biologie parasitaire de la Faculté de Médecine de Bordeaux et C. N. R. S.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRAUNSTEIN (A. E.) et KRITZMANN (M. G.). — Ueber den Ab- und Aufbau von Aminosaüren durch Unaminierung. *Enzymologie*, 1937, **2**, 129.
2. BUEDING (E.). — Acetylcholinesterase activity of *Schistosoma mansoni*. *Brit. J. Pharmacol.*, 1952, **7**, 563.
3. BUEDING (E.) et MAC KINNON (J. A.). — Hexokinases of *Schistosoma mansoni*. *J. Biol. Chem.*, 1955, **215**, 495.
4. BUEDING (E.) et MANSOUR (J. M.). — The relationship between inhibition of phosphofructokinase activity and the mode of action of trivalent organic antimonials on *Schistosoma mansoni*. *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, **12**, 159.
5. DODIN (A.), CAPRON (A.) et BRYGOO (E. R.). — Enzymes de *Schistosoma mansoni* (Sambon, 1907). Mise en évidence qualitative d'une histamino-oxydase et d'une succino-déshydrogénase chez le cercaire *in vivo* et le schistosome adulte *in vitro*. *C. R. Soc. Biol.*, 1960, **154**, 575.
6. FRIEDHEIM (E. A. H.). — Le traitement de la bilharziose urinaire à *S. haematobium* par le dimercaptosuccinate d'antimoine (T W Sb). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 1245.
7. FRIEDHEIM (E. A. H.), RODRIGUES DA SILVA (J.) et MARTINS (A. V.). — Treatment of *Schistosianiasis mansoni* with antimony *a-a* dimercaptopotassium succinate (T W Sb). *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1954, **3**, 714.
8. GARSON (S.), DURAN (A.) et WILLIAMS (J. S.). — Alterations in serum glutamic oxalo-acetic transaminase in the course of experimental *Schistosomiasis mansoni*. *J. Parasit.*, 1957, **43**, 27.
9. HENION (W. F.), MANSOUR (T. E.) et BUEDING (E.). — The immunological specificity of lactic deshydrogenase of *Schistosoma mansoni*. *Exp. Parasit.*, 1955, **4**, 40.
10. MAKOTO-KURATA. — Pathological physiology of *Schistosomiasis japonica*. *The Kurume Medical Journal*, 1963, **10**, 137.
11. PAUTRIZEL (R.), TRIBOULEY (J.) et DURET (J.). — Diagnostic sérologique de la Bilharziose à *Schistosoma mansoni* à l'aide d'une

©Soc. pathol. exo

réaction de fixation du complément utilisant un antigène délipidé. *Ann. Inst. Pasteur*, 1963, **104**, 502.

12. Pellegrino (J.) et Macedo (D. B.). — Novo criterio de leitara da reçao intradermica na esquitessomose. *Rev. Bras. Malar.*, 1956, **8**, 499.

13. Robinson (D. L. H.). — Phosphatases in *Schistosoma*. *Natura*, 1961, **191**, 473.

14. Timms (A. R.) et Bueding (E.). — Studies of proteolytic enzyme from *Schistosoma mansoni*. *Brit. J. Pharmacol.*, 1959, **14**, 68.

LA BILHARZIOSE GÉNITO-URINAIRE

(Étude anatomo-pathologique)

Par Y. NOSNY (*)

I. — Introduction

II. — Bilharziologie générale

— Le complexe pathogène.
— Pathogénie.
— Étapes cliniques.
  – étape furco-cercarienne,
  – étape helminthique,
  – étape ovulaire d'élimination,
  – étape ovulaire de complication.
— Anatomo-pathologie : la lésion élémentaire.

III. — La bilharziose génito-urinaire : étude anatomo-pathologique

— Rappel anatomique.

1°) *Les lésions de l'arbre urinaire.*

A) *Lésions vésicales.*

Lésions spécifiques.
  – lésions d'hyperhémie,
  – le tubercule,
  – le nodule,
  – le tapis sableux,
  – le polype bilharzien,
    – tumeur framboisée,
    – papillome,
  – la sclérose,
  – les calcifications vésicales.

Lésions non spécifiques.
  – cystite microbienne secondaire,
  – dysectasie du col,

(*) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc.pathol.
exo

- lithiase,
- transformation néoplasique.

B) *Lésions urétéro-pyélo-rénales.*

— uretères,
— bassinets, reins.

2°) *Les lésions du tractus génital de l'homme.*

— orchi-épididymite,
— funiculite,
— spermatocystite,
— prostatite,
— uréthrite.

3°) *Les lésions du tractus génital de la femme.*

— atteintes utéro-annexielles,
- ovaires,
- trompes,
- utérus.

— atteinte cervico-vagino-vulvaires,
- col,
- vagin,
- vulve.

CONCLUSIONS

I. — Introduction.

Avant d'entreprendre l'étude anatomo-pathologique de la Bilharziose génito-urinaire, appuyée sur 100 coupes provenant de l'Institut Pasteur de Dakar et de l'École d'Application du Service de Santé des Troupes de Marine, nous croyons nécessaire d'envisager les conditions biologiques, cliniques, évolutives et anatomo-pathologiques générales des schistosomoses en un chapitre liminaire de Bilharziologie générale aussi indispensable à l'étude anatomo-pathologique viscérale limitée de cette parasitose que la phtisiologie générale l'est à l'étude des lésions de l'arbre urinaire ou de l'appareil respiratoire dues au bacille de Koch. A ceci près que la phtisiologie générale est une connaissance de base que tout médecin possède alors que la Bilharziologie générale n'est pratiquement jamais présentée comme telle, mais éparse dans les traités de parasitologie, de pathologie tropicale, de pathologie spéciale.

Ces vues synthétiques des différents chapitres nosographiques de la pathologie tropicale n'ont pu être prises que tout récemment, à l'occasion de la dernière grande guerre qui étendit ses territoires de belligérance dans toutes les régions tropicales du monde et par le développement de formations hospitalières importantes qui permirent l'étude complète des malades dans tous les domaines de la médecine. C'est ainsi qu'une médecine tropicale toute conventionnelle à base

©Soc.pathol.exo

de parasitologie et d'examens microscopiques a peu à peu été remplacée par une médecine plus rationnelle, approchant chaque jour davantage les réalités de la clinique et de la biologie.

Nous n'en voulons qu'un exemple qui se rapporte à notre travail : pendant des années, on a crédité le Paludisme de lésions viscérales dont il n'a jamais été la cause, étendant ainsi démesurément la nosographie paludéenne, alors que les schistosomoses, tout au moins celles à *Schistosoma mansoni* et à *Schistosoma haematobium*, étaient limitées à une atteinte vésicale ou rectale avec splénomégalie éventuelle, d'innombrables lésions viscérales bilharziennes étant, cliniquement tout au moins, non rattachées à leur cause. Une meilleure connaissance clinique élaborée au cours des trente dernières années a donné à la Bilharziose la place qui lui revient dans les désordres viscéraux de la pathologie d'Outre-Mer alors que le Paludisme était peu à peu dépossédé d'un champ pathologique qui ne fut jamais le sien. C'est là un des exemples les plus typiques des modifications de nos concepts en pathologie tropicale.

Il est possible aujourd'hui de prendre une vue assez claire de la Bilharziose, plus largement des trois ou quatre, peut-être des cinq, Bilharzioses connues et d'esquisser un tableau de bilharziologie générale où biologie parasitaire, physio-pathologie, réactions tissulaires (ce qui nous intéresse au premier chef) concourent à donner une limite remarquable à des maladies dont les expressions cliniques sont extrêmement éloignées les unes des autres, car, comment relier, sans un fil conducteur physio-pathologique logique et anatomo-pathologique solide, des maladies aussi disparates et éloignées qu'une cystite aiguë, une rectite, une hépato-splénomégalie, une splénomégalie cliniquement solitaire, une appendicite aiguë, des atteintes génitales, une stérilité féminine, un cœur pulmonaire chronique, un syndrome de Loeffler, une myélite transverse ?

II. — Bilharziologie générale.

Revue succincte des données de biologie parasitaire, d'épidémiologie, de physio-pathologie.

Les Bilharzioses représentent des maladies sociales extraordinairement importantes : 150.000.000 d'hommes d'après les renseignements de l'O. M. S. en 1949 seraient atteints de Bilharziose, dans la proportion de un homme pour douze femmes.

La morbidité, la mortalité, les incapacités de travail, les souffrances physiques et morales, les pertes économiques considérables situent ces maladies au premier plan des plus grands fléaux sociaux.

©Soc.pathol.
exo

Il existe trois Bilharzioses humaines :

— une due à *Schistosoma haematobium* : la Bilharziose génito-urinaire,

— l'autre due à *Schistosoma mansoni* : la Bilharziose intestinale,

— la dernière due à *Schistosoma japonicum* : assez souvent et faussement appelée la Bilharziose artério-veineuse.

— La Bilharziose à *Schistosoma haematobium* est répandue :

— en Afrique du Nord : Égypte où 60 à 80 0/0 de la population serait atteinte en moyenne, Maroc, Tunisie, Algérie, les oasis sahariennes sont pratiquement toutes atteintes ;

— Afrique tropicale et sub-tropicale : Mauritanie, Sénégal, Guinée, Mali, Niger, Côte-d'Ivoire, Togo, Dahomey, Tchad, Oubangui-Chari, Moyen-Congo et Gabon. A Madagascar, elle existe en foyers actifs localisés sur la côte occidentale, la côte orientale paraît contaminée de date récente ;

— Asie : Arabie, Chypre, Mésopotamie, Palestine, Perse ;

— Europe : quelques cas ont été signalés au Portugal.

Partout les populations riveraines des grands fleuves sont les plus contaminées.

— La Bilharziose à *Schistosoma mansoni* est également répandue en Afrique, mais d'une façon plus sporadique que *Schistosoma haematobium*. On la trouve en Afrique Occidentale et Centrale, mais elle ne paraît pas exister en Algérie, en Tunisie et au Maroc.

Elle est extrêmement fréquente à Madagascar.

En Amérique, par contre, *Schistosoma mansoni* est très répandu et en Guadeloupe et en Martinique 28 à 45 0/0 de la population sont atteints de Bilharziose.

Au Venezuela, elle pose un problème de survie nationale.

— La Bilharziose à *Schistosoma japonicum* est localisée à l'Extrême-Orient : Formose, Japon, Vallée du Yang-Tsé.

Il est difficile d'apprécier l'incidence véritable des Bilharzioses sur la santé générale, la capacité de travail, la mortalité.

Apparemment, 20 à 30 0/0 des sujets atteints ont un rendement amoindri. Combien présentent des complications viscérales ? Combien les tolèrent-ils admirablement ? On ne pourrait répondre que par des statistiques dont on sait qu'elles sont d'autant plus fallacieuses que plus précises en apparence.

Il faut simplement retenir l'étendue et la fréquence de l'infestation. La présence de Bilharziens en France métropolitaine et éventuellement de Bilharziens porteurs de lésions génito-urinaires ou hépato-spléniques ne saurait donc surprendre.

©Soc.pathol.
exo

L'étiologie d'une atteinte génito-urinaire qui ne fait pas sa preuve immédiate doit toujours être retenue chez l'originaire ou le rapatrié d'une région d'endémie comme de nature bilharzienne.

Le complexe pathogène

Il est comparable dans les trois Bilharzioses.

Les schistosomes sont des trématodes à sexes séparés dont l'habitat est strictement sanguicole. Ce sont des parasites du système veineux portal et accessoirement du système artériel pulmonaire.

Quelques différences morphologiques permettent aisément de les reconnaître et quelques différences dans le comportement biologique permettent de comprendre que leur action pathogène, bien que s'exerçant toujours par les mêmes mécanismes, n'ait pas les mêmes incidences et la même gravité dans les trois infestations.

Nous décrirons succinctement le complexe pathogène de *Schistosoma haematobium* en indiquant ce qui le différencie des deux autres.

Les mâles et les femelles adultes vivent dans le réseau veineux hypogastrique, le système porte et éventuellement l'artère pulmonaire.

La femelle et le mâle sont en contact intime et permanent. Les femelles fécondées émigrent à contre-courant vers les veinules de plus en plus petites et s'arrêtent quand leur calibre atteint celui du vaisseau. La position antérieure de la vulve, la *vis a tergo*, empêchent le retour en arrière des œufs qui s'accumulent. Les œufs éperonnés mesurent de 120 à 160 μ sur 40 à 60.

Les embryons (miracidium) que contiennent les œufs exercent par les sécrétions de leurs glandes céphaliques une action lytique sur la paroi des vaisseaux puis, sur le tissu environnant et la ponte s'exerçant de préférence mais non exclusivement dans la paroi vésicale, les œufs traversent la vessie et tombent dans l'urine avec laquelle ils sont répandus dans le milieu extérieur. Les œufs embryonnés pour accomplir leur cycle doivent être entraînés dans l'eau.

L'embryon cilié, le miracidium s'échappe de la coque et dans les conditions favorables, rencontre certains mollusques gastéropodes pulmonés dans lesquels il pénètre et se développe pendant trente jours.

Des phénomènes de polyembryonnie très intenses se produisent et des larves infestantes innombrables, les cercaires, quittent le mollusque ; ces larves mobiles nagent dans l'eau où leur survie n'est que de 24 à 36 heures.

La rencontre du mollusque favorable assure le premier chaînon du développement de l'espèce.

©Soc.pathol.
exo

Le second chaînon est représenté par la pénétration active du cercaire à travers la peau ou les muqueuses de l'hôte définitif, favorable, en l'occurrence l'homme qui s'infecte au cours d'un bain ou d'un contact professionnel ou accidentel avec l'eau.

Les larves se retrouvent, d'abord, dans le poumon où la circulation veineuse les a entraînées, puis, dans le cœur droit ou les artères pulmonaires. Elles arrivent enfin dans le cœur gauche et par le système artériel dans les capillaires artériels et les veines.

La croissance des jeunes schistosomes se produit surtout dans le système veineux hépatique, puis, les parasites quittent le foie et aboutissent au réseau veineux hypogastrique.

L'accouplement se produit à ce niveau mais aussi dans le foie.

La ponte commence deux mois après l'infestation par les cercaires.

Les schistosomes ont une survie de 10 à 20 ans et leur activité génitale est incessante.

Ce n'est point un déterminisme précis, comme on l'a longtemps pensé, qui oriente les femelles fécondées vers les veines du plexus hypogastrique, une forte proportion d'entre elles pondent dans les terminaisons veineuses des parenchymes tributaires du système porte et même dans la circulation générale de retour.

Les différences qui séparent les trois schistosomoses humaines peuvent être ainsi résumées :

— *Schistosoma haematobium*, dont les dimensions sont pour le mâle de 8 à 15 mm. de long sur 1 mm. de large et pour la femelle de 20 mm. sur 1/4 de millimètre, vit dans le réseau veineux hypogastrique, le système porte.

L'œuf est de 120 à 160 μ sur 40 à 60, à éperon terminal.

Son élimination est surtout urinaire.

La ponte de la femelle est d'environ 30 œufs par jour.

— *Schistosoma mansoni*. Le mâle de 10 à 12 mm de long sur 1/2 de large ; la femelle 15 mm. de long sur 70 μ de large.

Les œufs éliminés le plus souvent par les selles ont de 100 à 160 μ de long sur 60 à 70 de large. Ils ont un éperon latéral.

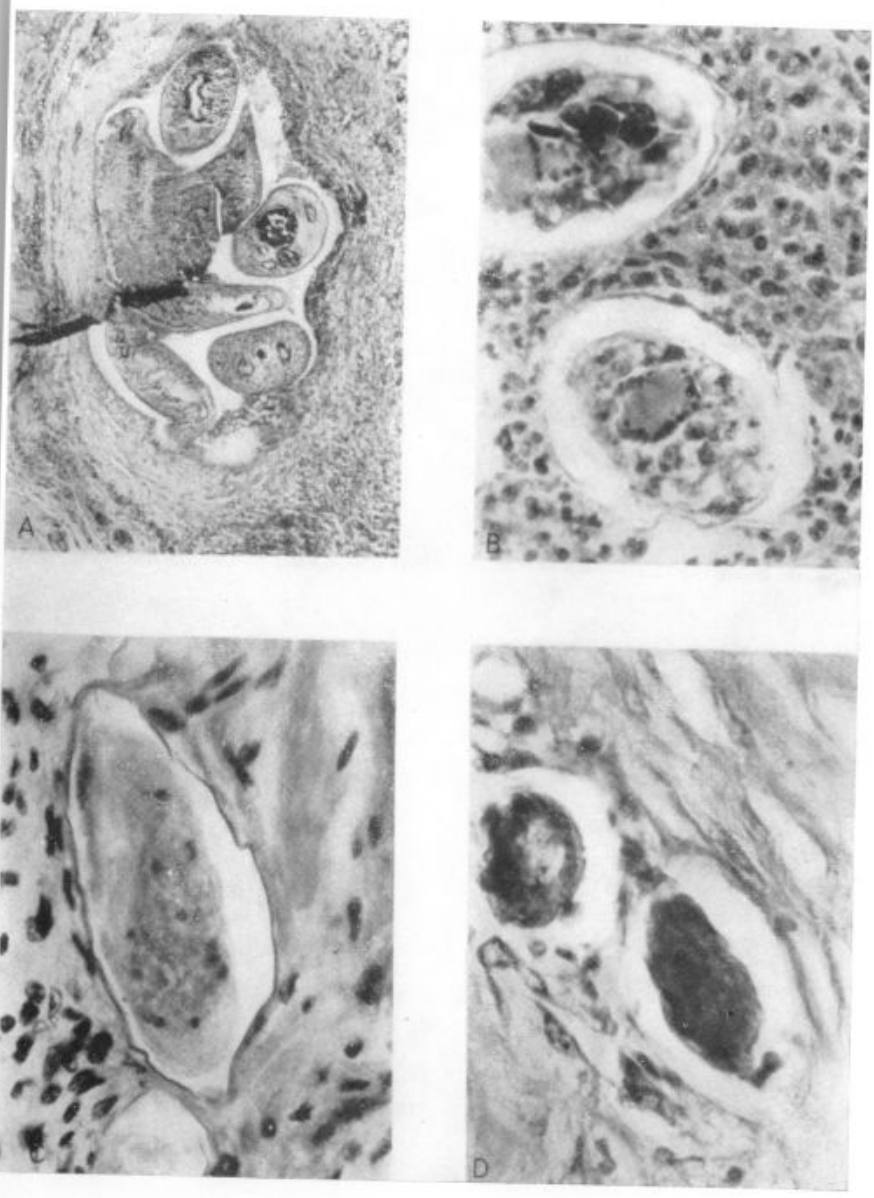
La femelle ne pond que trois à quatre œufs par jour.

— *Schistosoma japonicum*. Le mâle : 10 à 20 mm. de long sur 1/2 de large ; la femelle : 25 mm. de long sur 1/3 de millimètre de large. Vit dans le réseau veineux porte et essentiellement les veinules de la mésentérique supérieure.

Les œufs ont de 70 à 100 μ de long sur 50 à 65 de large. Ils sont à éperon antéro-latéral à peine visible.

La ponte est extrêmement abondante, jusqu'à 300 œufs par jour.

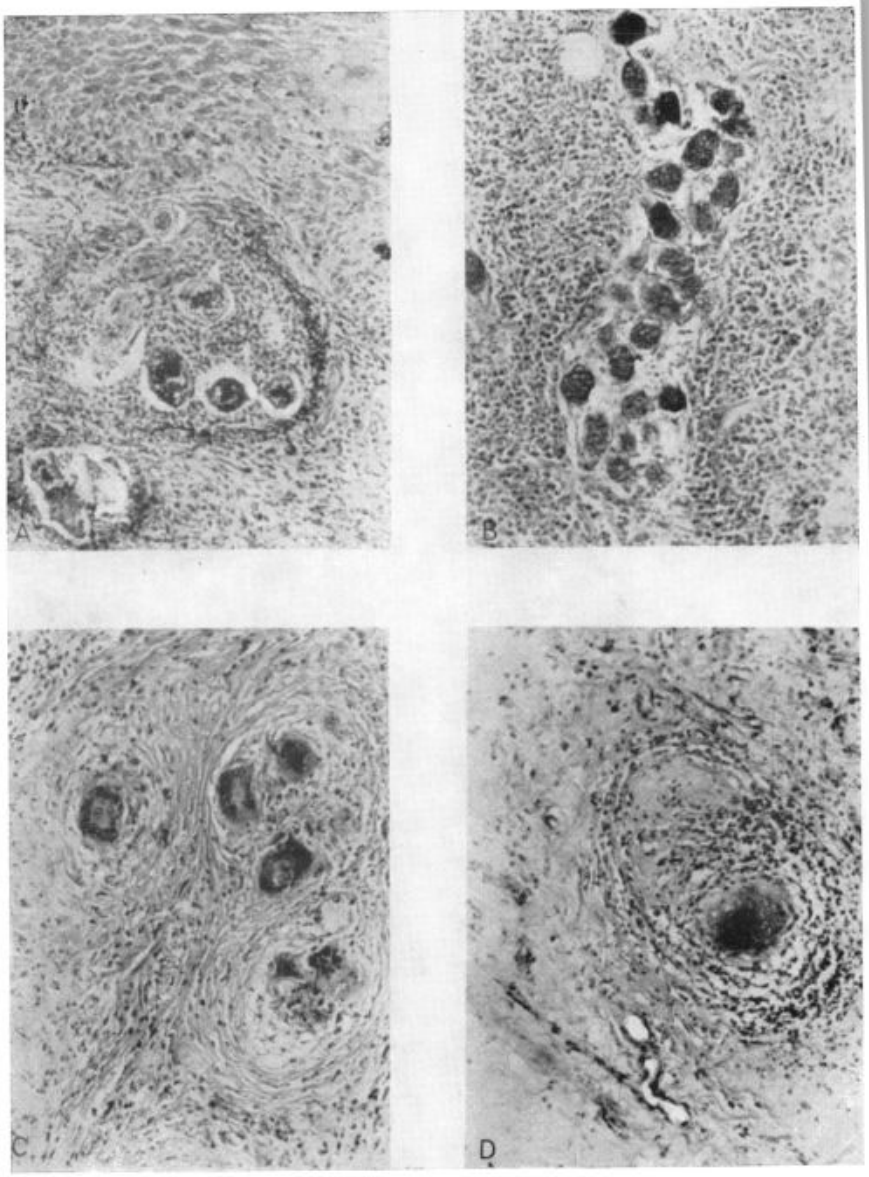
©Soc. pathol. exo



Schistosoma haematobium. — Adultes et œufs.

A) Couple de vers adultes dans un vaisseau. Très légère réaction endothéliale.
B) Coupe transversale de l'œuf. Réaction inflammatoire.
C) Œuf mort avec sclérose jeune.
D) Œuf calcifié. Sclérose adulte.

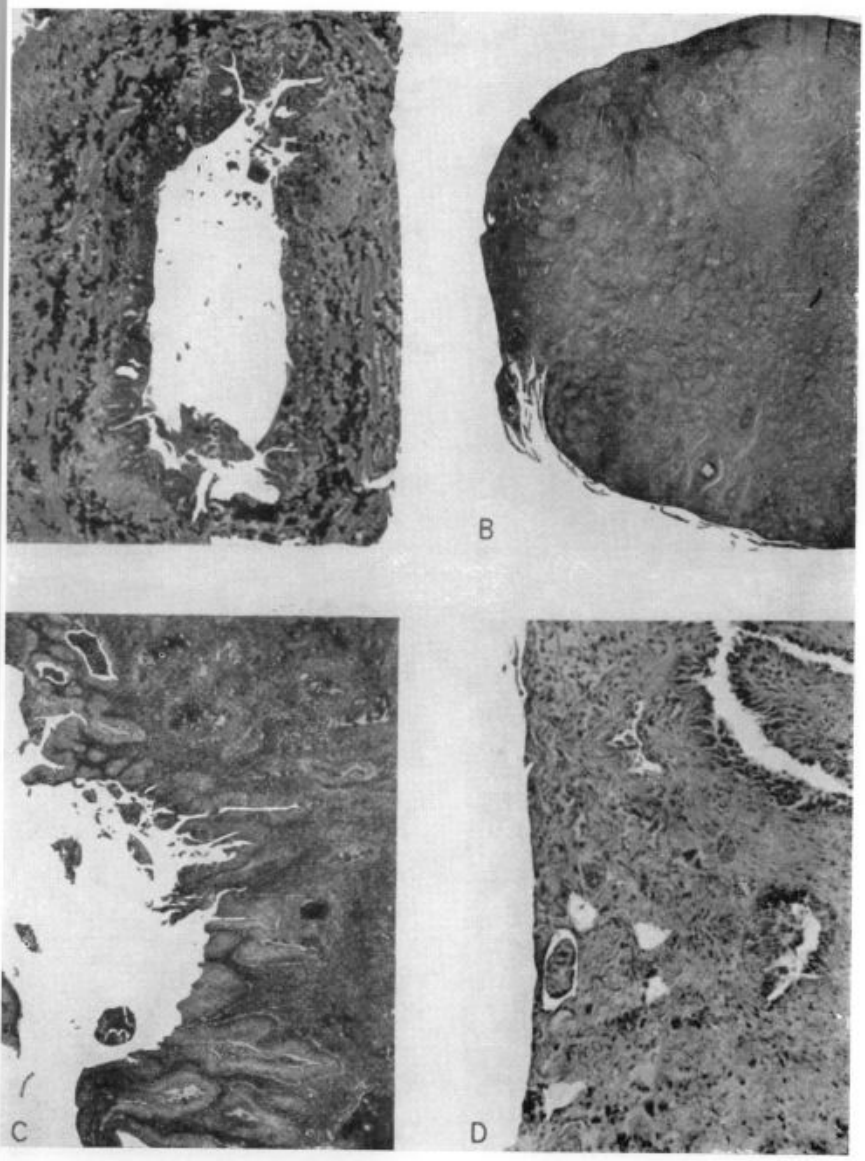
©Soc.pathol.
exo



Le bilharziome.

A) Nodule bilharzien.
B) Œufs en voie de calcification tassés dans un capillaire.
C) Tubercules avec cellules géantes et sclérose.
D) Le bilharziome. Tubercules avec réaction inflammatoire aiguë.

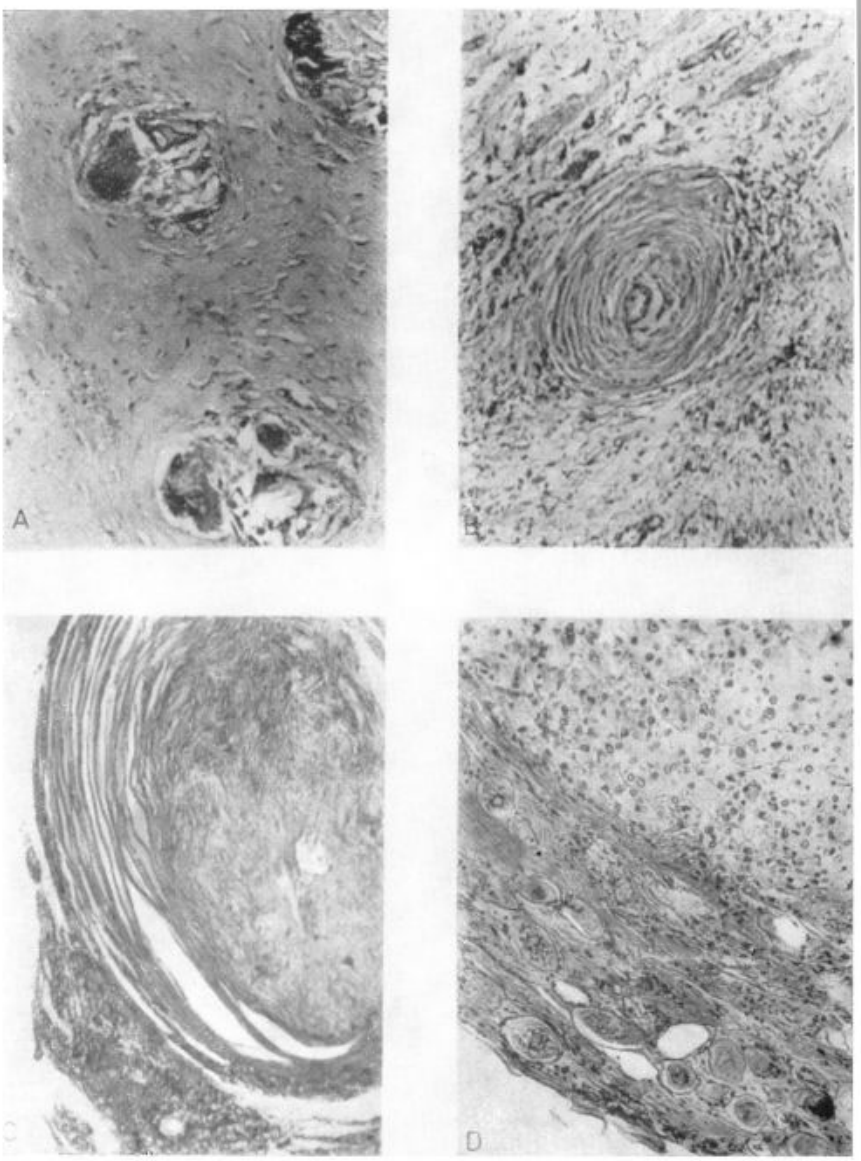
©Soc. pathol. exo



Lésions de l'arbre urinaire.

A) Uretère. Calcification prédominant dans la musculeuse.
B) Le polype ovulaire : nombreux bilharziomes dans un tissu scléro-inflammatoire.
C) Le papillome vésical avec ulcération.
D) Le tapis sableux.

©Soc.pathol.
exo



Lésions de l'appareil génital.

A) Sclérose de la paroi tubaire autour de reliquats ovulaires calcifiés.
B) Utérus fibromateux. Sclérose feuilletée centrée par un œuf dégénéré.
C) Grossissement différent.
D) Épithélioma du col coexistant avec une sclérose ovulaire.

©Soc.pathol.
exo

Toute la pathogénie des accidents des diverses Bilharzioses doit être considérée en fonction de l'habitat des parasites

Un parasitisme vasculaire, pour réaliser la continuité de l'espèce, est dans l'obligation de pratiquer une véritable effraction pariétale. Cette effraction est obtenue par les propriétés lytiques et nécrosantes de l'œuf vivant qui permettent son passage transpariétal et sa chute dans une cavité ouverte, rectum ou vessie, par où, avec les déjections fécales ou urinaires, il atteindra le milieu extérieur.

Mais cette finalité étroite n'est réalisée que dans un certain nombre de cas et beaucoup de femelles déchargent leurs œufs dans des parenchymes pleins, nullement dans des parois de viscères creux évacuateurs et le dépôt des œufs agissant comme corps étrangers, toxiques, lytiques, entraîne des modifications tissulaires importantes qui vont être à la base de tous les accidents viscéraux de toutes les Bilharzioses.

Quelle que soit la Bilharziose considérée, le parasite en cause, non seulement la lésion élémentaire est la même, mais les étapes évolutives sont toujours superposables. Les mêmes phénomènes cliniques se retrouvent aux mêmes moments. Des différences dans le degré de gravité les séparent. Ces différences sont dues à la toxicité propre des vers adultes et surtout à celle des œufs, à l'abondance de la ponte, variable selon les espèces, à l'intensité plus ou moins grande de l'infestation, c'est-à-dire au nombre de parasites hébergés par le malade.

Dans chaque espèce, la furco-cercaire, le ver adulte, l'œuf sont des agents pathogènes dont l'action particulière pour chacun d'eux s'exerce à des moments déterminés de l'évolution de la maladie.

Les étapes cliniques

Il existe trois étapes cliniques dans toutes les schistosomoses, chacune étant sous la dépendance d'un moment de la vie parasitaire.

— *Étape furco-cercarienne.*

C'est la période d'infestation. Elle est fugace : le temps de passage transcutané de la furco-cercaire.

Elle est caractérisée par des phénomènes cutanés, allergiques ou irritatifs avec parfois, peut-être, une note discrètement infectieuse surajoutée par apport microbien.

©Soc.pathol.
exo

— *Étape helminthique.*

Elle dure de 4 à 6 semaines ; c'est l'incubation, véritable période d'adaptation pour l'organisme. Les furco-cercaires ont pénétré l'économie, modifié leur morphologie et commencent leur singulière migration qui conduit mâles et femelles à leur habitat vasculaire abdominal.

Cette étape helminthique est cliniquement inapparente dans les infestations légères, bruyante dans les infestations massives.

C'est un mélange de réactions toxiques et allergiques : fièvre, douleurs articulaires, diarrhée, bronchite, intumescence splénique et hépatique, syndromes pulmonaires voisins du syndrome de Loeffler, éosinophilie tissulaire et sanguine.

Tous ces phénomènes sont dans la majorité des cas réversibles, guérissent sans séquelles.

— *Étape d'élimination ovulaire.*

Les vers mâles et femelles s'accouplent et les femelles fécondées se dirigent vers les veines des organes creux, vessie pour *Schistosoma haematobium*, gros intestin pour *mansoni* et *japonicum*.

La ponte a lieu et l'œuf pénètre dans les tissus où son action cytolytique s'exerce ; peu à peu, la paroi de la vessie ou du rectum est effractée et ainsi est constituée la maladie : les lésions vésicales et rectales consécutives au dépôt ou au passage des œufs.

La maladie va durer aussi longtemps que s'effectuera la ponte. La gravité réside dans le nombre des lésions.

Un certain équilibre s'installe d'ailleurs le plus souvent et, après une phase aiguë de gravité variable, cystite et colite sont assez bien tolérées.

Des complications directes banales : infections microbiennes surajoutées, réaction tissulaire excessive peuvent accompagner les atteintes moyennement graves.

La guérison de l'infestation surviendra à la mort naturelle des vers.

— *Étape de complication ovulaire :* les pontes erratiques.

Mais, le tropisme qui pousse les femelles fécondées à venir pondre dans les veines de la vessie ou du rectum n'est pas absolument impérieux. Un assez grand nombre de femelles s'égarent dans les veinules des divers viscères abdominaux et les œufs ainsi pondus sont à l'origine des complications viscérales de la Bilharziose. Le foie et la rate, pour des raisons anatomiques faciles à saisir, reçoivent ainsi de multiples œufs.

Dans les trois schistosomoses, les lésions viscérales dépassant le foie et la rate sont très fréquemment rencontrées ; réactions tissu-

©Soc.pathol.
exo

laires au contact d'œufs « égarés » et dont l'origine est double : œufs provenant de vers erratiques n'ayant pas accompli leur migration normale, œufs entraînés à contre-courant, à partir des lieux de pontes abdominaux.

Dans l'infestation par *Schistosoma haematobium* de tels mécanismes sont responsables d'appendicites fréquentes, de pneumopathies, des troubles génito-urinaires qui font l'objet de notre mémoire, etc.

Dans l'infestation par *Schistosoma mansoni*, les mêmes accidents viscéraux se rencontrent de façon comparable.

Dans l'infestation par *Schistosoma japonicum*, il existe une véritable septicémie urinaire qui rend compte de la multiplicité des lésions et du pléiomorphisme clinique (organes des sens, S. N. C., poumons, cœur, etc.).

Pendant des années, la notion de splénomégalie égyptienne a dominé les complications viscérales de la Bilharziose à *Schistosoma mansoni* et ce n'est que récemment que les auteurs anglo-égyptiens ont démontré que *Schistosoma haematobium* était aussi capable d'atteintes spléniques.

Sans simplifier outrancièrement le problème pathogénique, il apparaît aujourd'hui que l'atteinte splénique due à *mansoni* s'accompagne toujours d'une atteinte hépatique grave dont elle relève par une pathogénie mécanique et que les splénomégalies dues à *Schistosoma haematobium* sont cliniquement solitaires, le fait direct de la ponte splénique (Blanc).

Il est probable que dans les Bilharzioses artério-veineuses, l'atteinte simultanée des deux viscères réalise des hépato-splénites.

En dernière analyse, il est difficile de comprendre cette électivité des pontes erratiques, de *mansoni* vers le foie, de l'*haematobium* vers la rate. Il n'est pas impossible que le gîte du parasitisme adulte, difficile à déterminer soit à la base de cette dualité.

Mais l'importance clinique et pronostique est considérable, une atteinte du foie entraînant des troubles fonctionnels peu compatibles avec la vie si l'ensemencement du viscère est massif, une atteinte splénique pure dans le cas d'*haematobium* étant infiniment mieux tolérée.

D'autre part, dans *haematobium* les lésions essentiellement urogénitales se traduisent, en dehors de troubles fonctionnels divers dans la sphère de la reproduction, par une insuffisance rénale remarquablement bien tolérée et souvent réversible.

Il ne faudrait pas cependant envisager ces distributions viscérales avec une étroitesse clinique que justifierait un tropisme trop rigoureux, mais simplement comme une moyenne et des complications uro-génitales se rencontrent parfaitement dans les atteintes à *man-*

©Soc. pathol. exo

soni alors que des complications hépatiques se rencontrent aussi bien dans les atteintes à *haematobium*.

Au cours de notre étude, consacrée aux conditions anatomo-pathologiques de la Bilharziose uro-génitale, nous envisagerons les atteintes à *Schistosoma haematobium* et à *Schistosoma mansoni*, tout en répétant que les premières sont essentiellement banales sinon constantes et les autres infiniment plus rares.

La lésion élémentaire de la Bilharziose : le bilharziome

Le bilharziome est la lésion élémentaire spécifique. C'est la réaction tissulaire entraînée par l'œuf, à la fois corps étranger irritant et source de produits toxiques sécrétés par les glandes céphaliques du miracidium.

L'aspect histologique est toujours le même quel que soit le tissu ou l'organe, foie, rate, poumons, système nerveux, epiploon.

Il a été reproduit expérimentalement par Brumpt, Africa de Leone, Hoeppli.

Des noms divers lui ont été donnés : nodule inflammatoire, follicule, tubercule, pseudo-tubercule, granulome bilharzien, bilharziome enfin et ce terme paraît le meilleur, traduisant les phénomènes tissulaires entraînés par un corps étranger, irritant et toxique.

L'œuf arrêté dans un petit capillaire, soit que la ponte ait été effectuée immédiatement en amont, soit qu'il ait été embolisé, entraîne rapidement une nécrose des parois endothéliales et s'échappe dans les tissus. Il va constituer le centre de la lésion. Autour de lui s'accumulent rapidement des éosinophiles puis des cellules histiocytaires qui, par leur multiplication et leur coalescence, vont former une barrière d'aspect épithélioïde dont les sécrétions neutralisent les toxines issues du miracidium et digèrent peu à peu l'œuf.

Le fusionnement des cellules aboutit à des formations giganto-cellulaires contenant jusqu'à 80 noyaux, exerçant une phagocytose intense à l'endroit de l'œuf qu'elles tendent à envacuoler.

Ces formations giganto-cellulaires sont entourées d'une couche plasmocytaire plus ou moins étendue prise dans un réticulum pré-collagène fait de fibrilles et de lamelles concentriques.

Le bilharziome a bientôt son aspect typique avec ses lames collagènes concentriques, son centre réticulaire majoré de cellules géantes.

Les éosinophiles sont nombreux autour des œufs vivants, rares autour des œufs morts ce que l'expérimentation met bien en évidence.

©Soc.pathol.
exo

La parenté d'une telle image avec le follicule tuberculeux est souvent nette dans les processus peu évolutifs mais quelques éléments permettent cependant de les différencier : la charpente du follicule bilharzien est, en général, mieux définie, faite de lamelles plus régulièrement concentriques que celles du follicule tuberculeux et les éléments éosinophiles y sont plus nombreux.

Dans certains cas, l'afflux leucocytaire est assez important pour donner des images de micro-abcès.

A ce stade dégénératif succède un stade de prolifération. La cicatrisation suit la nécrose.

La réparation commence en bordure du foyer par l'apparition de cellules actives, jeunes, à noyaux allongés et souvent en mitose. Prenant de plus en plus le type fibroblastique, elles prolifèrent plus ou moins vite donnant naissance à un véritable tissu fibreux jeune au sein duquel disparaissent cellules géantes et plasmocytes. Le nodule conjonctif ainsi créé se réduit peu à peu à une cicatrice fibreuse si la prolifération fibroblastique s'arrête, cicatrice souvent chargée de pigments d'origine hématique et de sels calcaires, vestiges altérés de l'œuf, et infiltrée de quelques éléments inflammatoires à prédominance éosinophile.

L'histogénèse du bilharziome est simple, celle d'un granulome de résorption ; deux éléments la constituent, l'un dégénératif : la nécrose de l'œuf, l'autre régénératif, associés en proportion variable selon l'intensité et l'ancienneté de la lésion, l'évolution commune se faisant vers la fibrose.

La présence de l'œuf centrant la lésion donne au bilharziome une physionomie particulière et le fait aisément reconnaître. Dans les lésions anciennes, quand l'œuf a disparu, le diagnostic est quelquefois plus difficile ; c'est ce qui se produit, en particulier, au niveau de la rate dont la richesse en macrophages assure une digestion rapide des œufs.

Par opposition aux lésions déterminées par l'œuf, les lésions engendrées par les vers adultes semblent bien moins fréquentes. Elles sont surtout le fait de *Schistosoma mansoni* mais peuvent s'observer également avec *Schistosoma haematobium*.

Les adultes, accouplés ou non, dilatent les parois des veinules, y suscitent des réactions très diverses ; tantôt ils paraissent bien tolérés et la paroi veineuse n'est guère modifiée, tantôt, au contraire, la paroi veineuse s'épaissit et s'infiltre de nombreux éléments lymphoplasmocytaires. Ceci se voit surtout au niveau de l'extrémité céphalique du mâle, dans la partie cylindrique comprise entre la ventouse ventrale et la ventouse antérieure.

Adventice et media sont envahis par des éléments mono-, lympho-, plasmocytaires qui pénètrent ensuite dans l'intima. Ces lésions de

©Soc.pathol.
exo

panphlébite bouleversent la structure de la veine pour arrimer en définitive la cuticule du ver à la paroi veineuse.

Ces lésions précèdent la constitution d'un follicule bilharzien typique centré alors par le ver adulte.

Mais, les phénomènes ne sont pas toujours aussi tranchés et le bilharziome ne résume pas toutes les modalités pathologiques de la schistosomose.

D'une part, les pontes ovulaires se produisant de façon incessante, les éléments réactionnels seront d'âge différent, d'autre part, le bilharziome n'est pas constant et le conjonctif peut réagir au contact de l'œuf par une simple hyperplasie fibreuse provoquant dans les organes atteints une plus ou moins grande majoration pariétale dans laquelle l'œuf se retrouve isolé.

S'il ne lèse pas les épithéliums cylindriques, il peut entraîner au niveau des épithéliums malpighiens et para-malpighiens des proliférations papillomateuses et même épithéliomateuses dont nous aurons à dire toute l'importance.

L'accumulation d'œufs d'âge différent dans une large zone aboutira ainsi à l'apparition d'un tissu granulomateux compact et fibreux ; c'est ce mécanisme général qui va, par ses localisations particulières, expliquer les modalités des atteintes bilharziennes.

Toute la pathologie des schistosomoses paraît bien se résumer en une pathologie ovulaire ; l'œuf, corps étranger toxique, est susceptible d'engendrer des désordres : réactions productives et sclérose, dont la gravité dépend en fait de la densité de sa répartition.

L'intensité de l'infestation en milieu d'endémie, la longue durée de la vie du parasite (10 à 30 ans), l'activité génitale inépuisable des adultes, le nombre souvent important d'œufs émis chaque jour (30 pour *haematobium*, 300 pour *japonicum*) rendent compte de la gravité et de l'étendue des lésions de la schistosomose.

Notre étude a porté sur :

66 prélèvements génito-urinaires de la femme

8 concernaient l'appareil urinaire, la vessie exclusivement, 58 les organes génitaux, dont :

utérus	9 fois	
trompes	16 fois	
ovaires		
col	18 fois	
vagin	7 fois	
vulve	8 fois	

©Soc. pathol. exo

43 prélèvements génito-urinaires de l'homme, dont :

testicule, épididyme	8 fois
cordon	3 fois
vésicules séminales	1 fois
scrotum	
uretères	3 fois
rein	4 fois
vessie	23 fois

III. — Les lésions de la Bilharziose génito-urinaire.

L'étude des lésions génitales de la Bilharziose ne peut être dissociée de celle des lésions de l'arbre urinaire ; nous les tenons dans notre conception de Bilharziologie générale comme le résultat de dépôts ovulaires extrêmement fréquents sinon constants, dépôts dus aux pontes réitérées des femelles dans les capillaires terminaux de la vessie et dans les riches anastomoses du réseau veineux hypogastrique, reflux des œufs à contre-courant, quand les lésions dues aux embols ovulaires sont un obstacle local à de nouvelles pontes, pontes erratiques de femelles égarées dans les espaces celluleux du petit bassin.

Rappel anatomique

La distribution veineuse de l'appareil uro-génital explique la co-existence si fréquente des atteintes génitales et urinaires.

— Les veines du bas appareil urinaire et du système génital (veine urétérale inférieure, veines vésicales, vésiculo-déférentielles, vésico-prostatiques) largement anastomosées entre elles convergent vers la veine hypogastrique pour gagner le système cave.

En outre, le jeu anastomotique des veines urétérales moyennes et supérieures forme une véritable arcade tout au long de l'uretère pour gagner le cercle exo-rénal et la veine rénale.

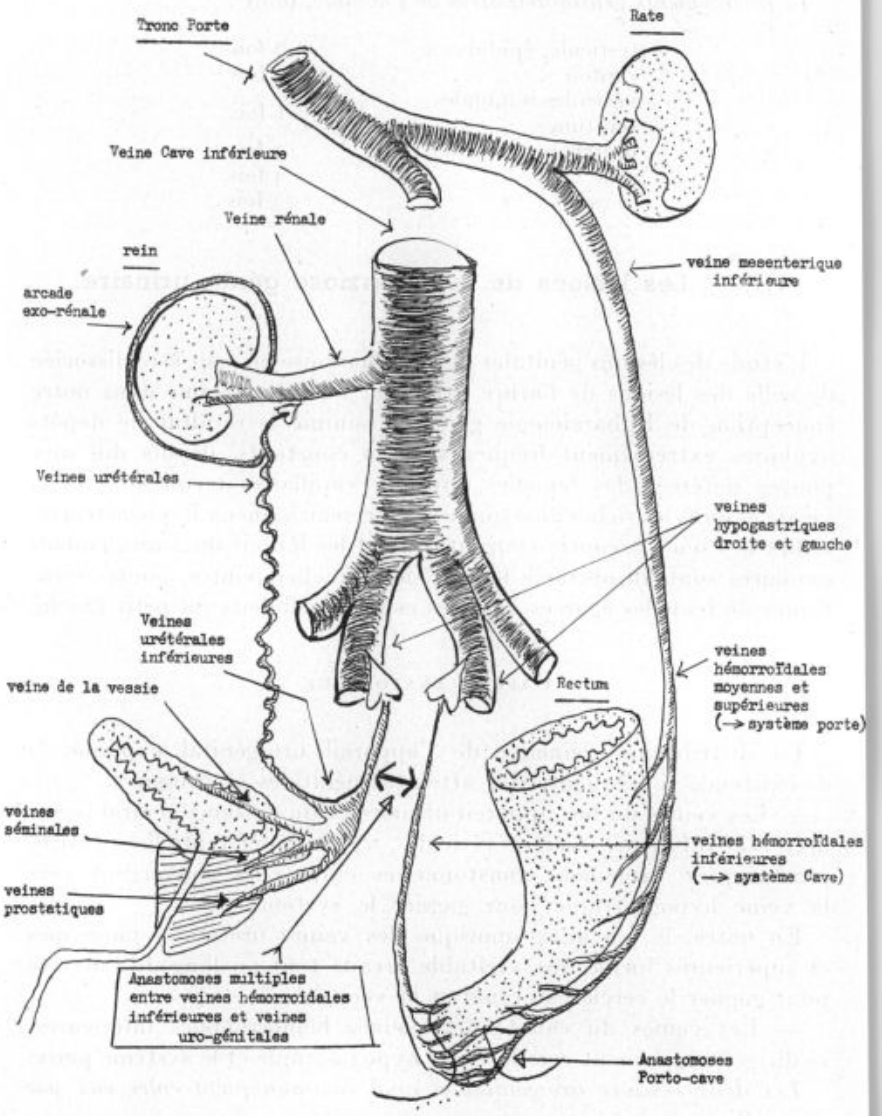
— Les veines du canal anal (veines hémorroïdales inférieures) se dirigent également vers la veine hypogastrique et le système porte.

Les deux réseaux uro-génital et anal communiquent entre eux par de multiples anastomoses.

Par contre, les veines hémorroïdales moyennes et supérieures issues du rectum convergent vers le système porte par l'intermédiaire de la veine mésentérique inférieure.

Au niveau du canal anal, de multiples anastomoses unissent les veines hémorroïdales entre elles mettant en communication système porte et système cave.

©Soc.pathol.
exo



Distribution veineuse de l'appareil uro-génital.

Dès lors, on conçoit facilement le cheminement du parasite remontant les veines avalvulées du système porte jusqu'au canal anal, franchissant le réseau anastomotique porto-cave, empruntant les veines hémorroïdales inférieures pour gagner, par l'intermédiaire de nouvelles anastomoses, le système veineux uro-génital.

©Soc.pathol.
exo

Si les lésions vésicales de la Bilharziose sont plus anciennement connues et décrites, c'est qu'elles se manifestent par des signes évocateurs : cystite, hématuries, qui amènent plus volontiers le plaignant au médecin et qu'elles sont facilement accessibles à l'investigation : cystoscopie, biopsie, urographie. Encore faut-il considérer que l'extrême banalité de l'hématurie terminale, en Afrique, la fait envisager, par l'autochtone qui en est atteint depuis sa plus tendre enfance, comme un phénomène tout à fait banal et que seul, souvent, l'interrogatoire minutieux en relèvera les capricieuses reprises et parfois même l'abondance.

Par contre, les lésions génitales sont de connaissance plus récente. Très longtemps attribuées à de multiples causes, inflammatoires ou tumorales, elles n'ont ensuite, et pendant longtemps, retenu l'attention des cliniciens qu'à titre de complications exceptionnelles de la Bilharziose. Elles sont peu spectaculaires en général, leur symptomatologie reste dans l'ensemble discrète ; elles justifient rarement une intervention chirurgicale et ne sont le plus souvent découvertes que lors d'un examen gynécologique de consultation chez la femme ou d'un épiphénomène morbide chez l'homme.

1° *Les lésions de l'arbre urinaire.*

A) Lésions vésicales

Les lésions vésicales sont constantes mais elles existent à des degrés variables dépendant de l'intensité de l'infestation et surtout de l'ancienneté de l'affection.

Exceptionnellement, elles manquent à l'examen macroscopique de la vessie mais l'histologie les relève toujours.

Fairley en 1919 décrivit le premier la symptomatologie clinique de la schistosomose vésicale ainsi que les lésions macroscopiques telles qu'il put les constater par cystoscopie chez un contingent de soldats Australiens cantonnés en Égypte et dans les premiers mois de leur contamination par *Schistosoma haematobium*. Par la suite, il fit l'étude histologique des lésions chez le singe expérimentalement contaminé.

Les symptômes fonctionnels sont souvent assez évocateurs en pays d'endémie pour orienter le médecin d'emblée vers le diagnostic et les investigations complémentaires indispensables :

— la pollakiurie est précoce, diurne d'abord, puis rapidement nocturne ;

— les douleurs hypogastriques, cystalgies sourdes, atteignent quelquefois à l'intensité de véritables crises de coliques néphrétiques atypiques, irradiant vers la racine des cuisses et la verge ;

©Soc.pathol.
exo

— l'hématurie, signe absolument constant mais capricieux, est toujours retrouvée, à l'interrogatoire des bilharziens récents ou anciens. Elle est spontanée, d'abondance variable, terminale ou totale, toujours douloureuse.

L'examen des urines met en évidence les œufs à éperon terminal dans tous les cas d'infestation récente dès l'apparition de l'hématurie et souvent avant l'apparition des signes douloureux. Par contre, dans les infestations anciennes, on peut ne pas les retrouver et c'est la cystoscopie qui prend toute sa valeur pour l'établissement d'un diagnostic.

Les lésions anatomo-pathologiques décrites par les Médecins Égyptiens, les Médecins tropicalistes Français et Anglo-Saxons et les Urologues n'appartiennent pas toutes en propre à la Bilharziose ; si certaines peuvent être considérées comme spécifiques, d'autres ne représentent que des lésions d'accompagnement : lésions de cystite habituelles dans tous les processus irritatifs de la vessie, ou des lésions secondaires, indirectement liées à la Bilharziose : calculose, dysectasie du col vésical.

Les lésions vésicales que nous avons pu étudier sur 31 coupes histologiques ne sont pas toutes des lésions d'infestation bilharzienne récente ; 11 sont des pièces d'autopsies de sujets décédés d'insuffisance rénale avec hyperazotémie chez lesquels l'atteinte vésicale et urétérale évoluait depuis assez longtemps pour qu'une néphrite intersticielle et ascendante ait pu se constituer et se poursuivre à bas bruit. 20 sont des prélèvements biopsiques pratiqués soit au cours d'interventions chirurgicales sur les voies urinaires chez des bilharziens chroniques reconnus, soit au cours de cystoscopies devant des lésions exubérantes d'aspect pseudo-tumoral.

Les lésions spécifiques.

— *Lésions d'hyperhémie.*

Les œufs vivants, récemment pondus, entraînent une dilatation des capillaires sous-épithéliaux par les toxines qu'ils libèrent ; une diapédèse massive se fait dans les tissus, envahit l'épithélium et du sang s'écoule dans la vessie entraînant des œufs que l'on retrouve dans les urines groupés en amas. Parfois, au centre d'une zone hyperhémiée se trouve un ver adulte.

— *Le tubercule.*

Tous les œufs ne trouvent pas leur chemin vers l'extérieur et une grande partie d'entre eux meurt sur place. Arrêtés dans l'épaisseur du chorion, ils vont susciter de petits foyers de nécrose et une réaction tissulaire, amorce du granulome bilharzien.

©Soc.pathol.exo

L'image cystoscopique est faite d'un semis de granulations brillantes, réfringentes, de la taille d'une tête d'épingle, « grains de semoule », autour desquels la muqueuse reste hyperhémiée en halo.

La répartition de ces granulations est plus ou moins régulière, tantôt en bandes horizontales disposées le long des petits vaisseaux ou de façon diffuse, mais elles prédominent au niveau du trigone et des orifices urétéraux.

A l'examen microscopique, elles sont constituées par l'œuf, intact, entouré d'une couronne de lymphocytes, de plasmocytes et d'éosinophiles. L'épithélium subit à leur niveau une destruction partielle. Leur siège est essentiellement la sous-muqueuse et le chorion, mais on peut les retrouver également dans l'épithélium, dans les couches musculeuses et souvent les trois tuniques sont atteintes.

Rapidement se constitue le bilharziome typique par l'apparition d'histiocytes et de cellules géantes, puis de fibroblastes qui commencent leur processus d'envahissement. C'est le tubercule des auteurs Anglo-Saxons.

Son évolution se fait vers la fibrose, la dégénérescence de l'œuf qui finit par disparaître ou ne subsiste qu'à travers quelques débris calcifiés.

Comme l'hyperhémie, le tubercule est une réponse localisée à des pontes d'œufs récentes ; on le trouve surtout chez les enfants mais tant que durera le parasitisme on pourra le retrouver dans les vessies des adultes jeunes ou âgés.

— *Le nodule.*

En dehors de sa taille plus grande, le nodule ne diffère guère du tubercule. C'est souvent un agrégat de tubercules d'âges différents, mais c'est aussi la réponse tissulaire étendue à une ponte unique et massive d'œufs, la réponse étant d'ailleurs hors de proportion avec le nombre d'œufs.

L'image cystoscopique est celle d'éléments papuleux de 1 à 2 mm. de diamètre, de coloration blanchâtre et jaunâtre, fermes au contact, images en « grains de riz » qui se détachent sur le fond congestif de la muqueuse.

Ces nodules sont isolés ou groupés en plages plus ou moins denses. Certains sont ulcérés et évoquent des follicules d'acné.

Microscopiquement, ce sont des follicules bilharziens géants, centrés par un ou plusieurs œufs plus ou moins détruits.

Leur évolution se fait, comme celle des tubercules, vers la cicatrisation fibreuse.

L'épithélium en surface est souvent détruit par les produits toxiques de l'œuf qui cherche son chemin vers la lumière de la vessie. Alors,

©Soc.pathol.
exo

se constitue une ulcération dont le fond est représenté par un tissu de granulation. L'épithélialisation se fait par glissement cellulaire à partir des berges, le nodule est recouvert d'une rangée de cellules qui deviennent cubiques, s'aplatissent, se stratifient.

— *Le tapis sableux.*

Le tubercule et le nodule subissent l'évolution commune du bilharziome vers la cicatrisation fibreuse. La cicatrice est souvent chargée de dépôts calcaires, vestiges de la coque de l'œuf et de pigments hémosidériniques, nés de la désintégration des globules rouges extravasés.

Ces lésions indélébiles sont absolument pathognomoniques, elles témoignent d'une atteinte ancienne de la muqueuse vésicale par le schistosome.

C'est un semis de fines granulations ternes, opaques, blanchâtres, jaunâtres, parfois brunes, voire noirâtres, groupées en placards plus ou moins diffus, qui ne peut être confondu avec les fines granulations réfringentes, brillantes, auréolées d'un liseré congestif, que nous avons déjà décrites et qui témoignent de l'envahissement récent de la vessie par les œufs.

Les auteurs anglo-saxons ont utilisé, pour décrire ces aspects typiques, l'expression demeurée classique de « sandy wet patches », tapis sableux humide, bien connu des urologues d'Outre-Mer.

Ce tapis sableux représente un stade cicatriciel et non un stade précoce de la Bilharziose vésicale ; l'histologie le montre constitué de bilharziomes au sade fibreux, tassés dans la sous-muqueuse et le chorion. L'épithélium à son niveau est atrophique ou hyperplasique.

De nouveaux apports ovulaires peuvent, à tout instant, se faire au sein de ces plages fibreuses ou à leur périphérie, parsemant ces « sandy patches » d'éléments plus jeunes.

— *Le polype bilharzien.*

Sous le terme de « polype » qui désigne toute prolifération développée à partir d'une muqueuse et qui ne préjuge en rien de son aspect histologique ni de son devenir, on décrit dans la vessie bilharzienne deux sortes de formations :

– l'une est en tous points spécifique, c'est le « polype ovulaire » des auteurs anglo-saxons, la « tumeur framboisée » des auteurs français ;

– l'autre est un papillome classique, une tumeur villeuse très souvent associée à la tumeur framboisée, que certains attribuent au processus infectieux ou irritatif, que Gelfand considère comme déjà maligne.

©Soc.pathol.
exo

— La tumeur framboisée.

Les urologues emploient couramment pour la désigner le terme de « Bilharziome ».

Ce terme est impropre et doit être réservé à l'image histologique élémentaire développée autour de l'œuf.

10 0/0 des vessies atteintes de lésions bilharziennes présentent à la cystoscopie une ou plusieurs tumeurs framboisées.

Ces tumeurs n'existent jamais seules, elles coexistent toujours avec d'autres lésions spécifiques : nodules, tubercules ou tapis sableux.

La tumeur framboisée est une formation arrondie, de quelques millimètres à 1 cm. de diamètre, pédiculée ou sessile, de couleur rougeâtre ou brun sombre, saignant au contact et de surface granitée.

Son siège est variable, mais elle paraît prédominer au niveau du bas-fond vésical ou du trigone.

Elle est constituée d'un tissu conjonctif hyperplasique plus ou moins riche en fibroblastes selon l'âge, richement vascularisé, né à partir du chorion et parfois de la musculeuse. Cette trame conjonctive est infiltrée de nombreux follicules bilharziens plus ou moins tassés et à différents stades de leur évolution, de cellules rondes (monocytes, plasmocytes et éosinophiles) d'histiocytes.

A la base de la tumeur, on peut trouver un couple de vers contenus dans une veinule aux parois normales ou parfois une femelle isolée qui, par ses pontes répétées, assurera l'accroissement du polype. Le terme de « polype ovulaire » est ainsi pleinement justifié.

L'épithélium, refoulé par la prolifération conjonctive dans la lumière de la vessie, est le plus souvent atrophique et réduit à une ou deux assises de cellules aplaties. Parfois, au contraire, désorganisé par le passage des œufs, il subit un phénomène de nécrose puis une hyperplasie réactionnelle et peut prendre un aspect pseudo-papillomateux.

L'évolution du polype bilharzien se fait soit vers l'extension, les pontes réitérées entraînant un remaniement incessant de la tumeur et sa progression dans la lumière de la vessie, ou de proche en proche dans l'épaisseur du chorion, soit vers la cicatrisation. Les nouveaux apports ovulaires entraînent à la longue une réaction inflammatoire de moins en moins intense et le processus de sclérose finit par l'emporter.

Au bout d'un certain temps, on ne retrouvera plus du polype bilharzien qu'un tissu fibreux légèrement exubérant, comportant des œufs isolés ou entourés d'assises fibreuses concentriques souvent mêlées à des formations pseudo-glandulaires hypertrophiées, tissu fibreux richement vascularisé sous un épithélium soit atrophique, soit hypertrophique.

©Soc.pathol.
exo

Mais le devenir du polype est en grande partie fonction de son pédicule. S'il est étroit, la vascularisation est déficiente et une perturbation circulatoire, même minime, celle qu'occasionnent par exemple les contractions de la miction, va entraîner des phénomènes de thrombose et une nécrose du polype qui finira par se détacher de la muqueuse pour tomber dans la cavité vésicale. Cet état nécrotique donne à la tumeur framboisée sa couleur caractéristique.

La chute de l'escharre met à nu le chorion sous-muqueux et une ulcération apparaît, visible à la cystoscopie sous l'aspect d'une éraillure en coup d'ongle, à bord net et saignant.

Le fond de l'ulcération est riche en bilharziomes et peuplé de cavités pseudo-kystiques représentant soit le fond des papilles abrasées, soit les glandes épithéliales, en partie détruites, que l'on trouve au niveau du trigone.

La cicatrisation de l'ulcération se fait par prolifération fibreuse du chorion et par glissement des berges de l'épithélium abrasé ou encore par prolifération des îlots cellulaires épithéliaux restés inclus dans le fond de l'ulcération.

Le terme ultime habituel de l'ulcération est le tapis sableux.

— Le papillome.

Le papillome ne diffère en rien du papillome banal de la vessie. Il est unique ou multiple, habituellement de petites dimensions.

A la macroscopie, c'est une masse villeuse rattachée à la paroi par une base d'implantation plus ou moins étroite et, à l'histologie, l'image typique d'une prolifération papillaire, chaque papille comportant un axe grêle conjonctivo-vasculaire recouvert de plusieurs assises de grandes cellules aux mitoses fréquentes. Dans l'axe des papilles et à la base d'implantation du papillome, on trouve des œufs qui donnent à cette tumeur un caractère assez particulier, parfois même un ver adulte qui entretient les pontes et contribue à l'accroissement de la tumeur.

La formation de ce papillome se fait souvent au niveau d'une ulcération ; des cordons cellulaires denses naissent des îlots qui ont subsisté après la nécrose de l'épithélium, puis ces cordons se creusent d'une lumière, ébauche de l'espace inter-papillaire.

Ainsi, seule l'histologie permet de rapporter à sa cause véritable : la Bilharziose, cette néo-formation d'aspect banal.

La sclérose de la vessie.

La sclérose est l'aboutissement habituel des poussées inflammatoires sans cesse renouvelées, étendues de proche en proche à toute l'épaisseur de la paroi vésicale et à toute l'étendue de la vessie. Tubercules, nodules, polypes ont le même devenir et à la longue les lésions tendent vers l'uniformisation.

©Soc.pathol.exo

Quand les œufs fraîchement émis sont refoulés par le barrage sous-muqueux de débris calcifiés et de tissus fibreux et qu'ils ne peuvent plus trouver leur chemin vers la cavité vésicale, les pontes se font dans la musculeuse puis dans l'adventice et toutes les tuniques participent au processus de fibrose.

A la cystoscopie, la vessie a un aspect glacé, blanchâtre ou grisâtre, pigmentée par places, parsemée de tâches télangiectasiques.

Sa capacité est diminuée, elle est rétractée et à la coupe sa paroi est hypertrophiée, très dure, crissant sous le couteau ; parfois, au contraire, elle est atrophique, coque scléreuse infiltrée de plages calcaires.

A l'examen microscopique, elle est constituée d'un tissu de sclérose adulte englobant des œufs répartis dans toute l'épaisseur de la paroi mais prédominant au niveau de la sous-muqueuse souvent intacts, très souvent désintégrés et représentés par des reliquats en voie de résorption ou de calcification.

L'extension de la sclérose au sphincter lisse du col est responsable de dysectasie du col vésical, complication qui se rencontre chez un tiers des bilharziens, entraînant une anurie en dehors de tout obstacle à l'évacuation urinaire (Gelfand, Dejou, Navaranne).

Les calcifications vésicales.

Les calcifications vésicales sont un signe pathognomonique de la Bilharziose urinaire. Elles permettent parfois de confirmer un diagnostic que la discrétion des images cystoscopiques et l'absence d'œufs dans les urines rendaient délicat.

Diamantis et Lotsy, en 1917, furent les premiers à souligner la fréquence de ces calcifications dans la Bilharziose à *Schistosoma haematobium*.

Smyrniotis, en 1929, retrouva en outre les calcifications bilharziennes dans les vésicules séminales.

Makar, en 1932, souligne leur importance dans sa description des lésions histologiques de la schistosomose urinaire.

Gelfand les trouve dans les vessies des Africains dès l'âge de 15 ans et, entre 15 et 50 ans, dans une proportion de 17 0/0 chez les bilharziens, Nosny (1962) dans 22 0/0 des cas.

Pellegrino (1959) en décrit les différents aspects radiologiques :

— fin liséré opaque, discontinu ou continu, soulignant tout ou une partie de la vessie et prédominant au niveau du dôme et des faces latérales, rare au niveau du bas-fond,

— fins lisérés concentriques,

— larges traits irréguliers, parfois accompagnés de taches irrégulières se projetant sur la vessie (aspect réticulé),

— opacités linéaires, ondulées, d'un dessin harmonieux, limitant

©Soc.pathol.
exo

une petite clarté transversale sus-pubienne lorsque la vessie est vide. Les calcifications peuvent se voir également au niveau de la partie juxta-vésicale de l'uretère.

A l'examen macroscopique, ce sont des traînées ardoisées ou marron foncé parfois blanchâtres, localisées de préférence au niveau du dôme et des faces latérales, englobant parfois les orifices urétéraux. Elles représentent histologiquement le reliquat des œufs entre muqueuse et musculeuse, région frontière où les œufs qui n'ont pu gagner la surface de la paroi vésicale se trouvent fixés par des processus fibreux. Ces calcifications sont le témoin d'une infestation ancienne, vieille de plus de cinq ans.

Tous les aspects spécifiques peuvent se voir à la fois chez un même malade aussi longtemps que se prolonge la vie du parasite adulte et que se répètent les pontes ovulaires. Les lésions se constituent très rapidement et chez l'enfant bilharzien toutes les images peuvent se voir à la cystoscopie : hyperhémie, nodules, tubercules, tapis sableux, papillome ou polype et même calcifications.

Toutes les lésions apparaissent souvent comme intriquées, les pontes se faisant dans les mêmes territoires par poussées successives mais il est cependant possible de déterminer schématiquement, selon la prédominance d'un type lésionnel, des stades évolutifs de la bilharziose vésicale. C'est ainsi que l'on parle de stade primaire quand prédominent les lésions en « grains de semoule » du stade secondaire en « grains d'acné », du stade tertiaire quand prédominent papillomes, polypes et calcifications.

Les lésions non spécifiques
(para-bilharziennes et méta-bilharziennes).

Elles sont celles de toutes les muqueuses, c'est-à-dire :

— Lésions d'infection secondaire microbienne : cystites.

— Lésions propres à l'organe et à ses fonctions particulières : lithiase.

— Enfin, comme au cours de tous les processus irritatifs ou infectieux de longue durée, la transformation néoplasique a été à maintes reprises évoquée et étudiée.

Nous dirons dès maintenant combien l'étude statistique d'une telle évolution est, en ce qui concerne la vessie bilharzienne, difficile à apprécier. L'impression immédiate est celle d'une importance considérable donnée à un phénomène qui pour être certain ne se présente peut-être pas avec une fréquence telle qu'il impose la relation de causalité et la rigueur d'une véritable loi biologique.

©Soc.pathol.
exo

La cystite.

La surinfection de la vessie sans cesse remaniée par les pontes ovulaires est fatale ; l'épithélium, ulcéré par les effractions, n'offre aux agressions microbiennes qu'une résistance très insuffisante et les lésions de cystite s'y trouvent dans une proportion très importante de cas, 40 0/0 au moins.

Tous les degrés peuvent exister depuis la simple hyperhémie, contemporaine de l'invasion parasitaire jusqu'à la cystite gangréneuse rapidement mortelle (1 cas) : cystite hémorragique, cystite ulcéreuse, cystite pseudo-membraneuse. Elles camouflent les lésions spécifiques et aggravent le pronostic en favorisant les ensemencements des voies urinaires hautes.

La cystite bulleuse est un aspect un peu particulier, décrit par Keraldi Willis et par Couvelaire. Elle siège le plus souvent dans la région du trigone et coïncide avec d'importantes lésions des vésicules séminales comme le révèle la vésiculo-déférentographie.

Elle donne à la cystoscopie des images de phlyctènes remplies d'une sérosité visqueuse (tumeur mielleuse de Couvelaire). Ces vésicules, directement sous-épithéliales, apparaissent souvent sous forme de grappes. Elles sont constituées par l'accumulation d'un exsudat séro-fibrineux qui serait le fait de la toxicité du parasite.

La cystite kystique se rencontre rarement au niveau de la vessie ; elle est habituellement rencontrée dans les lésions chroniques au niveau de l'uretère.

Elle témoigne au niveau de la vessie d'une infection ancienne et, en effet, c'est la seule lésion que l'on ne trouve jamais chez les enfants.

Les formations kystiques naîtraient à partir des îlots cellulaires, reliquats des papilles abrasées par l'infection aiguë.

Ces kystes peuvent atteindre 1/2 à 2 mm. Ils sont bordés par un épithélium transitionnel qui comporte en surface quelques hautes cellules pyramidales. Quand le kyste grossit, les cellules qui le bordent s'aplatissent et s'atrophient et, dans une vessie anciennement infectée, cette lésion précède l'atrophie de son épithélium.

Makar considère cette forme de cystite comme un état prénéoplasique. On la retrouve en effet dans le cancer expérimental de la vessie après ingestion d'aniline et dans le cancer spontané de l'animal.

Il est singulier, en outre, de constater que cette lésion, apparemment non spécifique, soit extrêmement sensible à la thérapeutique antibilharzienne qui amène en peu de jours sa guérison intégrale, faisant souvent apparaître alors des granulations typiques.

— *La lithiase urinaire.*

La lithiase urinaire est connue en Égypte depuis la plus haute antiquité et, dans cette région du globe, massivement infestée par

©Soc.pathol.
exo

Schistosoma haematobium, la bilharziose est considérée à juste titre comme la cause directe de la calculose urinaire.

MAKAR dans son service du Caire, relève en six ans une moyenne annuelle de 188 calculs rénaux, 210 calculs urétéraux, 171 calculs vésicaux.

Cependant, dans les régions également très infestées d'Afrique de l'Est et de l'Ouest, les observations de lithiase urinaire sont extrêmement rares : GELFAND estime à 1 0/0 le nombre des bilharziens lithiasiques, les mêmes chiffres sont retrouvés par TEYSSANDIER et par NOSNY à Dakar.

Une statistique, établie au Salisbury Hospital de Capetown, met en évidence que l'Africain schistosomé est bien plus rarement lithiasique que l'Européen : 0,15 0/0 de lithiasiques chez l'Européen, 0,007 0/0 seulement chez l'Africain.

Les mêmes constatations sont faites aux U. S. A. où la Bilharziose est absente : le Noir ne présente pratiquement pas de calculs urinaires, le Blanc dans les mêmes proportions que l'Européen.

Un facteur racial expliquerait la rareté de la lithiase chez le bilharzien Noir Africain qui présente pourtant tous les facteurs nécessaires à l'apparition de la lithiase : noyaux de cristallisation (œufs de schistosomes, ulcérations muqueuses, nodules bilharziens...), gêne à l'évacuation de l'urine par rétrécissement, atonie urétérale, infection microbienne surajoutée modifiant le pH urinaire et favorisant ainsi la précipitation. Cette immunité raciale serait liée pour certains urologues (PIGANIOL et HERVÉ) aux colloïdes protecteurs de l'urine qui empêcheraient la précipitation des phosphates, des oxalates et des urates.

— *La transformation néoplasique.*

A qui veut étudier l'irritant problème de la transformation néoplasique des lésions vésicales bilharziennes, il apparaît immédiatement que le sujet est nécessairement obscurci par l'abondance des publications, leur manque d'homogénéité, la technique trop élémentaire des statistiques où n'interviennent jamais les méthodes modernes mécanographiques et électroniques. Il ne faut pas oublier enfin que la Bilharziose sévit dans des régions du monde sous-développées où le plus grand nombre des malades échappe nécessairement à toute investigation spécialisée.

Comment alors oser conclure à partir du petit nombre de malades dûment examinés en milieu hospitalier à la totalité des bilharziens ?

Il est impossible quand on parcourt des statistiques aussi disparates que celles que nous avons étudiées d'établir une opinion moyenne.

Il n'en reste pas moins que l'impression strictement clinique au sens large du terme demeure et que la Bilharziose urinaire paraît

©Soc.pathol.exo

réellement être un facteur de transformation néoplasique dans un pourcentage de cas assez restreint et qu'il est encore absolument impossible de chiffrer.

Il ne semble cependant pas que la mort du bilharzien soit le fait fréquent d'une néoplasie vésicale.

Nous avons simplement dans ce chapitre tenté d'être aussi complet que possible, de rassembler les différents travaux et les différentes recherches en matière de Bilharziose vésicale et de cancer sans pouvoir en tirer de conclusion.

— Virchow, en 1898, eut l'occasion d'assister à l'autopsie d'un bilharzien Égyptien qui présentait un cancer à la vessie, mais ce fait ne parut pas le frapper.

— Harrison, la même année constate, sur cinq vessies d'anciens bilharziens, un cancer et établit le rapprochement entre les deux affections.

— Kartulis apporte les premières données statistiques en étudiant 11 tumeurs malignes de la vessie chez 300 bilharziens, soit un pourcentage de 3,56 0/0.

— Goebel (1905), ayant opéré 21 cancers de la vessie chez des bilharziens âgés de 30 à 60 ans, décompte 89 carcinomes sur 1.684 bilharziens, soit un pourcentage de 5,28 0/0.

— En 1911, Fergusson, auquel sa notoriété de Professeur à l'École de Médecine du Caire accorde un large retentissement, publie un article décisif sur la question en décrivant 40 cancers vésicaux chez des schistosomés.

Depuis cette époque, le cancer de la vessie est considéré comme la plus grave complication de la Bilharziose urinaire.

Les travaux statistiques établis par la suite achevèrent de consacrer cette notion :

— Dolbey (1924) écrit que le cancer de la vessie est entre 1,75 et 11 fois plus fréquent chez les bilharziens.

— Sorour (1930) trouve 19 0/0 de cancers chez les bilharziens Égyptiens qui pourraient en être atteints dès l'âge de 15 à 20 ans.

— Sayegh de son côté trouve 10 0/0 de cancers de la vessie chez les bilharziens.

Mais des voix discordantes s'élevèrent à la suite de ces publications : celles des Médecins de l'Est-Africain et des Médecins d'Afrique du Sud.

— Fischer (1929) ne trouve qu'un cancer de la vessie sur 1.402 autopsies pratiquées en Afrique de l'Est Portugaise, malgré la présence de lésions bilharziennes dans 31 0/0 des cas.

— En Afrique du Sud, Strachan (1934) sur 1.901 autopsies de Bantous faites entre 1924 et 1933 à Joannesbourg ne trouve que 5 cancers de la vessie (soit 0,26 0/0) alors qu'il en trouve 9 sur 1.622 autop-

©Soc.pathol.
exo

sies d'Européens (soit 0,50 0/0). Il note cependant que 2 de ces cas étaient associés avec une Bilharziose.

— Des Ligneris (1936) dans son étude sur les tumeurs malignes des Bantous au Transvaal note en 10 ans, sur un total de 12.373 malades, un seul carcinome de la vessie.

— Enfin Gelfand (1950) à l'Hôpital de Salisbury, sur 2.000 autopsies ne trouve le cancer de la vessie que dans 0,25 0/0 des cas chez des Africains de tous âges, ce qui confirme les statistiques de Strachan. Il constate cependant que l'association de cancers et de Bilharzioses se retrouve dans 70 0/0 des cas, mais comme l'index bilharzien est également de 70 0/0, on ne peut donc tirer aucune conclusion à ce sujet.

Depuis les avis paraissent moins nettement tranchés.

— Barsoum (1953), Dimette (1955) citent simplement la coexistence de la Bilharziose et du cancer, Dimette, en 1956, constate par exemple que sur 96 cancers de la vessie 90 fois la Bilharziose est retrouvée.

— Hashem (1961) sur une statistique très importante établie au cours de 30 années d'étude à l'Université du Caire, portant sur 40.000 autopsies, trouve 286 cancers des voies urinaires dont 281 cancers de la vessie, soit 0,7 0/0. Dans 67 0/0 des cas, le cancer de la vessie est associé avec une schistosomose urinaire. Cependant, il se contente d'écrire qu'en dépit de relations fréquentes entre la Bilharziose et le cancer la relation de cause à effet n'est pas clairement établie.

Ces statistiques sont donc très discordantes. Il apparaît cependant que le cancer de la vessie est beaucoup plus fréquent en Égypte, région hautement infestée (l'indice d'infestation y atteint 90 0/0) que dans les autres parties du monde : il y aurait là 7,6 cancers de la vessie pour 100 autres cancers.

— En Afrique Noire, où l'index bilharzien atteint par endroits 80 0/0 (Rhodésie du Sud) l'incidence du cancer de la vessie chez les Africains (0,06 0/0) est inférieure à celle des Européens indemnes de Bilharziose (0,09 0/0) (Gelfand).

— En Afrique de l'Ouest, où l'index bilharzien atteint souvent 50 0/0 (Niger, Tchad, Mali, Haute-Volta), le pourcentage des cancers de la vessie établi sur 5.000 cas par l'Institut Pasteur de Dakar est de 2 0/0 en 1962.

Si ce problème des relations entre Bilharziose et cancer de la vessie a fait couler beaucoup d'encre sans avoir pu encore recevoir de solution formelle, c'est que les preuves manquent pour affirmer que le cancer de la vessie est réellement dû à la Bilharziose, s'il est vrai que l'on retrouve des lésions bilharziennes très souvent dans les vessies cancéreuses.

©Soc. pathol. exo

Certaines conclusions peuvent être cependant tirées des nombreuses études concernant le sujet :

— Le cancer de la vessie survient chez le bilharzien à un âge plus précoce que chez les sujets indemnes. On a signalé des cas de cancers de la vessie dès l'âge de 20 ans.

La fréquence semble augmenter entre 30 et 40 ans, avec un maximum entre 40 et 50 ans. Dans 61 0/0 des cas, le cancer survient avant 50 ans tandis qu'en Angleterre, par exemple, il survient seulement dans 11,4 0/0 des cas avant 50 ans.

De façon parallèle : les lésions bilharziennes augmentent d'intensité et de fréquence : déjà présentes avant 10 ans dans 18,9 0/0 des cas, elles le sont dans 82 0/0 des cas entre 30 et 50 ans, dans 72 0/0 des cas entre 40 et 50 ans, dans 60 0/0 des cas à 60 ans.

— Les formes histologiques sont également assez particulières, avec une nette prédominance pour le carcinome malpighien spino-cellulaire.

Dans la statistique de Gillman (1959), on retrouve en effet :

59 0/0 de spino-cellulaires,
21 0/0 de carcinomes papillaires,
13 0/0 de carcinomes anaplasiques.

Dans la statistique de Dimette :

62,3 0/0 sont spino-cellulaires,
33 0/0 sont papillaires,
1,8 0/0 sont des adéno-cancers,
5 0/0 des sarcomes.

Dans notre étude, 1 seul cas de carcinome vésical a pu être étudié, il s'agit d'un carcinome spino-cellulaire.

La coexistence de leucoplasie et de cancer est fréquente (30 0/0). Un important travail de Prates et Gillman (1959) portant sur l'étude de 100 vessies bilharziennes a tenté de mettre en évidence des modifications histologiques susceptibles d'être interprétées comme pré-néoplasiques.

Ils se basent sur le fait que le cancer est exceptionnel chez l'enfant africain dont la vessie présente cependant toutes les lésions bilharziennes (tubercules, nodules, sandy patches, papillomes...), la seule lésion, constatent-ils, que l'on ne trouve jamais chez l'adulte jeune est l'image de cystite bulleuse.

Ce fait semble avoir une certaine importance car cette lésion, considérée par les anatomo-pathologistes anglo-saxons comme métaplasique est toujours rencontrée chez l'animal expérimentalement utilisé pour l'étude du cancer provoqué par l'aniline et elle existe également chez l'animal atteint de cancer spontané de la vessie.

©Soc.pathol.
exo

Cette lésion de cystite bulleuse serait peut-être à l'origine de quelques cas d'adéno-cancers vésicaux rencontrés chez les bilharziens.

D'autre part, l'intense réaction cellulaire qu'entraîne au niveau de l'épithélium le passage des œufs et qui se traduit par une hyperplasie épithéliale s'organisant autour d'axes conjonctifs pour former le papillome peut atteindre les plans plus profonds, la musculeuse en particulier et pourrait alors donner naissance au cancer, ce qui confirmerait l'opinion de Masson pour qui la présence dans l'axe des papilles de fibres musculaires lisses indique une pénétration en profondeur et fait suspecter la malignité d'un papillome vésical.

Un autre fait peut être retenu : dans les vessies où un grand nombre d'œufs et la répétition des pontes ont entraîné une transformation fibreuse et une calcification du chorion, l'épithélium est le plus souvent atrophique ; cependant, on peut assister, par places, à une hyperplasie épithéliale faite de cellules hautement basophiles et certains auteurs ont pu suivre le passage progressif de ces cellules basophiles au carcinome épidermoïde indifférencié.

Mais surtout, sous l'influence toxique et irritative des œufs, l'épithélium vésical peut subir une métaplasie et une transformation en épithélioma malpighien avec parfois kératinisation. Les premières modifications siègent au niveau d'une plage où la réaction inflammatoire autour de l'œuf était particulièrement intense. La stratification de l'épithélium est précédée par la formation de lobules épithéliaux dans l'épaisseur du chorion, les cellules du centre des lobules tendent à se kératiniser. Simultanément, l'épithélium s'épaissit et les papilles se forment. La leucoplasie est ainsi constituée.

La persistance de cette leucoplasie, après guérison de l'infection, indique un changement radical de la nature de l'épithélium.

Dans la Bilharziose, ces aspects ne se retrouvent jamais chez l'enfant mais dans les vessies présentant des lésions anciennes et touchées depuis au moins dix ans par la schistosomose. La leucoplasie se rencontre donc à l'âge où en Afrique commence à se voir le cancer vésical. Dimette a pu mettre de façon très nette en évidence la transformation maligne d'une plaque de leucoplasie (1956) et, dans sa statistique, il trouve 36 fois la leucoplasie dans 50 cancers de la vessie.

Par ailleurs, dans les cancers multi-focaux, c'est toujours au niveau d'une plaque de leucoplasie que se trouvent les îlots carcinomateux. Les plaques de leucoplasie doivent être considérées comme très suspectes. Cependant, on peut arguer contre cette théorie que la transformation maligne de la leucoplasie n'est plus considérée comme une éventualité formelle.

La grande fréquence du carcinome épidermoïde soulignée chez les Égyptiens, dans les travaux des auteurs de l'Est comme de l'Ouest-

©Soc.pathol.
exo

Africain, incite à penser que les facteurs qui induisent la transformation épidermoïde de l'épithélium vésical dans la Bilharziose peuvent également être en cause dans le déclenchement de la transformation maligne.

Il est donc hors de doute que le cancer vésical est bien plus fréquent en Égypte et au Mozambique ainsi que dans les régions africaines infestées par *Schistosoma haematobium* que dans les autres parties du monde : 1,5 0/0 cancer de la vessie au Canada pour 100 autres cancers ; 1,2 en Italie ; 1 en Norvège ; 0,29 en Hollande ; 0,1 à 0,2 en France (1926) ; que dans ces régions le cancer survient bien plus tôt et que la variété spino-cellulaire domine à tous les âges.

La pathogénie du cancer vésical a été diversement interprétée : rôle de l'irritation chronique (Goebel et Fergusson), rôle spécifique du ver (Albarran et Lewin), infection aiguë (Diamantis) sur une vessie chargée d'œufs de bilharzie et chroniquement infectée, rôle de substances intermédiaires et ceci en rapprochant le cancer des bilharziens du cancer déterminé par l'aniline et ses dérivés : le métabolisme du tryptophane serait perturbé par les métabolites issus de la désintégration des vers et de leurs œufs, le produit carcinogène serait l'acide 3-hydroxyanthranilique.

Par contre, d'autres nient farouchement tout rôle à la Bilharziose et se bornent à constater la présence d'œufs de *Schistosoma haematobium* morts ou vivants dans les vessies atteintes de cancer.

Le Symposium tenu au Caire en 1961 adopte une attitude de prudence et se borne à mentionner dans ses conclusions « qu'une association entre Bilharziose et cancer de la vessie est acceptée par les membres de la Conférence et que des investigations ultérieures sont nécessaires de manière urgente pour prouver la relation de cause à effet entre ces deux affections ».

B) Les lésions urétéro-pyélo-rénales

Les lésions urétéro-pyélo-rénales de la Bilharziose ont été longtemps négligées. L'intérêt se portait bien plus sur les lésions vésicales aux manifestations fonctionnelles évocatrices, plus accessibles à l'investigation que sur les voies urinaires hautes dont l'atteinte est habituellement latente.

Dans les atteintes du haut appareil urinaire, la symptomatologie est le plus souvent discrète : des douleurs lombaires hautes et sourdes seraient évocatrices, les rares syndromes douloureux paroxystiques sont souvent confondus avec des coliques néphrétiques. Seul l'urographie permet un diagnostic de certitude.

Pourtant Fairley, en 1919, mettait déjà l'accent sur la gravité

©Soc.pathol.
exo

des lésions de l'uretère et écrivait : « Là réside le plus grand danger de la Bilharziose à *Schistosoma haematobium*. »

Depuis les lésions urétéro-pyélo-rénales ont été étudiées avec soin par les radiologues, les chirurgiens et les urologues qui tous s'accordent à en souligner la fréquence et la haute gravité. En effet, sur 100 bilharziens, HERVÉ et PIGANIOL (thèse de TEYSSANDIER) trouvent 34 fois une atteinte urétéro-pyélo-rénale, PELLEGRINO : 50 fois, GELFAND : 59 fois, NOSNY : 40 fois. IBRAHIM ALI BEY signale des atteintes isolées des uretères sans lésions vésicales ; les médecins du Cap et du Caire affirment que c'est chez eux la principale cause de mortalité (ils citent des chiffres de 25 à 50 0/0 !).

Les lésions des uretères (3 cas étudiés).

Les lésions des uretères sont bilatérales dans 74 0/0 des cas, d'après GELFAND.

A l'examen macroscopique, l'uretère est rigide et épais et, dans les atteintes massives, sinueux, plissé, allongé.

A la coupe, les anomalies prédominent le plus souvent au niveau du tiers inférieur, quelquefois au niveau du tiers moyen, rarement au niveau du tiers supérieur.

La paroi est épaissie et la lumière peut être, soit dilatée dans 50 0/0 des cas (un de nos 3 cas), soit rétrécie (2 de nos cas) par une striction fibreuse ou une prolifération papillomateuse. Parfois rétrécissement et dilatation se succèdent pour donner à l'uretère un aspect moniliforme.

Les orifices urétéraux sont tantôt punctiformes, rigides, se laissant difficilement distendre (aspect en tuyau de pipe), tantôt béants, atones, non contractiles (aspect en trou de golf).

La muqueuse présente les lésions bilharziennes typiques semblables à celles que l'on trouve dans la vessie : granulations en grains de riz, sandy patches d'aspect rugueux, jaunâtres ou brunâtres.

Ces lésions prédominent dans les zones où la lumière de l'uretère est dilatée.

Les lésions histologiques évoluent en plusieurs étapes :

D'abord, congestion de la muqueuse, puis accumulation dans le chorion sous-épithélial de très nombreux œufs entraînant une réaction inflammatoire modérée à prédominance de plasmocytes et d'éosinophiles, puis, pénétration fibroblastique et sclérose sans formation de bilharziome typique.

L'épithélium subit un processus d'hyperplasie avec possibilité de formations papillomateuses, souvent aussi une nécrose avec ulcération.

Mais les lésions les plus importantes siègent au niveau de la couche musculeuse, contrairement à ce que l'on constate dans la vessie où

©Soc.pathol.
exo

la couche musculeuse n'est qu'accessoirement atteinte. Les fibres musculaires sont dissociées par les œufs groupés en amas compacts qui entraînent une réaction inflammatoire discrète et la constitution précoce d'un tissu fibreux. Il n'y a pas là de bilharziome typique. Les fibres musculaires s'atrophient tandis que les phénomènes de fibrose progressent et bientôt la paroi de l'uretère n'est plus qu'un cordon fibreux, épais, à la lumière dilatée ou obstruée soit par sténose cicatricielle, soit, plus souvent, par prolifération papillomateuse.

L'atteinte des fibres musculaires de l'uretère est primordiale car à partir d'elle s'explique en partie la pathogénie des lésions des voies urinaires hautes, cavités pyéliques et reins.

Lésions pyélo-rénales.

Ces lésions consistent essentiellement en une hydronéphrose et en lésions de néphrite ascendante chronique, secondaires à l'atteinte des voies urinaires sous-jacentes et aux lésions de néphrite interstitielle.

L'atteinte pyélo-rénale passe le plus souvent inaperçue, évoluant à bas bruit et ne se révélant le plus souvent qu'à la phase terminale par une azotémie irréductible ou quelquefois à la suite d'une intervention chirurgicale même minime ; elle est pourtant responsable de la mort de nombreux bilharziens infestés par *Schistosoma haematobium*.

La pathogénie de l'urétéro-hydro-néphrose bilharzienne est loin d'avoir fait l'unanimité parmi les spécialistes.

Pour les uns, le rétrécissement entraîné par la cicatrisation fibreuse des lésions ovulaires au niveau de la muqueuse de l'uretère explique simplement la dilatation sus-jacente (Fairley), mais il n'y a pas toujours rétrécissement et dans la majorité des cas même (85 0/0 pour Gelfand) la dilatation domine : l'atrophie des couches musculaires de l'uretère infiltrées d'œufs en est la cause. La distension des cavités pyéliques par atonie est ainsi comparable dans sa pathogénie à celle de l'hydronéphrose congénitale.

Pour d'autres auteurs, l'obstacle est extrinsèque, réaction périfocale de la prostatite et de la spermatocystite bilharzienne, habituellement associées aux lésions de l'arbre urinaire.

Le rein a l'aspect du rein hydronéphrotique par dilatation des voies excrétrices.

Sur les coupes que nous avons étudiées, le tissu rénal est atrophique, souvent réduit à une mince coque fibreuse.

Le parenchyme rénal est envahi par une fibrose qui détruit les tubes plus rapidement encore que les glomérules longtemps respectés mais qui subissent à la longue une hyalinisation.

Les lésions de néphrite interstitielle ascendante et de sclérose

©Soc.pathol.
exo

à point de départ capsulaire expliquent la mort par insuffisance rénale progressive.

Il est très rare de trouver au niveau du parenchyme rénal les lésions parasitaires spécifiques, les parasites n'envahissent pas le tissu rénal et l'on n'y trouve qu'exceptionnellement des œufs (Cheynet et Dodin).

Par contre, l'atmosphère celluleuse péri-vésico-urétérale est infiltrée d'œufs et épaissie par la prolifération fibreuse qu'ils entraînent, surtout au niveau de la face postérieure de la vessie ; les veines y sont souvent thrombosées et on trouve là assez souvent des adultes accouplés ou des femelles isolées.

2° *Les lésions du tractus génital de l'homme.*

Chez l'homme, tout le tractus génital peut être atteint en entier mais il l'est inégalement.

En 1889, Chaker, dans sa thèse, signale la présence d'œufs de *Schistosoma haematobium* dans les trois couches d'une prostate hypertrophiée.

Lorter et Vialleton (1894) décrivent les lésions histologiques de l'infestation des vésicules séminales et Letulle retrouve les mêmes lésions (1905).

Lefèvre en 1904 et Pfister en 1922 signalent des orchi-épididymites bilharziennes.

Mohammed (1930) étudie la clinique des atteintes des vésicules séminales et en fait une étude pathogénique en 1952.

Assali (1931) publie la description d'une tumeur bilharzienne géante découverte au contact d'une hernie inguinale.

Grace (1952) enfin décrit la pathogénie de l'infestation des organes génitaux.

Orchi-épididymite.

L'orchi-épididymite est moins fréquente que la localisation prostato-vésiculaire parce que les veines du testicule et de l'épididyme sont tributaires de la veine cave inférieure et n'ont d'anastomose avec les plexus vésicaux-prostatiques et séminal que par les veines du canal déférent.

Le début est insidieux et s'observe chez les adultes jeunes dont l'attention est attirée par une augmentation de volume des bourses sans phénomènes douloureux, tout au plus une sensation de pesanteur anormale.

Parfois, existe une hydrocèle qu'il faudra ponctionner pour apprécier la tumeur épididymaire qui est dure, indolente et séparée du testicule par un sillon.

©Soc.pathol.
exo

L'intérêt de cette localisation réside dans sa grande ressemblance avec l'épididymite tuberculeuse, ressemblance encore accusée quand l'orchi-épididymite bilharzienne se fistulise à la peau ce qui se voit quelquefois (cas de PFISTER, en 1922).

Cette ressemblance se retrouve sur le plan histopathologique : les lésions prédominent sur l'épididyme qui est de consistance dure, d'aspect congestif, irrégulier, bosselé, recouvert de plaques et de granulations jaunâtres ; il est en outre hypertrophié soit au niveau de la tête ou de la queue, soit de façon plus diffuse et le testicule paraît enchatonné dans une masse volumineuse ne découvrant que sa partie antérieure.

Le testicule reste séparé de la tumeur épididymaire par un sillon et présente le plus souvent un aspect normal ou une atrophie discrète. La vaginale est rarement atteinte.

L'examen histologique montre une hyperplasie scléreuse du tissu conjonctif qui est le siège d'une inflammation banale lympho-éosino-plasmocytaire autour des œufs embolisés dans les veinules.

Parfois se voient de véritables follicules centrés par un plasmode géant renfermant un ou plusieurs œufs généralement altérés.

Les tubes séminifères sont respectés mais leur épithélium est parfois aplasique (3 de nos cas le montrent avec netteté) la spermatogénèse est cependant le plus souvent normale.

La réaction folliculaire bilharzienne est donc très proche dans son architecture de l'inflammation productive folliculaire tuberculeuse.

— *Funiculite.*

Nous avons pu en étudier deux cas qui coexistaient avec des lésions épididymaires, ce qui est la règle générale ; mais la funiculite peut exister seule. Parfois, une hydrocèle d'accompagnement simule une atteinte filarienne.

Les lésions, élaborées à bas bruit, consistent en un épaississement parfois énorme, pseudo-tumoral, du cordon, épaississement uniforme et dur dans la majorité des cas, parfois irrégulier avec des bosselures en chapelets (« chapelet bilharzien »), toujours indolore.

A l'examen histologique, on note une importante fibrose déterminée par la présence de nombreux follicules bilharziens à centre parfois nécrotique, quelquefois calcifié.

— *Spermato-cystite.*

C'est une localisation plus intéressante.

GRACE trouve sur 125 autopsies de bilharziens urinaires du Caire 95 0/0 de vésicules séminales lésées. Les autopsies indemnes (5 0/0) sont celles d'enfants de 12 à 15 ans. Il constate également que les

©Soc.pathol.
exo

vésicules séminales sont plus riches en œufs que les autres organes génitaux.

Mohammed (1952) fait à peu près les mêmes constatations statistiques et estime que l'envahissement des vésicules séminales est plus précoce que celui de la vessie et, en tous cas, toujours plus important.

Il explique ce fait par les contractions de la vessie lors des mictions qui délogeraient les vers adultes, ce qui a moins de chance de se produire dans les vésicules séminales.

Cette constatation doit être rapprochée de celle de Meleney qui, sur un volontaire expérimentalement infesté par *Schistosoma haematobium*, constate que les œufs de bilharzies apparaissent dans le sperme un mois avant d'apparaître dans les urines.

Dans notre étude, nous avons eu l'occasion de vérifier également ce fait : chez un sujet décédé de néphrite chronique bilharzienne, l'examen des pièces nécropsiques montrait une vessie subnormale alors que la paroi des vésicules séminales était infiltrée d'innombrables œufs.

Le premier signe clinique est souvent une hémospermie due à l'ulcération de la muqueuse. Dans le sperme on retrouve les œufs, puis, le dépôt ovulaire continu détermine une congestion et une surdistention de l'organe qui se contracte alors involontairement, entraînant une spermatorrhée dans laquelle les œufs sont très abondants.

Mais le plus souvent, les signes fonctionnels attirent l'attention sur la vessie bien plus que sur les vésicules séminales et c'est pourquoi les examens anatomo-pathologiques de cet organe sont si rares.

Les modifications des vésicules séminales peuvent être objectivées par le toucher rectal ou la radiographie sans préparation, les lésions latentes par la vésiculo-déférentographie.

Pour Grace, il existe trois types de modifications : hypertrophie massive des vésicules, ectasie, atrophie avec possibilité de calcifications ; ectasie et hypertrophie étant beaucoup plus fréquentes (Nosny).

Sur les coupes histologiques, les œufs sont retrouvés en très grand nombre dans les trois couches de la paroi, libres ou embolisés dans les capillaires. L'épithélium prismatique ne montre que peu de lésions, en certains endroits, il est érodé par le passage des œufs. La tunique la plus atteinte est la couche musculeuse qui présente une hypertrophie scléreuse considérable.

Les lésions des vésicules séminales s'étendent à toute l'atmosphère cellulaire et conjonctive péri-vésiculaire et les lésions de péri-vésiculite coïncident le plus souvent avec des lésions de l'uretère terminal si bien que des fistules urétéro-vésiculo-vésicales ne sont pas rares ; la vésiculo-déférentographie les met en évidence avec netteté.

©Soc.pathol.
exo

— *Prostatite.*

Les prostatites sont beaucoup moins fréquentes que les spermatocystites. Certains expliquent ce fait par le tropisme des œufs qui les pousse vers les organes creux de préférence aux autres, d'où ils pourront par un processus d'une finalité un peu discutable, gagner l'extérieur pour y achever leur cycle et perpétuer l'espèce.

En fait, les atteintes de la prostate sont relativement fréquentes et se manifestent cliniquement par la symptomatologie banale de toutes les hypertrophies de cet organe : pollakiurie, dysurie, avec quelques caractères particuliers : érections douloureuses, impuissance sexuelle qui amènent alors le malade au médecin.

L'histologie montre une inflammation chronique et une hypertrophie scléreuse qui porte surtout sur la musculeuse étouffant les acini et provoquant leur dilatation kystique.

Les œufs, disséminés dans les différentes tuniques, peuvent se retrouver dans la lumière des acini et peuvent être déversés dans le milieu extérieur avec le liquide prostatique.

— *Urétrite.*

L'atteinte parasitaire entraîne au début des lésions d'urétrite catarrhale dont l'affirmation exige d'une part l'absence de tout germe spécifique, gonocoque en particulier, et, d'autre part, la présence de lésions indiscutables à la cystoscopie et à l'urétroscopie.

Les nodules bilharziens siègent dans la sous-muqueuse et les œufs peuvent provoquer au niveau de l'épithélium des ulcérations et entraîner des hémorragies parfois très abondantes (Assali).

La surinfection peut entraîner la formation d'abcès et même la constitution de fistules qui se font jour à la partie postérieure du scrotum le plus souvent, parfois près de la marge de l'anus.

Ces fistules naissent habituellement des parois latérales de l'urètre et cheminent entre les corps caverneux et les corps spongieux. Elles peuvent être multiples et donner lieu à de faux éléphanthasis du scrotum et du périnée, dus à la compression des lymphatiques par le tissu fibreux qui les engaine.

Parfois, la sclérose de la sous-muqueuse finit par rétrécir la lumière urétrale et nécessiter une intervention chirurgicale.

3° *Les lésions du tractus génital de la femme.*

Lésions utéro-annexielles

— *Ovaires.*

Les ovaires sont atteints dans 80 o/o des cas. Ils sont hypertrophiés, réguliers ou bosselés. A leur surface, on note très souvent la

©Soc.pathol.
exo

présence de granulations miliaires évoquant la tuberculose. Très souvent aussi, ils apparaissent enclos dans une coque fibreuse épaisse. Le mésovarium est épaissi, infiltré par une sclérose importante.

Nous avons pu étudier l'histologie sur 7 coupes.

Des œufs à éperon terminal embolisés dans les capillaires veineux ou libres dans le stroma ovarien, centrent souvent des follicules typiques à différents stades évolutifs, autour desquels s'étendra la fibrose.

Quand elle est centrale, la sclérose ne semble pas entraîner de modifications de l'activité fonctionnelle de l'ovaire (pas plus que ne le font les atteintes ovariennes d'autres étiologies, tuberculeuse par exemple) ; on trouve dans le stroma des follicules primordiaux, primaires, des follicules atrésiques et des corps jaunes normaux.

Par contre, quand le processus de sclérose est étendu à la périphérie de l'ovaire il est susceptible de gêner l'ovulation et ceci expliquerait, en partie tout au moins, la stérilité des femmes bilharziennes.

Il arrive fréquemment que l'on trouve au niveau des ovaires des kystes folliculiniques, unique ou plus souvent nombreux et disséminés, entourés d'une sclérose importante. Cet aspect scléro-kystique se retrouve dans trois de nos cas.

Il est difficile d'affirmer la responsabilité de la Bilharziose dans le déclenchement de telles lésions assez banales, il est peut-être plus logique de penser que les signes fonctionnels qui les traduisent ont amené la malade en consultation et ont permis ainsi le dépistage indirect de la Bilharziose.

Charlewood trouve de son côté des kystes dont les cellules granuleuses montrent une lutéinisation importante donc une sécrétion progestative certaine et que nous retrouvons dans deux cas.

— *Trompes.*

Les lésions des trompes sont toujours associées aux lésions ovariennes.

Si l'ovaire ne présente souvent que des lésions de sclérose discrète, par contre les trompes sont épaissies, hypertrophiées, congestives, et parfois d'aspect pseudo-tumoral.

On note à leur niveau, comme sur l'ovaire, la présence de tubercules bilharziens. Le mésosalpynx et le ligament large participent au processus diffus de sclérose et à leur niveau on peut rencontrer des masses nodulaires d'un aspect pseudo-tumoral très particulier.

Certains auteurs décrivent des adhérences épaisses fixant les annexes au cæcum, à l'intestin, à l'utérus au grand épiploon ; ceci ne se voit qu'en cas de phénomènes infectieux surajoutés, annexite gonococcique par exemple.

©Soc.pathol.
exo

Pour Gelfand et Charlewood, l'absence d'adhérence est un des caractères primordiaux de l'annexite bilharzienne.

A la coupe, la paroi tubaire est épaissie, atteignant parfois jusqu'à 2 cm., les franges et le pavillon sont libres.

Les lésions histologiques, telles que nous avons pu les étudier sur 16 coupes, siègent dans l'adventice, en pleine musculeuse et dans la couche profonde de la muqueuse et sont constituées de follicules bilharziens centrés par l'œuf, parfois par de la nécrose. La sclérose dissocie les fibres de la musculeuse qui finit par se transformer en une gaine constituée de follicules au stade cicatriciel fibreux tassés les uns contre les autres.

La réaction est bien plus modérée dans le chorion sous-muqueux ; la lumière tubaire présente souvent une discrète atrésie mais reste toujours perméable.

Les plis de la muqueuse sont épaissis mais l'épithélium tubaire ne semble pas réagir au contact des œufs.

Il s'agit donc d'une salpingite interstitielle avec intégrité de l'épithélium et de la lumière tubaire.

Dans les veinules qui cheminent parallèlement à la trompe et parfois même au contact de la muqueuse il arrive que l'on trouve des vers adultes qui peuvent entraîner des phénomènes d'endophlébite puis de panphlébite (Camain).

— *Utérus.*

Gelfand trouve les œufs de schistosomes dans 82 0/0 des cas au niveau de l'utérus.

Les lésions qu'ils entraînent sont rarement assez importantes pour justifier à elles seules une intervention chirurgicale et c'est ordinairement pour un fibromyome que l'acte opératoire a lieu.

La pièce d'exérèse montre une infiltration scléreuse du myomètre, prédominant en couches concentriques autour des follicules bilharziens. La surface de l'utérus est parsemée de granulations typiques.

Parfois l'hyperplasie localisée en certains points de l'utérus donne naissance à des tumeurs sessiles ou pédiculées de consistance molle. L'utérus est congestif et richement vascularisé.

Sur les 6 coupes histologiques que nous avons examinées on note une hyperplasie des fibres musculaires qui circonscrivent entre elles de larges plages d'œdème et une inflammation chronique où prédominent les éosinophiles. Les follicules parasitaires avec leurs lames collagènes concentriques sont rares, en tous cas, l'élément fibreux reste modéré et l'hyperplasie musculaire prépondérante.

Pour Charlewood, l'hyperplasie molle de l'utérus est le fait de l'hypersécrétion progestative.

©Soc.pathol.
exo

L'endomètre paraît le plus souvent inactif, cependant il présente parfois un aspect d'hyperplasie glandulo-kystique et souvent des plages de métaplasie malpighienne (très nette sur une de nos lames).

Il est le siège d'une inflammation chronique constituée d'infiltrats polymorphes où les polynucléaires dominent, donnant des images de pseudo-abcès. Plus rarement, on trouve un tissu de granulation contenant des cellules géantes qui peuvent en imposer pour une tuberculose si on ne recherche pas les œufs avec attention. Ceux-ci sont rares, entraînés sans doute au moment de la desquamation menstruelle avant d'avoir pu constituer des lésions spécifiques.

Les modifications de l'épithélium endométrial seraient sous la dépendance du dysfonctionnement ovarien, mais rien ne permet d'affirmer que la Bilharziose soit en cause.

Lésions cervico-vagino-vulvaires

Elles sont les mieux connues des atteintes génitales féminines de la Bilharziose, sans doute parce que plus facilement accessibles à l'examen et se manifestant par des signes fonctionnels plus inquiétants pour la malade : pertes sanguinolentes et fétides provoquant des phénomènes d'irritation.

Au niveau du col, ces lésions que nous avons pu étudier sur 18 coupes, sont essentiellement des ulcérations à base indurée, ou des masses bourgeonnantes, en choux-fleur, dures, saignant au contact, siégeant au niveau de la partie vaginale du col. Tantôt largement implantées, tantôt pédiculées, elles tendent à gagner les culs-de-sac et prennent parfois une telle importance que le col disparaît au milieu des masses exubérantes.

Leur base est indurée et la surinfection y crée des zones de sphacèle grisâtres et recouvertes de fausses membranes saignantes.

Le diagnostic de tumeur maligne s'impose à l'évidence et l'examen anatomo-pathologique permet de rapporter à sa cause réelle cette lésion d'aspect tumoral.

Les masses bourgeonnantes sont constituées par la prolifération du chorion infiltré de très nombreux bilharziomes et désorganisé par une importante sclérose. Cette prolifération prend parfois un aspect papillomateux que nous retrouvons 4 fois dans notre étude, parfois un aspect adénomateux que nous retrouvons 3 fois.

L'épithélium est généralement hyperplasique et ulcéré par infection surajoutée. Quelquefois, les glandes cervicales subissent une métaplasie malpighienne. Dans un de nos cas, on trouve des lésions incontestablement malignes (épithélioma spino-cellulaire).

La chute des bourgeons sphacélés entraîne des ulcérations irrégulières à fond sanieux, à bords éversés et indurés et qui évoluent contre toute attente vers la cicatrisation fibreuse ; ces cicatrices donnent

©Soc.pathol.
exo

au contact lors du toucher vaginal une impression littéralement pierreuse.

— *Vagin.*

Dans 90 0/0 des cas les masses bourgeonnantes s'étendent au vagin dont les culs-de-sac paraissent plus souvent atteints que les parties basses (ce fait est probablement en rapport avec les relations plus étroites des culs-de-sac avec le plexus vésical inférieur).

On trouve au niveau du vagin des formations papillomateuses, des ulcérations en très grand nombre et des lésions de type scléreux constituées de placards mamelonnés jaunâtres plus ou moins confluents parsemés de granulations miliaires. Cette sclérose aboutit parfois à une atrésie vaginale.

L'histologie est celle des papillomes vaginaux mais ici les couches musculaires sont également atteintes.

— *Vulve.*

Les « tumeurs vulvaires bilharziennes » ont été décrites les premières ; en effet, au niveau du vestibule et des grandes lèvres la Bilharziose donne des lésions spécialement évocatrices, les tumeurs atteignent parfois à des dimensions impressionnantes, de la grosseur d'une mandarine jusqu'à une tête de nouveau-né (Camain et Quénum).

Leur constitution est peu différente de celle des proliférations vaginales.

Le début est marqué par une simple hyperhémie, puis en 5 à 6 mois se constitue une formation papillomateuse indurée qui s'infectera secondairement. Les ulcérations, destructives, infiltrantes, végétantes s'étendent rapidement au vestibule, au clitoris, au méat urétral et aboutissent à des mutilations impressionnantes. Elles sont le plus souvent confondues avec des lésions tumorales malignes, parfois avec des condylomes et des ulcérations spécifiques.

De l'ensemble de cette étude anatomo-pathologique, on retiendra qu'au niveau des organes génitaux les réactions tissulaires sont variables selon la qualité du tissu lésé ; le nombre des pontes ovulaires ne semble pas intervenir mais seule une importante infestation est susceptible d'entraîner des manifestations assez importantes pour être pathologiques.

Le tissu conjonctif réagit soit par une inflammation de type subaigu à lymphocytes, plasmocytes et éosinophiles, soit par une hyperplasie fibreuse simple, soit par la constitution de follicules bilharziens qui, par leur nombre et la répétition des invasions ovulaires, sont responsables de la constitution des tumeurs bilharziennes les plus exubérantes.

©Soc.pathol.
exo

L'épithélium cylindrique des trompes ou des glandes cervicales conserve sa morphologie normale et ne paraît réagir que rarement au contact des œufs.

L'épithélium de l'endomètre évolue souvent vers une hyperplasie glandulo-kystique qui a pu être rapportée sans preuve formelle à un dysfonctionnement ovarien.

Les muqueuses malpighiennes du col, du vagin et de la vulve subissent une hyperplasie pouvant aller jusqu'à la papillomatose et même jusqu'à la cancérisation ; cependant aucune preuve ne peut être apportée du rôle que joue la Bilharziose dans le développement du cancer génital.

Le retentissement des lésions génitales de la Bilharziose sur les fonctions glandulaires de la femme aux différentes étapes de la vie génitale a été étudié et diversement apprécié par de nombreux chercheurs.

La puberté est très souvent retardée chez les fillettes infestées dès leur plus jeune âge ; les premières menstruations ont assez souvent lieu aux environs de 19 à 20 ans. Ce retard serait dû en partie aux lésions de sclérose déterminées par l'œuf au niveau du stroma ovarien (Gilbert et Afifi).

C'est peut-être le cas des sévères infestations égyptiennes, c'est rarement le cas des infestations africaines et, d'ailleurs, certains ovaires très sévèrement atteints n'en conservent pas moins leur fonction glandulaire, comme en témoigne la persistance dans le cortex de follicules à leurs divers stades évolutifs.

Pour Charlewood, la cause de l'aménorrhée est dans la toxémie bilharzienne, qui entraîne, comme tout parasitisme massif, un retard dans le développement somatique.

Il apparaît que l'hébergement des vers adultes ne s'accompagne d'aucune gêne véritable et d'aucun phénomène toxique démontré et c'est une occasion de rappeler que la Bilharziose, dans quelque expression clinique que ce soit, est une maladie de l'œuf, seul agent pathogène.

La stérilité serait fréquente et due soit à des causes mécaniques, papillomes du col, septicité du vagin empêchant la rencontre du spermatozoïde et de l'ovule, fibrose de l'ovaire gênant l'ovulation, soit aux troubles endocriniens. La trompe n'intervient pas car elle garde toujours sa perméabilité.

La coexistence d'une Bilharziose et d'une grossesse extra-utérine a été signalée à maintes reprises (Gilbert, Gibson).

La mauvaise insertion de l'œuf peut s'expliquer par la rigidité et la perte d'élasticité de la trompe qui, perméable n'empêcherait pas la fécondation, mais ayant perdu ses qualités physiologiques de

©Soc.pathol.
exo

contraction ne permet pas l'acheminement de l'ovule fécondé vers l'utérus.

Le rôle de la Bilharziose dans les accouchements prématurés et les avortements est plus discutable.

CHARLEWOOD l'attribue au dysfonctionnement ovarien qui crée des conditions défavorables à la bonne nidation.

Les causes d'avortement et d'accouchement prématuré en Afrique sont bien trop nombreuses (paludisme, syphilis, etc.), pour être affirmatif à ce sujet.

Il semble donc que la stérilité due à la Bilharziose soit infiniment plus le fait d'une difficulté de conception que d'une difficulté de gestation.

A l'issue de ce travail, à partir de 109 examens de coupes anatomo-pathologiques de Bilharziose génito-urinaire masculine et féminine, il est possible de dégager quelques idées générales utiles à l'anatomo-pathologiste mais aussi au clinicien, au biologiste et aux thérapeutes.

Tout l'arbre urinaire et tout le tractus génital féminin ou masculin peuvent être atteints à des hauteurs diverses.

Sur 109 coupes examinées :

13 concernent l'appareil génital masculin.
58 concernent l'appareil génital féminin.
30 concernent l'appareil urinaire masculin.
8 concernent l'appareil urinaire féminin.

— Ces examens histologiques ont pratiquement tous été demandés à des fins de diagnostic biopsique ou post-opératoire. Les seules coupes provenant d'examens nécropsiques, au nombre de 11, étaient le fait de sujets morts d'insuffisance rénale survenue au cours d'états chroniques dont la nature n'avait pas été reconnue. L'atteinte urétérale et ses conséquences mécaniques sont infiniment plus importantes que les atteintes rénales directes, où les processus histologiques bilharziens sont très rares.

— Les examens biopsiques chez l'homme ont été commandés pour déterminer la nature de lésions épididymo-testiculaires dont l'apparence clinique et même macroscopique pouvait faire légitimement envisager la tuberculose.

— L'étude biopsique des lésions vésicales fut entreprise devant des aspects endoscopiques dont la nature tumorale pouvait être envisagée, la lésion bilharzienne étant toujours évidente.

Sur 31 vessies bilharziennes ainsi examinées, 1 seulement se montra tumorale, pourcentage très faible.

— Chez la femme, les vérifications post-opératoires portaient sur les annexes (16 fois) dont l'atteinte pouvait apparaître à l'examen clinique et même à l'examen macroscopique comme tuberculeuse ou tumorale.

©Soc.pathol.
exo

Il n'existe pas cliniquement d'éléments qui imposent le diagnostic de Bilharziose génitale sauf l'absence d'adhérences. Elle doit être fortement soupçonnée devant l'atteinte concomitante d'une Bilharziose urinaire facilement reconnue car si tuberculose génitale et Bilharziose urinaire peuvent évidemment coexister il est plus logique d'envisager d'emblée que la Bilharziose est seule responsable devant des images cystoscopiques spécifiques.

— Les biopsies cervicales ou les examens post-opératoires de l'utérus étaient commandés par l'hypothèse à vérifier, cliniquement très plausible, d'une atteinte néoplasique du col ou d'une fibromatose utérine.

— Les troubles fonctionnels entraînés par la Bilharziose génitale sont dans l'ensemble assez mal appréciables quant à leurs conséquences :

– un enveloppement scléreux ovarien peut être une cause de stérilité mécanique facile à comprendre. Quant aux atteintes du parenchyme ovarien rien n'est moins sûr qu'elles aient une traduction de perturbations hormonales retentissant indirectement sur l'utérus.

– Les troubles fonctionnels sont en fait la conséquence des atteintes indiscutables du col utérin s'opposant à la conception et des lésions tubaires dont les perturbations anatomiques sont susceptibles de gêner la migration ovulaire et sont ainsi à la base de stérilité et de grossesses ectopiques.

– Quant aux lésions du tractus génital de l'homme, il n'apparaît pas nettement que la Bilharziose soit un facteur d'impuissance et de stérilité et nous revenons là aux questions posées au début de ce travail : combien la Bilharziose fait-elle réellement de malades stériles ? Il n'est pas plus possible d'y répondre qu'à la plus grave question : combien fait-elle de morts, d'amoindris ? Et quel est son rôle dans le sous-développement ?

Sous l'angle pathologique strict, la lésion créée par l'œuf déposé dans les tissus est pratiquement toujours la même, plus précisément les réponses aux dépôts tissulaires des œufs sont toujours les mêmes : œuf simple corps étranger bien toléré probablement par la mort intracapillaire du myracidium avant l'arrivée dans les tissus et entraînant une fibrose réactionnelle plus ou moins importante, œuf vivant entraînant une réaction inflammatoire subaiguë spécifique avec son devenir histologique : le bilharziome.

C'est l'irreversibilité du processus lésionnel qui est le facteur de gravité singulier de la Bilharziose, aucune thérapeutique spécifique ou à visées tissulaires ne pouvant apporter de modification sur une lésion indélébile continuant inexorablement à progresser pour son propre compte.

©Soc.pathol.
exo

Sous l'angle biologique, dans ses complications quasi constantes génitales, apparaît remarquablement comme le moment ovulaire. étape de loin la plus importante dans le processus bilharzien général,

Si, sous l'angle thérapeutique, nous ne pouvons rien à l'endroit de la lésions constituée, nous pouvons, par un traitement spécifique anthelminthique, empêcher, en tuant le parasite adulte, les dégâts occasionnés par ses pontes ou tout au moins les limiter dès que le parasitisme sera reconnu et il est facile à reconnaître. C'est dire tout l'intérêt d'un diagnostic rapide et d'un traitement spécifique immédiatement mis en jeu.

SUMMARY

Genito-urinary bilharziosis.

Anatomo-pathological and pathogenic survey of genito-urinary localizations in bilharziosis due to *S. haemotobium*.

Travail de la Chaire d'Anatomie Pathologique (Professeur HENRI PAYAN), *et de la Chaire de Clinique des Maladies Tropicales* (Professeur FRANÇOIS BLANC), *de la Faculté de Médecine de l'Université d'Aix-Marseille.*

BIBLIOGRAPHIE

AFIFI (M.). — Radiological studie of Bilharsiozis. *C. R. Congr. Int. de Méd. Trop. et d'Hyg.*, Le Caire, 1928.

ALVES (W.). — The distribution of Schistosoma eggs in human tissues. *Bull. Wld Hlth Org.*, 1958, **18**, 1091-1097.

ALVES (W.), WOODS (R. W.) et GELFAND (M.). — The distribution of bilharzia ova in the male genital tract. *Cent. Afr. J. Med.*, 1955, **1**, 166-167.

ARCADI (J. A.). — Bladder carcinoma and vesical schistosomiasis. *Urol. cutan. Rev.*, 1949, **53**, 472-474.

ARDOUIN. — Contribution à l'étude de *Schistosoma haematobium*. Thèse de Bordeaux, 1954.

ASSALI. — A propos de 2 cas de tumeur bilharzienne. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, **24**, 449.

BARLOW (C. H.). — A theory of egg-disposition by Bilharzia Haematobia. *J. Parasit.*, 1949, **35**, 205-207.

BARLOW (C. H.). — Snail ponds. *J. Parasit.*, 1950, **36**, 447-450.

BARLOW (C. H.) et MELENEY (H. E.). — A voluntary infection with *Schistosoma haematobium*. *Amer. J. Trop. Med.*, 1949, **29**, 79-87.

BARROUX (P.), D'ALMEIDA (J.) et LETAC (R.). — Péritonite par perforation vésicale bilharzienne. *Bull. Méd. Afr. Occid. Franç.*, 1954, **11**, 137-140.

BAUER (K. M.). — Zur Bilharziose des Urogenitaltraktes. *Med. Klin.*, 1953, **48**, 666-668.

©Soc.pathol.
exo

EL-BEDRI (L.). — Ectopic pregnancy caused by *Schistosoma haematobium* of the Fallopian tube ; a case report. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1958, **76**, 515-517.

BEGG (R. C.). — Insidious Schistosome. *Brit. J. Urol.*, 1951, **23**, 166-167.

BEUKERING (J. A. VAN) et VERVOORN (J. D.). — Sterility in an African. Report on a case. *Docum. Med geogr. Trop. (Amst.)*, 1956, **8**, 61-62.

BITSCHAI (J.). — Bilharziasis of the urinary tract. Some clinical aspects. *J. int. Coll. Surg.*, 1950, **14**, 285-292.

BITSCHAI (J.). — Calculosis of urinary tract in Egypt. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1951, **17**, 630-643.

BLACKLOCK et THOMPSON. — Human schistosomiasis due to *S. haematobium* in Sierra Leone. *Ann. Trop. Med. Para.*, 1924, **18**, 211.

BLANC (F.). — La splénomégalie égyptienne à *Schistosoma haematobium*. *Bull. Acad. nat. Méd.* (Paris), 1958, **142**, 175-179.

BOUCHERON (M. M.) et GORSE (M.). — Bilharziose vésicale à forme tumorale. *Minerva Urol.* (Torino), 1953, **5**, 135-136.

BOUILLON (A.). — Bibliographie des schistosomes et des schistosomiases (Bilharzioses) humaines et animales, de 1931 à 1948, Bruxelles, 1950, 141 p. (Institut Royal Colonial Belge. Section des Sciences Naturelles et Médicales. Mémoire-Coll. in 8°, t. **18**, fasc. 5).

BRISSET (J. M.). — Les Bilharzioses urinaires. *Rev. Prat.* (Paris), 1958, **8**, 2781-2786.

BRUMPT (E.). — La ponte des schistosomes. *Ann. de Parasitologie humaine et comparée*, 1930, **8**, 263-297.

BRUMPT (ED.). — Rôle des Bilharzies dans la production de certains cancers. Étude critique à propos d'un cas nouveau. *Ann. Parasit., hum. comp.*, 1930, **8**, 75-101.

BRUNEAU (V.). — Étude radiologique de la Bilharziose urinaire (d'après 100 cas). Marseille, Leconte, 1956, 70 feuilles (Thèse).

BYAM et ARCHBALD. — The tractise of Medecin in the tropics. Oxford Medical Publishers, London, 1923.

BA (A.), CAMAIN (R.) et QUÉNUM (C.). — *Bull. Soc. Méd. Afrique Noire de langue française*, 1959, IV, 432-434.

CALOT. — Les Bilharzioses. Traité de Médecine t. **2**, p. 862.

CAMAIN (R.). — Sur quelques tumeurs bilharziennes de l'appareil génital masculin observées en A. O. F. *Bull. méd. Afr. Occid. franç.*, 1952, **9**, 265-269.

CAMAIN (R.). — Aspects histopathologiques des schistosomiases en A. O. F. *Bull. Mém. Ec. prép. Méd. Pharm. Dakar*, 1952-1953, **1**, 167-174.

CAMAIN (R.). — Schistosomiases génitales féminines et masculines à *S. haematobium* observées en Afrique Occidentale Française. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 412-434.

CAMAIN (R.) *et al.* — Schistosomiase cervico-vaginale à *S. haematobium*. *Bull. Med. Afr. Occid. franç.*, 1952, **9**, 81-84.

CAMAIN (R.), NAVARRANNE (P.) et AYITE (E.).— Deux cas d'annexite à *S. haematobium* observés à Dakar. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, **44**, 202-208.

CARVER (J. H.). — Vesical Schistosomiasis. *Brit. J. Urol.*, 1956. **28**, 201-202.

CHAKER. — Étude sur une hématurie d'Égypte causée par *Bilharzia haematobium*. Paris, Thèse n° 127, 1889-1890.

CHAMBOVET. — La Bilharziose vésicale en France. Thèse Lyon, 1956.

CHARLEWOOD (G. P.), SHIPPEL (S.) et RENTON (H.). — Schistosomiasis in gynarcology. *J. Obstet. Gyncac. Brit. Emp.*, 1949, **56**, 376-385.

©Soc.pathol.
exo

CHIPPAUX (C.). — Complications urinaires de la Bilharziose à *Schistosoma haematobium*. *Concours méd.*, 1957, **79**, 5319-5330.

CHIPPAUX (C.), CORNET (L.) et DATCHARY. — Un cas de localisation bilharzienne de la vésicule séminale. *Marseille chir.*, 1957, **9**, 146-148.

CHIPPAUX (C.), LUIZI (C.), DEMARCHI (J.) et CORNET (L.). — Les complications urétérales bilharziennes. *J. Urolog.*, 1958, **64**, 714.

COUTELEN. — Les cancers d'origine bilharzienne. La lutte contre le cancer n° 25, 1929.

COUVELAIRE (R.) et BOUHANNA (E.). — Sur la Bilharziose urinaire. A propos de 7 observations. *J. Urol. Méd. Chir.*, 1954, **60**, 659-683.

COUVELAIRE (R.) et LEVEY (C.). — Sur la déférento-vésiculographie en exploration génito-urinaire. *J. Urolog.*, 1953, **59**, n° 7-8, 447.

COWAN (N. M.). — A case of urinary bilharziasis caused by *S. mansoni* and *S. haematobium* with no intestinal involvement. *J. roy. Army med. Cps.*, 1953, **99**, 185-186.

CRISTOL. — La cystoscopie dans les Bilharzioses vésicales. *J. Urolog. Paris*, 1921, **12**, 319.

CROZES (M.). — La bilharziose vésicale au Maroc. *Maroc Méd.*, 1951, **30**, 726-727.

DAVIES (E. R.) et STEWART (I. S.). — Vesical carcinoma with Bilharzia. *Brit. Med. J.*, 1950, **1**, 114-115.

DEJOU (L.) et NAVARRANNE (P.). — Aspects chirurgicaux de quelques localisations abdominales des Bilharzioses (*Schistosoma haematobium* et *mansoni*). *Méd. trop.*, 1954, **14**, 513-541.

DESCHIENS (R.). — Le problème sanitaire des Bilharzioses dans les territoires de l'Union Française : généralités et répartition géographique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1951, **44**, 350-377.

DES LIGNERIS (M. S. A.). — A case of schistosomiasis of the femal pelvic genitalia with subsequent tubal pregnancy and abortion. *Med. Journ. South Africa*, 1921, **17**, 46-48.

DES LIGNERIS (M. S. A.). — *Med. Journ. South Africa*, 1936, **10**, 478.

DIAMANTIS (A.) et LOTSY (G. O.). — Bilharziose uretéro-vésicale précocement diagnostiquée par la radiographie. *J. Urolog.*, 1917, 79.

DIAMANTIS (A.). — Calcifications bilharziennes vésicales et lithogénie des calculs urinaires. *J. Urolog.*, 1933, **38**, 551-555.

DIAMANTIS (A.). — Le cancer bilharzien vésical. *J. Urolog.*, 1935, **40**, 408-432.

DIAMANTIS (A.). — Sur la pathogénie du cancer bilharzien vésical (à propos d'un nouveau cas de cancer vésical bilharzien non infecté). *J. Urolog.*, 1939-1940, **48**, 344-351.

DIMMETTE (R. M.), SAYEGH (E. S.) et SPROAT (H. F.). — Chronic ulcer of the bladder associated with schistosomiasis. *Surg. Gynec. obstet.*, 1955, **101**, 721-731.

DIMMETTE (R. M.), SPROAT (H. S.) et KLIMT (R.). — Examination of smears of urinary sediment for detection of neoplasms of bladder. Survey of an Egyptian village infested with *Schistosoma haematobium*. *Amer J. clin. Path.*, 1955, **25**, 1032-1042.

DIMMETTE (R. M.), SPROAT (H. F.) et SAYEGH (E. S.). — The classification of carcinoma of the urinary bladder associated with schistosomiasis and metaplasia. *J. Urolog.* (Baltimore), 1956, **75**, 680-866.

ELSDON-DEW (R.). — The host-parasite relationship in Bilharzia. *S. Afr. J. Sci.*, 1958, **54**, n° 2, 43-44.

©Soc.pathol.
exo

FAIRLEY (N. H.). — Some recent advance in our Knowledge in Bilharziasis. *Lancet*, 1919, **1**, 1016-1021.

FAIRLEY (N. H.). — Egyptian Bilharziasis. *Proc. Roy. Soc. Med. London*, 1919, nº 12, 1.

FAIRLEY (N. H.). — Schistosomiasis and some of its problems. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1951, **45**, 279-306.

FERGUSSON (A. R.). — The lesions of bilharzial disease. *Glasgow Med. Journ.*, janvier 1913.

FEY (E.). — A propos de l'hydronéphrose. *J. Urolog.*, 1953, **59**, 201-206.

FORSYTH (D. M.). — Post-schistosomal uropathy. *Lancet*, 1958, **2**, 990-992.

FRIEDHEIM (E. A. H.). — The treatment of urinary bilharziasis with antimony dimercaptosuccinate (TWSb). *In :* Sixth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria. Abstracts of the papers. Lisbon, Instituto de Medecina Tropical, 1958, p. 28.

FROES (H. P.). — Rapport sur la Bilharziose. *In :* Vᵉ Congrès internationaux de Médecine Tropicale et du Paludisme. Istambul, Celikcilt Matbassi, 1953, **1**, 97-112.

GALLUCCI (J.), SALVATORE (C. A.) et LIMA (M. L. M. DE). — Esquitossomose endometrial. *An clin. ginec. Fac. Med. S. Paulo*, 1950, **4**, 148-156.

GAMBLE (M. E.). — Vesical carcinoma associated with widespread schistosomiasis. *W. Afr. Med. J.*, 1954, **3**, 48-51.

GAUD (J.). — Revue critique des travaux consacrés à la Bilharziose vésicale au Maroc. *Bull. Inst. Hyg. Maroc.*, 1951, **11**, 69-95.

GELFAND (M.). — Bilharzial lesions of the testis. *South Africa Med. Journ.*, 1940, **14**, nº 17, 324.

GELFAND (M.). — The diagnosis and prognosis of schistosomiasis. *Amer. J. trop. Med.*, 1949, **29**, 945-958.

GELFAND (M.). — Schistosomiasis of the femal genital tract. *S. Afr. Med. J.*, 1949, **23**, 255-257.

GELFAND (M.). — Schistosomiasis in South Central Africa. A clinico-pathological study. Cape Iown, Juta 1950, 239 p.

GELFAND (M.) et BARNETT (E. E.). — A peculiar syndrome of « bladder paralysis » in natives of South Central Africa. *Brit. Med. J.*, 1952, **1**, 1172-1173.

GELFAND (M.) et HONEY (R. M.). — Bilharzial dilatation of the ureter. A report on three cases. *S. Afr. med. J.*, 1953, **27**, 326-329.

GELFAND (M.) et ROSS (W. F.). — The diagnosis of schistosomiasis by rectal and vesical snips based on 150 autopsies. *J. trop. Med. Hyg.*, 1949, **52**, 12-15.

GELFAND (M.) et ROSS (W. F.). — 2. The distribution of schistosome ova in the genito-urinary tract in subjects of bilharziasis. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1953, **47**, 218-220.

GIBSON (W. B.). — Bilharziasis disease of the femal genital tract. *S. Afr. med. J.*, 1926, **23**, 413.

GILBERT. — Schistosomiasis of the femal genital tract and neighbouring tissues. *Journ. obst. and gyn. of the Brit. Emp.*, 1948, **50**, 317.

GILLET (J.). — Contribution à l'étude de la Bilharziose urinaire au Congo Belge. *Ann. Soc. Belge Méd. trop.*, 1949, **29**, 457-481.

GILLET (J.). — Contribution à l'étude de la Bilharziose urinaire au Congo Belge (2ᵉ partie). *Ann. Soc. Belge Méd. trop.*, 1950, **30**, 195-204.

GIRGES (R.). — Schistosomiasis. Bâle. Sons and Danielson, London, 1934.

©Soc.pathol.
exo

GRACE (H. K.) et AIDAROS (S. M.). — The pathogenesis of intrapelvic schistosomiasis with special reference to bilharziasis of the seminal vesicles. *J. roy. Egypt. Med. Ass.*, 1952, **35**, 355-365.

HERVE (P. A.) et PIGANIOL (G.). — Données récentes dans la Bilharziose urinaire. *Ann. Inst. Méd. trop.* (Lisboa), 1958, **15**, 647-677.

HERVÉ (P. A.), PIGANIOL (G.) et TEYSSANDIER. — Les complications génitales de la Bilharziose urinaire chez l'homme. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1957, **50**, 567-573.

HOEPPLI (R.) et LI (F.). — The biological and pathogenic significance of helminth eggs embedded in tissue. *Peking nat. Hist. Bull.*, 1950, **51**, 336-361.

HONEY (R. M.) et GELFAND (M.). — Ileo-cystoplasty in chronic bilharzial cystitis. *Cent. Afr. J. Med.*, 1956, **2**, 1-5.

IBRAHIM (ALI BEY). — Bilharziasis of the uretere. *Lancet*, 1er décembre 1928.

JULLIEN-VIEROZ (R.) et coll. — Un cas de Bilharziose génito-urinaire (Remarques radiologiques et thérapeutiques). *Presse méd.*, 1954, **62**, 1843-1844.

KARTULIS (M.). — *Lancet*, 1885, nº 2,

KHALIL (H. A.). — Bibliography of schistosomiasis the Egyptian University Fac. of Medecin Publics, nº 1, **10**, 1931, Le Caire.

KIRKALDY (W.). — Cystoscopy in Bilharzia haematobium infection. *Brit. J. Surg.*, 1946, **34**, 189.

KIRKALDY (WILLIS). — Cystoscopy in the diagnosis and treatment of Bilharziose heamatobium infection. *East Afr. Med. J.*, 1948, **25**, 333.

LAPIDUS (M.). — Urétrite chronique et Bilharziose vésicale. *Maroc Méd.*, 1951, **30**, 729.

LARIVIÈRE (M.) *et al.* — Index d'infestation bilharzienne au Sénégal (Cercles de Thiès et de Kaoclack). *Bull. Méd. Afr. Occid. Franç.*, 1958, **3**, 239-243.

LAURET (G.). — Cinq cas de Bilharziose urinaire chez des enfants. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1952, **9**, 1053-1054.

LAVIER (G.). — Les Bilharzioses malgré leur qualificatif d'urinaires ou d'intestinales sont en réalité des maladies générales. *Essor. Méd. Soc. Un. Franç.*, 1955, **7**, 9-15.

LAVIER (G.). — Le rôle pathogène des schistosomes. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1956, **49**, 1158-1167.

LOPEZ (J. BASTOS). — Bilharziose urinaire au Portugal. *Thèse de Lisbonne*, 1922.

LOTSY (G. O.). — Bilharziosis und calculosis. *Fortscher a. d. Geb. d. Rœntgenstaahlen*, 1924, **32**, 356.

LURIE (H. I.). — Clinical pathological findings in early bilharziasis. *S. Afr. med. J.*, 1953, **27**, 1011-1013.

LURIE (H. I.), DE MEILLON (B.) et STOFFBERG (N.). — Experimental bilharziasis in animals. I Early diagnosis of bilharziasis. *S. Afr. med. J.*, 1952, **26**, 1005-1008.

MACALPINE (JAS. B.). — Cystoscopy and urography, 1949.

MACHADO (L. M.). — Esquistossomose genital feminina. *Rev. Ginec. Obstet.* (Rio de J.), 1954, **48**, 28-36.

MADDEN (F. C.). — Bilharziosis. C. Cassel and Co. Ltd., London, 1907.

©Soc.pathol.
exo

MADDEN (F. C.). — The surgery of bilharzia. *C. R. Cong. de Méd. et d'Hyg.*, 1929, Le Caire, 487-498.

MAKAR (N.). — Cystoscopic appearances in urinary bilharziosis. *Brit. J. Urol.*, 1932, **4**, 209.

MAKAR (N.). — Some surgical aspects of bilharziosis. *Soc. Int. Chir. X Congr.*, Le Caire, 1935.

MAKAR (N.). — Bilharzial lesions of the prostatic urethra. *J. roy. Egypt. Med. Ass.*, 1937, **20**, 499.

MAKAR (N.). — Bilharzial cancer of the bladder. *J. roy. Egypt. Med. Ass.*, 1942, **25**, 61.

MAKAR (N.). — The bilharzial ureter. *Brit. J. Surg.*, 1948, **36**, 148.

MAKAR (N.). — Urological aspects of bilharziasis in Egypt. Cairo, Société Orientale de Publicité, 1955, 208 p.

MAKAR (N.). — Sur la lithiase urétérale bilharzienne. *J. Urol. Méd. chir.*, 1956, **62**, 761-767.

MAKAR (N.). — A note on the pathogenesis of cancer in the bilharzial bladder. *Brit. J. Surg.*, 1957, **45**, 240-250.

MAKAR (N.). — La lithiase uretérale en Égypte. *C. R. IV^e Congrès Médical*, Évian 1955.

MAKAR (N.). — Sur la lithiase urétérale bilharzienne. *J. Urolog.*, 1956, 761-767.

MALTEZ (C. A.). — Schistosome genital ; localizaçao uterina di *Schistosoma mansoni*. *Rev. Ginec. obstet.* (Rio de J.), 1951, **45**, 404-410.

MANSON (B. H.). — Synopsis of tropical Medicine. Cassel, Londres, 1944.

MARILL (F. G.). — Recherche de la Bilharziose urinaire dans certaines oasis du Sahara Algérien (Khanga Sidi-Naji, Négrine et Ferkane). *Constantine Méd.*, 1951, **2**, 199-234.

MARILL (F. G.). — Diffusion de la Bilharziose à *Schistosoma haematobium* en Haute-Volta. *Bull. Acad. nat. Méd.* (Paris), 1957, **14**, 1398-1401.

MARION (G.). — Traité d'urologie. Masson, 1940, **1**, 666.

MARKS (C.). — The surgical sequelae of bilharzial disease. *S. Afr. med. J.*, 1956, **30**, 1084-1086.

MONTAGNE. — La Bilharziose urinaire. « Les grandes endémies tropicales » 1933, 94-110.

MONTESTRUC (E.). — Bilharziose vésicale à *Schistosoma mansoni*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1940, **33**, 333-336.

MORIN (G.). — Contribution à l'étude de l'urétéro-hydro-néphrose d'origine bilharzienne. *Thèse* nº 110, Marseille, 1954.

MELENEY (H. E.) et MOORE (D. V.). — Observations on immunity to superinfection with *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* in monkeys. *Exp. Parasit.*, 1954, **3**, 128-139.

MINE (J.). — Complications de la bilharziose urinaire à propos d'observations faites en milieu militaire. Paris, 1954, 55 p., *Thèse*.

MOHAMED (A. S.). — Bilharziasis of the seminal vesicles. *J. roy Egypt. med. Ass.*, 1952, **35**, 613-626.

MOHAMED (A. S.). — Cystic disease of the urinary tract and its relation to bilharziasis and malignant neoplasms. *J. Egypt. med. Ass.*, 1954, **37**, 987-1065.

MOHAMED (A. S.). — The association of bilharziasis and malignant disease in the urinary bladder Pathogenesis of bilharzial cancer in the urinary bladder. *J. Egypt. Med. Ass.*, 1954, **37**, 1066-1085.

©Soc.pathol.
exo

MUSTACCHI (P. O.) et SHIMKIN (M. B.). — Cancer of the bladder and infestation with *Schistosoma haematobium*. *J. nat. Cancer Inst.*, 1958, **20**, 825-842.

NAVARRANNE (P.), PARIS et CAMAIN (R.). — *Bull. Méd. A. O. F.*, 1952.

NOSNY (P.), NOSNY (Y.), O'CONNOR (H. L.) et ROBERT (H.). — La Bilharziose urinaire. *Presse Méd.*, 1961, 1345-1348.

NOSNY (P.), MAFART (Y.), COURBIL (L. J.) et RAVIX (P.). — Orchi-épididymite et bilharziose génito-urinaire. *Presse Méd.*, 1062, 1398.

NOSNY (P.), CAMAIN (R.) et COURBIL (L. J.). — Aspects cliniques et anatomo-pathologiques des Bilharzioses génito-urinaires. *J. Méd. d'Afrique Noire*. Dakar, janvier 1963.

PANI (A.). — Sulla Bilharziosa vesicale (studio di 114 casi). *Acta med. Ital. Mal. infett.*, 1950, **5**, 133-138.

PAYET (M.) *et al.* — Les septicémies parasitaires bilharziennes. *Bull. Méd. Afr. Occid. Franç.*, 1954, **11**, 159-161.

PAYET (M.) *et al.* — Bilharzioses viscérales à *schistosoma haematobium*. *Gaz. méd. Fr.*, 1954, **61**, 813-918.

PAYET (M.), PENE (P.) et CAMAIN (R.). — Les néphrites bilharziennes. *Bull. Méd. Afr. Occid. Franç.*, 1954, **11**, 141-143.

PAYET (M.), PÈNE (P.) et CAMAIN (R.). — Considérations sur la Bilharziose à *Schistosoma haematobium* dans la région de Dakar, à propos de 70 observations. *Bull. Mém. Éc. prép. Méd. Pharm. Dakar*, 1954, **2**, 23-35.

PELLEGRINO (A.) *et al.* — L'intérêt de l'urographie intraveineuse dans la Bilharziose urinaire. *Bull. Méd. Afr. Occid. Franç.*, 1953, **10**, 261-266.

PELLEGRINO (A.) et GIUDICELLI (P.), Confrontations radio-cliniques dans 85 cas de Bilharziose urinaire. *Méd. Trop.*, 1957, **17**, 7-27.

PELLEGRINO (A.) et GIUDICELLI (P.). — L'urographie intraveineuse dans la Bilharziose urinaire. *J. Radiol. Electrol.*, 1958, **39**, 599-609.

PRATES (M. D.) et GILLMAN (J.). — Carcinoma of the urinary bladder in the Portuguese East-African with special reference to bilharzial cystitis and pre-neoplastic reactions. *S. Afr. J. med. Sci.*, 1959, **24**, 1340.

PIGANIOL (G.) *et al.* — Les aspects cliniques de la Bilharziose urinaire d'après 50 observations. *Méd. trop.*, 1955, **15**, 519-535.

PIGANIOL (G.) et HERVÉ (A.). — L'épreuve de cristallurie provoquée chez les bilharziens. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1956, **49**, 458-462.

PIGANIOL (G.), HERVÉ (A.) et BRUNEAU (A.). — La vésiculodéférentographie chez les bilharziens. *J. Urol. Méd. chir.*, 1957, **63**, 773-785.

PIGANIOL (G.), HERVÉ (A.) et ROUFFILANGE (F.). — La Bilharziose urinaire. Réflexions à propos de 70 observations. *J. Urol. méd. chir.*, 1955, **61**, 525-542.

RAYNAL (J. H.). — Schistosomiases. *Gaz. méd. fr.*, 1949, **56**, 488-491.

RAYNAL (J. H.). — Sur les schistosomoses africains. *Méd. trop.*, 1953, **13**, 703-715.

ROCHIER (M.). — Contribution à l'étude de la Bilharziose génitale. *Thèse* Marseille nº 112, 1953.

ROUFFILANGE (F.) et CORNU (J.). — La Bilharziose urinaire en métropole. *Vie méd.*, 1957, **38**, 157.

©Soc.pathol.
exo

ROUSSET (P.) et PFISTER (R.). — A propos d'une épidémie de fièvre au long cours à Bamako (Soudan Français). Les toxémies bilharziennes. *Presse méd.*, 1955, **63**, 1108-1109.

RUFFER (A.). — Note on the presents of bilharzia *haematobium* 1910. *Brit. Med. Journ.*, **1**, 16.

SABADINI (L.) et MARILI (F. G.). — La Bilharziose urinaire en Algérie. *Bull. Acad. nat. Méd.* (Paris), 1953, **137**, 521-524.

SAKURABAYASHI (M.). — Histopathology of the lesions incuded by ova of *Schistosoma japonicum*. *Kéio Igaku*, 1955, **32**, 459-466.

SAYEGH (E. S.). — Late complications of urinary bilharziasis. *J. Urolog.* (Baltimore), 1950, **63**, 353-371.

SAYEGH (E. S.) et DIMMETTE (R. M.). — The fibrotic contracted urinary bladder associated with schistosomiasis and chronic ulcerations. A clinicopathological study including treatment. *J. Urolog.* (Baltimore), 1956, **75**, 671-679.

SAYEGH (E. S.) et ISHAK (K. G.). — Adenocarcinoma associated with schistosomiasis in an ectopia vesicae ; report of a case. *Brit. J. Surg.*, 1957, **44**, 426-429.

SHAFEEK (M. A.). — Bilharziasis of the ovary in Egypt. Cairo (Tsoumas), 1958, 48 p. (Egyptian Society of Gyneacology and Obstetrics. Monograph series n° 1).

SHAFEEK (M. A.). — Bilharziasis : a new etiologic factor in female genital leukoplakia. *Gaz. Egypt. Soc. Gyneac. Obstet.*, 1958, n° 8, 63-84.

SHIMKIN (M. B.) *et al.* — Lack of carcinogenecity of lyophilized Schistosoma in mice. *J. nat. Cancer Inst.*, 1955, **16**, 471-474.

SHOUSHA (A. T.). — La schistosomiase (bilharziose). Un problème mondial. *Bull. Org. mond. Santé*, 1949, **2**, 21-34.

SMYRNIOTIS (P. C.). — L'hydrocystogramme moyen unique et sur de radio-diagnostic de la Bilharziose calcifiée. *C. R. Cong. Int. Méd. Trop. et Hyg.* Le Caire, 1928.

SMYRNIOTIS (P. C.). — Vessie bilharzienne calcifiée. Dilatation des uretères et tumeur greffée sur la vessie. Diagnostic radiologique. *Journ. de Radiol. et d'Electrol.*, **21**, n° 11, novembre 1937.

SMYRNIOTIS (P. C.). — Vingt-quatre années de radiodiagnostic de la bilharziose en Egypte. *J. Radiol. Électrol.*, 1949, **30**, 514-517.

SOGBE-LAMBIN (P.). — Les Bilharzioses en A. O. F. *Thèse* Paris, 1950, n° 557.

SOROUR. — Contribution à l'étude des tumeurs irritatives bénignes et malignes produits par les Bilharzies. *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1929, **7**, 381-398.

SOUROUR. — Preuves statistiques de l'association de la bilharziose avec les tumeurs malignes dans le corps humain. *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1930, **8**, 610-614.

TEYSSANDIER (M. J.). — Recherches sur la Bilharziose uro-génitale, à propos de 100 observations. Marseille, Impr. Leconte, 1956, 122 p. *(Thèse)*.

WERNECK et JUNQUEIRA. — Carcinoma do ovario e equistossomose. *Rev. Gin. e Obst.*, 1941, **35**, 2, 94-102.

YOUSSEF (A. F.) et ABDINE (F. H.). — Bilharziasis of the pregnant uterus. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1958, **65**, 991-993.

©Soc.pathol.
exo

RECHERCHES SUR LES PROPRIÉTÉS ANTHELMINTHIQUES DE L'HYDROXY-1 PHÉNOTHIAZINE ET DES ASSOCIATIONS PHÉNOTHIAZINE + HYDRATE DE PIPÉRAZINE

Par Raymond CAVIER (*)

La phénothiazine (thiodiphénylamine) préconisée dès 1940 par Manson-Bahr (16) dans le traitement de l'oxyurose n'est pas un médicament inoffensif et n'a pas eu la longue carrière que les premiers travaux laissaient présumer. Elle n'est plus guère utilisée qu'en Médecine vétérinaire et a été supplantée depuis plusieurs années, en thérapeutique humaine, par des anthelminthiques plus actifs et moins toxiques, tels que la pipérazine et ses dérivés.

Les modifications qui ont été apportées à la molécule de la phénothiazine, pour essayer d'augmenter son efficacité et de réduire sa toxicité, sont peu encourageantes [Guilhon (9), Levine et Ivens (12, 13), Mackie et coll. (14, 15), Cymerman-Craig et coll. (4)]. Seules, les substitutions en position 3 n'altèrent pas les propriétés anthelminthiques ; Cymerman-Craig et ses collaborateurs (4) ont récemment montré que la méthoxy-3 phénothiazine et la chloro-3 phénothiazine sont encore actives.

Parmi les analogues structuraux tricycliques étudiés par Rogers, Cymerman-Craig et Warwick (20), seule la phénoxazine possède une efficacité appréciable.

D'autre part, les travaux de Poynter et Hugues (18), ceux de Drudge et coll. (7, 8) ont montré que l'association phénothiazine + pipérazine était très active sur certains Nématodes intestinaux du Cheval (*Parascaris equorum*, *Oxyuris equi*, divers Strongylidés). La même association a été utilisée avec succès contre les Trichostrongylidés des Ovins par Pêcheur, Pouplard et Grégoire (17).

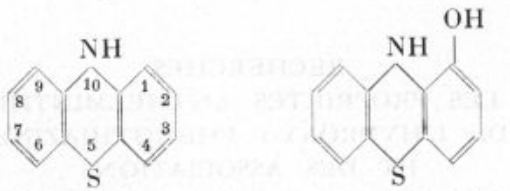
Le travail que je présente ici, inspiré des considérations précédentes, a consisté à évaluer, sur les Oxyuridés de la Souris, le pouvoir anthelminthique :

1° d'un nouveau dérivé substitué de la phénothiazine, l'hydroxy-1 phénothiazine,

(*) Séance du 9 octobre 1963

©Soc.pathol.
exo

2° de l'association phénothiazine + hydrate de pipérazine.



Phénothiazine — Hydroxy-1 phénothiazine

Matériel et méthodes

J'ai utilisé, dans mes expériences, l'hydrate de pipérazine officinal, la phénothiazine chimiquement pure, l'hydroxy-1 phénothiazine (*) pure.

L'appréciation des propriétés anthelminthiques a été faite *in vivo* chez la Souris infestée par *Syphacia obvelata* (Oxyuridés) suivant la technique en usage dans mon laboratoire dont je rappelle brièvement le principe. Des souris expérimentalement infestées par *S. obvelata* reçoivent, du huitième au onzième jour qui suivent l'infestation, soit pendant quatre jours, par la voie buccale, une fois par jour, le produit à essayer dissous ou mis en suspension dans de l'eau additionnée d'une quantité égale de sirop de gomme, sous un volume n'excédant pas 0,20 ml. A l'autopsie, pratiquée le treizième jour, soit 48 heures après l'arrêt du traitement, on recherche, dans le gros intestin des animaux, les oxyures vivants, sans tenir compte des jeunes larves dont la longueur n'excède par 0,5 mm. et dont la présence éventuelle témoigne d'une réinfestation postérieure au début du traitement. On détermine le pourcentage d'animaux complètement déparasités et le pourcentage d'animaux partiellement déparasités, c'est-à-dire ne présentant qu'un ou deux oxyures dans le gros intestin. La somme de ces deux chiffres indique ce que j'appelle, arbitrairement, « coefficient de déparasitation ».

Pour chaque série d'essais, on conserve au moins 10 à 20 souris ne recevant aucun traitement, servant de témoins à l'infestation.

Résultats

A) *Essai de l'hydroxy-1 phénothiazine.*

Dans une première série d'expériences, dont les résultats sont consignés dans les tableaux I et II, j'ai comparé l'activité anthelminthique de la phénothiazine et celle de son dérivé hydroxylé en position 1, pour des doses allant de 25 à 500 mg./kg.

(*) L'hydroxy-1 phénothiazine a été préparée par les laboratoires Clin-Byla que je suis heureux de pouvoir remercier ici.

©Soc. pathol. exo

TABLEAU I. — *Activité de la phénothiazine sur* Syphacia obvelata *de la Souris* (traitement par voie buccale, une fois par jour, pendant quatre jours).

Doses quotidiennes en mg./kg.	Nombre de souris	Nombre de morts	Souris complètement déparasitées		Souris partiellement déparasitées (*)		Coefficient de déparasitation
			Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
25	15	0	0	0	0	0	0
50	24	1	0	0	0	0	0
100	25	0	0	0	4	16	16
200	29	4	0	0	2	8	8
300	15	0	0	0	3	20	20
500	35	6	7	24	3	10	34
Témoins	32	0	0	0	0	0	0

(*) Souris n'ayant plus qu'un ou deux oxyures vivants dans le cæcum.

TABLEAU II. — *Activité de l'hydroxy-*1 *phénothiazine sur* Syphacia obvelata *de la Souris* (traitement par voie buccale, une fois par jour, pendant quatre jours).

Doses quotidiennes en mg./kg.	Nombre de souris	Nombre de morts	Souris complètement déparasitées		Souris partiellement déparasitées (*)		Coefficient de déparasitation
			Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
25	15	0	0	0	0	0	0
50	15	0	0	0	0	0	0
100	15	0	0	0	1	6,6	6,6
200	15	0	4	26	1	6,6	32,6
300	15	0	6	40	7	46,6	86,6
500	15	1	6	43	4	26,6	69,6
Témoins	30	0	0	0	0	0	0

(*) Souris n'ayant plus qu'un ou deux oxyures vivants dans le cæcum.

La phénothiazine est peu active sur *Syphacia obvelata* de la Souris, puisqu'il faut atteindre la dose la plus élevée (500 mg./kg.) pour obtenir un coefficient de déparasitation de 34 0/0 ; 7 animaux seulement sur 35 sont complètement déparasités ; à cette dose, la toxicité du produit est évidente (6 mortes sur 35).

©Soc.pathol.
exo

L'hydroxy-1 phénothiazine est sensiblement moins toxique ; je n'ai observé qu'une seule mort sur 90 animaux, et avec la dose la plus forte (500 mg./kg.). Son activité anthelminthique est nettement plus élevée que celle de la phénothiazine et commence à se manifester pour une dose correspondant à 200 mg./kg. ; avec des doses supérieures, 300 et 500 mg./kg., les coefficients de déparasitation sont respectivement égaux à 86,6 et 69,6 0/0 ; 12 animaux sur 30 sont complètement déparasités.

B) *Essai de l'association phénothiazine + hydrate de pipérazine.*

J'ai cherché, dans une deuxième série d'essais, à évaluer le pouvoir anthelminthique de plusieurs mélanges en différentes proportions, de phénothiazine (200 et 500 mg./kg.) et d'hydrate de pipérazine (25,50 et 100 mg./kg.). Les résultats de ces essais, consignés dans le tableau III ont été les suivants. Aux doses utilisées, la phénothiazine

TABLEAU III. — *Essai de l'association phénothiazine + hydrate de pipérazine sur* Syphacia obvelata *de la souris* (traitement par voie buccale, une fois par jour, pendant quatre jours).

Doses quotidiennes en mg./kg.		Nombre de souris	Nombre de morts	Souris complètement déparasitées		Souris partiellement déparasitées (*)		Coefficient de déparasitation	
Phénothiazine	Hydrate de pipérazine			Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Trouvé	Calculé (**)
—	25	20	1	8	40	0	0	40	
200	25	20	7	0	0	2	15,3	15,3	40
—	50	51	0	18	35,2	2	3,9	39,1	
200	50	20	1	0	0	1	5,2	5,2	39,1
—	100	44	0	23	52,2	6	13,6	65,8	
200	100	20	2	1	5,5	3	11,1	16,6	65,8
200	—	14	4	0	0	0	0	0	
Témoins	—	30	0	0	0	0	0	0	
500	—	20	2	4	22,2	0	0	22,2	
500	25	20	1	2	10,5	5	26,3	36,8	62,2
500	50	20	2	5	27,7	4	22,2	49,9	61,3
500	100	20	0	11	55	8	40	95	88
Témoins	—	30	0	0	0	0	0	0	

(*) Souris n'ayant plus qu'un ou deux oxyures dans le cæcum.
(**) Le coefficient est calculé en additionnant les coefficients de déparasitation trouvés pour chacun des deux médicaments administrés séparément aux doses correspondantes.

©Soc. pathol. exo

seule est inactive ou peu active ; l'hydrate de pipérazine exerce, au contraire, une action très nette, bien qu'une posologie relativement faible ait été volontairement choisie. Quant aux associations de ces deux substances, elles n'ont jamais montré de renforcement de l'action nématocide, et même lorsque la dose quotidienne de phénothiazine est faible (200 mg./kg.) les propriétés anthelminthiques de l'association sont inférieures à celles de l'hydrate de pipérazine administré seul.

Discussion

Les médiocres résultats que j'ai obtenus chez la Souris expérimentalement infestée par *Syphacia obvelata* et traitée par la phénothiazine s'accordent parfaitement avec ceux obtenus dans les mêmes conditions ou même avec des doses encore plus élevées (jusqu'à 1.500 mg./kg. en une seule prise orale) par Chan (3), Brown, Chan et Ferrel (2), Rawson et coll. (19), Bœcke et Erhardt (1).

Deschiens et Lamy (5, 6), administrant la phénothiazine par la voie rectale chez la Souris spontanément infestée par les Oxyuridés (*Syphacia obvelata, Aspicularis tetraptera*), c'est-à-dire amenant le produit dans le cæcum, où se localisent les vers, ne parviennent à déparasiter les animaux qu'au prix d'une dose quotidienne élevée (1,125 g./kg.) et d'un traitement prolongé pendant huit jours consécutifs.

Dans la parasitose déterminée chez la Souris par *Aspicularis tetraptera*, les bons résultats obtenus par Habermann et Williams (10) et par Wells (23) n'ont pas été entièrement confirmés par les travaux de Hsieh (11), ni surtout par ceux de Brown, Chan et Ferrel (2) et de Bœcke et Erhardt (1).

Selon Steward (21, 22), la phénothiazine est efficace, aux doses de 500 mg. et 1.000 mg., en une seule prise, chez le Rat parasité par *Heterakis spymosa*, mais ses effets non négligeables vis-à-vis de *Nippostrongylus muris* chez le même animal. Quant à *Passalurus ambiguus* du Lapin, il paraît plus sensible d'après les recherches de Deschiens et Lamy (5, 6) et de Bœcke et Erhardt (1).

Ainsi les différentes espèces de Nématodes se comportent d'une manière différente vis-à-vis de la phénothiazine qui est un anthelminthique d'efficacité inconstante et de toxicité élevée.

L'hydroxy-1 phénothiazine paraît plus active que la phénothiazine elle-même et mieux tolérée. Le fait mérite d'être souligné, car on sait que la plupart des substitutions réduisent ou suppriment les propriétés anthelminthiques de la molécule (4).

Il a été dit précédemment que l'attention des chercheurs avait été attirée par l'éventualité d'un renforcement de l'activité anthelmin-

©Soc.pathol.
exo

thique de la phénothiazine par l'adjonction de pipérazine. Bien que quelques observations cliniques faites en Médecine vétérinaire chez le Cheval (7, 8, 18) et chez les Ovins (17) laissent supposer la possibilité d'une véritable synergie à l'égard de certains nématodes, un tel phénomène n'a jamais été observé au cours des essais pharmacologiques que j'ai effectués sur les Oxyuridés de la Souris.

Résumé

A l'aide d'une méthode précise d'évaluation du pouvoir anthelminthique utilisant la Souris expérimentalement infestée par *Syphacia obvelata*, il a été établi :

1° Que l'hydroxy-1 phénothiazine est plus efficace et mieux tolérée que la phénothiazine elle-même.

2° Que, dans les conditions expérimentales ci-dessus précisées, l'association phénothiazine + hydrate de pipérazine ne donne pas de synergie renforçatrice.

Summary

Studies on the anthelminthic properties of hydroxy-1 phenothiazine and phenothiazine + piperazine hydrate associations.

The studies are carried out by means of the classical methods using mice experimentally infected with *Syphacia obvelata*. They demonstrate that hydroxy-1 phenothiazine is more efficient and better tolerated than phenothiazine, and that phenothiazine + piperazine hydrate associations do not possess any synergic action.

(Faculté de pharmacie ; Chaire de Parasitologie).

Bibliographie

1. Boecke (H.) et Erhardt (A.). — *Z. Tropenmed. Parasitol.*, 1956, 6, p. 198.
2. Brown (H. W.), Chan (K. F.) et Ferrell (B. D.). — *Exper. Parasitol.*, 1954, **3**, p. 45.
3. Chan (K. F.). — *Amer. Journ. Hyg.*, 1952, **56**, p. 22.
4. Cymerman-Craig (J.) et Tate (M. E.). — Progrès des Recherches Pharm., 1961, **3**, p. 75.
5. Deschiens (R.) et Lamy (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1945, **139**, p. 447.
6. Deschiens (R.) et Lamy (L.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1945, **38**, p. 288.
7. Drudge (J. H.) et Elam (G.). — *Journ. Parasitol.*, 1961, **47**, Sect. 2, p. 38.
8. Drudge (J. H.), Wyant (Z. N.), Elam (G.) et Rothenberger (G.). — *Journ. Parasitol.*, 1961, **47**, Sect. 2, p. 40.

©Soc. pathol. exo

9. Guilhon (J.). — *Bull. Acad. vétér. de France*, 1948, **21**, p. 227.
10. Habermann (R. T.) et Williams (F. P.). — *Proc. helminthol. Soc.*, Washington, 1956, **23**, p. 36.
11. Hsieh (K. Y. N.). — *Amer. Journ. Hyg.*, 1952, **56**, p. 287.
12. Levine (N. D.) et Ivens (V.). — *Journ. Parasitol.*, 1953, **39**, Suppl. p. 36
13. Levine (N. D.) et Ivens (V.). — *Journ. veter. Res.*, 1954, **15**, p. 349.
14. Mackie (A.) et Stewart (G. M.). — *Arch. intern. Pharmacodyn. Thérap.*, 1955, **102**, p. 476.
15. Mackie (A.) et Stewart (G. M.). — *Arch. intern. Pharmacodyn. Thérap.*, 1955, **103**, p. 187.
16. Manson-Bahr (Ph.). — *Lancet*, 1940, **2**, p. 808.
17. Pêcheur (M.), Pouplard (L.) et Grégoire (C.). — *Ann. de Méd. vétér.*, 1962, nº 2, p. 101.
18. Poynter (D.) et Hughes (D. L.). — *The Veterinary Record*, 1958, nº 50, p. 1183.
19. Rawson (G. W.), Ferrell (B. D.), Reynolds (A. C.) et Mayer (R. L.). — *Antibiot. Chemotherapy*, 1955, **5**, p. 622.
20. Rogers (W. P.), Cymerman-Craig (J.) et Warwick (G. P.). — *Brit. Journ. Pharmacol. Chemother.*, 1955, **10**, p. 340.
21. Steward (J. S.). — *Parasitology*, 1955, **45**, p. 231.
22. Steward (J. S.). — *Parasitology*, 1955, **45**, p. 242.
23. Wells (H. S.). — *Journ. infect. Dis.*, 1951, **89**, p. 190.

UNE SIMULIE NOUVELLE DE MADAGASCAR

Par P. GRENIER et A. GRJEBINE (*)

S. starmuhlneri n. sp.

Male : Longueur : 3 mm. 2.
Longueur de l'aile : 2 mm. 5.
— Insecte très noir à pattes sombres.

Tête : Clypeus grisâtre ; antennes avec un léger reflet gris.

Thorax : Mésonotum : noir de jais, sans macules scapulaires argentées, ni ornementation ; une fine pilosité jaune d'or uniformément répartie, très fragile. Pleures avec un léger reflet grisâtre, pas de soies sur la membrane pleurale.

Pattes : Brun noirâtre avec les extrémités distales des articles noirs ; tarses et basitarses noirs ; pas de reflet argenté sur la face externe des tibias ; sur toutes les pattes une pilosité noire, avec reflet doré. Basitarse I non dilaté ; basitarse III (fig. 2 B) peu élargi à bords presque parallèles ; calcipala et pédisulcus présents. Les caractères de coloration donnés ci-dessus ont été décrits d'après deux imagos ♂ obtenus d'éclosion (à partir des nymphes caractéristiques de l'espèce) et conservés à sec, mais n'étant pas en parfait état. La coloration du tégument des pattes observée sur l'imago ♂

(*) Séance du 13 novembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

pris comme holotype et disséqué *ex-nympha* puis monté en préparation microscopique, est la suivante :

Patte I : Tarse, basitarse et tibia noirs ; fémur noir sur le 1/4 distal, le reste brun foncé, coxa et trochanter noirâtres.

Patte II : Tarse et basitarse noirs, tibia noirâtre sur sa moitié distale, le reste brun foncé, fémur brun foncé, avec l'extrémité distale noire ; coxa et trochanter noirâtres.

Patte III : Tarses noirs, basitarse avec les apex noirs, le reste paraît noirâtre, cet aspect étant dû, probablement, au revêtement dense de soies noires ; tibia noir sur le 1/4 distal, le reste brun foncé ; fémur brun foncé avec le 1/4 apical noir ; coxa et trochanter noirâtres.

Aile : Voir ♀.

Abdomen : Noir avec, latéralement, une pilosité jaune d'or peu fournie.

Génitalia (fig. 1) *:* Coxite un peu plus long que le style, ce dernier tronqué à l'apex, mais non élargi, rappelle, en vue dorso-ventrale, l'aspect figuré pour *S. aureosimile* Pomeroy (= *nigritarsis* Coq., DE FREEMAN et DE MEILLON, p. 101, fig. 28) ; mais, en orientant différemment l'article, celui-ci se présente sous l'aspect représenté sur notre figure 1 E, c'est-à-dire avec un rétrécissement assez marqué à partir du 1/3 distal, forme évoquant ce qui existe dans le groupe *hirsutum* ; à l'apex, une seule dent noire. *Edeage :* plaque ventrale (fig. 1 F, G et H) plus large que long, avec une nette échancrure médiane sur son bord apical et nettement anguleux latéralement ; carène médiane très développée (fig. 1 H), couverte de nombreux poils longs ; processus médian étroit, légèrement élargi et échancré à l'apex ; un seul crochet paraméral court.

FEMELLE : Insecte de taille moyenne. Longueur de l'aile : 2 mm. 5. La coloration générale sombre est, dans l'ensemble, plus claire que chez le ♂. Elle est décrite d'après deux exemplaires conservés à sec et obtenus d'éclosion (en assez mauvais état) à partir des nymphes caractéristiques.

Tête : Antenne de 11 articles, noire avec léger reflet argenté. Clypeus et front grisâtres.

Pièces buccales : Palpes maxillaires courts (fig. 2 A). Le troisième article globuleux, avec une crypte sensorielle ovalaire très grande ; galea maxillaire armée de 8 dents sur un côté, de 14 sur l'autre ; mandibule portant une quinzaine de denticulations sur le bord interne et deux dents seulement, difficiles à voir, sur le bord externe, placées tout à côté de la dent apicale ; cibarium inerme.

Thorax : Mésonotum noir avec une fine pilosité couchée, fragile, dorée, sur un fond de pruinosité légèrement grisâtre ; pas de macules scapulaires argentées, ni d'ornementation dorsale. Pleures : légèrement grisâtres.

Aile : Soies et spiniformes très noirs.

C : Avec des soies et spiniformes ; *Sc :* une rangée de soies (30 environ) réparties sur presque toute la longueur, absentes sur la partie distale.

R : Deux rangées de soies, à la base de la nervure la touffe de soies est noire.

R1 : Soies et spiniformes présents ; *Rs :* non bifurqué, portant des soies ; *Cu2 :* avec une double courbure nette.

Pattes : Dans l'ensemble d'un brun plus clair que chez le ♂, avec les tarses et basitarses, ainsi que le tiers apical de tous les fémurs et tibias

©Soc.pathol.
exo

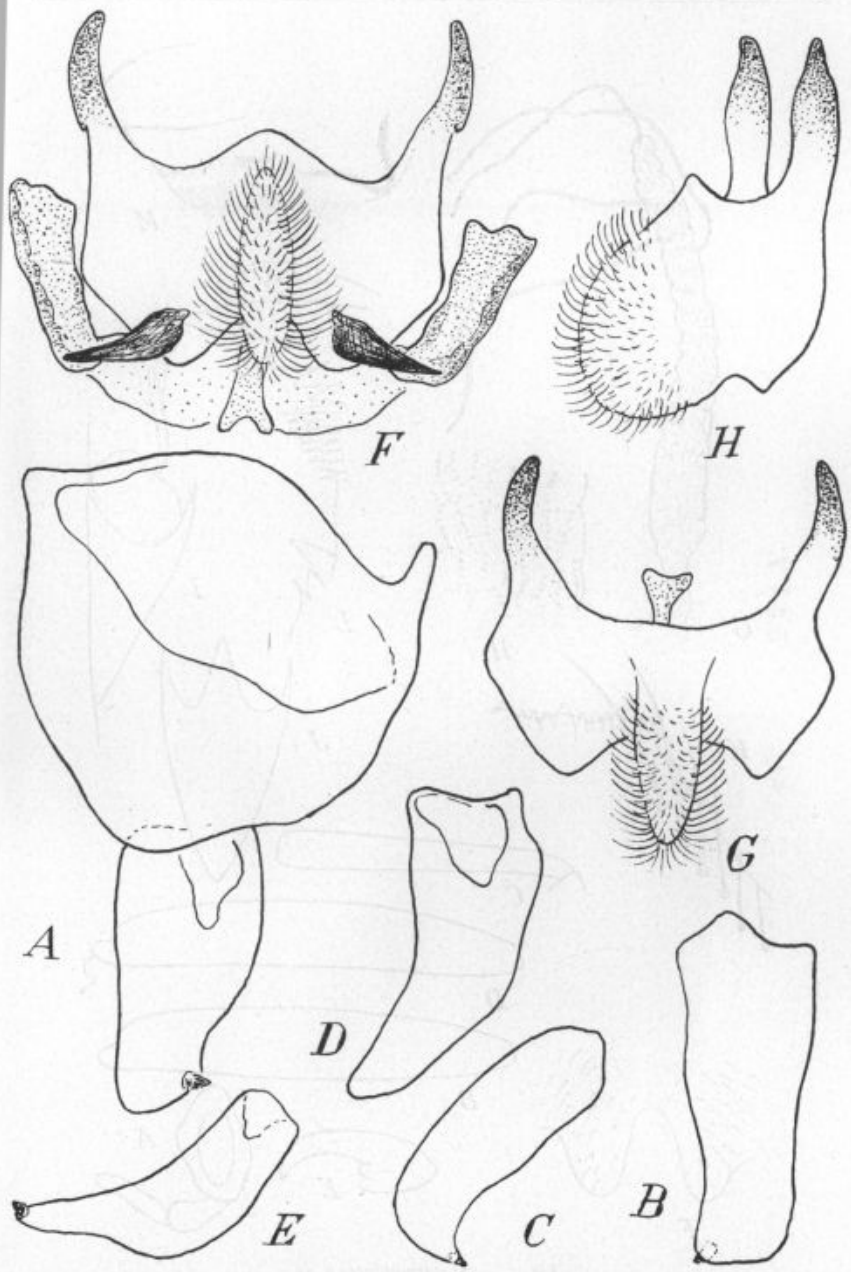


Fig. 1. — *S. starmuhlneri* n. sp., genitalia ♂.

A) Coxite et style ; B, C, D, E) style vu suivant diverses orientations ; F) edeage en vue ventrale ; G) plaque ventrale de l'edeage basculée, avec le processus médian ramené vers l'avant ; H) plaque ventrale vue de profil.

©Soc.pathol.
exo

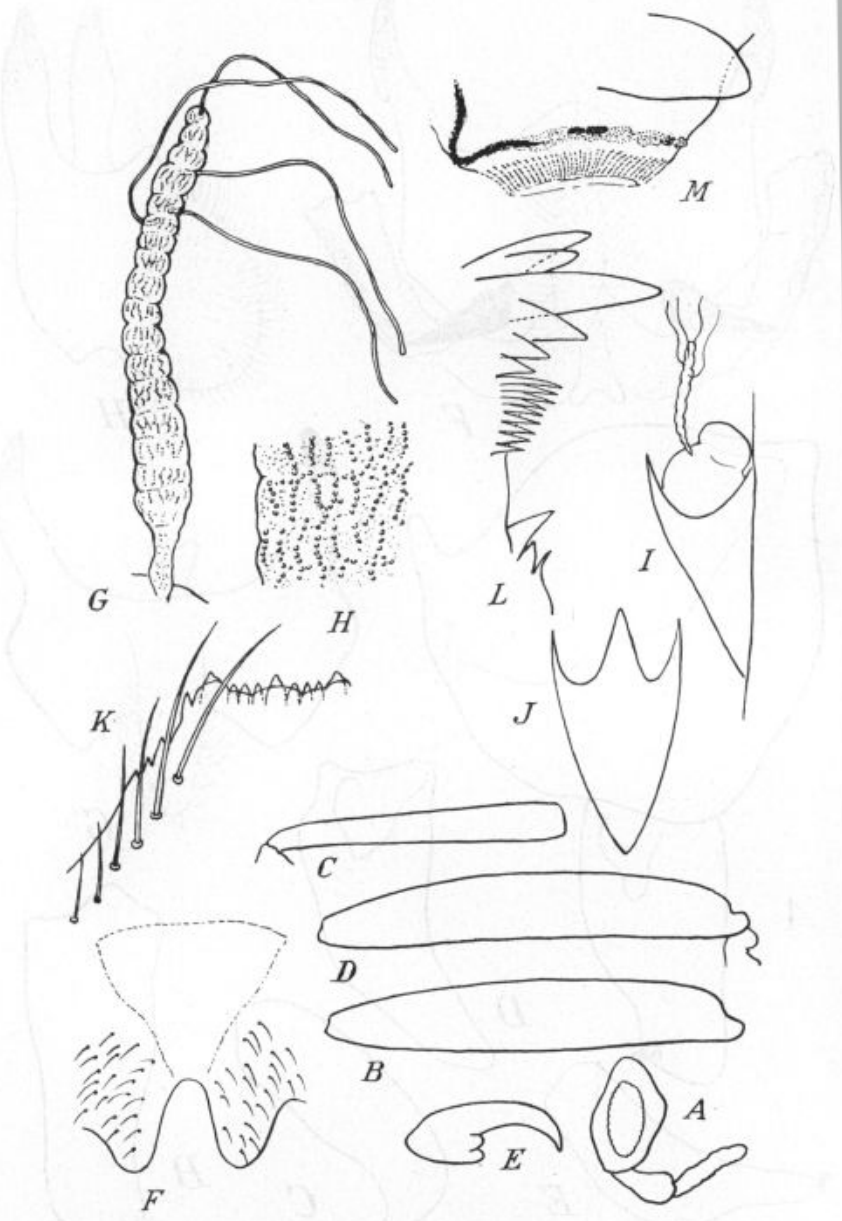


Fig. 2. — *S. starmuhlneri* n. sp.

A) Palpe ♀ ; B) basitarse III du mâle ; C) basitarse I de la femelle ; D) basitarse III de la ♀ ; E) griffe ♀ ; F) genitalia ♀ : gonapophyse du segment VIII ; G) nymphe : appareil respiratoire ; I) nymphe et cocon vus de profil ; J) cocon en vue dorsale ; K) hypostome ; L) mandibule ; M) larve, extrémité de l'abdomen en vue latérale.

©Soc. pathol. exo

noirs ; sur les exemplaires montés en préparation microscopique, les taches noires apicales des fémurs I et II sont très réduites ; pas d'anneaux sub-basaux foncés, ni sur les tibias ni sur les fémurs.

Basitarse I (fig. 2 C) étroit ; basitarses III (fig. 2 D) non élargi, à bords presque parallèles ; pédisulcus et calcipala normaux. Griffe (fig. 2 E) avec une denticulation basale émoussée, peu développée.

Abdomen : Noir, avec une pilosité dorée peu fournie.

Génitalia (fig. 2 F) *:* Gonapophyses du segment VII arrondies à l'apex ; dépression médiane presque triangulaire ; paraproctes et cerques petits.

Spermathèque : Sans ornementation polygonale.

NYMPHE :

Longueur (sans les filaments respiratoires) *:* 3 mm.

Appareil respiratoire (fig. 2 G) *:* Très caractéristique, avec, de chaque côté, un gros tronc impair, rigide, dirigé suivant l'axe antéro-postérieur du corps ; ce tronc est un peu plus long que la moitié du corps de la nymphe, un peu plus gros dans sa moitié basale et porte, à intervalles à peu près réguliers, de légères constrictions (19 à 20) rappelant l'aspect existant chez *S. harrisoni* Freeman et de Meillon ; le tronc est arrondi à son apex et sa partie terminale porte quatre longs filaments grêles, translucides, fragiles et fréquemment cassés.

Tubercules discoïdes : Nombreux, serrés les uns contre les autres bien nets, mais peu pigmentés et peu surélevés ; trichomes simples.

Abdomen : Dorsalement, de chaque côté de la ligne médiane : *tergite I*, une soie simple placée très latéralement ; *tergite II :* cinq soies courtes translucides, courtes ; *tergite III :* la rangée habituelle de gros crochets noirs dirigés vers l'avant avec, latéralement, quatre soies simples, courtes ; *tergite IV :* une rangée de 4 crochets comme sur le segment précédent, avec deux soies courtes latéralement ; *tergite V :* une rangée de 4 soies courtes ; *tergite VI :* trois épines triangulaires courtes, tournées vers l'arrière et un poil au-dessous de celles-ci ; *tergite VII :* une rangée de 6 à 7 épines triangulaires, comme précédemment, mais plus grosses, un poil au-dessous de celles-ci ; *tergite VIII :* une rangée de 6 à 9 épines triangulaires comme précédemment avec, au-dessous, deux poils courts ; *tergite IX :* une rangée de 5 épines comme précédemment et, au-dessous, à l'apex du segment, une épine mousse moyennement développée.

Ventralement, de chaque côté de la ligne médio-ventrale : *sternite III :* très latéralement, une soie courte ; *sternite IV :* trois soies simples ; *sternite V :* une rangée de deux crochets forts, bifides, tournés vers l'avant et une soie simple placée latéralement ; *sternites VI et VII :* sur le bord antérieur, une plage de minuscules denticulations et, en arrière de celle-ci, un fort crochet bifide, tourné vers l'avant avec latéralement, deux soies simples ; *sternites VIII et IX :* rien.

Cocon : Clair, en forme de poche simple, à ouverture semi-circulaire, portant un large prolongement dorsal triangulaire (fig. 2 I et J) ; tissage peu serré.

LARVE : La larve de cette espèce a été décrite sommairement, sous la dénomination provisoire de Sp. M3, par GRENIER et DOUCET (1949, fig. 14) et les filaments respiratoires n'avaient pu être disséqués (il est vraisemblable, étant donné certaines différences constatées

©Soc.pathol.
exo

au cours de la présente étude, que la larve décrite en 1949 n'était pas au dernier stade).

Capsule céphalique (fig. 14 A et B, de 1949) : Tête claire, avec pigmentation fronto-clypéale bien marquée, du type dit « positif » ; échancrure ventrale petite, très caractéristique, très réduite, resserrée entre les apodèmes puissants, qu'elle ne dépasse pas.

Hypostome : De chaque côté (fig. 2 K), 3 ou 4 grandes soies latérales, disposées en une rangée parallèle au bord de l'hypostome et suivies, vers la base, de 3 ou 4 soies plus courtes ; le bord latéral de l'hypostome porte 3 denticulations dans sa région médiane et une dent plus marquée, placée juste au-dessous de la dent externe de la rangée apicale ; cette dernière comporte les 9 dents habituelles, la médiane plus développée que les dents intermédiaires.

Antenne : De trois segments, uniformément claire, dépassant la hampe prémandibulaire de toute la longueur du dernier article et de la moitié de l'avant-dernier, celui-ci un peu plus court que le dernier ; le 1er et le 3^{e} sensiblement de même longueur.

Prémandibule : Du type normal : *Mandibule* (fig. 2 L) avec le processus *tp* constitué d'une forte dent triangulaire, suivie de 2 dents nettement plus petites.

Palpe maxillaire : Clair uniformément, long et étroit.

Abdomen : Tégument clair, dépourvu de toute épine ou écaille cuticulaire une paire de papilles ventrales terminales, larges et placées très latéralement (fig. 2 M). *Disque d'accrochage* constitué de 85 à 90 rangées de 12 à 15 crochets chacune ; sclérite postérieur du type habituel mais se prolongeant, latéralement, au-dessus de la couronne de crochets, par un anneau de chitine renforcée mais pas noire, comportant, de chaque côté, de un à trois sclérites accessoires très nets, du même type que chez *S. unicornutum* et *cervicornutum* et, ventralement, sur la ligne médiane, un renforcement impair très noir.

Papilles rectales : Ramifiées, constituées de trois groupes d'environ 6 digitations subégales.

Discussion

Cette espèce est remarquable par sa nymphe, dont l'appareil respiratoire ne correspond à celui d'aucune espèce décrite jusqu'ici de la région éthiopienne. La larve est identifiable par l'échancrure ventrale de la capsule céphalique comparable à celle de *S. buckleyi* de M. (cf. Grenier et Doucet, 1949) et le sclérite de l'appareil d'accrochage postérieur, sclérite dont les branches postérieures se prolongent, tout autour du disque, par une zone de chitine renforcée comportant, de chaque côté, un, deux ou trois sclérites accessoires. Un tel renforcement annonce ce qui s'observe chez quelques rares espèces des genres *Austrosimulium* (*A. mirabile* Mackerras et Mackerras ; *A. fulvicorne* Mackerras et Mackerras) d'Australie et *Gigantodax* (*G. horcotiani* Wigodzinsky, 1949 et *G. wrighti* Vargas, Martinez et Dias, 1944) de la région néotropicale.

©Soc. pathol. exo

L'aspect décrit ici est comparable à ce qui a été signalé chez *S. anduzei* Vargas et Diaz Najéra, du Mexique et *S. buckleyi* de Meillon. Par la présence de papilles ventrales, l'absence d'épines ou d'écailles cuticulaires abdominales, l'ornementation « positive » de la capsule céphalique, l'échancrure ventrale petite, l'hypostome avec 9 dents apicales et par les sclérifications accessoires du sclérite postérieur, l'espèce prend place dans le groupe III (groupe *ruficorne*) défini par Crosskey (1960, p. 23) et dans lequel cet auteur l'avait placée, mais ne possède pas les 4 filaments respiratoires nymphaux de ce groupe (ainsi que l'indique Crosskey, p. 29). Ce groupe d'après Freeman et de Meillon comprend les espèces :

— *ruficorne* Macquart ;
— *nigritarsis* Coquillet ;
— *buckleyi* de Meillon ;
— *katangae* Fain ;

cependant, il faut faire remarquer que les génitalia ♂, bien qu'ils correspondent dans leur ensemble (forme de la plaque ventrale et du processus médian ; unique dent paramérale courte) à ceux de ce groupe, s'en écartent par la forme du style, qui est décrit (Freeman et de Meillon, p. 42) comme comparable à ceux du groupe I (*alcocki* Pom), c'est-à-dire « style of even width or gradually tapering ». Chez *S. starmuhlneri* n. sp., en effet, le style (fig. 1 E) n'est pas élargi à l'apex comme chez *ruficorne*, ni ne s'effile graduellement comme chez *buckleyi*, mais évoque, par son rétrécissement assez marqué à partir du 1/3 distal, ce qui s'observe, de façon plus marquée toutefois dans le groupe *hirsutum*.

Provenance

— Province de Majunga, Ile de Nossi-Bé, localité : réserve du Mont-Lokobé, 8-8-1947 (J. Millot et R. Paulian *rec.*), larves dans un ruisseau limpide coulant dans la forêt primitive, alt. 200 m. environ. Même localité, gîte nº 11 (A-G, *rec.*, 21-5-1955) : 1 larve mûre.

— Province de Tananarive, district d'Ambatolampy, localité : gîte nº 47 (A-G, *rec.*, 22-12-1951), une dizaine de larves dont une mûre.

— *Idem :* station forestière de Manjakatompo, région volcanique, en forêt, alt. : 1.600 m., larves et nymphes fixées sur des roches basaltiques ou sur des graminées *(Hydrostachis)* ; gîte nº 1 (A-G, *rec.*, 9-3-1956) : 150 nymphes et dépouilles nymphales, avec une quinzaine de larves, 3 imagos (2 ♂ et 1 ♀) obtenus d'éclosion et conservés en alcool.

©Soc.pathol.
exo

Dépôt des types : L'holotype ♂, l'allotype, les paratypes et pédotypes sont déposés dans la collection du Laboratoire d'Entomologie médicale (P. GRENIER) à l'Institut Pasteur de Paris.

L'espèce est dédiée au Docteur F. STARMUHLNER, du Zoologisches Institut der Universität, Wien, qui a bien voulu nous confier, l'étude des Simulies recueillies au cours d'une mission hydrobiologique à Madagascar (juin à octobre 1958).

RÉSUMÉ

Les auteurs décrivent le ♂, la ♀, la nymphe et la larve de *S. starmuhlneri* n. sp., simulie nouvelle, récoltée dans deux localités à Madagascar (Ile de Nossi Bé et district d'Ambatolampy, province de Tananarive).

SUMMARY

The authors describe the ♂, ♀, pupa and larva of *S. starmuhlneri* n. sp. a new simuliid from Madagascar.

(Institut de Recherche Scientifique de Madagascar (I. R. S. M.). Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer (O. R. S. T. O. M.) et Institut Pasteur, Paris).

BIBLIOGRAPHIE

CROSSKEY (R. W.). — A taxonomic study of the larvae of west african. Simuliida (Diptera : Nematocera) with comments on the morphology of the larval Black-fly heads. *Bull. British Mus. (Nat. Hist.) Entomology*, 1960, **10** (1), 74 p.

FREEMAN (P.) et MEILLON (B. DE). — Simuliidae of the ethiopian region, *British Museum* (Nat. Hist.), 1953, 222 p.

GRENIER (P.) et DOUCET (J.). — Simulies de Madagascar. *Mem. Inst. Sc. Madagascar*, 1949, Série A, III (3), 301-323.

MACKERRAS (I. M.) et (M. J.). — Revisional notes on Australasian simuliidae. *Proc. Lin. Soc. N. S. W.*, 1949, **73** (5-6), 372-405.

MACKERRAS (I. M.) et (M. J.). — *Id.*, 1949, **75** (3-4), 169-188.

VARGAS (L.), MARTINEZ PALACIOS et DIAS NAJERA (A.). — Simulidos de Mexico. *Rev. del Inst. Salub. y. enferm. trop.*, 1946, **7** (3), 101-192.

WIGODZINSKY (P.). — Sobre *Gigantodax horcotiani* Wygodzinsky 1949 y *Gigantodax wittmori* sp. n. *An. del Inst. Med. Reg.*, Tucuman, 1951, **3** (2).

©Soc. pathol. exo

HELEIDAE (DIPTERA) OF IRAN

I. — Some records of midges of the genus *Culicoides* (*)

By Ahmad MESGHALI (**) (***)

Introduction

The medical and veterinary importance of small blood-sucking *Heleidae* have led the Public Veterinary Health Officers and scientists to give special attention to these Diptera. The latter are troublesome to man and animals wherever they occur because of: *a)* their nuisance value, *i. e.* irritation and annoyances caused by their bites, which is often so great that it constitues a major pest, reducing the ability of workers and interfering with the tourist trade, *b)* their role in the transmission of diseases.

The species of *Heleidae* are very numerous. Several species with a great area of distribution and infestation are very dangerous and cause serious damage to human and animal activities. Due to the inoculation of toxic secretion of their salivary glands and the resulting severe reaction, the effect of the bites of these small midges causes intensive oedemia which, especially in eye lids, leads to the closure of the eyes and to allergic dermatitis in man and livestock as well.

From the point of view of transmission, several species are the vector of filarial parasites and experimentally transmit *Haemosporidia* which is a parasite of wild and domestic ducks in Canada; therefore it is possible, that some species play a role in transmission of the latter in nature. In addition they are the intermediate hosts of one species of *Leucocytozoon* and several species of *Haemoproteus* of different kinds of birds. These blood-suckers also transmit tularemia among man and domestic animals.

(*) This study is supported in part by the Development Project Funds of the Ministry of Health and Plan Organization (No. 34 and 225) and in part by the Institute of Parasitology, Tehran University, School of Medicine.

(**) Professor of Entomology, Dept. of Parasitology and Chief, Division of Environmental Biology, Institute of Parasitology and Malariology, Tehran University, School of Medicine, P. O. B. 1310, Tehran, Iran.

(***) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc.pathol.
exo

Special attention is paid to the study about the method of transmission of viral diseases by blood-sucking *Heleidae* especially the genus *Culicoides*. Viruses of Japanese encephalitis have been isolated from these blood-suckers in south eastern China and of eastern equine encephalitis in the United States. *Heleidae* are also the vectors of blue tongue among sheep and of African horse sickness.

In 1951 we started to collect and study specimens of *Heleidae*. In 1959 African horse sickness appeared for the first time in the southern provinces of Iran and was especially lethal in the south eastern part of the country (Kerman area) during June, killing about 60-80 0/0 of the horses and causing tremendous damage to that area. The incident mentioned above caused the Razi Institute of Iran to ask the Institute of Parasitology and Malariology to investigate the fauna of the vectors from the taxonomical point of view. Therefore we intensified our studies and also included work on the biology of the transmitters.

Methods and materials

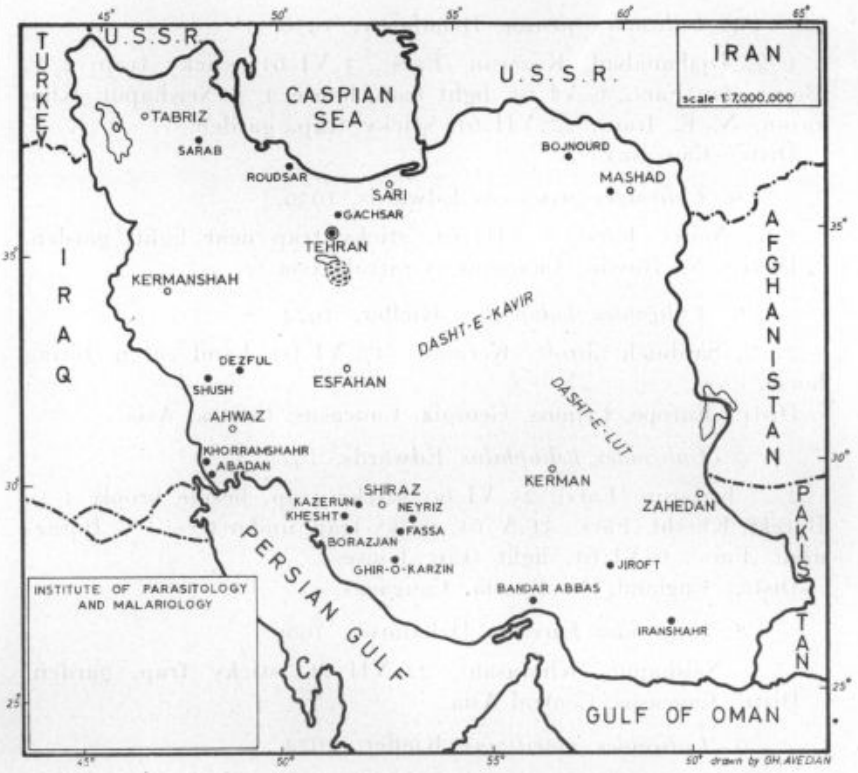
The survey of the distribution of *Heleidae* of Iran has been in progress since 1959 and is based on catches made by a variety of methods which are as follows:

1. Catching the midges, which alighted on domestic animals, with a killing tube or aspirator.
2. In houses behind windows by aspirator.
3. During the spray catch of *Anopheles* mosquitoes.
4. Sticky traps.
5. Light traps.

Up to now our information so far we have about *Heleidae* are only preliminary data. For the determination of species we have mostly used the available monographs and papers of the Palaeartic Region especially those from Russian authors, because the fauna of Iran is somewhat similar to that of southern Russia and Central Asia.

We hope to be able to obtain more information about the fauna and biology of these insects in the near future. The present paper deals only with the genus *Culicoides*, because this is the most important genus from several points of view. Up to the present 22 species of this genus have been identified, of which all except two species (*C. puncticollis* Becker and *C. similis* Carter) were recorded for the first time in Iran.

©Soc.pathol.
exo



Carte 1.

List of recorded species

1. *Culicoides caspius* Gutzevich, 1959.

1 ♀, Sarduieh, Jiroft (Kerman, S. E. Iran), 17.VI.60, hand catch, biting horse.

Distribution : N. Caucasus.

2. *Culicoides circumscriptus* Kieffer, 1918.

1 ♀, Neiriz (Fars, S. Iran), 8.VIII.61, sticky trap near light, garden; 1 ♀, Kazerun (Fars), 25.VI.60, sticky trap, beside brook.

Distr.: W. Europe, N. Russia, Caucasus, Crimea, Far East, ? N. Africa.

3. *Culicoides dendrophilus* Amosova, 1957.

1 ♀, Hadjiabad, Kazerun (Fars), 29.V.61, sticky trap ditch.

Distr.: Black Sea littoral.

©Soc.pathol.
exo

4. *Culicoides firuzae* Dzhafarov, 1958.

1 ♀, Djahanabad, Kazerun (Fars), 3.VI.61, sticky trap; 2 ♀, Borazdjan (Fars), 6.VI.61, light trap, house; 1 ♀, Neishapur (Khorasan, N. E. Iran), 22.VII.61, sticky trap, garden.

Distr.: Caucasus.

5. *Culicoides grisescens* Edwards, 1939.

1 ♀, Neiriz (Fars), 8.VIII.61, sticky trap near light, garden.

Distr.: N. Russia, Caucasus, Central Asia.

6. *Culicoides halophilus* Kieffer, 1924.

21 ♀, Sarduieh, Jiroft (Kerman), 17.VI.60, hand catch, biting horse.

Distr.: Europe, Crimea, Georgia, Caucasus, Central Asia.

7. *Culicoides heliophilus* Edwards, 1921.

2 ♀, Kazerun (Fars), 25.VI.60, sticky trap, beside brook; 1 ♀, Bureki, Khesht (Fars), 31.V.61, sticky trap, under tree; 1 ♀, Borazdjan (Fars), 6.VI.61, light trap, house.

Distr.: England, N. Russia, Caucasus.

8. *Culicoides kurensis* Dzhafarov, 1960.

1 ♂, Neishapur (Khorasan), 22.VII.61, sticky trap, garden.

Distr.: Caucasus, Central Asia.

9. *Culicoides maritimus* Kieffer, 1924.

1 ♂, Kazerun (Fars), 25.VI.60, sticky trap, ditch; 1 ♂, Neiriz (Fars), 8.VIII.61, sticky trap near light, garden.

Distr. : W. Europe, Crimea, Caucasus.

10. *Culicoides parroti*, Kieffer, 1922.

1 ♀, Hadjiabad, Bandar-Abbas (Kerman), 9.VIII.60, hand catch, house; 2 ♀, Borazdjan (Fars), 6.VI.61, light trap, house.

Distr.: England, N. Africa, Turkey, Caucasus.

11. *Culicoides omogensis* Arnaud, 1956.

2 ♀, Shush (Khuzistan, S. W. Iran), 23.VIII.62, sticky trap, outdoor.

Distr.: Far East.

12. *Culicoides pictipennis* Staeger, 1839.

1 ♂, Hadjiabad, Bandar Abbas (Kerman), 9.VIII.60, hand catch, house; 1 ♀, 1 ♂, Rudsar (Gilan, N. Iran), 8.VII.60, sticky trap, garden; 1 ♀, 1 ♂, Gachsar (Tehran area), 9.VI.60, sticky trap, garden.

Distr.: N. Russia, Ukraine, Caucasus.

©Soc.pathol.
exo

13. *Culicoides puncticollis* Becker, 1902.

1 ♀, 1 ♂, Kazerun (Fars), 25.VI.60, sticky trap, beside brook; 1 ♀, 2 ♂, Berim, Abadan (Khuzistan), 2.V.62, sticky trap, beside date grove; 9 ♀, 3 ♂, Sarab (Azarbaidjan, N. W. Iran), 4.VII.60, hand catch, garden.

Distr.: Mediterranean, Caucasus, Central Asia, N. Iran.

14. *Culicoides riethi* Kieffer, 1914.

1 ♀, Gatar, Shush (Khuzistan), 19.XI.60, hand catch, house; 2 ♀, 3 ♂, Shakht-el-Hiak, Khorramshahr (Khuzistan), 5.IV.62, sticky trap, garden.

Distr.: Caucasus, Ukraine, N. W. Asia, Central Asia, Far East.

15. *Culicoides saevus* Kieffer, 1922.

16 ♀, Sabzevaran, Jiroft (Kerman), 5.VI.60, hand catch, biting horse; 2 ♀, Shush (Khuzistan), 7.VIII.62, hand catch, near light; 1 ♀, Tazardj, Bandar Abbas (Kerman), 19.VI.62, hand catch, stable.

Distr.: N. Africa, Caucasus, Central Asia.

16. *Culicoides sejfadinei* Dzhafarov, 1958.

3 ♀, Sarduieh, Jiroft (Kerman), 17.VI.60, hand catch, biting horse.

Distr.: Caucasus.

17. *Culicoides schultzei* Enderlein, 1908.

2 ♀, 1 ♂, Sharokni, Shush (Khuzistan), 28.X.60, hand catch, house; 3 ♀, Kharko, Shush, 9.XI.60, hand catch, house; 2 ♀, 2 ♂, Kharko, Shush, 10.XI.60, hand catch, house; 5 ♀, Gatar, Shush, 19.XI.60, hand catch, house; 9 ♀, 2 ♂, Shush, 7.VIII.62, sticky trap, near light, garden; 1 ♀, Boneh mirza-ali akbar, Kazerun (Fars), 26.V.61, sticky trap, house; 9 ♀, Iranshahr (Balutchistan, S. E. Iran), 6.VIII.61, sticky trap, near light, house; 1 ♀, Sabzevaran, Jiroft (Kerman), 6.VI.60, hand catch, biting donkey; 1 ♀, Hadjiabad, Bandar Abbas (Kerman), 5.IX.62, sticky trap, beside brook; 1 ♀, *ibid.*, 16.IX.62, sticky trap, beside brook; 1 ♀, *ibid.*, 21.IX.62, hand catch, stable; 2 ♀, *ibid.*, 4.III.63, hand catch, house; 1 ♀, Kalateh, Ghuchan (Khorasan), 12.VII.61, hand catch, garden.

Distr.: Ethiopian Region, Egypt, India, Far East.

18. *Culicoides similis* Carter, Ingram and Macfi, 1920.

1 ♀, Neiriz (Fars), 8.VIII.61, sticky trap, near light, garden.

Distr.: S. Russia, Caucasus, N. Iran (Caspian Sea litt.), Egypt, India, Far East.

©Soc.pathol.
exo

19. *Culicoides simulator* Edwards, 1939.

5 ♀, Sarab (Azarbaidjan), 4.VII.60, hand catch, garden.
Distr.: England, Caucasus, N. W. Russia.

20. *Culicoides sinanoensis* Tokunga, 1937.

1 ♀, Tazardj, Bandar Abbas (Kerman), 6.XI.62, sticky trap, beside brook.
Distr.: Russia, Far East.

21. *Culicoides subfascipennis* Kieffer, 1919.

20 ♀, 7 ♂, Sarab (Azarbaidjan), 4.VII.60, hand catch, garden.
Distr.: N. W. Russia, Caucasus.

22. *Culicoides turkmenicus* Gutzevich, 1959.

2 ♀, Fasa (Fars), 13.VI.61, sticky trap, garden; 1 ♀, Kazerun (Fars), 27.V.61, sticky trap, beside brook; 2 ♀, Djahanabad, Kazerun, 3.VI.61, sticky trap, garden; 1 ♀, Kaskan, Kazerun, 3.VI.61, sticky trap; 1 ♀, Ghir Karezin (Fars), 9.VI.61, sticky trap, outdoor; 23 ♀, 2 ♂, Borazdjan (Fars), 6.VI.61, light trap, house; 1 ♀, Dezful (Khuzistan), 28.IV.62, sticky trap, outdoor; 12 ♀, 13 ♂, Salehabad, Veramin (Tehran area), 10.VII.60, sticky trap, outdoor; 1 ♀, Hosseinabad, Mashad (Khorasan), 9.VI.62, sticky trap, outdoor.
Distr.: Turkmenistan.

Summary

A preliminary study on the *Heleidae* fauna of Iran resulted in the record of the following 22 species of the genus *Culicoides*: *C. caspius*, *C. circumscriptus*, *C. dendrophilus*, *C. firuzae*, *C. grisescens*, *C. halophilus*, *C. heliophilus*, *C. kurensis*, *C. maritimus*, *C. parroti*, *C. omogensis*, *C. pictipennis*, *C. puncticollis*, *C. riethi*, *C. saevus*, *C. sejfadinei*, *C. schultzei*, *C. similis*, *C. simulator*, *C. sinanoensis*, *C. subfascipennis* and *C. turkmenicus*. Except two (*C. puncticollis* and *C. similis*) all these species are reported for the first time from Iran.

Résumé

Une étude préliminaire sur la faune de *Heleidae* de l'Iran dont le résultat est le rapport de 22 espèces suivantes de genre *Culicoides* : *C. caspius*, *C. circumscriptus*, *C. dendrophilus*, *C. firuzae*, *C. grisescens*, *C. halophilus*, *C. heliophilus*, *C. kurensis*, *C. maritimus*, *C. parroti*, *C. omogensis*, *C. pictipennis*, *C. puncticollis*, *C. riethi*, *C. saevus*, *C. sejfadinei*, *C. schultzei*, *C. similis*, *C. simulator*, *C. sinanoensis*,

©Soc. pathol. exo

C. subfascipennis et *C. turkmenicus*. Excepté deux *(C. puncticollis* et *C. similis)* toutes ces espèces sont signalées pour la première fois en Iran.

References

Austen (E. E.). — Notes on African blood-sucking midges (family *Chironomidae*, sub-family *Ceratopogonidae*), with description of new species. *Bull. Ent. Res.*, 1912, **3**, 99.

Buckley (J. J. C.). — On Culicoides as a vector of *Onchocera gibsoni*. *J. Helminth.*, 1938, **16**, 121.

Djafarov (Sh. M.). — Data on studies on midges *(Diptera, Heleidae)* of Talesh and southeastern part of Moghan. *New Acad. Sci. Azarbeidj. SSR*, 1958, **1**, 53 (in Azarbeidjanian Turkish).

Djafarov (Sh. M.). — New species of midges *(Diptera, Heleidae)* from Nakhichevan ASSR. *Rep. Acad. Sci. Azarbeidj. SSR*, 1958, **14**, 245 (in Russian).

Djafarov (Sh. M.). — A new species of the genus *Culicoides* Latr. *(Diptera, Heleidae)* from the Arax valley. *Rev. d'ent. USSR*, 1959, **38**, 470 (in Russian).

Djafarov (Sh. M.). — Data on midges *(Diptera, Heleidae)* of the fauna of Armenia with description of a new species. *News Acad. Sci. Armen. SSR*, 1960, **13**, 93 (in Russian).

Djafarov (Sh. M.). — Data on studies on midges *(Diptera, Heleidae)* from Transcaucasia. *Trudy Zool. Inst. Acad. Sci. Azarbeidj. SSR*, 1960, **21**, 82 (in Azarbeidjanian Turkish).

Fallis (A. M.) et Benett (G. F.). — *Ceratopogonidae* as intermediate hosts for *Haemoproteus* and other parasites. *Mosq. News*, 1961, **21**, 21.

Goetghebuer (M.) et Lenz (F.). — *Heleidae (Ceratopogonidae)* in : Lindner, Die Fliegen der Palaearktischen Region, 1934, **13** *a*, 1, 133 p.

Gutzevich (A. V.). — The blood-sucking midges *(Diptera, Heleidae)*. Fauna of USSR. *Acad. Sci. USSR, Moscow-Leningrad*, 1960, **72**, 131 p. (in Russian).

Hopkins (C. A.). — Notes on the biology of certain *Culicoides* studies in the British Cameroons, West Africa, together with observations on their possible role as vectors of *Acanthocheilonema perstans*. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1952, **46**, 165.

Nicholas (W. L.), Kershaw (W. E.) and Duke (B. O.). — Studies on the epidemiology of Filariasis in West Africa, with special reference to the British Cameroons and the Niger Delta. VII. Further records of the distribution of *Culicoides* spp. with a note on the taxonomic status of *C. austeni*. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1955, **49**, 455.

Nicholas (W. L.). — The bionomics of *Culicoides austeni*, vector of *Acanthocheilonema perstans* in the rain forest of the British Cameroons, together with notes on *C. grahamii* and other species which may be vectors in the same area. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1953, **47**, 187.

Woke (P. A.). — Observations on *Culicoides* biting midges *(Diptera, Heleidae)*. *Ann. Ent. Soc. Amer.*, 1954, **47**, 61.

©Soc. pathol. exo

PHLEBOTOMINAE (DIPTERA) OF IRAN

II. — Studies on sandflies in the province of Fars (South Iran) (*)

By Ahmad MESGHALI (**) (***)

Introduction

In view of wide spread cutaneous leishmaniasis as well as the record of several cases of visceral leishmaniasis in the province of Fars and the absence of information about its sandfly fauna, these studies were undertaken to elucidate the entomological and, when possible, the epidemiological aspects of these diseases in this area.

Geographical and climatic conditions

Located north of the Persian Gulf, Fars province extends from 26° to 31° north latitude. It is a rectangle, 700 km. long, and 400 km. wide. Its mountains run parallel to each other and to the sea-shore; several rivers traverse it, the Band Amir and the Shapur being the most important ones. These rivers which originate in the Zagros chain have winding, stony beds in the north and calm, unstable beds in the south. Several salty lakes are situated there: lake Neiriz near the town of Neiriz, lake Maharlou along the Fassa road and lake Famur south-west of Kazerun.

Fars is divided in 4 geographical zones:

I. The narrow littoral zone between the Gulf and the mountains whose average altitude is less than 200 meters above sea level. During the winter relatively high rainfall produces marshes which make travel difficult. Summer is hot and humid but in winter the temperature sometimes drops down to zero. The average annual temperature is about 24° C. Maximum temperature is 45° reaching up to 50° during July, minimum temperature ranges from 19°-24°.

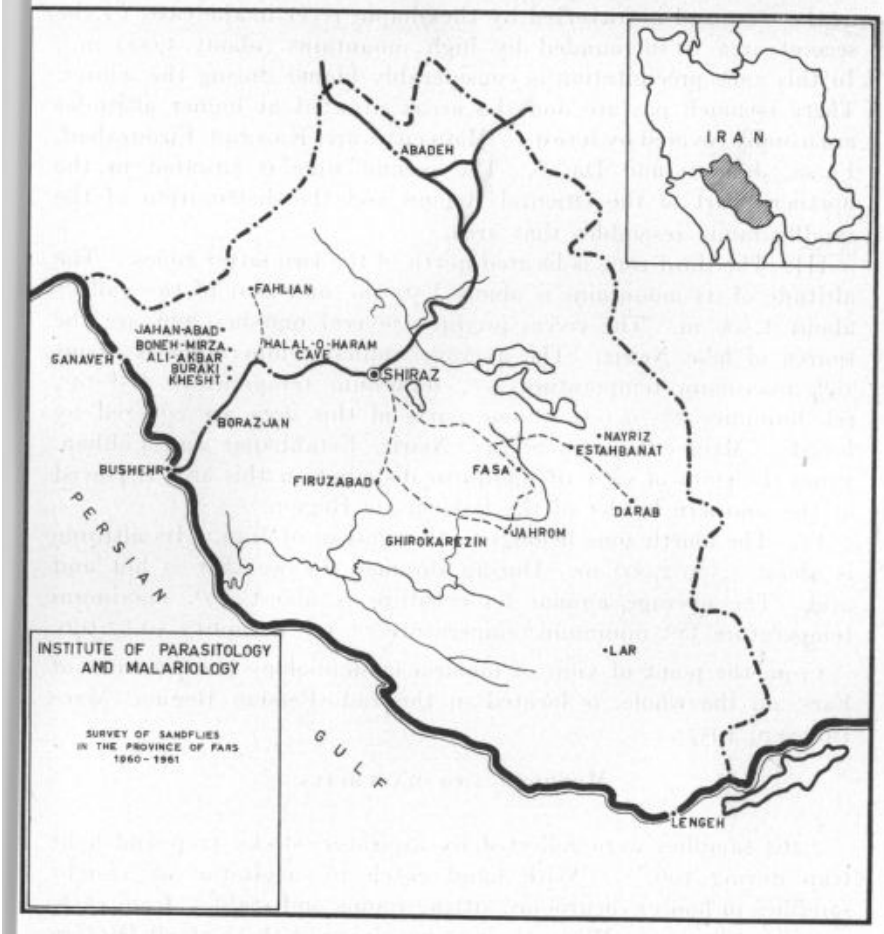
(*) This study is supported in part by the Development Project Funds for Medical Research of the Ministry of Health and Plan Organization (No. 34 and 225) and in part by the Institute of Parasitology and Malariology, Tehran University, School of Medicine.

(**) Professor of Entomology, Dept. of Parasitology and Chief, Division of Environmental Biology, Institute of Parasitology and Malariology, Tehran University, School of Medicine, P. O. B. 1310, Tehran, Iran.

(***) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc.pathol.
exo

This zone or coastal plain (ABBASSIAN-LINTZEN, 1961) is located in the southern part of the Oriental Region (PAVLOVSKY, 1947) or in the Saharo-Sindian Region (BODENHEIMER, 1935; WORTHINGTON, 1946). In the opinion of several authors the distribution



Carte 1.

of a number of mosquitoes is confined to the special climatic conditions of this area. The distribution of sandfly fauna resembles that of the Saharo-Sindian Region. Main cities are Ghir-Karezin, Borazdjan, Lar and the ports of Busher and Lengueh.

II. The second zone starts from the northern slopes of low mountains near the sea, where there are also several high mountains

©Soc.pathol.
exo

with an average height of about 3,000 m., their valleys show less than 1,000 m. altitude. The average temperature is about 23°, maximum temperature 42°-45°, minimum temperature 1°-2° and relative humidity ranging from 30-92 0/0. This zone comprises two different areas: *a)* the first one borders the province of Khuzistan in the west and is traversed by the Shapur river in the east; *b)* the second area is surrounded by high mountains (about 3,000 m.). In this zone precipitation is considerably higher during the winter. There is much pasture and the areas situated at higher altitudes are usually covered by forests. Main cities are: Kazerun, Firouzabad, Fassa, Jahrom and Darab. The second zone is situated in the northern part of the Oriental Region and the distribution of the sandfly fauna resembles that area.

III. The third zone is located north of the two latter zones. The altitude of its mountains is about 3,500 m. and that of the valleys about 1,500 m. The rivers produce several marshes and are the source of lake Neiriz. The average annual temperature is about 19°, maximum temperature 40°, minimum temperature 2.5°-14°, rel. humidity 27-79 0/0. Some parts of this area are covered by forests. Main cities are: Shiraz, Neiriz, Estahbanat and Fahlian. From the point of view of mosquito distribution this area is placed at the southern border of the Palaearctic Region.

IV. The fourth zone belongs to the plateau of Iran. Its altitude is about 1,500-2,000 m. During summer the weather is hot and arid. The average annual temperature is about 19°, maximum temperature 38°, minimum temperature 7°, rel. humidity 50-87 0/0.

From the point of view of malaria epidemiology the province of Fars, on the whole, is located in the Indo-Persian Region (MacDonald, 1957).

Methods and materials

2,264 sandflies were collected by aspirator, sticky trap and light trap during 1961. With hand catch by aspirator we caught sandflies in houses (bedrooms, sitting rooms and stables) from early morning till noon. When the resting places of these small Diptera were indoors (on the walls, in the corners, near the ceiling) gorged females in particular were caught. The specimens collected by sticky traps, which were set up from sunset till sunrise, were removed from the oil paper and washed with a solution of saline and detergent. The material caught by light traps put in operation during the night, was collected in the morning. All specimens collected by the above mentioned methods were preserved in 70 0/0 alcohol and were brought to the working station for identification.

©Soc.pathol.
exo

List of recorded species

10 species of the genus *Phlebotomus* and 9 species of the genus *Sergentomyia* were recorded in 1961.

1. *Phlebotomus (Phlebotomus) papatasi* Scopoli, 1786.
Collecting data.

Locality	Date of collection	Hand catch				Tot.	Sticky trap				No. of traps	Tot.
		Indoor		Outdoor			Indoor		Outdoor			
		F	M	F	M		F	M	F	M		
Kazerun town	25-V-3-VI-1961	47	36	—	—	83	—	—	1	1	2	2
Kazerun-Kaskan.	»	—	2	—	—	2	—	2	1	2	3	5
Khesht-Bureki	31-V -1961	—	—	—	—	—	—	—	1	—	2	1
Firuzabad	8-VI-1961	50	14	—	—	64	—	—	1	—	1	1
Ghir-Karesin	9-VI-1961	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2	2
Fassa	12-VI-1961	—	—	—	—	—	—	—	—	6	5	6

In spite of the fact, that several traps were set-up in villages and parts of Kazerun proper we could not find a single sandfly specimen. One of the reasons might be the fact, that those places were continuously sprayed during the previous years with insecticides. We also failed to catch sandflies in the caves of Fars, therefore it can be assumed that this species is not cavernicole there. This species is considered to have an endophilic habit.

2. *Phlebotomus (Paraphlebotomus) alexandri* Sinton, 1928.
Collecting data.

Locality	Date of collection	Sticky trap				No. of traps	Total
		Indoor		Outdoor			
		F	M	F	M		
Kazerun town	25-IX-1961	—	—	—	5	20	5
Firuzabad	8-VI-1961	—	—	1	3	2	4
Ghir-Karezin	9-VI-1961	—	—	—	2	2	2
Fassa	12-VI-1961	—	—	—	3	2	3

©Soc.pathol.
exo

The density of this species seems to be very low in this area compared with other parts of Iran. It was not observed in houses and we found it in only a few caves.

3. *Phlebotomus (Paraphlebotomus) mongolensis* Sinton, 1928.
Collecting data.

Locality	Date of collection	Sticky trap				No. of traps	Total
		Indoor		Outdoor			
		F	M	F	M		
Ghir-Karezin	9-VI-1961	—	—	—	1	1	1
Fassa	12-VI-1961	—	—	—	1	1	1
Kazerun	23-X- 1961	—	—	—	2	4	2
Khesht-Bureki	6-XI-1961	—	—	—	2	10	2

The density and distribution of this species is very low and scattered. It belongs to the *sergenti*-group and is cavernicole.

4. *Phlebotomus (Paraphlebotomus) sergenti* Parrot, 1917.
Collecting data.

Locality	Date of collection	Sticky trap				No. of traps	Tot.	Hand catch				Tot.
		Indoor		Outdoor				Indoor		Outdoor		
		F	M	F	M			F	M	F	M	
Kazerun	25-V-3-VI-1961	—	—	1	10	37	11	13	26	—	—	39
Firuzabad	8-VI-1961	—	—	1	2	2	3	—	—	—	—	—
Ghir-Karezin	9-VI-1961	—	—	2	3	2	5	—	—	—	—	—
Fassa	12-VI-1961	—	—	1	5	2	6	—	—	—	—	—
Kazerun	29-IX-1961	—	—	—	2	20	2	—	—	—	—	—
»	17-X- 1961	—	—	—	12	8	12	—	—	—	—	—
»	23-X- 1961	—	—	—	17	12	17	—	—	—	—	—
»	16-XI-1961	—	—	—	12	10	12	—	—	—	—	—

The above data give the impression that this species is susceptible to insecticides because specimens were not available in villages

©Soc.pathol.
exo

under continuous spraying (the villages were under spraying from 1953 till 1961). We captured it very often in caves, it can withstand lower temperatures than other species and has an endophilic habit.

5. *Phlebotomus (Paraphlebotomus)* ? sp. (*sergenti*-group).

1 ♀, 4 ♂, Kazerun, 27.V.61, 15 sticky traps; 1 ♀, Ghir-Karezin, 19.VI.61, sticky trap.

This species is quite different from *Ph. sergenti* and very similar to *Ph. jacusieli* Theodor (Prof. THEODOR's view).

6. *Phlebotomus (Larroussius) keshishiani* Shurenkova, 1936.

1 ♀, 1 ♂, Kazerun, 3.VI.61, 10 sticky traps, outdoor; 1 ♂, Firuzabad, 8.VI.61, sticky trap, outdoor.

Although this species is of the *major*-group, we found it in an extremely arid area.

7. *Phlebotomus (Larroussius) major* Annandale, 1910.

2 ♂, Kazerun, 3.VI.61, 10 sticky traps in a cave.

This species is very rare and has a scattered distribution in Iran. Its presence in this area was unexpected.

8. *Phlebotomus (Larroussius) perniciosus tobbi* Adler, Theodor and Laurie, 1930.

1 ♂, Kazerun, 29.V.61, sticky trap, outdoor.

9. *Phlebotomus (Larroussius) wenyoni* Adler, Theodor and Laurie, 1930.

1 ♂, Kazerun, 3.VI.61, 10 sticky traps in a cave.

The last two species of the *major*-group are very wide-spread in north-western Iran and their presence here is remarkable.

10. *Phlebotomus (Adlerius) chinensis halepensis* Theodor, 1958.

2 ♂, Kazerun, 3.VI.61, 14 sticky traps in a cave; 1 ♂, Firuzabad, 8.VI.61, sticky trap, outdoor.

Until now 3 specimens, which had been caught at Kazerun, were *Ph. chinensis halepensis*. A single specimen from Firuzabad is like *Ph. chinensis s. str.* Newstead, but differs from the latter in having a long genital filament. *Ph. chinensis* subspp., known to be the vector of *Leishmania donovani* in China and the eastern Mediterranean area (Theodor, 1958), is probably also one of the vectors of Kala-azar in Iran.

©Soc.pathol.
exo

11. *Sergentomyia (Sergentomyia) dentata* (Sinton), 1933.
Collecting data.

Locality	Date of collection	Sticky trap				No. of traps	Tot.	Hand catch				Tot.	Light trap
		Indoor		Outdoor				Indoor		Outdoor			
		F	M	F	M			F	M	F	M		
Kazerun town	25-V-3-VI-1961	—	—	9	6	37	15	—	—	—	—	—	—
Kazerun, Boneb-Mirza Aliakbar	»	—	—	2	4	3	6	—	—	—	—	—	—
Kazerun, Hadjiabad	»	1	—	8	6	4	15	—	—	—	—	—	—
Kazerun-Kaskan	»	—	1	1	3	4	5	—	—	—	—	—	—
Khesht-Bureki	»	—	—	1	—	4	1	—	—	—	—	—	—
Firuzabad	8-VI-1961	—	—	21	18	2	39	1	—	—	4	5	—
Fassa	12-VI-1961	—	—	4	3	3	7	—	—	—	—	—	—
Kazerun	28-IX-1961	—	—	2	2	20	4	—	—	—	—	—	—
Khesht-Bureki	6-XI-1961	—	—	—	1	10	1	—	—	—	—	—	—
Borazdjan	5-VI-1961	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1

This species of the *antennata*-group is wide-spread in Iran; in this area its density is not high.

12. *Sergentomyia (Sergentomyia) mervinae* Pringle, 1953.

1 ♀, Ghir-Karezin, 9.VI.61, sticky trap, outdoor; 1 ♀, Kazerun, 17.X.61, 4 sticky traps, cave.

This species belongs also to the *antennata*-group and is very rare.

13. *Sergentomyia (Sergentomyia) sintoni* Pringle, 1953.

2 ♀, Kazerun, 25.V-3.VI.61, 2 sticky traps, outdoor; 4 ♀, Ghir-Karezin, 9.VI.61, 2 sticky traps, outdoor; 7 ♀, Fassa, 12.VI.61, sticky trap, outdoor.

Antennata-group. In spite of the fact that distribution and population of *S. sintoni* is extensive in the north, north-west and in Khuzistan, its density is very low in Fars. It has an exophilic habit and is nearly wild.

©Soc. pathol. exo

14. *Sergentomyia (Sergentomyia) theodori* (Parrot), 1942.
Collecting data.

Locality	Date of collection	Sticky trap				No. of traps	Tot.	Hand catch				Tot.
		Indoor		Outdoor				Indoor		Outdoor		
		F	M	F	M			F	M	F	M	
Kazerun town	25-V-3-VI-1961	—	—	224	19	82	243	6	—	—	—	6
Bonehmirza-ali Akbar	»	2	2	8	2	6	14	—	—	—	—	—
Boneh Kaskan	»	3	2	12	10	7	27	—	—	—	—	—
Ghir-Karezin	8-VI-1961	—	—	51	47	13	118	—	—	—	—	—
Fassa	12-VI-1961	—	—	92	7	8	99	—	—	—	—	—
Kazerun	28-IX-23-X-1961	—	—	79	25	24	104	—	—	—	—	—

In Fars *S. theodori* has a large and evenly spread distribution and a high density. In towns the number of specimens is large out of door, but small in buildings. In villages its indoor and outdoor density is equal. According to our data and investigations dry or cultivated areas do not influence the distribution and density of resp. species. In arid places it lives in deep pits, holes and cracks, which possess a suitable microclimate. In places, which are covered by vegetation and trees and are therefore more humid, these sand-flies are found on the surface mostly at the entrances of such resting places.

15. *Sergentomyia (Parrotomyia) baghdadis* (Adler and Theodor), 1929.

1 ♀, Kazerun, 3.VI.61, sticky trap, outdoor; 6 ♀, 4 ♂, Ghir-Karezin, 9.VI.61, 4 sticky traps, outdoor.

The distribution of this species is limited and its density very low, although it gradually becomes higher as we reach the coastal plain and the sea. High temperature and cultivation are suitable conditions for its breeding.

16. *Sergentomyia (Parrotomyia) palestinensis* (Adler and Theodor), 1927.

2 ♀, 3 ♂, Boneh-Mirza-Aliakbar, Kazerun, 25.V-3.VI.61, 4 sticky traps, indoor and outdoor; 4 ♀, 3 ♂, 8-9.XI.61, 4 sticky traps, outdoor; 22 ♀, 4 ♂, Ghir-Karezin, 9.VI.61, 5 sticky traps, outdoor; 1 ♂, Fassa, 12.VI.61, sticky trap, outdoor.

©Soc.pathol.
exo

Except in one case, in which we found this species indoors, it is a wild sandfly and has an exophilic habit. Its distribution and density is approximately similar to *S. baghdadis*.

17. *Sergentomyia (Sintonius) clydei* (Sinton), 1928.

4 ♀, Firuzabad, 8.VI.61, sticky trap, outdoor.

According to the data of several authors, and as far as we know, the genus *Sergentomyia* does not play any role in the transmission of leishmaniasis, but Heisch (1955) stated as a result of his attempts in Kenya, that this species transmits visceral leishmaniasis experimentally and naturally.

18. *Sergentomyia (Sintonius) tiberiadis* (Adler and Theodor), 1930.

11 ♀, 43 ♂, Kazerun, 26.V-28.VI.61, 60 sticky traps and hand catch, outdoor and houses; 1 ♀, 2 ♂, Kazerun, 17.X-23.X.61, 8 sticky traps, outdoor; 2 ♀, 2 ♂, Ghir-Karezin, 9.XI.61, 2 sticky traps, outdoor.

Except in one case, in which we recorded *S. tiberiadis* in a house, we always found it outdoors and can assume, that it is a wild and exophile sandfly.

19. *Sergentomyia iranica* (Lewis and Mesghali), 1960.

4 ♀, 6 ♂, Kazerun, 28.IX.61, 10 sticky traps, outdoor.

Investigations, which have been carried out together with Prof. O. Theodor in Shiraz and Neiriz, will be reported later.

Although 110 traps in several parts of the area were put out to catch sandflies through January and February 1960, no specimens were caught, even in Ghir-Karezin where the maximum temperature at this time of the year is about 20°-21°. This indicates, that the development of winged stages of sandfly generations stops for a while during the year and that hibernation occurs within the larval or pupal stage. But during the recent investigation in Kazerun we made the remarkable capture of one single female of *Sergentomyia tiberiadis* in an underground channel of an ancient fire temple in Shapur rural district with a maximum and minimum temperature of 14° and 4° C respectively.

Consideration on special features and characteristics

Our studies included in addition to the above a rough examination to determine the age composition of sandflies and eventual presence of leptomonads. Living sandflies, which were collected from houses

©Soc. pathol. exo

or removed from sticky traps in the early morning, when they were still alive, were dissected. Each female was dissected in a drop of saline applied on a slide. The dissection was carried out with two needles under a 10-15 power magnification. The left needle was fixed and with the right needle the head separated. Then an incision in the last abdominal segment was made. After this the right needle was put in the end of abdomen and with light motions lubricating glands, spermathecae, malpighian tubes, ovaries and stomach were thrown out. The posterior part of abdomen was then cut and transferred with the head to another slide in a drop of Puri medium, covered by a cover glass for clearance and identification. On the other hand, the intestine was put on a new slide in a drop of saline under a cover glass under the microscope at low powers to see mobile forms of the leptomonads (PETRISHCHEVA, 1954). As far as is known, for sandfly age determination the sexual apparatus of the sandfly has no remarkable functional or age changes.

Methods of determination of physiological age in sandflies were described by ADLER and THEODOR (1945) and DOLMATOVA (1942, 1946). Accessory or lubricating glands produce a secretion of a fatty nature which is very useful in lubricating of the eggs when they are laid and probably in protecting them from bacteria and fungi. The function of the lubricating gland is closely related to the maturing of the eggs and connected with the gonotrophic rhythm. Therefore we can use the condition of the accessory glands among the females under examination in determining their age (SHOSHINA, 1951).

The following table shows the result of our studies on infection rate and age composition of sandflies in Fars. Although to obtain more reliable results large quantities of female sandflies should have been dissected, we submit this study as a preliminary investigation in that area.

Species	Place	Date of dissection	No. of dissect.	Infect. rate	Number of Sandflies in age grouping		
					Nully-parous	Parous	Gravid.
Ph. papatasi	Kazerun	23-VI-1960	14	0	10	2	2
»	»	26-VI-1961	22	0	17	6	2
»	Firuz-abad	9-VI-1961	23	0	11	9	3
Ser. theodori	Kazerun	27-VI-1960	39	0	23	6	10

©Soc.pathol.
exo

The above table shows that within this limited scope of operation leptomonad infection was not found and although the areas were unsprayed the density of nulliparous sandflies was high, probably because a new generation was developing.

List of sandflies occurring in the province of Fars, recorded from 1950 to 1961

1. *Phlebotomus (Phlebotomus) papatasi* Scopoli, 1786.
2. *Phlebotomus (Paraphlebotomus) alexandri* Sinton, 1928.
3. *Phlebotomus (Paraphlebotomus) caucasicus* Marzinowsky, 1917.
4. *Phlebotomus (Paraphlebotomus) mongolensis* Sinton, 1928.
5. *Phlebotomus (Paraphlebotomus) sergenti* Parrot, 1917.
6. *Phlebotomus (Paraphlebotomus)* ? sp. (*sergenti*-group).
7. *Phlebotomus (Larroussius) keshishiani* Shurenkova, 1936.
8. *Phlebotomus (Larroussius) major* Annandale, 1910.
9. *Phlebotomus (Larroussius) perniciosus tobbi* Adler, Theodor and Laurie, 1930.
10. *Phlebotomus (Larroussius) wenyoni* Adler, Theodor and Laurie, 1930.
11. *Phlebotomus (Adlerius) chinensis halepensis* Theodor, 1958.
12. *Sergentomyia (Sergentomyia) dentata* (Sinton), 1933.
13. *Sergentomyia (Sergentomyia) mervynae* Pringle, 1953.
14. *Sergentomyia (Sergentomyia) sintoni* Pringle, 1953.
15. *Sergentomyia (Sergentomyia) theodori* (Parrot), 1942.
16. *Sergentomyia (Parrotomyia) baghdadis* (Adler and Theodor), 1929.
17. *Sergentomyia (Parrotomyia) palestinensis* (Adler and Theodor), 1927.
18. *Sergentomyia (Sintonius) clydei* (Sinton), 1928.
19. *Sergentomyia (Sintonius) tiberiadis* (Adler and Theodor), 1930.
20. *Sergentomyia iranica* (Lewis and Mesghali), 1960.

Of the above group, *P. caucasicus* was only once recorded from Fars in 1950 but not found during the present study.

Acknowledgements

It is a great pleasure to express my gratitude and thanks to Dr. Ch. Mofidi, Director of the Institute of Parasitology and Malariology, for his keen interest and guidance and to Drs. I. Ghadirian and A. Hamidi, Chiefs of the Kazerun Research Station of the Institute; to Drs. R. Rusta, Chief of Firuzabad Health Unit, A. Nies-

©Soc. pathol. exo

TANI, Chief of Ghir-Karezin Health Unit, GH. BEHBAHANI, Chief of Provincial Malaria Eradication Organization of Fars and to Mr. H. NABEGHI, Assistant Entomologist and all other Technical Staff of Kazerun Research Station of the Institute of Parasitology and Malariology who have all assisted me in the field activities; to Dr. D. J. LEWIS (London) and Prof. O. THEODOR (Jerusalem), who have confirmed the identification of several of the recorded species.

SUMMARY

20 species of *Phlebotominae* are recorded during the last decade (1950-1961) in the province of Fars, southern Iran: *Ph. papatasi*, *Ph. alexandri*, *Ph. caucasicus*, *Ph. mongolensis*, *Ph. sergenti*, *Ph.* ? sp., *Ph. keshishiani*, *Ph. major*, *Ph. perniciosus tobbi*, *Ph. wenyoni*, *Ph. chinensis*, *S. dentata*, *S. mervynae*, *S. sintoni*, *S. theodori*, *S. baghdadis*, *S. palestinensis*, *S. clydei*, *S. tiberiadis* and *S. iranica*. *Ph. caucasicus* has been found only once in 1950. The results of preliminary studies on infection rate and age determination of sandflies are given. The geographical and climatic conditions of Fars are briefly described.

RÉSUMÉ

20 espèces de *Phlebotominae* ont été signalées pendant les dix dernières années (1950-1961) dans la province de Fars, au sud de l'Iran : *Ph. papatasi*, *Ph. alexandri*, *Ph. caucasicus*, *Ph. mongolensis*, *Ph. sergenti*, *Ph.* ? sp., *Ph. keshishiani*, *Ph. major*, *Ph. perniciosus tobbi*, *Ph. wenyoni*, *Ph. chinensis*, *S. dentata*, *S. mervynae*, *S. sintoni*, *S. theodori*, *S. baghdadis*, *S. palestinensis*, *S. clydei*, *S. tiberiadis* et *S. iranica*. *Ph. caucasicus* a été signalé une seule fois en 1950, les résultats d'études préliminaires sur l'indice d'infection et la détermination de l'âge de Phlébotome ont été expliquées. Les conditions géographiques et climatiques de Fars sont brièvement décrites.

REFERENCES

ABBASSIAN-LINTZEN (R.). — Records of Ticks *(Acarina : Ixodidae)* from Southeast Iran (Iranian Baluchistan and the Jiroft Area). *Acarologia*, 1961, **3**, 546.

ADLER (S.), THEODOR (O.) and LOURIE (E. M.). — On Sandflies from Persia and Palestine. *Bull. ent. Res.*, 1930, **21**, 529.

BAHRAMI (T.). — Agricultural Geography of Iran. *Pbl. Tehran Univ.*, 1955, 234.

BODENHEIMER (F. S.). — Animal life in Palestine. Jerusalem, Mayer, 1935.

©Soc.pathol.
exo

Dolmatova (A. V.). — The life Cycle of *Phlebotomus papatasi*. *Med. Parasit.*, 1942, **52**, 70 (in Russian).

Dolmatova (A. V.). — The autogenous Development of Eggs in *Phlebotomus papatasi* Scop. *Med. Parasitol.*, 1946, **15**, 58 (translated by Namru, N° 3, Cairo).

Detinova (S.). — Age grouping Methods in Diptera of medical Importance. *W. H. O. Mal.*, 1959, 238.

Lewis (D. J.). — Some Phlebotomine from Iran. *Ann. Magaz. Nat. Hist.*, 1957, **10** (125th Ser.), 689.

Lewis (D. J.), Mesghali (A.) and Djanbakhsh (B.). — Observations on Phlebotomine Sandflies in Iran. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1961, **25**, 203.

Lewis (D. J.) and Mesghali (A.). — A remarkable new Phlebotomine Sandfly *(Diptera : Psychodidae)* from Iran. *Proc. R. Ent. Soc. Lond.* (B), 1961, **30**, 121.

MacDonald (G.). — The Epidemiology and Control of Malaria. London, Oxford Univ. Press, 1957.

Mesghali (A.). — *Phlebotominae (Diptera)* of Iran. I. A preliminary List, Description of Species and their distributional Data. *Acta Medica Iranica*, 1961, **4**, 20.

Nitzulescu (V.). — Sur le *Phlebotomus chinensis*. *Ann. Parasit. hum. Comp.*, 1930, **8**, 326.

Nitzulescu (V.). — Sur la présence en Yougoslavie du *Phlebotomus* var. *tobbi* Adler, Theodor et Lourie, 1930. *Ann. Parasit. hum. Comp.*, 1932, **10**, 286.

Pavlovsky (E. N.). — Sandfly Fever and its Vector. Leningrad, Medgiz, 1947 (in Russian).

Pringle (G.). — The Sandflies (*Phlebotominae*) of Iraq. Part. IV. *Bull. ent. Res.*, 1953, **43**, 707.

Petrishcheva (P. A.). — Field methods of Investigation Sandflies and Anti-Sandfly Measures, 1954 (translated by Namru N° 3, Cairo).

Petrov (M. P.). — Natural geographical Specification of Iran 1955, 1956 (translated to Persian by H. Golgolab, Publ. Teheran Univ.).

Sabin (A. B.), Phillip (C. B.) and Paul (J. R.). — Phlebotomus (Pappataci or Sandfly) Fever. *Jour. Amer. Med. Asso.*, 1944, **125**, 603.

Shoshina (M.). — The Determination of a repeated gonotrophic Cycle in Sandfly. *Dokl. Nauk SSSR*, 1951, **78**, 181 (in Russian).

Theodor (O.). — On the Relation of *Phlebotomus papatasi* to the Temperature and Humidity of the Environment. Part IV. *Bull. ent. Res.*, 1936, **27**, 653.

Theodor (O.). — On some Sandflies *(Phlebotomus)* of the *sergenti*-group in Palestine. *Ibid.*, 1947, **39**, 91.

Theodor (O.). — Psychodidae-Phlebotominae *in :* Die Fliegen der Palaearktischen Region. 9. C. Edit. Erwin Lindner, 1958.

Worthington (E. B.). — Middle East Science, London, H. M. Stationary Office, 1946.

©Soc.pathol.
exo

NOTE SUR LES HÉMOGLOBINOSES EN GUYANE FRANÇAISE

(Avec une observation d'homozygotisme SS chez un adulte)

Par J. P. VILAR, P. RAVISSE, R. SILVERIE et H. SACCHARIN (*)

Pour évaluer l'importance des hémoglobinopathies dans la pathologie guyanaise, il était nécessaire de réaliser une enquête systématique pour apprécier la nature et le taux des hémoglobines anormales.

C'est ce que nous avons essayé de réaliser à l'Institut Pasteur de Cayenne sur des échantillons de sang prélevés à l'occasion d'enquêtes nutritionnelles ou d'examens systématiques de Protection Maternelle et Infantile. D'autre part après la mise en route de cette enquête, nous avons eu la possibilité d'investiguer plus complètement certaines anémies et de pouvoir ainsi diagnostiquer diverses érythropathies constitutionnelles.

Nous tenons avant tout à remercier le docteur CABANNES du Centre de Transfusion Sanguine de Toulouse qui, à l'occasion d'une mission, nous a conseillé dans la pratique de l'électrophorèse de l'hémoglobine et nous a ainsi permis de réaliser cette enquête.

Les études antérieures basées sur la technique d'Emmel, réalisée à l'occasion des groupages sanguins avaient permis à FLOCH et DE LAJUDIE (1) de trouver chez les Créoles 4 0/0 de réponses positives à ce test.

Toujours en Guyane, FLOCH a publié de 1944 à 1955 quelques observations d'anémies à hématies falciformes. D'autre part en 1948, MONTESTRUC (2) à la Martinique et en 1951, LANGUILLON (3) à la Guadeloupe trouvaient respectivement 5,5 0/0 et 8 0/0 de porteurs d'hématies falciformes chez ces populations antillaises. Plus récemment (1962) en Martinique, YOYO et ses collaborateurs (4) font une étude basée sur 300 électrophorèses qui leur permet de découvrir de nombreuses hémoglobinoses : SS, SA, SC, AC, AD, CC et S-thalassémie.

Enfin, à la Guadeloupe, BIDEAU et COURMES (5) font une enquête très complète et trouvent les pourcentages suivants : 0,5 0/0 de SS, 9,2 0/0 de AS, 2,7 0/0 de AC et 0,1 0/0 de AD, soit 12,5 0/0 d'hémoglobines anormales.

(*) Séance du 9 octobre 1963.

©Soc.pathol.
exo

Technique réalisée :

Nous avons pratiqué les examens suivants : test d'Emmel avec lecture à la 24e et à la 48e heure ; électrophorèse d'hémoglobine sur papier en tampon Véronal-Véronal sodique à pH 9,2 ; dosage de la fraction alcalino-résistante.

Résultats :

Nous avons ainsi réalisé 345 examens systématiques et nous avons relevé 35 cas d'hétérozygotie AS soit dans 10,15 0/0 des cas et 6 cas d'hétérozygotie AC soit dans 1,75 0/0 des cas. Ainsi au total nous avons trouvé 41 porteurs d'hémoglobine anormale représentant 11,9 0/0 des sujets testés.

En dehors du cadre de cette enquête, nous avons procédé à des électrophorèses d'hémoglobine sur demandes particulières. Sur les 25 examens pratiqués dans ces conditions, nous avons relevé 8 cas d'hémoglobinose SS, 1 cas d'hémoglobinose SC et 8 cas d'hétérozygotisme AS.

Les 8 cas d'homozygotisme se décomposent ainsi :

H... M... fille de 9 ans, RDA : 4,6 0/0 décédée.
H... N... fille de 7 ans, RDA : 2,1 0/0 sœur de la précédente.
T... C... garçon de 15 ans, RDA : 22,1 0/0.
T... A... garçon de 17 ans, RDA : 17,5 0/0 frère du précédent.
R... P... femme de 20 ans, RDA : 1 0/0.
A... D... garçon de 9 ans, RDA : 11,2 0/0.
N... D... homme de 30 ans, RDA : 1 0/0.
M... E... femme de 31 ans, RDA : 6,8 0/0.

Parmi les cas d'hétérozygotisme AS, nous avons trouvé un cas où il y avait association de cette tare hémoglobinique avec une elliptocytose.

Pour terminer cette note, il nous a semblé intéressant de rapporter en détails l'observation de M... E... étant donné que cette malade a dépassé la trentaine et qu'elle est suivie régulièrement depuis son dépistage en 1944 par Floch ; Floch la suivit pendant plus de 10 ans et nous nous permettons de reproduire les différentes étapes de l'affection publiées dans les Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane (6) :

L'enfant M. E..., mulâtresse âgée de 13 ans, est examinée le 27 avril 1944, elle souffre de douleurs rhumatismales localisées à la colonne vertébrale et accompagnées de fièvre modérée. Des examens hématologiques sont pratiqués et donnent les résultats suivants :

G. R. : 2.500.000 ; Hb : 55 0/0 ; V. G. : 1,1. Présence d'hématies nucléées et d'hématies falciformes ; anisocytose, poïkilocytose et polychromato-

©Soc.pathol.
exo

philie. Poly. neutro. : 60 ; Myélocytes neutro. : 5 ; Poly. éosino. : 8 ; Grands mono. : 17 ; Lympho. : 10.

L'enfant serait malade depuis l'âge de 3 mois ; cependant son état se serait un peu amélioré depuis l'âge de 10 ans. Elle présente depuis sa 1re enfance des « crises de rhumatisme avec fièvre » ; ces crises sont fréquentes et surviennent tous les 3 à 4 mois. Elles se manifestent par de la fièvre et des troubles articulaires d'intensité et de localisation variables ; toutes les articulations peuvent être atteintes ou seulement quelques-unes et les manifestations vont de la simple douleur à l'arthrite avec œdèmes (au dos de la main par exemple) et même à l'arthrite d'allure infectieuse. Lors des poussées, la fièvre serait modérée et atteindrait au maximum 39°. L'enfant est restée, une fois, clouée au lit pendant 3 mois. Elle est en effet manifestement fatiguée, d'aspect chétif, de croissance retardée, elle paraît âgée de 10 ans à peine et n'est pas réglée. Les conjonctives sont pâles et les sclérotiques jaunâtres. Le pouls bat à 107 pulsations par minute. La rate n'est pas palpable mais le foie déborde de 2 travers de doigt le rebord costal et est sensible à la palpation.

Pas d'œdème, pas d'adénopathies. L'auscultation du cœur révèle dans la région mésocardiaque un souffle (anémique) sans propagation et modifié par les changements de position. La tension artérielle (au Vaquez) est de 11-7. Aucune déformation osseuse au niveau de la face, du crâne, du bassin, des épaules, des extrémités, ne peut être décelée.

Des examens de laboratoire furent de nouveau pratiqués le 17 août, puis le 23 août avec les résultats suivants :

G. R. : 2.400.000 ; Hb : 60 0/0 ; V. G. : 1,2. Présence de nombreuses hématies falciformes (34 0/0 du total des hématies), 5 0/0 des hématies sont réticulo-filamenteuses ; hématies nucléées (1 0/0 leucocytes).

G. B. : 15.000 et 17.000 ; T. S. et T. C. : normaux. Le caillot est rétractile et ne se dissout pas. R. G. : augmentée. L'hémolyse est partielle à 3,5 et totale à 2.

Ajoutons que nous n'avons pas trouvé d'hématies falciformes dans le sang du père et du frère de la malade.

En janvier 1949, cette malade est revue : âgée maintenant de 18 ans, M. E... a un développement corporel correspondant à 13-14 ans ; elle présente de la dysménorrhée.. ; le foie déborde les fausses côtes de 2 travers de doigt... Il n'y a pas eu de poussée rhumatismale en 1947 ni en 1948, mais la malade se plaint de douleurs lombaires survenant par crises de 12 à 24 heures tous les 10 à 15 jours. Ces douleurs sont localisées au niveau des articulations iliaques.

G. R. : 2.800.000 ; Hb : 70 0/0 ; G. B. : 2.400.

En juillet 1950, nous avons eu l'occasion de refaire un examen pour cette jeune fille qui était traitée depuis plusieurs semaines ; les crises rhumatismales avaient augmenté de fréquence et de durée ; accompagnées de fièvre, elles la confinaient au lit.

G. R. : 3.100.000.

Au début de l'année 1951, un ulcère de jambe (cheville droite) est apparu et a évolué 8 mois ; ce n'est qu'à sa cicatrisation que la malade a dû s'aliter.

En août 1951, M. E... a 20 ans ; nous la retrouvons en bien meilleur état général ; elle est réglée à peu près régulièrement, quoique peu abondamment. Au moment des règles, elle ressent des douleurs articulaires. Elle a 4.270.000 G. R. ; Hb : 70 0/0 ; la rate déborde les fausses côtes d'un bon travers de doigt, le foie est gros et douloureux à la palpation, la denture est en fort mauvais état.

©Soc.pathol.
exo

En décembre 1951, G. R. 3.480.000. Traitement par B_{12} (30 injections).

La malade est revue en juin 1953... Le système osseux est normal, le foie hypertrophié est spontanément douloureux. G. R. : 3.240.000.

En juin 1955, son état général est satisfaisant ; G. R. : 3.480.000 ; G. B. : 24.600 en juin ; en septembre : G. R. : 2.320.000.

Cette malade est maintenant suivie par le docteur Henriot qui nous l'adresse régulièrement pour ses examens biologiques. Nos contrôles hématologiques ont toujours montré une nette anémie avec présence d'érythroblastes et d'hématies falciformes.

C'est ainsi que le 12-7-1961, la numération globulaire est : G. R. : 3.650.000 ; Hb : 75 0/0 ; G. B. : 28.200 avec 3 0/0 d'érythroblastes.

Le 20-7-1961 : G. R. : 3.600.000 ; Hb : 75 0/0 ; G. B. : 15.600.

Le 13-10-1961 : G. R. : 2.700.000 ; Hb : 70 0/0 ; G. B. : 15.600.

Le 14-11-1961 : G. R. : 3.100.000 ; Hb : 70 0/0 ; G. B. : 18.200.

Le 25-11-1961 : G. R. : 3.200.000 ; Hb : 70 0/0 ; G. B. : 11.200.

Le 20-7-1962 : G. R. : 2.200.000 ; Hb : 65 0/0 ; G. B. : 17.200 avec 7 0/0 d'érythroblastes.

Quelques examens complémentaires sont pratiqués :

Urée sanguine : 0,30.

Bilirubine totale : 86 mg./l.

Gros : 2 ml.

Hanger : +.

MacLagan : 3 unités Vernes.

Wunderly (sulfate de cadium) : ++.

Cette malade était alors traitée par des transfusions mensuelles associées à une cure par des corticostéroïdes.

A ce moment-là, nous avons présenté cette malade au docteur Cabannes et une électrophorèse d'hémoglobine permit de faire le diagnostic d'hémoglobinose SS.

Ces examens ont été repris par le docteur Cabannes qui nous a adressé les résultats suivants :

RDA : 6,8 0/0.

Électrophorèse papier, amidon, gel d'amidon : Hb : 82 0/0 + hémoglobine migrant comme F : 18 0/0.

Absence de fraction A2.

Chromatographie sur colonne d'Amberlite : S en totalité et petite fraction F + f.

Étude de la fraction alcalino-résistante : il s'agit d'hémoglobine F.

En somme il s'agit d'un cas d'hémoglobinose S homozygote avec une petite fraction d'hémoglobine F. L'enquête familiale n'a malheureusement pas pu être faite pour confirmer cet homozygotisme.

L'examen clinique nous mettait en présence d'une femme de stature petite et d'aspect malingre ; de façon très nette on notait un état ictérique des conjonctives. La palpation de l'abdomen ne décelait pas de splénomégalie ; il y avait par contre une hépatomégalie sensible débordant de 2 doigts le rebord costal.

Une cicatrice d'ulcère était visible sur la cheville droite.

Le dossier radiologique était particulièrement intéressant (docteur Saintot) ; articulation radio-carpienne gauche : ostéoporose très marquée.

Radiographie de la main : aspect de pseudo-spina-ventosa provoquée par une synostose des articulations phalango-phalangiennes du médius et de l'auriculaire du côté droit.

©Soc. pathol. exo

Radiographie du bassin : ostéo-arthrite de l'articulation coxo-fémorale droite avec nécrose de la tête fémorale.

La radiographie pulmonaire est sensiblement normale ; en particulier il n'existait pas de cicatrices d'infarctus.

Malgré ces lésions osseuses très importantes la malade exerce un travail de bureau et elle arrive à mener une existence sensiblement normale.

Le pronostic évidemment doit être très réservé bien que cette malade ait dépassé la trentaine car les crises hémolytiques sévissent toujours assez régulièrement.

D'autre part toutes les réserves sont à faire sur l'innocuité des transfusions répétées chez cette malade ; nous avons d'ailleurs noté que les dernières transfusions ont déclenché des chocs avec légère crise hémolytique.

En résumé, les auteurs par une enquête basée sur l'électrophorèse de l'hémoglobine et le test d'Emmel trouvent 11,9 0/0 de porteurs d'hémoglobine anormale parmi la population créole guyanaise.

Ils présentent également un cas d'anémie drépanocytaire chez une adulte de 31 ans.

Summary

Hemoglobinosis in French Guyana
(with report of a case of SS homozygotism in an adult).

The authors have carried out a survey on hemoglobin electrophoresis and Emmel test in Cayenne. They found 11.9 0/0 carriers of abnormal hemoglobin among the Creole population. They report a case of drepanocytic anemia in a 31 years old woman.

Bibliographie

1. H. Floch et P. de Lajudie. — Sur la méniscocytémie en Guyane Française. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane et de l'Inini.* Publication nº 92 (novembre 1944).
2. Montestruc (E.) et Canbet (P.). — Les porteurs d'hématies falciformes à la Martinique. *Archives de l'Institut Pasteur de la Martinique*, t. 1, nº 4, octobre 1948.
3. Languillon (J.). — L'anémie à hématies falciformes (à propos de 6 observations personnelles de Noirs de Guadeloupe). *Revue Coloniale de Médecine et Chirurgie.* 1951, p. 114.
4. Yoyo (M.), Bibstein (M.) et Cassins de Linval (J.). — Drépanocytose et hémoglobinopathies à la Martinique. Leur traitement. *La Presse Médicale.* 1962, **70**, nº 47, p. 2197-2200.
5. Bideau (J.) et Courmes (E.). — Enquête sur la fréquence des hémoglobines anormales observées chez les Guadeloupéens. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe*, 1961, p. 95.
6. Floch (H.). — *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane et de l'Inini.* Années 1944, 1945, 1949, 1950, 1951, 1953.

©Soc.pathol.
exo

LES ÉPREUVES DE CHARGES EN ACIDES AMINÉS CHEZ LES MUSULMANS PRÉSENTANT LE PHÉNOMÈNE DU MYOŒDÈME, EXPRESSION D'UN ÉTAT DE MALNUTRITION

Par A. C. LACROIX et J. C. MONIER (*)

Dans de précédentes communications (1), (2), (3), (4) nous avons rapporté les résultats de nos études sur la structure protéique et acido-aminée du sérum de musulmans algériens atteints de myoœdème (Mam) ainsi que sur l'amino-acidurie de ces sujets.

En bref, pour un poids sensiblement normal de protéines, le rapport SA/SG est inversé. Cette inversion est due à une diminution de SA, une augmentation de SG due surtout à l'élévation des γ-globulines. Cet aspect se retrouve habituellement dans les carences globales en protéines ou seulement en protéine d'origine animale.

Par ailleurs, nous avons constaté chez les Mam que la quantité totale des amino-acides dans les urines était accrue, alors que certains d'entre eux (lysine, méthionine) étaient absents ou en quantité inférieure à la normale.

Nous avons avancé une hypothèse pour interpréter ces constatations en nous appuyant sur le fait que : la quantité des AA indispensables de l'alimentation est utilisée à des fins plastiques dans la proportion déterminée par la loi du facteur limitant : Dans le cas des *Mam*, ce facteur est la *lysine*. Le déficit de cet AA a pour conséquence le gaspillage des autres AA, et leur élimination dans les urines.

Il était logique de tenter de corriger ce déséquilibre d'apport en AA en introduisant dans l'organisme des mélanges d'AA en proportion physiologique et d'observer les conséquences de cette mise en charge.

I. — *Épreuve de charge par voie intraveineuse avec Trophysan.*

C'est une épreuve de charge par un mélange d'acides aminés en proportions physiologiques. Il s'agit d'une modalité de la technique des bilans.

(*) Séance du 13 novembre 1963.

©Soc. pathol. exo

a) *Technique.*

Premier jour :

Les urines du sujet, maintenu au repos au lit, sont prélevées sur cyanure de mercure (5 cm³ d'une solution à 4 0/0) en totalité au cours de ces 24 heures. Le sujet s'alimente normalement,

Deuxième jour :

Le sujet reçoit à partir de 7 heures le matin 2 litres de Trophysan (1 l. de Trophysan glucidique 50 et 1 l. de Trophysan glucidique 100 en alternance, à raison de 500 cm³ chaque fois) en perfusion pendant 8 à 10 heures. Ce qui représente 12 g. 76 d'N provenant des AA et 920 calories.

Les urines de 24 heures sont prélevées sur cyanure.

Le malade reste à jeun pendant toute la journée jusqu'au lendemain 7 heures. On dose l'azote total et les acides aminés dans les urines du premier et du second jour. On calcule les rapports :

1) $$\frac{\text{N-aminé} \times 100}{\text{N total}} = \text{index amino-azoté.}$$

2) Az total par 24 heures/poids du corps et
Acides aminés par 24 heures/poids du corps.

Enfin pour le deuxième jour on compare les quantités d'AA injectés et éliminés par les urines.

Dans certains cas, nous avons pour rendre moins pénible, l'épreuve pour le malade récupéré les urines de 7 heures à 19 heures seulement au lieu des urines de 24 heures. Les résultats trouvés sont comparables.

b) *Résultats* : Le tableau I donne les résultats obtenus chez des sujets normaux.

TABLEAU I. — *Sujets sans myoœdème.*

N°	Amino-acidurie par kg. et par 24 heures (mg.)	Bilan azoté (g.)	Amino-acidurie		Taux d'élimination des acides aminés perfusés (o/o)
			Avant injection	Après injection	
1	3,1	— 9,95	0,210	1,894	13,2
2	5	— 5,48	0,370	1,972	12,6
3	3,6	— 10	0,199	1,335	8
4	3,4	— 13	0,215	2,014	14
5	4,7	— 9,75	0,251	1,275	8
6	5,2	— 5,19	0,410	1,752	10,5

©Soc.pathol.
exo

La 1re colonne indique le taux des AA en kg. et par 24 heures éliminés par les urines.

La 2e colonne exprime le bilan azoté.

La 3e et la 4e indiquent l'amino-acidurie globale avant et après perfusion.

La 5e enfin le taux d'excrétion des AA injectés.

Le tableau II est celui se rapportant aux sujets myoœdémateux.

TABLEAU II. — *Sujets myoœdémateux.*

N°	Amino-acidurie par kg. et par 24 heures (mg.)	Bilan azoté (g.)	Amino-acidurie		Taux d'élimination des acides aminés perfusés (o/o)
			Avant injection	Après injection	
1 ++	6	— 9,64	0,295	1,975	13,2
2 ++	6,8	— 14,85	0,340	1,862	11,9
3 ++	5,1	— 15,64	0,280	2,820	19,9
4 ++	12,7	— 13	0,659	2,222	12,2
5 ++	7,2	— 13,29	0,476	1,864	10,8
6 ++	4,4	— 8,00	0,228	1,505	10
7 ++	8,9	— 2,000	0,464	1,700	9,6
8 ++	5	— 16,16	0,300	1,719	11,1
9 +++	3,6	— 20,44	0,226	2,075	14,5
10 +++	4	— 9	0,207	1,650	11,3
11 +++	6,5	— 26,70	0,400	1,833	11,2
12 +++	6,1	— 9	0,330	1,800	11,5
13 +++	5,1	— 6	0,210	1,712	12
14 +++	6,3	— 15	0,314	2,650	18,3
15 +++	6,6	— 33,20	0,400	2,033	12,7
16 +++	9,5	— 20,00	0,590	2,510	15
17 +++	8,6	— 21,00	0,300	2,410	16,5
18 ++++	8,7	— 10,85	0,385	2,771	18,7
19 ++++	5,3	— 11,36	0,256	2,022	13,8
20 ++++	6,1	— 10,00	0,325	2,880	18,5
21 ++++	7,5	— 21,00	0,400	2,536	16,7
22 ++++	5	— 17,00	0,277	2,000	13,5
23 ++++	4,8	— 21,00	0,276	2,570	17,9
24 ++++	7,5	— 12,68	0,422	2,184	13,8
25 ++++	9,5	— 7,50	0,500	1,938	11,2
26 ++++	8,2	— 17,24	0,480	2,554	16,2

Nous avons exprimé ces résultats par 2 Diagrammes. Le 1er est l'expression du bilan azoté chez les myoœdémateux et les témoins.

De la même façon, le 2e indique le taux de fuite urinaire des AA administrés.

Le bilan des sujets normaux aussi bien que des myoœdémateux est négatif, cela est dû au pouvoir calorique insuffisant du mélange administré au patient. Mais il faut noter que le bilan négatif est généralement plus accentué chez les myoœdémateux que chez

©Soc.pathol.
exo

les sujets normaux. Cela semble rejoindre les constatations expérimentales de P. DE GASQUET (5) qui trouve le 1er jour chez des rats normaux après ingestion d'un régime standard contenant tous les AA indispensables du rat, un bilan positif à 42 ± 7,2 alors que celui des rats dénutris recevant le même régime n'est que de

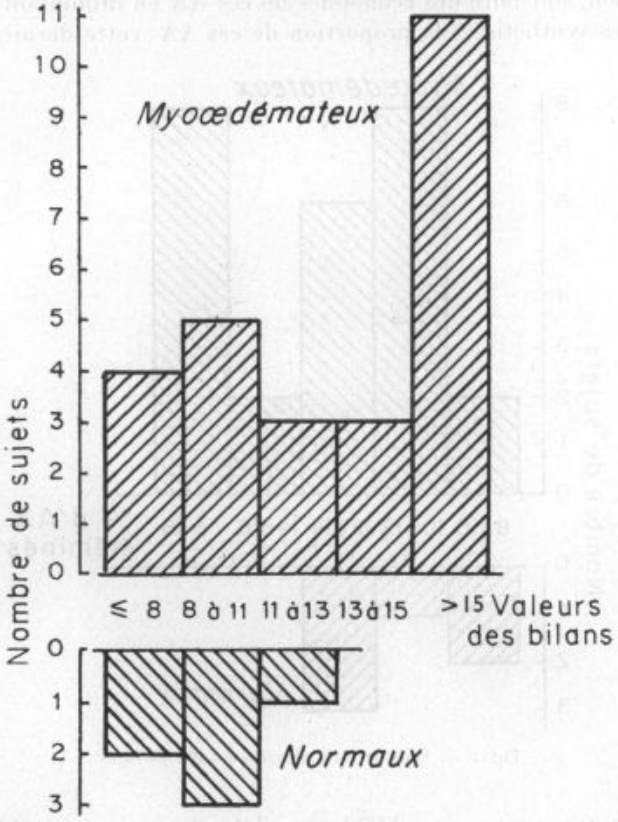


Fig. 1. — Bilan azoté.

15 ± 4,2. Chez ces derniers animaux, les jours suivants l'azote fixé augmente et si on le rapporte au poids de l'animal, au 5e jour cette fixation est environ le double de celle des normaux. Les dénutris se sont donc accoutumés à des conditions alimentaires nouvelles.

D'autre part, l'élimination des AA est souvent plus importante chez les myocœdémateux. On peut tenter d'expliquer ces constatations en remarquant que le myocœdémateux s'est adapté à un régime

©Soc.pathol.
exo

particulier déficient en lysine et que lorsqu'on lui apporte des AA en proportions adéquates, il lui faut un certain temps pour ajuster son métabolisme à ces conditions nutritionnelles nouvelles. Aussi, on peut admettre que ce sujet va soit diminuer globalement son catabolisme (chez des sujets dénutris le catabolisme est réduit) soit diminuer le Turn-over des AA indispensables qui manquent dans son alimentation, soit faire des économies de ces AA en diminuant dans les protéines synthétisées la proportion de ces AA ; cette dernière hypo-

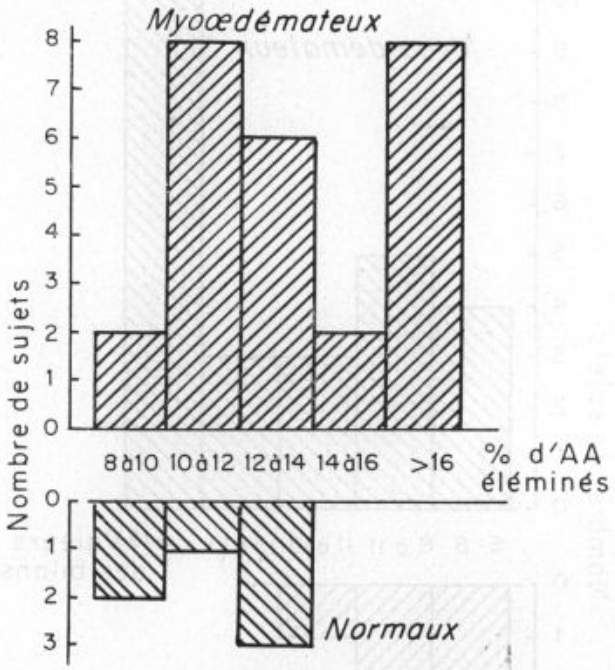


Fig. 2. — Taux de fuite urinaire des AA perfusés.

thèse est très peu vraisemblable car il faudrait une véritable mutation génétique pour l'expliquer.

La réalité d'une telle adaptation à un régime nouveau est évoquée par d'autres résultats de P. DE GASQUET : des rats dénutris utilisent beaucoup mieux un régime où manquent 75 0/0 de phényl-alanine que des rats normaux, ce qui concorde avec le fait connu que la valeur biologique d'une protéine est augmentée après dénutrition. P. DE GASQUET pense que cette réduction du catabolisme des rats dénutris pourrait être due à un accroissement des transréanimations des acides cétoniques. D'autre part, SANADI et GREENBERG ont montré que des rats carencés en tryptophane et en phényl-alanine présentent

©Soc. pathol. exo

dans différents de leurs tissus une incorporation bien moindre, au bout de 8 heures de glycocolle et de tryptophane marqués par rapport à des témoins. Donc, il y a diminution de la vitesse de renouvellement de certains AA chez des animaux malnutris.

II. — *Épreuve de charge* per os.

Le sujet étant à jeun depuis la veille au soir, il boit rapidement 100 cm³ de Trophysan.

Une prise de sang est faite avant l'ingestion, puis : 1 heure, 2 heures, 3 heures après.

Les acides aminés étant dosés dans ces différents échantillons, on construit une courbe en portant en abscisses le temps et en ordonnée le pourcentage d'augmentation ou de diminution des acides aminés par rapport au chiffre de départ.

TABLEAU III. — *Charge* per os *chez le normal.*

N°	1re heure (o/o)	2e heure (o/o)	3e heure (o/o)
1	+ 86	+ 41	— 25
2	+ 79	+ 20	— 4
3	+ 58	+ 30	0
4	+ 65	+ 15	— 10
5	+ 72	+ 28	— 2

L'hyperamino-acidurie provoquée chez le myoœdémateux se présente sous 2 aspects :

— Chez 3 sujets, il n'y a non seulement pas d'augmentation de l'amino-acidémie, mais une diminution de celle-ci (tableau IV).

— Chez les autres, le maximum de l'amino-acidémie se trouve à la 2e ou 3e heure au lieu de la 1re comme chez les normaux (tableaux V et VI).

TABLEAU IV. — *Charge* per os *chez le myoœdémateux.*

N°	1re heure (o/o)	2e heure (o/o)	3e heure (o/o)
1	— 32	— 15	— 30
2	— 45	— 32	— 19
3	— 12	— 49	— 39

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU V

N°	1 °/₀	2 °/₀	3 °/₀
1	— 3	+ 7	+ 50
2	0	+ 24	+ 130
3	+ 12	+ 56	+ 112
4	+ 29,2	+ 59,9	+ 60
5	+ 194	+ 205	+ 249

TABLEAU VI

N°	1 °/₀	2 °/₀	3 °/₀
1	+ 3	+ 56	+ 35
2	— 5	+ 85	+ 11
3	+ 25	+ 210	+ 99
4	+ 40	+ 220	+ 160
5	+ 15	+ 103	+ 0
6	+ 62	+ 270	+ 127,5
7	+ 112,4	+ 160	+ 112,4
8	+ 192	+ 205,2	+ 130,8
9	+ 140	+ 150	+ 90
10	+ 221	+ 325	+ 190
11	+ 110	+ 200	+ 130
12	+ 65	+ 64,5	+ 30
13	+ 102	+ 105	+ 0

Le graphique I représente 3 courbes ; chacune est un exemple illustrant les tableaux III, V et VI.

Le premier de ces trois types de réponse est difficile à expliquer. On peut penser que les AA n'ont pas traversé la barrière intestinale et cela cadre bien avec la grande fréquence des altérations digestives des Musulmans algériens dont l'origine parasitaire et alimentaire est admise.

En examinant le deuxième type de réponse, on s'aperçoit que 11 fois le taux d'augmentation des AA à la 1re heure est supérieur au taux moyen de 72 0/0 retrouvé chez les normaux. Dans ces cas, on peut encore admettre un trouble de l'absorption intestinale des AA, ce qui, de plus, expliquerait le retard à l'apparition du maximum d'hyperamino-acidurie chez les myoœdémateux. Mais 7 fois au contraire, ce pourcentage d'augmentation à la 1re heure est supérieur à 72 0/0 et même à 100 0/0. Dans ces cas, on ne pourra pas

©Soc.pathol.
exo

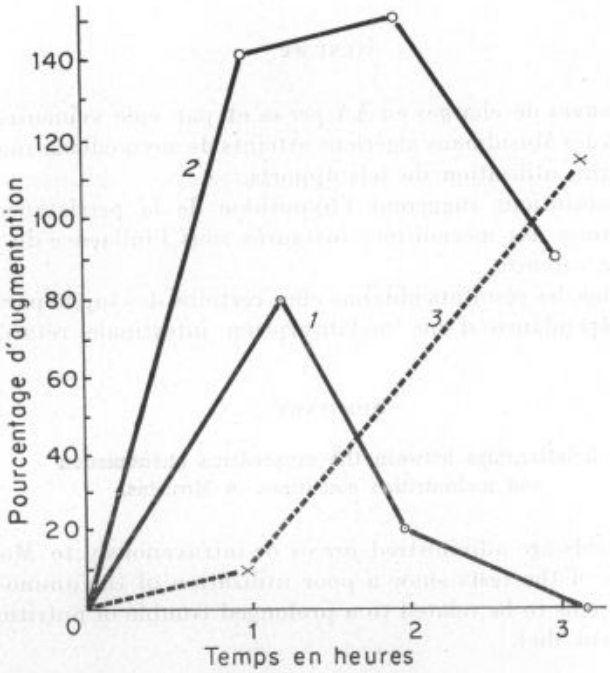


Fig. 3. — Courbe 1 : sujet normal.
Courbe 2 : sujet correspondant au tableau VI.
Courbe 3 : sujet correspondant au tableau V.

invoquer un ralentissement de la traversée de la muqueuse digestive. Cependant l'apparition tardive du pic d'hyperamino-acidurie pourrait s'interpréter comme une mauvaise utilisation des AA arrivés dans le torrent circulatoire. Cette conception se justifie et doit être étendue aux 11 cas précédents, car si le maximum d'hyperamino-acidurie des normaux est en moyenne de 72 0/0, il est de 12 0/0 pour le type de réponse indiquée dans le tableau V et de 173 0/0 pour celui du tableau VI.

Les résultats de ces épreuves sont en accord avec l'hypothèse suggérée par la méthode des bilans : à savoir qu'un organisme en état de malnutrition ou de dénutrition prolongées adapte son métabolisme aux conditions alimentaires habituellement subies.

Au moment où il sera soumis à un régime normalement équilibré, son comportement sera différent de celui d'un sujet normal en ce sens qu'il n'utilisera pas au mieux tous les acides aminés les laissant fuir en partie. Cette situation persistera le temps nécessaire à la transformation de l'ancien métabolisme sous l'influence de la nouvelle alimentation.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

Des épreuves de charges en AA *per os* et par voie veineuse, pratiquées chez des Musulmans algériens atteints de myoœdème montrent une mauvaise utilisation de tels apports.

Les constatations suggèrent l'hypothèse de la persistance dans ces organismes des mécanismes instaurés sous l'influence du régime alimentaire carencé.

Au surplus, les résultats obtenus chez certains des sujets paraissent sous la dépendance d'une malabsorption intestinale retardée ou totale.

Summary

Relationships between the myxoedema phenomenon and malnutrition conditions in Moslems.

Amino-acids are administred *per os* or intravenously to Moslems. The results of the tests show a poor utilization of the amino-acids. This fact seems to be related to a prolonged trouble of nutrition due to a deficient diet.

Bibliographie

(1) Lacroix (A. C.), Monier (J. C.) et Marty (J.). — Quelques considérations théoriques sur les conditions nutritionnelles des F. M. A. atteints de myoœdème. *Bull. Acad. Nationale de Med.*, 1961, **145**, nº 22-23, 24, 464-470.

(2) Lacroix (A. C.), Monier (J. C.), Coriat (M.), Benichou (J.) et Traclay (J. M.). — Contribution à l'étude du métabolisme des AA chez le F. M. A. porteur du phénomène du myoœdème par le dosage des AA dans les urines. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 731-736.

(3) Lacroix (A. C.) et Monier (J. C.). — Les aspects de la chromatographie à 2 dimensions sur papier des AA du sérum et de l'urine des Français musulmans algériens présentant le phénomène du myœdème. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 947-951.

(4) Lacroix (A. C.) et Monier (J. C.). — Structure électrophorétique du sérum des Musulmans algériens présentant un myoœdème. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1963, **56**, 507-512.

(5) Gasquet (G. de). — Aminoacides, peptides, protéines. Étapes du métabolisme. Travaux 1962. Cahier A. E. C. nº 5. Régulation de l'inversion de D. aminoacides. Aspect nutritionnel et Mécanismes biochimiques chez le rat.

©Soc.pathol.
exo

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DE MADAGASCAR

SÉANCE DU MARDI 1er OCTOBRE 1963

Présidence : Docteur C. CHIPPAUX.

Communications.

1° *Le traitement de la fièvre typhoïde par le thiophénicol (à propos de 55 observations)*, par R. FRANCO, F. RATOVO, R. RAJAOBELINA et RALAIMIOTRA.

2° *Introduction à Madagascar d'un nouvel agent anesthésique : le 4-hydroxy butyrate de sodium (à propos de 150 cas)*, par B. CONSTANTIN.

3° *Deux cas d'association cysticercose-épilepsie*, par GIUDICELLI, A. DODIN, Y. COUTURIER et R. DAMAS.

4° *Premier cas d'hémodialyse à Madagascar : coma barbiturique prolongé*, par C. CHIPPAUX, B. CONSTANTIN, C. HENRY, P. GIUDICELLI, P. LACHAUD, J. P. MARTIN et G. JOSSERAND.

5° *Note de Médecine pratique. Diagnostic des splénomégalies en milieu malgache*, par J. F. BLANC.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1963, 3e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4092, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 4813. — 3-1964.

©Soc.pathol.
exo

PÉRIODIQUES

REÇUS A LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

Acta Leidensia scholae Medicinae (Leiden).
Acta Medica Italica di Malattie infettive e parassitarie (Naples).
Acta Medica Philippina (Manille).
Acta Tropica. Revue des Sciences Tropicales et de Médecine Tropicale (Bâle).
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene (Baltimore).
Anais do Instituto de Medicina Tropical (Lisbonne).
Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale (Bruxelles).
Anales de la Facultad de Medicina de Montevideo (Montevideo).
Annali di Medicine Navale e Tropicale (Rome).
Annals of Tropical Medicine and Parasitology (Liverpool).
Archives de l'Institut d'Hessarek (Téhéran).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane et du territoire de l'Inini et publications (Cayenne
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie (Alger).
Archives de l'Institut Pasteur du Maroc (Casablanca).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe (Basse-Terre).
Archives de l'Institut Pasteur de la Martinique (et Rapports) (Fort-de-France).
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis (Tunis).
Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar (Tananarive).
Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale et de Microbiologie (Bucarest).
Archivio Italiano di Scienze Mediche Tropicali et di Parassitologia (Rome).
Archivos Venezolanos de Patologia Tropical y Parasitologia Médica (Caracas).
Australian Veterinary Journal (Sydney).
Bulletin Agricole du Congo Belge (Bruxelles).
Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (Bâle).
Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Bulletin de l'Institut d'Études Centrafricaines O. R. S. T. O. M. (Paris et Brazzaville
Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française (Dakar).
Bulletins et Mémoires de l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Dakar (Dakar
Bulletin Signalétique d'Entomologie Médicale et Vétérinaire (O. R. S. T. O. M., Paris).
Central African Journal of Medicine (Salisbury).
Chinese Medical Journal (Pékin).
Compte Rendu de l'Académie des Sciences d'Outre-Mer (Paris).
Constantine Médical (Constantine).
Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Dermatologia (Mèxico).
International Journal of Leprosy (New Orleans).
Journal of Helminthology (Londres).
Journal of Tropical Pediatrics (New Orleans).
Kuba, Revista de Medicina Tropical y Parasitologia (Cuba).
Médecine Tropicale (Marseille).
Medicina Tropical (la) (Madrid).
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro).
Maroc Médical (Casablanca).
Missao de Combate as Tripanosomiases (Lourenço Marques).
Office International des Epizooties (Bulletins et Statistiques) (Paris
O Hospital (Rio de Janeiro).
Parassitologia (Rome).

©Soc.pathol.
exo

blications de la F. A. O.
blications du Bureau Permanent Inter-Africain de la Tsé-Tsé et de la Trypanosomiase (Léopoldville).
pports sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de Brazzaville (Brazzaville).
pport annuel sur le fonctionnement technique des Instituts Pasteur du Vietnam (Saigon).
view of Applied Entomology (Londres).
vista Brasileira de Leprologia (São Paulo).
vista Brasileira de Malariologia e doenças Tropicais (Rio de Janeiro).
vista Iberica de Parasitologia (Grenade).
vista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales (Mexico).
vista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (São Paulo).
vue de Médecine et d'Hygiène d'Outre-Mer (Paris).
vue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux (Alfort)
vue de Médecine Navale (Métropole et Outre-Mer) (Paris).
vista di Malariologia (Rome).
vista di Parassitologia (Rome).
ansactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (Londres).
opical Diseases Bulletin (Londres).
opical and Geographical Medicine (Amsterdam).
itschrift für Bakteriologie, Tropenmedizin und Parasitologie (Stuttgart).
ntralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene (Originale et Referate) (Stuttgart).

©Soc.pathol.
exo

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

Reconnue d'Utilité Publique

EXTRAIT DES STATUTS

L'Association dite « Société de Pathologie Exotique » fondée le 22 janvier 1908, déclarée le 29 janvier 1908, a pour but l'étude des maladies exotiques de l'homme et des animaux, celle de l'hygiène et des mesures sanitaires destinées à empêcher l'extension des épidémies et des épizooties d'origine exotique. Les médecins, pharmaciens, vétérinaires et biologistes pourront apporter à la Société leurs travaux, envoyer tous documents ou échantillons scientifiques ; de son côté, la Société s'efforcera de leur procurer tous les renseignements qui leur seront nécessaires.

En outre, elle se tiendra à la disposition des pouvoirs publics pour leur fournir tous renseignements et toutes recommandations au sujet des maladies exotiques humaines ou animales.

La Société se mettra, en outre, en rapport avec les Sociétés de Pathologie Exotique ou de Médecine Tropicale de l'étranger, pour l'étude des mesures d'hygiène et de prophylaxie d'un intérêt général.

Sa durée est illimitée.

Elle a son siège social à Paris.

La Société réunit ses Membres en séances périodiques de travail, à Paris.

La Société fait paraître périodiquement un Bulletin et, éventuellement, des suppléments.

La Société se réserve le droit de décerner, quand elle le juge opportun, un prix qui consiste en une médaille d'or à l'effigie de son Président-Fondateur, A. Laveran, et, éventuellement, d'autres prix. Des bourses et fonds de missions pourront être attribués pour des recherches de pathologie exotique.

Éventuellement, des filiales, des comités locaux, des centres de documentation et de recherche pourront être créés.

©Soc. pathol. exo

T. 56 1963 N° 6 (Novembre-Décembre)

AE8°. y 1640

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET M. RIOU

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



BIBL. STE GENEVIÈVE

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

Publication périodique bimestrielle

©Soc.pathol.
exo

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 6 fois par an ; ils sont numérotés de 1 à 6.

France et Zone franc (Pays acceptant le tarif d'affranchissement intérieur français pour les périodiques) . . . . . 92 F
— Belgique et Luxembourg . . . . . 663 fr. b.
— Autres pays . . . . . 65 F

SOMMAIRE DU NUMÉRO 6

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE 1099

SÉANCE SPÉCIALE CONSACRÉE A LA MÉMOIRE DE GEORGES BLANC. 1101

Étude de l'Épidémiologie de la Peste dans le Kurdistan Iranien. Introduction 1101

BALTAZARD (M.), BAHMANYAR (M.), SEYDIAN (B.) et POURNAKI (R.). — Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. I. — Limitation du processus épizootique 1103

BALTAZARD (M.), CHAMSA (M.), MOSTACHFI (P.) et POURNAKI (R.). — Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. II. — Permanence de l'infection 1108

BALTAZARD (M.), CHAMSA (M.) et KARIMI (Y.). — Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. III. — Essai d'étude suivie d'un microfoyer 1110

BALTAZARD (M.). — Étude systématique d'un « mésofoyer » de peste sauvage au Kurdistan iranien. I. — Introduction. 1119

BALTAZARD (M.), CHAMSA (M.) et KARIMI (Y.). — Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. II. — Fin d'une période épizootique 1141

KARIMI (Y.), BALTAZARD (M.) et CHAMSA (M.). — Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. III. — La période interépizootique 1154

BALTAZARD (M.) et KARIMI (Y.). — Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. IV. — Début d'une nouvelle période épizootique 1161

MOLLARET (H. H.). — Conservation expérimentale de la peste dans le sol 1168

KARIMI (Y.). — Conservation naturelle de la peste dans le sol 1183

MOLLARET (H. H.), KARIMI (Y.), EFTEKHARI (M.) et BALTAZARD (M.). — La peste de fouissement . . . 1187

BALTAZARD (M.), EFTEKHARI (M.), CHAMSA (M.), KARIMI (Y.) et MOSTACHFI (P.). — Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. V. — Nature de la résistance 1194

KLEIN (J. M.). — Données faunistiques et écologiques sur les puces des mérions d'un foyer naturel de peste au Kurdistan iranien 1202

BALTAZARD (M.), KARIMI (Y.), EFTEKHARI (M.), CHAMSA (M.) et MOLLARET (H. H.). — La conservation interépizootique de la peste en foyer invétéré. Hypothèses de travail 1230

GIRARD (G.). — Discussion 1242

GOLVAN (Y. J.) et RIOUX (J. A.). — Écologie des mérions du Kurdistan. Note rectificative 1245

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS 1247

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES 1259

©Soc.pathol.
exo

Cinquante-sixième année 1963 N° 6

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 11 DÉCEMBRE 1963

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE

SÉANCE DU 11 DÉCEMBRE 1963

PRÉSIDENCE DE M. M. VAUCEL ET DE M. G. GIRARD

Séance spéciale consacrée à la mémoire de GEORGES BLANC. *Étude de l'épidémiologie de la peste dans le Kurdistan Iranien.*

BALTAZARD (M.). Introduction. — BALTAZARD (M.), BAHMANYAR (M.), SEYDIAN (B.) et POURNAKI (R.). Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. I. Limitation du processus épizootique. — BALTAZARD (M.), CHAMSA (M.), MOSTACHFI (P.) et POURNAKI (R.). Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. II. Permanence de l'infection. — BALTAZARD (M.), CHAMSA (M.) et KARIMI (Y.). Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. III. Essai d'étude suivie d'un microfoyer. — BALTAZARD (M.). Étude systématique d'un « mésofoyer » de peste sauvage au Kurdistan Iranien. I. Introduction. — BALTAZARD (M.), CHAMSA (M.) et KARIMI (Y.). Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan Iranien. II. Fin d'une période épizootique. — KARIMI (Y.),

©Soc.pathol.
exo

Baltazard (M.) et Chamsa (M.). Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan Iranien. III. La période interépizootique. — Baltazard (M.) et Karimi (Y.). Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan Iranien. IV. Début d'une nouvelle période épizootique. — Mollaret (H. H.). Conservation expérimentale de la peste dans le sol. — Karimi (Y.). Conservation naturelle de la peste dans le sol. — Mollaret (H. H.), Karimi (Y.), Eftekhari (M.) et Baltazard (M.). La peste de fouissement. — Baltazard (M.), Eftekhari (M.), Chamsa (M.), Karimi (Y.) et Mostachfi (P.). Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. IV. Nature de la résistance. — Klein (J. M.). Données faunistiques et écologiques sur les puces des mérions d'un foyer naturel de peste au Kurdistan Iranien. — Baltazard (M.), Karimi (Y.), Eftekhari (M.), Chamsa (M.) et Mollaret (H. H.). La conservation interépizootique de la peste en foyer invétéré. Hypothèses de travail. — Girard (G.). Discussion. — Golvan (Y. J.) et Rioux (J. A.). Écologie des mérions du Kurdistan. Note rectificative.

©Soc.pathol.
exo



Georges BLANC
(1884-1963)

©Soc. pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

SÉANCE SPÉCIALE CONSACRÉE A LA MÉMOIRE DE GEORGES BLANC

ÉTUDE DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PESTE DANS LE KURDISTAN IRANIEN

INTRODUCTION

Par M. BALTAZARD

Georges Blanc ! Ses collègues, ses amis de la Société de Pathologie Exotique, ont bien voulu nous demander d'évoquer la grande figure du Maître dont nous sommes, comme il l'écrivait lui-même, « le fils, le frère, l'ami ».

Notre retour en France ayant été longuement retardé, d'autres ont avant nous accompli ce pieux devoir : notre ami Chennebault a su, dans le *Maroc médical*, écrire avec toute l'admiration et l'attachement qu'il lui portait, l'histoire de cette belle vie de chercheur, toute simple et toute droite ; dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine*, la plume prestigieuse de celui qui l'aimait sans doute le mieux et qu'il aimait le plus, L. Pasteur Vallery-Radot, a su, avec une profonde émotion, faire surgir l'homme à travers le savant.

Cherchant à y ajouter quelque chose, nous nous y sommes senti impuissant. Nous ne saurions, pas plus je pense qu'aucun de ceux qui ont eu l'inestimable chance de travailler à ses côtés, parler de lui au passé. Hier encore, nous brassions ensemble des projets d'avenir, des hypothèses de recherche pour dix ans. Lui qui, quelques mois plus tôt, dans sa chère forêt de Nefifik, fouillait encore de ses propres mains ces terriers dont le grouillement, depuis toujours, l'enchantait, nous ne pouvons l'imaginer immobile, inactif. Sa pensée nous habite, sa verve continue de nous animer ; tout ce que nous faisons et ferons dans la suite reste issu de lui, de ses concepts, guidé par sa rigueur, mais surtout brûlant de cette flamme qui l'habitait et qu'il aimait tant allumer chez les autres. Aussi avons-nous demandé à la Société de Pathologie Exotique de bien vouloir accepter de consacrer à la mémoire de notre Maître une séance spéciale, à laquelle nous apporterions, mieux que des phrases, si pieuses et si émues soient-elles, la gerbe de ces travaux qu'il avait inspirés, suivis pas à pas, et dont le dénouement l'eût, nous le savons, enchanté.

Mieux que nous ne saurions le faire, ces recherches diront les ten-

©Soc.pathol.
exo

dances, les disciplines, les concepts qui nous sont venus de lui, qu'il a inculqués à ceux de son école et qui nous placent, à travers lui, dans cette filiation « nicollienne » dont il aimait tant à se réclamer, jugeant qu'il avait reçu de CHARLES NICOLLE l'impulsion vers ce qu'il allait être, croyons-nous, le premier à nommer : la « Recherche épidémiologique ».

Dans ces travaux que nous présentons, on retrouvera, souhaitons-nous, cette ligne de pensée qui fut le propre de notre Maître, cette marque profonde de la formation du naturaliste, ennemi juré de l'anthropocentrisme, contre lequel il ne cessait de nous mettre en garde. « Homme, petit homme, tard venu, tout déjà existait et s'était noué avant toi », disait-il. « Peut-être rien de ce que tu crois t'appartenir n'est-il en fin de compte à toi, et tu te devrais d'être modeste, si tes folies n'avaient su donner ampleur de grandioses catastrophes aux sages équilibres de la sélection naturelle. »

A son exemple, nous avons tenté de ne nous servir de nos moyens de laboratoire que pour expliquer ce que nous constations dans la nature et de plier, autant que nous le pouvions, ces moyens de laboratoire aux conditions de la nature. Nous avons, comme il nous l'a enseigné, craint les « artifices du tube » et les « méfaits de la seringue » et fui les tentations de ces germes « créés en nos étuves » auxquels il appliquait avec délectation ce terme que MAURICE NICOLLE décochait à R. LEGROUX : « microbes de cirque. »

A GEORGES BLANC, notre Maître, en souvenir de l'énigme que nous posait, il y a vingt-deux ans, l'apparition inopinée de la peste dans ces « bleds » de Marrakech et du Sous où manifestement elle n'avait pu être importée, sont dédiées ces recherches poursuivies à son instigation par ceux qui, Français ou Iraniens, directement ou indirectement, sont ses disciples et se voudraient ses continuateurs.

SUR LA RÉSISTANCE A LA PESTE DE CERTAINES ESPÈCES DE RONGEURS SAUVAGES

I. — Limitation du processus épizootique.

Par M. BALTAZARD, M. BAHMANYAR, B. SEYDIAN et R. POURNAKI (*)
(Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran).

En 1947, nous observions pour la première fois en Iran la peste chez les rongeurs sauvages sur le territoire du village d'Aghbolagh Morched, où nous avait amenés une épidémie de peste bubo-septicémique humaine.

(*) Séance du 11 décembre 1963.

©Soc.pathol.exo

Dès cette première enquête, nous rencontrions chez un de ces rongeurs, *Meriones persicus*, cette forme particulière de peste, déjà observée par d'autres auteurs chez les rongeurs sauvages, et connue sous le nom de peste « inapparente » ou « latente ». En publiant et commentant cette observation (1), nous ne relevions pour la souche étudiée aucune caractéristique particulière, mais dans nos cahiers demeurait la notation d'une virulence « faible » de cette souche, peu étudiée parce que rapidement perdue : le passage de la rate du premier cobaye inoculé avec les organes du mérion à deux cobayes par voie sous-cutanée ne tuait qu'un des deux animaux, cependant que l'autre survivait.

L'extension de notre travail à toute la région du Kurdistan (2) nous éloignait du foyer d'Aghbolagh Morched pendant quatre ans. En août 1951, un rapide sondage mettait à nouveau en évidence la présence de l'infection dans ce foyer et nous décidions d'y fixer notre activité pour en entreprendre une étude plus poussée. En 1953, nous publiions les premiers résultats de cette étude dans un travail basé sur l'ensemble de nos recherches dans tout le Kurdistan (3) où la pérennité, l'étroite limitation, la fixité et la difficulté du dépistage de cette sorte de foyers, que nous constations après d'autres auteurs en d'autres pays, nous semblaient pouvoir être expliquées par la résistance à la peste des rongeurs sauvages de ces foyers, cause première d'une « absence d'épizooties » et d'une « permanence de l'enzootie », facteurs de la conservation de l'infection.

A la fin de cette première année d'observation (août-septembre 1951-septembre 1952) nous remarquions en été un fléchissement de l'enzootie accompagné de l'apparition chez les rongeurs de nombreuses formes de peste résiduelle ou chronique. L'isolement du bacille pesteux de ces formes se montrait particulièrement laborieux : en septembre la dernière mission ne rapportait que 6 souches sur les 21 qu'elle eût dû isoler si les cobayes inoculés n'avaient « guéri » trop rapidement pour permettre le passage ou la culture du bacille à partir des lésions résiduelles qu'ils montraient à l'autopsie.

Pour la première fois, nous pouvions étudier plusieurs de ces souches et décrivions en détail dans notre publication (3) leur faible pouvoir pathogène pour les animaux de laboratoire et en particulier le cobaye. Cependant ce fléchissement nous semblait devoir n'être qu'un phénomène transitoire, lié, pensions-nous, aux conditions climatiques ; en effet, comme nous le notions dans cette même publication (3), quatre de ces souches « récupéraient rapidement leur virulence après passages par rongeurs et par puces ». C'est-à-dire que, passant ces souches de cobaye à cobaye (ou rat ou souris) par inoculation massive, sous-cutanée ou intrapéritonéale, de broyats d'organes (rate, ganglions, etc.) riches en bacilles, nous voyions après

©Soc.pathol.
exo

trois, deux ou même un seul passage, ces animaux mourir de peste aiguë dans un délai très court. Ainsi « remontées », ces souches infectaient facilement la puce (*Xenopsylla buxtoni*, puce de ces mêmes rongeurs sauvages, ou *Xenopylla cheopis*) dont la piqûre montrait alors le même pouvoir infectant qu'avec les souches les plus virulentes.

Cet aspect expérimental de « reprise de virulence » d'une part, d'autre part le fait qu'en saison froide nous n'avions jamais isolé à travers tout le Kurdistan que des souches très pathogènes, nous incitaient à conclure que la permanence de l'infection dans ce foyer revêtait « un aspect cyclique, où les maximums de l'enzootie semblent se situer toujours en hiver... ».

***

Cependant, ces postulats allaient se trouver remis en question au moment même que nous les énoncions. La mission qui devait continuer l'observation du foyer gagnait Aghbolagh Morched en décembre 1952 avec l'objectif d'y mettre en évidence la « remontée de virulence » escomptée. Chassant sur la plus grande partie du territoire où avait été isolée la peste trois mois plus tôt, elle capturait malgré le froid et l'enneigement 520 rongeurs, soit : 469 *Meriones persicus*, 38 *M.* « *libycus* », 2 *M.* « *shawi* » (*), 1 *Mesocricetus* et 10 *Cricetulus* et d'autre part récoltait sur ces animaux ou dans leurs terriers 2.265 puces. De ces puces, 2.248 soit 1.500 *Xenopsylla buxtoni* récoltées sur ces rongeurs et 281 dans leurs terriers, 460 *Nosopsyllus* sp. ? de rongeurs et 7 de terriers, réparties en 99 lots de 1 à 250 puces étaient broyées et inoculées au cobaye. Les organes (rate et foie) de 223 *Meriones persicus*, 18 *M.* « *libycus* », 2 *M.* « *shawi* » et 1 *Cricetulus* étaient également broyés par lots de 1 à 6 animaux et inoculés au cobaye. Aucun de ces rongeurs sauvages ne montrait de signes d'infection ; aucun des 207 cobayes inoculés ne faisait la moindre réaction qui pût être imputée à la peste.

Ce résultat, si contraire à nos conceptions, déclenchait le départ d'une nouvelle mission deux mois plus tard, en février 1953. Malgré des conditions climatiques à peine plus favorables que celles de la précédente, cette mission parvenait à étendre son territoire de chasse à la quasi-totalité de la zone délimitée précédemment comme la « poche » permanente d'infection. 501 rongeurs étaient capturés, soit 467 *M .persicus* et 34 *M.* « *libycus* », tous cette fois passés au cobaye par lots de 1 à 13 animaux ; 1.960 puces, soit 1.111 *Xenopsylla*, 826 *Nosopsyllus* et 23 *Stenoponia* récoltées sur ces rongeurs ou dans

(*) Ces dénominations entre guillemets étaient, comme on le verra plus loin, erronées.

©Soc.pathol.
exo

leurs terriers, réparties en 132 lots de 1 à 190 puces, étaient également passées au cobaye. A nouveau, aucun des 501 rongeurs sauvages autopsiés ne montrait de signes de peste ; aucun des 245 cobayes inoculés ne réagissait.

Pour étudier en d'autres lieux cette « disparition » de l'infection, la mission suivante partait pour un autre foyer, celui pour lequel nous avions accumulé le plus de preuves de la permanence de l'infection. Signalés par J. D. Tholozan comme foyers de peste humaine en 1885, le petit village de Hey et les territoires voisins de Bizine et Mohammad Khaladj nous avaient donné en août 1949, lors d'une première prospection limitée à 49 rongeurs (dont 39 mérions seulement passés au cobaye), cinq souches de peste. Trois ans plus tard, en juin-juillet 1952, à l'époque même où notre observation à Aghbolagh Morched nous confirmait dans la conception d'une permanence de l'enzootie, un nouveau sondage portant sur 86 rongeurs passés au cobaye (dont 16 mérions seulement), montrait que sur ces seize mérions, 5 trouvés morts dans le même terrier, 1 trouvé mort dans un autre terrier, étaient infectés de peste ; deux autres souches étaient isolées de puces d'un de ces terriers et d'un autre terrier vide de rongeurs.

Or, la nouvelle mission arrivant aux mêmes lieux en mai 1953, tombait sur un territoire semblant vide de rongeurs ; 52 mérions y étaient capturés à grand-peine par creusement des nombreux terriers apparemment inhabités : cependant le passage au cobaye un par un de tous ces mérions ne permettait d'isoler aucune souche de peste.

Cette fois, il était évident que le postulat de « permanence de l'enzootie » avec variations cycliques saisonnières » n'était plus défendable.

* * *

Dans le même temps, les études que nous avions entreprises sur le reclassement des espèces de mérions et leur sensibilité à la peste, études que nous devions terminer et publier beaucoup plus tard (4), commençaient d'apporter quelque clarté dans notre travail. Nous pouvions constater que sur la surface du foyer d'Aghbolagh Morched où s'était effectuées nos prospections n'existaient en fait que trois espèces : *M. persicus*, *M. vinogradovi* et *M. tristrami*. Sur la première, nous n'avions depuis le début de nos études, jamais fait de confusion ; par contre nous avions identifié le *M. vinogradovi* au *M. libycus* et nommé *M. shawi* le *M. tristrami*. Nos études en cours montraient que le *M. persicus* était le seul dans ce foyer qui appartînt au groupe résistant à la peste, alors que les deux autres se rangeaient parmi les espèces les plus sensibles.

©Soc.pathol.
exo

Il nous était dès lors aisé d'interpréter nos résultats antérieurs En reprenant nos cahiers et le texte même de notre publication de 1953 (3), nous pouvions constater que jusqu'à la fin de l'automne 1951 le nombre des mérions des espèces sensibles était demeuré à peu près égal à celui de l'espèce résistante *M. persicus*, pendant que la peste était isolée aussi bien des unes que de l'autre. Or, moins de deux mois plus tard, fin janvier 1952, ces espèces sensibles avaient pratiquement disparu du territoire étudié : sur les 95 mérions capturés par la « troisième mission » n'existaient plus que 2 *M. vinogradovi*, dont l'un mort de peste dans son terrier et aucun *M. tristrami* ; les missions suivantes ne faisant que confirmer cette réduction considérable du nombre des espèces sensibles.

La notion d'une « absence d'épizooties » était donc, elle aussi, erronée : il y avait bien eu épizootie dans la zone observée, épizootie étendue à toutes les espèces. Mais seules les espèces sensibles avaient été exterminées, les mérions de l'espèce résistante ayant survécu en nombre suffisamment élevé pour que, à la faveur de notre méconnaissance des espèces et de leur réceptivité, nous ayons pu croire que la densité de population des rongeurs n'avait que très faiblement diminué, notion incompatible avec celle d'épizootie pesteuse.

* * *

Or, c'est à l'époque même où la peste se trouvait ainsi restreinte à l'espèce résistante *M. persicus*, qu'elle entrait dans une phase de décroissance rapide, marquée par la réduction continue du nombre des mérions infectés, l'arrêt de la mortalité dans les terriers et le déclin de la virulence de souches isolées de formes de peste résiduelle de plus en plus fréquentes, formes dont la révision de nos documents antérieurs nous montrait précisément qu'elles n'avaient jamais été trouvées que chez ce même *M. persicus*.

Force nous était donc, semblait-il, de nous ranger aux conclusions mêmes de nos devanciers : le processus épizootique existait au Kurdistan comme ailleurs ; il y était strictement lié à l'existence de vastes peuplements d'espèces sensibles. L'extermination de ces espèces par la peste aboutissait rapidement à l'extinction de l'épizootie et si, comme semblaient le montrer nos dernières prospections, les espèces résistantes étaient incapables de conserver l'infection qui, chez elles, perdait rapidement sa virulence, si même aucune puce infectée ne pouvait être retrouvée dans leurs terriers, c'était toute notre thèse du rôle des rongeurs résistants dans l'épizoologie de la peste qui se trouvait remise en question.

Cependant, nous persistions dans notre conviction : trop de preuves étaient déjà accumulées, au Kurdistan comme partout ailleurs dans

©Soc.pathol.
exo

le monde, de la fixité séculaire de ce type de foyers. Une mission faite à l'époque même où l'infection semblait s'éteindre dans le foyer, mission relatée dans notre publication de 1953 (3) sous le nom de « sixième mission » au chapitre « Limitation des foyers », nous confirmait que la peste n'était pas sortie de sa poche de base pour quelque périple lointain qui eût pu l'y ramener un jour. La seule hypothèse qui semblât possible était qu'elle y fût maintenant localisée à un très petit nombre de terriers que nos prospections, trop lâches, n'avaient pas su détecter ; terriers où elle allait se maintenir jusqu'à ce que le repeuplement des espèces sensibles permît une nouvelle phase épizootique. C'est vers la recherche de ces terriers que nous allions orienter nos prospections ultérieures.

Résumé

Révisant les conclusions de la première partie de cette étude, publiée en 1953 (3), à la lumière des notions acquises depuis lors sur le classement des espèces de rongeurs et leur résistance à l'infection, les auteurs étudient le processus épizootique en foyer invétéré de peste sauvage. Atteignant toutes les espèces, l'épizootie décline rapidement lorsqu'elle a fini d'exterminer les rongeurs sensibles ; l'infection, restreinte aux espèces résistantes, devient impossible à détecter par les méthodes de prospection usuelles.

Summary

Resistance to plague of certain species of wild rodents.
II. Limitation of the epizootic process.

Reviewing the statements of the first part of their investigations, published in 1953 (3), in the light of later attainments on the classification of the rodent species and on their resistance to the infection, the authors analyse the process of epizootics in an inveterate plague focus. Striking all species, the epizootic process rapidly decline when it has completed the extermination of the susceptible rodents ; the infection, limited to the resistant species, get impossible to detect by the usual methods of search.

Bibliographie

(1) Baltazard (M.) et Mofidi (Ch.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1950, **231**, 731.
(2) Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Mofidi (Ch.) et Seydian (B.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1952, **5**, 441.

©Soc.pathol.
exo

(3) BALTAZARD (M.), SEYDIAN (B.), MOFIDI (CH.), BAHMANYAR (M.) et POURNAKI (R.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **95**, 411.
(4) BALTAZARD (M.), BAHMANYAR (M.), MOSTACHFI (P.), EFTEKHARI (M.) et MOFIDI (CH.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **23**, 141.

SUR LA RÉSISTANCE A LA PESTE DE CERTAINES ESPÈCES DE RONGEURS SAUVAGES

II. — Permanence de l'infection.

Par M. BALTAZARD, M. CHAMSA, P. MOSTACHFI et R. POURNAKI (*)
(Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran).

Bien que nos prospections semblassent témoigner d'une authentique disparition de la peste en fin d'épizootie chez les rongeurs du foyer dont nous poursuivions l'étude (1), la certitude acquise ailleurs par d'autres auteurs, et au Kurdistan par nous-mêmes, de l'absolue pérennité de ce type de foyers nous interdisait d'admettre la possibilité d'une telle disparition. La seule hypothèse qui nous semblât possible était celle d'une persistance de l'infection, en période interépizootique, réduite à un très petit nombre de terriers dispersés, que nos prospections de 1953, trop lâches, n'avaient pas su détecter.

* * *

La mission qui, à la saison suivante, en juillet 1954, revenait au foyer pour y poursuivre la recherche, adoptait donc une méthode tout à fait différente des précédentes, au prix d'une réduction considérable de son champ d'action. Jusque-là, en effet, l'objectif des missions qui s'étaient succédées dans le foyer était de couvrir le maximum de surface avec les faibles moyens dont nous disposions : une jeep montée par le chef d'équipe avec ses aides guidant le travail des paysans. Or, ceux-ci, particulièrement en certaines saisons (labours, fenaison, moisson) se souciaient peu de se laisser guider et même de nous accorder leur temps, quelle que fût la prime proposée par animal capturé et le mieux que nous pussions en obtenir la plupart du temps était qu'ils creusassent quelques terriers en fin de journée là où les avait amenés leur travail des champs. Le principe consistait donc pour notre équipe à défoncer seule des terriers sur la plus grande surface possible pour tenter de lier entre eux les points prospectés par les paysans. Encore ces points restaient-ils fort imprécis, souvent désignés seulement par des noms de lieux-

(*) Séance du 11 décembre 1963.

©Soc. pathol. exo

dits : de nombreux paysans rapportant le soir des rongeurs à la mission sans que puisse être fixé le lieu exact où ils avaient été capturés. D'autre part, la région figurait encore pratiquement en blanc sur la carte de l'Iran, avec la mention « unsurveyed » et nous devions nous contenter de reporter nos captures sur une sorte de plan directeur, établi et complété peu à peu par nous-mêmes depuis 1952 et par conséquent fort imparfait.

La nouvelle mission au contraire, arrivait en été au moment de la fin du battage de la moisson et pouvait ainsi recruter plusieurs équipes de paysans travaillant toute la journée. Partant des abords mêmes du village en direction de l'ouest, elle commençait le défonçage de tous les terriers sur une bande de territoire de moins d'un kilomètre de largeur : le chef d'équipe avec sa Jeep circulant de l'une à l'autre des équipes de creuseurs au travail et veillant à ce que le défonçage n'épargne aucun trou ni aucune galerie. Travaillant ainsi, la mission tombait dès le troisième jour sur un *Meriones persicus* mort au fond d'un grand terrier du type permanent dans lequel étaient également capturés 3 *M. persicus* vivants. Le passage des organes broyés des quatre mérions, qui ne montraient à l'autopsie aucun signe macroscopique ni microscopique, à deux cobayes et un rat blanc, leur donnait la peste. Ce même jour étaient récoltés dans dix autres terriers 18 *M. persicus* ; cinq jours plus tard, l'un de ces mérions, provenant d'un terrier permanent situé à un peu plus d'un kilomètre du premier, mourait en observation. Aucun signe à l'autopsie, cependant le passage des organes broyés au cobaye lui donnait la peste. D'autre part, dans la zone prospectée, étendue entre-temps à 3 km² environ, le *Meriones persicus* était pratiquement seul : sur 85 mérions capturés en dix jours, un seul était un *Meriones vinogradovi*.

Aussi la mission ne poursuivait-elle pas plus avant sa recherche.

Il nous apparaissait en effet que la preuve était faite de la persistance interépizootique de l'infection. Apparemment les espèces de rongeurs hautement sensibles à la peste n'avaient pas encore repeuplé le territoire depuis septembre 1952, fin de la précédente épizootie ; l'infection s'y maintenait sur l'espèce résistante sous une forme enzootique assez rare et discrète pour que seule une prospection très poussée pût la mettre en évidence dans quelques terriers isolés.

* * *

Restait à déterminer le nombre et la répartition de ces terriers. En 1955, les recherches qui engageaient tous les moyens de notre Institut en Syrie, Turquie et Irak d'une part, en Inde d'autre part,

©Soc.pathol.
exo

nous tenaient éloignés de ce foyer, mais nous en reprenions l'étude l'année suivante. Entre-temps, nos moyens s'étaient augmentés (*) et nous pouvions mettre au travail une seconde Jeep avec une deuxième équipe ; d'autre part, nous avions enfin mis au point le modèle de pièges qui allait nous permettre d'étendre la surface du territoire de notre enquête. En effet, jusque-là, aucun piège ne nous avait donné de bons résultats : les mérions ne se laissaient pratiquement pas prendre dans les nasses en fil de fer, dites « nasses à rats », au demeurant fort encombrantes à transporter ; il ne pouvait être question d'utiliser des tapettes et autres pièges tueurs, toujours vidés de leur prise par les prédateurs de jour et de nuit : les pièges métalliques du type « boîte à trappe » résistaient à la dent des renards, mais la chaleur du soleil y tuait et putréfiait les animaux dès l'aube.

Nos nouveaux pièges étaient du type « boîte à trappe », en bois épais, complètement clos à l'exception d'une petite fenêtre en grillage d'acier à l'extrémité du piège opposée à la porte ; celle-ci tendue par un fort ressort, venait taper sur des butées de caoutchouc qui la tenaient entrouverte, assurant avec la fenêtre la ventilation et épargnant la queue des rongeurs capturés, ce qui permettait de réduire la dimension des pièges à la longueur et au volume du corps même des rongeurs. Ces pièges, extrêmement solides, peu onéreux et où la chaleur solaire aussi bien que le froid nocturne ne pénétraient que très lentement, pouvaient, à cause de leurs petites dimensions, être transportés et tendus par centaines dans le même temps sur de larges surfaces de territoire. Appâtés avec des dattes, elles-mêmes faciles à transporter et à fixer au crochet de détente, ces pièges capturaient et gardaient la plupart du temps les animaux en parfait état jusqu'à l'heure du relevage ; l'obscurité qui y régnait incitait les puces à ne pas quitter au lever du jour les rongeurs pris au piège, sur lesquels nous retrouvions, même lors des relevages les plus tardifs, pratiquement autant de puces que sur les rongeurs capturés par creusement des terriers.

La mission arrivant sur place à la fin d'avril 1956, travaillait donc par piégeage sur une large surface, mais ce piégeage était complété par le creusement partout où l'aspect des entrées de terrier ou l'échec du piégeage semblaient indiquer une disparition récente des rongeurs. Couvrant une zone de près de 10 km² en moins d'un mois, la mission y mettait en évidence la présence de la peste, mais en deux lieux seulement.

(*) Une subvention spéciale, dite « de recherches » (la première de ce type accordée dans ce pays) nous était accordée par le Gouvernement iranien et versée par l'Organisation du Plan, aux dirigeants de laquelle nous devons une vive reconnaissance.

©Soc.pathol.
exo

Au premier de ces lieux, dit Gandab, partie centrale d'un petit vallon formant une unité zoogéographique relativement isolée, étaient repérés, piégés, puis défoncés, 11 terriers de *Meriones persicus*, 10 de *M. vinogradovi* et 12 terriers divers. Des 11 terriers de *M. persicus* étaient capturés 34 mérions et 681 puces ; les organes de 17 de ces *M. persicus* sacrifiés ou morts dans les pièges ou en cours de transport ou en observation étaient broyés et inoculés à l'animal sensible dans des conditions valables, ainsi que les 681 puces en 8 lots de 20 à 255 puces. Des 10 terriers de *M. vinogradovi* étaient capturés 32 mérions et 189 puces. L'espèce étant très sensible à la peste, seuls étaient passés les animaux morts dans les pièges ou en cours de transport, les autres étant gardés en observation dans la certitude de les voir mourir rapidement s'ils étaient infectés. Les 189 puces étaient passées à l'animal sensible en 5 lots de 29 à 50 puces. Enfin, des 12 terriers isolés étaient capturés deux petits hamsters gris *Cricetulus migratorius*, deux gerboises *Allactaga elater*, un hamster doré *Mesocricetus brandti* avec ses huit petits et 1 campagnol *Microtus irani*. Tous les terriers de ce lieu-dit Gandab, d'une surface d'un demi-kilomètre carré environ (1 km. 6 de longueur sur 0 km. 3 de largeur), ayant été défoncés soigneusement, on pouvait considérer que la totalité des rongeurs de ce lieu avaient été capturés et en fait les chiffres trouvés donnaient une image de densité et de composition de la faune des rongeurs correspondant à la « normale », c'est-à-dire à celle de zones de mêmes conditions en territoire indemne de peste. L'infection était isolée de trois points seulement, soit deux terriers de *M. persicus* distants l'un de l'autre d'environ 300 m. et un terrier de *M. vinogradovi* distant des deux précédents d'environ 700 m. Le premier terrier de *M. persicus* donnait un mérion infecté seulement sur cinq mérions capturés vivants et les 70 puces récoltées sur ces mérions et dans le terrier n'étaient pas infectées. Au défoncement du second terrier était trouvé un *M. persicus* mort de peste et six mérions vivants indemnes d'infection ; les 255 puces récoltées sur ces mérions ou dans le terrier n'étaient pas infectées.Le terrier de *M. vinogradovi* donnait quatre mérions, dont l'un mourait de peste en observation le lendemain ; les trois autres mérions n'étaient pas infectés.

Le deuxième lieu dont la mission isolait la peste se trouvait au lieu-dit Gueuy Darassi. Sur les quelque 60 ha. de ce lieu existaient deux terriers de *M. persicus*, deux de *M. tristrami* et six de *M. vinogradovi* ; seul était trouvé infecté un terrier de *M. vinogradovi* ; mais dans ce terrier tous les habitants étaient morts : les dix cadavres étant rassemblés en paquet dans une des chambres du terrier, dans un état de putréfaction indiquant une peste remontant à plus de deux semaines. Le bacille était facilement isolé par passage percu-

©Soc.pathol.
exo

tané au cobaye ; aucune puce vivante n'était trouvée dans le terrier. Les neuf autres terriers fournissaient 2 *M. tristrami*, 4 *M. persicus* et 17 *M. vinogradovi* tous indemnes de peste.

Sur le reste du territoire de la mission, soit sur les quelque 9 km² où la peste n'avait pu être isolée, avaient été piégés ou défoncés 117 autres terriers où avaient été capturés 241 rongeurs (149 *M. persicus*, 54 *M. vinogradovi*, 1 *M. tristrami*, 13 *Allactaga*, 11 *Mesocricetus*, *3 Cricetulus*, 4 *Microtus* et 6 *Mus musculus*) et sur ces rongeurs plus de 4.000 puces, dont 2.142 broyées et inoculées au cobaye en 48 lots de 10 à 150 puces, les autres étant conservées pour identification ou élevage.

Les résultats de cette mission nous semblaient faire la preuve de la justesse de notre hypothèse : la peste existait bien en permanence dans ce foyer. A l'époque de notre observation elle se maintenait seulement dans quelques « taches » dispersées de la zone infectée, apparemment sans liaison entre elles, et, dans ces taches, dans quelques rares terriers. La persistance de la peste ne pouvait être assurée que dans les terriers de l'espèce résistante, Meriones persicus, *puisque dans ceux des espèces sensibles l'infection exterminait rapidement la totalité des habitants.*

***

Un mois et demi plus tard, en juillet 1956, une deuxième mission venait étendre la recherche au pourtour de la zone déjà prospectée. Utilisant les mêmes méthodes, elle couvrait une surface de 11 km² environ sur laquelle elle retrouvait la peste en trois lieux bien distincts et séparés l'un de l'autre.

Le premier de ces lieux dit Mineh Polad, d'une surface de près de 1 km², comptait 16 terriers de *M. persicus* et à l'un de ses bords trois terriers seulement de *M. vinogradovi*. La peste était isolée de deux terriers seulement ; terriers de *M. persicus* situés aux deux extrémités du peuplement et distants l'un de l'autre de près de 1 km. Dans l'un de ces terriers, un mérion seulement était pesteux sur neuf capturés (dont six passés un par un au cobaye) ; les 10 puces récoltées sur ces mérions et dans le terrier n'étaient pas infectées. Dans l'autre terrier, un mérion seulement était pesteux sur quatre passés un par un au cobaye. Des 14 autres terriers de *M. persicus* de ce lieu étaient récoltés 63 mérions, dont 49 passés un par un au cobaye, parmi lesquels figurait la totalité des mérions capturés dans les six terriers immédiatement voisins des terriers pesteux : aucun n'était infecté. Les 20 *M. vinogradovi* capturés des trois terriers du lieu étaient également indemnes.

Le second lieu, dit Kak Abbas Bani, présentait un tableau à peu

©Soc.pathol.
exo

près identique : sur un peu plus de 1 km² existaient 18 terriers de *M. persicus* et, en bordure, deux terriers de *M. vinogradovi* et deux terriers de *Microtus irani*. La peste était isolée de trois terriers de *M. persicus* aux deux extrémités et au centre du lieu : une distance de 600 m. environ existant entre chacun des terriers. Dans chaque terrier également, un seul mérion était infecté, sur 3 dans le premier terrier, 9 dans le second et 2 dans le troisième. Les terriers les plus rapprochés fournissaient 24 mérions tous négatifs et 105 puces non infectées ; les plus éloignés : 28 *M. persicus*, 3 *M. vinogradovi*, 3 *Microtus* et 110 puces également indemnes d'infection.

Le troisième lieu, dit Bann Tokmeh Dach, était une partie, d'une surface de 1 km² environ, d'un de ces « banns », plateaux calcaires à flancs abrupts, caractéristiques de cette région, dont le plat est habituellement occupé par *M. vinogradovi* et *M. tristrami* et les flancs par *M. persicus*. La densité des mérions (19 terriers) et la répartition des espèces y paraissaient normales. Cependant la peste était isolée d'un terrier de *M. persicus* en bordure du plateau et d'un terrier de *M. vinogradovi* au milieu d'un vaste peuplement de cette espèce comprenant 8 terriers. La souche de *M. persicus* était isolée par passage au cobaye du mélange des organes de trois mérions morts dans trois des pièges tendus devant les orifices de leur terrier, mérions dont un seul montrait des nodosités spléniques : le défoncement du terrier quelques jours plus tard permettait de capturer deux mérions indemnes de peste ; les 8 terriers de *M. vinogradovi* voisins fournissaient 85 *M. vinogradovi* tous indemnes de peste. La souche de *M. vinogradovi* était isolée d'un mérion capturé seul dans un terrier et mort en observation le soir même ; les 7 terriers voisins fournissaient 28 *M. vinogradovi* et 11 puces indemnes de peste. Deux terriers de *M. persicus* du rebord tout proche du plateau donnaient chacun un mérion indemne.

Sur le reste du territoire de la mission, c'est-à-dire sur les quelque 8 km² où la peste n'avait pu être isolée, avaient été défoncés ou piégés 135 autres terriers où avaient été capturés 413 rongeurs (253 *M. persicus*, 142 *M. vinogradovi*, 2 *M. tristrami*, 15 *Microtus* et 1 *Cricetulus*) et 52 puces (chiffre très bas dû surtout à la saison) passées au cobaye en 8 lots de 4 à 12 puces.

Les résultats de cette mission confirmaient certes ceux de la précédente, puisqu'ils mettaient en évidence le même aspect de dispersion et de rareté de la peste chez les rongeurs, mais ils apportaient une précision nouvelle : la persistance de l'infection sur la seule espèce résistante M. persicus, en l'absence d'espèces sensibles.

* * *

©Soc.pathol.
exo

Les deux premiers lieux de cette dernière mission, Mineh Polad et Kak Abbas Bani nous étaient en effet bien connus depuis 1952 comme des lieux « mixtes », c'est-à-dire où cohabitaient, étroitement mêlées, toutes les espèces de rongeurs : lieux comparables en tous points au lieu-dit Gandab par exemple, pivot de la précédente mission. Or, ces lieux ne montraient plus que des terriers de *M. persicus*, entre lesquels la mission signalait la présence de nombreux terriers « morts » à peine reconnaissables, trop effondrés pour être creusés et que leur situation sur les plats et dans les fonds pouvait à coup sûr permettre d'attribuer au *M. vinogradovi* ou au *M. tristrami*. Nous arrivions, sans nul doute, après une épizootie, comme semblait l'indiquer la virulence faible de quatre des souches isolées, mais sans pouvoir dire depuis quand elle était terminée. Des *M. vinogradovi* étaient là, en bordure de ces lieux, soit qu'ils représentassent un « îlot résiduel » épargné par l'épizootie, soit au contraire qu'ils formassent l'avant-garde de réoccupation, montant à la conquête du territoire à partir des régions indemnes. Non loin de là, au contraire, le troisième lieu devait être considéré comme le théâtre d'un début d'épizootie puisque, comme deux mois plus tôt à Gandab, l'infection, présente en plein milieu d'un peuplement de *M. vinogradovi*, n'y avait pas encore exterminé cette espèce hautement sensible, malgré sa pullulation et malgré la concentration de ses terriers.

L'image de l'évolution de la peste dans ce foyer nous apparaissait alors comme intermédiaire entre notre conception originale (2) et celle que nous avions cru devoir adopter après notre campagne de 1953 (1). L'épizootie vraie, au sens où l'entend plus spécialement la loïmologie, c'est-à-dire l'hécatombe rapide des rongeurs sur d'énormes surfaces, devait y être un phénomène relativement rare et essentiellement périodique dû à la sortie de la peste des « taches » où se maintenait l'enzootie. Mais pouvait-on à propos de ces taches utiliser le mot enzootie tel que le définissent les lexicographes : « Toute maladie qui règne constamment ou à certaines époques périodiques sur une ou plusieurs espèces d'animaux dans une contrée » (Littré : au mot Enzootie) ; ou encore « ... l'enzootie est une maladie qui règne habituellement en un canton sur les animaux » (Littré : au mot Epizootie) ; ou encore dans les dictionnaires récents qui précisent l'idée de limitation territoriale : « Epizootie (*) limitée aux animaux d'une seule localité. » « Maladie épizootique (**) qui frappe une ou plusieurs espèces animales dans une même région. » La dispersion dans le

(*) Et non « Épidémie » comme l'écrit fâcheusement le Larousse.

(**) Et non « Maladie épidémique » comme l'écrit P. Robert. Il est regrettable que cet auteur, qui se réclame de Littré en éditant son excellent dictionnaire sous le nom de « Nouveau Littré », n'ait pas respecté ici, comme il l'a fait le plus souvent, la parfaite définition de son illustre inspirateur.

©Soc.pathol.
exo

temps et l'espace des petites « taches permanentes » de ce foyer, évoluant chacune pour son propre compte, sans liaison entre elles dans le temps ni l'espace, présentait un phénomène bien différent de celui de la peste enzootique classique, celle de l'Inde, dont notre Institut étudiait parallèlement à l'époque le mécanisme : marée de peste se répandant en coulées, en « traînées » toujours en mouvement.

L'aspect particulier de la peste au Kurdistan était dû indiscutablement au phénomène de la persistance de l'infection dans un petit nombre de terriers de rongeurs résistants, phénomène maintenant bien démontré, nous semblait-il ; persistance sans doute assez longue pour que les espèces sensibles, repeuplant peu à peu le territoire, y deviennent assez nombreuses pour revenir au contact des terriers infectés des rongeurs résistants. Nous pensions, pour définir cette persistance en de rares terriers, créer le terme « oligozootie ».

* * *

Nous ne pouvions que nous rallier aux conceptions des auteurs soviétiques et utiliser, pour définir les phénomènes que nous observions, l'excellente terminologie créée par ces auteurs, en tentant d'apporter à sa discussion, magistralement présentée par Yu. M. Rall (5) (6), nos propres éléments. Les terriers isolés de rongeurs résistants où l'infection persistait après l'épizootie correspondaient bien exactement à la définition du « foyer élémentaire » de E. N. Pavlosky, qu'il importait de conserver par respect tant des magistrales conceptions de cet auteur que de leur absolue priorité. Le « microfoyer » était bien indiscutablement le lieu limité, décrit par les créateurs de ce terme : I. G. Ioff et ses collaborateurs (3), dans l'interprétation précise qu'en avait donnée Yu. M. Rall avec ses collaborateurs (6) : « ... En réalité, sur le territoire de chaque microfoyer existait un certain nombre de petits foyers élémentaires et les auteurs les désignaient particulièrement dans le texte et les illustrations par la mention : terriers isolés » (*).

Nous pouvions alors, sous la condition expresse que le microfoyer fût considéré comme limité à un seul peuplement d'une espèce résistante à la peste (**), concevoir le « mésofoyer » de B. K. Fenyuk (4),

(*) Les traductions de textes russes sont faites par Mme M. Chirzadi, membre de notre Institut Pasteur, que nous remercions ici tout particulièrement.

(**) Le rôle des espèces résistantes commençait, dès cette époque, d'être reconnu par les auteurs soviétiques et américains. En U. R. S. S. en particulier, la recherche de l'infection de ces espèces dans les foyers considérés jusqu'alors comme foyers purs de peste des marmottes ou des sousliks faisait l'objet de nombreuses enquêtes.

©Soc.pathol.
exo

au moins en ce qui concernait le Kurdistan, comme une région peuplée d'espèces sensibles où, en certains points, la présence de peuplements de rongeurs résistants permettait l'établissement de microfoyers. L'infection, limitée aux zones de microfoyers en temps d'oligozootie, en sortait à la faveur de la pullulation des rongeurs sensibles débordant sur ces zones et commençait sa progression de terrier à terrier en zone de rongeurs sensibles. C'était du moins ce qui se passait sous nos yeux dans ce foyer où d'immenses zones peuplées uniquement de rongeurs sensibles (tels ces « banns », propriété du seul *M. vinogradovi*), normalement bondées de rongeurs, étaient trouvées par certaines missions pratiquement vides de toute activité. Enfin, un ensemble de mésofoyers, séparés les uns des autres par des barrières naturelles (zones rocheuses, rivières, régions sans rongeurs ou à peuplements trop clairsemés), formait un « foyer » au sens le plus large, celui que nous révélait à la même époque nos recherches en Syrie, Turquie et Irak. S'il était certain que chacun des mésofoyers devait pouvoir évoluer pour son propre compte, il fallait cependant bien concevoir que, pour des régions immenses, comme celle du Kurdistan iranien où les mêmes espèces et la même composition de faune se retrouvaient à peu près partout, des conditions climatiques et biocénotiques semblables devaient aboutir en même temps, dans tous les mésofoyers, à une même pullulation des espèces sensibles, génératrice d'épizooties simultanées, créant l'impression d'une invasion en nappe de tout le foyer et donnant lieu à une « périodicité de la peste », sur laquelle insistaient tous les manuels de loïmologie. Cette périodicité, cependant, restait toute relative et les chiffres devaient être quelque peu forcés pour aboutir à une relation avec celle des taches solaires par exemple. En fait, au Kurdistan iranien, nous avions plus d'une fois observé l'entrée en action de la peste dans des mésofoyers isolés, un ou même deux ans après la fin d'une période épizootique dans l'ensemble du foyer : des orages de printemps, dévastant la flore, inondant les terriers, nous semblaient la meilleure explication du retard de la pullulation des rongeurs, donc de l'épizootie. La périodicité des grandes phases épizootiques restait cependant la règle évidente dès les premières observations de J. D. Tholozan, particulièrement marquée par l'épisode de 1913 dans lequel 12 épidémies villageoises étaient signalées en quelques mois, à des centaines de kilomètres les unes des autres, bien nette également depuis que nous tenions le foyer iranien sous observation : 1947, deux épidémies ; 1951-1952, trois épidémies (épizootie mise en évidence dans le mésofoyer éloigné d'Aghbolagh Morched) ; 1956, épizootie constatée dans le même mésofoyer.

Enfin étant admis le principe de l'extrême limitation des micro-

©Soc.pathol.
exo

foyers et celui du processus alternant que nous venions d'y mettre en évidence, nous pouvions comprendre l'objection de Yu. M. Rall (5) contre leur fixité. Sans nul doute, les uns devaient s'éteindre parce que le processus de persistance de la peste dans les terriers n'avait pu y jouer, d'autres devaient se créer. Moins fixes encore devaient être les foyers élémentaires ; même en temps d'oligozootie, la peste devait pouvoir passer d'un terrier à l'autre à la faveur des échanges, même hivernaux, sur les quelque dizaines de mètres qui séparaient les terriers. Par contre, le « mésofoyer » nous apparaissait d'une remarquable fixité puisque, dans celui d'Aghbolagh Morched, en neuf ans, nous avions retrouvé la peste neuf fois sur les onze prospections que nous étions venus y faire : 1947 (un), 1951 (deux), 1952 (trois), 1953 (deux), 1954 (un), 1956 (deux).

Au total donc, adoptant la terminologie des auteurs soviétiques, nous concluions qu'au Kurdistan le « foyer élémentaire » se limitait à un seul terrier d'une espèce résistante ; un ou plusieurs foyers élémentaires existaient dans chaque « microfoyer », limité lui-même à un seul peuplement de la même espèce résistante. Chaque peuplement d'une espèce résistante pouvait, à la fin d'une période épizootique, devenir un microfoyer ou sans doute, ne pas le devenir, au hasard des conditions épizootiques : il eût été osé d'affirmer que c'était toujours les mêmes peuplements qui maintenaient l'infection sous la forme oligozootique. Autour de ces microfoyers s'étendait le « mésofoyer », région plus ou moins vaste, limitée par des frontières naturelles et peuplée d'espèces sensibles à la peste, qui, aux périodes de surpeuplement, envahissaient les microfoyers et prenaient la peste au contact des foyers élémentaires. Un ensemble de mésofoyers constituait le « foyer » proprement dit, à l'échelle d'immenses régions.

* * *

Il était évident que pour confirmer toutes ces conceptions et tenter d'élucider le mode de conservation de la peste dans ces foyers élémentaires, le temps était venu d'une étude systématique du même mésofoyer, étude que nous allions entreprendre dès l'année suivante.

Résumé

Comme suite à leurs précédentes recherches (1, 2), les auteurs ont en 1954 et 1956 recherché l'infection par la fouille systématique de tous les terriers dans la zone même où ils en avaient reconnu la présence en 1947, 1951 et 1952. La peste a pu être retrouvée dans

©Soc.pathol.
exo

quelques rares terriers isolés de rongeurs de l'espèce résistante, *Meriones persicus*. Adoptant la terminologie des auteurs soviétiques et l'adaptant à leur conception du rôle unique des espèces résistantes dans la conservation interépizootique de la peste, les auteurs montrent que ces rares terriers infectés « foyers élémentaires » sont toujours situés dans un peuplement d'une espèce résistante qui constitue le « microfoyer » à partir duquel, en période de surpeuplement, l'infection s'étend sous la forme épizootique à toutes les espèces sur tout le territoire du « mésofoyer ». Un ensemble de « mésofoyers » séparés par des frontières naturelles, indépendants les uns des autres, constitue le « foyer », dont les dimensions peuvent s'étendre à d'immenses régions, à un pays tout entier, voire même à plusieurs pays adjacents.

SUMMARY

Resistance to plague of certain species of wild rodents.
III. Permanence of the infection.

Following their previous research (1) (2), the authors, in 1954 and 1956, have searched for the presence of plague by a systematic digging of all of the burrows on an area where it had been found in 1947, 1951 and 1952. The infection could be isolated from few sparse burrows of the resistant species, *Meriones persicus*. Borrowing the terminology created by the sovietic plague investigators and fitting it to their own statement of the sole action of the resistant rodents in the interepizootic conservation of plague, the authors indicate that these few infected burrows « elementary foci » are always situated in a colony of a resistant species ; this colony is the « microfocus » from which during the periods of overpopulation the infection spead in the epizootic form on all species over the whole territory of the « mesofocus ». The whole of several mesofoci separated from each other by natural margins constitutes the « focus », whose dimensions may cover huge areas, or a whole country, even several contiguous countries.

BIBLIOGRAPHIE

(1) BALTAZARD (M.), BAHMANYAR (M.), SEYDIAN (B.) et POURNAKI (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1102.

(2) BALTAZARD (M.), SEYDIAN (B.), MOFIDI (CH.), BAHMANYAR (M.) et POURNAKI (R.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **85**, 411.

(3) IOFF (I. G.), NAOUMOV (N. P.), FOLITAREK (S. S.) et ABRAMOV (F. I.). — Vysokogornyi prirodnyi otchag v Kirghizii. Sb. « Prirod. otchag. transm. bol. v Kazakhstané ». (Foyers naturels de haute

©Soc. pathol. exo

montagne en Kirghizie. Recueil « Foyers naturels des maladies transmissibles au Kazakhstan ». *A. N. Kaz. SSR*, 1951).

(4) Fenyuk (B. K.). — Nekotoryé printsipy protivoepidemitcheskoï borby s grizounami nositeliami infektsionnykh zabolevanii s prirodnoï otchagovostiu. Tretia ekolog. konfer. Tez. dokl. V. 3, Kiev, 1954. (Quelques principes anti-épidémiques de lutte contre les rongeurs porteurs de maladies infectieuses de focalité naturelle. Troisième conférence écologique. Thèses V3, Kiev, 1954).

(5) Rall (Yu. M.). — Lektsii po epizootologuii tchoumi (Lectures on epizootology of plague, 1958, Stavropol).

(6) Rall (Yu. M.), Kosminskyi (R. B.) et Karandina (R. S.). — Otcherk nizkogornogo khrebta Bozdag kak prirodnogo otchaga tchoumi (Azerbaïdjanskaia SSR), 1958, Stavropol (Essay on mountain-ridge Bosdag as a natural plague home (Azerbaïdjan SSR).

SUR LA RÉSISTANCE A LA PESTE DE CERTAINES ESPÈCES DE RONGEURS SAUVAGES

III. — Essai d'étude suivie d'un microfoyer.

Par M. BALTAZARD, M. CHAMSA et Y. KARIMI (*)
(Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran).

L'évolution de nos recherches (1) (2) (4) nous amenait dès 1956 à la conviction de la nécessité d'une étude systématique de la zone d'Aghbolagh Morched, « mésofoyer » caractéristique, tel que nous venions de la définir d'après la terminologie des auteurs soviétiques. Mais les moyens que nous pouvions mettre en œuvre à l'époque ne nous permettaient pas une telle étude : le mieux que nous pussions espérer faire était d'entreprendre l'étude suivie d'un microfoyer pour tenter d'y observer le déroulement des processus dont nos recherches venaient de nous suggérer la probabilité.

Mais les méthodes à employer pour une telle étude suivie étaient difficiles à choisir ; à vrai dire même elles n'existaient pas. Jusque-là, en effet, les techniques que nous utilisions étaient sensiblement les mêmes que celles qu'employaient tous les chercheurs dans le monde : piégeage ou défoncement massifs ; capture du plus grand nombre possible de rongeurs et de leurs puces ; sacrifice de tous ces rongeurs pour passage de leurs organes broyés à l'animal sensible par lots (pooling) ou mieux individuellement ; passage des puces broyées par lots. Elles correspondaient à une destruction des rongeurs et à une perturbation des conditions dans la zone étudiée qui en interdisaient pour longtemps toute nouvelle observation. Nous venions nous-mêmes (2) de faire la preuve que seuls le défoncement systématique

(*) Séance du 11 décembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

de tous les terriers d'une zone, puis le passage un par un de tous les animaux de ces terriers sans exception pouvaient permettre de détecter l'infection en phase oligozootique, sans risque de manquer le seul rongeur pesteux du seul terrier infecté qui pouvait exister dans un vaste peuplement d'une espèce résistante. Dans ce mésofoyer d'Aghbolagh Morched, de nombreux peuplements de l'espèce résistante, *Meriones persicus*, quoique gravement décimés, survivaient à l'épizootie qui se terminait sous nos yeux en 1956. Chacun d'eux pouvait être un microfoyer, comme ceux que nous venions de mettre en évidence, abritant un ou plusieurs foyers élémentaires ; mais nous ne pouvions les détecter sans les détruire du même coup.

Tenter de faire la preuve de la survivance de la peste dans ces terriers par simple passage à l'animal sensible du broyat des puces capturées sur les rongeurs piégés, puis relâchés, semblait bien aléatoire : depuis le début de notre travail nous savions qu'il était vain de rechercher l'infection chez les puces en dehors du temps d'épizootie ; dans les deux microfoyers que nous venions d'étudier en temps d'oligozootie, la peste n'avait pu être isolée des puces mêmes récoltées sur les mérions infectés ou dans leurs terriers. De même, la capture par piégeage d'un très petit nombre de rongeurs et le passage de leurs organes à l'animal sensible, s'avérait comme nous l'avons dit. illusoire.

Nous décidions de jouer notre chance à l'aveugle et d'entreprendre l'étude d'un peuplement de *Meriones persicus*, que nous avions toutes les raisons de considérer comme microfoyer permanent, sans tenter d'y faire au préalable la preuve de la présence de l'infection. Nous choisissions le flanc nord de l'immense « bann » qui domine Aghbolagh Morched, où nous avions reconnu, pour la première fois dans la nature, la présence de l'infection chez *Meriones persicus*, lors de l'épidémie qui sévissait dans ce village en 1947. Nous l'y avions retrouvée quand nous y étions revenus en 1951, puis en 1952 ; c'est en défonçant systématiquement ce même flanc de bann que nous y avions montré en 1954 la présence et la rareté de la peste ; enfin nous venions d'y retrouver l'infection en 1956. Ce flanc de bann avait en outre, à nos yeux, l'intérêt d'être en contact étroit : à son pied avec une vaste zone en pente douce entièrement cultivée, où pullulaient en période favorable les espèces sensibles, *M. vinogradovi* et *M. tristrami* ; à son sommet avec le plat du bann où s'étendaient au loin les peuplements de *M. vinogradovi*. Nous projetions de « cerner » ce microfoyer en étudiant ses abords dans un rayon assez large pour pouvoir repérer et suivre dans le temps la poussée des espèces sensibles sur le microfoyer et assister, le moment venu, à la « sortie » de peste que nous en attendions.

***

©Soc.pathol.
exo

La première mission, en septembre 1957, après avoir établi par ses propres moyens, un plan directeur, carte approximative de cette petite région, commençait d'y repérer tous les terriers existants au pied du flanc du bann, dans la zone en pente douce cultivée (plus accessible pour nous que le haut du bann et, pensions-nous, peuplé d'espèces plus variées) jusqu'au contact du flanc du bann lui-même, propriété exclusive du *M. persicus*. Sur chaque terrier était placé une borne, gros bloc de pierre assez lourd pour ne pas pouvoir être déplacé par les enfants ou les bergers, numéroté avec une peinture indélébile à sa face inférieure cachée des intempéries. Le piégeage de tous les animaux des terriers ainsi repérés était poursuivi pendant un mois et tous les rongeurs capturés étaient marqués par un jeu de combinaisons de doigts coupés aux pattes postérieures et antérieures et de fentes aux oreilles permettant l'identification, par les missions qui devaient ultérieurement poursuivre le travail, de chaque animal, de son terrier et de son âge. Les mérions capturés étaient d'abord épucés et leurs puces, malgré le peu que nous en attendions, passées par lots à l'animal sensible ; puis ils étaient marqués et soit relâchés immédiatement, soit gardés en observation : méthode adoptée spécialement pour les mérions des espèces sensibles qui, s'ils sont infectés, meurent rapidement en captivité et pour les mérions qui, repris au piège plusieurs fois de suite, paraissaient manifester quelque fatigue ; tous ces mérions en observation étaient par la suite relâchés devant leur terrier. Enfin, quelques mérions trouvés morts dans les pièges, ou sacrifiés parce que blessés ou trop fatigués, étaient passés un par un à l'animal sensible.

La mission repérait et étudiait au total 21 terriers ou groupes de terriers et capturait 175 mérions, 20 campagnols, 8 hamsters et 16 petits hamsters. Des 175 mérions, 136 étaient des *M. persicus*, alors que nous nous étions efforcés de limiter le piégeage aux seuls abords du peuplement, microfoyer supposé ; tout se passait comme si l'espèce, seule survivante à l'épizootie, avait provisoirement agrandi son territoire aux dépens de celui des espèces sensibles disparues. Celles-ci commençaient cependant à repeupler puisque 29 *M. vinogradovi* et 10 *M. tristrami* avaient été piégés, et leur poussée sur le *M. persicus* débordant de son flanc de bann se traduisait déjà par l'existence en trois points différents de groupes « mixtes » de terriers où les pièges posés devant des trous en apparence semblables prenaient, soit des *M. persicus*, soit des *M. vinogradovi* ; *Mesocricetus*, *Cricetulus* et *Microtus* étaient également piégés mêlés aux mérions. Des 219 animaux piégés, 13 *Microtus* et 5 *Cricetulus* étaient sacrifiés pour passage à l'animal sensible ; 57 *Meriones persicus*, 5 *M. vinogradovi* et 1 *M. tristrami*, blessés ou morts dans les pièges ou en observation étaient également passés, ainsi que 317 puces en 6 lots :

©Soc.pathol.
exo

tous ces passages demeuraient négatifs. A la fin de la mission, 105 mérions avaient été marqués et relâchés pour l'observation de l'année suivante : soit 75 *M. persicus*, 21 *M. vinogradovi* et 9 *M. tristrami*.

Au total, cette mission confirmait nos conceptions. En période post-épizootique, la peste devait rester confinée dans quelques terriers du microfoyer, pendant que se poursuivait alentour le repeuplement des espèces sensibles. En bordure du microfoyer, en de nombreux points, le piégeage montrait l'intrication des espèces.

***

Un an plus tard, à peu près à la même époque de l'année, choisie comme étant celles où les mouvements des jeunes de printemps et le creusement des nouveaux terriers sont pratiquement achevés, une mission (*) revenait en juillet-août travailler sur le territoire étudié l'année précédente. Les paysans avaient respecté les bornes, par rapport auxquelles pouvaient être établis les déplacements ou augmentations de surface ou disparitions des anciens terriers et l'établissement et l'extension des nouveaux terriers. D'emblée la pullulation des rongeurs apparaissait telle au niveau des bornes et entre les bornes qu'étant donné les moyens dont nous disposions, nous devions réduire considérablement la zone d'observation des nouveaux peuplements.

Mais l'observation des bornes de l'année précédente à elle seule était significative. Sept terriers ou groupes de terriers avaient bien été détruits par le labourage ou plus exactement, semblait-il, simplement déplacés : les rongeurs ayant aussitôt recreusé à proximité immédiate. Par contre, quatorze terriers ou groupes de terriers étaient demeurés en place, le plus souvent très agrandis, mais parfaitement identifiables : dans cinq d'entre eux étaient piégés 7 mérions marqués de ces mêmes terriers l'année précédente. Cependant des quatorze terriers ou groupes de terriers en activité, sept c'est-à-dire la moitié, qui étaient occupés l'année précédente par le seul *M. persicus*, étaient trouvés ou vides ou réoccupés par *M. vinogradovi*. Au total, l'ensemble des terriers ou groupes de terriers qui avait donné en 1957, 139 *M. persicus*, 29 *M. vinogradovi* et 10 *M. tristrami*, donnait en 1958, 19 *M. persicus*, 56 *M. vinogradovi* et 8 *M. tristrami*. La même inversion des chiffres due à la poussée des espèces sensibles refoulant le

(*) Y. Golvan, venu à notre Institut pour s'initier à l'écologie des rongeurs et à son influence sur l'épizoologie de la peste, participait à cette mission et à la suivante et nous tenons à le remercier de l'aide qu'il nous a apportée.

©Soc.pathol.
exo

M. persicus vers son flanc de bann s'observait au total général des captures et marquages de la mission : 63 *M. persicus*, 68 *M. vinogradovi*, 13 *M. tristrami*. Les trois groupes « mixtes » de l'année précédente (M. *persicus-M. vinogradovi*) n'étaient plus occupés que par le seul *M. vinogradovi* ; dans les nouveaux terriers ou groupes de terriers, aucun n'était mixte. Enfin, la poussée d'autres espèces sur la surface étudiée s'affirmait également : 76 *Microtus* contre 13 l'année précédente ; les autres espèces *Mesocricetus* et *Cricetulus* restant sporadiques et rares. Au flanc du bann, le peuplement de *M. persicus* auquel nous avions décidé de ne pas toucher, se multipliait lui aussi rapidement, montrant de nombreux nouveaux terriers.

Des 245 animaux piégés, 71 *Microtus*, 5 *Mesocricetus* et 2 *Cricetulus* étaient sacrifiés pour passage à l'animal sensible ; 11 *M. persicus*, 3 *M. vinogradovi* et 1 *M. tristrami* blessés ou morts dans les pièges étaient également passés, ainsi que 429 puces en 11 lots : tous ces passages demeuraient négatifs. A la fin de la mission, 136 mérions avaient été marqués et relâchés pour l'année suivante (dont 7 déjà marqués l'année précédente) : 54 *M. persicus*, 70 *M. vinogradovi* et 12 *M. tristrami*.

Au total, cette mission montrait clairement la poussée des espèces sensibles repeuplant rapidement leur propre territoire, et en refoulant l'espèce résistante M. persicus *qui, sans doute, ne l'avait occupé qu'à titre provisoire lorsqu'elle l'avait trouvé vidé par l'épizootie. La preuve était faite, au moins en ce qui concernait* M. vinogradovi, *de la lenteur de ce repeuplement de proche en proche, par la capture aux mêmes lieux d'animaux marqués l'année précédente. L'avance territoriale des espèces sensibles montrait qu'elles arrivaient à cette époque au contact du peuplement proprement dit, permanent, de l'espèce résistante* M. persicus, *microfoyer supposé.*

* * *

La mission suivante gagnait Aghbolagh Morched un an plus tard, à la mi-août 1959. Elle emportait un nombre considérable de pièges et surtout l'instrument de travail qui nous avait toujours manqué, mais que nous venions enfin d'obtenir : d'immenses agrandissements des clichés établis par le Service du relevé phototopographique aérien de l'Armée, agrandissements à l'échelle d'environ 1/10.000, donnant une image extrêmement claire de cette région au relief très coupé et permettant d'y situer les terriers avec une précision parfaite.

Le travail reprenait comme les deux années précédentes, basé sur les 35 bornes existantes : la pullulation des rongeurs semblait à son maximum. Cette fois, dès le deuxième jour du piégeage un des mérions

©Soc.pathol.
exo

capturés et gardés en observation mourait après 24 heures avec un tableau de peste aiguë, puis un deuxième mérion mourait de la même manière et dès ce moment nous commencions le passage systématique de tous les animaux capturés et de toutes les puces récoltées. La peste était partout, sur toutes les espèces de rongeurs et les sondages effectués au flanc du bann au cœur du peuplement des *M. persicus*, microfoyer supposé, montraient que l'infection était également en pleine activité dans ce peuplement. Les chiffres se superposaient à ceux que nous avions obtenus sur ce même territoire à la même saison, neuf ans plus tôt, en 1951 : très fort pourcentage d'infection chez les espèces sensibles, *M. vinogradovi* et *M. tristrami*, pourcentage faible chez les espèces résistantes *M. persicus* et *Microtus irani*. Cette dernière espèce, à laquelle nous n'avions jusqu'alors attaché qu'une attention restreinte, à cause de sa faible importance numérique et du petit nombre de puces qu'elle portait, ne nous apparaissait plus devoir être négligée puisque, au moins cette année-là, elle représentait près du cinquième du total des rongeurs capturés et d'autre part s'installait manifestement dans les terriers vidés par l'épizootie. En moins de dix jours, vingt-quatre souches de peste étaient isolées et nous décidions d'étendre rapidement le territoire de notre enquête à deux autres petites régions que nous avions également toutes raisons d'après nos enquêtes antérieures, de considérer comme microfoyers probables. Dans ces deux petites régions, distantes de quelque 5 km. de celle que nous venions d'étudier, le tableau était exactement le même : peste sur toutes les espèces.

Nous organisions alors le piégeage sur tout l'ensemble de la zone entre les trois microfoyers, peuplée quasi uniquement d'espèces sensibles : la peste était déjà là, en de nombreux points. La phase épizootique générale était commencée, dont l'extension ne serait arrêtée que par l'arrivée des grands froids, ralentissant ou même arrêtant les mouvements de terrier à terrier et obligeant d'ailleurs la mission à mettre fin à son travail le 25 novembre 1959 après trois mois et demi d'observation pratiquement continue.

* * *

En dehors de ces résultats épizoogéographiques, cette mission avait pu faire un certain nombre d'observations capitales en ce qui concernait l'évolution de l'infection au niveau de chaque terrier ou peuplement et les mouvements des rongeurs à la faveur de cette évolution. Si, en effet, les méthodes que nous utilisions s'étaient montrées insuffisantes en temps d'oligozootie, elles donnaient au contraire en temps d'épizootie d'excellents résultats avec le grand avantage d'exercer sur les rongeurs, leurs mouvements et ceux de l'infection,

©Soc.pathol.
exo

une pression pratiquement nulle. La proportion des animaux prélevés pour passage était en effet si faible par rapport à celle des animaux relâchés après simple prélèvement de leurs puces (*) qu'elle ne pouvait fausser le mécanisme de l'évolution de l'infection dans les terriers et les peuplements.

Si l'examen des chiffres bruts de la mission faisaient apparaître une proportion de près d'un tiers d'animaux sacrifiés sur le total des piégeages (424 sur 1.359), c'était parce qu'en dehors des trois microfoyers, nous passions la quasi-totalité des rongeurs capturés. Par contre dans les microfoyers et plus particulièrement dans le premier, sous observation depuis trois ans, cette proportion descendait au dixième. Les taux d'infection, malgré le petit nombre d'animaux passés, étaient cependant éloquents : 7 souches seulement isolées de 222 *M. persicus*, espèce résistante, contre 19 souches isolées de 73 *M. vinogradovi* et 86 *M. tristrami*, espèces sensibles. Les 901 lots de 3 à 78 puces, représentant 15.933 puces capturées sur 1.305 animaux donnaient des résultats plus clairs encore : 16 lots positifs seulement sur 494 lots récoltés sur *M. persicus* ou dans leurs terriers contre 52 lots positifs sur 282 lots récoltés sur *M. vinogradovi* et *M. tristrami* ou dans leurs terriers ou sur des *Microtus* ou *Cricetulus* occupant ces terriers après l'extermination des mérions par la peste.

***

Dans certains cas enfin, nous arrivions à réduire notre pression au strict minimum, par exemple pour l'étude de la vitesse de progression et de la durée d'évolution de la peste dans un peuplement, en n'y pratiquant que des piégeages périodiques pour récolte de puces sans prélèvement d'aucun animal. La mission étudiait ainsi trois peuplements sur lesquels pouvaient être obtenues des observations parfaitement claires.

La première observation était celle d'un peuplement dense de l'espèce sensible *M. vinogradovi* au lieu-dit Kuleh Takhteh, comprenant une dizaine de terriers très rapprochés les uns des autres et que leurs pistes de circulation reliaient visiblement. Les déblais et pistes montraient que ce peuplement était en pleine activité : un piégeage massif à 280 pièges capturait en trois jours 29 mérions, relâchés aussitôt après prélèvement de 412 puces qui, inoculées en 17 lots à l'animal sensible, faisaient la preuve que le peuplement était indemne de peste. Dix-huit jours plus tard, le peuplement était à nouveau piégé : sur les 11 mérions capturés le premier jour, un était mort dans le

(*) Nous avons décrit par ailleurs nos techniques de prélèvement et de manipulation de ces puces (3).

©Soc.pathol.
exo

piège et se montrait infecté, ce piège étant l'un de ceux de l'extrémité ouest de la longue bande de direction ouest-est occupée par le peuplement : le lot des 32 puces récoltées sur les 10 autres mérions, aussitôt relâchés, donnait la peste au cobaye. Le lendemain, un piégeage massif était fait à l'extrémité est du peuplement ; 10 mérions étaient capturés, aussitôt relâchés après capture de 64 puces qui ne donnaient pas la peste au cobaye. Le peuplement était ensuite surveillé par piégeages périodiques : la peste, détectée par le broyage des puces ou le passage de mérions morts dans les pièges, atteignait le centre du peuplement après huit jours et l'extrémité est après quinze jours, ayant ainsi mis une vingtaine de jours à envahir l'ensemble du peuplement sur une longueur de 700 m. environ. Après la « mort » apparemment définitive de ce peuplement, décelée par un piégeage négatif de trois jours, une série d'essais était faite pour récupérer les puces de terriers : des mérions neufs, apportés de nos élevages de Téhéran exempts de puces, étaient lâchés dans quelques orifices de terriers, attachés par la patte ou mieux par la ceinture à un fil de nylon se dévidant dans la main de l'opérateur (*). Un premier essai ainsi fait un mois et demi après l'entrée de la peste dans le peuplement, soit une vingtaine de jours après la mort supposée du dernier de ses occupants, fournissait quatre lots de puces de quatre terriers différents, de 11, 9, 14 et 12 puces, dont un seul donnait la peste par inoculation au cobaye. Trois semaines plus tard, soit un mois et demi environ après la mort du peuplement, un nouvel essai permettait de récolter un grand nombre de puces, mais dont la plupart étaient des puces nouvelles écloses, reconnaissables à leur couleur jaune clair : le lot récolté donnait cependant encore la peste au cobaye. Tous les essais ultérieurs après deux mois demeurant négatifs, le peuplement était défoncé dans sa quasi-totalité : les terriers ne montraient plus aucun animal vivant ni aucune puce, sauf l'un d'entre eux, réhabité par deux *Cricetulus* ; cependant les 14 puces ainsi retrouvées n'infectaient pas le cobaye, pas plus que les organes des 2 *Cricetulus*.

La deuxième observation, à peu près du même type, portait sur un peuplement de *M. vinogradovi* où la progression lente de terrier à terrier pouvait être également mise en évidence, ainsi que l'extermination à cent pour cent des mérions.

La troisième observation portait, elle, sur un peuplement de l'espèce résistante *M. persicus* au flanc du bann qui avait centré nos

(*) La plupart des puces des terriers vidés de leurs occupants se trouvant toujours dans les 50 premiers centimètres, il est inutile de laisser le mérion pénétrer plus avant : ainsi peut-il être retiré de la galerie par une traction douce et continue pour être aussitôt épucé puis introduit successivement dans tous les orifices d'un même terrier.

©Soc.pathol.
exo

recherches des deux années précédentes et groupait douze terriers rapprochés, au lieu-dit Gheytar Mourzouk, à proximité immédiate (mais non au contact) du peuplement de *M. vinogradovi* de Kuleh Takhteh étudié plus haut. Un piégeage massif, poursuivi pendant sept jours avec 298 pièges capturait au total 37 mérions sur lesquels étaient récoltées 512 puces, inoculées en 24 lots à l'animal sensible : un seul de ces lots était infecté. D'autre part, des 37 mérions piégés, 6 blessés ou morts dans les pièges étaient passés au cobaye (les 31 autres étant aussitôt marqués et relâchés) : de ces 6 mérions un seul était infecté. Aucun piégeage n'était plus effectué dans ce peuplement pendant un mois après lequel un piégeage de six jours, à 285 pièges capturait 35 mérions, dont 31 marqués lors du précédent piégeage, sur lesquels étaient récoltées 610 puces, inoculées en 21 lots à l'animal sensible : aucun de ces lots n'était infecté. 17 de ces 33 mérions, blessés ou morts dans les pièges ou volontairement sacrifiés, étaient passés au cobaye : pas de peste. Cette observation, opposée à celles faites sur deux peuplements de *M. vinogradovi*, montrait clairement la résistance à l'infection des *M. persicus*, mais aussi la rapide disparition apparente de la peste de ce peuplement (aussi rapide que dans les peuplements des espèces sensibles vidées par l'épizootie) en dépit de la survivance de nombreux *M. persicus* et de leurs puces.

Au total, cette mission avait pu étudier le début d'une phase épizootique et déterminer son mode d'extension, la vitesse de progression de l'infection dans les peuplements des rongeurs, l'extermination à 100 % des peuplements de rongeurs sensibles touchés par l'infection, la disparition rapide des puces des terriers vidés par la peste de leur occupants et déjà, dès le début de l'épizootie, la réoccupation de nombreux terriers « morts » par les espèces résistantes. Tout, d'autre part, semblait montrer que l'épizootie était bien partie du microfoyer que nous avions tenté de circonscrire, mais aussi, en même temps, d'autres microfoyers plus ou moins éloignés.

* * *

Cet essai d'étude suivie pendant trois ans d'un microfoyer reconnu par nous depuis dix ans, nous confirmait bien dans nos conceptions d'une permanence de la peste dans ce microfoyer et de l'extension périodique de l'infection en territoire d'espèces sensibles. Mais nous en mesurions l'insuffisance et commencions de préparer pour l'année suivante l'étude que nous projetions depuis trois ans, du « mésofoyer » d'Aghbolagh Morched, étude systématique, d'une épizootie à l'épizootie suivante.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

Comme suite à leurs précédentes recherches (1) (2) (4) les auteurs ont entrepris l'étude suivie pendant trois ans, en 1957, 1958 et 1959, d'un microfoyer de peste sauvage. Le microfoyer a été « cerné » par des méthodes aussi délicates que possible dans le but de n'exercer qu'une pression négligeable sur l'évolution des peuplements de rongeurs : piégeage « au vif », récolte des puces sur les animaux aussitôt relâchés après marquage, passage à l'animal sensible de ces puces et des rares rongeurs blessés ou morts dans les pièges. L'invasion lente du microfoyer par les espèces sensibles a pu être suivie jusqu'au moment où l'infection s'est manifestée chez ces espèces, apparemment sortie des foyers élémentaires présumés permanents de ce microfoyer.

Summary

Resistance to plague of certain species of wild rodents.
IV. Attempt to the continued study of a microfocus.

Following their previous research (1) (2) (4) the authors have undertaken the continuous study, during three years (1957, 1958, 1959) of a microfocus of wild rodent plague. The microfocus has been « besieged » with very delicate methods with the view to exert the slightest pressure on the rodent populations: livetrapping, collection of fleas from the animals, which were at once released after having been marked, inoculation to laboratory animals of the grinded fleas and of the organs of the few rodents pinched or dead in the traps. The invasion of the microfocus by the sensitive species could be observed until the infection, seemingly issued of the presumed permanent elementary foci, appeared on these species.

Bibliographie

(1) Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Pournaki (R.) et Seydian (B.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**.

(2) Baltazard (M.), Chamsa (M.), Mostachfi (P.) et Pournaki (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1108.

(3) Baltazard (M.) et Eftekhari (M.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **16**, 436.

(4) Baltazard (M.), Seydian (B.), Mofidi (Ch.), Bahmanyar (M.) et Pournaki (R.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **85**, 411.

©Soc.pathol.
exo

ÉTUDE SYSTÉMATIQUE D'UN « MÉSOFOYER » DE PESTE SAUVAGE AU KURDISTAN IRANIEN

I. — Introduction.

Par M. BALTAZARD (*)
(Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran).

Nos précédentes recherches (2) (3) (5) nous avaient montré dès 1956 la nécessité d'une étude systématique du mésofoyer d'Aghbolagh Morched, reconnu par nous en 1947 et où nous avions fixé nos activités depuis cinq ans. Nos moyens, trop faibles, nous obligeaient cependant encore durant trois ans à nous contenter de l'observation d'un seul microfoyer (4), mais le repérage, grâce à cette observation, de l'éclosion d'une épizootie en 1959 et l'intérêt qu'elle suscitait, allaient nous permettre d'obtenir et de mettre en œuvre le personnel et le matériel nécessaire (**).

Notre projet était de faire l'étude systématique, d'une épizootie à la suivante, non de la totalité du mésofoyer, mais d'une de ses parties, ensemble cohérent de peuplements d'espèces sensibles et résistantes, repérés depuis cinq ans au cours des prospections zoologiques que nous avions organisées sur toute la surface présumée du mésofoyer (1) (15). Nous comprenions déjà, en effet, que la notion de limitation précise que nous avions soutenue en 1953 (8), si elle restait sans doute valable à l'échelle du microfoyer ou du groupe de microfoyers, n'était pas défendable en ce qui concernait le mésofoyer, ensemble de proportions trop vastes pour pouvoir être délimité. La partie du mésofoyer que nous allions étudier et dont nous parlerons dans ce travail sous le nom de « zone surveillée », bien qu'elle fût assez arbitrairement délimitée, surtout d'après les limites des agrandissements photographiques, formait comme nous l'avons dit, un tout cohérent. Bordée au sud par le « bann » pivot de nos recherches passées, immense plateau calcaire à flancs abrupts dominant la région, elle empiétait sur le plat de ce bann d'un à

(*) Séance du 11 décembre 1963.

(**) Nos remerciements vont d'une part au Gouvernement iranien dont la subvention a permis l'affectation à ce programme de cinq Jeeps, d'un camion et d'un important matériel ainsi que l'engagement des frais de « missions » considérablement augmentés en personnel et en durée ; d'autre part, au Gouvernement français, dont le Service de Coopération technique de la Direction générale des Affaires culturelles et techniques a pris en charge les frais de voyage et de séjour des travailleurs français appelés à participer à cette étude.

©Soc.pathol.
exo

deux kilomètres, de façon à couvrir la zone de contact des *Meriones vinogradovi* occupant ce plat et des *M. persicus* occupant le versant nord du même bann. A l'ouest et au nord-ouest elle venait buter sur une zone de collines, entièrement occupée par *M. persicus* et au pied de laquelle s'arrêtaient les espèces sensibles *M. vinogradovi* et *M. tristrami*. A l'est et au nord-est, elle était limitée par des terres salées ou des reliefs gréseux, les unes occupées par *M. libycus*, les autres par *M. persicus*, et où les espèces sensibles ne pénétraient guère. Tout en sachant bien que le mésofoyer se continuait en de nombreux points au-delà de ces limites, nous avions cependant ainsi affaire à une zone homogène, ceinturée de populations d'espèces résistantes, enfermant d'énormes populations de rongeurs des espèces sensibles.

* * *

En avril 1960, nous étions prêts à entrer en action. M. Chamsa et Y. Karimi, avec leurs équipes de piégeurs, de prospecteurs de terriers et de travailleurs de laboratoire (*), étaient plus spécialement chargés de la détection et de l'étude de la peste chez les rongeurs et leurs puces. J. Rioux, écologiste de la Faculté de Médecine de Montpellier, déjà connu par d'excellents travaux, devait s'occuper de l'étude du milieu et de son influence sur la répartition et les mouvements des rongeurs, guidé sur le terrain par Y. Golvan, de la Faculté de Médecine de Paris, que nous formions dans ce but depuis deux ans. J. M. Klein, entomologiste de l'Office de la Recherche scientifique Outre-Mer, était chargé de l'étude des puces au point de vue systématique et écologique. Les équipes devaient combiner étroitement leurs recherches, en se renseignant mutuellement sur les populations de rongeurs, de puces, les mouvements de la peste etc., pour tenter de définir l'interaction de tous les facteurs étudiés.

La mission gagnait Aghbolagh Morched, dès que la saison le permettait, le 15 avril 1960. Elle allait y retrouver l'épizootie en pleine activité et pourrait observer son extension et son action sur les populations de rongeurs sur tout l'ensemble de la zone surveillée. Les équipes d'étude de la peste utilisaient les mêmes méthodes que l'année précédente : piégeage des rongeurs relâchés après épuçage et passage à l'animal sensible de leurs seules puces pour diminuer à l'extrême la pression exercée sur les populations de rongeurs.

(*) MM. Abbas Babrzadeh, Feyzollah Salarkia, Hamed Salarkia, Mohammad Hanifi, Salman Mesbah, Moussa Hakimi, Hossein Galitchi, Wahab Hazrati, Hadji Kheirollah Zadeh, Chokrollah Hosseini, Hechmat Bahrami, Ali Shah et Nard Ali ont apporté et continuent d'apporter à ce travail un courage et une conscience au-dessus de tous éloges.

©Soc.pathol.
exo

Le travail purement écologique : pédologie, herborisation, climatologie, pratiques culturales et leur influence sur la répartition des espèces de rongeurs, était terminé après deux mois et demi et J. Rioux et Y. Golvan quittaient la mission pour une prospection comparative des autres sites pesteux connus du Kurdistan. Le travail loïmologique continuait jusqu'à l'hiver et la mission pouvait observer l'extinction de l'épizootie dans la zone surveillée, selon un processus exactement superposable à celui observé huit ans auparavant (8) caractérisé par l'isolement de souches de pathogénicité faible pendant les quatre derniers mois de l'épizootie, non seulement des rongeurs mais de leurs puces.

Les résultats de cette mission ont été publiés par Y. Golvan et J. Rioux sous le titre : *Écologie des mérions du Kurdistan iranien* (10) (*) et font également l'objet de celle de nos notes paraissant sous le même titre que cette introduction avec le sous-titre : « II. Fin d'une période épizootique » (4).

* * *

Pendant l'hiver 1960-1961, nous étudiions à Téhéran les souches de pathogénicité faible isolées en fin d'épizootie, en comparaison avec la seule souche qui nous restait de celles de même type que nous avions isolées à la même saison, dans les mêmes conditions et sur le même territoire en 1952 (8).

Ces souches, aussi bien celles de 1952 que celles de 1960, montraient, non une perte de virulence, car elles se développaient aussi bien chez le vertébré que chez l'invertébré, mais une chute de pathogénicité qui modifiait totalement les taux de mortalité chez les mérions et les animaux de laboratoire. Deux de ces souches : PKR 101 (1952) et PKR 159 (1960) étaient étudiées par M. Eftekhari aux U. S. A. au Walter Reed Army Institute of Research de Washington en collaboration avec D. C. Cavanaugh et par M. Bahmanyar à la George Williams Hooper Foundation de San Francisco en collaboration avec K. F. Meyer et T. H. Chen. Ces études confirmaient la faiblesse du pouvoir pathogène de ces souches opposée à la conser-

(*) Ce travail, rédigé avant la fin de la période d'observation fixée, a été publié sans que nous en ayons eu connaissance bien qu'il portât le sous-titre : « Enquête de l'Institut Pasteur de l'Iran » et qu'il nous mît constamment en cause. Nous n'avons donc pu en empêcher la parution et ne pouvons que le déplorer. En effet, si la partie concernant flore, pédologie, climatologie, pratiques culturales et leur influence sur les populations de mérions est un travail fort bien fait et complet, la partie concernant écologie-peste, fruit d'une observation trop courte, est indéfendable ; les auteurs s'en expliquent eux-mêmes dans une note à la fin de ce fascicule.

©Soc.pathol.
exo

vation d'une virulence, d'une toxicité intactes et d'un équipement antigénique complet (présence en particulier des antigènes V et W). Le seul facteur manquant apparemment à ces souches était le facteur P (pouvoir de métabolisation de l'hémine), ce que confirmait au Microbiological Research Establishment de Porton, T. W. Burrows, découvreur avec S. Jackson de ce facteur. Comme l'avaient montré Jackson et Burrows (12), l'adjonction à ces souches de sulfate de fer au moment de l'inoculation en restaurait le pouvoir pathogène pour les animaux, mais nous pouvions constater que cette modification n'était pas transmissible, les souches isolées des animaux morts se comportant comme les souches d'origine.

Ces souches isolées de mérions dans la nature étaient donc, à l'origine, sans aucun passage ni artifice de laboratoire, semblables aux souches connues comme virulentes, toxiques et apathogènes dont le type était la souche E. V. obtenue par G. Girard (*) par artifices de repiquage et de culture. Les expériences, que nous accumulions avant le départ de la première mission 1961, nous montraient un taux d'infection chez les mérions aussi élevé que celui produit par les souches les plus pathogènes, mais avec un pourcentage de formes « latentes » non mortelles et de guérisons extraordinairement élevé. Nous utilisions une modification de notre technique de splénectomie, qui nous permettait de répéter les prélèvements sur le vif (splénotomie) et grâce à laquelle nous pouvions, sans que ces splénotomies aient aucune influence sur le cours de l'infection et en particulier sur le taux de mortalité, suivre de bout en bout chez chaque animal l'évolution de ce type bien particulier de peste. D'autre part, l'évolution de ces souches chez la puce *Xenopsylla conformis*, identique également à celle des souches les plus pathogènes, nous donnait à penser que la prochaine mission devrait porter au maximum son effort sur la recherche de ce type de souches (expérimentalement difficiles à isoler des rongeurs) chez les puces des terriers que nous considérions comme le grand facteur de conservation de l'infection.

***

Dès le retour de la belle saison, en avril 1961, nos équipes étaient de nouveau à pied d'œuvre. J. M. Klein continuait son étude des puces des terriers ; Y. Karimi menait parallèlement l'étude du repeuplement du territoire par les rongeurs et la recherche de la peste chez les puces. De bonnes méthodes de culture du broyat

(*) Le lecteur consultera avec fruit l'excellente et complète revue récemment donnée par G. Girard dans *Biologie médicale*, 1963, 52, n° 6, p. 631-731 : « L'immunité dans l'infection pesteuse ».

©Soc.pathol.
exo

de ces puces sur plaques de gélose peptonée ayant été entre-temps mises au point, la mission, dont le thème était la recherche de souches de pathogénicité basse, supposées non détectables par l'inoculation aux animaux de laboratoire, se contentait de la culture systématique, étroitement suivie par essai de l'action du bactériophage sur toutes les colonies suspectes apparaissant sur les plaques. Ainsi étaient à nouveau utilisées les mêmes méthodes de piégeage ne troublant point les mouvements de repopulation des rongeurs. Cependant, cette mission, en un mois et demi de travail, n'isolait aucune souche de peste, pathogène ou non.

Une deuxième mission lui succédait en fin de saison. Devant les résultats négatifs de la précédente, et aussi parce que nous avions compris qu'aucune pression, si forte que nous pussions l'exercer, ne pouvait influer sur la rapide repopulation du territoire, nous décidions de reprendre nos techniques anciennes et de sacrifier et passer à l'animal sensible tous les rongeurs capturés et toutes les puces, mais en doublant le passage par la culture sur plaques de gélose peptonée. Nous faisions particulièrement porter notre effort sur les microfoyers repérés dans les années précédentes, c'est-à-dire sur ces peuplements de *M. persicus* où nous croyions avoir prouvé que la peste devait se maintenir en période interépizootique. Certains de ces microfoyers supposés étaient piégés jusqu'à épuisement ; toutes les cultures suspectes étaient systématiquement repiquées en série ; tous les animaux de laboratoire présentant quelque réaction que ce fût étaient passés et repassés à des animaux neufs : cependant la mission n'isolait aucune souche de peste.

* * *

Dans le même temps, puis pendant tout l'hiver 1961-1962, nous continuions à Téhéran l'étude des souches de pathogénicité faible commencée l'année précédente. Ces souches nous apportaient beaucoup de possibilités expérimentales. Elles nous offraient d'abord le moyen de tester, cette fois de façon parfaitement précise, la sensibilité à l'infection des rongeurs du foyer kurde : elles étaient en effet encore assez pathogènes pour tuer à près de 100 % les espèces les plus sensibles et assez peu pour ne pas tuer les espèces les plus résistantes. La possibilité d'infecter des puces avec ces souches permettait un retour quasi absolu aux conditions de la nature, thème de base des recherches à notre Institut.

C'était désormais par piqûre de lots des puces mêmes existant dans le foyer (spécialement *Xenopsylla buxtoni*, la plus facile à élever), en nombre égal à ce que nous relevions dans la nature, que les séries de rongeurs étaient soumises à l'épreuve de sensibilité. Nous obte-

©Soc.pathol.
exo

nions ainsi avec ces souches des résultats extrêmement précis et fidèles, c'est-à-dire reproductibles d'une expérience à l'autre, qui confirmaient et précisaient ceux que nous avions obtenus par la technique de la contamination percutanée : sensibilité très forte (plus forte que celle de la souris blanche) c'est-à-dire mortalité à 95 % de *Meriones tristrami* ; sensibilité moins forte (mortalité à 80 %) de *M. vinogradovi* ; résistance forte de *M. libycus* (moins de 20 % de mortalité) ; résistance presque absolue de *M. persicus* (2 à 5 % de mortalité).

Chez ces deux dernières espèces et particulièrement chez *M. persicus*, nous pouvions étudier le processus de cette résistance : la technique de la splénotomie nous permettait de suivre les stades de ce type d'infection, comparativement à ceux du type classique obtenu parallèlement, également par piqûre de puces, avec des souches hautement pathogènes. Les deux types d'infection se montraient rigoureusement superposables, sauf à la phase terminale, mortelle avec les unes, non avec les autres. Ou bien, avec les deux types de souches, il n'y avait pas généralisation de l'infection et à aucun moment le germe ne pouvait être isolé de la rate, comme si une première défense avait joué au moment de la pénétration du germe, bloqué au niveau de la peau. Ou bien, il y avait généralisation rapide quasi immédiate et dans ce cas la mort survenait toujours et très vite, aussi bien avec les souches fortement pathogènes qu'avec les souches faiblement pathogènes, ce que nous attribuions à l'inoculation directe du germe par la puce dans le système sanguin. Ou bien enfin, et c'était là le cas le plus fréquent, le germe, introduit dans le système lymphatique, débordait ce système et se retrouvait bloqué dans les organes profonds où les deux types de souches se multipliaient de même manière, en créant les mêmes lésions montrant la même pullulation de germes. Mais seules les souches pathogènes parvenaient à en sortir pour la généralisation finale et la septicémie mortelle, les souches de pathogénicité basse restant bloquées dans ces organes pour y évoluer soit vers la disparition, soit vers la « latence » de l'infection. Dans des expériences parallèles avec les deux types de souches, nous étudiions la circulation du germe au cours de ces deux modes de généralisation de l'infection. En utilisant des puces neuves dites « puces détectrices » en nombre suffisant pour que les bacilles circulants, si rares et fugaces fussent-ils, puissent être absorbés par ces puces, nous pouvions montrer, avec les deux types de souches, que sauf dans le cas de la généralisation sanguine d'emblée, à aucun moment la circulation des germes, si elle existait, n'était suffisante pour infecter les puces. C'était donc seulement au moment de la septicémie terminale, c'est-à-dire avant la mort, que pouvait se boucler le cycle classique rongeur-puce-rongeur.

©Soc.pathol.
exo

L'hypothèse du rôle possible des souches de pathogénicité basse dans le maintien de ce cycle en période interépizootique se trouvait donc démentie. Ne donnant pas de septicémie chez les espèces résistantes, elles ne pouvaient se maintenir entre ces rongeurs et leurs puces. Tuant encore les espèces sensibles avec septicémie, elles devaient pouvoir théoriquement se maintenir entre ces rongeurs et leurs puces : cependant nos recherches dans la nature montraient qu'il n'en était rien.

* * *

Nous reportions alors tout notre effort sur le rôle possible des formes latentes (ou inapparentes) dont nous connaissions l'existence dans la nature et dont nous avions discuté la signification, fort controversée, en 1950 (7). Avec les souches les plus pathogènes, ces formes étaient rares et difficiles à obtenir expérimentalement, ne serait-ce qu'à cause de la forte mortalité due à l'infection : chez le petit nombre d'animaux qui survivaient nous avions déjà pu voir que la guérison rapide était le processus ordinaire et que les formes latentes n'étaient que l'exception. Depuis quatorze ans et spécialement depuis cinq ans que nous utilisions la splénectomie permettant de sélectionner à coup sûr les animaux infectés pour observation ultérieure, nous avions pu suivre ce type d'infection chez un grand nombre de rongeurs et faire la preuve que, s'il pouvait être de très longue durée (plus de deux ans chez un *M. persicus*), il ne pouvait en aucun cas donner lieu à septicémie ni transitoire ni terminale, quels que soient les moyens mis en œuvre : naturels (carences prolongées, froid, humidité, vieillissement, traumatismes) ou artificiels (cortisone, sulfate de fer, etc.) (*). Par contre, les souches de pathogénicité faible dont nos missions de 1952 et 1960 nous avaient montré la longue pullulation dans la nature en fin d'épizootie devaient pouvoir laisser derrière elles un nombre considérable de formes latentes étant donné le haut pourcentage de survie des rongeurs des espèces résistant à l'infection causée par ce type de souches.

(*) A. A. Levina a récemment publié (14) des résultats différents chez *M. libycus* chez lequel, tout en constatant la rareté des formes latentes (13 mérions sur les 49 ayant survécu plus d'un mois parmi les 163 inoculés), elle aurait fait la preuve chez deux mérions d'une « seconde généralisation » tardive avec septicémie. Il est cependant inquiétant de constater que ces deux mérions sont précisément des mérions sacrifiés : il faudrait donc admettre que l'auteur a eu l'extraordinaire chance de sacrifier ses animaux juste au moment où ils faisaient cette septicémie, alors que ces mérions ne sont pas notés comme malades (l'un seulement est noté comme « cachectique »). On ne peut, cependant, exclure l'hypothèse d'un passage *post mortem* du germe dans le sang, l'auteur ne donnant dans sa publication ni la façon dont ces animaux ont été sacrifiés, ni le temps écoulé entre la mort et l'ensemencement du sang.

©Soc.pathol.
exo

Ce que ne pouvait permettre la rareté des formes latentes dues aux souches fortement pathogènes, la fréquence supposée de ces mêmes formes avec les souches de pathogénicité basse pouvait peut-être le produire, à condition toutefois que ces souches puissent à un moment donné, reprendre leur pathogénicité.

L'expérimentation nous montrait que la latence de l'infection ne se produisait pas plus fréquemment avec les souches de pathogénicité faible qu'avec les souches les plus fortes : nous pouvions fixer la guérison (c'est-à-dire la disparition des germes de la rate, prélevée par splénotomies échelonnées) à deux à trois semaines au plus après la pipûre des puces infectées par ces souches, chez 90 % des rongeurs des espèces résistantes. 10 % seulement au maximum montraient des formes durables, mais ce taux, grâce au nombre considérable de mérions mis en expérience, suffisait à nous fournir une centaine de mérions atteints de forme latente pour l'observation. La plus grande partie de ces mérions était mise en bacs avec des puces neuves « détectrices » chargées de déceler toute circulation de germes, puces renouvelées tant par les éclosions dans le bac même que par des apports de puces fraîches : des prélèvements et broyages réguliers de ces puces permettaient une surveillance meilleure qu'en n'eût pu donner toute autre méthode. L'observation allait montrer l'extrême rareté des latences prolongées ; en aucun cas l'infection ne reprendrait de virulence ni ne se généraliserait : aucune puce détectrice ne serait jamais trouvée infectée.

* * *

Par ailleurs, nous entretenions, pratiquement depuis son isolement, une de nos souches de pathogénicité faible, dans les conditions mêmes où elle eût pu s'entretenir dans la nature. Des *Meriones tristrami*, très sensibles à cette souche, étaient infectés par piqûre de puces et leur septicémie terminale infectait des puces neuves détectrices mélangées aux puces infectées ; des *M. tristrami* neufs remplaçaient les morts et de nouvelles puces détectrices étaient ajoutées dans les bacs et ainsi de suite. La culture et l'inoculation à l'animal sensible des organes de la plupart des mérions morts et de broyats de lots de puces régulièrement prélevés devaient détecter toute modification ou reprise du pouvoir pathogène.

* * *

Enfin nous commencions avec ces mêmes souches la même laborieuse expérimentation que nous poursuivions depuis dix ans avec les souches pathogènes sur la conservation possible de l'infection par

©Soc. pathol. exo

la puce. Guidés cette fois par les acquisitions de J. M. KLEIN sur la biologie des différentes espèces de puces du foyer kurde, nous tentions de créer les conditions optima pour la survie de ces espèces. Déjà le travail de KLEIN montrait que certaines d'entre elles ne pouvaient être mises en cause dans la conservation de l'infection à cause de leurs longues diapauses saisonnières. L'espèce vectrice par excellence, la plus nombreuse dans la nature, *Xenopsylla buxtoni*, ne montrait pas au laboratoire, quelles que soient les conditions que nous pussions réaliser, une longévité ni un pouvoir de conservation de l'infection plus durable que ce que nous pouvions observer dans la nature. L'expérimentation confirmait l'évidence de l'impossibilité de la conservation de la peste sur les seules puces pendant la durée des périodes interépizootiques (*).

***

La mission qui gagnait la zone surveillée en avril 1962 se trouvait en présence d'une telle pullulation de rongeurs qu'il nous apparaissait certain qu'une nouvelle épizootie ne tarderait pas à se produire. Il nous fallait cette fois en assurer le repérage avec le maximum de précision. Aussi un effort considérable était-il fait au niveau des microfoyers supposés. Comme à la fin de l'année précédente, une grande quantité de rongeurs de toutes les espèces, maintenant arrivés au contact de ces microfoyers qu'ils commençaient de pénétrer de tous côtés, étaient capturés et passés, ainsi que leurs puces : aucune souche ne pouvait être isolée, malgré les chiffres atteints, que nous donnons en détail avec ceux des deux missions négatives de 1961 dans celle de nos notes paraissant sous le même titre que cette introduction, avec le sous-titre : « III. La période interépizootique » (13).

***

La mission descendait au repos à Téhéran puis regagnait la zone surveillée le 1er septembre 1962. Le lendemain même du premier piégeage un *Meriones vinogradovi* était trouvé mort à l'entrée d'un terrier : la peste, que nous n'avions pas su retrouver depuis deux ans, était là, en plein cœur de la zone surveillée, au bord même d'un des microfoyers vainement fouillés et refouillés. Aussitôt quatre des Jeeps s'égaillaient dans toute la zone surveillée pendant que la cinquième s'attachait à l'étude du point infecté. Les résultats étaient parfaitement clairs : l'infection qui venait tout juste d'apparaître, était encore

(*) Le détail de ces recherches sur les souches de pathogénicité faible sera publié ultérieurement dans ce *Bulletin* et dans les *Annales de l'Institut Pasteur*.

©Soc.pathol.
exo

strictement localisée au niveau des microfoyers ; elle était apparue en même temps en quelques points isolés, peu nombreux, éloignés les uns des autres. Elle allait lentement faire tache d'huile autour de chacun de ces points jusqu'à l'hiver, moment où le tableau deviendrait celui d'une vaste épizootie diffuse que nous retrouverions au printemps suivant et continuons d'étudier à l'heure actuelle. L'étude du début de cette épizootie fait l'objet de celles de nos notes publiées sous le même titre que cette introduction, avec le sous-titre : « IV. Début d'une nouvelle période épizootique » (6).

***

Ainsi, le cœur du problème demeurait inviolé. Nous avions certes vu juste en affirmant que la peste ressortait toujours des seuls microfoyers, peuplements sédentaires d'espèces résistantes et la carte dressée par la dernière mission éliminait définitivement l'hypothèse de l'existence de traînées épizootiques continues, sortant de la zone surveillée pour y revenir périodiquement après un périple plus ou moins lointain, c'est-à-dire l'hypothèse d'une « peste itinérante permanente », qui nous avait quelque temps séduit après que nous en avions fait la preuve en Inde et à Java et qu'avaient reprise Y. Golvan et J. Rioux. Mais d'autre part, l'enquête dont on ne pouvait sous-estimer la valeur exhaustive venait de confirmer l'observation que nous avions faite en 1953 (8) : en période interépizootique, la peste ne pouvait être retrouvée dans les microfoyers. L'oligozootie n'était qu'une vue de l'esprit ; ce que nous avions trouvé en 1956 en fin d'épizootie (5) n'était qu'une peste résiduelle sans avenir ; les rongeurs résistants et les puces de leurs terriers ne conservaient pas l'infection. Fallait-il se raccrocher à l'hypothèse d'une chute continue de la pathogénicité, amorcée sous nos yeux en fin d'épizootie, amenant le bacille à quelque état particulier (formes L ou autres), indécelable tant par l'inoculation que par la culture et qui eût été l'état « normal » de ce bacille, dont il n'eût pu sortir que sous certaines influences, périodiquement, pour prendre cet aspect et cette pathogénicité qui en avaient assuré la fortune historique. Hypothèse séduisante certes pour le philosophe, non pour l'expérimentateur. La souche PKR 159, que nous entretenions, comme nous l'avons dit plus haut, sur mérions et sur puces depuis plus d'un an, sans observer de modifications de sa pathogénicité, n'avait pas montré le moindre changement au moment de la réapparition de la peste aux champs, bien qu'elle fût entretenue dans des conditions aussi proches que possible de celles de la nature.

Ainsi, nous n'avions fait que confirmer, avec un maximum de certitude, toutes les recherches faites avant nous dans d'autres pays

©Soc.pathol.exo

et spécialement en U. R. S. S. sur la persistance de l'infection. Pas plus qu'aucun auteur avant nous, nous n'avions pu retrouver, en période interépizootique, ni un rongeur, ni une puce infectée dans la nature. Alors qu'expérimentalement, tout paraissait clair et que les manuels traitaient en détail de la peste chronique, de la peste d'hibernation, de la grande longévité des puces et de celle de l'infection pesteuse chez ces puces, rien de semblable n'avait jamais pu, en dépit de recherches acharnées, être retrouvé dans la nature. Les voies de recherches se fermaient l'une après l'autre devant nous et nous en étions arrivés, en pleine épizootie de peste, à ne plus savoir dans quel sens orienter notre travail.

* * *

Nous décidions alors de nous attacher à l'idée que deux jeunes chercheurs avaient conçue indépendamment l'un de l'autre et qu'ils nous proposaient chacun de leur côté : la conservation de la peste dans la terre. Tous deux avaient d'ailleurs déjà commencé leur travail. A l'Institut Pasteur de Paris, H. Mollaret, que nous tenions au courant de nos déboires, avait ajouté des expériences avec le bacille pesteux à celles qu'il poursuivait sur la conservation expérimentale dans le sol de certains germes non sporulés et plus particulièrement du bacille de Malassez et Vignal. Notre collaborateur Y. Karimi, avant d'être chassé par l'hiver d'Aghbolagh Morched, y marquait par des bornes et y fermait des terriers « morts » où il venait de faire la preuve de la présence de la peste, dans le but d'y rechercher le germe dans le sol au printemps suivant.

Dès avril 1961, H. Mollaret nous avait informé qu'il obtenait, dans des conditions expérimentales très simples, voire rudimentaires, une conservation du bacille pesteux dans la terre qui eût dû éveiller notre intérêt. Mais le fait expérimental nous apparaissait sans relation possible avec ce qui pouvait se passer dans la nature. Certes, la peste pouvait contaminer le sol des terriers : en fin d'épizootie des milliers de cadavres se décomposaient lentement dans l'air confiné de ces terriers à microclimat extraordinairement stable ; des milliers de puces infectées mouraient dans ces terriers déjà souillés de leurs déjections. Le travail de H. Mollaret montrait bien la conservation dans la terre, celui fait quinze ans plus tôt par G. Blanc et nous-même (9) la longévité du bacille dans les déjections et les puces mortes, mais nous étions rien moins que rallié à l'idée de notre maître de la conservation possible de la peste sous cette forme dans les terriers et de son rôle dans « le maintien enzootique de la peste en certaines régions. »

En effet, comment cette peste eût-elle pu contaminer les ron-

©Soc.pathol.
exo

geurs ? Trop d'expériences avaient été accumulées par nos devanciers (spécialement avant la découverte de Simond) prouvant l'impossibilité de l'existence dans la nature de la peste « de contact » ou de la peste « d'ambiance » ; nos propres expériences au Maroc avec les déjections de puces pesteuses, mêmes introduites par voie muqueuse, nous avaient trop bien montré le caractère aléatoire d'une telle possibilité pour que nous pussions admettre d'en faire ce qu'après Ch. Nicolle, nous nommions le « mode habituel », la voie millénaire de conservation interépizootique de la peste.

Résumé

L'auteur, dans cette introduction, a cherché à montrer le déroulement du travail, entrepris par l'équipe de l'Institut Pasteur de l'Iran, sa chronologie, son évolution d'après les résultats acquis et pour finir son aboutissement. La fin de l'épizootie, le début du repeuplement, la vaine recherche de l'infection dans les microfoyers pendant la période interépizootique, la marche du repeuplement, l'éclosion d'une nouvelle épizootie et pour finir, devant l'échec de cette laborieuse recherche du réservoir de l'infection, et grâce à cet échec, la naissance d'une nouvelle hypothèse de travail : la conservation de la peste dans le sol.

Summary

Systematic survey of a « Mesofocus » of wild plague in the iranian Kurdistan. I. Introduction.

In this article, the author try to explain the development of the work undertaken by the research team of the Pasteur Institute of Iran, its chronology, its evolution following the results obtained and finally its outcome. The end of the epizootic period, the outset of the repopulation, the unavailing research of the infection in the microfoci during the interepizootic period, the spread of the rodents during the repopulation, the dawn of a new epizootic period and finally on account of the failure of that painstaking research for the reservoir of the infection, or better to say thanks to this failure, the birth of a new working hypothesis: the conservation of plague in the soil.

Bibliographie

(1) Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Mostachfi (P.), Eftekhari (M.) et Mofidi (Ch.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **23**, 141.

(2) Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Pournaki (R.) et Seydian (B.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**.

©Soc.pathol.
exo

(3) Baltazard (M.), Chamsa (M.) et Karimi (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1119.
(4) Baltazard (M.), Chamsa (M.) et Karimi (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1141.
(5) Baltazard (M.), Chamsa (M.), Mostachfi (P.) et Pournaki (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1108.
(6) Baltazard (M.) et Karimi (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**.
(7) Baltazard (M.) et Mofidi (Ch.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1950, **231**, 731.
(8) Baltazard (M.), Seydian (B.), Mofidi (Ch.), Bahmanyar (M.) et Pournaki (R.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **85**, 411.
(9) Blanc (G.) et Baltazard (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1946, **72**, 486.
(10) Golvan (Y.) et Rioux (J.). — *Ann. Parasit.*, 1961, **36**, 449.
(11) Golvan (Y.) et Rioux (J.). — *La Terre et la vie*, 1963, n° 1, 3.
(12) Jackson (S.) and Burrows (T. W.). — *Brit. J. exp. Path.*, 1936, **37**, 577.
(13) Karimi (Y.), Baltazard (M.) et Chamsa (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1154.
(14) Levina (A. A.). — Vop. prirod. Otchag. i epizootol. tchoumi v. Turkmenii (Problèmes de la focalisation et de l'épizoologie de la peste en Turkménie), Achkahabad, 1960.
(15) Misonne (X.). — Analyse zoogéographique des mammifères de l'Iran. *Publ. Inst. Roy. Sci. nat. Belgique*, 1959, 2e série, fasc. 59.

ÉTUDE SYSTÉMATIQUE D'UN MÉSOFOYER DE PESTE SAUVAGE AU KURDISTAN IRANIEN

II. — Fin d'une période épizootique

Par M. BALTAZARD, M. CHAMSA et Y. KARIMI (*)
(Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran).

La mission qui gagnait Aghbolagh Morched le 15 avril 1960 avait pour objectif, non pas de fixer les frontières du mésofoyer que nous n'avions plus la prétention de couvrir, mais de tenter de repérer, dans les limites des agrandissements phototopographiques que nous possédions et des nombreuses prospections antérieures qui nous avaient renseignés sur la faune des rongeurs et sa répartition dans cette région (1) (5) (6), une zone zoogéographiquement homogène, où nous pourrions fixer pour longtemps notre activité.

Le principe, étant donné l'extraordinaire exactitude de notation que nous permettaient nos agrandissements phototopographiques, était de relever systématiquement tous les emplacements de terriers sans en manquer, si possible, un seul, au fur et à mesure de l'avance de la prospection de proche en proche, de lieu-dit en lieu-dit. Nous utilisions une méthode que nous avons nommée : repérage par bandes

(*) Séance du 11 décembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

parallèles doublées. La jeep roulait en ligne parfaitement droite à très faible allure, les deux occupants fouillant le terrain des yeux l'un à droite l'autre à gauche, jusqu'à ce qu'elle soit arrêtée par une coupure ou un obstacle bien repérables. Elle prenait alors son virage pour entreprendre une nouvelle trace en sens inverse, le conducteur se guidant des yeux sur la trace précédente toujours bien visible dans la terre molle ; au cours de ce trajet la bande de terrain qui avait été examinée sur la gauche de la première trace, était revue dans l'autre sens ; après un nouveau tournant à l'autre bout du terrain, c'était la bande de droite de la deuxième trace qui se trouvait examinée à son tour pour la deuxième fois et ainsi de suite.

L'avantage de cette méthode était de reprendre chaque bande au retour sous un éclairage différent de celui de l'aller et son efficacité était prouvée par le fait que le retour permettait pratiquement toujours de détecter des terriers manqués à l'aller. Grâce à la puissance de la jeep, les flancs de colline pouvaient être prospectés de la même manière, en traces perpendiculaires à la pente ; seules les pentes trop raides, les tas de cailloux, etc., étaient prospectés à pied. Dès qu'un peuplement était repéré, un piège était posé devant chacun des orifices de terrier, dont le nombre était noté (chiffre record : *M. vinogradovi* 355). Selon les difficultés et obstacles du terrain et selon la densité des populations, le total des pièges posés chaque jour par les quatre jeeps affectées à ce travail variait de quelques dizaines à plusieurs centaines (chiffre record : 672). Chaque matin de bonne heure, les équipes, dès leur arrivée sur le terrain, effectuaient d'abord la visite des pièges ; les animaux capturés étaient épucés par soufflage (4), les puces de tous les animaux d'un même peuplement ou groupe de terriers étant mélangées dans un même flacon ; les rongeurs morts dans les pièges ou blessés ou en mauvais état étaient rapportés au laboratoire pour passage, les autres étant marqués et aussitôt relâchés, toujours dans l'idée d'exercer une pression aussi faible que possible sur les populations de rongeurs et le déroulement de l'épizootie. Puis les pièges « tombés » étaient retendus et les autres rapidement vérifiés ; le piégeage continuait ainsi au même lieu pendant trois à dix jours jusqu'à ce que l'identification de l'espèce habitant ce lieu soit dûment confirmée et le nombre des puces récoltées considéré comme suffisant. Après quoi, la totalité des pièges était relevée pour être tendue en un autre lieu.

La matinée de chaque journée était donc employée à la visite des pièges, l'après-midi au repérage et à la tendue des nouveaux lieux. Cette organisation du travail allait permettre d'atteindre, au maximum du rendement, une tendue quasi permanente de près de cinq mille pièges à la fois.

* * *

©Soc.pathol.
exo

La mission commençait son travail en partant des bords de la zone où la naissance de l'épizootie avait été repérée et étudiée l'année précédente jusqu'à la fin de novembre, c'est-à-dire quatre mois et demi plus tôt ; chacune des quatre équipes travaillant dans une direction différente. Très vite, la situation apparaissait claire : l'épizootie proprement dite, c'est-à-dire l'hécatombe des rongeurs sensibles, était déjà pratiquement terminée. Sauf en deux points éloignés, où l'épizootie flambait encore dans deux populations de *Meriones vinogradovi* qui allaient disparaître sous nos yeux en quelques semaines, nous ne trouvions comme terriers actifs, à côté des innombrables terriers « morts » dont les orifices étaient déjà la plupart du temps méconnaissables, que ceux des rongeurs résistants *M. persicus* et *M. libycus* ou ceux extrêmement rares réoccupés dans les peuplements « morts » par des *Cricetulus* ou des *Microtus*, également résistants ; enfin quelques très rares « îlots », peut-être résiduels, c'est-à-dire non touchés par l'infection, de *M. vinogradovi* et, plus nombreux, de *M. tristrami*.

Dès le début du travail, nous retrouvions l'infection sous la forme même que nous avions observée en 1956 (3), rare et dispersée, au cœur même d'une de ces zones de peuplement homogène de rongeurs résistants que nous appelions maintenant microfoyers. Tout justifiait l'hypothèse que nous avions déduite de nos recherches quatre ans plus tôt : l'épizootie semblait avoir sévi partout à la fois, sortant en même temps de tous les microfoyers en 1959 et ce que nous avions sous les yeux n'en était plus que le reliquat. La disparition des espèces sensibles que nous avions observée en 1959 dans la petite zone que nous étudiions (2) s'était bien, comme nous l'avions pensé, produite simultanément dans toute la région et vraisemblablement sur tout l'ensemble du mésofoyer.

Dès le début du travail, nous constations donc qu'après avoir duré seulement quelques mois, l'épizootie vraie était déjà pratiquement terminée sur tout l'ensemble du territoire prospecté. Cette constatation était incompatible avec la notion de cheminement de proche en proche d'une « vague épizootique », dont nous connaissions la lenteur. L'infection avait dû, pour couvrir à la fois d'aussi vastes espaces, sortir simultanément de nombreux microfoyers.

* * *

Cependant, après 17 jours de travail, nous n'avions encore isolé, de ces régions pratiquement vidées de leurs rongeurs sensibles, mais riches en rongeurs résistants, où avançaient nos jeeps, que deux souches de deux lots de puces de *Meriones libycus* capturés dans deux terriers contigus, alors que nous avions déjà passé de ces mêmes

©Soc.pathol.
exo

régions à l'animal sensible 1.690 puces en 82 lots de 1 à 130 puces : soit 27 lots de *M. persicus* (1.115 puces), 9 lots de *M. libycus* (183 puces), 6 lots de *M. vinogradovi* (24 puces), 11 lots de *M. tristrami* (152 puces), 22 lots de *Cricetulus* (185 puces), 6 lots de *Microtus* (30 puces) et 1 lot de *Mesocricetus* (1 puce). La constatation de cette extrême rareté de l'infection chez les puces alors que nous tendions à faire de cette infection le pivot de la conservation future de la peste, nous paraissait d'autant plus inquiétante que l'épizootie proprement dite, c'est-à-dire l'hécatombe des rongeurs sensibles, n'avait dû se terminer dans ces régions que quelque quatre à cinq mois auparavant, au grand maximum.

Nous détachions donc une des jeeps pour retourner travailler dans l'un des trois microfoyers que nous avions étudiés l'année précédente, celui où nous avions observé l'épizootie en pleine action juste à la fin de la mission, en novembre 1959, c'est-à-dire exactement cinq mois plus tôt. Dans ce microfoyer, dit Gueuy Darrassi, nous avions repéré 14 lieux infectés, dont 11 par isolement de la peste des puces de rongeurs aussitôt relâchés, 2 par isolement de cadavres de rongeurs morts dans les pièges et 1 par isolement à la fois des puces et des rongeurs. Sept des points dont nous avions isolé la peste étaient des terriers types de *M. persicus*, où nous n'avions d'ailleurs capturé que cette espèce ; cinq étaient des terriers de *M. tristrami*, dont l'un déjà réoccupé par un *Cricetulus* porteur de puces infectées, héritées vraisemblablement des mérions morts ; deux enfin étaient du type groupe de terriers mixtes, le premier de *M. persicus* et *M. vinogradovi*, le second de *M. vinogradovi* et *M. tristrami*. L'équipe, revenant sur ces lieux après cinq mois, n'en retrouvait en activité que 8 sur 14. Des 5 terriers de *M. tristrami*, 4 avaient totalement disparu (dont celui occupé cinq mois plus tôt par un *Cricetulus*), 1 seul était retrouvé en activité, occupé par un *Cricetulus* : celui-ci repris trois jours de suite au piège, fournissait 7 puces, passées à la souris blanche en deux lots, tous deux négatifs.

Des 7 terriers de *M. persicus*, 1 seul avait disparu, les 6 autres étaient en activité. Le premier était habité cinq mois plus tôt par 9 *M. persicus*, dont avaient été récoltées 80 puces, inoculées au cobaye en deux lots de 22 et 55 puces : le second de ces deux lots était infecté. Les 9 mérions avaient été marqués et relâchés. Le nouveau piégeage ne montrait la présence que d'un seul mérion (portant la marque de l'année précédente) : les 15 puces qu'il fournissait n'étaient pas infectées. Le second lieu était occupé l'année précédente par 6 *M. persicus*, marqués et relâchés après avoir fourni 63 puces, inoculées en deux lots de 5 et 58 puces, ce dernier ayant donné la peste ; le nouveau piégeage, prolongé pendant cinq jours,

©Soc.pathol.
exo

ne capturait que deux mérions tous deux marqués : leurs 78 puces n'étaient pas infectées. Le troisième lieu occupé précédemment par 3 *M. persicus*, dont les 33 puces en un seul lot avait donné la peste, montrait maintenant 2 *persicus* dont un seul marqué ; les 119 puces de ces deux mérions, inoculées en deux lots de 20 et 99 puces, n'étaient pas infectées. Le quatrième lieu avec 2 *M. persicus* avait fourni 32 puces inoculées en en seul lot : infectées ; le nouveau piégeage permettait de récolter sur les deux mêmes mérions (marqués) deux lots de 38 et 30 puces, tous deux négatifs. Au cinquième lieu avaient été capturés 2 *M. persicus*, sur lesquels avaient été récoltés deux lots de 3 et 9 puces, ce dernier ayant donné la peste ; le nouveau piégeage capturait 1 *Cricetulus* dont les 7 puces n'étaient pas infectées. Enfin le sixième lieu qui avait donné 2 *M. persicus*, dont l'un blessé avait été sacrifié et trouvé pesteux, ne donnait au nouveau piégeage qu'un *Cricetulus* dont les 15 puces n'étaient pas infectées. Enfin des deux lieux mixtes de 1959, l'un avait disparu, l'autre restait en activité. Dans celui-ci avaient été capturés à l'époque 4 *M. persicus* et 5 *M. vinogradovi* dont 2 étaient morts de peste en observation ; l'infection avait été également isolée des 15 puces de ces deux mérions. Le nouveau piégeage capturait un seul *M. persicus* (marqué) avec 67 puces et un seul *M. vinogradovi* (marqué) qui, repris trois jours de suite au piège, fournissait 10, 10 et 22 puces : aucun de ces quatre lots n'était infecté.

Dans le même temps, l'équipe piégeait tous les terriers qui pouvaient être retrouvés en activité autour de ces lieux, terriers déjà piégés cinq mois plus tôt, mais où la preuve de peste n'avait pas été faite. Le nouveau piégeage portait sur 41 terriers ou groupes de terriers, où étaient capturés 91 *M. persicus* (contre 312 sur la même surface l'année précédente), sur lesquels étaient récoltées 2.671 puces inoculées à l'animal sensible en 57 lots de 5 à 210 puces et 7 *Cricetulus* sur lesquels étaient récoltées 82 puces inoculées en 6 lots de 3 à 40 puces : aucun de ces 63 lots n'était infecté. Par contre dans un seul des 41 terriers était capturé 1 *M. tristrami*, porteur de 25 puces ; ces puces donnaient la peste au cobaye ; le mérion, gardé en observation, mourait de peste après deux jours.

Ainsi donc, dans une petite zone, microfoyer type, où nous avions observé l'année précédente l'épizootie en pleine action et que nous retrouvions authentiquement ravagée par la peste, vidée de ses rongeurs sensibles et de la plus grande partie de ses rongeurs résistants, l'infection ne pouvait être isolée des 418 puces capturées sur les animaux habitant les terriers reconnus infectés cinq mois auparavant, pas plus que des 2.755 puces récoltées sur les rongeurs des terriers voisins. La peste était

©Soc.pathol.
exo

cependant présente dans ces terriers, signée par l'infection du seul rongeur sensible, un M. tristrami, *qui y était capturé.*

* * *

La suite du travail pendant un mois et demi allait confirmer l'extrême rareté de l'infection chez les puces. En dehors des deux petites zones où l'épizootie s'achevait sous nos yeux et où nous isolions encore de nombreuses souches aussi bien des puces des rongeurs sensibles que de celles des rongeurs résistants, nous ne retrouvions la peste qu'en sept points du vaste territoire exploré : sept points seulement sur les 568 piégés pendant ces deux mois.

Au premier de ces points, la peste était isolée de deux lots de puces, l'un de 31 puces récoltées sur 2 *M. persicus*, l'autre des 14 puces récoltées sur 1 *M. tristrami* d'un terrier immédiatement voisin. En même temps dans un rayon de 1.500 m. environ autour de ces terriers étaient piégés ou repiégés 63 *M. persicus*, 14 *M. tristrami*, 14 *Microtus* et 3 *Cricetulus* sur lesquels étaient récoltées 1.892 puces, inoculées en 67 lots à l'animal sensible : tous négatifs. 17 des animaux capturés, blessés ou morts dans les pièges, étaient passés au cobaye, également avec un résultat négatif.

Au deuxième lieu, sur un *M. tristrami* mort dans un piège étaient récoltées 14 puces dont le broyat donnait la peste aux deux souris blanches inoculées ; par contre l'inoculation au cobaye des organes du mérion était négative. Autour de ce lieu, étaient piégés 23 *M. persicus*, 2 *M. tristrami* (passage négatif au cobaye), 4 *Microtus* et 1 *Cricetulus*. Les 363 puces récoltées sur ces 30 rongeurs, passées en 19 lots, n'étaient pas infectées.

Au troisième lieu, 1 *Cricetulus* était trouvé mort dans un piège et le broyat de ses organes donnait la peste au cobaye ; la seule puce retrouvée sur le cadavre n'infectait pas la souris. Autour de ce lieu étaient piégés 30 *M. persicus*, 4 *M. tristrami* (passage négatif au cobaye) et 1 *Cricetulus*. Les 880 puces récoltées sur ces 35 rongeurs, inoculées à l'animal sensible en 21 lots, n'étaient pas infectées.

Au quatrième lieu, les 2 puces retrouvées sur 1 *M. persicus* mort dans un piège infectaient la souris ; par contre les organes broyés du mérion n'infectaient pas le cobaye. Alentour étaient piégés ou repiégés 74 *M. persicus* (dont 8 passés avec résultat négatif), 16 *Microtus* et 2 *Cricetulus*. Les 1.721 puces récoltées sur ces 92 rongeurs, passées en 72 lots, n'étaient pas infectées.

Au cinquième lieu, la peste était isolée des 48 puces récoltées sur 2 *M. persicus*. 27 *M. persicus* étaient piégés ou repiégés de ce lieu ou de ses abords immédiats, dont les 425 puces, passées en 13 lots,

©Soc.pathol.
exo

n'étaient pas infectées. 9 des *M. persicus*, passés au cobaye, se montraient également indemnes de peste.

Au sixième lieu, 1 *M. persicus* était trouvé mort dans un piège et ses organes broyés donnaient la peste à deux souris ; par contre les 3 puces retrouvées dans sa fourrure n'étaient pas infectées. 71 *M. persicus* étaient piégés ou repiégés de ce lieu et de ses abords, ainsi que 9 *M. tristrami*, 12 *Microtus* et 1 *Cricetulus*. 1.169 puces, passées en 47 lots ne donnaient pas la peste, pas plus que le passage de 18 de ces rongeurs.

Enfin au septième lieu, 2 puces récoltées sur 1 *M. persicus* étaient infectées. 28 *M. persicus* étaient piégés ou repiégés de ce lieu et de ses abords, ainsi que 38 *M. libycus*. Le passage de 588 puces en 38 lots et celui de 11 *M. persicus* ou *libycus* morts dans les pièges étaient négatifs.

Ainsi donc, sur le vaste territoire « postépizootique » couvert en deux mois et sur lequel avaient été capturés 1.132 rongeurs (dont 139 passés à l'animal sensible) et récoltées 12.993 puces, passées en 580 lots de 1 à 208 puces, l'infection n'avait pu être retrouvée qu'en neuf points dispersés et, dans ces points sept fois seulement chez les puces, dont cinq fois seulement chez des puces de rongeurs résistants. Au voisinage immédiat de ces points, le passage de 293 lots représentant 8.209 puces, capturées sur 560 rongeurs, était demeuré négatif, ainsi que le passage de 69 de ces rongeurs. C'était là une indication inquiétante quant à la constitution de ces microfoyers, où nous pensions qu'en période interépizootique les puces des rongeurs résistants devaient maintenir l'infection.

* * *

Cependant, cinq des souches ainsi isolées montraient une pathogénicité extrêmenemt faible pour cobayes, rats et souris blanches ; d'autre part des souches de même type commençaient également d'être isolées dans l'une des deux petites zones où nous avions trouvé à notre arrivée l'épizootie en pleine action et où elle venait de s'achever sous nos yeux. L'une de ces zones, sur le bann, était un ensemble absolument pur de terriers de *M. vinogradovi* : cette zone dite Achaghi Banni, nous avait donné jusqu'à la disparition du dernier mérion, neuf souches de puces et une de mérion, toutes très pathogènes. La seconde, au contraire, dite Gandab Kak Abbas, était le type même de la zone mixte, où voisinaient peuplements de *M. persicus*, *M. libycus*, *M. vinogradovi* et *M. tristrami* : ces deux dernières étaient déjà pratiquement détruites à notre arrivée, mais nous avions pu isoler 8 souches de peste de lots de puces (dont 6 de *M. persicus*, 1 de *M. libycus* et 1 d'un *Cricetulus* occupant un terrier de *M. vinogradovi*) et

©Soc.pathol.
exo

1 souche des organes d'un *M. libycus*, mort dans un piège. Or 2 de ces 9 souches se montraient également de pathogénicité très faible.

A côté de la raréfaction de l'infection chez les puces, apparaissait donc le même phénomène que nous avions observé en fin d'épizootie en 1952 (5) *: la perte de pathogénicité des souches isolées dans les rares peuplements de rongeurs résistants où la peste se maintenait encore.*

***

Au cours des deux mois et demi suivants, jusqu'au début de septembre, la mission continuait d'étendre le territoire de sa prospection jusqu'à ce que chaque jeep parvienne, dans son secteur, à un site qui pût former frontière pour la zone que nous voulions garder sous surveillance dans les années à venir. Au sud, la limite choisie était le grand « bann » dominant toute la région, sur le plat duquel notre carte empiétait de 1 à 2 km., largeur suffisante pour la surveillance des peuplements de *M. vinogradovi*, mêlés de rares *M. tristrami* qui, en temps de pullulation, s'étendaient à perte de vue sur le plat de ce bann. A l'ouest et au nord-ouest, les équipes venaient buter sur des lignes de collines sur lesquelles n'existaient pratiquement que le seul *M. persicus*. Au nord-est et à l'est, s'étendaient d'une part de vastes zones sableuses et salées où les espèces sensibles se raréfiaient à l'extrême, domaine du *M. libycus*, et d'autre part, des barres gréseuses occupées par le seul *M. persicus*. Le total de cette « zone surveillée » ainsi délimitée représentait 120 km² environ.

Au cours de ces deux mois et demi la peste allait être isolée de deux points seulement, également très éloignés l'un de l'autre. L'un était un peuplement de *M. libycus* où étaient capturés six mérions aussitôt marqués et relâchés ; les 24 puces récoltées sur ces mérions étaient infectées. Le lendemain un de ces mérions était repris au piège en même temps que trois autres non marqués ; les 16 puces récoltées sur ces quatre mérions étaient également infectées. Le deuxième point était un terrier de *M. persicus*, dont étaient capturés deux mérions ; les 14 puces récoltées sur ces mérions étaient infectées. Les trois souches isolées étaient de pathogénicité si faible qu'elles allaient être rapidement perdues ; ne tuant la souris qu'à forte dose, elles donnaient par inoculation sur la peau épilée du cobaye une réaction très forte, mais ne tuaient pas les animaux : sacrifiés trop tardivement, ceux-ci ne donnaient pas la peste par passage de broyats d'organes au cobaye ou à la souris. Au cours de ces deux mois et demi, 281 rongeurs blessés ou morts dans les pièges avaient également été passés : aucune forme de peste « chronique » n'avait été observée, aucun passage n'avait été positif.

©Soc.pathol.
exo

Dans sa seconde période, de deux mois et demi, la mission avait donc, plus nettement encore que dans les deux mois précédents, constaté la disparition de l'infection chez les puces. Sur les 1.371 rongeurs capturés (*630* M. persicus, *270* M. libycus, *191* M. tristrami, *183* M. vinogradovi, *64* Cricetulus *et 33* Microtus) *avaient été récoltées 11.252 puces, inoculées à la souris blanche en 760 lots de 1 à 126 puces. Trois de ces lots seulement, dont deux du même lieu, étaient infectés de souches de pathogénicité très basse.*

***

Entre-temps, une des équipes était revenue étudier, du 21 juillet au 13 août, la petite zone dite de Gandab Kak Abbas où nous avions, du 21 mai au 18 juin assisté à la fin de l'épizootie et isolé 9 souches de peste de *M. persicus* et *M. libycus* (*). Des six terriers de *M. persicus* dont nous avions isolé la peste, trois étaient « morts » ne montrant plus aucun signe d'activité et le piégeage ne capturait aucun animal. Il en était de même d'un des deux terriers infectés de *M. libycus* et du terrier précédemment occupé par 1 *Cricetulus*. La raréfaction des rongeurs dans toute la zone donnait une récolte de puces moins abondante que lors du premier piégeage ; 754 puces étaient cependant passées à la souris blanche en 63 lots : aucun de ces lots n'était infecté.

Il semblait donc qu'en un mois, l'infection des puces des rongeurs résistants eût totalement disparu d'une zone qui était pourtant, à nos yeux, le type même du microfoyer permanent.

***

Dans sa troisième période, qui allait durer encore deux mois et demi, jusqu'à fin novembre, la mission reprenait l'étude de la zone centrale, couverte à la même époque l'année précédente (2) et où avaient été reconnus pas moins de 59 terriers ou peuplements pesteux. Le piégeage était poussé à fond sur ces points ainsi que sur tout l'ensemble de la zone ; 1.453 rongeurs (670 *M. persicus*, 213 *M. tristrami*, 154 *M. vinogradovi*, 92 *M. libycus*, 275 *Cricetulus* et 49 *Microtus*) étaient pris ou repris au piège. Sur ces rongeurs étaient récoltées 12.421 puces, passées à l'animal sensible en 1.632 lots de 1 à 181 puces : aucune souche de peste, pathogène ou non, ne pouvait être isolée. Dans les quinze derniers jours de la mission, devant les résultats constamment négatifs de l'inoculation des broyats de puces à la souris blanche, était essayée une méthode d'iso-

(*) Cf. cinquième paragraphe.

©Soc.pathol.
exo

lement par culture, dans l'hypothèse que la peste ait perdu toute pathogénicité pour l'animal. Cette méthode, peut-être trop rustique faute de temps pour sa mise au point, ne permettait pas non plus d'isoler aucune souche qui pût être identifiée à la peste.

Dans cette troisième période, comme dans les deux premières, tous les animaux capturés étaient relâchés aussitôt après marquage. Comme d'habitude, seul le petit nombre d'entre eux qui mouraient dans les pièges ou étaient blessés ou trop bas d'état pout être relâchés, étaient passés au cobaye : les morts, par voie percutanée ; les sacrifiés, par voie sous-cutanée. Ainsi, 415 rongeurs (273 *M. percisus*, 74 *M. tristrami*, 25 *M. vinogradovi*, 15 *M. libycus*, 24 *Cricetulus* et 4 *Microtus*) étaient passés au cours de ces deux mois et demi. Or, de trois d'entre eux, 3 *M. persicus* trouvés morts dans les pièges, en trois points distants l'un de l'autre de 1 à 2 km. étaient isolées des souches de peste, sans que leur autopsie eût rien montré d'anormal. Ces trois souches étaient toutes trois de pathogénicité très faible. L'un de ces trois mérions provenait précisément de la petite zone de Gueuy Darassi, étudiée successivement en 1959 (2), puis en mai 1960 (*), enfin dans ces deux derniers mois et demi, et où l'infection avait disparu chez les puces depuis longtemps, semblait-il.

Ainsi donc, la peste qui avait apparemment disparu chez les puces, se maintenait encore sur les rongeurs résistants, sous cette forme latente que nous connaissions de ce même foyer depuis treize ans et la question se posait à nouveau du rôle que pourraient jouer ces formes dans la conservation interépizootique de l'infection.

***

La mission, enfin, poursuivait en même temps le travail d'écologie dans cette zone centrale (dont nous possédions une carte des terriers de l'année précédente) du point de vue, le plus important à nos yeux, du mode et de la rapidité du repeuplement du territoire par les rongeurs. Le tableau, pour les trois espèces occupant cette zone, était parfaitement clair.

Les *M. persicus* qui avaient survécu à l'épizootie de 1959, avaient déjà repeuplé la plupart des terriers vidés par cette épizootie. Ce repeuplement se faisait manifestement et uniquement de proche en proche dans un rayon très étroit. Là où l'année précédente l'épizootie n'avait fait que peu de dégâts, vidant au maximum 30 % des terriers, le repeuplement était déjà accompli et même de nouveaux terriers avaient été creusés. Là où, au contraire, l'épizootie avait fait

(*) Cf. troisième paragraphe.

©Soc.pathol.
exo

rage, comme dans les zones mixtes où cohabitaient *M. persicus*, *M. vinogradovi* et *M. tristrami*, le repeuplement était à peine commencé : de nombreux terriers avaient disparu, aucun terrier neuf n'avait été creusé.

Le tableau était plus caractéristique encore pour les *M. vinogradovi*. A la fin de 1959, nous n'avions repéré, dans cette zone centrale, que quatre îlots résiduels, non touchés par l'infection. Après un an, chacun de ces quatre îlots s'était étendu en tache d'huile, mais aucune migration même à faible distance à partir de ces peuplements encore très maigres ne pouvait être retrouvée.

Enfin, l'étude du repeuplement de *M. tristrami* nous permettait de débrouiller le difficile problème de l'écologie de ce mérion. Déjà en 1959, au moment où l'épizootie commençait à décliner, alors que les peuplements de *M. vinogradovi* étaient déjà totalement exterminés dans cette zone centrale laissant seulement, comme nous l'avons dit, quatre îlots résiduels, nous avions été surpris de capturer en 17 points différents des *M. tristrami*. La question s'était alors posée, étant donné l'extrême sensibilité de ces mérions à la peste, de savoir s'il s'agissait de mérions ayant échappé à la contamination ou plus vraisemblablement, d'après ce que nous connaissions de la mobilité de l'espèce, de nouveaux arrivants. Cette conception était maintenant confirmée : dans ses deux derniers mois et demi la mission allait repérer 52 terriers de *M. tristrami* dans la zone centrale, terriers dispersés, éloignés les uns des autres : signe indiscutable d'une rapide reconquête du territoire.

Pour vérifier ce mode de repeuplement lent et limité de *M. persicus* et *M. vinogradovi*, opposé au repeuplement rapide et étendu de *M. tristrami*, nous reprenions pendant les deux derniers mois de la mission, la surveillance de la zone de Gandab Kak Abbas (*) où nous avions relevé à la fin de l'épizootie, la persistance de plusieurs importants îlots résiduels de *M. vinogradovi*, non touchés par l'infection, en contraste avec l'absence quasi totale (une seule capture) de *M. tristrami*. A la mi-août existaient dans cette zone 8 peuplements actifs de *M. persicus* et 4 « morts » de peste ; en octobre le nombre des peuplements en activité était passé à 13 dont 2 peuplements « morts » réoccupés et 3 peuplements nouveaux. Pour les *M. libycus*, le nombre des peuplements qui était de 5 actifs et 1 « mort » de peste, passait à 9, dont le peuplement mort réoccupé. Pour les *M. vinogradovi*, à partir des 2 peuplements résiduels observés en août, s'étaient formés 11 peuplements, très petits (un à cinq mérions) mais en pleine activité. Enfin, alors qu'au mois d'août n'avait été trouvé dans toute la zone qu'un seul terrier de *M. tristrami*, qui

(*) Voir cinquième et septième paragraphes.

©Soc.pathol.
exo

n'avait donné qu'un seul mérion, le nombre de ces terriers était monté à 15. Mais il s'agissait de terriers et non de peuplements : de douze d'entre eux était capturé un seul mérion, pris et repris au cours d'un piégeage prolongé ; dans sept d'entre eux le mérion était un mâle, dans les cinq autres une femelle, seul le treizième hébergeait un couple. La distance qui séparait ces terriers (100 à 300 m., mettait en valeur un point bien particulier de l'écologie de ce rongeur, au moins en temps de dispersion. Chaque animal, mâle ou femelle, partait individuellement à la reconquête du territoire et y creusait son propre terrier (ce qui était le cas pour dix mérions) ou réoccupait un terrier trouvé vide (cinq mérions), quitte à partir ensuite à longue distance à la recherche d'un conjoint (*). Cette particularité allait être recherchée dans les terriers de la zone centrale, où elle serait confirmée : un seul mérion dans chaque terrier, cinq fois seulement un couple, dont un avec des petits.

L'écologie des rongeurs marquait donc le mode du repeuplement post-épizootique. Les M. persicus *et* M. libycus *restés les plus nombreux par suite de leur résistance à la peste, repeuplaient lentement de proche en proche, en sédentaires absolus. Les* M. vinogradovi, *bien que destinés dans la suite à couvrir le territoire, repeuplaient lentement et de proche en proche à partir de leurs très rares peuplements survivants. Par contre, les* M. tristrami, *à cause de leur mobilité, avaient déjà réapparu sur toute la surface du territoire, mais s'y trouvaient dispersés en habitat individuel.*

Résumé

Les auteurs ont observé en sept mois, d'avril à novembre 1960, la fin d'une période épizootique. Ils ont pu confirmer les observations faites aux mêmes lieux en 1952 (5) et 1956 (3) : apparition de souches de pathogénicité très faible, extinction apparente de l'infection dès la fin de l'extermination des rongeurs sensibles, détection simultanée de formes « latentes » chez les rongeurs résistants. Ils ont d'autre part mis en évidence la disparition très rapide de l'infection chez les puces : moins d'un mois après le dernier isolement de peste d'un lieu infecté, aucune souche ne pouvait plus être isolée, au moins par les méthodes classiques, des puces récoltées sur les rongeurs survivant à l'épizootie.

(*) Au cours de ce travail écologique à Gandab Kak Abbas, était également faite une recherche de la peste sur les puces : la troisième depuis le début de la mission. 1.132 puces étaient récoltées et passées à l'animal sensible en 108 lots sans que la peste pût être isolée une seule fois.

©Soc.pathol.
exo

Enfin l'observation du repeuplement du territoire, commencé dès la fin de l'épizootie, a permis de poursuivre l'étude écologique de chacune des espèces de rongeurs en cause.

Summary

Systematic survey of a mesofocus of wild plague in the iranian Kurdistan. II. The end of an epizotic period.

The authors have observed during seven months (April-november 1950) the end of an epizootic period. They have confirmed the observations made in the same site in 1952 (5) and 1956 (3) : apparition of strains of very low pathogenicity, apparent extinction of the infection soon after the complete extermination of the susceptible rodents and at the same time detection of latent forms in the resistant rodents. They have, on the other hand, demonstrated the rapid disappearance of the infection in the fleas: less than one month after the last isolation of plague from an infected area, not any strain could be isolated, at least by the classical methods, from the fleas collected on the rodents surviving the epizootic. Finally, the observation of the repopulation of the territory, beginning soon at the end of the epizootic, allowed them to carry on the ecological study of every rodent species implicated in that region.

Bibliographie

(1) Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Mostachfi (P.), Eftekhari (M.) et Mofidi (Ch.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **23**, 141.

(2) Baltazard (M.), Chamsa (M.) et Karimi (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1119.

(3) Baltazard (M.), Chamsa (M.), Mostachfi (P.) et Pournaki (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1108.

(4) Baltazard (M.) et Eftekhari (M.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **16**, 436.

(5) Baltazard (M.), Seydian (B.), Mofidi (Ch.), Bahmanyar (M.) et Pournaki (R.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **85**, 411.

(6) Misonne (X.). — Analyse zoogéographique des mammifères de l'Iran. *Publ. Inst. Roy. Sci. nat. Belgique*, 1959, 2e série, fasc. 59.

©Soc.pathol.
exo

ÉTUDE SYSTÉMATIQUE D'UN MÉSOFOYER DE PESTE SAUVAGE AU KURDISTAN IRANIEN

III. — La période interépizootique.

Par Y. KARIMI, M. BALTAZARD et M. CHAMSA (*)
(Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran).

Après la mission d'observation de la fin de l'épizootie en 1960 (2), nous nous attachions pendant l'hiver à dépouiller la documentation de cette mission et en même temps, à étudier au laboratoire les caractères particuliers des souches de pathogénicité faible que nous avions isolées et, plus spécialement, leur évolution chez les puces et les rongeurs.

Cette double étude nous amenait à un programme de travail basé sur l'importance possible de cette chute de pathogénicité. Nous concevions que ces souches que nous avions isolées ne représentaient peut-être qu'un état momentané dans une perte de pathogénicité qui pouvait continuer de s'accentuer jusqu'à devenir totale. Le bacille pesteux n'était-il qu'un germe saprophyte appelé périodiquement à la « fortune épizootique » ? Dans cet état, pouvait-il se conserver chez les puces ? Ou chez les rongeurs ? Ou entre rongeurs et puces ? La disparition de l'infection n'était-elle qu'apparente ? Que cette chute de pathogénicité fût due à un phénomène cyclique purement lié au bacille lui-même, ou à la résistance des rongeurs hôtes de l'infection après la disparition des rongeurs sensibles qui étaient seuls capables de lui conserver sa pathogénicité, il n'en restait pas moins que ce phénomène avait accompagné la fin de la mortalité chez les rongeurs. Mais en était-il la cause ?

De toute façon, nous nous proposions pour la mission suivante d'appliquer le même principe de recherche de l'infection uniquement chez les puces, de façon à ne pas troubler l'étude écologique et le repeuplement du territoire. Mais notre hypothèse de travail, basée sur l'échec de la fin de la mission 1960, étant la recherche chez ces puces de souches trop faiblement pathogènes pour tuer l'animal, nous décidions d'utiliser uniquement la culture. L'un de nous (Y. K.) mettait au point avec M. Eftekhari, une méthode de « stérilisation » des puces par l'alcool à 60° en utilisant celle des souches de patho-

(*) Séance du 11 décembre 1963.

©Soc. pathol. exo

génicité la plus basse que nous étudiions, méthode permettant une bonne élimination des contaminants sans atteinte du bacille pesteux (*).

***

La première mission de 1961 gagnait la zone surveillée dès le 26 avril et localisait son travail à la partie centrale où avaient été repérés 58 points pesteux en 1959 (3) et où la dernière mission, travaillant de septembre à fin novembre 1960, n'avait pu mettre en évidence l'infection chez les puces, mais avait retrouvé des formes de peste latente chez *M. persicus*.

Pour épargner le temps de nos équipes et leur permettre de se consacrer uniquement au piégeage et à la collecte des puces, nous abandonnions la méthode de repérage des terriers en jeep, pour passer à une technique déjà essayée l'année précédente. Depuis quatorze ans que nous étions arrivés pour la première fois dans cette région et surtout depuis dix ans que nous y revenions régulièrement, nous retrouvions à chaque fois pour nous aider dans nos travaux les mêmes paysans, dont trois au moins étaient devenus d'authentiques spécialistes, beaucoup plus avertis même que nos citadins en matière de terriers, d'espèces de rongeurs, de lieux-dits, de rotation des cultures, voire, après un an de pratique, de mise en place des peuplements sur les agrandissements phototopographiques. Nous organisions avec eux le repérage en bandes parallèles à pied, dont nous allions pouvoir constater, lors de nombreux contrôles, qu'il était plus sûr encore que le repérage en jeep. Ces prospecteurs, qui marquaient les terriers de pierres levées ou de petits tas de mottes de terre, en repéraient le plus souvent à eux trois dans leur journée de travail plus que ne pouvaient en piéger nos équipes.

Ainsi, en un mois et demi, 2.038 rongeurs allaient être pris ou repris au piège, sur lesquels seraient récoltées 29.666 puces. Ces puces divisées en 1.532 lots de 1 à 250 puces, étaient broyées et cultivées sur plaques de gélose, toutes les colonies suspectes étant isolées et repiquées pour épreuve au bactériophage : aucune des souches isolées n'était de la peste.

Du point de vue écologique, cette mission confirmait les constatations de la précédente. Le repeuplement par les *M. persicus* se poursuivait rapidement de proche en proche à partir des nombreux animaux ayant survécu à l'épizootie qui commençaient de déborder en terrain plat les limites habituelles de leurs peuplements ; de nom-

(*) A paraître dans les *Annales de l'Institut Pasteur* dans le travail d'ensemble sur les souches de pathogénicité faible.

©Soc. pathol. exo

breux terriers « morts » étaient réoccupés et le creusement de terriers neufs était en cours de tous côtés : 466 terriers ou groupes de terriers étaient repérés (contre 172 l'année précédente), qui donnaient 1.308 captures ou recaptures. De même, l'unique zone de *M. libycus* comprise dans la partie prospectée, qui montrait à la fin de l'année précédente 9 terriers ou groupes de terriers, en montrait maintenant 17, qui donnaient 45 captures ou recaptures. Par contre, à partir de leurs quatre îlots résiduels de l'année précédente, les *M. vinogradovi* avaient établi de proche en proche 44 terriers ou groupes de terriers, qui donnaient 88 captures ou recaptures. Mais surtout, la pullulation et la dispersion des *M. tristrami* était frappante : les 52 terriers de la fin de l'année précédente étaient devenus 221, dispersés sur toute la surface de la zone prospectée, habités la plupart du temps également par un seul mérion, mâle ou femelle, et ces terriers donnaient 243 captures ou recaptures.

D'autre part, nous pouvions observer pour la première fois avec précision le phénomène de la réoccupation des terriers des mérions vidés par l'épizootie par deux petits rongeurs normalement très peu nombreux sur ce territoire : *Microtus irani* et *Cricetulus migratorius*. Partant de leurs peuplements permanents situés dans les fonds humides et herbeux, les *Microtus* occupaient les terriers voisins des mérions au flanc des collines dans un rayon qui ne dépassait pas 200 m. Ils ne semblaient pas fixés dans ces terriers dont ils occupaient seulement une ou deux galeries, mais en exploitaient vraisemblablement les chambres de réserve de nourriture. A la faveur de cette extension, le nombre des lieux où étaient capturés ces campagnols passait à 78 (contre 14 l'année précédente), avec 82 captures ou recaptures. Plus frappante encore était l'invasion des terriers « morts » de mérions par les *Cricetulus* : 178 (contre 10 l'année précédente) avec 182 captures ou recaptures. A l'instar du *M. tristrami*, cette espèce s'était répandue sur tout le territoire, dans un très large rayon, un seul individu, très rarement deux, occupant chaque terrier. La multiplication de ces petits hamsters et de ces campagnols, dont nous connaissions la résistance expérimentale à la peste et que nous avions trouvés infectés bien souvent dans la nature en temps d'épizootie, leur présence dans les terriers de mérions vidés par la peste de leurs occupants, ne nous paraissaient plus un phénomène négligeable.

Enfin, comme d'habitude, au cours de cette mission, les rongeurs morts dans les pièges, blessés ou en mauvais état, avaient été passés au cobaye ou à la souris blanche : chez aucun des 114 *M. persicus* ainsi passés n'avait été retrouvée de forme de peste latente ; le passage de 27 *M. tristrami*, 2 *M. vinogradovi*, 2 *M. libycus*, 18 *Microtus* et 2 *Mesocricetus* demeurait également négatif.

©Soc.pathol.
exo

Ainsi, cette première mission, moins d'un an après la fin de l'épizootie, montrait que la peste, sous quelque forme que ce fût, pathogène ou non, n'existait plus chez les puces, jusqu'alors considérées comme le pivot de la conservation de la peste en période interépizootique. Le repeuplement par les mérions se faisait rapidement, pendant qu'un grand nombre de terriers vides étaient occupés par d'autres rongeurs normalement très peu nombreux sur ce territoire.

***

La deuxième mission de 1961 gagnait le foyer le 21 octobre, après un intervalle de près de cinq mois, pour y observer les résultats de la multiplication des rongeurs à la fin du printemps et en été et y continuer sa décevante recherche de la peste. Le pourcentage considérable des formes latentes obtenues entre-temps dans l'expérimentation par piqûre de puces avec les souches de pathogénicité faible chez les rongeurs résistants nous incitait à entreprendre, en dépit du peu d'espoir que nous y mettions, la recherche systématique de ces formes chez ces rongeurs résistants que nous venions de retrouver dans tant de terriers « morts », dont bon nombre de ceux mêmes où nous avions trouvé la peste deux ans plus tôt. Nous pensions que le repeuplement était déjà suffisamment avancé et que nous ne risquions guère d'en troubler le déroulement même en capturant et sacrifiant de nombreux animaux. Nous mettions donc en œuvre en même temps toutes les méthodes : culture sur plaques de gélose et passage à deux souris blanches et un cobaye du broyat des organes mélangés de tous les rongeurs, de quelque espèce qu'ils fussent, capturés le même jour en un même lieu ; culture et passage de même manière du mélange de toutes les puces récoltées sur tous les rongeurs d'un même lieu.

Du point de vue écologique, les observations allaient s'enchaîner parfaitement à celles de la mission précédente. Le nombre des terriers des *M. persicus* semblait stabilisé : 481 terriers (contre 466 cinq mois plus tôt). Les *M. libycus*, dans la toute petite zone qu'ils occupaient, avaient continué à s'étendre en tache d'huile : 28 terriers (contre 17 cinq mois plus tôt). Les *M. vinogradovi* s'étaient étendus de proche en proche avec régularité et le nombre de leurs terriers ou groupes de terriers était monté à 114 (contre 44 cinq mois plus tôt). Mais le phénomène le plus marquant était la multiplication et la véritable invasion des *M. tristrami*, présents maintenant sur toute la surface du territoire avec 350 terriers, toujours individuels, plus rarement occupés par un couple ou une famille. Cette poussée des mérions avait déjà refoulé vers leurs terriers permanents les *Microtus*, dont 50 terriers seulement étaient repérés (contre 78 cinq mois plus tôt).

©Soc.pathol.
exo

Les *Cricetulus* semblaient poursuivre leur invasion, car bien que nous ayons volontairement laissé de côté la zone où ils pullulaient et où ils semblaient tenir en échec le repeuplement des mérions, nous retrouvions cependant, éparpillés sur tout le territoire, 99 terriers habités par ces petits hamsters. En un peu plus d'un mois, les chiffres de capture qui, cette fois, étaient valables, puisque tous les animaux piégés avaient été emportés au laboratoire et qu'il n'existait pas comme auparavant de seconde ou troisième capture d'un même rongeur, se montaient à 1.306 *M. persicus*, 93 *M. libycus*, 265 *M. vinigradovi*, 372 *M. tristrami*, 106 *Cricetulus* et 57 *Microtus*.

La culture et le passage des organes de ces 2.199 rongeurs demeuraient négatifs ; aucune infection latente n'était relevée chez les 1.306 *M. persicus*, dont 841 provenaient des microfoyers supposés, piégés jusqu'à épuisement. La culture et le passage du broyat des 8.866 puces (*) récoltées sur ces rongeurs, en 149 lots de 2 à 249 puces, demeuraient également négatifs.

Cette deuxième mission confirmait, avec toutes les méthodes mises conjointement en œuvre, les résultats de la précédente. La peste ne pouvait être retrouvée nulle part chez les puces ni chez les rongeurs, même dans ces microfoyers, sur l'existence desquels était basée notre théorie de la permanence de l'infection. L'aspect du repeuplement était celui d'un processus parfaitement régulier, où jouaient au premier chef, l'écologie et l'éthologie de chaque espèce.

* * *

Après l'interruption obligatoire de l'hiver, une troisième mission repartait prospecter la même zone le 10 mars 1962. Elle allait être considérablement gênée par un printemps très pluvieux, qui réduirait de près de moitié le nombre des captures. Celles-ci, après un mois, se montaient à 1.218 rongeurs seulement, soit 377 *M. persicus*, 32 *M. libycus*, 182 *M. vinogradovi*, 223 *M. tristrami*, 21 *Microtus*, 11 *Mesocricetus*, 3 *Allactaga* et 379 *Cricetulus* (ce dernier chiffre particulièrement élevé était dû à un piégeage poussé de la partie de la zone délaissée par la précédente mission). Bien que nous répugnions à la comparaison de chiffres inégaux, ceux de cette mission montraient l'augmentation considérable des *M. vinogradovi* et *M. tris-*

(*) Cette diminution considérable du nombre des puces en automne, déjà notée par les missions précédentes, était cette fois bien précisée : 8.866 en novembre contre 29.666 en mai sur un nombre sensiblement égal de rongeurs dans la même zone : elle confirmait les recherches de J. M. KLEIN sur la biologie de ces puces.

©Soc.pathol.
exo

trami par rapport aux *M. persicus* et *M. libycus*, qui paraissaient pratiquement stationnaires, ayant atteint le maximum de leurs possibilités locales. A l'automne précédent, le nombre des *M. vinogradovi* était à peu près le cinquième de celui des *M. persicus*, celui des *M. tristrami* le tiers ; quatre mois plus tard, dès le début du printemps, cette proportion était passée à la moitié pour *M. vinogradovi* et à près des trois quarts pour *M. tristrami*. Les *Microtus* semblaient être définitivement refoulés vers leur habitat normal ; les *Cricetulus* continuaient à se multiplier, atteignant un chiffre égal à celui de l'espèce la plus nombreuse, *M. persicus*. Mais la quasi-totalité des terriers « morts » de mérions ayant été détruits par quatre labourages et deux hivers, ces hamsters étaient maintenant pratiquement tous installés dans des terriers qu'ils avaient eux-mêmes creusés, bien reconnaissables à leurs orifices très petits.

A nouveau, la culture et le passage de ces 1.218 rongeurs demeuraient négatifs ; de même la culture et le passage des 9.637 puces récoltées, divisées en 186 lots de 2 à 238 puces.

Cette troisième mission confirmait les résultats des précédentes, deux ans après l'extinction de l'épizootie. Quelle qu'ait pu être l'importance des moyens mis en œuvre, la peste n'avait pu être retrouvée chez les rongeurs ni chez les puces, sous quelque forme que ce fut, même dans ces microfoyers dont nous avions tant de fois depuis quatorze ans cru démontrer le rôle et la permanence. Ce long travail n'avait fait que confirmer nos constatations de 1953 (1) *: la peste semblait bien avoir totalement disparu de cette zone que nous considérions précisément comme une zone type de permanence de l'infection.*

Résumé

Les auteurs apportent les résultats de leur travail au cours de la période postépizootique. En un an, à trois reprises (printemps, automne, printemps) ils ont étudié par toutes les méthodes possibles, la zone où venait de se terminer l'épizootie et qu'ils considéraient depuis quatorze ans, sur la foi de leurs recherches, comme une zone type de permanence de l'infection.

L'observation du repeuplement du territoire a permis de parfaire l'étude de l'éthologie et de l'écologie des rongeurs ; les rongeurs résistants *M. persicus et M. libycus* repeuplent rapidement dès la fin de l'épizootie, grâce au nombre élevé des survivants, leurs zones d'habitat et après quelques mois commencent à déborder les limites de ces zones ; les rongeurs sensibles repeuplent progressivement, à partir du peu d'individus épargnés par la contamination, leurs vastes

©Soc.pathol.
exo

zones d'expansion : *M. vinogradovi* lentement et de proche en proche, *M. tristrami* rapidement et à distance.

La peste n'a pu être isolée ni par culture, ni par passage à l'animal sensible, de 48.169 puces, divisées en 467 lots, ni de 3.582 rongeurs, dont 1.700 capturés dans les microfoyers supposés.

Summary

Systematic survey of a mesofocus of wild plague in the iranian Kurdistan. III. The interepizootic period.

The authors state the results of their research in the postepizootic period. Thrice during one year (spring, autumn, spring) they have surveyed, by all possible methods, the area where the epizootic had just come to its end and which they considered since fourteen years, on the light of their research, as a typical permanent focus. The observation of the repopulation in that area allowed them to perfect the ethological and oecological studies of the rodent species. Owing to the large number of their survivors, the resistant *M. persicus* and *M. libycus* repopulate rapidly soon after the end of the epizootic their dwelling zones and after a few months they begin to spread beyond the limits of these zones. The susceptible rodents, on the other hand, because of their scanty individuals spared by the contamination, repopulate little by little their vast spreading zones : *M. vinogradovi* slowly and by stages, *M. tristrami* rapidly and at relatively long distances.

Plague could be isolated neither by culture nor by inoculation to laboratory animals from 48.169 fleas, in 467 batches, nor from 3.582 rodents, of which 1.700 were trapped in the supposed microfoci.

Bibliographie

(1) Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Seydian (B.) et Pournaki (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1102.

(2) Baltazard (M.), Chamsa (M.) et Karimi (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1119.

(3) Baltazard (M.), Chamsa (M.) et Karimi (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1141.

©Soc.pathol.
exo

ÉTUDE SYSTÉMATIQUE D'UN MÉSOFOYER DE PESTE SAUVAGE AU KURDISTAN IRANIEN

IV. — Début d'une nouvelle période épizootique.

Par M. BALTAZARD et Y. KARIMI (*)
(Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran).

La peste avait donc disparu des puces et des rongeurs de notre « zone surveillée » (5) ; elle n'avait pu être retrouvée dans aucun de ces microfoyers dont nous faisions, comme tous les chercheurs qui, à travers le monde, étudiaient la peste sauvage dans ses foyers invétérés, le pivot de sa pérennité.

Fallait-il en revenir à l'hypothèse d'une « peste itinérante permanente », d'une « vague épizootique » qui, continuant son chemin après avoir dévasté la zone surveillée, en était sortie pour quelque lointain périple et finirait par y revenir quelque jour, lorsque la pullulation des rongeurs sensibles lui offrirait à nouveau des conditions favorables. Cette solution facile d'un problème apparemment insoluble ne pouvait pas ne pas nous tenter : d'une part nous avions nous-mêmes observé ce type de peste itinérante en Inde et à Java, d'autre part, Golvan et Rioux (3) pensaient en avoir fait la preuve au cours d'une « prospection-transect » basée sur la datation des réserves des terriers par rapport à l'âge des jachères.

Cependant, nous avions nous-mêmes, en nous appuyant non seulement sur nos propres résultats, mais sur ceux de la Commission anglaise en Inde, plus anciens de quelque cinquante ans, et sur ceux amassés à Java par les Hollandais et en particulier par Otten quelque vingt-cinq ans plus tôt, montré qu'une telle peste itinérante ne réapparaissait pratiquement jamais aux mêmes lieux. Malgré une densité de rongeurs sensibles plus forte encore que celle du Kurdistan et une vitesse de repeuplement encore plus grande, les « traînées épizootiques » ne revenaient pratiquement jamais en arrière et nous avions fait de cet aspect particulier la clef de la différenciation entre foyers temporaires et foyers invétérés. Comment accepter que ce retour aux mêmes lieux, qui ne pouvait être qu'un hasard, pût se reproduire dans ce mésofoyer avec une parfaite régularité, observée par nous depuis quinze ans et sans doute séculaire, si ce n'était millénaire. Quant à la « prospection-transect » de Golvan et Rioux,

(*) Séance du 11 décembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

trop rapide pour être probante, elle ne pouvait entraîner notre conviction.

En fait, seule l'observation du mode d'apparition de l'infection dans la zone surveillée pourrait nous permettre d'élucider le problème.

* * *

Une mission, composée des mêmes travailleurs qui avaient appris à connaître le terrain mètre par mètre au cours de la précédente période (2) (5), partait donc à nouveau vers la zone surveillée le 1er septembre 1962. Le spectacle qui l'y attendait était extraordinaire (*) : la progression géométrique du nombre des rongeurs depuis le printemps avait littéralement truffé le terrain de terriers dans les zones d'expansion des espèces sensibles et dans les zones mixtes. Nos trois prospecteurs, qui avaient régulièrement exploré le terrain pendant les trois mois et demi de notre absence, avaient relevé de bonnes observations sur cette pullulation ; ils affirmaient en particulier la disparition progressive des terriers des *Cricetulus* devant la poussée des mérions, le retrait définitif des *Microtus* vers leur habitat ordinaire et surtout l'absence de tout terrier « mort », qu'ils savaient maintenant parfaitement reconnaître, sur toute la surface de la zone surveillée. Une large prospection en jeep confirmait ces observations ; en particulier ce Grand Bann, dont Golvan et Rioux avaient fait le tremplin de la précédente épizootie, exploré en profondeur, montrait d'innombrables terriers, tous en pleine activité. Aucune trace, nulle part, sur tout le territoire, de vague ou même simplement de traînées épizootiques.

Et cependant, dès le deuxième jour, en plein centre de la zone surveillée au lieu-dit Khalli Yer, une des équipes, en posant ses pièges, trouvait dans une entrée de terrier le cadavre d'un *Meriones vinogradovi* : peste. Elle tendait aussitôt dans le peuplement et dans tous les peuplements voisins 897 pièges dans un rayon de 1 km. Ce piégeage allait être poursuivi pendant huit jours ; il capturerait, de 29 terriers ou groupes de terriers, 72 rongeurs : 12 *M. persicus*, 24 *M. vinogradovi*, 35 *M. tristrami* et 1 *Cricetulus* dont les organes broyés, cultivés sur plaques de gélose et inoculés au cobaye et à la souris blanche ne donneraient pas la peste, pas plus que le broyat, cultivé et inoculé de la même manière, de leurs 327 puces en 11 lots. Cette observation était pour nous capitale. Le terrier où avait été trouvé le mérion mort et la zone piégée autour de ce terrier faisaient partie d'un de nos microfoyers les plus sûrement repérés, où nous

(*) Extraordinaire à nos yeux, qui le voyaient pour la première fois ; non à ceux des paysans qui en connaissaient bien l'existence périodique.

©Soc.pathol.
exo

avions retrouvé la peste à la fin de l'épizootie de 1956 et, dans le même groupe de terriers, à la fin de l'épizootie de 1960. Le mérion mort était un *M. vinogradovi* qu'on ne pouvait suspecter d'avoir franchi plus de 1 km., alors que le rayon d'action de cette espèce est au maximum de 200 m., pour venir mourir au milieu d'un peuplement manifestement indemne.

Ainsi, la chance nous favorisait une fois encore ; la peste semblait bien apparaître sous nos yeux. En pleine zone d'activité des terriers où rien ne signalait l'existence de l'infection, un unique mérion était trouvé mort de peste au cœur d'un ensemble de peuplements où ne pouvait être retrouvé ni un rongeur malade, ni une puce infectée.

* * *

Les trois autres jeeps s'égaillaient aussitôt vers d'autres points de la zone surveillée, microfoyers supposés, en s'éloignant du point qui venait d'être trouvé infecté. Cinq jours plus tard, à 3 km. de ce point, une des équipes trouvait au lieu-dit Yekké Tchalab, un mérion mort dans un piège : *M. tristrami*, pesteux septicémique. La petite région de 2 km² environ centrée par ce terrier, au pied du Grand Bann, était une de ces zones mixtes *M. persicus*, *M. vinogradovi*, *M. tristrami*, dont nous faisions le microfoyer type : celui-ci nous était connu depuis 1956. Le piégeage y avait commencé l'avant-veille : 1 *M. persicus* et 2 *M. vinogradovi* et leurs 17 puces ne donneraient pas l'infection aux animaux inoculés. Le jour même où était trouvé le *M. tristrami* pesteux, étaient capturés du même terrier 5 *M. vinogradovi* et de deux groupes de terriers immédiatement voisins 13 *M. vinogradovi*. Le passage des organes de ces 18 mérions n'infecterait pas les animaux inoculés ; par contre, le passage des 60 puces qu'ils portaient (dont 17 récoltées sur les 5 *M. vinogradovi* capturés du même terrier que le *M. tristrami* pesteux) tuerait la souris blanche en trois jours.

Le piégeage était aussitôt poussé à fond dans cette petite zone et atteindrait dans les jours suivants 912 pièges, chiffre qui donne une idée de la densité des orifices de terriers (un piège par orifice) sur ces 2 km². En onze jours, ce piégeage allait capturer la quasi-totalité de la population des rongeurs, soit 102 *M. vinogradovi*, 31 *M. tristrami*, 406 *M. persicus* et 1 *Cricetulus*. Aucune souche de peste ne serait isolée de la culture et du passage des organes de ces 540 rongeurs. Des 46 lots totalisant 3.021 puces, cultivés et passés, un seul lot de 175 puces récoltées au quatrième jour du piégeage sur les rongeurs des terriers immédiatement voisins du terrier infecté donnerait la peste à la souris.

©Soc.pathol.
exo

Enfin, dans la zone de cultures reliant Khalli Yer à Yekké Tchalab étaient capturés 161 *M. tristrami*, 102 *M. vinogradovi*, 74 *M. persicus* et 3 *Cricetulus* porteurs de 1.873 puces, dont cultures et passages demeuraient négatifs.

Dans ce deuxième lieu, comme dans le premier, la peste était apparue sous nos yeux, la rapidité du piégeage ayant seule empêché l'extension de l'infection. Un seul mérion, M. tristrami, *sur 562 rongeurs capturés dans le lieu même, était infecté.*

* * *

L'observation la plus intéressante allait être faite à 6 km. de là, dans cette zone dite Gandab Kak Abbas, zone mixte type puisque les quatre espèces de mérions y figuraient côte à côte et où nous avions étudié à deux reprises en 1960 la disparition de l'infection (2), puis confirmé son absence en période interépizootique (5). Le piégeage y avait commencé dès le jour d'arrivée de la mission avec un nombre de pièges qui atteindrait rapidement le millier. Dans les cinq premiers jours, étaient capturés, cultivés et passés 76 rongeurs (37 *M. tristrami*, 23 *M. vinogradovi*, 6 *M. libycus*, 8 *M. persicus*, 2 *Cricetulus*) et 580 puces en 4 lots : cultures et passages négatifs.

Le sixième jour, 19 mérions sont trouvés dans les pièges : 2 d'entre eux *(M. tristrami)* sont morts, mais le passage de leurs organes demeurera négatif. Par contre, le passage d'un lot de 2 *M. vinogradovi* et 4 *M. tristrami* et celui d'un lot de 5 *M. tristrami* provenant du même groupe de terriers permettront d'isoler deux souches de peste, alors que le passage des 86 puces récoltées sur ces rongeurs et sur 1 *M. persicus* et 5 *M. libycus* capturés en même temps restera négatif. Le lendemain, 14 mérions (4 *M. tristrami* et 10 *M. vinogradovi*) sont capturés du même groupe de terriers : le passage de leurs organes et des 100 puces récoltées dans leur fourrure demeurera négatif. Le huitième jour, d'un groupe de terriers proche du précédent, la peste est à nouveau isolée d'un lot de 8 *M. tristrami* et 2 *M. vinogradovi* ainsi que des 80 puces récoltées sur ces mérions et sur 3 *M. persicus* capturés en même temps. Du 9e au 12e jour, malgré le nombre des pièges, le taux des captures baisse par suite du prélèvement massif fait dans cette zone : 4 *M. vinogradovi*, 1 *M. tristrami*, 3 *M. libycus* et 104 puces sont cultivés et passés avec résultat négatif. Cependant, le 13e jour, le piégeage donne encore cinq mérions : 1 *M. libycus*, 2 *M. vinogradovi*, 2 *M. tristrami* (dont 1 mort dans le piège) ; le passage de ces cinq mérions est négatif, mais celui des 85 puces récoltées sur le *M. tristrami* vivant, donne la peste.

Le piégeage est encore poursuivi pendant trois jours : le passage

©Soc.pathol.
exo

des 8 *M. tristrami*, 9 *M. vinogradovi* et 1 *M. persicus* capturés et celui de leurs 83 puces demeurera négatif. Après quoi, le piégeage, pratiquement stérile, est arrêté.

Dans ce troisième lieu, microfoyer type, éloigné des précédents de 6 km., la peste venait également d'apparaître : sur 152 rongeurs passés, dont 71 M. tristrami *et 52* M. vinogradovi *hautement sensibles, l'infection n'avait pu être isolée que de trois lots de ces deux espèces, parmi lesquels selon toute vraisemblance un seul mérion était infecté.*

* * *

Pendant les vingt premiers jours de la mission, l'infection allait être ainsi isolée, la plupart du temps d'un seul mérion, toujours *M. tristrami* ou *M. vinogradovi*, de 15 autres points, tous situés dans des microfoyers connus ou supposés. Dans le même temps, les 32 zones de piégeage dans les terrains de culture, occupés seulement par *M. vinogradovi* et *M. tristrami*, sans peuplements de rongeurs résistants, demeureraient indemnes.

Puis le tableau commencerait de changer rapidement : l'épizootie proprement dite, le passage de la peste de terrier à terrier, se manifestant de tous côtés, marqué par la « mort » des terriers et l'isolement de 107 souches de peste. Cependant, jusqu'à la fin de la mission, que l'arrivée du froid arrêterait après trois mois, l'épizootie resterait pratiquement localisée aux microfoyers, ne débordant que très lentement sur les zones occupées par les seuls *M. tristrami* et *M. vinogradovi*. En particulier, le Grand Bann surpeuplé de ces deux espèces ne serait touché que secondairement, l'infection partant de ses bords pour rayonner lentement vers son centre.

Enfin, c'est seulement au troisième mois que la peste apparaîtrait chez les rongeurs résistants des microfoyers, peste indiscutablement secondaire à l'hécatombe des rongeurs sensibles : 12 souches seulement, isolées de *M. persicus* ou de leurs puces.

Au total, cette mission avait pu définir le processus d'apparition de la peste dans la zone surveillée. Comme nous l'avions supposé en 1959 (1) *la peste était bien sortie des microfoyers et, semblait-il, de nombreux microfoyers simultanément dans toute la zone. Elle était sortie sur les rongeurs sensibles, alors que les rongeurs résistants, gardiens supposés de l'infection, étaient indemnes* (*). *La « vague épizootique » n'existait pas plus que les « traînées épizootiques ». La peste n'était pas arrivée « de l'extérieur » dans la zone surveillée* (*). *Chacun des premiers points*

(*) Ces conclusions infirment, pensons-nous de façon définitive, tout au moins en ce qui concerne cette zone, les anticipations de Golvan et Rioux (3) (4).

©Soc.pathol.
exo

infectés avait été trouvé au milieu de populations indemnes parmi lesquelles l'épizootie démarrait lentement en tache d'huile à partir de chacun de ces points.

***

Enfin, cette mission avait complété l'étude écologique et éthologique des rongeurs de cette zone. Elle avait confirmé le refoulement des *Microtus* par la marée des mérions : 61 terriers seulement, tous dans les zones d'habitat normal de l'espèce, dans les fonds herbeux. De même la disparition progressive des *Cricetulus* devant la poussée des mérions était évidente : le nombre de leurs terriers, au lieu de continuer à augmenter, comme l'année précédente, avait régressé : 158 terriers.

Mais c'est surtout sur les mérions, dont 3.705 terriers ou groupes de terriers avaient pu être étudiés, que les observations avaient apporté les résultats les plus précis. A la veille de l'épizootie, l'espèce dominante, malgré sa localisation à certaines parties seulement de la zone représentant moins de la moitié de sa surface, restait le *M. persicus*, avec 1.866 terriers ou groupes de terriers et 6.257 mérions capturés. Le *M. libycus*, autre rongeur résistant, pullulait dans son habitat, mais celui-ci était si limité que le nombre total des peuplements se montait à 123 seulement avec 543 animaux capturés. Le *M. vinogradovi*, au cours de son extension de proche en proche, occupait la quasi-totalité de la zone avec 799 peuplements, dont étaient capturés 2.904 mérions. Mais la surprise pour nous, qui y assistions pour la première fois, était l'extraordinaire pullulation du *M. tristrami*, avec 917 terriers ou groupes de terriers et 1.631 mérions capturés. Pénétrant partout, le premier, bien avant le *M. vinogradovi*, ce mérion figurait sur toute la surface de la zone, et jusqu'au cœur même des peuplements des autres mérions. A la faveur sans doute de la saturation à laquelle était parvenue cette espèce, son comportement éthologique avait changé : alors que l'année précédente à la même saison, lors de sa phase d'expansion, les lieux de capture de *M. tristrami* montraient pratiquement toujours un unique terrier très petit à un seul, deux ou trois orifices au maximum, dont était capturé la plupart du temps un seul animal, nous avions affaire maintenant à de véritables peuplements sédentarisés à terriers vastes et complexes dont étaient capturés dans la quasi-totalité des cas plusieurs mérions (jusqu'à 5 dans le même terrier) (*). Très sensible

(*) Ces résultats nous permettent de rappeler à Y. Golvan et J. Rioux leur propre en mise garde (3) « contre une généralisation trop hâtive des résultats obtenus à partir d'études parcellaires et limitées ». N'ayant observé le comportement de ce mérion qu'au début de sa phase de repeuplement, ces auteurs (4)

©Soc.pathol.
exo

à la peste, retrouvé partout le premier infecté et ayant fourni le plus grand nombre de souches (63 contre 31 pour *M. vinogradovi*) ce mérion nous apparaissait maintenant comme le facteur capital de l'éclosion de la peste dans ce mésofoyer.

Ainsi, l'étude du repeuplement du territoire, complétée par cette mission, montrait que l'espèce la plus importante, au moment de l'apparition de la peste, était M. tristrami, *cette espèce étant partout la première impliquée dans cette apparition.*

***

Enfin, à la fin de la mission, J. M. Klein qui poursuivait dans un très vaste périmètre ses recherches sur les puces en dehors de notre zone surveillée, trouvait sur un bann isolé, à 20 km. du centre de notre zone, un groupe de terriers morts dont il rapportait le cadavre d'un *M. vinogradovi*, mort de peste. Ainsi, partout semblait-il, et peut-être à la même époque dans tout le Kurdistan, le même phénomène avait joué. De tous côtés, la peste était sortie en même temps, sporadiquement, d'innombrables points, au moment du maximum de pullulation des rongeurs sensibles. La vieille expression iranienne : « az zamine djouchidé » (bouilli de la terre) désignant toute apparition incompréhensible et qui revenait maintenant sans cesse sur les lèvres des gens de nos équipes, allait suggérer à l'un de nous l'hypothèse qui donnerait enfin la clef du problème.

Résumé

Les auteurs ont assisté à l'apparition de la peste dans la zone où ils venaient de faire la preuve prolongée de son absence sur les rongeurs et leurs puces (5). Ils montrent que la peste est née dans la zone même et qu'elle n'y a pas été introduite de l'extérieur. Ils l'ont vu sortir de ces mêmes microfoyers repérés depuis des années, mais uniquement sur les rongeurs sensibles infiltrés dans ces microfoyers et non sur les rongeurs résistants, gardiens supposés de l'infection, qui ne se sont contaminés que tardivement et secondairement. Ils mettent en évidence le rôle primordial du rongeur sensible le plus répandu au moment de l'apparition de la peste : *Meriones tristrami*, infecté le premier dans ces microfoyers.

en font une espèce de densité faible : « Entre les flambées épizootiques sa densité ne subit pas non plus d'accroissement notable... Certains faits donnent à penser qu'un tel comportement [comportement trophique d'espèce vagabonde] aide à maintenir une population de rongeurs à un niveau constant en évitant les phases de pullulation. »

©Soc.pathol.
exo

L'idée s'impose alors inéluctablement d'un mode de conservation de l'infection et de contamination des rongeurs autre que celui du cycle classique rongeurs-puces-rongeurs.

SUMMARY

Systematic study of a mesofocus of wild plague in the iranian Kurdistan. IV. The outset of a new epizootic period.

The authors have observed the dawn of plague in the area where they had just obtained the continued proof of its absence on the rodents and their fleas (5). They show that plague is born in the area itself and that its has not been introduced from outside. They saw plague rising from these microfoci located for many years, but solely on the susceptible rodents infiltrated in these microfoci and not on the resistant rodents, presumed preservers of the infection, which were contaminated afterwards and secondarily. They give evidence of the primordial part played by the susceptible rodent *Meriones tristrami*, the most scattered on the territory at the time of the dawn of plague and the first to be found infected. Then the idea intrudes ineluctably of a mode of conservation and of contamination other than that of the classical cycle rodent-flea-rodent.

BIBLIOGRAPHIE

(1) BALTAZARD (M.), CHAMSA (M.) et KARIMI (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1119.
(2) BALTAZARD (M.), CHAMSA (M.) et KARIMI (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1141.
(3) GOLVAN (Y.) et RIOUX (J.). — *Ann. Parasit.*, 1961, **36**, 449.
(4) KARIMI (Y.), BALTAZARD (M.) et CHAMSA (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1154.

CONSERVATION EXPÉRIMENTALE DE LA PESTE DANS LE SOL

Par H. H. MOLLARET
(Institut Pasteur, Paris).

L'étude de l'épidémiologie des infections par le bacille de Malassez et Vignal à laquelle nous nous étions attaché depuis 1957 nous avait amené à incriminer le sol comme réservoir de ce germe ; c'était pour nous l'hypothèse logique découlant de certaines constatations faites

©Soc.pathol.
exo

dans la nature et surtout du fait qu'il s'agissait d'une maladie intéressant avant tout le tube digestif tant par le mode habituel de contamination que par l'importance des lésions intestinales et de l'élimination fécale des germes. Certes, nous avions pu constater le rôle primordial que jouaient l'infection latente et les animaux porteurs de germes dans la dissémination de la maladie ; nous avions également vérifié, après LOREY (1911), DESSY (1925), FLAMM et KOVAC (1958), l'importance de l'élimination urinaire du bacille par les animaux contaminés *per os*, expliquant ainsi nombre d'épizooties dans les élevages ou les zoos par la souillure des stocks alimentaires à partir des urines de rongeurs ; mais ces constatations ne rendaient compte que de cas isolés et ne résolvaient pas le problème fondamental de la conservation du germe dans la nature.

Le maintien de l'enzootie dans certains foyers exigeait une autre explication que celle de l'entretien de l'infection d'animal à animal ou celle d'une réimportation régulière d'animaux infectés. La myxomatose qui avait entraîné dans de nombreuses régions la disparition quasi complète du lapin, réservoir animal majeur du bacille de Malassez et Vignal, n'avait pas pour autant fait disparaître ce bacille qui atteignait à nouveau certaines populations de lapins lors de leur reconstitution. Il devait donc exister, parallèlement à la transmission occasionnelle, épisodique, du germe d'animal à animal, un mode de conservation dans la nature capable d'assurer, par-delà les hasards des contacts animaux, une relative continuité à l'infection. Le rejet au sol du bacille de Malassez et Vignal par les selles et par les urines posait la question du devenir de ce bacille et de son éventuelle conservation dans le sol.

Pour vérifier la possibilité de survie du bacille de Malassez et Vignal dans la terre, nous opérâmes de la façon suivante : lors d'un premier essai effectué en terre préalablement stérilisée, solution de facilité destinée à éviter l'envahissement des milieux de contrôle par les germes saprophytes, deux bocaux de verre de 20 cm. de diamètre furent respectivement remplis avec 4 litres de terre de jardin, autoclavée en plusieurs lots, arrosée d'eau distillée puis contaminée le 3 mars 1960 par arrosage en surface avec une suspension de corps microbiens lavés (souche 5-I) provenant de cultures sur gélose en boîtes de Roux à raison d'une boîte par bocal. Les bocaux furent couverts par une feuille de verre pour limiter la dessiccation puis conservés l'un à la température de la pièce, l'autre à l'extérieur, exposé aux variations de température mais non à l'insolation directe. La terre fut humidifiée de temps à autre lorsqu'elle paraissait trop desséchée. La recherche du bacille fut ensuite effectuée chaque mois, d'abord par culture sur gélose puis, lorsque les moisissures eurent envahi la surface des bocaux, par administration *per os* au cobaye

©Soc.pathol.
exo

de suspensions en eau physiologique de quelques millilitres de terre, technique que nous utilisions depuis longtemps pour la recherche du bacille dans les selles.

Lorsqu'en octobre 1960, au huitième mois de l'expérience, nous constatâmes que le bacille se maintenait toujours vivant (et la technique de sa mise en évidence démontrait en même temps qu'il n'avait rien perdu de sa virulence), une seconde expérience fut mise en route dans deux autres bocaux remplis cette fois de terre non autoclavée et conservés également l'un à l'intérieur et l'autre à l'extérieur. La recherche du germe fut faite de la même façon. Les deux expériences furent arrêtées en septembre 1961 devant l'état de dessiccation des bocaux ; elles avaient démontré la possibilité de survie du bacille de Malassez et Vignal 18 mois en terre stérilisée et 11 mois en terre non stérilisée.

***

Le maintien de la peste en période inter-épizootique dans ses foyers invétérés constituait un problème proche de celui posé par le bacille de Malassez et Vignal : *Comment concevoir la pérennité du virus dans la nature ?* écrivait en 1957 notre maître G. Girard (21). *Quand bien même le problème soulevé par la nature du réservoir de virus serait élucidé par la mise en évidence de l'agent étiologique chez telle espèce animale, rongeur ou arthropode dans les foyers de peste soumis à des alternatives de silence et d'activité, l'obscurité n'en persisterait pas moins sur les facteurs qui régissent les cycles épidémiques. On ne s'est jusqu'à présent préoccupé que du réservoir animal de virus, mais aucunement du virus lui-même, et c'est peut-être là que réside la grande inconnue.*

C'est à cette même inconnue que se heurtait à Téhéran notre maître Baltazard qui nous faisait l'amitié de nous tenir au courant de ses travaux. Ce maintien du bacille de la peste dans la nature en période inter-épizootique rejoignait nos préoccupations antérieures sur celui du bacille de Malassez et Vignal. Cette analogie, comme l'étroite parenté des deux germes, devait nous amener, fort des résultats encourageants que commençait à nous donner l'expérience en cours avec le bacille de Malassez et Vignal, à entreprendre avec la peste une expérimentation identique et à proposer à notre maître Baltazard l'hypothèse de la conservation dans la terre du bacille de Yersin.

***

Cette hypothèse était bien loin d'être nouvelle et, alors que nous entreprenions l'expérience que nous relaterons plus bas, la peste « tellurique » avait déjà tout un passé :

En 1894, Yersin (75), après avoir annoncé dans son mémoire sur

©Soc.pathol.
exo

La peste bubonique à Hong-Kong la découverte de l'agent de cette maladie dans le pus des bubons, poursuivait en ces termes : *J'ai pu isoler le bacille de la peste de la terre recueillie à 4 à 5 cm. de profondeur dans le sol d'une maison infectée et où on avait fait des tentatives de désinfection ; il était tout à fait semblable à celui retiré des bubons, mais il n'était pas virulent.* Ce bacille « *tout à fait semblable* », mais non virulent (trois ans plus tard YERSIN reviendra sur ce point et n'écrira plus *non virulent* mais *moins virulent*) était-il bien un authentique bacille pesteux ? Selon une communication de LOWSON (1896) (42) à l'Epidemiological Society, KITASATO et TAKAKI refusèrent de l'admettre après que ce dernier et LOWSON aient eux-mêmes échoué dans leurs propres tentatives de mise en évidence du bacille pesteux dans le sol. On trouvera dans le *British Medical Journal* (1896-1897) un écho de cette polémique [LOWSON (42) (43), CANTLIE (8), A. RUFFER (63)]. HANKIN (1897) (28) et l'Indian Plague Commission mirent eux aussi en doute la nature de ce germe cependant que HAFFKINE (1898) (26) n'hésitait pas à mettre en doute la conviction même de YERSIN : *When Dr.* YERSIN, *who described also plague microbes found in soil and floors, was in Bombay, I particularly enquired in what way he diagnosed those microbes ; and I am not certain whether he was absolutely sure to have dealt with fully authenticated plague microbes.* Seul BATZAROFF (6) en 1899 admet qu'il s'agissait « probablement » d'un bacille pesteux atténué.

Cependant, la même année que YERSIN, KITASATO (35) (36) déclarait à son tour avoir isolé le bacille de la peste à partir de poussière inoculée au cobaye : *With the dust of dwellinghouses from which the plague-stricken had been removed I made several experiments upon animals. Some of the animals died from tetanus. In one case only a guinea pig died with plague symptoms, and in this animal the same bacilli were found in the internal organs as in those of plague patients who had succumbed.*

Nous ne savons pas si YERSIN poursuivit d'autres essais d'isolement du bacille à partir du sol ; sa publication de 1894 n'en mentionne qu'un seul alors que LOWSON (42) et HAFFKINE (26) parleront non plus d'une mais de plusieurs souches isolées par YERSIN de la terre (*). Quoi qu'il en soit, YERSIN (77), trois ans plus tard, généralisait le fait en écrivant : *Au moment des épidémies de peste, et même après que la maladie a disparu, on trouve dans le sol des localités infectées un microbe exactement semblable à celui de la peste mais moins virulent que celui retiré des bubons. Ce microbe se conserve dans la terre et on conçoit que les rats puissent se contaminer si les circonstances sont favo-*

(*) Même imprécision en ce qui concerne la richesse même du sol en bacilles. Seul PROUST (1897) (55) écrira : « YERSIN *le retrouva en abondance dans le sol ...*»

©Soc.pathol.
exo

rables. C'est ainsi que se réveillent les épidémies. Et YERSIN ne manquait pas de poursuivre en citant PASTEUR, CHAMBERLAND et ROUX (52) : *Avec une prescience surprenante* M. PASTEUR, *dans son célèbre Mémoire sur l'atténuation des virus et leur retour à la virulence, écrivait à propos de l'apparition spontanée de la peste à Benghazi en 1856 et 1858 : « Supposons, guidés comme nous le sommes par tous les faits que nous connaissons aujourd'hui, que la peste, maladie virulente propre à certains pays, ait des germes de longue durée. Dans tous ces pays, son virus atténué doit exister prêt à reprendre sa forme active quand des conditions de climat, de famine, de misère s'y montrent à nouveau »*, citation que ne manqueront pas de reproduire à leur tour certains tenants de la nouvelle hypothèse : LANDOUZY, 1897 (38), E. ROUX, 1897 (62), SALIMBENI 1900 (64) et, plus récemment, notre maître G. GIRARD (21).

A vrai dire et dès avant la découverte de l'agent de la peste, certains auteurs encore imprégnés de la *Bodentheorie* de PETTENKOFER furent tentés d'en faire l'application à la peste, tel R. ARNAUD (1876) (4) écrivant : *Je ne serais pas étonné, reprenant la théorie émise par* PETTENKOFER *au sujet du choléra, de découvrir de pareilles relations entre la peste et les terrains sur lesquels elle apparaît et se développe*, cependant que d'autres, tel ROCHER (1878) (59) que citeront SIMOND (1911) (69) puis DOPTER et DE LAVERGNE (1927) (15), frappés par l'habituelle précession des épizooties murines sur les épidémies, attribuaient au sol le fait *que les petits animaux vivant dans les profondeurs du sol étaient atteints les premiers.*

Cette croyance en une origine tellurique de la peste fut particulièrement développée par CREIGTHON (12) dans son *History of Epidemics in Britain* (1891) et si l'on peut lui reprocher d'avoir ignoré, lors d'une seconde publication (1905) (13) les travaux de SIMOND, force est de lui reconnaître le mérite d'avoir, le premier, tenté d'établir une filiation épidémiologique entre le sol et l'homme par l'hypothèse d'une contamination respiratoire, bien avant que soit invoquée celle des excoriations cutanées.

La théorie de YERSIN connut divers retentissements : E. ROUX (1897) (62) la rapporte à l'Académie de Médecine et, dans la même séance, PROUST (55) en tire déjà des conclusions prophylactiques : *On donnera une attention spéciale au sol qui paraît être le principal réceptacle de l'agent pathogène.* BROUARDEL (7) rapporte ainsi les conclusions de la Conférence Internationale de Venise de 1897 : *Il est établi, par les recherches de* KITASATO, *de* YERSIN, *etc. que l'on retrouve le microbe de la peste à une profondeur de 4 à 5 cm. dans la terre des cases où ont vécu des pestiférés. Il ne semble pas que ces microbes se propagent en dehors de ces cases, ou du moins à une certaine distance. Ils possèdent même, dans le sol des cases, une virulence qui paraît s'atténuer assez vite ; la dessiccation semble agir dans le même sens ;*

©Soc.pathol.
exo

mais sur la durée, l'intensité de la dessiccation nécessaire pour détruire toute virulence, sur la possibilité de sa reviviscence, on n'a encore aucune donnée certaine. METCHNIKOFF (46) au Congrès de Moscou (1897) reste plus réservé : *L'histoire naturelle du bacille pesteux, malgré une quantité de faits précieux et bien établis qui la concernent, est encore loin d'être complète. Nous ignorons notamment les conditions dans lesquelles le bacille se conserve dans la nature pendant de longues périodes. Depuis les travaux de* KITASATO *sur la grande sensibilité du bacille pesteux vis-à-vis de la dessiccation, de l'insolation et des antiseptiques on admet généralement que ce microbe ne peut se conserver en dehors de l'organisme que pendant un temps relativement très court, et encore en perdant la majeure partie de sa virulence. Ces faits n'expliquent pas suffisamment certaines observations épidémiologiques d'après lesquelles la peste serait communiquée par des effets conservés pendant longtemps à l'état sec... En se basant sur ces données on est amené à supposer l'existence d'une forme de résistance du bacille pesteux qui, jusqu'à présent, n'a pas été rencontrée.*

Selon la Commission de la Peste à Alexandrie (1899) (11) : *La chaîne infectieuse est continue ; seulement certains des chaînons sont invisibles... Pendant des jours, pendant des semaines le mal paraît éteint à la surface, la désinfection a tué tous les germes, les malades ont été isolés. S'il reste quelques microbes dans un recoin, ils seront, dit-on, bientôt atténués puis morts par dessiccation... En réalité, les faits ont démontré depuis que le bacille de Yersin est bien plus résistant... De temps en temps, des profondeurs du sous-sol, des germes de peste rapportés par un animal malade, remontent à la surface et tout à coup, dans un coin quelconque, la maladie reparaît chez l'homme. Tels les vers de terre, dans les champs maudits de* PASTEUR *ramènent à la surface du sol, après des mois et des années, les spores contenues dans les débris d'animaux charbonneux.*

Selon SALIMBENI (1900) (64) : *Le bacille s'atténue dans le sol et devient probablement incapable de donner la maladie aux hommes. Mais à un moment donné, sous l'influence de diverses causes, le microbe peut devenir pathogène pour des animaux aussi sensibles que les rats et les souris. Un premier rat prend la maladie et, par le mécanisme que nous connaissons, propage la maladie aux autres ; par des passages successifs de rat à rat, le microbe reprend peu à peu toute son activité. C'est par conséquent le sol qui se charge d'assurer la vie au microbe, les rats qui se chargent de lui rendre la virulence nécessaire pour donner la maladie à l'homme, virulence qu'il avait perdue pendant son séjour dans le sol.*

Certains auteurs souligneront surtout dans l'hypothèse de YERSIN l'explication qu'elle donne de la pérennité de certains foyers pesteux ; ainsi pour NETTER (1900) (49) : *Il se peut que, dans des conditions*

©Soc.pathol.
exo

particulières, le bacille pesteux placé dans le sol conserve sa vitalité infiniment plus longtemps, à l'état de ces formes d'involution qu'il est assez difficile de régénérer. La persistance de la peste dans les foyers endémiques ne s'explique guère autrement. De même pour PELLISSIER (1902) (53) : *Ne pourrait-on admettre que le bacille peut vivre fort longtemps dans la terre, sans action pathogène, puis, sous l'influence de conditions spéciales, récupérer sa virulence, et faire renaître une épidémie éteinte depuis de longues années ? Et ne serait-ce pas là le secret de la persistance de ces foyers endémiques que nous avons signalés ?* Citons encore J. PENNA (1902) (54) : *El gérmen de la peste se perpetua y reproduce tambien en el suelo y el origen telurico era ya conocido por los indigenas de Yunam, Gurhwall y Kymaon...* Citons encore ABBATUCCI (1911) (2) : *On ne saurait mieux comparer le bacille qu'à une graine qui, suivant le milieu où elle est enfouie et ses conditions climatériques, germe à certaines périodes fixées... La comparaison est d'autant mieux justifiée que le bacille vit dans le sol, et il est à supposer bien que la bactériologie ne lui ait pas découvert de spores, qu'il y vit pendant de longs mois sous une forme d'attente, pour revenir à l'activité lorsque les conditions saisonnières nécessaires à son développement se sont réalisées.* Et, pour finir, BASTHARD-BOGAIN (1911) (5) : *Bien qu'il soit actuellement reconnu que le bacille pesteux en dehors de l'organisme meurt rapidement...* GAXIA *et* GOZIO *ont été conduits à admettre une forme de résistance encore inconnue, il est vrai, mais qui permettrait à ce bacille de survivre pendant des mois, et des années. On peut donc supposer que le bacille de la peste ne quittait pas le pays contaminé, mais qu'il y séjournait sous une forme à longue résistance, attendant que l'immunité acquise par la première épidémie ait épuisé ses effets protecteurs pour se réveiller et causer de nouveaux ravages.*

***

Cependant que s'échafaudaient les hypothèses, deux ordres de recherche voyaient le jour, les unes cherchant, dans les conditions naturelles, à mettre à nouveau le bacille en évidence dans le sol, les autres tentant d'y démontrer *in vitro*, au laboratoire, ses possibilités de survie.

A Hong-Kong, TAKAKI (70) et LOWSON (42) échouent, nous l'avons dit, à retrouver le germe tant par culture que par inoculation au rat et au lapin. OGATA (50), durant l'épidémie de Formose, procède sans succès à l'inoculation au cobaye de prélèvements de sol de maisons de pesteux. A Bombay, HANKIN (1897) (28) après avoir conclu à l'impossibilité d'isoler le germe par culture directe à partir du sol adopte, sur les conseils de CALMETTE, l'inoculation sous-cutanée au rat et à la souris suivie de l'ensemen-

©Soc.pathol.
exo

cement de leurs organes ; sa recherche très méticuleuse reste infructueuse avec, dit-il, *une exception probable ;* ceci ne l'empêchera pas d'écrire un an plus tard dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (1898) (29) : *Les rats peuvent transporter l'infection d'un quartier à un autre, mais il ne paraît pas qu'ils soient capables de maintenir la virulence du microbe. Un autre agent de propagation doit entrer en ligne. Il est possible que pour rester virulent le microbe doive passer du rat dans un autre milieu, sol ou eau stagnante, ou peut-être le corps d'un insecte... D'une manière ou d'une autre le microbe quitte le rat et trouve un « nid » dans la localité. Nous ne savons pas comment cela se produit. Dans le laboratoire, le bacille de la peste se montre comme un microbe très fragile. Dans la nature il semble doué d'une résistance extraordinaire.*

Haffkine (1898) (26), Ch. Cayley (1898) (9), Gibson (1898) (20), Milne (1898-1899) (47) échouent également dans la recherche du bacille dans le sol. Seul parmi les chercheurs de l'Indian Plague Commission, Ransome (57) obtient une culture à partir de *balayures de poussières (in a sample of dust sweepings)*, résultat qui, selon Haffkine (1903) (27), *peut avoir été dû à quelque contamination accidentelle.* Leumann (1898) (40) à son tour obtient trois fois le bacille en culture parmi 25 échantillons de poussière recueillis dans des maisons de pesteux. Dans de semblables maisons et à l'hôpital de Bombay, Lawric, selon Valassopoulo (73), parvient au même résultat par inoculation au rat. Schottelius aurait isolé le bacille dans la terre *à 20 cm. du corps de rats pestiférés inhumés* (*). Toyama (72), durant l'épidémie de Tokyo en 1900, aurait également retrouvé le bacille dans le sol (**).

Mais au total la plupart de ces recherches se soldaient par un échec et les rares résultats positifs, pour n'avoir pas été acquis en période inter-épidémique, mais toujours en pleine épidémie, presque toujours dans des salles d'hôpitaux ou des maisons de pesteux peu après l'enlèvement des cadavres, perdaient de ce fait toute signification.

L'expérimentation *in vitro* allait-elle se montrer plus fructueuse ? De nombreux auteurs dont les expériences s'échelonnent de 1897 à 1912 [Abel, 1897 (3), de Giaxa et Gosio, 1897 (19), la Commission Allemande, 1899 (10), Germano, 1897 (18), Neisser, 1898 (48), Gladin, 1898 (22), Batzaroff, 1899 (6), E. Levy, 1899 (41), Goss, 1905 (24), Gotschlich, 1912 (25), etc.] tentent de vérifier la possibilité de survie du bacille pesteux dans les poussières ; ils sont

(*) Nous n'avons pu retrouver ce texte de Schottelius que citent Netter (1900) (49) et Abbas Khan (1908) (1).

(**) Nous n'avons pu consulter le texte japonais de Toyama. On en trouvera l'analyse dans le *Centralblatt für Bakteriologie*, 1910, **47**, p. 266-268. Dieudonne et Otto (14) citent également cet isolement obtenu par Toyama.

©Soc.pathol.
exo

unanimes sur la brièveté de la survie quoique Giaxa et Gosio obtiennent une survie de 30 jours et que Gladin en rapporte une de 67.

D'autres tentent de se rapprocher des conditions naturelles en inhumant des cadavres d'animaux inoculés de peste. Point n'est question ici de relater les nombreuses recherches faites dans les cadavres eux-mêmes où nous connaissons depuis Klein (1899) (37), Sata (1901) (65) et Zlatogoroff (1904) (79) la rapide disparition du bacille, mais seulement celles dans lesquelles les auteurs eurent l'idée de le rechercher en dehors des cadavres, dans la terre elle-même, tel Yokote (1898) (78) dont les recherches dans la terre sous-jacente à des souris pesteuses enterrées dans de petits cercueils en bois restent infructueuses ; de même Schottelius (66) et Sata recherchèrent le bacille à la fois dans des cadavres d'animaux inhumés et dans la terre avoisinante. Comparant les résultats obtenus en terre stérilisée et en terre non stérilisée, Schottelius (1901) (66) conclut : *Si, en lutte avec les bactéries du sol, la plupart des bacilles pesteux meurent, la totalité des survivants deviennent plus infectieux.*

D'autres expérimentateurs, enfin, procédaient comme nous le ferions nous-même par adjonction de cultures ou de corps microbiens à des échantillons de terre, stérilisée ou non, puis vérification régulière de la survie des germes ; Gabritchewsky (1897) (17), opérant en terre stérilisée, obtient à 37° une survie de 5 jours en terre desséchée et de 28 jours en terre humide. La même année Germano (18) utilisant différents matériaux, poussière, sable, humus, tuf, loess, comparativement secs et mouillés, n'observe aucune survie dans la poussière, une survie d'un jour dans les autres matériaux secs et de 60 jours dans les mêmes matériaux humidifiés. Gladin (1898) (22) opérant comparativement en terre stérile et non stérile, voit dans le premier cas le germe survivre deux semaines si toute substance organique a été détruite, trois mois si la destruction est incomplète et deux mois en terre non stérile. Rosenau (1901) (61) rapporte les résultats suivants obtenus en divers lots de terre stérilisée, les uns secs, les autres humides, à différentes températures, le germe étant recherché par culture : en terre sèche, quelle que soit la température la survie n'excède pas 24 heures ; en terre humide elle est de 14 jours à 37°, de 84 jours entre 22° et 29° et 93 jours entre 17° et 19°. Selon Ottolenghi, que cite Valassopoulo (1901) (73) : *La résistance dans le sol est en proportion de l'humidité de la terre (28 jours à 37°) et de la présence de matières organiques (60 à 90 jours).*

Marsh (45) n'obtient en terre de jardin stérilisée et humide qu'une survie de 13 jours, mais, s'adressant ensuite à la bouse de vache, constituant habituel des sols de maisons indigènes, il affirme y obtenir après stérilisation et humidification une survie pratiquement illimitée *(practically unlimited)*. Utilisant le même substrat, humide

©Soc.pathol.
exo

mais non stérilisé, d'autres membres de l'Indian Plague Commission, MACKIE (44) et WINTER (74) ne parviennent pas à retrouver le bacille, tant par inoculation au cobaye que par culture sur milieu de Drigalski, au-delà de la 96e heure après la contamination ; lors d'expériences ultérieures ces mêmes auteurs ne retrouvent plus le germe après la 24e ou, au maximum, après la 48e heure.

Lors d'autres expériences de l'Indian Plague Commission faites sur deux lots de terre stérilisée, l'un humide et l'autre sec, répartis en tubes percés chacun à une hauteur différente d'un orifice permettant des prélèvements de contrôle étagés, le germe n'est pas retrouvé après le 4e jour et la Commission conclut à l'impossibilité d'une existence prolongée du bacille pesteux dans le sol (1908) (33).

Ces conclusions, celles de GLEN LISTON (1908) (23) et de rares expériences ultérieures sonnent le glas de la peste tellurique : SCHOUROUPOFF (1906) (68) démontre que le bacille est détruit en moins de 24 heures dans la tourbe ; SIMOND (1911) (69), dans des expériences non détaillées, conclut à une survie *de courte durée sur le sol*, durée qui, pour DUJARDIN-BEAUMETZ (1927) (16), n'excède pas 48 heures. ROBIC (1942) (58) à Madagascar, après avoir enterré en sol latéritique à 16°-18° des linges contaminés par des crachats de peste pulmonaire, ne retrouve pas le bacille au bout de quatre semaines alors que des linges témoins conservés en glacière resteront virulents durant six mois. La théorie de YERSIN rejoignait alors celle des miasmes telluriques et ne devait plus faire l'objet que de brèves citations dans les traités exhaustifs.

* * *

C'est pourtant à cette même théorie que nous revenions à notre tour, la tenant pour la seule explication possible à ce problème de la pérennité du virus dans la nature dont notre maître G. GIRARD, nous disait qu'il le considérait encore comme le vrai et non encore résolu problème de la peste.

Pour la vérifier, nous contaminions avec une souche de peste le 2 mai 1960, dans les mêmes conditions que nous venions d'utiliser pour le bacille de Malassez et Vignal, deux bocaux de terre dont un seul avait été autoclavé. Tous deux furent recouverts par une plaque de verre et abandonnés sur une table du laboratoire.

A partir de la terre non autoclavée, la recherche du germe fut effectuée chaque mois par inoculation sous-cutanée au cobaye de suspensions d'environ 1 ml. de terre : les cobayes moururent avec les lésions habituelles de la peste (la souche étant bien entendu récupérée dans les organes et contrôlée) jusqu'au mois de décembre, date à laquelle il ne fut plus possible de mettre le bacille en évidence. La persistance en terre avait donc été de sept mois. Plusieurs cobayes

©Soc.pathol.
exo

moururent de gangrène gazeuse en moins de 48 heures, avant que les lésions pesteuses aient eu le temps de se constituer ; ils préfiguraient les difficultés auxquelles nous verrions se heurter trois ans plus tard notre ami Y. KARIMI (34) lorsque nous allions l'aider, avec la même technique, dans sa recherche du germe dans le sol même du Kurdistan.

A partir du bocal de terre préalablement autoclavée le bacille fut recherché à la fois par inoculation et par culture en ensemençant sur gélose une öse préalablement enfoncée de quelques centimètres dans la terre. Certains tubes restèrent stériles, mais en variant et en multipliant les points de prélèvement, le bacille fut régulièrement retrouvé pendant seize mois, jusqu'en septembre 1961, date à laquelle la dessiccation de la terre nous fit arrêter l'expérience.

La preuve en était faite : le bacille de Yersin se maintenait vivant et virulent dans la terre et la durée de cette survie avait pour la première fois une signification certaine.

Certes, cette première et encore rudimentaire expérience demandait à être répétée systématiquement sur une plus large échelle, en précisant le rôle de différents facteurs, nature du sol, teneur en matière organique, stérilisation, pH, humidité, température, flore normale du sol, etc.

Certes, il fallait encore, ayant démontré expérimentalement la réalité de la survie de la peste dans la terre, reconnaître les voies qui l'en faisaient sortir et, finalement, se replaçant dans les conditions naturelles, réaliser l'isolement du bacille à partir du sol lui-même des terriers infectés. Mais la démonstration expérimentale de la possibilité de conservation de la peste dans le sol, prélude obligatoire, était faite.

RÉSUMÉ

Une souche de peste est conservée vivante et virulente durant seize mois en terre de jardin autoclavée et durant sept mois dans la même terre non autoclavée. L'historique des recherches antérieures est donné.

SUMMARY

Experimental conservation of plague in the soil.

A plague strain remained alive and virulent during sixteen months in sterilized garden earth and during seven months in the same non sterilized earth. The historical report of the researches in the past is given.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

(1) Abbas Khan (M.). — Taoun (peste). Études sur la peste en Perse. *Thèse Médecine*, Paris, 1908, nº 113, in-8º, 156 p.

(2) Abbatucci. — Les épidémies pesteuses en Chine et à Pak-Hoï en particulier. *Annales d'hygiène et de médecine coloniales*, 1911, **80**, 17e livraison, 691-714.

(3) Abel (R.). — Zur Kenntniss des Pestbacillus. *Centralblatt für Bakteriologie*, 1897, **21**, nos 13-14, 497-517.

(4) Arnaud (L.). — Une mission pour la peste en Mésopotamie, 1 vol., 116 p., Paris, Imp. F. Pichon, sans date (1876).

(5) Basthard-Bogain. — Essai historique sur la peste en France au xive siècle. *Thèse Médecine*, Paris, 1911, nº 412, in-8º, 32 p.

(6) Batzaroff. — La pneumonie pesteuse expérimentale. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, **13**, 385-405.

(7) Brouardel (P.). — Compte sommaire de la Conférence Internationale de Venise, convention du 19 mars 1897. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1897, 3e série, **38**, 388-402.

(8) Cantlie (J.). — The bacteriology of plague. *British medical Journal*, 23 janvier 1897, 238.

(9) Cayley (C. H.). — Travaux non publiés, rapportés par l'Indian Plague Commission, 1901 (30) et par Haffkine, 1903 (27).

(10) Commission allemande. — Bericht über die Thätigkeit der zur Erforschung der Pest im Jahre 1897 nach Indian entfandten Kommission erstattet von Dr. Gaffki, Dr. Pfeiffer, Dr. Sticker, Dr. Dieudonne, 1 vol., 356 p., Berlin, J. Springer, 1899.

(11) Commission de la Peste a Alexandrie. — Rapport présenté au Conseil Sanitaire Maritime et Quarantenaire d'Égypte par la Commission chargée de rechercher l'origine de la peste à Alexandrie en 1899, 1 vol., 38 p., Alexandrie, 1899, typographie V. Penasson.

(12) Creighton (Ch.). — History of Epidemics in Britain., 2 vol., in-8º, Cambridge, University Press, 1891-1894.

(13) Creighton (Ch.). — Plague in India. *Journal of the Society of Arts* (London), 1905, **53**, 810-832.

(14) Dieudonne (A.) et Otto (R.). — Pest in *Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen* de Colle et Wassermann, 2e édition, Iéna, 1912, **4** (voir en particulier p. 174 à 177).

(15) Dopter et de Lavergne. — Peste bubonique in *Traité d'Hygiène* de Brouardel et Mosny, Paris, Baillière, 1927, **21**, 54-156.

(16) Dujardin-Beaumetz (Ed.). — Peste in *Cours d'Hygiène professé à l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Paris* de L. Bernard et R. Debré, Paris, Masson, 1927, tome I, 466-492.

(17) Gabritchevsky (M.). — Contribution à la biologie du bacille de la peste. *Archives russes de pathologie*, 1897, **3**, fasc. 4 (Analyse in *Revue d'Hygiène et de Police Sanitaire*, 1898, **20**, 928-929).

(18) Germano (E.). — Die Uebertragung von Infectionskrankheiten durch die Luft. IV. Mitteilung und Schluss : Die Uebertragung der Cholera, der Pest und der Cerebrospinalmeningitis durch die Luft, nebst Schlussbetrachtung. *Zeitschrift für Hygiene*, 1897, **26**, 273-297.

©Soc.pathol.
exo

(19) GIAXA (V. DE) et GOSIO (D.). — Ricerche sul bacillo della peste bubbonica in rapporto alla profilassi. *Annali d'Igiene Sperimentale*, 1897, **7** (nouvelle série), 261-272.

(20) GIBSON (S. M.). — Travaux non publiés, rapportés par HAFFKINE, 1903 (27).

(21) GIRARD (G.). — La peste, situation actuelle et inconnues épidémiologiques. *Revue Médicale Française*, 1957, **38**, nº 1, 5-15.

(22) GLADIN (G. P.). — La résistance du bacille de la peste à différents agents chimiques et influence de la désinfection. Thèse Saint-Pétersbourg, 1898 ; analyse in *Centralblatt für B akteriologie*, 1898, **24**, 588-592.

(23) GLEN LISTON (W.). — Report of the Bombay bacteriological Laboratory for the year ending 31st December 1907, 1 fasc., 20 p., Bombay, Government central Press, 1908.

(24) GOSS (W.). — Contribution à l'étude de l'infection par l'air. *Archives des Sciences biologiques publiées par l'Institut Impérial de Médecine expérimentale à Saint-Pétersbourg*, 1905, **11**, 330-346.

(25) GOTSCHLICH (E.). — Allgemeine Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen in *Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen* de COLLE et WASSERMANN, 2e édition, Iéna, 1912, tome I, 30-292.

(26) HAFFKINE (W. M.). — Minutes of evidence taken by the Indian Plague Commission with appendices, London, 1900, vol. I, 15.

(27) HAFFKINE (W. M.). — Summarised Report on the Bombay plague research Laboratory for 1896-1902, 1 fasc., 40 p., Bombay, 1903.

(28) HANKIN (E. H.). — Investigations on plague, 1 fasc., 38 p., sans date (1897).

(29) HANKIN (E. H.). — La propagation de la peste. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, **12**, 705-762.

(30) INDIAN PLAGUE COMMISSION. — Bacteriological observations regarding the Existence and Persistance of Infection in Houses and in particular in Earth and Cowdung Floor. Report of the Indian Plague Commission (1898-1899), vol. V, London, 1901, VI (6) (*b*) 222, 101-102.

(31) INDIAN PLAGUE COMMISSION. — Report on Plague investigations in India issued by the Advisory Committee. VII. On the infectivity of floor grossly contaminated with cultures of *B. pestis*. *Journal of Hygiene*, 1906, **6**, nº 4, extra « Plague Number », 509-518.

(32) INDIAN PLAGUE COMMISSION. — Report on plague investigations in India. XXI. Digest of recent observations on the epidemiology of plague. *Journal of Hygiene*, 1907, **7**, nº 6, extra « Plague Number », 694-723.

(33) INDIAN PLAGUE COMMISSION. — The etiology and epidemiology of plague. A summary of the work of the plague Commission issued under the authority of the government of India by the sanitary commissioner with the Government of India, Simla, 1 vol., 94 p., Calcutta, superintendent of Government printing, 1908.

(34) KARIMI (Y.). — Conservation naturelle de la peste dans le sol. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **56**, 1183.

(35) KITASATO (S.). — The bacillus of bubonic plague. *Lancet*, 1894, 72e année (2), 428-429.

(36) KITASATO (S.). — Note sur la peste. *Bulletin médical*, 1894, **8**, 842.

©Soc.pathol.
exo

(37) KLEIN (E.). — Zur Kenntnis des Schicksals pathogenen Bakterien in der beerdigten Leiche. *Centralblatt für Bakteriologie*, 1899, **25**, 737-744.

(38) LANDOUZY (L.). — Traitement de la peste, prophylaxie, thérapeutique, sérothérapie. *Presse médicale*, 1897, n° 12, 61-66.

(39) LAWRIC. — Cité par VALASSOPOULO, 1901 (72), 35.

(40) LEUMANN (B. H. S.). — Leaves from my plague note-book. *Indian Medical Gazette*, 1898, **33**, 322-324.

(41) LEVY (E.). — Ueber die Pest, *Archiv f. öffentl. Gesundheitspflege in Bls.-Lothr.*, 1899, **19**, 4.

(42) LOWSON (J. A.). — Spread of the plague. *British medical journal*, 26 décembre 1896, 1831.

(43) LOWSON (J. A.). — The bacteriology of plague. *British medical journal*, 23 janvier 1897, 237-238.

(44) MACKIE. — Travaux non publiés, cités par l'Indian Plague Commission, 1906 (31).

(45) MARSH. — Travaux non publiés, cités par l'Indian Plague Commission, 1901 (30) et 1906 (31).

(46) METCHNIKOFF (E.). — Sur la peste bubonique. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, **11**, 737-752.

(47) MILNE. — Travaux non publiés, rapportés par HAFFKINE, 1903 (27).

(48) NEISSER (M.). — Ueber Lufstaub-Infection. *Zeitschrift für Hygiene*, 1898, **27**, 175-200.

(49) NETTER. — La peste et son microbe, 1 vol., 124 p., Paris, Carré et Naud, 1900.

(50) OGATA (M.). — Ueber die Pestepidemie in Formosa. *Centralblatt für Bakteriologie*, 1897, **21**, n^{os} 20-21, 769-777.

(51) OTTOLENGHI. — Tabelle pratiche (?), cité par VALASSOPOULO, 1901 (72).

(52) PASTEUR (L.), CHAMBERLAND et ROUX. — De l'atténuation des virus et de leur retour à la virulence. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1881, **92** (1), 429-435.

(53) PELLISSIER (J.). — La peste au Frioul. *Thèse Médecine*, Paris, 1902, n° 421, in-8°, 246.

(54) PENNA (J.). — Lecciones clinicas sobre la peste bubonica, 1 vol., 576 p., Buenos Aires, 1902.

(55) PROUST (A.). — La défense de l'Europe contre la peste. *Bulletin Académie de Médecine*, 1897, 3^{e} série, **38**, 71-91.

(56) PROUST (A.). — La peste bubonique. *Gazette des Hôpitaux*, 1897, **70**, n° 11, 101.

(57) RANSOME. — Travaux non publiés, rapportés par HAFFKINE, 1903 (27).

(58) ROBIC (J.). — Vitalité des bacilles pesteux en dehors de l'organisme. *Archives de l'Institut Pasteur de Tananarive*, 1948 (extrait du rapport annuel, 1942), 14.

(59) ROCHER, cité par SIMOND, 1911 (68) et par DOPTER et DE LAVERGNE, 1927 (15). CREIGHTON (12), p. 168 donne la référence suivante : *Med Reports of Chinese Imperial Maritime Customs*, 1878, n° 15, Shanghaï, 25.

(60) ROSENAU (M. J.). — Preliminary note on the viability of the bacillus pestis. *Public Health Report*, 1900, **15**, n° 21, 1237-1253.

©Soc.pathol.
exo

(61) Rosenau (M. J.). — Viability of the bacillus pestis. Bulletin nº 4 of the hygienic laboratory, Washington Government Printing Office, 1901.

(62) Roux (E.). — Sur la peste bubonique. Essais de traitement par le sérum antipesteux, à propos d'une note du docteur Yersin. *Bulletin Académie de Médecine*, 1897, 3e série, **38**, 91-99.

(63) Ruffer (A.). — The bacteriology of plague. *British medical Journal*, 16 janvier 1897, 175.

(64) Salimbeni. — La peste, les moyens actuels de la combattre et de la guérir. Conférence faite à Paris le 11 mai 1900, 1 fasc, 28 p., Amiens, impr. Piteux, 1900.

(65) Sata (St.). — Ueber Fütterungspest und das Verhalten des Pestbacillus im thierischen Körper nach dem Tode des Organismus. II. *Archiv für Hygiene*, 1901, **39**, 1-30.

(66) Schottelius (M.). — Die Bubonenpest in Bombay in Frühjarh 1900. *Hygienische Rundschau*, 1901, **11**, 222-243.

(67) Schottelius (M.). — Cité par Netter, 1902 (49) et par Abbas-Khan, 1908 (1).

(68) Schouroupoff (Z.). — De l'action bactéricide de la tourbe sur le *B. pestis hominis*. *Archives des Sciences biologiques publiées par l'Institut Impérial de médecine expérimentale à Saint-Pétersbourg*, 1906, **12**, nº 1, 6-18.

(69) Simond (P. L.). — La peste, in *Traité d'hygiène* de A. Chantemesse et E. Mosny, Paris, Baillière, 1911, **17**, 429-535.

(70) Takaki. — Travaux non publiés, cités par Lowson, 1896 (42) et 1897 (43).

(71) Toyama (Ch.). — Ueber die Wiederstandsfähigkeit der Pestbacillen gegen die Winterkälte in Tokio. *Centralblatt für Bakteriologie*, orig., 1902, **32**, 181-185.

(72) Toyama (Ch.). — Ueber das epidemiologische Studium der Pest. *Zeitschr. f. med. Mikroskopie*, 1909, Japanisch. Référence et analyse in *Centralblatt für Bakteriologie*, 1910, **47**, 266-268.

(73) Valassopoulo (A.). — La peste d'Alexandrie en 1899 au point de vue clinique, épidémiologique, etc., 1 vol., 172 p., Paris, Maloine, 1901.

(74) Winter. — Travaux non publiés, cités par l'Indian Plague Commission, 1906 (31).

(75) Yersin. — La peste bubonique à Hong-Kong. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, **8**, nº 9, 662-667.

(76) Yersin. — La peste bubonique à Hong-Kong (note présentée par le docteur Treille au Congrès de Budapest). *Bulletin médical*, 1894, **8**, 841-842.

(77) Yersin. — Sur la peste bubonique (sérothérapie). *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, **11**, 81-93.

(78) Yokote (Z.). — Ueber die Lebensdauer der Pestbacillen in der beerdigten Tierleiche. *Centralblatt für Bakteriologie*, 1898, **23**, 1030-1033.

(79) Zlatogoroff. — Ueber die bakteriologische Diagnose der Pest in Kadavern. *Centralblatt für Bakteriologie*, I Abt. Orig., 1904, **36**. nº 4, 559-576.

©Soc.pathol.
exo

CONSERVATION NATURELLE DE LA PESTE DANS LE SOL

Par Y. KARIMI (*)
(Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran).

Le mode d'apparition de la peste en 1962 dans la zone surveillée à l'étude de laquelle nous participions (1) excluait toute possibilité d'une importation ou d'une arrivée, si rapide eût-elle pu être, de l'infection dans cette zone. De façon indiscutable, nous voyions, sous nos yeux, la peste « sortir » semblait-il des mêmes terriers sur lesquels nous nous acharnions depuis deux ans et où nous-mêmes venions, moins de quatre mois plus tôt, de faire ce que nous étions en droit de considérer comme la preuve de sa totale disparition.

Or, au cours de notre travail antérieur dans cette zone, c'est-à-dire depuis cinq ans, nous avions été bien souvent frappé par le spectacle de véritables entassements de cadavres dans les chambres des terriers après le passage de l'épizootie. Si dans les terriers de *Meriones vinogradovi* par exemple, les cadavres étaient rares dans les galeries, par contre un paquet de dix et même douze cadavres entassés pouvait être trouvé dans une des chambres-gîtes du terrier. Pendant que nous étudiions l'épizootie en cours, le défoncement des terriers dans une zone « morte » quelques jours à quelques semaines auparavant, nous montrait que pratiquement tous les terriers des espèces sensibles présentaient (à condition d'être creusés très soigneusement pour ne manquer aucune galerie, aucun cul-de-sac) une telle chambre « mortuaire ». En observant l'aspect très particulier de la décomposition de ces cadavres, dont les organes se liquéfiaient en quelque sorte et s'écoulaient dans la litière et sur le sol de la chambre en ne laissant que la peau et les os, l'idée nous venait d'une conservation possible du bacille dans ce sol. L'extrême stabilité du microclimat de ces chambres profondes, l'hygrométrie et la température remarquablement constantes qui y régnaient quelles que soient les variations de la surface, nous donnaient à penser que ces conditions si particulières pouvaient peut-être permettre la conservation du germe dans le sol.

Avant que le froid nous oblige à abandonner la zone d'Aghbolagh Morched pour rentrer à Téhéran, nous décidions de « mettre en

(*) Séance du 11 décembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

réserve » pour l'année suivante quelques-uns de ces terriers. Nous creusions très soigneusement six terriers de *M. vinogradovi* dont nous avions obtenu par piégeage des rongeurs infectés quelque temps auparavant, jusqu'à ce que nous parvenions à trouver, souvent à grand-peine, la chambre « mortuaire », que nous nous gardions de détériorer et même de toucher, nous assurant seulement d'un coup d'œil de la présence et si possible du nombre des cadavres qu'elle contenait. Nous introduisions dans cette chambre un petit flacon hermétiquement clos, contenant une étiquette d'identification, puis après avoir refermé la chambre avec une pierre plate, nous en défoncions systématiquement les abords de façon à démolir toute trace de galerie qui eût pu tenter un nouvel occupant, isolant ainsi complètement ce tombeau hypogée. Après nivellement de la surface, une grosse pierre, borne numérotée, était placée juste au-dessus de la chambre.

A notre retour à Téhéran, nous parlions de notre hypothèse et de l'initiative que nous avions prise à notre maître, M. Baltazard. Il nous montrait une lettre de H. Mollaret, de l'Institut Pasteur de Paris, datée d'avril 1961, dans laquelle celui-ci lui annonçait la conservation du bacille pesteux en terre dans un bocal à son laboratoire. M. Baltazard se faisait le reproche d'avoir répondu à l'époque à cette lettre avec un septicisme tel qu'il craignait que H. Mollaret en eût abandonné son expérience. Il nous proposait de faire venir ce chercheur à notre Institut pour pousser ensemble la question à fond, ce que nous acceptions de grand cœur.

* * *

Le 6 juin 1963, avec notre ami H. Mollaret, nous procédions à l'ouverture d'un de ces « tombeaux », fermé le 28 novembre 1962. Nous retrouvions sans trop de peine la chambre intacte, identifiée par son flacon à étiquette. La litière était humide et légèrement moisie ; des mérions, nous ne retrouvions que quelques ossements épars : crânes, fémurs et omoplates. Nous prélevions divers échantillons : litière, ossements, terre d'éboulis et terre fine du sol même de la chambre. L'absence de puces vivantes (ou même mortes) était soigneusement vérifiée dans chacun de ces échantillons. Puis ceux-ci étaient triturés en eau physiologique additionnée de sulfate de fer, cultivés sur plaques de gélose et inoculés à des cobayes et souris. Au huitième jour après l'inoculation, le cobaye inoculé avec la terre fine du sol de la chambre, qui montrait depuis quelques jours un gros abcès au point d'inoculation, avec un ganglion inguinal de la taille d'une noisette, était trouvé mort.

Tableau caractéristique de peste, abcès miliaires de la rate et du foie farcis de bacilles. La souche, immédiatement identifiée par le

©Soc.pathol.
exo

bactériophage, se montrait de virulence et de pathogénicité intactes. Le bacille s'était donc conservé dans la terre pendant environ sept mois, la mort des mérions pouvant être à coup sûr située au début du mois de novembre.

***

Nous décidions alors de réserver les quatre « tombeaux » qui nous restaient (une des bornes ayant été déplacée par un laboureur) pour l'avenir de notre recherche. Nous pouvions identifier sans peine aux alentours mêmes de nos « tombeaux » et en beaucoup d'autres lieux, grâce à la bosse de déblais qui marque leur magasin de réserve, de nombreux terriers desquels nous avions capturé à l'automne précédent des animaux pesteux : terriers authentiquement « morts », sans aucune trace d'orifices visibles. Nous continuions donc notre travail sur ces terriers, en vérifiant soigneusement pour chacun l'absence de puces vivantes et celle de tout déblai récent qui aurait pu être fait par un rongeur « de réoccupation ». La chance nous avait favorisé la première fois, car bien que dans ces terriers, le tableau fût absolument identique à celui de notre « tombeau », les inoculations de terre au cobaye et à la souris déclenchaient souvent des infections à germes anaérobies qui tuaient les animaux avec une rapidité telle qu'elle ne permettait pas d'espérer en isoler quoi que ce fût d'autre que ces germes. D'autre part, les prélèvements de 7 terriers donnaient un résultat négatif.

Cependant le 18 août 1963, nous isolions à nouveau la peste de la terre d'une chambre d'un terrier où nous avions constaté la présence de l'infection à la mi-octobre 1962, soit dix mois plus tôt. Enfin, après une nouvelle période de déboires, comportant beaucoup de résultats nuls dus aux anaérobies et également 8 résultats négatifs, nous isolions le 5 septembre la troisième souche, exigée par notre maître pour emporter sa conviction, d'une chambre d'un terrier « mort » au début d'octobre, soit onze mois plus tôt.

Nous arrêtions alors notre travail, tout en continuant à mettre en place de nombreuses bornes sur terriers « morts », en vue d'une étude prolongée de ce mode si particulier de conservation.

Résumé

Le bacille de la peste a pu être isolé trois fois, par inoculation au cobaye, de terre recueillie dans les chambres de terriers « morts » contenant les cadavres de rongeurs tués par l'infection sept, dix et onze mois auparavant.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Natural conservation of plague in the soil.

The plague bacillus could be isolated three times, by inoculation to guinea pigs, of soil samples collected in the rooms of « dead » burrows, containing the remains of rodents killed by the infection before seven, ten and eleven months.

BIBLIOGRAPHIE

(1) BALTAZARD (M.) et KARIMI (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1161.

LA PESTE DE FOUISSEMENT

Par H. H. MOLLARET, Y. KARIMI, M. EFTEKHARI et M. BALTAZARD (*)
(Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran).

Nous venions de montrer que la peste pouvait se conserver dans la terre (4) et qu'effectivement elle pouvait être retrouvée dans le sol des terriers longtemps après l'épizootie (3).

Il était aisé de concevoir les voies suivant lesquelles elle avait pu contaminer ce sol : le mode de décomposition des cadavres dans l'air confiné des chambres des terriers dans un microclimat invariable, la « liquéfaction » des viscères de ces cadavres bourrés de bacilles, la grande quantité de puces infectées mourant dans les terriers, les déjections de ces puces, représentaient un matériel infectieux considérable et dont nous connaissions déjà en ce qui concernait les déjections et les puces mortes (1), l'extrême résistance vitale.

Il était moins aisé de concevoir le ou les modes selon lesquels elle pouvait en sortir pour contaminer les rongeurs, même les plus sensibles, qui allaient quelque jour pénétrer dans ces chambres. Certes, la peste « de contact » n'était pas niable : les expériences faites par l'Indian Plague Commission (2) montraient la possibilité de la contamination de cobayes lâchés (allowed to run about freely) dans de vastes cages sans fond posées sur des sols contaminés. Les cobayes cependant ne s'infectaient qu'en faible proportion et seulement sur terre fraîchement contaminée (4 sur 24 une heure après la contamination de la terre, 4 sur 12 six heures après, 1 sur 24 douze heures

(*) Séance du 11 décembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

après, 0 sur 24 vingt-quatre heures après), c'est-à-dire seulement pendant le temps qu'ils pataugeaient encore dans les flaques de culture (small pools of culture fluid) restées sur les sols.

***

Pour étudier cette question des modes de passage possibles de la peste de la terre aux rongeurs, nous faisions une première expérience grossière. Deux grands bacs en verre étaient à demi remplis de terre humide et placés dans la chambre noire souterraine climatisée à 20° C et 80 % d'hygrométrie relative créée depuis trois ans à cet Institut pour l'expérimentation avec rongeurs et puces. La surface de la terre de ces bacs était arrosée avec une culture en eau peptonée de bacille pesteux ; la terre étant meuble et profonde (40 cm.) se ressuyait immédiatement. 4 *Meriones vinogradovi* porteurs de puces neuves étaient introduits dans le premier bac ; dans le second étaient mis des *M. vinogradovi* sans puces : trois adultes dont une femelle avec ses six nouveau-nés. Les mérions dans leurs cuves commençaient aussitôt à fouir la terre, amorçant le creusement d'un terrier. Après trois jours, dans le premier bac, un mérion montrait des signes de maladie : le sang prélevé par voie transorbitaire était déjà très riche en bacilles pesteux : 1 pour 2 hématies. Ce mérion était trouvé mort le lendemain et montrait un tableau de peste aiguë, mais sans lésions particulières ou inhabituelles, c'est-à-dire le même tableau que les mérions morts de peste inoculée par voie percutanée ou par piqûre de puces par exemple : congestion générale, particulièrement marquée au niveau de l'intestin, de la rate et du foie ; poumons d'aspect normal.

La septicémie de ce mérion ayant infecté les puces dont il était porteur, ses trois compagnons mouraient de peste trois, quatre et cinq jours plus tard. Dans le second bac par contre, les trois adultes ne montraient aucun signe d'infection (les six nouveau-nés ayant été rapidement dévorés). Ce résultat, si médiocre fût-il, montrait cependant qu'un des mérions au moins s'était contaminé au contact de la terre et appelait d'autres expériences.

***

Une deuxième expérience était faite cette fois avec 40 bocaux de verre, de dimensions sensiblement égales à celles d'une chambre de terrier, à demi remplis de terre humide et largement arrosés de culture de peste en eau peptonée. Après 24 heures, pour laisser à la culture le temps de s'absorber dans la terre et pour placer l'expérience au-delà des délais de positivité de l'Indian Plague Commis-

©Soc.pathol.
exo

sion, dix mérions de chacune des quatre espèces (*M. tristrami* et *M. vinogradovi* : sensibles, *M. persicus* et *M. libycus* : résistants) étaient introduits dans les bocaux, la moitié d'entre eux étant porteurs de puces neuves, dans le but de déterminer le rôle qu'auraient pu jouer dans la première expérience les plaies de piqûre de ces puces.

Le résultat de cette expérience était saisissant : la mortalité commençait dès la 48e heure. 9 *Meriones tristrami* sur 10 mouraient de la peste dont 4 après 2 jours, 2 après 3 jours, 1 après 4 jours, 1 après 5 jours et 1 seulement après 11 jours, le seul résistant étant un des mérions porteurs de puces. 8 sur 10 des *Meriones vinogradovi*, nettement moins sensibles que le *M. tristrami*, mouraient également de la peste, dont 2 après 3 jours, 2 après 5 jours, 2 après 6 jours et 2 après 8 jours. Les *M. libycus*, considérés comme résistants, mouraient aussi en proportion élevée, 7 sur 10, mais nettement moins vite : 2 après 6 jours, 1 après 7 jours, 3 après 8 jours, et 1 après 9 jours. Enfin, les rongeurs les plus résistants, *M. persicus*, donnaient eux aussi 7 morts de peste sur 10 mérions, sensiblement dans les mêmes délais que les *M. libycus* : 1 après 5 jours, 1 après 6 jours, 2 après 7 jours et 3 après 9 jours. La mortalité était la même dans les bocaux avec puces ou sans puces. Les animaux survivants étaient sacrifiées ou splénotomisés vers le douzième jour, sans que la peste puisse être isolée d'aucun d'entre eux.

La caractéristique la plus marquante de cette expérience était l'extrême rapidité de la contamination : les premiers *M. tristrami* étaient morts de peste dans un délai plus court que celui de l'inoculation percutanée, aussi court que celui de l'inoculation sous-cutanée. Mais un autre fait était également d'importance : c'était le taux de contamination des espèces résistantes. Pour obtenir un tel taux chez *M. libycus* et plus encore chez *M. persicus*, il eût fallu par voie percutanée par exemple déposer sur la peau épilée une véritable purée de germes ; par voie sous-cutanée, l'inoculation de plusieurs millions de bacilles eût été nécessaire. Indiscutablement, cette voie de pénétration, quelle qu'elle pût être, était une voie majeure, passible d'être impliquée comme un « mode habituel » de contamination dans la nature.

* * *

Cependant ces expériences s'éloignaient trop, par leur caractère massif comme par l'utilisation de germes de culture, de la discipline de base de cet Institut, le retour aux conditions de la nature, pour qu'elles puissent être continuées seules. Certes l'application de cette discipline de base s'annonçait dans ce cas particulièrement austère : reconstituer les conditions des terriers, celles de la décomposition

©Soc.pathol.
exo

qu'y subissaient en air confiné les cadavres des mérions, celles de l'infection des puces, de leur mort dans les terriers vidés par la peste de leurs occupants, celles enfin de la conservation du bacille dans les déjections des puces en microclimat de terrier, n'allait pas être chose aisée. C'est pourtant ce à quoi nous nous attachions : nous ramenions de notre zone surveillée des tonneaux de terre prélevée au niveau des terriers de *M. libycus* en bas-fonds sablonneux et salés, au niveau des terriers de *M. persicus* à flanc de bann en argile et cailloux roulés, au niveau des terriers de *M. vinogradovi* et *M. tristrami* en limon argilo-sablonneux et enfin au niveau des zones « mixtes » dans le même limon mêlé de cailloux roulés où les terriers pouvaient être occupés aussi bien par *M. persicus* que par *M. vinogradovi* ou *M. tristrami*. Ces terres étaient réparties dans des bocaux du modèle dont nous avons dit qu'il représentait à peu près le volume d'une chambre de terrier et nous commencions d'y introduire des cadavres de mérions riches en bacilles au fur et à mesure que les expériences en cours nous les fournissaient, le bocal étant ensuite fermé par un tampon de gaze et de coton cardé. Malgré la régularité de l'ambiance de notre chambre noire souterraine, les conditions de décomposition des cadavres se montraient d'emblée très variables ; momification ou au contraire gonflement suivi d'une véritable explosion du cadavre, pousse de champignons, de moisissures, voire même éclosion de mouches dans le cas où le cadavre n'avait pas été descendu assez tôt à la chambre souterraine. Cette expérimentation est en cours à l'heure actuelle ; après des temps qui ont jusqu'à présent varié de 14 à 85 jours, des *M. tristrami* sont introduits dans les bocaux : jusqu'à présent aucun résultat positif n'a été obtenu.

Par contre, la première expérience qui vient d'être faite avec des déjections de puces a donné un résultat positif. Dans quatre bocaux a été déposée sur terre humide une pincée de poils d'un animal mort de peste par piqûre de puces, poils auxquels demeuraient collées des déjections bien visibles, ces poils ayant été triés un à un pour écarter toute possibilité de présence d'une puce. Dans ces bocaux, ont été introduits 4 *M. tristrami* qui ont immédiatement commencé à fouir en enterrant le peu de poils qui se trouvait à la surface. Dans l'un des quatre bocaux, le mérion est mort de peste après trois jours.

* * *

Au cours de ces expériences nous pouvions nous rendre compte de l'importance du facteur humidité. Aussi revenions-nous, pour tenter de préciser ce facteur, à la technique de la terre arrosée de culture. Une troisième expérience avec cette technique donnait les mêmes résultats que la deuxième : dans quatre bocaux de terre humide lar-

©Soc.pathol.
exo

gement arrosés de culture les 4 *M. tristrami* introduits mouraient de peste : 3 après 2 jours, 1 après 3 jours ; par contre dans 12 bocaux de terre sèche arrosés de la même quantité de germes mais « concentrés » dans très peu de liquide, 2 *M. tristrami* seulement sur les 12 introduits, mouraient après 4 et 19 jours ; dans 10 bocaux de terre arrosée de germes « concentrés » comme les 12 précédents, mais préalablement mouillée, 5 mérions sur les 10 introduits mouraient de peste, dont 1 après 2 jours, 3 après 3 jours et 1 après 4 jours.

Une quatrième expérience avec terre humide largement arrosée de culture portant sur 6 *M. tristrami* et 6 *M. vinogradovi* tuait les 12 mérions après 2 à 4 jours.

***

Le rendement de cette technique nous incitait, pendant que se déroulaient nos difficiles expériences en conditions naturelles, à l'utiliser encore pour un essai destiné à déterminer l'importance du rôle de l'acte de fouissement, qui seule pouvait expliquer que nos devanciers, travaillant avec des animaux non fouisseurs (cobayes, rats blancs) aient pu méconnaître le caractère majeur de cette forme de contamination.

Comme dans les précédentes expériences, des bocaux de terre humide étaient largement arrosés d'une culture de peste en eau peptonée. Manquant de *M. tristrami*, nous utilisions des *M. vinogradovi* moins sensibles : 6 sur 10 mouraient de peste en 2 à 4 jours. Sur 9 cobayes dont aucun n'avait foui la terre, 3 seulement mouraient de peste après 6 et 7 jours ; sur 10 rats blancs, également non fouisseurs, 3 mouraient après 4 et 7 jours. Par contre, nous pouvions constater que les 10 souris blanches mises en expérience fouissaient activement la terre de leurs bocaux ; 9 mouraient après 3 à 5 jours.

***

L'expérience suivante était faite avec une terre très faiblement contaminée pour tenter de mettre en valeur par cette voie les mêmes différences de sensibilité déjà connues avec d'autres voies chez les rongeurs. Chaque série comportait 20 animaux ; 12 *Meriones tristrami* (les plus sensibles) mouraient de la peste en 2 à 16 jours ; 6 *M. vinogradovi* (considérés comme moins sensibles), tous en 3 jours ; 2 *M. libycus* (résistants), tous deux en 7 jours ; enfin pas un des 20 *M. persicus* (les plus résistants) ne mourait de la peste. De même, les 20 cobayes et les 20 rats blancs résistaient ; une seule souris sur 20 mourait après 9 jours.

Cette expérience était, à nos yeux, capitale : elle montrait que les

©Soc.pathol.
exo

rongeurs résistants pouvaient impunément vivre sur un sol faiblement contaminé, ce qui était certainement le cas du sol des terriers dans la nature, alors que les rongeurs sensibles prenaient l'infection au contact du même sol. D'autre part, à nouveau dans cette expérience, le rôle du fouissement apparaissait clairement ; les animaux avaient été mis non plus dans des bocaux de verre à couche de terre épaisse où l'eau condensait sur les parois et risquait de représenter une cause de contamination supplémentaire, mais dans des boîtes métalliques sur une couche de terre très mince, que seuls avaient fouie les rongeurs sauvages.

***

Le facteur commun de toutes ces expériences restait l'extrême brièveté de la maladie : tout se passait comme si les animaux, au moins les plus sensibles, étaient contaminés à l'instant même où ils étaient mis en contact avec la terre infectée. Ce point nous semblait de la plus grande importance au point de vue épizoologique : suffisait-il qu'un *M. tristrami* par exemple, le plus aventureux et le plus sensible de tous les rongeurs, pénétrât pendant quelques instants dans un terrier infecté, y grattât quelque peu la terre pour qu'il y contractât la peste, même s'il en ressortait aussitôt ?

L'expérience suivante allait faire la preuve qu'il en était bien ainsi. Vingt boîtes métalliques à couche de terre mince étaient arrosées de culture ; après 24 heures, comme dans toutes nos autres expériences, la terre était parfaitement ressuyée et apparemment sèche ; 20 *M. tristrami* étaient introduits dans ces boîtes ; dix des mérions en étaient sortis après 15 minutes exactement et mis dans des boîtes d'observation sur une litière sèche, les dix autres restant comme témoins dans leurs boîtes contaminées. Des dix premiers mérions, quatre mouraient de peste en 3, 4, 5 et 9 jours ; des dix témoins, neuf mouraient dont huit après 3 jours et un après 6 jours.

***

Entre-temps, nous étions parvenus à la conviction de la conservation de la peste dans la nature dans les seuls terriers profonds, maintenus en état par les rongeurs auxquels leur résistance permettait de survivre sur la terre contaminée.

L'expérience suivante allait mettre en évidence le phénomène, tel qu'on pouvait penser qu'il se produisait dans la nature dans ces terriers où nous capturions si souvent des *M. tristrami* en même temps que les *M. persicus*, propriétaires véritables de ces terriers. Cinq boîtes métalliques à couche de terre mince étaient arrosées uniformément

©Soc.pathol.
exo

d'une culture de richesse faible. Après 24 heures, une cloison en croix était introduite dans les boîtes, divisées ainsi en quatre petites loges identiques. Dans deux de ces loges étaient introduits 2 *M. persicus*, dans les deux autres 2 *M. tristrami*.

Six des *M. tristrami* mouraient en 2 ou 3 jours ; tous les *M. persicus* demeuraient indemnes. Ces 10 mérions et les 4 *M. tristrami* survivants étaient splénotomisés au septième jour, le prélèvement de rate broyée étant passé à deux rats jeunes et deux cobayes, un par voie sous-cutanée, un par voie percutanée. Aucun des 4 *M. tristrami* n'était infecté ; des 10 *M. persicus* 9 étaient également négatifs, un seul montrait une rate triplée de volume dont le passage donnait la peste par voie sous-cutanée au rat et au cobaye, le cobaye percutané ne réagissant pas, ce qui indiquait une extrême pauvreté en germes.

Un seul des *M. persicus* sur 10, contre 6 *M. tristrami* sur 10, avait donc pris la peste : il l'avait prise sous cette même forme latente que nous retrouvions si souvent dans la nature.

* * *

Quelle peut être la voie de pénétration du germe dans cette peste de fouissement ?

Dans le travail de l'Indian Plague Commission, les seuls neuf cobayes contaminés au contact de la terre montraient tous des ganglions (primary buboes) soit axillaires ou inguinaux (7 cobayes), soit seulement submaxillaires et cervicaux (2 cobayes).

Chez les 110 mérions morts de peste au cours des expériences que nous venons rapporter, rien ne pouvait permettre d'incriminer telle voie de pénétration plutôt que telle autre. Déjà nous savions, par les innombrables autopsies de mérions faites depuis quinze ans, que les lésions pulmonaires, intestinales et la présence de ganglions, se présentaient de façon irrégulière et ininterprétable aussi bien chez des animaux piqués par des puces infectées que chez ceux inoculés par voie percutanée ou sous-cutanée. Le tableau observé chez les 110 mérions morts de la peste de fouissement (67 *M. tristrami*, 27 *M. vinogradovi*, 9 *M. libycus*, 7 *M. persicus*) était tout aussi incohérent.

Dix-huit d'entre eux (10 *M. tristrami*, 4 *M. vinogradovi*, 3 *M. libycus* et 1 *M. persicus*) ne montraient pas autre chose à l'autopsie qu'une augmentation du volume de la rate. 9 seulement (5 *M. tristrami* et 4 *M. vinogradovi*) montraient des ganglions inguinaux, axillaires ou cervicaux, de la taille d'un grain de blé, rarement

©Soc.pathol.
exo

hémorragiques ; mais de ces 9 mérions, 7 (3 *M. tristrami*, 4 *M. vinogradovi*) présentaient en même temps un état hémorragique du tube digestif, dont 3 (2 *M. tristrami*, 1 *M. vinogradovi*) présentaient en plus des signes pulmonaires. 65 mérions (46 *M. tristrami*, 10 *M. vinogradovi*, 4 *M. libycus*, 5 *M. percisus*) montraient une atteinte pulmonaire : hépatisation massive ou partielle ou simple congestion ; mais 24 d'entre eux (19 *M. tristrami* et 5 *M. vinogradovi*) présentaient en même temps un état hémorragique du tube digestif.

Résumé

Les rongeurs peuvent prendre la peste au contact d'une terre infectée, le fouissement et l'humidité augmentant considérablement les chances de contamination. Sur terre faiblement contaminée, les rongeurs les plus sensibles s'infectent encore alors que les plus résistants ne s'infectent pas. La peste de fouissement doit exister dans la nature comme un mode habituel de contamination.

Summary

Burrowing plague.

Rodents can take plague by contact with an infected soil, burrowing and moisture increasing widely the chances of contamination. On weakly contaminated soil, the most susceptible rodents still contract the infection whereas the most resistants do not. The burrowing plague is believed to exist in nature as an « habitual mode » of contamination.

Bibliographie

(1) Blanc (G.) et Baltazard (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1946, **72**, 486.
(2) Indian Plague Commission. — *J. Hyg.*, 1906, **6**, 509.
(3) Karimi (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1183.
(4) Mollaret (H.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1168.

©Soc. pathol. exo

SUR LA RÉSISTANCE A LA PESTE DE CERTAINES ESPÈCES DE RONGEURS SAUVAGES

IV. — Nature de la résistance.

Par M. BALTAZARD, M. EFTEKHARI, M. CHAMSA, Y. KARIMI et P. MOSTACHFI (*)
(Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran).

Lorsqu'en 1952 (2) nous attirions pour la première fois l'attention sur le rôle de la résistance de certaines espèces de rongeurs dans la conservation de la peste en foyer invétéré, cette résistance nous apparaissait comme un phénomène spécifique et de ce fait, par définition même, génétique.

Dans la bibliographie que nous donnions des tests de sensibilité à la peste, au reste fort peu nombreux, effectués dans le monde et montrant la forte résistance de certains rongeurs, la plupart des auteurs n'indiquaient pas l'origine des animaux sur lesquels ils avaient pratiqué leurs tests, mais il apparaissait que tous avaient travaillé sur des rongeurs capturés dans la nature. Seule, MARGARET MC MAHON (10) avait expérimenté avec des hamsters de Syrie, *Mesocricetus auratus*, élevés aux U. S. A. Or, on sait que tous les élevages de hamsters dorés existant actuellement dans le monde proviennent de celui créé à la Hebrew University de Jérusalem, par J. AHARONI en 1930 à partir d'une femelle et des ses douze petits, trouvés par lui dans un terrier creusé dans les environs d'Alep. La résistance très forte mise en évidence par M. MCMAHON aux U. S. A. en 1944, c'est-à-dire après un nombre sans doute fort élevé de générations en captivité, faisait la preuve du caractère génétique de cette résistance.

Il était d'autre part prouvé que l'immunité antipesteuse n'était pas héréditairement transmissible (**). Des phénomènes comme les phases de résistance apparaissant chez certaines populations du rongeur le plus sensible, *Rattus rattus*, bien connues depuis les travaux de la Plague Research Commission sur les rats de Bombay et de Madras (**) eussent pu à coup sûr être rapportés à une sélection génétique produite par la longue présence de la peste parmi ces populations, si précisément cette résistance ne s'était rapi-

(*) Séance du 11 décembre 1963.

(**) La bibliographie exhaustive de ces questions a été faite par R. POLLITZER (11) (12).

©Soc.pathol.
exo

dement effacée après la disparition de l'enzootie. Il était en fait impossible de déterminer s'il s'agissait de facteurs instables disparaissant rapidement chez ces populations de rats à la suite de l'importation de rats sensibles par les bateaux, mais conservés chez les hamsters d'élevage par l'inbreeding, ou au contraire de facteurs stables favorisés par l'inbreeding, soit de l'élevage dans le cas du hamster, soit de l'extrême sédentarité dans la nature des rongeurs sauvages auxquels nous avions affaire.

Dans quelque partie de l'Iran (et non seulement du Kurdistan) que nous capturions *M. persicus* ou *M. libycus*, ces rongeurs nous semblaient montrer la même résistance élevée ; en Mésopotamie, les *Tatera indica* montraient la même résistance qu'en Inde et nous écrivions en 1960 (6) que cette similitude faisait à nos yeux « ... la preuve, déjà acquise pour d'autres espèces, que ce caractère était bien un caractère spécifique ».

* * *

En décembre 1960, manquant de *M. persicus* pour l'expérimentation, nous organisions plusieurs centres de capture aux environs mêmes de Téhéran, dans une région de collines où cette espèce vit pratiquement seule. C'était précisément l'époque à laquelle nous commencions à étudier le comportement sur les puces des souches de pathogénicité faible que nous venions d'isoler et constations qu'avec cette méthode la résistance vraie des rongeurs pouvait être étudiée avec précision (1). Dans la première expérience que nous venions de faire, portant sur des rongeurs rapportés du Kurdistan, piqués chacun par 100 *Xenopsylla buxtoni* infectées d'une de ces souches de pathogénicité faible, 5 *M. persicus* sur 5 avaient résisté, 5 *libycus* également sur 5, alors que les espèces sensibles donnaient 1 mort sur 5 *M. vinogradovi* et 4 morts sur 4 *M. tristrami*.

Or, dans l'expérience suivante, utilisant des *M. persicus* des environs de Téhéran, dans les mêmes conditions exactement que dans la précédente, nous observions chez ces mérions 6 morts sur 6, opposés à 2 sur 5 seulement chez l'espèce témoin sensible *M. vinogradovi*. Ces *M. persicus* étaient littéralement foudroyés par la peste : 3 en 5 jours, 2 en 6 jours, 1 seulement en 9 jours, c'est-à-dire dans les délais les plus courts relevés chez les animaux les plus sensibles, comme *M. tristrami*. Une troisième expérience, toujours dans les mêmes conditions, tuait 5 sur 6 de ces *M. persicus*.

* * *

©Soc.pathol.
exo

Nous organisions alors un nouveau centre de capture, à mi-chemin entre le Kurdistan et Téhéran, dans la région de Kazvin que nous connaissions déjà pour y avoir fait de nombreuses prospections en 1954, 1955, 1956 et 1960 et où existaient les mêmes quatre espèces de mérions qu'au Kurdistan. D'une part, la peste humaine n'avait pas été signalée dans cette région, au moins depuis les treize années que nous avions mis sa recherche à l'ordre du jour en Iran, d'autre part, les nombreuses captures de rongeurs que nous y avions faites nous-mêmes, rongeurs dont une grande partie avait été gardée en observation et utilisée pour l'expérimentation, avaient fait la preuve de la non-existence actuelle de la peste dans cette région.

La première expérience par piqûre de puces infectées d'une souche de pathogénicité faible que nous faisions avec les mérions de cette région de Kazvin donnait une mortalité de 4 *M. persicus* sur 16, contre 12 *M. tristrami* sur 16 et 1 *M. vinogradovi* sur 16. Les suivantes allaient être beaucoup plus claires ; dans la deuxième : pas de morts sur les 15 *M. persicus* piqués chacun par un lot de 100 *Xenopsylla buxtoni* ; dans la troisième, faite sur des séries de 10 rongeurs de chaque espèce, la mortalité était : *M. persicus* 0/10, *M. libycus* 0/10 ; les espèces sensibles témoins donnant de leur côté : *M. tristrami* 6/10, *M. vinogradovi* 4/10. Dans une quatrième expérience, toujours faite dans les mêmes conditions, nous mettions en parallèle des *M. persicus* de cette région avec des *M. persicus* des environs de Téhéran : nous obtenions 2 morts sur 11 chez les premiers, 5 morts sur 6 chez les seconds. L'expérience suivante était encore plus claire, pas de morts sur 17 *M. persicus* de la région de Kazvin, 16 morts sur 17 de la région de Téhéran.

* * *

Un nouveau centre de capture était organisé dans la région de Téhéran, à 30 km. à l'ouest des premiers. Dix *M. persicus* sur dix provenant de ce centre mouraient dans les mêmes conditions expérimentales que les précédents. Nous terminions par une dernière expérience, par piqûre de lots de 30 *Xenopsylla buxtoni* seulement, où nous mettions en parallèle 10 *M. persicus* du Kurdistan, 10 de la région de Kazvin, 10 de celle de Téhéran. La mortalité était respectivement de 1/10, 0/10 et 9/10 : cette dernière égale à celle des mérions de l'espèce la plus sensible, *M. tristrami*, utilisée comme témoin dans cette expérience.

Reprenant nos cahiers pour y rechercher les résultats des expériences de sensibilité comparée faites par voie percutanée, c'est-à-dire par dépôt d'une goutte de culture sur peau épilée, nous y retrouvions un phénomène de même ordre, phénomène qui nous avait à l'époque échappé parce que nous mélangions à la lecture des résultats

©Soc.pathol.
exo

les *M. persicus* de différentes origines. Dans une expérience, dite forte, c'est-à-dire faite avec une souche très pathogène et une émulsion concentrée de bacilles, 35 *M. persicus* sur 50 étaient morts. Or la notation des lieux de capture dans les cahiers montrait que de ces 50 mérions 25 étaient du Kurdistan et n'avaient donné que 11 morts ; 25 par contre étaient de Mahallat à 300 km. au sud de Téhéran et à quelque 200 km. de la frontière supposée du foyer kurde : de ces 25 mérions 24 étaient morts de peste.

Nous envoyions des spécimens de *M. persicus* de ces différentes régions à nos correspondants habituels R. Matthey et F. Petter : ni au point de vue chromosomique, ni au point de vue taxonomique, il n'existait aucune différence entre les mérions sensibles et les mérions résistants.

* * *

Ainsi donc, le caractère de résistance à la peste n'était pas un caractère spécifique, ou tout au moins s'il pouvait préexister chez une espèce, il fallait une sélection génétique sans nul doute continue et prolongée pour le pousser jusqu'à ce degré très élevé qui permettait aux *M. persicus* de notre mésofoyer d'Aghbolagh Morched par exemple de survivre en majorité aux épizooties.

D'autre part, l'exemple du territoire de Kazvin, où nous avions entretemps organisé un travail continu de surveillance portant sur des milliers de rongeurs (travail que nous poursuivons depuis deux ans pour y faire la preuve formelle de l'absence de la peste), semblait bien montrer que ce caractère devait être dû à des facteurs stables, facilement et longuement maintenus par l'inbreeding dû à l'extrême sédentarité des espèces en cause. Quoi qu'il en soit, il ne pouvait plus être question d'utiliser, comme nous l'avons fait pour la dernière fois dans le titre de cette note, le terme : résistance à la peste de certaines *espèces* de rongeurs sauvages, mais bien seulement celui de : certaines *populations* de rongeurs sauvages. Au moment même où nous constations dans la nature (7) la disparition de l'infection chez ces rongeurs résistants dont nous avions fait depuis dix ans le pivot de la conservation de la peste en foyer invétéré et pendant que nous vérifiions expérimentalement leur incapacité de conserver la peste ou de l'entretenir chez leurs puces (1) alors que la peste semblait toujours dans la nature ressortir de leurs terriers (3) (4), la signification de cette résistance nous échappait totalement.

Nous organisions des élevages « croisés » de *M. persicus* résistants et non résistants avec le propos de mettre en évidence le caractère stable de la résistance. Mais surtout nous voulions tenter de croiser, entre eux les très rares *M. persicus* de la région de Téhéran qui semblaient posséder spontanément le caractère de résistance : c'est-à-dire

©Soc.pathol.
exo

les seuls 6 mérions sur 78 ayant survécu aux expériences que nous venons de rapporter et à quelques autres en cours à la même époque. En expérience parallèle devaient également être croisés entre eux des *M. persicus* du Kurdistan ayant résisté à des inoculations sévères, en soumettant leur descendance à l'inoculation systématique sélective pour tenter de parvenir à la résistance à 100 % et d'en déterminer le moment d'apparition. Ces expériences, dont on imagine sans peine les difficultés, sont actuellement en cours, sans que nous puissions encore en tirer quelque certitude que ce soit.

* * *

En juillet 1963, le *Bjulleten eksperimentalnoj Biologuij i Meditsinij*, que reçoit notre Institut, publiait une note de M. I. Levi et coll. (9), qui nous apprenait que les auteurs soviétiques poursuivaient un travail du même ordre que le nôtre sur un autre mérion, *M. meridianus*. Nous pouvions y lire que, dès 1959, dans une de ces publications si fâcheusement confidentielles où l'admirable travail des équipes scientifiques des Instituts anti-pesteux soviétiques se dérobe à l'information mondiale, Levi, Valkov, Shtelman et Kanatov (8) avaient mis en évidence la profonde différence de sensibilité à la peste des *M. meridianus* de la rive gauche et de ceux de la rive droite de la Volga. Ce phénomène avait éveillé l'intérêt d'autres chercheurs soviétiques dans d'autres Instituts anti-pesteux qui, dans des publications également introuvables, s'étaient prononcés pour ou contre la conception génétique de Lévi et de ses collaborateurs. Ceux-ci en apportaient maintenant la preuve : ayant obtenu en élevage de nombreux spécimens (166 d'après le tableau des mensurations) par croisement des mérions des deux rives, ils constataient que leur taux de résistance à la peste était sensiblement intermédiaire à ceux de leurs parents. La légère différence de poids et de taille existant entre les mérions des deux rives prenait parallèlement une valeur intermédiaire chez les « hybrides ».

Bien que nous n'ayons entre les mains que le dernier travail de Lévi et de ses collaborateurs (9), qui ne donnait pas le détail de leurs premières recherches pas plus que celui des autres travaux soviétiques sur ce même mérion, leurs résultats nous semblaient décisifs en ce qui concernait le caractère génétique, mais également sur deux autres points. D'une part, ils mettaient en évidence chez les *M. meridianus* de la rive droite de la Volga une sensibilité à la peste extraordinairement élevée, beaucoup plus grande que celle de la souris blanche, ce qui était également notre cas en ce qui concernait les *M. persicus* de la région de Téhéran. D'autre part, ils constataient chez les *M. meridianus* de la rive gauche une résistance extrêmement forte, de même ordre, semblait-il, autant qu'on pût comparer les

©Soc.pathol.
exo

méthodes d'évaluation, que celle que nous observions chez les *M. persicus* du Kurdistan. Ils retrouvaient ainsi, quelque trente ans plus tard, aux mêmes lieux, cette résistance qu'avait niée Tikhomirova (13) lorsqu'elle découvrait la peste, jusqu'alors inconnue chez le mérion, sur l'espèce *M. meridianus*, résistance dont nous avions montré (2) qu'elle ressortait pourtant clairement des tableaux et protocoles de l'auteur : « ... le pourcentage de *M. meridianus* qui n'ont pas donné de résultats positifs par toutes les méthodes d'inoculation est grand : par voie intrapéritonéale 49 %, par voie sous cutanée 53 %, par frottement 59 %, *per os* culture pure 100 %, *per os* organes pesteux 33 % » (*).

Lévi et ses collaborateurs ont utilisé pour leurs épreuves de sensibilité la méthode dite de la DL50 exprimée en quantités de germes, c'est-à-dire ont estimé la résistance par rapport au nombre de bacilles tuant 50 % des animaux en expérience. Cette méthode, qui met clairement en évidence la différence de réceptivité des mérions des deux rives et la valeur « intermédiaire » de celle de leur progéniture, ne permet cependant pas d'évaluer la nature de cette résistance par rapport à ce que nous avons pu en déterminer nous-mêmes (1). Il apparaît cependant, d'après les épreuves d'hémagglutination passive, que comme dans nos propres expériences sur les mérions de l'Iran, il s'agit chez *M. meridianus* d'une résistance à la maladie plus que d'une résistance à l'infection. Il est évident également que, comme dans nos expériences, cette résistance n'est que relative et peut être forcée par l'inoculation de doses massives de bacilles fortement pathogènes, inoculation dont nous avons montré que les puces, même en petit nombre, peuvent la réaliser au laboratoire et dans la nature en temps d'épizootie (**).

***

Ainsi donc, les mêmes causes aboutissent, dans des conditions bien différentes semble-t-il, aux mêmes effets : la pression continue de la peste peut amener l'espèce la plus sensible à une résistance très forte. Cependant nous pensons que les conditions ne sont différentes qu'en apparence ; certes dans la région Volga-Oural les caractères

(*) Cette résistance des *M. meridianus* de la rive gauche de la Volga a été entre temps confirmée par plusieurs autres auteurs soviétiques.

(**) Depuis la rédaction de cette note, nous avons reçu d'un des auteurs le tiré à part de leur travail original de 1959 (8). Dans l'expérimentation considérable qu'ils ont faite à cette époque sur 197 mérions capturés sur la rive droite de la Volga et 156 capturés sur la rive gauche, la mortalité est donnée pour chaque dilution ; les résultats ainsi exprimés sont exactement comparables aux nôtres. D'autre part, les déductions et conclusions de Lévi et de ses collaborateurs se superposent, avec quatre ans d'avance, à bon nombre de celles auxquelles nous aboutissons dans cette note.

©Soc.pathol.
exo

de climat, d'altitude, etc. n'ont aucune ressemblance avec ceux du Kurdistan ; le *M. meridianus* vit dans le sable et rarement dans les terrains argilo-sablonneux. Mais ce mérion a en commun avec *M. persicus* une caractéristique dont nous faisons depuis longtemps la base du problème : un terrier profond à flanc de collines, permanent, en zone non cultivée, terrier refuge où les animaux viennent toujours se regrouper, surtout en hiver.

C'est de ces terriers permanents que nous voyons toujours repartir la peste : ils sont le type même du foyer élémentaire et la conservation du bacille pesteux dans la terre doit pouvoir maintenir dans cet habitat la pression permanente, seule capable à nos yeux de créer la sélection génétique continue aboutissant à la résistance élevée des rongeurs habitant ces terriers. Il nous apparaît même que cette résistance est en fait la meilleure preuve de la persistance de la peste dans la terre, qui doit pouvoir faire disparaître par son pouvoir permanent de contamination tout ce qui aurait pu survivre d'animaux sensibles dans les terriers infectés.

Résumé

La résistance à la peste est le résultat d'une sélection génétique due à la pression de l'infection. Le fait a été observé en U. R. S. S. sur le mérion *M. meridianus* et en Iran sur *M. persicus*. Les auteurs apportent aux preuves expérimentales des chercheurs soviétiques l'appoint d'observations faites dans la nature en Iran.

Le caractère génétique spontané de résistance existe chez un très petit nombre de spécimens dans chaque espèce et il faut une pression continue et prolongée pour qu'il s'étende à une population tout entière. Ce caractère semble bien être dû à des facteurs stables qui peuvent, une fois établis, persister longuement chez une population de rongeurs, après la disparition de la peste des terriers.

Les auteurs montrent qu'en foyer invétéré cette pression continue et prolongée ne peut se créer que dans les terriers profonds, permanents, de certaines espèces et avancent l'idée que l'infection de la terre, seul facteur continu de contamination, peut réaliser cette pression.

Summary

Resistance to plague of certain species of wild rodents.
V. The nature of the resistance.

Resistance to plague is the result of a genetic selection due to the pressure of the infection. This fact has been observed in U. S. S. R. on the gerbil *Meriones meridianus* and in Iran on *Merio-*

©Soc.pathol.
exo

nes persicus. The authors add to the experimental proofs of the sovietic workers the contribution of their observations drawn from nature in Iran.

The spontaneous genetic character of resistance exists in very few specimens in each species and a continuous and durable pressure is required for its extension to an entire population. This character seems to be due to stable factors, which when established, may persist for a long time in a population of rodents after the disappearance of the infection from the burrows. The authors indicate that, in inveterate foci, such a continuous and durable pressure may exist only in the deep, permanent burrows of certain species and they put forward the soil infection, the only factor of continuous contamination, as capable to realise such a pressure.

Bibliographie

(1) Baltazard (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1129.
(2) Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Mofidi (Ch.) et Seydian (B.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1952, **5**, 441.
(3) Baltazard (M.), Chamsa (M.) et Karimi (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1141.
(4) Baltazard (M.), Chamsa (M.), Mostachfi (P.) et Pournaki (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1108.
(5) Baltazard (M.) et Karimi (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1161.
(6) Baltazard (M.) et Seydian (B.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **23**, 157.
(7) Karimi (Y.), Baltazard (M.) et Chamsa (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1154.
(8) Levi (M. I.), Valkov (B. G.), Shtelman (A. I.) et Kanatov (Yu. V.). — Sbornik Rabot Elistinskoï protivotchoumnoï stantsii (Recueil des travaux antipesteux de la Station d'Elista), 1959, **1**.
(9) Levi (M. I.), Zinine (P. I.), Shtelman (A. I.), Shiryaev (D. T.). Mironov (N. P.) et Tchikrizov (F. D.). — *Bjull. eksp. Biol. i. Med. (Bulletin de Biologie et de Médecine expérimentales)*, 1963, **56**, n° 7, 75.
(10) McMahon (M. C.). — *Publ. Hlth Rep.*, 1944, **59**, 234.
(11) Pollitzer (R.). — La peste. Genève (Org. mond. Santé). Monogr. n° 22, 1954.
(12) Pollitzer (R.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **23**, 313.
(13) Tikhomirova (M. M.). — *Vestnik Mikrobiologii, Epidemiologii i Parazitologii (Revue de Microbiologie, Épidémiologie et Parasitologie*, Saratov), 1934, **13**, 89.

©Soc.pathol.
exo

DONNÉES FAUNISTIQUES ET ÉCOLOGIQUES SUR LES PUCES DES MÉRIONS D'UN FOYER NATUREL DE PESTE AU KURDISTAN IRANIEN

Par J. M. KLEIN (*)

Introduction

Malgré une somme de travaux épidémiologiques et écologiques déjà notable, consacrée au foyer naturel de peste du Kurdistan iranien et aux mérions, réservoirs de virus (M. Baltazard et coll., 1952, 1960 ; X. Misonne, 1959 ; Y. Golvan et Rioux, 1961), l'étude de la faune pulicidienne des mérions, impliquée dans le processus de transmission de la peste, n'a encore retenu que peu l'attention des chercheurs. Les observateurs précédents ont bien reconnu les 3 espèces dominantes de puces de mérions dans cette région, déterminées comme *Xenopsylla buxtoni* Jordan, *Nosopsyllus* sp. et *Stenoponia insperata* Weiss, mais n'ont apporté que peu de données écologiques à leur sujet (**).

Dans la bibliographie scientifique ayant trait à l'écologie des puces de rongeurs impliqués dans le processus épizootique pesteux, il existe en particulier toute une série de travaux soviétiques, dont nous ne

(*) Séance du 13 novembre 1963.

(**) M. Baltazard et coll., 1952, p. 444 : « Les puces récoltées sur les rongeurs et dans leurs terriers appartiennent aux genres *Nosopsyllus*, *Xenopsylla*, *Leptopsylla* et *Stenoponia*. Les *Xenopsylla* sont rencontrées en très grand nombre sur les animaux ou dans les terriers. Certains terriers dans lesquels ont été trouvés des animaux morts de peste, hébergeaient jusqu'à 50 *Xenopsylla* qui se tenaient tout près de l'entrée du terrier. Les *Nosopsyllus* sont présentes sur les animaux ou dans les terriers en quantité supérieure ou au moins égale aux *Xenopsylla* ; dans les terriers vides, elles sont trouvées seulement vers le fond ou dans la chambre du terrier, jamais près des orifices ; de même pour les *Stenoponia*, en nombre très inférieur. Les *Leptopsylla* sont trouvées seulement sur les souris et les petits hamsters. »

Ibid., p. 461 : « Les puces récoltées sur les mérions ou dans leurs terriers et qui sont retrouvées sur les autres animaux (même la belette) appartiennent au genre *Xenopsylla* (groupe *conformis*), *Nosopsyllus* indét., *Stenoponia (insperata ?)*. L'indice des puces est variable selon les saisons ; dans nos observations il atteignait son maximum en décembre, ce maximum étant de 100 puces dans les terriers et 70 sur les animaux. Le pourcentage moyen reste à l'avantage des *Xenopsylla* ; il est d'environ 60 à 70 o/o de *Xenopsylla*, 25 à 35 o/o de *Nosopsyllus*, 5 à 15 o/o de *Stenoponia*. »

©Soc.pathol.
exo

citerons que ceux de Ioff (1941, 1949), Jovtii (1960), Kunitzkii (1961), certains se rapportant plus précisément à des régions voisines de l'Iran, telles que l'Azerbaïdjan SSR, en particulier ceux de Isaeva (1956), Bakeev et coll. (1957), Rall et coll. (1958) ou de Turkménie SSR, tels que ceux de Mikoulin et coll. (1960) et de Zagniborodova (1960).

Nous avons pu accompagner une série de missions de l'Institut Pasteur de l'Iran dans la zone d'étude du foyer pesteux d'Aghbolagh Morched, située à 120 km. au nord de Hamadan, de 1960 à 1962 et effectuer dans le périmètre sud-est environnant (Pirbadam, Akinlou, Ab Mechkine), au cours des deux dernières années, des récoltes de puces par piégeage systématique des mérions et par creusements de leurs terriers.

Notre étude porte sur des récoltes de près de 20.000 puces faites sur 664 mérions et dans 134 terriers-nids, à savoir : 238 *Meriones persicus* (Blanford, 1875) et 35 terriers-nids ; 301 *M. libycus* Licht., 1823 et 57 terriers-nids ; 125 *M. vinogradovi* Hept., 1931 et 42 terriers-nids. Nos observations concernant *M. tristrami* Th., 1892, espèce rare dans la zone étudiée, sont trop peu nombreuses pour être considérées comme valables ; cette espèce semble occuper, dans cette région, les terriers abandonnés par d'autres espèces, en particulier ceux de *M. persicus* et de *M. vinogradovi* ; sa faune pulicidienne est ainsi qualitativement et quantitativement identique à celles liées aux biotopes que ces mérions occupent.

En 1961 (du 20 avril au 31 mai ; du 20 août au 8 septembre et du 20 octobre au 18 novembre) ainsi qu'au printemps 1962 (du 10 avril au 10 mai), notre zone d'étude comprenait la petite vallée de Kapaklé (village de Pirbadam) à fond sableux couvert en grande partie par des champs de blé, aux pentes abruptes en grande partie incultes et les deux hauts plateaux environnants, Ban Gouzaï et Ban Houmaï totalement cultivés ou en jachère. En automne 1962 (du 1er au 30 novembre), nous avons poursuivi notre étude dans la vallée sablonneuse voisine d'Ab Mechkine, les pentes environnantes et sur les mêmes hauts plateaux que précédemment.

Le tableau I résume l'ensemble de nos récoltes effectuées au cours des différentes périodes d'observation ; les tableaux II, III et IV présentent respectivement nos résultats de fin d'été 1961, d'automne 1961 et du printemps 1962 dans la vallée de Kapaklé et les alentours ; nos récoltes provenant de la vallée d'Ab Mechkine et de son voisinage, en automne 1962, figurent au tableau V ; celles effectuées au printemps 1961 n'ont pas été détaillées. L'irrégularité des périodes de nos missions, le manque d'observations en hiver et les faibles moyens de déplacement mis à notre disposition sont à l'origine des lacunes persistant dans nos résultats.

©Soc.pathol.
exo

Grâce à la collaboration amicale de nos collègues iraniens de l'Institut Pasteur de l'Iran, en particulier MM. les docteurs M. CHAMSA et Y. KARIMI, nous pouvons ajouter ici (tableau VI) les récoltes de puces par épuçage des mérions dans la zone d'étude épizootique d'Aghbolagh Morched (15 km. au nord-ouest de notre terrain d'observation, à caractères écologiques identiques), au cours des missions de 1960 auxquelles nous avons participé et de celles d'automne 1961 et du printemps 1962. Ces données portent sur plus de 40.000 puces récoltées sur 3.088 *M. persicus*, 309 *M. libycus* et 600 *M. vinogradovi*.

Nous étudierons successivement :

I. — Généralités :
- A. — Relief géographique et répartition des mérions.
- B. — Techniques employées.

II. — Composition de la faune pulicidienne des mérions.

III. — Fréquence, abondance et répartition des puces de mérions.
- *a)* Puces récoltées sur les animaux.
- *b)* Puces récoltées dans les litières.
- *c)* Puces récoltées dans les galeries de terriers.

IV. — Données sur le cycle annuel des principales espèces de puces.
- *a)* *X. buxtoni.*
- *b)* *N. i. iranus.*
- *c)* *S. t. irakana.*

V. — Discussion et conclusion.
- A. — Les caractéristiques de la faune pulicidienne.
- B. — Les facteurs écologiques déterminants.
  - *a)* La localisation des terriers.
  - *b)* La structure des terriers-nids.
  - *c)* L'utilisation uni- ou pluri-annuelle des terriers-nids d'hiver.
  - *d)* Les déplacements des peuplements de mérions.
  - *e)* La nature des litières.

VI. — Résumé.

I. — GÉNÉRALITÉS

A. — *Relief géographique et répartition des mérions.*

Le relief géographique de la région considérée est caractérisé par l'existence de hauts plateaux (Ban) à contours déchiquetés, à une altitude voisine de 2.000 m. et séparés par des vallées complexes avec une dénivellation allant jusqu'à 200 m. L'épaisse table calcaire des plateaux est recouverte d'une terre meuble et argileuse dont pratiquement toute la surface est cultivée ou en jachère ; les terriers de

©Soc.pathol.
exo

M. vinogradovi y sont très nombreux par endroits, groupés en colonies. Dans la plaine, les terrains alluvionnaires, sableux et salés, sont occupés exclusivement par *M. libycus* dont les colonies sont très denses par endroits. Entre le haut plateau et la vallée, l'étage moyen est représenté par des pentes abruptes ou bien s'étend sur de vastes surfaces vallonnées plus ou moins fortement accidentées. Dans cette zone, les terrains pierreux en pente sont occupés par *M. persicus* dont l'extension vers le haut s'étend fréquemment jusque sur le haut plateau même ; les surfaces relativement planes, à terre meuble et cultivée, sont occupées par *M. vinogradovi* et dans les régions inférieures de cet étage moyen, on constate la pénétration de *M. libycus*.

B. — *Techniques employées.*

Les terriers-nids (par opposition à terriers-abris, ne contenant aucune litière) sont généralement repérés sur le terrain grâce à l'abondance des déblais accumulés près d'un ou de plusieurs orifices ; ils sont pris au hasard des rencontres quelle que soit leur importance. A partir d'un orifice particulièrement bien dégagé, nous poursuivons le creusement jusqu'à la découverte de la chambre d'habitation en recueillant soigneusement le substrat du fond des galeries, de proche en proche, au moyen de la raclette décrite par Chiranovitch et coll. (1950) (fig. 1, H) et d'une petite pelle ; ce substrat est tamisé au-dessus d'une bassine à bords élevés de laquelle les puces sont récoltées au moyen de l'aspirateur à bouche. La litière de la chambre d'habitation est recueillie dans un sac d'étoffe pour être soigneusement examinée, touffe après touffe, à la station-laboratoire. Nous posons ensuite un piège en bois, retenant les captures vivantes, à chaque orifice subsistant du terrier-nid ainsi qu'à tous ceux des terriers-abris environnants (10 à 50 pièges pour un peuplement de *M. persicus*, 20 à 100 ou plus pour un peuplement de *M. libycus* ou de *M. vinogradovi*) ; plusieurs pièges sont disposés dans la tranchée de creusement et 1 ou 2 à l'intérieur même de la chambre éventrée lorsque le volume de celle-ci le permet. Nous ouvrons, au cours des jours suivants, les galeries restées intactes dans le terrier-nid afin d'achever la récolte des puces de galeries alors que la majorité des mérions du peuplement sont déjà capturés. La capture de tous les animaux du terrier exige en général 3 à 6 jours de piégeage. Nous achevons l'observation par l'examen de quelques terriers-abris dont la récolte des puces de galeries est abandonnée lorsqu'elle se réduit à quelques rares spécimens comme c'est le cas le plus fréquent ; tous les orifices de terriers-abris subsistants sont obturés par écrasement au pied en vue du contrôle en fin de piégeage. Au cours des creuse

©Soc.pathol.
exo

ments, on relève la température du sol à différentes profondeurs et les caractéristiques du terrier-nid, en particulier, sa localisation, son plan général, l'existence de chambres anciennes, la nature et l'importance des réserves alimentaires.

L'épuçage des animaux capturés, ainsi que la mise en alcool 70° des puces récoltées dans les tubes interchangeables de l'aspirateur à bouche, se font à la station-laboratoire.

La récolte de la totalité des puces des galeries appartenant à un peuplement de mérions exige un travail long et minutieux, et malgré tout le soin apporté à son exécution, quelques segments de galeries peuvent encore échapper à l'exploration, faussant ainsi plus ou moins les résultats ; néanmoins, nous avons essayé d'obtenir de cette façon une mesure plus précise de l'abondance pulicidienne que par la méthode de récolte portant uniquement sur les segments de galeries voisins des entrées (sur une longueur de 50 cm.), méthode communément utilisée par les auteurs soviétiques ; dans le segment de galerie d'entrée, la concentration des puces est, en effet, très faible par rapport à leur abondance dans l'ensemble du système de galeries. Les récoltes de puces, en général, peuvent encore être incomplètes pour différentes raisons, à savoir : *a)* les renards ouvrent assez souvent les pièges et en dévorent les captures ; *b)* par temps de pluie ou de froid, une partie des animaux capturés meurt dans les pièges, malgré le coton de protection garnissant le piège en période froide ; *c)* les inévitables pertes lors des prélèvements de substrats, les tamisages, les épuçages. Par contre, nous n'avons pas observé de fuite des animaux hors de leur complexe de terriers par suite de la destruction de leur nid ou de tout le terrier-nid ; ils installent rapidement une nouvelle litière dans l'un de leurs terriers-abris de sorte qu'ils n'échappent pas aux pièges tendus devant tous les orifices des terriers persistants

II. — Composition de la faune pulicidienne des mérions (tableau I)

13 espèces de puces, appartenant à 11 genres différents, ont été récoltées sur les mérions et dans leurs terriers, au cours de nos observations. Parmi elles, 7 espèces ont les mérions comme hôtes principaux ; ce sont, par ordre d'abondance :

— *Xenopsylla buxtoni* Jordan, 1949.
— *Nosopsyllus (Gerbillophilus) iranus iranus* Wag. et Arg., 1934.
— *Stenoponia tripectinata irakana* Jordan, 1958.
— *Ctenophthalmus (Paractenophthalmus) dolichus kurdensis* Kl., 1963.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I. — *Ensemble des récoltes de puces de mérions effectuées au cours de nos observations de 1960 à 1962 dans la région d'Akinlou au Kurdistan iranien.*

Puces Sp.	Mérions Sp.	Nombre de puces récoltées					
		Sur les mérions	Dans les terriers	♂	♀	Total absolu	Total en o/o
Xenopsylla buxtoni	*M. p.*	2.448	5.858	3.090	5.216	8.306	78,40
	M. l.	1.156	2.028	1.240	1.944	3.184	59,96
	M. v.	299	579	336	542	878	38,11
Nosopsyllus i. iranus	*M. p.*	328	841	447	722	1.169	11,03
	M. l.	429	975	565	839	1.404	26,44
	M. v.	87	1.288	564	730	1.294	56,16
Stenoponia t. irakana	*M. p.*	107	548	303	352	655	6,18
	M. l.	75	284	167	192	359	6,76
	M. v.	21	45	22	44	66	2,86
Ctenophthalmus d. kurdensis	*M. p.*	17	109	47	79	126	1,19
	M. l.	30	231	117	144	261	4,91
	M. v.	5	12	6	11	17	0,74
Rhadinopsylla ucrainica	*M. p.*	39	128	54	113	167	1,58
	M. l.	3	31	7	27	34	0,64
	M. v.	1	7	3	5	8	0,35
Coptopsylla l. dubinini	*M. p.*	8	49	38	19	57	0,54
	M. l.	0	4	2	2	4	0,08
	M. v.	0	0	0	0	0	0
Nosopsyllus mikulini	*M. p.*	2	12	8	6	14	
	M. l.	9	29	16	22	38	
	M. v.	0	26	11	15	26	
Ctenophthalmus i. persicus	*M. p.*	1	37	11	27	38	
	M. l.	0	7	2	5	7	
	M. v.	0	4	0	4	4	
Ophthalmopsylla v. arnoldi	*M. p.*	10	14	7	17	24	
	M. l.	4	11	9	6	15	
	M. v.	2	2	2	2	4	
Paradoxopsylla grenieri	*M. p.*	21	1	2	20	22	1,08
	M. l.	0	0	0	0	0	1,20
	M. v.	1	1	1	1	2	1,78
Mesopsylla e. tuschkan	*M. p.*	1	8	4	5	9	
	M. l.	0	3	1	2	3	
	M. v.	0	1	0	1	1	
Amphipsylla s. schelkovnikovi	*M. p.*	2	0	1	1	2	
	M. l.	0	1	0	1	1	
	M. v.	2	2	0	4	4	
Wagnerina s. schelkovnikovi	*M. p.*	0	6	6	0	6	
	M. l.	0	0	0	0	0	
	M. v.	0	0	0	0	0	
Total	*M. p.*					10.595	100
	M. l.					5.310	100
	M. v.					2.304	100

©Soc.pathol.
exo

— *Rhadinopsylla (Rhadinopsylla) ucrainica* Wag. et Arg., 1934.
— *Coptopsylla lamellifer dubinini* Ioff, 1950.
— *Ctenophthalmus (Euctenophthalmus) iranus persicus* Smit, 1960.

Les mérions sont les hôtes occasionnels de 6 espèces de puces, d'importance moindre, puisqu'elles représentent ensemble, seulement 1 à 2 o/o de leur faune pulicidienne ; ce sont :

— *Nosopsyllus (Nosopsyllus) mikulini* Kun. et Kun., 1961.
— *Ophthalmopsylla (Ophthalmopsylla) volgensis arnoldi* Wag. et Arg., 1934.
— *Paradoxopsyllus grenieri* Kl., 1963.
— *Mesopsylla eucta tuschkan* Wag. et Ioff, 1926.
— *Wagnerina schelkovnikovi* Ioff et Arg., 1934.
— *Amphipsylla schelkovnikovi schelkovnikovi* Wag., 1908.

La majeure partie de la faune pulicidienne des mérions est constituée par *X. buxtoni* et *N. i. iranus*, qui sont présentes à l'état imaginal durant toute l'année. En été 1961 (tableau II), *X. buxtoni*

TABLEAU II. — *Récoltes de puces de mérions effectuées du 20 août au 8 septembre 1961 dans la région d'Akinlou au Kurdistan iranien, de* M. persicus *(46 animaux et 7 terriers-nids),* M. libycus *(47 animaux et 9 terriers-nids),* M. vinogradovi *(21 animaux et 9 terriers-nids).*

Puces sp.	Mérions		o/o Ge de terriers à galeries parasitées	Puces récoltées						Indice général
	Sp.	o/o Ge d'individus parasités		sur les mérions		dans les terriers		Total		
				nombre	indice	nombre	indice	absolu	en o/o	
Xenopsylla buxtoni	*M. p.*	100	100	683	14,84	163	23,28	846	94,6	38,12
	M. l.	100	100	343	7,29	151	16,77	494	93,8	24,06
	M. v.	80,9	66,6	48	2,28	13	1,44	61	61,6	3,02
Nosopsyllus i. iranus	*M. p.*	21,7	71,4	15	0,32	21	3	36	4	3,32
	M. l.	27,6	66,6	18	0,38	15	1,66	33	6,2	2,04
	M. v.	14,8	55,5	9	0,42	27	8	36	36,3	3,42
Espèces occasionnelles (*)	*M. p.*	8,6	71,4	5	0,10	7	1	12	1,3	1,10
	M. l.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M. v.	4,7	11,1	1	0,04	1	0,11	2	2	0,15
Puces au total	*M. p.*	100	100	703	15,26	191	27,28	894	100	42,54
	M. l.	100	100	361	7,67	166	18,43	527	100	26,10
	M. v.	80,9	100	58	2,74	41	4,55	99	100	7,29

(*) Espèces occasionnelles rencontrées :
N. (N.) mikulini Kun. & Kun. (2) ; *O. v. arnoldi* Wag. & Arg. (9) *M. e. tuschkan* Wag. & I. (3).

©Soc.pathol.
exo

constitue approximativement 94 0/0 de cette faune chez *M. persicus* et *M. libycus* et 61 0/0 de celle de *M. vinogradovi*. *N. i. iranus* est l'espèce la plus abondante chez *M. vinogradovi*, où elle constitue 56 0/0 de toute la faune récoltée (tableau I), alors qu'elle ne constitue que 11 0/0 de celle de *M. persicus* et 26 0/0 de celle de *M. libycus*.

Les 5 autres espèces de puces, étroitement liées aux mérions, ne sont présentes à l'état adulte que durant la période froide de l'année (fin septembre-début mai) et constituent en automne 15 à 20 0/0 de la faune pulicidienne chez *M. persicus* et *M. libycus* et approximativement 5 0/0 de celle de *M. vinogradovi* (tableau III et V).

Parmi les 6 espèces de puces rencontrées occasionnellement chez les mérions, *N. mikulini* et *A. s. schelkovnikovi* sont, dans cette région, habituellement des parasites de *Cricetulus migratorius isabellinus* (de Fil., 1865), du campagnol *Microtus irani* Th., 1921 et de *Mesocricetus auratus brandti* (Nehr., 1898). Deux autres espèces, *O. v. arnoldi* et *M. e. tuschkan* sont, dans cette région, liées à la gerboise *Allactaga williamsi* Th., 1897. *W. schelkovnikovi* n'a été rencontrée qu'une seule fois dans une litière de *M. persicus* et a probablement les *Microtinae* comme hôtes principaux. Enfin, l'hôte habituel de *P. grenieri* ne nous est pas encore connu.

Les puces de mérions ont été occasionnellement rencontrées sur d'autres animaux ou dans leurs terriers : *X. buxtoni*, sur *Vulpes vulpes* (L.) et dans ses terriers ainsi que dans un terrier de blaireau, sur *C. m. isabellinus* (de Fil.), *M. a. brandti* (Nehr.), *M. iranus* Th., *Mus musculus* L. (dans les habitations d'Akinlou) et sur *A. williamsi* Th. Nous avons rencontré *N. i. iranus* sur *V. vulpes* (L.) et dans ses terriers, sur *Hemiechinus auritus persicus* Sat., *C. m. isabellinus* (de Fil.) et *M. irani* Th. Nous avons trouvé également *S. tr. irakana* dans les terriers de renard et de blaireau. *Rh. ucrainica* a été récoltée sur *M. a. brandti* (Nehr.) et *M. irani* Th. Enfin, *Ct. i. persicus* a été récoltée sur *C. m. isabellinus* (de Fil.), *M. irani* Th. et sur *V. vulpes* (L.).

III. — Fréquence, abondance et répartition des puces de mérions (tableaux II à VI)

a) *Puces récoltées sur les animaux.*

M. persicus est parasité dans près de 100 0/0 des cas à toutes les saisons ; *M. libycus* est parasité dans une proportion identique ou un peu plus faible et *M. vinogradovi* ne l'est que dans une proportion de 60 à 80 0/0 des cas.

©Soc. pathol. exo

TABLEAU III. — *Récoltes de puces de mérions effectuées du 20 octobre au 18 novembre 1961 dans la région d'Akinlou au Kurdistan iranien, de* M. persicus *(56 animaux et 10 terriers-nids) de* M. libycus *(81 animaux et 10 terriers-nids) et de* M. vinogradovi *(59 animaux et 11 terriers-nids).*

Puces sp.	Mérions		o/o de litières parasitées	o/o de terriers à galeries parasitées	Puces récoltées								
					Sur les mérions		Dans les litières		Dans les galeries		Total		Indice général
	Sp.	o/o Ge d'individus parasités			nombre	indice	nombre	indice	nombre	indice	absolu	en o/o	
Xenopsylla buxtoni	*M. p.*	87,5	100	100	549	9,8	227	22,7	1.731	173,1	2.507	75,5	205,6
	M. l.	70,3	100	70	295	3,64	176	17,6	463	46,3	934	66,1	67,54
	M. v.	47,4	90,9	100	135	2,28	139	12,63	316	28,72	590	47,9	43,63
Nosopsyllus i. iranus	*M. p.*	55,3	80	40	103	1,83	167	16,7	19	1,9	289	8,7	20,43
	M. l.	37	90	10	96	1,18	108	10,8	1	0,1	205	14,5	12,08
	M. v.	38,9	90,9	45,4	71	1,20	491	44,63	31	2,81	593	48,2	48,64
Stenoponia t. irakana	*M. p*	55,3	80	20	95	1,69	243	24,3	8	0,8	346	10,4	26,79
	M. l.	23,4	80	0	50	0,61	73	7,3	0	0	123	8,7	7,91
	M. v.	11,8	45,4	0	18	0,30	19	1,72	0	0	37	3	2,02
Ctenophthalmus d. kurdensis	*M. p.*	5,3	60	50	5	0,089	48	4,8	10	1	63	1,9	5,88
	M. l.	13,5	70	10	23	0,28	97	9,7	9	0,9	129	9,1	10,88
	M. v.	3,3	18,1	0	5	0,084	2	0,18	0	0	7	0,57	0,26
Rhadinopsylla ucrainica	*M. p.*	12,5	50	10	18	0,30	33	3,3	1	0,1	52	1,5	3,70
	M. l.	3,7	30	10	3	0,037	5	0,5	1	0,1	9	0,64	0,63
	M. v.	1,6	0	0	1	0,016	0	0	0	0	1	0,08	0,01
Coptopsylla l. dubinini	*M. p.*	5,3	30	20	3	0,053	30	3	3	0,3	36	1,08	3,35
	M. l.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M. v	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Espèces occasionnelles (*)	*M. p.*	1,7	20	30	1	0,017	11	1,1	12	1,2	24	0,70	2,31
	M. l.	2,4	60	20	2	0,024	7	0,7	2	0,2	11	0,78	0,92
	M. v.	1,6	0	9	1	0,016	0	0	1	0,09	2	0,16	0,10
Puces au total	*M. p.*	98,2	100	100	774	13,77	759	75,9	1.784	178,4	3.317	100	268,06
	M. l.	77,7	100	70	469	5,77	466	46,6	476	47,6	1.411	100	99,96
	M. v.	71,1	100	100	231	3,89	651	59,16	348	31,62	1.230	100	94,66

(*) Espèces occasionnelles rencontrées :
N. (N.) mikulini Kun. et Kun. (7) ; *Ct. i. persicus* Smit. (5) ; *O. v. arnoldi* Wag. et Arg. (8) ; *M. e. tushkan* Wag. et I. (10) ; *W. schelkovnikovi* I. et Arg. (6) ; *A. s. schelkovnikovi* Wag. (1).

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU IV. — *Récoltes de puces de mérions effectuées du 10 avril au 10 mai 1962 dans la région d'Akinlou au Kurdistan iranien, de* M. persicus *(42 animaux et 8 terriers-nids), de* M. libycus *(40 animaux et 9 terriers-nids)* M. vinogradovi *(26 animaux et 9 terriers-nids).*

Puces sp.	Mérions				Puces récoltées								
	Sp.	o/o Ge d'individus parasités	o/o Ge de litières parasitées	o/o Ge de terriers à galeries parasitées	Sur les mérions		Dans les litières		Dans les galeries		Total		Indice général
					nombre	indice	nombre	indice	nombre	indice	absolu	en o/o	
Xenopsylla buxtoni	*M. p.*	100	75	100	500	11,9	24	3	873	109,12	1.397	82,3	124,02
	M. l.	90	44,4	88,8	247	6,17	13	1,44	697	77,44	957	61,8	85,05
	M. v.	26,9	44,5	22,2	13	0,5	5	0,55	9	1	27	25,2	2,05
Nosopsyllus i. iranus	*M. p.*	61,9	100	25	96	2,28	153	19,12	2	0,25	251	14,8	21,65
	M. l.	92,5	100	66,6	270	6,75	221	24,55	51	5,66	542	35,03	36,96
	M. v.	11,5	55,5	0	6	0,23	30	3,33	0	0	36	33,6	3,56
Stenoponia t. irakana	*M. p.*	0	50	0	0	0	7	0,87	0	0	7	0,41	0,87
	M. l.	12,5	44,4	11,1	6	0,15	10	1,11	1	0,11	17	1,10	1,37
	M. v.	11,5	11,1	0	3	0,11	1	0,11	0	0	4	3,7	0,22
Ctenophthalmus d. kurdensis	*M. p.*	2,3	50	0	1	0,023	7	0,87	0	0	8	0,47	0,89
	M. l.	0	77,7	0	0	0	21	2,33	0	0	21	1,36	2,33
	M. v.	0	11,1	0	0	0	2	0,22	0	0	2	1,9	0,22
Rhadinopsylla ucrainica	*M. p.*	0	62,5	0	0	0	8	1	0	0	8	0,47	1
	M. l.	0	11,1	0	0	0	2	0,22	0	0	2	0,13	0,22
	M. v.	0	33,3	0	0	0	4	0,44	0	0	4	3,7	0,44
Espèces occasionnelles (*)	*M. p.*	4,7	62,5	25	2	0,047	17	2,12	6	0,75	25	1,47	2,91
	M. l.	5	22,2	11,1	3	0,075	2	0,22	3	0,33	8	0,52	0,62
	M. v.	11,5	44,4	0	4	0,15	30	3,33	0	0	34	31,8	3,48
Puces au total	*M. p.*	100	100	100	599	14,25	216	26,98	881	110,12	1.696	100	151,34
	M. l.	100	100	88,8	526	13,14	269	29,87	752	83,54	1.547	100	126,55
	M. v.	61,5	88,8	22,2	26	0,99	72	7,98	9	1	107	100	9,97

(*) Espèces occasionnelles rencontrées :
N. (N.) mikulini Kun. et Kun. (27) ; *Ct. i. persicus* Smit. (21) ; *O. v. arnoldi* Wag. et **Arg.** (15) ; *A. s. schelkovnikovi* Wag. (2) ; *P. grenieri* **Kl.** (2).

page 1284 sur 1353

TABLEAU V. — *Récoltes de puces de mérions effectuées du 1er au 30 novembre 1962 dans la région d'Akinlou au Kurdistan iranien, de* M. persicus *(15 animaux et 9 terriers-nids),* M. libycus *(115 animaux et 16 terriers-nids),* M. vinogradovi *(5 terriers-nids).*

Puces sp.	Mérions		o/o Ge de litières parasitées	o/o Ge de terriers à galeries parasitées	Puces récoltées								
					Sur les mérions		Dans les litières		Dans les galeries		Total		Indice général
	Sp.	o/o Ge d'individus parasités			nombre	indice	nombre	indice	nombre	indice	absolu	en o/o	
Xenopsylla buxtoni	*M. p.*	86,6	100	100	94	6,26	218	24,22	1.252	139,1	1.564	60,95	169,58
	M. l.	50,4	93,7	56,2	208	1,80	227	14,18	340	21,25	775	47,75	37,23
	M. v.	—	100	60	—	—	75	15	16	3,2	91	19,61	—
Nosopsyllus i. iranus	*M. p.*	40	100	11,1	13	0,86	479	53,22	8	0,88	500	19,48	54,96
	M. l.	18,2	100	18,7	37	0,32	406	25,37	7	0,43	450	27,73	26,12
	M. v.	—	100	40	—	—	338	67,6	6	1,2	344	74,14	—
Stenoponia t. irakana	*M. p.*	46,6	100	11,1	12	0,80	283	31,44	5	0,55	300	11,69	32,79
	M. l.	13	68,7	0	19	0,16	200	12,5	0	0	219	13,49	12,66
	M. v.	—	60	0	—	—	21	4,2	0	0	21	4,52	—
Ctenophthalmus d. kurdensis	*M. p.*	20	88,8	11,1	11	0,73	43	4,77	1	0,11	55	2,14	5,61
	M. l.	3,4	31,2	6,2	7	0,06	99	6,18	3	0,18	109	6,71	6,42
	M. v.	—	40	0	—	—	3	0,6	0	0	3	0,65	—
Rhadinopsylla ucrainica	*M. p.*	40	77,7	0	21	1,4	83	9,22	0	0	104	4,05	10,62
	M. l.	0	31,2	0	0	0	23	1,43	0	0	23	1,42	1,43
	M. v.	—	40	0	—	—	3	0,6	0	0	3	0,65	—
Coptopsylla l. dubinini	*M. p.*	0	55,5	22,1	0	0	14	1,55	2	0,22	16	0,62	1,77
	M. l.	0	25	0	0	0	4	0,25	0	0	4	0,25	0,25
	M. v.	—	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—
Espèces occasionnelles (*)	*M. p.*	0	22,4	22,4	0	0	16	1,77	11	1,22	27	1,05	2,99
	M. l.	4,3	62,5	6,2	9	0,07	31	1,93	3	0,18	43	2,65	2,18
	M. v.	—	20	0	—	—	2	0,4	0	0	2	0,43	—
Puces au total	*M. p.*	100	100	100	151	10,05	1.136	126,22	1.279	142,1	2.566	100	278,32
	M. l.	58,2	100	56,2	280	2,41	990	61,84	353	22,04	1.623	100	86,29
	M. v.	—	100	60	—	—	442	88,4	22	4,4	464	100	—

(*) Espèces occasionnelles rencontrées :
N. (N.) mikulini Kun. et Kun. (33) ; *Ct. i. persicus* Smit. (23) ; *O. v. arnoldi* Wag. et Arg. (11) ; *M. e. tuschkan* Wag. et I. (1) ; *A. s. schelkovnikovi* Wag. (4).

©Soc. pathol. exo

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU VI. — *Récoltes de puces de mérions effectuées par les missions de l'Institut Pasteur de l'Iran (Chefs de missions MM.* M. CHAMSA *et* Y. KARIMI*) du 1er mai au 15 septembre 1960, du 24 octobre au 18 novembre 1961 et du 12 avril au 10 mai 1962 dans la région d'Aghbolagh Morched au Kurdistan iranien, de 3.088* M. persicus, *309* M. libycus *et de 600* M. vinogradovi.

Dates des récoltes	Mérions			Puces récoltées					
	Sp.	Nombre examiné	Individus parasités en o/o	*Xenopsylla buxtoni*		*Ceratophylloidea*		Total	Indice
				nombre	indice	nombre	indice		
1er-15 mai 1960	*M. p.*	124	100	3.576	28,83	287	2,31	3.863	31,14
	M. l.	20	100	325	16,25	17	0,85	342	17,10
	M. v.	144	76,3	356	2,47	37	0,25	393	2,72
16-31 mai 1960	*M. p.*	239	99,5	6.107	25,55	315	1,31	6.422	26,86
	M. l.	8	100	141	17,62	8	1	149	18,62
	M. v.	40	95	292	7,30	17	0,42	309	7,72
1er-15 juin 1960	*M. p.*	107	100	2.175	20,32	60	0,56	2.235	20,88
	M. l.	29	89,6	228	7,86	36	1,24	264	9,10
	M. v.	10	100	96	9,6	3	0,3	99	9,9
16-30 juin 1960	*M. p.*	105	100	1.349	12,84	11	0,10	1.360	12,94
	M. l.	14	75	64	4,57	1	0,07	65	4,94
	M. v.	3	100	39	13	0	0	39	13
1er-15 juillet 1960	*M. p.*	271	99,2	3.564	13,15	13	0,04	3.577	13,19
	M. l.	3	66,6	8	2,66	0	0	8	2,66
	M. v.	—	—	—	—	—	—	—	—
16-31 juillet 1960	*M. p.*	221	95,9	2.485	11,24	4	0,01	2.489	11,25
	M. l.	17	94,1	43	2,52	0	0	43	2,52
	M. v.	—	—	—	—	—	—	—	—
1er-15 août 1960	*M. p.*	124	93,5	1.006	8,11	7	0,03	1.013	8,14
	M. l.	46	91,3	194	4,21	0	0	194	4,21
	M. v.	10	80	65	6,5	0	0	65	6,5
16-31 août 1960	*M. p.*	211	96,6	2.427	11,50	9	0,04	2.436	11,54
	M. l.	74	95,7	457	6,17	1	0,01	458	6,18
	M. v.	6	—	28	4,66	0	0	28	4,66
1er-15 septembre 1960	*M. p.*	353	99,1	3.674	10,40	84	0,23	3.758	10,63
	M. l.	24	100	116	4,83	2	0,08	118	4,91
	M. v.	33	—	115	3,48	1	0,03	116	3,51
24 octobre-18 novembre 1961	*M. p.*	990	95	3.218	3,25	2.106	2,12	5.324	5,37
	M. l.	43	88,3	77	1,79	22	0,51	99	2,30
	M. v.	172	65,6	313	1,82	27	0,15	340	1,97
12 avril-10 mai 1962	*M. p.*	343	90,3	3.019	8,80	1.074	3,13	4.093	11,93
	M. l.	31	96,7	224	7,22	221	7,12	445	14,35
	M. v.	182	70,3	464	2,54	169	0,92	633	3,47

Parmi les 3 espèces de mérions, *M. persicus* a les indices pulicidiens de fourrure les plus élevés : 31, lors du réchauffement printanier

©Soc.pathol.
exo

au début de mai 1960 ; 8, durant la première quinzaine d'août 1960 ; 10 et 13, au cours des automnes 1961 et 1962. Chez *M. libycus*, cet indice est généralement plus faible à toutes les saisons et *M. vinogradovi* présente les indices les plus bas : 2,7, au début de mai 1960 ; 6,5, au début d'août 1960 et 3,8, en automne 1961.

X. buxtoni et *N. i. iranus* constituent l'immense majorité des puces récoltées sur les animaux à toutes les saisons ; en automne, *S. t. irakana* prend une certaine importance ; ainsi les indices *Stenoponia* enregistrés en novembre 1961 sont pour *M. persicus* : 1,7 ; pour *M. libycus* : 0,6 et pour *M. vinogradovi* : 0,3.

b) *Puces récoltées dans les litières.*

Les litières d'automne, nouvellement installées par les mérions à l'approche du froid, sont particulièrement riches en puces. A cette saison, celles de *M. persicus* en contiennent approximativement une centaine (indice en automne 1961 : 75 et en automne 1962 : 126), celles des 2 autres espèces de mérions, un nombre moindre, de l'ordre de 40 à 80. Au printemps 1962, nous enregistrons des indices de puces de litières de 27-30 chez *M. persicus* et *M. libycus* et de 8 chez *M. vinogradovi* pour des litières d'hiver en cours d'abandon et des litières nouvellement installées à faible profondeur.

Les maxima enregistrés pour les puces de litières, respectivement en automne 1961 et au printemps suivant, sont de 221 et 95 chez *M. persicus*, 114 et 55 chez *M. libycus*, 161 et 19 chez *M. vinogradovi*.

N. i. iranus est l'espèce généralement la plus fréquente et la plus abondante dans les litières en dehors de la période chaude de l'année et présente les indices les plus élevés dans celles de *M. vinogradovi* en automne (44 en 1961 ; 67 en 1962). En été, alors que les litières sont absentes ou réduites à quelques brindilles à l'exception des litières de reproduction, l'indice *N. i. iranus* de litière est bas chez les 3 espèces de mérions (1,6 à 3).

X. buxtoni est relativement rare dans les litières à toutes les saisons malgré son extraordinaire abondance dans les galeries du terrier et en particulier dans la galerie principale d'accès à la chambre d'habitation surtout au printemps et en automne. En fin septembre, l'apparition des formes hivernales à l'état adulte *(S. t. irakana, Ct. d. kurdensis, Rh. ucrainica* et *C. l. dubinini)* augmente considérablement l'abondance de la faune pulicidienne des litières ; sur les tableaux III et V, on note l'abondance particulière de *S. t. irakana* dans les litières de *M. persicus* et sa rareté chez *M. vinogradovi*, enfin, la prédilection de *Ct. d. kurdensis* pour les litières de *M. libycus*.

c) *Puces récoltées dans les galeries de terriers.*

Les puces récoltées dans les galeries des terriers appartiennent presque exclusivement à l'espèce *X. buxtoni*. Nous n'avons malheu-

©Soc.pathol.
exo

reusement pas suffisamment de données numériques pour apprécier correctement les fluctuations d'abondance de cette population pulicidienne au cours des saisons. Après un accroissement massif de *X. buxtoni* en mai-juin, son abondance tombe à un niveau bas au cours du mois le plus chaud de l'année (en août 1961, les indices de *X. buxtoni* dans les galeries sont : 27 chez *M. persicus*, 18 chez *M. libycus* et 4 chez *M. vinogradovi*) par suite des conditions écologiques défavorables. En automne par contre, l'indice *X. buxtoni* des galeries est à nouveau élevé (173 chez *M. persicus*, 46 chez *M. libycus* et 28 chez *M. vinogradovi* en automne 1961). Au cours de l'hiver, cette population pulicidienne se maintient en survie et l'on retrouve au début du printemps, alors que la reproduction de *X. buxtoni* n'a pas encore repris ou dans une faible mesure, des indices plus faibles (en avril 1962, 109 chez *M. persicus*, 77 chez *M. libycus* et 1 chez *M. vinogradovi*).

Les maxima enregistrés pour les puces de galeries d'un terrier-nid, respectivement en automne 1961 et au printemps suivant, sont de 477 et 204 chez *M. persicus*, 208 et 385 chez *M. libycus*, 209 et 5 chez *M. vinogradovi*.

En guise de conclusion, nous évaluerons globalement l'abondance des populations pulicidiennes qui parasitent les mérions en considérant un indice pulicidien général ou somme des différents indices établis (moyenne des puces récoltées sur 1 mérion, dans 1 litière et dans les galeries d'un terrier-nid). Cet indice général est toujours plus élevé chez *M. persicus* dans nos observations ; il atteint approximativement 150 en avril-mai, 42 en fin d'été et 270 en automne ; chez *M. libycus* nous enregistrons respectivement pour les mêmes périodes, 126, 26 et 90. Chez *M. vinogradovi* l'indice général est bas par rapport aux espèces précédentes, sauf en automne : 10 au printemps, 7 en fin d'été et 94 en automne.

IV. — Données sur le cycle annuel des principales espèces de puces

a) *X. buxtoni*.

L'examen des femelles de *X. buxtoni* récoltées du début d'octobre au début de mai, montre que la reproduction est totalement arrêtée durant cette période ; par contre, au cours de la période chaude de l'année, toutes les femelles renferment des œufs en cours de développement, excepté les femelles néonates qui sont reconnaissables à la clarté de leur tégument et de leur spermathèque. Par conséquent, le cycle annuel de *X. buxtoni* comprend une période de reproduction allant de mai à fin septembre et une période de survie de 7 mois.

©Soc.pathol.
exo

Au tableau VI, on constate des indices *X. buxtoni* de fourrure très élevés dès le début de mai 1960 ; les captures de *M. persicus* porteurs de 100 *Xenopsylla* ne sont pas rares au printemps (maximum de 180), ce qui témoigne aussi bien de leur abondance accrue que du regain d'activité et d'agressivité chez ces puces. Leur population décroît en juillet-août très vraisemblablement en raison d'une mortalité élevée chez les adultes. Dans les galeries de terriers à faible profondeur (5-10 cm.), le sol est alors sec et poussiéreux ; il y règne une température de 26°-28° C au cours de la journée et une humidité relative faible, de l'ordre de 50 0/0 ; les puces y sont pratiquement absentes. Dans les galeries plus profondes (20-60 cm.), où l'on enregistre des températures de 22° ou 23° C et une humidité relative proche de la saturation, les imagos et les larves de *X. buxtoni* sont relativement nombreux, principalement dans l'élargissement qui tient lieu de chambre aux mérions ou dans le secteur de galerie voisin. En automne, le regroupement des mérions au niveau d'un terrier-nid aménagé pour l'hiver, entraîne une forte concentration de la population de *X. buxtoni* dans les galeries principales de ce terrier ; leur abondance augmente encore, malgré l'arrêt de la reproduction au début de l'automne, en raison de la poursuite des éclosions et de la forte réduction de la mortalité des adultes.

Au cours de la période froide de l'année, la survivance de la population de *X. buxtoni* est remarquable. De l'automne au début du printemps, la chute de son abondance n'atteint pas la moitié de la valeur initiale dans nos observations chez *M. persicus* (tableaux III et IV) ; chez *M. vinogradovi*, nous avons constaté la rareté de *X. buxtoni* au début du printemps au cours de deux années consécutives. Chez *M. libycus*, la baisse d'abondance de *X. buxtoni* au cours de la période froide n'a pas pu être mise en évidence, les colonies examinées en automne 1961 ayant été anormalement pauvres en puces de galeries.

L'excès d'humidité dans les galeries lors de la fonte des neiges et des pluies torrentielles en mars et avril atteint particulièrement les terriers en terrain plat, c'est-à-dire ceux de *M. libycus* dans la plaine et ceux de *M. vinogradovi* sur les hauts plateaux ; la population de *X. buxtoni* tombe alors à son niveau le plus bas au cours de son cycle annuel.

b) *N. i. iranus.*

Toutes les récoltes de *N. i. iranus* effectuées au cours des différentes saisons montrent une proportion de femelles possédant des œufs volumineux en cours de développement dans la cavité abdominale ; cette proportion est faible au cours des mois chauds de l'année, envi-

©Soc.pathol.
exo

ron 15-17 0/0, alors qu'en automne et au printemps elle est proche de 100 0/0, les femelles néonates mises à part. En automne, la population de *N. i. iranus* atteint son abondance maxima grâce à une reproduction intense dans les litières nouvelles où se regroupent les mérions en vue de l'hiver ; cette abondance décroît au cours de l'hiver et reprend une courbe ascendante lors du réchauffement printanier. En mai et juin, les imagos et les larves sont relativement nombreux dans les nids nouveaux installés à faible profondeur. Leur abondance décroît rapidement lors de l'apparition de la chaleur, de la sécheresse et de l'abandon ou la destruction des litières par les mérions. Néanmoins les formes imaginale et larvaire restent présentes même au cours des mois les plus chauds de l'année, les larves étant toutefois rares et présentes seulement dans des litières situées à une profondeur suffisante (*).

c) *S. t. irakana.*

Les imagos de cette espèce ont été rencontrés au cours de nos observations depuis le 20 septembre jusqu'en fin mai, mais ils ne sont réellement abondants qu'en octobre, novembre et probablement au début de l'hiver. En avril et en mai, il ne subsiste que quelques rares individus dans les litières où l'on trouve de nombreuses dépouilles plus ou moins dégradées d'adultes morts. En fin d'hiver et au début du printemps, les larves III qui passent au stade en cocon, subissent une diapause jusqu'à la fin août, début septembre, époque de leur nymphose. Ces cocons sont fixés à des éléments de litière ou à des résidus, graviers ou crottes de mérions qui garnissent le fond de la chambre d'habitation. On les discerne très difficilement malgré leur taille appréciable, du fait qu'ils sont enrobés de micrograviers et de débris divers. A la fin de septembre, les imagos apparaissent dans les litières qui sont bientôt abondamment constellées d'œufs orangé vif de *S. t. irakana* et où les larves qui en éclosent, évoluent rapidement en une génération ne subissant pas de diapause larvaire. Le contrôle en laboratoire de l'existence de cette diapause en été et de son absence en hiver, nous permet d'affirmer qu'il existe chez cette espèce deux cycles biologiques différents, l'un court, en période froide, peut-être uniquement automnal dans la nature, l'autre long, en période chaude et comportant au stade en cocon, une diapause larvaire de 4 à 6 mois.

(*) Par contre, dans la région de Talow (à 15 km. au N-E de Téhéran) où la chaleur et la sécheresse estivales sont nettement plus intenses, nous n'avons trouvé ni adultes ni larves de *N. i. iranus* en juillet et août 1961 dans les nombreux terriers de *M. persicus* que nous avons examinés, alors que cette espèce de puce y est extrêmement abondante d'octobre à juin.

©Soc.pathol.
exo

V. — Discussion et conclusion

A. — *Les caractéristiques de la faune pulicidienne.*

La faune pulicidienne des mérions dans cette région est par conséquent caractérisée par :

1° Une abondance de puces d'espèces diverses remarquablement élevée chez *M. persicus* et même chez *M. libycus* à toutes les périodes de nos observations ; les indices pulicidiens constatés sont nettement supérieurs à ceux enregistrés chez les mérions en Azerbaïdjan soviétique (Isaeva, 1956 (*) ; Rall et coll., 1958 (**)).

2° La prédominance en toutes saisons de deux espèces *X. buxtoni* et *N. i. iranus*, qui sont les seules espèces présentes à l'état imaginal au cours de la période chaude de l'année à l'exception de quelques espèces occasionnelles très rares.

X. buxtoni ne se reproduit qu'en période chaude (de mai à septembre) et *N. i. iranus*, de façon intense, qu'en période froide (d'octobre à mai). Il sera nécessaire ultérieurement, de procéder à l'étude des variations saisonnières de la composition par âges dans les populations de ces deux espèces principales comme il a été procédé pour d'autres espèces pulicidiennes (Darskaia et coll., 1957 et 1962 ; Kulakova, 1961), afin de préciser les phases de croissance et de décroissance de ces populations.

3° La fréquence et l'abondance plus élevées des puces chez *M. persicus* et dans ses terriers que chez les deux autres espèces de mérions ; ceci est particulièrement net en ce qui concerne *X. buxtoni* dans les galeries de terriers à toutes les saisons et *S. t. irakana* dans les litières en saison froide.

4° La fréquence et l'abondance des puces remarquablement faibles chez *M. vinogradovi* sauf en ce qui concerne *N. i. iranus* ; celle-ci est

(*) Isaeva (1956) : Dans la presqu'île d'Apcheron en Azerbaïdjan soviétique, en 1953, les indices pulicidiens concernant *M. libycus* sont les suivants pour les mois correspondant à nos périodes d'observation : avril : 0,6 ; mai : 0,3 ; août : 0,09 ; septembre : 0,2 ; octobre : 0,7 ; novembre : 6. Principales espèces : *X. conformis, N. laeviceps, N. i. iranus, Rh. ucrainica, S. insperata* (cette dernière détermination est à réviser).

(**) Rall et coll. (1958) : Dans la zone des crêtes de montagnes du Bozdag en Azerbaïdjan soviétique, en 1956-1957, les indices pulicidiens concernant *M. libycus* et accessoirement *M. tristrami* sont les suivants : octobre : 5,8 ; novembre : 5 ; avril : 4,9 ; mai : 6,6. D'autre part, pour des terriers totalement explorés par creusement, les indices sont en 1956 : avril : 13,4 ; mai : 17,7 ; juin : 4,9 ; octobre : 5,3 ; novembre : 14,9. Principales espèces : *X. conformis, N. laeviceps ; Rh. ucrainica, S. insperata*.

©Soc.pathol.
exo

abondante dans les litières de ce mérion et constitue ainsi l'espèce prédominante dans la faune pulicidienne de *M. vinogradovi*.

Ces résultats sont ainsi en désaccord avec l'affirmation de GOLVAN et RIOUX (1961) selon laquelle ces auteurs auraient enregistré une récolte moyenne de 12 puces aussi bien sur *M. vinogradovi* que sur *M. persicus* au cours des missions de 1959 et 1960 à Aghbolagh Morched (15 km. au N-W de notre zone d'observation) (*). Ces auteurs ne précisent pas la ou les saisons au cours desquelles ils ont enregistré ces indices qui sont manifestement le résultat de calculs simplifiés outre-mesure puisque seul *M. persicus* a été capturé à raison de 300 exemplaires ou plus, au cours des différentes missions I. P. I. et que le total des puces, selon les moyennes indiquées par GOLVAN et RIOUX devrait être de 9.300 et non de 7.000. Voici les enregistrements de captures de mérions et d'épuçages, recalculés par nous à partir des cahiers de missions I. P. I. concernant les périodes d'observation de GOLVAN et RIOUX ; nous avons nous-même participé à la dernière de ces missions :

a) Mission I. P. I. à Aghbolagh Morched du 21 août au 15 septembre 1959 :

— 339 *M. persicus*, 4.618 puces ; indice : 13,62.
— 146 *M. vinogradovi*, 1.526 puces ; indice : 10,45.
— 42 *M. tristrami*, 260 puces ; indice : 6,19.
— 1 *M. libycus*, 2 puces ; indice : 2.

Au total : 6.406 puces.

b) Mission I. P. I. à Aghbolagh Morched du 5 octobre au 25 novembre 1959 :

— 665 *M. persicus*, 5.641 puces ; indice : 8,48.
— 106 *M. vinogradovi*, 463 puces ; indice : 4,36.
— 118 *M. tristrami*, 872 puces ; indice : 7,38.
— 83 *M. libycus*, 242 puces ; indice : 2,91.

Au total : 7.218 puces.

c) Mission I. P. I. à Aghbolagh Morched du 15 avril au 31 mai 1960 :

— 363 *M. persicus*, 10.285 puces ; indice : 28,33.
— 184 *M. vinogradovi*, 702 puces ; indice : 3,81.
— 28 *M. libycus*, 491 puces ; indice : 17,53.

Au total : 11.478 puces.

(*) GOLVAN et RIOUX (1961) : « Sur 300 mérions de chaque espèce et plus de 7.000 puces, le calcul donne une moyenne de 12 pour *M. persicus* et *M. vinogradovi* contre 5 pour *M. tristrami* et 2 pour *M. libycus*. »

©Soc.pathol.
exo

Il apparaît, par conséquent, que dans la région d'Aghbolagh Morched, l'indice pulicidien de *M. persicus* est également considérablement plus élevé que chez *M. vinogradovi* même si l'indice concernant cette dernière espèce a été anormalement élevé en août-septembre 1959. On retrouve au tableau VI, un indice pulicidien normal pour *M. vinogradovi* dans la même région pour la même période l'année suivante (du 15 août au 15 septembre 1960 : sur 39 *M. vinogradovi*, 144 puces, indice : 369). L'indice élevé noté pour *M. vinogradovi* au tableau VI pour la période du 16 au 30 juin 1960 ne peut être pris en considération étant donné le petit nombre de mérions examinés.

B. — *Les facteurs écologiques déterminants.*

Les facteurs écologiques déterminant les caractéristiques de la faune pulicidienne des mérions dans cette région sont, les uns édaphiques, liés à la localisation et à la structure des terriers, les autres éthologiques, liés au mode d'utilisation des terriers par les mérions. Nous allons envisager ces différents facteurs :

a) *Localisation des terriers.*

1. *M. persicus* : les terriers sont généralement situés en terrain inculte, en pente ou accidenté, pierreux et ferme, quelquefois exclusivement rocheux (calcaire ou grès), quelquefois en champ de blé à sol argileux et plus ou moins pierreux.

2. *M. libycus* : les terriers se trouvent généralement en terrain plat, inculte, sablonneux, à sol halomorphe de nature alluviale, plus rarement dans le terrain plus argileux cultivé ou non des régions vallonnées.

3. *M. vinogradovi* : les terriers sont en terrain plat, cultivé ou en jachère, principalement sur les hauts plateaux dans notre zone d'observation, à sol argileux brun rouge, pauvre en pierres mais ferme en profondeur.

Les terriers de *M. libycus* et de *M. vinogradovi* localisés en terrain plat sont particulièrement exposés aux excès d'humidité en fin de période froide (environ 330 mm. d'eau de février à fin avril), surtout ceux de *M. vinogradovi* sur le haut plateau qui est dépourvu de tout drainage ; nous avons rencontré en avril 1960 et 1962, des terriers appartenant à ces deux espèces de mérions, totalement inondés, y compris la litière située à une profondeur de 0,4 à 1 m. En été, c'est la sécheresse qui atteint particulièrement les terriers de *M. libycus* dont les galeries peu profondes, en sol sableux et friable se déforment ou même s'écroulent sous l'effet de la sécheresse et des passages de mérions.

©Soc.pathol.
exo

La localisation des terriers de *M. vinogradovi* exclusivement en champs de blé ou en jachère, dans cette région, les soumet fortement à l'influence de l'activité humaine ; le labourage, qui a lieu tous les 2 à 4 ans généralement, en supprimant toute végétation sur le territoire des peuplements, provoque leur déplacement vers les champs voisins, tout au moins au cours des saisons favorables à cette migration (les labours ont lieu toute l'année sauf pendant 1 ou 2 mois d'hiver).

Par contre, les terriers de *M. persicus*, en sol pierreux en pente, à l'abri des excès comme des déficits importants d'humidité sont, de plus, protégés contre les excès de froid grâce au choix de pentes d'expositions diverses offert à ces mérions ; dans la grande majorité, les pentes occupées par leurs terriers sont d'exposition plus ou moins franchement méridionale (minimum de température enregistré sous abri de pierres, au sol, au cours de l'hiver 1961-1962, à Akinlou, sur pente exposée au nord, — 10° C ; sur des pentes d'expositions diverses plus ou moins méridionales, de — 4° à — 8° C) ; la protection contre les excès de chaleur leur est également assurée grâce à la nature pierreuse ou rocheuse du sol (maximum de température sous abri de pierres, au sol, au cours de l'été 1961, dans la vallée de Kapaklé entre Akinlou et Pirpadam + 40° C).

b) *La structure des terriers-nids.*

1. *M. persicus :* le terrier-nid pendant la période froide est caractérisé par :

— un petit nombre d'orifices (1 à 10) ;

— une chambre de réserves alimentaires généralement unique ;

— une galerie principale, le plus souvent longue (1 à 12 m.), faiblement déclive, rarement courte à forte inclinaison ou doublée d'une descente verticale ;

— une chambre d'habitation (diam. : 15-30 cm.), située à une profondeur variant de 30 à 110 cm. (moyenne : 60 cm.) disposée en cul-de-sac ; rarement il existe 2 chambres occupées simultanément ;

— de 0 à 5 chambres anciennes, vides ou comblées ;

— quelques galeries peu complexes forment l'étage supérieur généralement occupé ou visité par les mérions durant l'été.

Les terriers-nids de reproduction ainsi que les terriers-nids de mâles ou de jeunes isolés à la belle saison sont encore plus simples, moins profonds et comportent une petite chambre d'habitation (diam. : 10-15 cm.) également disposée en cul-de-sac, la litière étant plus ou moins réduite, quelquefois pratiquement absente.

2. *M. libycus :* le terrier-nid, en période froide, est caractérisé par :

— un grand nombre d'orifices (de 5 à 50) ;

©Soc.pathol.
exo

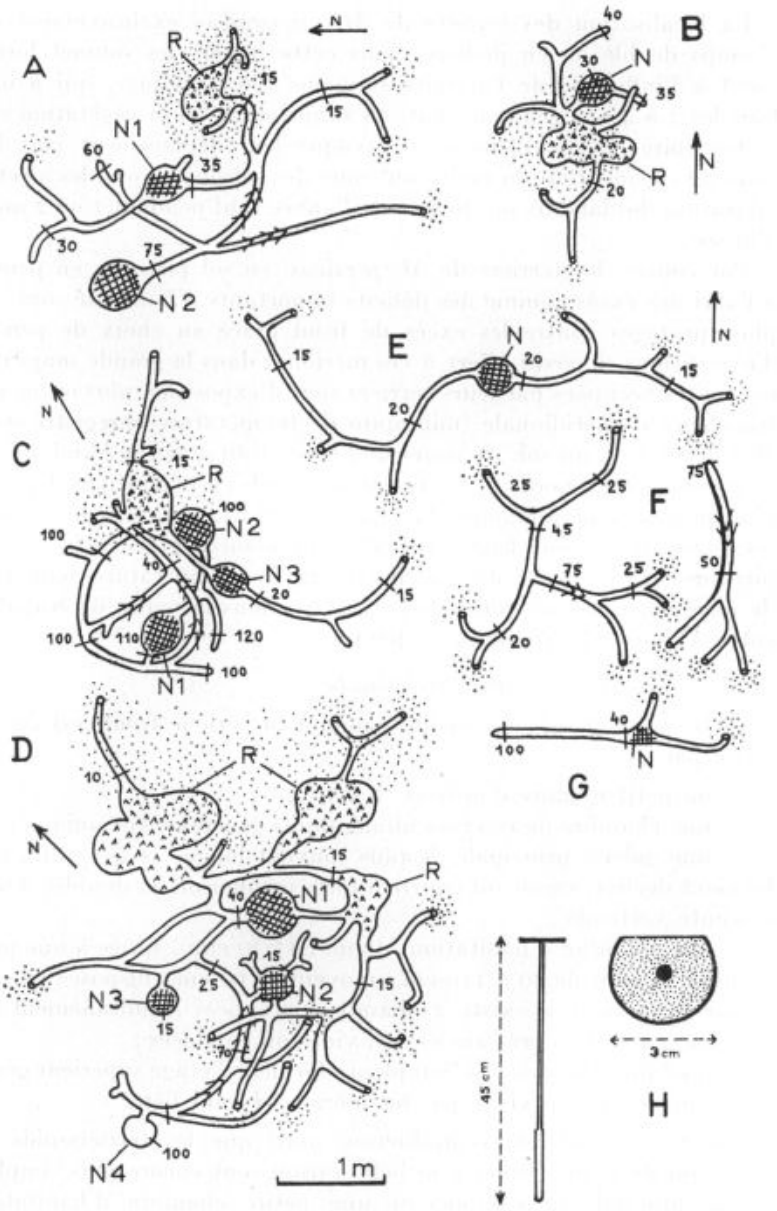


Fig. 1.

De A à G, plans de terriers de *M. vinogradovi* Hept., 1931, examinés sur le Ban Gouzaï (Akinlou, Kurdistan iranien). En H, schéma de la raclette de Chiranovitch (profil et plan du disque terminal), servant à la récolte des puces dans les galeries de terriers.

A. Terrier de reproduction, en champ de blé moissonné, examiné le 5-9-1961. Il comprend : 1° une réserve alimentaire (R), recouverte en surface par des déblais de terre rejetée ;

©Soc.pathol.
exo

— un étage supérieur de galeries complexes, labyrinthiques avec des élargissements irréguliers ;

— des chambres de réserves alimentaires généralement multiples ;

— une galerie principale d'accès à la chambre d'habitation généralement courte (0,25 à 1 m.) ;

— une chambre d'habitation (diam. : 15-30 cm.) située à une profondeur variant de 20 à 120 cm. (moyenne : 55 cm.) et disposée en cul-de-sac. Deux chambres sont fréquemment occupées en automne, l'une située à profondeur moyenne (20-30 cm.) représentant l'ancien nid de reproduction, l'autre nouvellement installée à plus grande profondeur, en vue de l'hiver (90-120 cm.) ;

— 0 à 3 chambres anciennes désaffectées, vides ou encombrées. Au cours de l'été, ce terrier est occupé ou visité par les mérions ; l'étage profond est comblé de déblais et l'étage supérieur est plus ou moins effondré. La dispersion des *M. libycus*, au début du printemps, dans des terriers individuels aux alentours du terrier d'hiver est plus nette que dans l'espèce précédente ; ces terriers de reproduction ou de mâles isolés sont peu profonds (3 à 15 cm.), plus ou moins complexes, avec une chambre d'habitation généralement traversée par la galerie principale ; leur litière est généralement réduite à quelques brindilles au cours du mois le plus chaud de l'année.

2° un nid (N 1), datant du début de la belle saison ; la litière est abandonnée et dépourvue de puces ; 3° un nid de reproduction (N 2) contenant une femelle et 8 jeunes *M. vinogradovi*, âgés d'une semaine environ ; quelques rares puces dans cette litière. Températures enregistrées : en surface, à l'ombre, 29° C, et au soleil, 52° C ; sol, à quelques centimètres de la surface, 22° C ; sol, au niveau du nid N 2, 19°5 C.

B. Terrier d'hiver, dans un champ en jachère, examiné le 22-5-1961. Le nid (N) est à faible profondeur (30 cm.) et les galeries sont peu complexes. 2 *M. vinogradovi* adultes y ont été capturés et, dans la litière, on a récolté 25 puces. Températures enregistrées : sol, à quelques centimètres de la surface, 28° C ; sol, au niveau du nid, 18° C.

C. Terrier d'hiver, dans un champ en jachère, examiné le 7-5-1961. Deux nids d'hiver (N 1 et N 2) sont à grande profondeur (1 m.), N 1 étant le nid principal, à juger d'après la litière et ses puces (7 *N. i. iranus*), N 2 ayant une litière souillée par des crottes et sans puces. Le nid N 3, à faible profondeur (20 cm.), est nouvellement installé par les 4 *M. vinogradovi* encore au terrier d'hiver à l'époque du creusement ; il contient 112 *N. i. iranus*. Températures enregistrées : au sol, à quelques centimètres de profondeur, 20° C ; sol, au niveau de N 1 et N 2, 11° C.

D. Terrier d'hiver en cours d'aménagement, dans un champ en jachère, examiné le 6-9-1961. Les réserves alimentaires (R) sont très abondantes. Le nid N 1 est occupé par 6 *M. vinogradovi* et représente le nid de reproduction ; les chambres N 2 et N 3, à faible profondeur (15 cm.) représentent de petits nids du début du printemps précédent. La chambre N 4, petite et vide, est en cours de creusement et deviendra le nid d'hiver, à forte profondeur (1 m.).

E. Terrier-nid à faible profondeur (20 cm.), examiné le 7-5-1961 et situé à 50 m. environ du terrier d'hiver figuré en C. Il était occupé par une femelle de *M. vinogradovi* provenant très probablement de ce terrier d'hiver et qui s'était isolée dès le début du réchauffement printanier. Le nid (N) est traversé par la galerie principale du terrier ; il contient 15 *N. i. iranus* et 1 *X. buxtoni*.

F. Deux terriers-abris situés à 20-30 m. du terrier-nid figuré en E. 5 autres terriers-abris, de complexités diverses, appartiennent au même système de terriers.

G. Terrier-nid, examiné le 7-5-1961, situé à 35 m. environ du terrier d'hiver figuré en C et occupé par un mâle de *M. vinogradovi*.

©Soc.pathol.
exo

3. *M. vinogradovi* : le terrier-nid en période froide est caractérisé par :

— un grand nombre d'orifices (de 5 à 50) ;

— des chambres de réserves alimentaires à l'étage supérieur, généralement multiples, à volume important (largeur : 0,2 à 0,3 m. ; longueur : 0,3 à 3 m. ; hauteur : 0,25 m.) ;

— des galeries à l'étage supérieur pouvant s'étirer sur de grandes longueurs (2 à 10 m.) ;

— une galerie d'accès à la chambre d'habitation de déclivité et de longueur variables (0,5 à 2 m.) ;

— la chambre d'habitation située à une profondeur variant de 10 à 110 cm. (moyenne : 38 cm.) ; deux chambres sont fréquemment occupées simultanément à même profondeur ;

— nous n'avons pas rencontré de chambres anciennes.

L'étage supérieur de ce terrier-nid est souvent occupé au printemps par un nid de reproduction nouvellement installé à faible profondeur.

La dispersion des *M. vinogradovi* aux alentours du terrier d'hiver lors du réchauffement printanier, dans des terriers individuels peu profonds, est nette et apparaît plus précocement que chez les autres espèces du fait de la grande activité de fouissement propre à *M. vinogradovi*. Les terriers-nids de reproduction ainsi que les terriers-nids individuels de la belle saison ont des galeries ramifiées souvent de grande longueur (5 à 25 m.), 5 à 15 orifices, une chambre (diam. : 12-15 cm.) à litière réduite en été et traversée par la galerie principale du terrier ; la majeure partie des galeries de ces terriers est située à faible profondeur (5-10 cm.) à l'exception d'une ou de deux galeries aveugles atteignant 50 à 100 cm. de profondeur ; la chambre est à profondeur variant de 10 à 60 cm.

Les terriers-abris chez *M. vinogradovi* sont aussi plus nombreux, plus ramifiés que chez les autres espèces de mérions. Nous donnons en figure 1, de A à G, quelques plans de terriers de *M. vinogradovi* que nous avons explorés à Akinlou sur le Ban Gouzaï. La structure des terriers de *M. vinogradovi* est encore peu connue puisque Petter (1961) les décrit sans avoir découvert de chambre d'habitation et que Golvan et Rioux affirment que la chambre de réserves alimentaires représente aussi le nid chez cette espèce de mérions (*).

(*) Golvan et Rioux (1961, p. 513-514) : « Cette chambre (de réserves alimentaires) représente le cœur de la colonie, car elle abrite le nid et les réserves d'hiver. Elle abrite le nid. En défonçant les chambres pour en étudier les réserves, nous avons souvent capturé des *M. vinogradovi* nouveau-nés. Souvent aussi nous avons été précédés dans cette exploration par les renards qui avaient su repérer parfai-

©Soc.pathol.
exo

c) *L'utilisation uni- ou pluri-annuelle des terriers-nids d'hiver.*

Parmi les terriers-nids de *M. persicus* et de *M. libycus* que nous avons examinés en automne, 65 0/0 environ comportaient une ou plusieurs chambres anciennes (5 au maximum chez *M. persicus*, 3 chez *M. libycus*), plus ou moins comblées de résidus, de crottes et de déblais. Il semble que, dans la grande majorité des cas, les mérions creusent, chaque année, une nouvelle chambre d'hiver pour y installer leur litière fraîche en fin d'été. Chez *M. persicus*, nous avons quelquefois rencontré en automne une litière nouvelle installée sur un fond d'ancienne litière et de résidus dans la chambre de l'hiver précédent ; quelquefois aussi la nouvelle chambre prolonge l'ancienne, un étranglement persistant entre elles.

Au début de l'été, les litières d'hiver sont généralement détruites par les mérions, le plus souvent par expulsion partielle ou totale hors du terrier, mais le fond de chambre comprenant des éléments de litière mélangés à une masse importante de résidus et de crottes persiste généralement dans le terrier, encombrant l'étage profond. Exceptionnellement, nous avons trouvé, chez *M. persicus* et *M. libycus* d'anciennes litières d'hiver totalement intactes, au-delà d'une galerie d'accès obturée par des déblais sur une longueur pouvant atteindre 0,5 à 1 m.

Par conséquent, c'est dans ces terriers-nids de *M. persicus* et de *M. libycus*, qui sont utilisés par les mérions d'année en année, pendant une période pouvant durer jusqu'à une dizaine d'années, que la faune pulicidienne d'hiver maintient ses formes immatures dans les meilleures conditions au cours des saisons chaudes. Le fond de chambre, partiellement ou totalement maintenu au terrier d'une année à l'autre apparaît comme le principal milieu conservateur des espèces hivernales *(S. t. irakana, Ct. d. kurdensis, Rh. ucrainica, C. l. dubinini)*, durant les 5 ou 6 mois de la période chaude (avril à septembre) ; les cocons y sont fixés aux diverses fibres, aux petits

tement leur emplacement et creuser un trou oblique et de petite taille pour faire « main basse sur la portée ». »

Nous ferons remarquer que le fait de rencontrer des nouveau-nés dans la chambre de réserves alimentaires ne suffit pas pour affirmer que cette chambre représente également le nid ; il n'est pas rare de trouver des nouveau-nés même dans les galeries et à proximité d'un orifice, c'est-à-dire à la portée des renards. Il n'est pas rare non plus de pouvoir récolter dans la chambre de réserves un nombre appréciable de *N. i. iranus*, dont le biotope est la litière et qui témoignent d'un séjour fréquent et prolongé des mérions dans cette chambre ; néanmoins, nous avons toujours trouvé, en outre, dans le même terrier, une chambre d'habitation sinon deux, bien individualisée, pourvue d'une litière riche en puces, dont la recherche nous a coûté très souvent une à trois demi-journées de creusement.

©Soc.pathol.
exo

graviers, à des crottes de mérions ou même collés entre eux au nombre de 2 ou 3 (*).

Chez *M. vinogradovi* par contre, nous n'avons rencontré, au cours de nos observations automnales, que des terriers-nids nouvellement creusés par les mérions. A l'approche de la saison froide *M. vinogradovi* transforme le terrier de reproduction par l'établissement de vastes réserves à l'étage supérieur et l'aménagement d'une nouvelle litière, soit dans la chambre de reproduction existante (cas des chambres d'hiver à profondeur faible ou moyenne, 20 à 60 cm.), soit dans une chambre nouvellement creusée à plus grande profondeur (80-110 cm.). Tous ces terriers sont par conséquent dépourvus de matériaux susceptibles de conserver la faune immature de l'hiver précédent ; les imagos de puces hivernales qu'on y récolte au début de l'automne sont, de ce fait, importés par les mérions et peu nombreux.

d) *Les déplacements des peuplements de mérions.*

Les déplacements des peuplements de *M. persicus* et de *M. libycus* se résument schématiquement à une expansion aux alentours du terrier d'hiver, lors du début de la saison chaude, puis à une contraction à la fin de l'été, soit au niveau de l'ancien terrier d'hiver, soit *in situ* au niveau du terrier de reproduction qui est aménagé en vue de l'hiver.

M. vinogradovi présente une activité de fouissement bien plus intense et change plus volontiers de résidence au cours de la belle saison. Les terriers abandonnés ne présentent le plus souvent aucun signe de passage malgré leur contiguïté fréquente avec le nouveau complexe de terriers. Enfin, à l'approche du froid, nous n'avons pas observé de repli des peuplements au niveau des anciens terriers d'hiver situés à une distance généralement faible (20 à 200 m.).

La migration de proche en proche des peuplements de *M. vinogradovi* dans cette région est aussi, dans une certaine mesure, provoquée par l'activité humaine. En effet, les labours détruisent leurs chambres de réserves alimentaires et réduisent leur territoire en un

(*) Ainsi, d'une chambre de *M. persicus*, examinée le 1-5-1961, nous avons récolté 85 cocons de *S. t. irakana* dont 52 du fond de chambre. D'une autre chambre de *M. persicus* explorée le 2-5-1962, nous avons retiré litière et fond de chambre que nous avons placés séparément après épuçage (imagos : 78 *N. i. iranus*, 8 *X. buxtoni*, 1 *S. t. irakana*, 4 *Ct. d. kurdensis*, 4 *Ct. i. persicus*) dans deux bacs maintenus à 21° C, sous courant d'air humide. Au cours des 15 jours suivants, nous avons récolté 72 *N. i. iranus* et 1 *Ct. i. persicus*, tous éclos dans la litière. A partir du 5 septembre (après 4 mois de conservation) et en quelques jours, apparaissent 5 *S. t. irakana* dont 2 dans la litière et 3 dans le fond de chambre ; enfin, du 30 septembre au 21 novembre, nous avons récolté 42 *Ct. d. kurdensis* dont 83 o/o ont éclos dans le fond de chambre et 1 *Rh. ucrainica*, dans le même milieu.

©Soc. pathol. exo

milieu totalement désertique ; d'autre part, les champs de blé voisins, en période de croissance, de mûrissement ou en jachère, exercent une attraction sur les mérions, aussi bien en ce qui concerne leur activité de fouissement que leur recherche alimentaire.

Par conséquent, les déplacements fréquents des peuplements de *M. vinogradovi*, la faible tendance de ces mérions à visiter leurs terriers abandonnés ainsi que le grand nombre de leurs terriers-abris, constituent des causes importantes de la faible importance de la faune pulicidienne chez ces mérions, en particulier, de *X. buxtoni* dans les galeries et des formes hivernales dans les litières.

e) *La nature des litières.*

Selon leur nature, les litières sont plus ou moins favorables au développement larvaire des espèces de puces, dont elles constituent le biotope. La paille de blé est la plus fréquemment rencontrée chez *M. vinogradovi* et constitue probablement l'un des facteurs favorisant la multiplication de *N. i. iranus* dans les litières de ces mérions. Il n'est pas rare de rencontrer dans les litières de *M. persicus* en particulier, de vieux habits déchiquetés de paysans et qui sont alors très riches en puces et en larves (*N. i. iranus* et formes hivernales). Chez *M. libycus*, nous avons rencontré quelques litières constituées presque exclusivement par des végétaux épineux et pratiquement dépourvues de puces. Il est probable que certaines plantes aromatiques, voire même à propriétés insecticides, entrant dans la composition des litières, interviennent pour modifier l'abondance de la faune pulicidienne comme l'a montré Diatlov (1956) chez *Rhombomys opimus* Licht., en ce qui concerne les réserves alimentaires dans les terriers.

VI. — Résumé

Treize espèces de puces appartenant à 11 genres différents ont été récoltées sur les mérions ou dans leurs terriers, dans un foyer naturel de peste au Kurdistan iranien. *X. buxtoni* et *N. i. iranus* sont les formes dominantes et seules présentes au cours de la saison chaude, parmi les 7 espèces dont les mérions sont les hôtes principaux.

Les puces sont remarquablement abondantes chez *M. persicus* dont l'indice pulicidien général (moyenne des puces récoltées sur un mérion, dans une litière et dans les galeries d'un terrier-nid) est d'environ 150 au début du printemps, de 50 à la fin de l'été et de 270 en automne. *M. vinogradovi* et ses terriers sont comparativement pauvres en puces (respectivement 10, 7 et 95) ; chez *M. libycus*, nous avons noté des valeurs intermédiaires ou proches de celles de *M. persicus* (respectivement 125, 25 et 100 environ).

©Soc.pathol.
exo

Les facteurs écologiques déterminant ces différences sont analysés, en particulier les facteurs édaphiques liés à la localisation et à la structure des terriers et les facteurs éthologiques liés au comportement des mérions et à leur mode d'utilisation des terriers. *M. vinogradovi*, bien que rongeur désertique comme les deux autres espèces de mérions étudiées est, dans cette région, fortement influencé dans son comportement par l'activité humaine, du fait que tous ses territoires sont soumis au rythme des labourages et des cultures. Les déplacements spontanés et provoqués de ses peuplements sont fréquents et son activité de fouissement extrêmement intense. Sa faible tendance à visiter ses anciens terriers et l'absence de retour à l'ancien terrier d'hiver à l'approche du froid, rendent les liens de *M. vinogradovi* avec sa faune ectoparasitaire beaucoup plus lâches que chez les deux autres espèces de mérions étudiées.

Bien que la faune pulicidienne de *M. libycus* bénéficie, comme chez *M. persicus*, du sédentarisme de ses hôtes et de l'utilisation pluriannuelle des terriers-nids, elle subit chez cette espèce de mérions de graves déprédations au printemps, du fait des excès d'humidité, qui vont quelquefois, comme chez *M. vinogradovi*, jusqu'à l'inondation complète des terriers. En été, la sécheresse excessive dans les terriers peu profonds et sableux de *M. libycus* réduit considérablement la faune pulicidienne par rapport à celle des terriers de *M. persicus* localisés en terrain pierreux ou rocheux.

Remerciements

Nos remerciements vont à ceux qui nous ont permis d'accomplir ce travail ou aidé à sa réalisation, en particulier MM. les Docteurs M. Vaucel, Directeur des Instituts Pasteur hors-métropole, M. Ghodssi, Directeur de l'Institut Pasteur de l'Iran, P. Grenier, Chef de laboratoire d'Entomologie médicale à l'Institut Pasteur de Paris ainsi que nos collègues iraniens qui ont dirigé les missions I.P.I. de 1960 à 1962, MM. les Docteurs M. Chamsa et Y. Karimi. Nous n'oublions pas toute l'amitié que nous avons rencontrée auprès du personnel de l'Institut Pasteur de l'Iran ni l'aide manuelle, sur le terrain, efficace et amicale de notre assistant local, Naghdali.

Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran.
Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer et Coopération Technique, Paris.

©Soc. pathol. exo

Bibliographie

Bakeev (N. N.), Darskaia (N. F.), Kadatzkii (N. G.), Kadatzkaia (K. P.) et Ivanova (Z. I.). — Données sur l'écologie du mérion à queue rouge et de ses puces en liaison avec l'étude de leur importance épizootique dans la zone centrale de l'Azerbaïdjan S. S. R. *Tez. dok. Nautch. Konf. prirod. otchag. i epidemio. os. opas. infek. zabol.* Saratov, 1957, **27**.

Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Mofidi (Ch.) et Seydian (B.). — Le foyer de peste du Kurdistan. *Bull. Org. mond. Santé*, 1952, **5**, 441-472.

Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Mostachfi (P.), Eftekhari (M.) et Mofidi (Ch.). — Recherches sur la peste en Iran. *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **23**, 141-155.

Chiranovitch (P. I.), Mironov (N. P.) et Fomitcheva (A. S.). — Méthodes de récolte des parasites aptères des terriers de rongeurs. *Isl. Akad. Nauk. SSSR*, Moscou, 1950, **12**.

Darskaia (N. F.), Bakeev (N. N.) et Kadatzkaia (K. P.). — Données sur le cycle annuel des puces de mérions, *Xenopsylla conformis* Wag. en Azerbaïdjan. *Tez. dok. Nautch. Konf. parasit. epizoot. epidem. i dr. vopros. prirod. otchag. tchum.*, Stavropol., 1957, **11**. *Med. parasit. i parasit. bolezni*, 1962, **31**, 342-346.

Diatlov (A. I.). — L'influence des réserves alimentaires de *Rhombomys opimus* sur le nombre et la distribution des puces dans les terriers. *Zool. Zh.*, Moscou, 1956, **35**, 1406-1409.

Golvan (Y. J.) et Rioux (J. A.). — Écologie des mérions du Kurdistan iranien. *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1961, **36**, 449-588.

Ioff (I. G.). — Problèmes d'écologie des puces en relation avec leur importance épidémiologique. 1941, *Piatigorsk*.

Ioff (I. G.). — Problèmes dans l'étude de la faune et de l'écologie des puces. *Med. parasit. i parasit. bolezni*, 1949, **18**, 167-172.

Isaeva (E. V.). — Contribution à l'étude des puces du mérion à queue rouge en Azerbaïdjan. *Trud. Issl. protivotch. Inst. Kavkaza i Zakavkazia*, 1956, **1**, 167-177.

Jovtii (I. F.). — Quelques problèmes d'écologie des puces en relation avec leur importance épizootique. *Prirod. otchag. i epidem. osobo opasn. infek. zabol.*, Saratov, 1960, 170-180.

Kulakova (Z. G.). — Au sujet de la méthode de détermination de l'âge des puces du genre *Xenopsylla*. *Trud. Nautch. Issl. protivotch. Inst. Kavkaza i Zakavkazia*, 1961, **5**, 76-89.

Kunitzkii (V. N.). — Au sujet des conditions écologiques dans les habitats des puces de mérions en Azerbaïdjan SSR du Sud-Ouest. *Zool. Zh.*, Moscou, 1961, **40**, 848-858.

Mikulin (M. A.), Zagniborodova (E. N.), Zaitzeva (V. I.) et Bahaeva (A. V.). — Dynamique de l'infection pesteuse des puces de mérion durant l'épizootie de 1953-1955 en Turkménie occidentale. *Prirod. otchag. i epidem. osobo opasn. infek. zabol.* Saratov, 1960, 151-160.

Misonne (X.). — Analyse d'une faune locale, Agh Bolagh Morched, Kurdistan iranien. *In* Analyse zoogéographique des Mammifères

©Soc.pathol.
exo

de l'Iran. *Inst. Roy. Sc. Nat. Belgique*, Mém. 2e sér., fasc. 59, Bruxelles, 1959, 98-144.

PETTER (F.). — Répartition géographique et écologie des rongeurs désertiques (du Sahara occidental à l'Iran oriental). *Mammalia*, 1961, **25**, suppl. 222 p.

RALL (Y. M.), KOSMINSKII (R. B.) et KARANDINA (R. S.). — Essai sur le foyer naturel de peste de la chaîne montagneuse du Bozdag, Azerbaïdjan SSR. *Nautch. Issl. protivotch. Inst. Kavkaza i Zakavkazia*, Stavropol, 1958, 64 p.

ZAGNIBORODOVA (E. N.). — Faune et écologie des puces de Turkménie occidentale. *Vopr. prirod. otchag. i epizoot. tchum. v. Turkmenii*, Achkhabad, 1960, 320-334.

LA CONSERVATION INTERÉPIZOOTIQUE DE LA PESTE EN FOYER INVÉTÉRÉ. HYPOTHÈSES DE TRAVAIL

Par M. BALTAZARD, Y. KARIMI, M. EFTEKHARI, M. CHAMSA et H. H. MOLLARET (*)
(Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran).

Que reste-t-il actuellement de la thèse que nous avons défendue pendant dix ans, faisant de la présence de rongeurs résistant à la peste la clef de la pérennité de l'infection en foyer invétéré ?

D'une part, nous pensons avoir nous-mêmes fait la preuve, dans la nature aussi bien qu'au laboratoire, que les rongeurs résistants sont incapables de conserver l'infection dans leur organisme : le pourcentage élevé de formes « chroniques » chez les nombreux survivants en fin d'épizootie n'étant qu'un phénomène sans avenir et les « rechutes éloignées » ou « généralisations tardives » ne pouvant, si toutefois elles existent, être impliquées comme « mode habituel » de survivance de la peste. Les souches de pathogénicité faible, trouvées dans la nature en fin d'épizootie, multipliant les formes « chroniques » chez les rongeurs résistants, ne peuvent non plus assurer un avenir à l'infection. Même le rôle plus modeste que nous avions assigné à ces rongeurs résistants (1) de simples « nourrisseurs » des puces conservatrices de la peste ne peut plus être défendu : les puces de ces rongeurs dans la nature comme au laboratoire ne montrent ni une longévité, ni un cycle, qui puissent leur permettre d'assurer la perpétuation de l'infection.

D'autre part, il est maintenant évident que cette résistance n'est que la résultante de la peste ; si cette résultante n'était pas inéluc-

(*) Séance du 11 décembre 1963.

©Soc.pathol.
exo

table et s'il était prouvé qu'il existe d'authentiques foyers invétérés où aucune résistance à l'infection ne peut être mise en évidence chez aucune population d'aucune espèce de rongeurs, il nous faudrait reconnaître que celle-ci n'est qu'un épiphénomène et non la condition nécessaire dont nos recherches dans la nature nous semblent avoir fait la preuve au Kurdistan. Nous ne saurions plus en effet dénier, comme nous l'avons longtemps fait, aux sciuridés fouisseurs la possibilité d'assurer seuls dans certains foyers la pérennité de l'infection. Ces sciuridés sont en effet des sédentaires types, grands fouisseurs, à terrier profond, permanent, toujours occupé ou réoccupé, comme ce spermophile *Citellus fulvus* que nous étudions en Iran, ces « ground-squirrels » (*Citellus*) et « prairie-dogs » (*Cynomys*) si bien observés aux U. S. A., ces « sousliks » (*Citellus*) et surtout ces « souroks » (*Marmota*) dont les chercheurs d'U. R. S. S. étudient depuis longtemps les mœurs et ont montré qu'ils déblaient et réoccupent les terriers vidés par la peste. Or, si nous pensons que c'est dans la terre des chambres profondes des terriers de ces espèces en foyer invétéré, qu'il sera tout indiqué de rechercher la persistance du bacille pesteux, il ne semble pas que, dans les nombreux travaux accumulés dans le passé, aucune recherche précise ait mis en évidence une résistance caractérisée chez ces espèces.

Certes, dès 1910, McCoy (17), qui doit à notre sens être considéré comme l'initiateur de l'idée de résistance et de son importance épizoologique, attirait l'attention sur le fait que les *Citellus* capturés dans les foyers de peste résistaient mieux à l'inoculation expérimentale que ceux capturés dans des régions où la peste sauvage n'existait pas. K. F. Meyer (18), en 1942, confirmait les constatations de McCoy sur *Citellus beecheyi*, mais son travail restait d'interprétation difficile à cause des différences de sensibilité qu'il observait entre mâles, femelles et jeunes. Nous-mêmes, dans l'expérimentation systématique par inoculation de cultures et de broyats d'organes infectés ou par piqûre de puces que nous avons faites sur des *Citellus fulvus*, capturés en plein foyer du Kurdistan, avons pu constater leur extrême sensibilité à l'infection. Il est vrai que ces *Citellus* provenaient des deux peuplements que nous tenons sous observation depuis 1950 (2) et où nous n'avons jamais constaté l'existence de l'infection.

Par contre, Tinker et Alechina en U. R. S. S. auraient, dès 1955, mis en évidence une différence de sensibilité entre deux populations du petit souslik, *Citellus pygmaeus*. Ce travail, paru dans une publication introuvable (22), ne nous est connu que par la critique qu'en ont faite Lévi et ses collaborateurs (15), qui reprochent à ces auteurs « la non-simultanéité de leurs expériences et certaines autres erreurs ». C'est sans doute pourquoi Lévi a repris de son côté avec Valkov, Minkov et Novikova une expérimentation sur des *Citellus pygmaeus*

©Soc.pathol.
exo

capturés dans les mêmes régions où il venait de mettre en évidence une différence de sensibilité entre diverses populations de *Meriones meridianus*. Les résultats de Lévi et de ses collaborateurs ne nous sont connus que par un court résumé présenté à la Dixième Conférence sur les problèmes parasitologiques et les maladies de focalité naturelle, en octobre 1959 (14). Les auteurs écrivent : « Dans des expériences simultanées a été étudiée la sensibilité à la peste de différentes populations de petits sousliks capturés sur des territoires de passé épizoologique et de particularités écologiques différentes. Ces expériences ont montré que les petits sousliks capturés dans le passé (*) dans une région endémique près du village de Zavetnoe (**) étaient dix fois plus résistants que les sousliks capturés dans le sovkhoze de Tchernozemelsk (***) et sur la rive gauche de la Volga (Dosang) » (****).

Ces résultats suggèrent que, sans doute, cette résistance à l'infection pourra être retrouvée en d'autres lieux, là où le jeu des espèces en cause et des conditions de la nature aura investi les sousliks (voire les marmottes, sur lesquelles la recherche reste à faire) de la charge de la conservation de la peste dans leurs terriers. Et nous pensons pouvoir affirmer que là où il sera prouvé que cette résistance n'existe pas chez ces espèces, c'est que d'autres rongeurs doivent être en cause dans la conservation de l'infection, comme cela est sans doute le cas dans cette zone de Dosang, étudiée par Lévi et ses collaborateurs, où le petit souslik est sensible, mais où le *Meriones meridianus* montre une résistance élevée. Il n'est d'autre part certainement pas exclu que plusieurs espèces puissent participer en un même lieu à la conservation de l'infection, sous la condition, à nos yeux nécessaire, qu'elles creusent ou fréquentent ou réoccupent les terriers profonds, réservoirs de l'infection. Ceci est indiscutablement le cas au Kurdistan du campagnol *Microtus irani* et du petit hamster *Cricetulus migratorius*, perpétuels usurpateurs des terriers de mérions, dès que ceux-ci ne sont plus là pour les défendre. Il n'est pas interdit de penser que ce pourrait être le cas de nombre d'autres espèces et, pour nous limiter aux seuls *Microtus* et *Cricetulus*, celui par exemple de *Microtus brandti*, dont la résistance possible en U. R. S. S. est connue depuis les recherches de Bekreneva (6), Smirnova et Vassyukhina (21) et Chtchekounova (7) et dont l'infection vient d'être

(*) Cette expression « dans le passé » ne peut être traduite plus clairement : s'agit-il de *Citellus* conservés depuis longtemps en captivité ? (Note trad.).

(**) Au nord d'Elista, rive droite de la Volga (Note trad.).

(***) Au sud d'Elista, rive droite de la Volga (Note trad.).

(****) Nous remercions à nouveau notre bibliographe, Mme M. Chirzadi, de ses traductions, que sa parfaite connaissance du sujet rend particulièrement précieuses.

©Soc.pathol.
exo

trouvée dans la nature par KOVALEVA (12) en territoire de marmottes à Bayan-Khongor dans l'ouest de la Mongolie ; de *Microtus gregalis* dont l'infection, déjà connue au Tian-Chan, a été confirmée par LAVRENTIEV et POLOULIAKH (13), précisément chez des *Microtus* installés dans les déblais de terriers de marmottes ; de *Cricetulus barabensis*, connu pour sa résistance à la peste en Transbaïkalie depuis les travaux de VON JETTMAR (8) (9) et dont les recherches des auteurs soviétiques, commentées par RALL (20) ont montré l'infection naturelle en Mandchourie ; enfin, aux U. S. A., de *Microtus californicus* dont la résistance est connue depuis le travail de MCCOY (16), qui expérimentait sur des animaux capturés dans la nature aux environs de San Francisco et montrait en même temps l'extrême sensibilité des *Citellus beecheyi* capturés aux mêmes lieux ; ce *Microtus* a été récemment trouvé infecté dans la même région par KARTMAN et coll. (11), qui ont également mis en évidence des différences de réceptivité chez ce rongeur entre populations peu distantes les unes des autres.

***

La résistance à l'infection de certaines populations de rongeurs en foyer invétéré semble donc bien pouvoir être considérée comme une conséquence inéluctable de la présence de la peste. Mais cette conséquence peut-elle être en même temps la condition nécessaire dont nous continuons, sur la foi de nos constatations dans la nature, d'affirmer qu'elle est la clef de la pérennité ? Une observation prolongée pendant quinze ans aux champs nous a montré la rapide disparition des terriers « morts » quels qu'ils soient, disparition plus rapide que le repeuplement du territoire par les rongeurs. Les orifices des terriers « morts » des mérions *M. vinogradovi* et *M. tristrami* et des autres espèces fouissant les terres cultivées disparaissent en quelques semaines ou au plus quelques mois sous l'action des labours, du passage ou du pâturage du bétail (spécialement des moutons et des chèvres) ou simplement du vent et des intempéries. Les orifices des terriers permanents des *M. persicus* aux flancs des collines ou dans les tas de pierres, ceux des *M. libycus* dans les terrains salés incultes ne sont pas, eux, soumis aux mêmes causes de destruction rapide ; cependant le vent et ses charrois de poussière, les pluies et les orages les font en général disparaître d'un été au suivant lorsque ces terriers ne sont plus habités. Seuls restent donc ouverts après l'épizootie les terriers habités : ceux des rongeurs (ou ceux réoccupés par les rongeurs) ayant survécu à l'extermination par la peste, c'est-à-dire ceux des rongeurs (ou ceux réoccupés par des rongeurs) résistants. La conservation du bacille pesteux dans la terre des terriers doit pouvoir au moins temporairement (sans préjuger de l'influence des

©Soc.pathol.
exo

différents sols, de leur pH, etc.) se produire partout, comme l'a montré l'un de nous (10), en isolant ce bacille de terriers relativement peu profonds de *Meriones vinogradovi*. Mais tous les terriers inoccupés sont condamnés à disparaître sans retard ; l'énorme réservoir de peste qu'ils contiennent est ainsi rapidement et définitivement enterré. On ne saurait en effet soutenir que, quelle que soit la pullulation des rongeurs à l'apogée du repeuplement et quelle que soit la densité des terriers « morts » lors de l'épizootie précédente, les nouveaux arrivants aient grande chance de rencontrer, en creusant leurs terriers, les galeries ou les chambres de leurs prédécesseurs, au reste depuis longtemps effondrées par les labours et les intempéries. Il y faudrait un instinct particulier, que les observations autour des bornes que nous surveillons depuis cinq ans, ne nous ont jamais montré.

C'est donc bien seulement dans les terriers qui continueront d'être habités pendant la période interépizootique que les rongeurs sensibles pourront retrouver l'infection du sol (indifférente aux rongeurs résistants habitant ces terriers) lorsque la poussée de leur pullulation les ramènera au contact des peuplements de ces rongeurs résistants. Il apparaît probable, d'après les constatations faites dans la nature, que la conservation du germe pendant la longue durée des périodes interépizootiques ne peut se faire que dans les grands terriers permanents, les plus profonds, offrant le microclimat le plus stable : soit, au Kurdistan, les terriers des *Meriones persicus* et *M. libycus*. En fait, c'est dans ces terriers que, lorsque l'épizootie actuelle sera terminée et qu'aura été faite à nouveau la preuve de la disparition de la peste chez les rongeurs et leurs puces, que nous aurons à rechercher la présence de l'infection dans le sol des chambres profondes où nous savons déjà devoir trouver, mêlés à la litière des mérions survivants, les débris des mérions morts.

* * *

Comment imaginer le cycle de cette peste tellurique ? Il semble que nos recherches antérieures en aient démontré, sans le connaître, le mécanisme, dans la région que nous avons étudiée. En fin d'épizootie, plus de 95 % des terriers ont été touchés par l'infection : il est aisé de s'en rendre compte dans les peuplements des rongeurs sensibles, où les « îlots » résiduels ayant échappé à la peste sont rares et dispersés. Cependant, dans les peuplements de rongeurs résistants, bien que la puissance de la contamination, renforcée encore par l'hécatombe des rongeurs sensibles infiltrés dans ces peuplements, y ait forcé la résistance de nombreux rongeurs qui sont morts de l'infection, une partie des terriers est restée habitée par les survivants, dont nos estimations actuelles fixent le chiffre à plus de 30 %. Avant

©Soc.pathol.
exo

même la fin de l'épizootie, dès que commence à fléchir sa violence, les terriers « morts » commencent d'être réoccupés par les survivants résistants et dans la suite, sous l'influence de la rapide multiplication de ces rongeurs, tous ceux des terriers « morts » qui n'ont pas disparu seront réoccupés par ces survivants ou leurs descendants. Dans une chambre au moins de chacun de ces terriers sont entassés les cadavres des animaux tués par l'épizootie. Il est hors de doute que le bacille pesteux ne saurait se conserver systématiquement dans tous ces terriers ; le peu de recherches que nous avons faites aux champs ou d'expériences que nous poursuivons en chambre noire climatisée semble montrer que cette conservation est loin d'être la règle. Si rare soit-elle cependant, c'est par milliers que doivent encore pouvoir se chiffrer les terriers réservoirs de peste.

Pendant ce temps, c'est à partir du très petit nombre des rongeurs sensibles épargnés par la marée épizootique que commence le repeuplement de leur territoire. Leur prolificité cependant aboutit plus ou moins vite, selon des conditions climatiques toujours variables, parfois après moins de deux ans, comme dans notre dernière observation, à la pullulation. Nous pensons avoir bien démontré (4) que cette pullulation pousse ces rongeurs sensibles à envahir les microfoyers de rongeurs résistants en les refoulant vers le cœur de leurs peuplements. C'est à la fin du dernier printemps de la période interépizootique, au moment où la pullulation atteint son maximum et où les jeunes s'égaillent à la recherche de leur propre établissement que se produit le contact entre rongeurs sensibles et peste des terriers et nous avons pu prouver expérimentalement qu'il doit suffire qu'un de ces rongeurs explore simplement pendant quelques instants un terrier infecté pour qu'il se contamine (19). Le phénomène se produisant en même temps au niveau de nombreux microfoyers explique l'aspect particulier de l'apparition de la peste que nous avons pu observer dans le « mésofoyer » dont nous poursuivons l'étude (5). Dans ce mésofoyer, le rôle majeur dans la conservation de la peste revient, à cause de leur supériorité numérique, aux terriers des *Meriones persicus*. Dans la relance de l'infection, le rôle majeur, sinon unique, revient au *Meriones tristrami*, le plus mobile, le plus audacieux, le plus combatif, le premier à s'introduire, sous la poussée de la pullulation, en territoire de *M. persicus* ; ce *M. tristrami* est en même temps le plus sensible, sujet à septicémie extraordinairement riche, mais il est aussi le plus pauvre en puces. La mobilité de ce mérion cependant le porte des terriers infectés des *M. persicus* aux peuplements des *M. vinogradovi* et il apparaît qu'il déclenche la peste en même temps dans les deux habitats. Les *M. vinogradovi*, très nombreux, installés en vastes peuplements, riches en puces, très sensibles à l'infection, vont lancer le processus épizootique ; les

©Soc.pathol.
exo

M. persicus, en petits groupes de terriers, moins denses et plus dispersés, vont, en grande partie à cause de leur résistance, prendre l'infection plus lentement, mais aussi la conserver plus longtemps aux mêmes lieux.

***

Quelle peut être l'importance de cette peste tellurique ? Lorsque nous qualifions la peste de fouissement de « voie majeure, capable d'être impliquée comme un mode habituel de contamination dans la nature » (19), nous ne pensons certes pas à remettre en cause la découverte de SIMOND et le cycle classique rongeur-puce-rongeur. Nous ne saurions imaginer et encore moins prétendre que le bacille pesteux soit un saprophyte du sol dont il sortirait pour connaître, à la faveur d'un cycle accidentel, la « fortune épizootique » et plus accidentelle encore, la « fortune épidémique » ; nous ne sommes pas près non plus de revenir à la conception ancestrale de la peste des cimetières par déterrement de cadavres. Cependant nous reconnaissons à la peste deux possibilités d'existence. L'une, par le cycle classique vertébré-puce-vertébré, dont nous pensons que tous les chercheurs s'accordent à reconnaître l'instabilité, même si cette instabilité peut, comme nous l'écrivions à propos des foyers temporaires (1), maintenir l'équilibre de l'infection pendant plus d'un demi-siècle. L'autre par la conservation dans le sol, dont nous ne connaissons pas encore la durée dans la nature, peut-être plus longue et plus stable que nous ne l'imaginons : seize mois dans un bocal au laboratoire préfigurent à coup sûr des délais beaucoup plus longs dans les terriers. Les deux modes se succèdent et s'enchaînent (*) et, à notre sens, seul leur enchaînement peut créer la pérennité de la peste. En foyer invétéré l'un ne saurait exister sans l'autre : si l'énorme mortalité de l'épizootie ne « rechargeait » périodiquement la réserve de peste des terriers, l'infection s'y éteindrait tôt ou tard ; si la réserve, de peste dans la terre n'existait pas, le cycle rongeur-puce-rongeur se romprait, comme cela se produit toujours, tôt ou tard, dans les foyers temporaires.

Le jeu de la nature a créé là cette « réserve de sécurité », dont la conception revient, pensons-nous, indiscutablement à GEORGES BLANC, conception que nous avons si souvent discutée avec lui et qui nous a amenés peu à peu à l'hypothèse de travail suivante. Le parasitisme strict, c'est-à-dire celui où l'être parasite ne peut vivre

(*) Il n'est pas impossible qu'ils coexistent, en temps d'épizootie, dans les terriers des rongeurs sensibles par exemple. Mais à cette époque la peste de fouissement ne pourrait être, vis-à-vis de la peste par piqûre de puces, qu'un épiphénomène sans plus d'intérêt épizoologique que le cannibalisme par exemple.

©Soc.pathol.
exo

en dehors de ses hôtes ou vecteurs, n'est que la forme la plus évoluée de ce mode de vie ; plus on descend dans l'échelle des êtres vivants, plus le parasitisme strict est rare : au niveau des champignons, bactéries et virus, il devient l'exception. Il est donc possible que les cycles de parasitisme strict les mieux connus et qui nous apparaissent complets ne soient en réalité qu'un moment du cycle vrai où pourrait exister un stade extraparasitaire. Ce stade se caractériserait par une extrême résistance dans la nature et une pullulation considérable, « gaspillage » de moyens toujours retrouvé chaque fois qu'intervient dans la continuité d'un cycle le danger du hasard. Ce stade devrait être systématiquement recherché même dans les cycles où son existence n'apparaît pas nécessaire ; suivant la logique phylogénique, cette recherche devrait porter sur le milieu même où l'on peut supposer que l'être vivait libre avant de s'adapter à la vie parasitaire.

Nous nous sommes longuement écartés, en ce qui concerne la peste, de ce concept ; nos recherches nous y ont ramenés. Le gaspillage de moyens dans les foyers invétérés est évident, sans doute parce que la part du hasard y est plus grande. Nous pouvons définir cette part du hasard : nous avons dit que dans l'énorme quantité de terriers infectés, il apparaît plus que probable qu'un nombre limité seulement conservera la peste ; les visites ou prises de possession de ces terriers par les rongeurs sensibles resteront, au moment même de leur plus grande pullulation, une conjoncture certaine, mais rare ; enfin, même dans les terriers infectés, il est bien certain que les chances de contamination de ces visiteurs ou usurpateurs n'égalent pas celles que nous avons réalisées dans nos bocaux d'expérience. C'est donc à un petit nombre de réussites qu'aboutira l'énorme gaspillage de moyens mis en jeu ; c'est en effet très exactement là le tableau que nous a montré l'éclosion de la peste en 1962 (5).

* * *

Toutes ces hypothèses de travail, guides de nos recherches futures, sont-elles applicables ailleurs que dans le foyer où nous en avons obtenu les bases ? Selon toute vraisemblance : oui. A notre connaissance, il n'existe pas dans le monde de foyer invétéré où ne se trouve une ou plusieurs espèces sédentaires à terriers profonds, terriers plus ou moins fréquentés par d'autres espèces. Nous n'en donnerons comme exemple que le seul que nous connaissions par nous-mêmes : celui de la région à l'est de la Mer Caspienne, partie du vaste foyer dit centre-asiatique, selon la terminologie soviétique actuelle, et dont nous avons en Iran étudié la partie sud (région de Gorgan-Dach Boroun), sans d'ailleurs y retrouver la peste, pourtant connue de

©Soc.pathol.
exo

ces régions dans le passé. Le *Meriones libycus* y est certainement beaucoup plus sensible (comme le prouve l'histoire de l'épizootie dite de Turkménie en 1953-55) que le *Rhombomys opimus*, comme l'ont observé les auteurs soviétiques au cours de la même épizootie et comme nous avons pu le constater expérimentalement sur les *M. libycus* et les *Rhombomys* de Dach Boroun. Or, si les *Rhombomys* creusent à flanc de colline des terriers permanents extrêmement profonds, alors que les *Meriones libycus* sont installés dans les fonds plats en terriers superficiels, l'intrication des espèces est telle que le piégeage devant les terriers de *Rhombomys* donne souvent plus de *M. libycus* que de *Rhombomys*.

L'extrême souplesse des moyens de la nature en face de chaque sorte de conditions a dû permettre au cours des âges l'établissement de toutes les combinaisons possibles entre espèces sédentaires à terrier fixe et espèces non sédentaires. Il faut, en la matière, prendre le mot sédentaire dans son sens le plus étroit pour ne l'appliquer qu'aux rongeurs qui habitent les mêmes terriers pendant de longues générations. Au Kurdistan par exemple, les *Meriones vinogradovi* et *M. tristrami*, qu'on ne saurait pourtant qualifier de non-sédentaires, changent constamment la place de leurs terriers, sous l'influence combinée des labours et de la peste et c'est à ces changements continuels que nous pensons pouvoir attribuer la conservation de leur sensibilité à l'infection, puisqu'ils ne peuvent en subir que les assauts périodiques brutaux et non la pression continue et sans nul doute modérée que peut exercer l'infection tellurique.

La proposition cependant n'est pas réversible et il ne suffit pas qu'il existe quelque part des rongeurs sauvages à terriers permanents et profonds pour que la peste puisse s'y invétérer : trop de facteurs sont en cause dont, au premier chef, les facteurs climatiques, pour que la conservation de la peste dans les terriers puisse être considérée comme un phénomène universel. En Inde, par exemple, où nous avons pu faire la preuve de la résistance de la gerbille *Tatera indica*, résistance d'ailleurs modérée (3), c'est-à-dire, génétiquement parlant, limitée à un faible pourcentage des animaux capturés, il paraît peu probable que ce mode de persistance de l'infection puisse être mis en cause, malgré la grande profondeur des terriers de cette espèce et sa sédentarité. Du reste, les intervalles interépizootiques (off seasons) sont extrêmement courts, ne dépassant pas les quelque quatre mois de l'estivation des rongeurs et la puce *Xenopsylla astia* résiste parfaitement à cette estivation ; d'autre part l'infection ne s'invétère manifestement dans ce type de foyers en aucun lieu, ce qui nous a permis, en dépit du long passé ininterrompu de peste dans la vallée du Gange, d'avancer qu'il ne s'agissait pas là d'un foyer invétéré et

©Soc.pathol.
exo

d'annoncer la disparition prochaine de l'infection de cette région, disparition actuellement accomplie.

***

La recherche de la résistance à la peste chez les populations de rongeurs à terriers permanents en foyer invétéré ou chez les espèces qui fréquentent ces terriers nous semble donc garder tout son intérêt. Cette recherche n'est pas encore chose facile : entre les mains des mêmes expérimentateurs, les résultats varient, avec des techniques identiques, selon les souches employées, ainsi que le relatent par exemple Lévi et ses collaborateurs dans leur travail sur la réceptivité de *Citellus pygmaeus* (14).

Nous pensons que ce type de difficultés peut être résolu par l'emploi d'une souche de pathogénicité faible, comme la souche PKR 159 que nous utilisons et avons déjà envoyée à plusieurs de nos correspondants. Sans que doive être obligatoirement utilisée la technique délicate que nous employons (piqûre de puces infectées), cette souche permet par toutes les voies et spécialement les voies percutanée et sous-cutanée d'obtenir, à conditions égales de culture et de densité des suspensions, des résultats reproductibles et peut mettre en évidence, puisqu'elle ne tue que les rongeurs les plus sensibles, toute résistance à la peste, si faible soit-elle. L'intérêt de cette recherche de la résistance à la peste chez les rongeurs d'un foyer, nous paraît être celui de la possibilité de l'authentification du caractère invétéré d'un foyer, authentification qui pourra prendre une grande importance s'il est démontré que ce caractère invétéré est lié à la conservation de la peste dans le sol. Il apparaît en effet que des méthodes simples, comme l'inondation des terriers avec des liquides antiseptiques par exemple, pourraient permettre de combattre efficacement l'infection dans son stade le plus fixe et le plus stable, mais aussi le plus vulnérable.

Résumé

L'apparition d'une résistance à la peste chez certaines populations de rongeurs n'est que la conséquence de la présence de l'infection, mais cette conséquence paraît inéluctable. Ce phénomène ne se produit que chez les espèces à terriers profonds, permanents, toujours habités, ou chez celles qui fréquentent ou usurpent ces terriers. Ceux-ci sont, en effet, les seuls où puisse s'établir, en microclimat favorable dans le sol la conservation de la peste dont la pression continue fait naître la résistance, par sélection génétique. Tout terrier vidé

©Soc.pathol.
exo

par la peste de ses occupants étant destiné à une disparition rapide, le rôle des rongeurs résistants, seuls capables de survivre dans les terriers infectés, consiste à maintenir ces terriers, réservoirs de l'infection, que viendront y reprendre les rongeurs sensibles au cours de leur pullulation.

Le cycle de la peste comprend donc deux phases : une parasitaire, sur les rongeurs et leurs puces, courte et instable, l'autre libre dans le sol des terriers, stable et peut-être de longue durée. Seul, l'enchaînement de ces deux phases peut permettre à la peste de s'invétérer ; là où manque la seconde, l'infection ne peut être que temporaire.

SUMMARY

Interepizootic conservation of plague in its inverate foci. Working hypotheses.

The appearance of a resistance to plague in some rodent populations is only the consequence of the existence of the infection and this consequence seems to be ineluctable. This phenomenon happens only in the species which dig deep, permanent burrows, constantly inhabited, or in those which frequent or usurp such burrows. These are indeed the only ones where the infection can settle in the soil, whose continuous pressure give rise to the resistance, by genetic selection. Since all the burrows emptied by plague of their occupants are intended for a rapid disappearance, the part played by the resistant rodents, the only ones capable to survive in the infected burrows, consist in the upkeep of these burrows, reservoir of the infection, where it will be picked up by the susceptible rodents, at the time of their pullulation.

Then the cycle of plague includes two phases: one parasitic, in the rodents and their fleas, short and unstable; the other free, in the soil of the burrows, stable and presumably long. Only the linking of these two phases may allow the inveteration of plague; where the second is missing infection may survive only temporarily.

BIBLIOGRAPHIE

(1) BALTAZARD (M.). — *Chron. Org. mond. Santé*, 1960, **14**, 421.
(2) BALTAZARD (M.), BAHMANYAR (M.), MOFIDI (CH.) et SEYDIAN (B.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1952, **5**, 441.

©Soc.pathol.
exo

(3) Baltazard (M.) et Bahmanyar (M.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **23**, 169.

(4) Baltazard (M.), Chamsa (M.) et Karimi (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1119.

(5) Baltazard (M.) et Karimi (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1161.

(6) Bekreneva. (P. N.). — *Sbornik rabot protivotchoumnoï organizatsii vostotchno-sibirskogo kraia za 1929-1931 (Recueil des travaux de l'Organisation anti-pesteuse de la Sibérie orientale pour 1929-1931)*, Irkoutsk, 1933, 1, 60.

(7) Chtchekounova (Z. I.). — Naoutchnaia konferentsia po prirodnoï otchagovosti i epidemiologii osobo opasnykh infektsionnykh zabolevanii (Conférence scientifique sur la focalité naturelle et l'épidémiologie des maladies infectieuses particulièrement dangereuses). *Tezisi dokladov*, Saratov, 1957, 465.

(8) Jettmar (H. M.). — *J. Transbaïkal med. Soc.*, 1922, **2**, 95.

(9) Jettmar (H. M.). — *Z. Hyg. Infektkr.*, 1923, **97**, 322.

(10) Karimi (Y.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1183.

(11) Kartman (L.), Quan (S. F.) and Stark (H. E.). — *Zoonoses Res.*, 1962, **1**, 99.

(12) Kovaleva (R. V.). — *Z. Mikrobiol.*, 1958, **29**, nº 8, 30.

(13) Lavrentiev (A. F.) et Polouliakh (P. A.). — *Troudi Sredne-Asiatskogo naoutchno issledovatelskogo protivotchoumnogo Instituta (Travaux de recherches scientifiques de l'Institut antipesteux de Moyenne-Asie)*, Alma-Ata, 1959, **5**, 273.

(14) Levi (M. I.), Valkov (B. G.), Minkov (G. B.) et Novikova (E. I.). — Desiatoe sovechtchanie po parasitologitcheskim problemam i prirodnootchagovym bolezniam, vol. **2**, Izdat Akademii Naouk, Moscou, 1960 (Dixième Conférence sur les problèmes parasitologiques et les maladies de focalité naturelle, 22-29 octobre 1959, Moscou-Leningrad), Éd. Académie des Sciences, Leningrad.

(15) Levi (M. I.), Valkov (B. G.), Shtelman (A. I.) et Kanatov (Yu. V.). — *Sbornik Rabot Elistinskoï protivotchoumnoï stantsii (Recueil des travaux antipesteux de la Station d'Elista)*, Elista (Chakhti), 1959, **1**.

(16) McCoy (G. W.). — *J. infect. Dis.*, 1909, **6**, 283.

(17) McCoy (G. W.). — *New York Med. J.*, 1910, **92**, 652.

(18) Meyer (K. F.). — Medico-surgical tributes to Harold Brunn. Univ. Calif. Press, Berkeley and Los Angeles, 1942, 307.

(19) Mollaret (H.), Karimi (Y.), Eftekhari (M.) et Baltazard (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 1186.

(20) Rall (Yu. M.). — Lektsii pro epizootologii tchoumi (Lectures on epizootology of plague), Stavropol, 1958.

(21) Smirnova (L. A.) et Vassyukhina (L. V.). — *Izv. Irkoutskogo protivotchoumnogo Instituta Sibiri i Dalnego Vostoka (Bull. de l'Inst. antipesteux de Sibérie et Extrême-Orient)*, 1949, nº 7, 84.

(22) Tinker (J. S.) et Alechina (E. V.). — Prirodnaia otchagovost boleznei tcheloveka i kraevaia epidemiologia (Focalité naturelle des maladies humaines et épidémiologie régionale), 1955, Medguiz, Moscou.

©Soc.pathol.
exo

Discussion.

M. G. GIRARD. — C'est avec le plus vif intérêt que nous avons suivi les exposés de MM. BALTAZARD et MOLLARET qui nous ont présenté brillamment une synthèse des douze communications inscrites au programme de cette séance consacrée à l'épidémiologie de la peste dans le Kurdistan iranien et qui fera date dans les annales de notre Société. L'expérience cruciale réalisée par H. MOLLARET dès 1960 sur la conservation du bacille pesteux dans la terre non stérilisée, l'intuition de Y. KARIMI qui pressentait de son côté que le virus devait se maintenir vivant et agressif dans ces « chambres funéraires » mises par lui à jour dans les terriers de mérions sensibles et qui, à cet effet, avait repéré plusieurs de ces hypogées en les préservant de toute déprédation naturelle ou artificielle, ont conduit les deux expérimentateurs à confirmer sur place cette donnée : *l'existence d'une peste tellurique, fait désormais acquis dans le foyer pesteux du Kurdistan iranien.*

Comment les rongeurs contractent-ils l'infection au contact de cette terre dans laquelle les puces ont apparemment disparu ? Il semble, d'après de plus récentes expériences, que c'est par le fouissement que les mérions s'infectent, vraisemblablement par la voie des muqueuses oculaire et naso-pharyngée. C'est du moins mon opinion si je me réfère à ce que nous savons de certaines formes de peste humaine, de ce que l'on sait aussi de la peste du chameau imputable parfois dans la nature à la contamination de fourrages par les déjections de rongeurs pesteux, ou encore à la tularémie dont des épidémies massives ont été provoquées en U. R. S. S. par un processus analogue lors du séjour des troupes en campagne dans des granges dont la paille était souillée par des souris infectées. Peste tellurique et son corollaire peste de fouissement, tels sont les traits dominants de ces communications qui ont abouti à modifier la conception à laquelle M. BALTAZARD avait attaché son nom : la permanence de l'infection dans un foyer de peste *invétéré* comme est celui du Kurdistan iranien est commandée par « la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages ».

Il n'est pas douteux que les dix années dernières de patients travaux de l'équipe de l'Institut Pasteur de l'Iran, animée par M. BALTAZARD — et dont la maquette lumineuse et le film qui illustraient sa présentation attestent éloquemment la précision avec laquelle ils ont été conçus et exécutés — étayaient cette doctrine. Certes, il fallait admettre cependant pour expliquer le cycle régulier des épizooties que, parmi ces rongeurs résistants (et non réfractaires), cer-

©Soc.pathol.
exo

tains voyaient à un moment donné leur résistance fléchir pour contracter une septicémie avec infection consécutive de leurs puces pestigènes, responsables en dernier ressort, de la transmission d'animal à animal au sein des espèces sensibles lorsque celles-ci, deux ou trois ans après leur extermination qui avait épargné quelques îlots éloignés de populations, allaient à nouveau pulluler et envahir les terriers où se perpétuait l'infection. Et dans le cas particulier du Kurdistan iranien, il s'agit incontestablement de pérennité puisque ce foyer, reconnu à la suite d'une épidémie par THOLOZAN en 1874, persiste dans la zone même où ce médecin identifia cliniquement la peste en un temps où l'on ignorait tout de son étiologie comme de son épidémiologie.

Les mérions sont les seuls rongeurs impliqués dans cette pérennité en raison de l'absence totale, dans ce foyer, de rats commensaux susceptibles de convoyer l'infection à l'homme suivant le processus classique qui régit la genèse de l'endémo-épidémie. De ce chef, le Kurdistan iranien offrait un champ de recherches idéal pour circonscrire le problème du maintien du virus pesteux dans la nature dans l'intervalle des épizooties ; ce champ, d'après ce que nous venons d'entendre, a été magnifiquement exploité. Est-ce à dire qu'il ne subsiste rien de la doctrine première de BALTAZARD et qu'il faille attribuer uniquement à la peste tellurique ce retour de l'enzootie et, conséquemment de l'épizootie, dans ces microfoyers où la peste resurgit régulièrement au sein de cette aire plus vaste qu'est le mésofoyer (selon la terminologie russe acceptée par BALTAZARD) ? Personnellement, je ne le pense pas. Ce microclimat si bien étudié dans les galeries des terriers de mérions sensibles ou résistants, est parfaitement compatible avec une survie prolongée du bacille de Yersin ; il ne l'est pas moins pour celle des puces qui abondent dans la profondeur des terriers et dont de nombreuses espèces ont été identifiées par les minutieuses recherches de J. M. KLEIN. Sans vouloir réduire la portée de la peste tellurique, il n'est pas impossible que la prospection des terriers profonds et constamment habités de *Meriones persicus* qui n'ont pas encore été explorés par KARIMI et MOLLARET révèlent un temps de survie plus étendu chez certaines espèces pestigènes entretenant leur « blocage proventriculaire partiel » grâce à leurs repas de sang sur l'hôte résistant de ces terriers, selon le processus même jadis soutenu par G. BLANC et M. BALTAZARD. En tout état de cause, le fait essentiel et nouveau rapporté par nos collègues doit inciter les savants russes et américains dont les investigations s'effectuent dans les foyers permanents de peste « sauvage » à orienter leurs recherches dans la voie ouverte par l'équipe de l'Institut Pasteur de l'Iran. Je pense notamment à KARTMAN et ses collaborateurs qui ont depuis des années entrepris et poursuivi en

©Soc.pathol.
exo

Californie l'étude épidémiologique d'un foyer circonscrit qui semble bien imputable à des rongeurs de steppes dont certaines espèces comme *Citellus beecheyi*, fouisseurs comme l'indique leur appellation commune de ground squirrel, pourraient se comporter comme les mérions.

Il va sans dire que la notion de peste tellurique, soupçonnée bien avant la découverte de YERSIN mais restée à l'état d'hypothèse gratuite, devenue une réalité, au moins en Iran, laisse intactes les bases fondamentales de l'épidémiologie et de la prophylaxie de la peste humaine dont le rat et ses puces sont les facteurs déterminants et suffisants. Il n'existe pas, et M. BALTAZARD en est convaincu, la moindre analogie entre le foyer pesteux de l'Iran et celui, par exemple, de Madagascar qui, pour lui ne rentre pas dans le cadre des foyers « invétérés » parce qu'il n'y a pas été découvert de rongeurs « résistants ». Je souligne néanmoins que depuis 42 ans, la peste est enracinée dans la zone des Plateaux de la grande Ile et que, jusqu'à présent, nous n'avons pu imputer cette situation qu'à l'infection du rat et de sa puce, *Xenopsylla cheopis*, celle-ci étant responsable de la transmission à distance de l'infection murine et humaine qui ne s'arrête que là où les conditions climatiques s'opposent au maintien de sa vitalité à *l'état libre*. Pourtant, et je l'ai rappelé jadis devant notre Société, j'ai été à même de constater une résurgence de peste murine, révélée à l'occasion d'un ou plusieurs cas de peste bubonique, dans un secteur très limité, à trois reprises, en 1927, 1932, 1934 ; même observation dans une autre propriété, en 1925 et 1939. A la vérité, sous l'angle écologique, il ne semble y avoir aucune analogie entre les mœurs du mérion et celles du rat dit domestique ou commensal *Rattus rattus*. En période d'épizootie ou de simple enzootie, les rats pesteux meurent au dehors de leurs repaires et je ne pense pas qu'on ait jamais mis à jour, en ce qui les concerne, des hypogées semblables à ceux découverts par KARIMI en Iran ; par contre, leurs puces pourraient y demeurer et infecter la terre. C'est une hypothèse à laquelle on doit maintenant s'arrêter.

L'époque est particulièrement favorable à la recherche de la peste tellurique, au terme de la pandémie moderne qui prend fin, en mettant à profit le répit que nous concède la nature mais qui ne doit pas nous faire oublier qu'il existe de par le monde de vastes foyers de peste dite « sauvage », ce qui n'implique pas pour autant que le *rat* ne puisse comme c'est le cas à Madagascar, y participer puisqu'il vit également en brousse et en forêt. Jamais une exploration systématique des terriers de ce rongeur n'a été effectuée dans la campagne malgache ; peut-être réserverait-elle des surprises.

Enfin, je ne puis manquer, en conclusion de ce commentaire, d'évoquer le grand nom de P.-L. SIMOND ; la découverte de la peste tel-

©Soc.pathol.
exo

lurique m'apparaît comme un singulier prolongement de celle qui a immortalisé son nom. Il en avait, seul en son temps, saisi la portée dans la transmission de la peste, mais n'avait pu prévoir le rôle que la puce serait appelée à jouer dans la conservation naturelle du virus. Comme je le disais plus haut, je suis persuadé, comme le sont aussi M. BALTAZARD et H. MOLLARET, que ce sont les déjections des puces qui maintiennent l'infection dans le sol de façon durable. BLANC et BALTAZARD n'avaient-ils pas prouvé jadis que ces déjections restaient virulentes pendant de longs mois en tube scellé gardé à la température du laboratoire ? Sans discuter ici l'éventualité d'une forme de résistance qui différerait de l'aspect habituel sous lequel nous connaissons *Pasteurella pestis*, il ne s'agit plus seulement dans la peste tellurique de tenir compte des puces pestigènes, mais de toutes les espèces hébergées par les rongeurs infectés, car toutes sont pestifères après l'ingestion de sang au stade septicémique et leurs déjections ne sont pas moins infectantes que celles des premières ; on pourrait au surplus avancer que tous les arthropodes infestant les rongeurs interviennent dans le processus. L'une des dernières expériences ayant trait à un mérion qui n'a pu s'infecter qu'au contact de quelques poils souillés de crottes de puces pesteuses est à ce point de vue des plus suggestive.

Peste tellurique, peste de fouissement, les deux termes ont désormais droit de cité en loïmologie. L'avenir dira si ces notions nouvelles qui lèvent un voile sur une des inconnues qui demeuraient dans l'épidémiologie du foyer pesteux iranien éclaireront celle des autres foyers permanents, ou supposés tels, présentement répartis dans le monde.

ÉCOLOGIE DES MÉRIONS DU KURDISTAN

Note rectificative.

Par YVES J. GOLVAN et JEAN A. RIOUX

Nous considérons comme un devoir de faire paraître dans ce numéro la déclaration suivante : « Dans le cadre de la longue suite des remarquables travaux épidémiologiques de l'Institut Pasteur de l'Iran, le Docteur M. BALTAZARD nous confiait en 1960 l'étude de l'écologie des mérions « réservoirs » de la peste au Kurdistan, en liaison avec les membres iraniens de cet Institut. »

Notre Maître considérait que, pour que cette étude fut complète, elle devait porter sur une période interépizootique entière, d'une épizootie à la suivante. Pressés par la brièveté du temps que nous

©Soc.pathol.
exo

croyions suffisant de consacrer à ce travail, nous n'avons, en fait, observé que la flambée épizootique, puis la phase initiale inter-épizootique caractérisée par un dépeuplement profond du territoire.

N'étant spécialistes de la peste ni de vocation, ni de formation, ni d'orientation, nous devons souligner ici que nous n'eussions dû donner qu'un caractère d'hypothèses de travail provisoires aux conclusions que nous avons cru devoir tirer de nos observations et des faits déjà mis en lumière par le patient travail des équipes de l'Institut Pasteur de l'Iran. Il est évident que ces conclusions se trouvent corrigées ou infirmées par la suite du travail et les découvertes publiées ici même par les chercheurs de Téhéran, aussi bien en ce qui concerne l'écologie des mérions que ses rapports avec la peste, voire l'action de l'infection comme facteur de régulation des populations de rongeurs.

Nous savons aujourd'hui que notre maître Baltazard avait raison de considérer la parution de notre « Rapport préliminaire » (1) comme prématurée puisque sa publication hâtive nous exclut de l'admirable travail d'équipe présenté à cette séance. Du fait de cette publication séparée, nous n'avons pu associer les noms de nos camarades iraniens aux nôtres et nous tenons à nous en excuser tout particulièrement auprès des Docteurs M. Chamsa, M. Eftekhari, Y. Karimi et B. Seydian, sans l'aide fraternelle et le patient travail desquels notre recherche eût été impossible. Il nous faut rappeler ici que la partie épidémiologique est leur œuvre. Qu'ils veuillent bien tous trouver ici l'assurance de la reconnaissance que nous gardons personnellement à chacun d'eux, de l'admiration que nous éprouvons pour leur patient et difficile travail et pour l'esprit de coopération fraternelle dont ils ont toujours su faire preuve à notre égard.

Nous sommes profondément reconnaissants à notre maître M. Baltazard d'avoir bien voulu autoriser la parution de cette mise au point dans le numéro même consacré aux recherches de l'Institut Pasteur de l'Iran.

(1) *Ann. Parasitol. Hum. Compar.* 1961, **36**, 449. Ces réflexions s'appliquent également à la seconde version de ce Rapport publiée dans « *La Terre et la Vie* » 1963, (1), 3.

©Soc.pathol.
exo

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

A

PAGES

Abbas (M.). Voir Mooser (H.) 586

Abbassian-Lintzen (R.). *Tabanidae (Diptera)* of Iran. XI. On the horsefly fauna of Khuzistan (Southwest Iran). 77

Aldighieri (J.), Aldighieri (R.), Fondarai (J.) et Sautet (J.). Interprétation mathématique simple de la sensibilité d'*Aedes aegypti* aux insecticides à base de D. D. T.. 239

Aldighieri (R.). Voir Aldighieri (J.). 239

André (L.). Voir Charmot (G.). 133

Angate (Y.), Ouedraogo (H.), Diarra (S.) et Camain (R.). Sur un cas de Phycomycose en Côte-d'Ivoire 112

Arquié (E.). Voir Le Gac (P.) 296, 752, 872, 875

Arquié (E.). Discussion 758

Azevedo (J. Fraga de) et Medeiros (L. de). L'action molluscicide d'une plante de l'Angola, la *Securidaca longipedunculata* Fresen, 1837. Note préliminaire 68

B

Bahmanyar (M.). Voir Baltazard (M.). 1102

— Voir Klein (J. M.). 533

Balozet (L.) et Mailloux (M.). Les germes du tube digestif de vipères lébétines et cérastes 371

Baltazard (M.). Etude de l'épidémiologie de la peste dans le Kurdistan iranien. Introduction 1101

Baltazard (M.), Bahmanyar (M.), Seydian (B.) et Pournaki (R.). Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. I. Limitation du processus épizootique 1102

Baltazard (M.), Chamsa (M.), Mostachfi (P.) et Pournaki (R.). Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. II. Permanence de l'infection. 1108

Baltazard (M.), Chamsa (M.) et Karimi (Y.). Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. III. Essai d'étude suivie d'un microfoyer 1119

Baltazard (M.), Eftekhari (M.), Chamsa (M.), Karimi (Y.) et Mostachfi (P.). Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. IV. Nature de la résistance 1194

©Soc.pathol.
exo

PAGES

BALTAZARD (M.). Étude systématique d'un « mésofoyer » de peste sauvage au Kurdistan iranien. I. Introduction. 1129

BALTAZARD (M.), CHAMSA (M.) et KARIMI (Y.). Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. II. Fin d'une période épizootique. 1141

BALTAZARD (M.) et KARIMI (Y.). Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. IV. Début d'une nouvelle période épizootique 1161

BALTAZARD (M.), KARIMI (Y.), EFTEKHARI (M.), CHAMSA (M.) et MOLLARET (H. H.). La conservation interépizootique de la peste en foyer invertébré. Hypothèses de travail. 1230

BALTAZARD (M.). Voir KARIMI (Y.). 1154

— Voir MOLLARET (H. H.) 1186

BARD (J.) et MVOGO (L.). Note d'information sur l'*Astatoreochromis alluaudi*, poisson molluscophage utilisable dans la prophylaxie de la bilharziose 119

BASSET (A.), BOIRON (H.), BRÈS (P.), CASTETS (M.), BASSET (M.) et MOYEN (E. N.). A propos du foyer sénégalais de syphilis endémique 173

BASSET (A.), CAMAIN (R.) et LARIVIÈRE (M.). Trois cas sénégalais de phycomycose 108

BASSET (M.). Voir BASSET (A.) 173

BECQUET (R.). Voir PIRAME (Y.). 469

BÉNEX (J.) et DESCHIENS (R.). Incidence des facteurs externes sur la longévité et la vitalité des miracidiums de *Schistosoma mansoni* 987

BENTZ (M.) et DIALLO (I.). Technique simplifiée pour la recherche systématique d'une bêta-2-macroglobulinémie pathologique en milieu tropical 434

BENTZ (M.) et MACARIO (CH.). Le traitement systématique des individus porteurs d'hyper-bêta-2-macroglobulinémies (A. I. E. qualitatives) en zone d'endémie trypanique 416

BENTZ (M.) et MATTERN (P.). Estimation rapide d'une bêta-2-macroglobulinémie sur diagramme immuno-électrophorétique. . 862

BENTZ (M.). Voir MACARIO (CH.). 422

BERENI (J.). Voir BERNARD (J. G.) 620

BERNARD (J. G.), BERENI (J.) et HAINAUT (J.). Aspect actuel des rickettsioses en Algérie. 620

BERNARD (J. G.). Rapport sur les complications vasculaires des rickettsioses chez l'adulte jeune. 758

— Discussion 619, 792

BERROCHE (L.). Réactions de microagglutination des rickettsies et réactions de déviation du complément virales. Résultats sur 1.500 malades 672

BERT (J.). Voir COLLOMB (H.) 971

BEYTOUT (D.). Les épisodes exanthématiques survenant chez les lépreux en traitement 137

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Bilski-Pasquier (G.). Voir Marchal (G.) 126
Blanc (G.). Séance spéciale consacrée à la mémoire de —. 1101
Blanc (F). Discussion 751
Boiron (H.). Voir Basset (A.). 173
Brès (P.), Lacan (A.), Diop (I.), Michel (R.), Peretti (P.) et Vidal (Cl.), Carronnier (B.), Hery (G.) et Lima (A.). Les arbovirus au Sénégal 384
Brès (P.). Voir Basset (A.). 173
Brottes (H.). Voir Gamet (A.) 117, 285, 292
Brumpt (L.). Discussion 128, 224, 618, 638, 669
Brumpt (L.). Voir Gentilini (M.) 207
Brygoo (E. R.). Discussion 407

C

Camain (R.). Voir Basset (A.). 105
Cao-Xuan-Son. Voir Tran-Van-Bang 346
Capponi (M.) et Keidar (I.). Culture de *Rickettsia burneti* sur cellules KB et conservation du pouvoir pathogène 8
Capponi (M.). Discussion 300, 597, 669, 852
— Voir Giroud (P.) 55, 629, 793
Carronier (B.). Voir Brès (P.) 384
Castets (M.). Voir Basset (A.) 173
Cavier (R.). Recherche sur les propriétés anthelminthiques de l'hydroxy-1-phénothiazine et des associations phénothiazine + hydrate de pipérazine 1049
Challier (A.). Sensibilité de *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank, 1949 au DDT et à la dieldrine, déterminée au moyen de la trousse standard O. M. S. pour moustiques adultes. . . 519
Chamsa (M.). Voir Baltazard (M.) 1108, 1119, 1141, 1194, 1230
— Voir Karimi (Y.) 1154
— Voir Klein (J. M.) 533
Charmot (G.), Rigaud (J. L.), André (L.) et Fouchet (M.). Considérations sur l'étiologie des splénomégalies tropicales. . . 133
— Discussion. 787
Chastel (Cl.). Infections humaines au Cambodge par le virus Chikungunya ou un agent étroitement apparenté. I. Clinique. Isolement et identification des virus. Sérologie 892
— Infections humaines au Cambodge par le virus Chikungunya ou un agent étroitement apparenté. II. Anatomie pathologique expérimentale 915
Chauvet (G.). Voir Hamon (J.). 933
Ciaccio (G.). Formation des agglutinines antirickettsiennes et chimiothérapie 825
— Discussion 829
Colas-Belcour (J.). Voir Giroud (P.). 629
Collomb (H.), Bert (J.), Mattern (P.), Hocquet (P.), Martin (J.) et Lobez (D.). Étude clinique, biologique, électro-encéphalo-

©Soc.pathol.
exo

PAGES

graphique de la trypanosomiase expérimentale chez *Erythrocebus patas* 971
CORCOS (A.). Abcès tuberculeux du foie. 878

D

DAMAS (A. F.). Voir SUREAU (P.) 403
DEDUIT (Y.). Rickettsiose expérimentale humaine à *Rickettsia quintana* avec manifestations oculaires. 13
DESCHIENS (R.) et FLOCH (H.). Données complémentaires sur l'action molluscicide rémanente des sels de triphényl-étain. . . . 22
DESCHIENS (R.), FLOCH (H.) et LE CORROLLER (Y.). Actions molluscicide et piscicide du sel cuprosulfitique de Chevreul en prophylaxie des bilharzioses 438
DESCHIENS (R.). Discussion. 126, 932
— Voir BÉNEX (J.) 987
— Voir FLOCH (H.) 182
DESTOMBES (P.). Voir ORIO (J.). 161
— Voir PERPEZAT (A.) 375
DIALLO (I.). Voir BENTZ (M.) 434
DIARRA (S.). Voir ANGATE (Y.). 112
DIDIER (A.). Voir LE GAC (P.). 296
DIOL (I.). Voir BRÈS (P.) 384
DOBY (J. M.), RAULT (B.) et SAGUEZ (F.). Traitement de l'ankylostomose par cure urique d'hydroxynaphtoate de béphénium. . . 217
DODIN (A.) et RAKOTOMALALA (J. P.). Méthode nouvelle de concentration des hémoparasites extracellulaires. 25
DOLLFUS (R. PH.). Un trématode peu connu parasite du cæcum de primate catarrhinien cynomorphe du Vietnam 442
DOMART (A.). Voir GENTILINI (M.). 207
DO-VAN-QUY, NGUYEN-VAN-AI et VANDEKERKOVE (M.). Aperçu sur le comportement trophique des Anophèles au Sud-Viet-Nam. 305
DRAGONAS (P. N.). Rickettsioses et néo-rickettsioses en Grèce. Sur la présence de la Fièvre Q et l'avortement à virus en Grèce. 17
DROUHET (E.). Discussion. 35
DUMAS (N.). Voir GIROUD (P.) 629, 793
DUONG-HONG-MO. Voir LE-VAN-HOA. 121
DUONG-VAN-AI. Voir TISSIÉ (M.) 856
DURET (J.). Voir PAUTRIZEL (R.) 992
DURETTE (M. Cl.). Remarques sur les anomalies du genre *Lagochilascaris* . 129
DYEMKOUMA (A.). Voir HAMON (J.). 309

E

EFTEKHARI (M.). Voir BALTAZARD (M.) 1194, 1230
— Voir MOLLARET (H. H.) 1186

©Soc.pathol.
exo

PAGES

F

Felix. Discussion 787
Floch (H.), Deschiens (R.) et Le Corroller (Y.). Sur les propriétés molluscocides du sel cuprosulfitique de Chevreul en prophylaxie des bilharzioses. 182
Floch (H.). Voir Deschiens (R.). 22, 438
Foliguet (J. M.). Méthodes et techniques 660
Foliguet (J. M.). Discussion 589, 642, 669
Fondarai (J.). Voir Aldighieri (J.) 239
Fouchet (M.). Voir Charmot (G.). 133
Fournier (J.). Discussion 861
Fribourg-Blanc (A.), Niel (G.) et Mollaret (H. H.). Notes sur quelques aspects immunologiques du cynocéphale africain. 1° Parenté antigénique de ses gamma-globulines avec les gamma-globulines humaines. 2° Foyer endémique guinéen de tréponématose 474
Fromentin (H.). Voir Mattern (P.) 301
Fuller (H. S.). Données récentes sur l'écologie de la fièvre américaine par piqûres de tiques 568
— Discussion 606, 669, 751, 825

G

Gamet (A.). Processus pseudo-tumoral dû à un phycomycète *Basidiobolus ranarum* 285
Gamet (A.) et Brottes (H.). Les chromoblastomycoses au Cameroun . 117
Gamet (A.) et Brottes (H.). Étude d'un test d'innocuité pour le vaccin antirabique phéniqué Fermi. 292
Garcin (D.). Voir Montestruc (E.) 288
— Voir Montestruc (E.) 314
Gaudy (M.). Voir Le Gac (P.). 296
Gentilini (M.), Domart (A.), Brumpt (L.), Hazard (J.) et Le Quintrec (Y.). Filariose à *Loa loa* et protéinurie. 207
Gentilini (M.). Voir Marchal (G.) 126
Gévaudan. Discussion. 618
Girard (G.). Discussion. 1242
— Voir Pick (F.). 356
Giroud (P.) et Capponi (M.). Recherche du pouvoir protecteur sur souris d'un dérivé du *Bacillus colistinus* et de la pénimépicycline sur l'infection locale pulmonaire à *R. prowazeki* et l'infection générale à *R. tsutsugamushi*. 55
Giroud (P.). A propos du procès-verbal 855
Giroud (P.) et Marinesco (G.). Action de la cortisone et de l'hypophysectomie sur des lésions provoquées chez les cobayes inoculés avec *Rickettsia conori* par voie intradermique. 105
Giroud (P.). Réunions d'information sur les rickettsioses et leurs complications vasculaires. 565

©Soc.pathol.
exo

PAGES

GIROUD (P.), CAPPONI (M.) et DUMAS (N.). De la maladie inapparente ou latente aux maladies atypiques et aux maladies classiques. 793

GIROUD (P.). Remarques sur l'étiologie rickettsienne de la sclérose en plaques 803

GIROUD (P.), CAPPONI (M.), DUMAS (N.) et COLAS-BELCOUR (J.). De la fièvre boutonneuse méditerranéenne au groupe boutonneux pourpré 629

GIROUD (P.). Discussion 16, 21, 571, 589, 597, 606, 618, 638, 642, 653, 669, 689, 751, 786, 821, 825

GOLVAN (Y. J.) et RIOUX (J. A.). Écologie des mérions du Kurdistan. Note rectificative 1245

GRENIER (P.) et GRJEBINE (A.). Une simulie nouvelle de Madagascar. 1055

GRIST (N. R.). Complications cardio-vasculaires dues à la fièvre Q et autres rickettsioses. 684

GRJEBINE (A.). Voir GRENIER (P.). 1055

GUTFREUND (R. J.). Discussion 597, 655

H

HAINAUT (J.). Voir BERNARD (J. G.) 620

HAMON (J.), DYEMKOUMA (A.) et OUÉDRAOGO (C. S.). Présence en Afrique occidentale d'*Anopheles argenteolobatus* et d'*A. salbaï* et nouvelles localités pour *A. dthali* et *A. rufipes* var. *brucechwatti* 309

HAMON (J.), MOUCHET (J.), CHAUVET (G.) et LUMARET (R.). Bilan de 14 années de lutte contre le paludisme dans les pays francophones d'Afrique tropicale et à Madagascar. Considérations sur la persistance de la transmission et perspectives d'avenir. 933

HARANT (H.). Présentation d'ouvrages 283

HAZARD (J.). Voir GENTILINI (M.). 207

HERY (G.). Voir BRÈS (P.). 384

HOCQUET (P.). Voir COLLOMB (H.). 971

HO-THI-SANG et PETITHORY (J.). Techniques de concentration des microfilaires sanguicoles 197

I

IMAM (Z. E.) IMAM. Voir MOOSER (H.). 586

J

JEAN-BAPTISTE (V.). Voir RAVISSE (P.). 886

JADIN (J.). Les rickettsioses en Afrique Centrale. 571

JANSSENS (P. G.). Discussion 589, 655

©Soc.pathol.
exo

PAGES

K

KARINI (Y.). Conservation naturelle de la peste dans le sol 1183
KARIMI (Y.), BALTAZARD (M.) et CHAMSA (M.). Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. III. La période interépizootique 1119, 1141, 1161
KARIMI (Y.). Voir BALTAZARD (M.) 1194, 1230
— Voir MOLLARET (H. H.) 1186
KEIDAR (I.). Voir CAPPONI (M.) 8
KLEIN (J. M.), MOFIDI (Ch.), CHAMSA (M.), KARIMI (Y.), BAHMANYAR (M.) et SEYDIAN (B.). Les puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran. 533
KARIMI (Y.). Voir KLEIN (J. M.). 533
KLEIN (J. M.). Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (2e communication). 251
KLEIN (J. M.). Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (3e communication). 262
— Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (4e communication). 550
KLEIN (J. M.). Données faunistiques et écologiques sur les puces des mérions d'un foyer naturel de peste au Kurdistan iranien. 1202

L

LACAN (A.). Voir BRÈS (P.). 384
LACROIX (A. C.) et MONIER (J. CL.). Les épreuves de charges en acides aminés chez les Musulmans présentant le phénomène du myo-œdème, expression d'un état de malnutrition. 1088
LACROIX (A. C.) et MONIER (J. CL.). Structure électrophorétique du sérum des Musulmans d'Algérie présentant un myo-œdème. 507
LALOUEL (J.) et SEGONNE (J.). Staphylococcies après luettectomie. 364
LAMY (L.). Observation et documents photographiques concernant un *Geophilus* expulsé des fosses nasales. 866
— Observation et documents photographiques concernant une radula de mollusque rejetée des voies digestives. . . . 869
LANGUILLON (J.) et PÉRIER (H.). La lépromino-réaction des sujets contacts en Afrique Occidentale. 337
LAPIERRE (J.). Traitement du taeniasis à *T. saginata* par le N-(2′-chloro-4′-nitrophényl)-chloro-salicylamide 461
LARIVIÈRE (M.). Voir BASSET (A.). 105
LE CORROLLER (Y.). Voir DESCHIENS (R.) 438
— Voir FLOCH (H.) 182
LE GAC (P.) et ARQUIÉ (E.). A propos des réactions de micro-agglutination négatives vis-à-vis des rickettsies et des néo-rickettsies dans la sclérose en plaques 925
LE GAC (P.) et ARQUIÉ (E.). *Rickettsia orientalis*, sclérose en plaques et sclérose latérale amyotrophique 872
— Rôle possible de *Rickettsia orientalis* dans l'étiologie du « Kuru » de Nouvelle-Guinée et de l'île de Guam. 875

©Soc.pathol.
exo

PAGES

LE GAC (P.), ARQUIÉ (E.), DIDIER (A.) et GAUDY (M.). L'étiologie rickettsienne et néo-rickettsienne de la sclérose en plaques confère au diagnostic précoce de cette affection une importance primordiale 296
LE GAC (P.) et ARQUIÉ (E.). Rickettsioses et sclérose en plaques. . . 752
LE-HUU-LAM. Voir VANDEKERKOVE (M.). 880
LE QUINTREC (Y.). Voir GENTILINI (M.) 207
LEVADITI (J.). Discussion 300
LE-VAN-HOA, DUONG-HONG-MO et NGUYEN-LUU-VIEN. Premier cas de capillariose cutanée humaine 121
LIMA (A.). Voir BRÈS (P.) 384
LOBEZ (D.). Voir COLLOMB (H.) 971
LUCASSE (Chr.). First isolation of West Nile virus in Central Africa . 156
LUMARET (R.). Voir HAMON (J.). 933

M

MACARIO (Ch.). Voir BENTZ (M.) 416
MACARIO (Ch.) et BENTZ (M.). Données épidémiologiques nouvelles sur la trypanosomiase humaine africaine à *T. gambiense*. . . 422
MACOTELA-RUIZ (E.) et MARIAT (F.). Sur la production de mycétomes expérimentaux par *Nocardia brasiliensis* et *Nocardia asteroides*. 46
MAGDI ABBAS. Voir MOOSER (H.). 586
MAILLOUX (M.). Voir BALOZET (L.) 371
— Enquête microbiologique sur les rats d'Alger. III. Présence de *Rickettsia burneti* 149
MARCHAL (G.), BILSKI-PASQUIER (G.), PERLES (S.) et GENTILINI (M.). Note préliminaire sur la technique de leuco-concentration appliquée à la recherche de la microfilarémie. 126
MARIAT (F.). Sur la distribution géographique et la répartition des agents de mycétomes 35
— Voir MACOTELA RUIZ (E.) 46
— Voir ORIO (J.). 161
— Voir PERPEZAT (A.) 375
MARINESCO (G.). Voir GIROUD (P.) 105
MARTIN (R.). Premier cas de *R. tsutsugamushi* soigné à Paris. Isolement de la souche. 639
— Discussion 642
MARTIN (J.) Voir COLLOMB (H.) 971
MASBERNARD (A.). Les localisations neurologiques des rickettsioses. 714
— Discussion 751, 758
MATTERN (P.). Voir COLLOMB (H.). 971
— Voir BENTZ (M.) 862
MATTERN (P.), FROMENTIN (H.) et PILO-MORON (E.). Comportement de la β_2-macroglobuline sérique chez le singe expérimentalement infecté par un trypanosome SP, souche Féo. 301
MEDEIROS (L. DE). Voir AZEVEDO (J. FRAGA DE) 68

©Soc.pathol.
exo

PAGES

MELNOTTE (P.). Le laboratoire de rickettsioses (considérations générales). 655
— Discussion 618, 642, 792
MESGHALI (A.). *Heleidae (Diptera)* of Iran. I. Some records of midges of the genus *Culicoïdes* 1063
— *Phlebotominae (Diptera)* of Iran. II. Studies on sandflies in the province of Fars (South Iran) 1070
MICHEL (R.). Voir BRÈS (P.) 384
MOFIDI (Ch.). Voir KLEIN (J. M.). 533
MOLLARET (H. H.). Conservation expérimentale de la peste dans le sol. 1168
MOLLARET (H. H.). Voir BALTAZARD (M.). 1230
— Voir FRIBOURG-BLANC (A.) 474
MOLLARET (H.), KARIMI (Y.), EFTEKHARI (M.) et BALTAZARD (M.). La peste de fouissement. 1186
MONIER (J. Cl.). Voir LACROIX (A. C.) 507
— Voir LACROIX (A. C.). 1088
MONTEL (M. L. R.). Discussion. . . . 35, 291, 299, 345, 861, 932
MONTESTRUC (E.) et GARCIN (D.). Un exemple de diffusion bacillaire lépreuse en milieu scolaire. 288
— Cas d'infection lépreuse observés pendant la période 1954-1962 parmi les enfants contacts de lépreux vaccinés au B. C. G. à la Martinique 314
MOOSER (H.). Discussion 589, 597, 617, 638, 653, 670, 791
MOOSER (H.), IMAN (Z. E.) IMAN, MAGDI ABBAS, MORCOS (E. G.) et ABBAS (M.). Une enquête sérologique sur le typhus en Égypte 586
MORCOS (E. G.). Voir MOOSER (H.) 583
MOSTACHFI (P.). Voir BALTAZARD (M.) 1108, 1194
MOUCHET (J.). Voir HAMON (J.) 933
MOULINS (C.). Voir SILVERIE (Ch. R.). 29
MOYEN (E. N.). Voir BASSET (A.). 173
MVOGO (L.). Voir BARD (J.) 119

N

NICOLAU (S.). L'étiologie rickettsienne ou para-rickettsienne dans les affections cardio-vasculaires. 690
— Discussion 589, 792
NICOLI (R. M.). Le genre *Leishmania* R. Ross, 1903. 408
— Hémogrégarines, pseudogrégarines et protozoaires *incertae sedis* humains à propos d'un cas inédit. 59
NGUYEN-LUU-VIEN et TRUONG-MINH-KY. Nouveau cas de rhinosporidiose chez un Vietnamien. 115
NGUYEN-LUU-VIEN. Voir LE-VAN-HOA 121
NIEL (G.). Voir FRIBOURG-BLANC (A.) 474
NGUYEN-VAN-AI. Voir DO-VAN-QUY 305
NOSNY (Y.). La bibliographie génito-urinaire. 999

©Soc.pathol.
exo

PAGES

O

OUEDRAOGO (H.). Voir ANGATE (Y.). 112
OUÉDRAOGO (C. S.). Voir HAMON (J.). 309
ORIO (J.), DESTOMBES (P.), MARIAT (F.) et SEGRETAIN (G.). Les mycétomes en Côte Française des Somalis. Revue de 50 cas observés entre 1954 et 1962. 161

P

PANTHIER (R). Discussion 751, 825
PARENT (M.). Quelques considérations sur la biologie des mollusques de Jadotville (Katanga) 189
PAUTRIZEL (R.), TRIBOULEY (J.) et DURET (J.). L'activité transaminasique du sérum chez des sujets bilharziens avant et après traitement par le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique. 992
PENSO (G.). Épidémiologie de la Fièvre Q en Italie. 607
— Discussion 617, 787
PERETTI (P.). Voir BRÈS (P.) 384
PEREZ GALLARDO (F.). Study of the E strain isolated in Madrid in 1941. Its antigenic properties, its avirulence 805
PÉRIER (H.). Voir LANGUILLON (J.) 337
PERLES (S.). Voir MARCHAL (G.) 126
PERPEZAT (A.), MARIAT (F.), DESTOMBES (P.) et THOMÉ (M.). Importance du farcin chez le zébu du Tchad 375
PETITHORY (J.). Voir HO-THI-SANG. 197
PICK (F.) et GIRARD (G.). Sur le problème de l'intervention éventuelle des réduvidés hématophages dans la transmission de *Pasteurella pestis* 356
PILO-MORON (E.). Voir MATTERN (P.). 301
PINEAU (A.). Premier cas en Guadeloupe d'anémie hémolytique génotypique avec drépanocytose et hémoglobinose D. Histoire d'un diagnostic. 485
PINTO (M. R.). Le diagnostic de laboratoire de la Fièvre Q et le problème de la variation antigénique de *C. burneti* 643
— Discussion. 618, 653, 655, 791
PIRAME (Y.) et BECQUET (R.). Dracunculose et tétanos. A propos de 15 observations. 469
POISSON (H.). Nécrologie 281
POURNAKI (R.). Voir BALTAZARD (M.). 1102, 1108

Q

QUENTIN (J. CL.). Description de *Cotugnia daynesi* n. sp., cestode parasite de la poule domestique à Madagascar. 243

R

RAKOTOMALALA (J. P.). Voir DODIN (A.). 25
RAULT (B.). Voir DOBY (J. M.). 217

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Ravisse (P.). Contribution à l'étude des entérobactéries de Guyane Française 886
— Voir Saccharin (H.). 225
— Voir Silverie (Ch. R.) 29
— Voir Vilar (J. P.). 1083
Renoux (G.). Rappel de l'action de la chimiothérapie dans les rickettsioses. 830
— Discussion 668, 790, 852
Ricosse (J. H.). Voir Vandekerkove (M.) 880
Rigaud (J. L.). Voir Charmot (G.) 133
Rioux (J. A.). Voir Golvan (T. J.) 1245
Roman (E.). Biologie des adultes d'*Anopheles maculipennis messeae* en Dombes 512
Rostant (M.). Essai de thérapeutique anti-hansénienne par l'acétylsulfaméthoxypiridazine 320
Roubaud (E.). Éloge nécrologique 99

S

Sacharin (H.), Vilar (J. P.), Ravisse (P.) et Silverie (C. R.). Résultats d'une enquête alimentaire dans une commune de la Guyane Française 225
Saccharin (H.). Voir Vilar (J. P.). 1083
Saguez (F.). Voir Doby (J. M.) 217
Sautet (J.). Voir Aldighieri (J.). 239
Schneider (J.). Traitement du taeniasis à *T. saginata* par le niclosamide : 5-chloro-N-(2-chloro-4-nitrophényl) salicylamide. 451
Schneider (J.). Discussion. 336, 589, 642, 749, 787, 829
Segonne (J.). Voir Lalouel (J.) 364
Segrétain (G.). Voir Orio (J.) 161
Seydian (B.). Voir Baltazard (M.) 1102
Seydian (B.). Voir Klein (J. M.). 533
Silverie (Ch. R.), Ravisse (P.), Vilar (J. P.) et Moulins (C.). La blastomycose chéloïdienne ou Maladie de Jorge Lobo en Guyane Française 29
Silverie (C. R.). Voir Saccharin (H.). 225
Silverie (R.). Voir Vilar (J. P.). 1083
Société médicale d'Afrique noire de Langue française. . 274, 555
Société des Sciences médicales de Madagascar. . . . 561, 1097
Sureau (P.), Damas (A. F.) et Uilenberg (G.). Études sur la toxoplasmose à Madagascar 403

T

Thomé (M.). Voir Perpezat (A.) 375
Tissié (M.) et Duong-Van-Ai. Étude statistique sur la présence de végétations adénoïdes chez les enfants du Sud-Vietnam. . 856

©Soc.pathol.
exo

PAGES

TRAN-VAN-BANG et CAO-XUAN-SON. A la recherche des tests de la guérison de la lèpre. 346
TRIBOULEY (J.). Voir PAUTRIZEL (R.). 992
TRUONG-MINH-KY. Voir NGUYEN-LUU-VIEN. 115

U

UILENBERG (G.). Voir SUREAU (P.). 403

V

VIDAL (Cl.). Voir BRÈS (P.) 384
VILAR (J. P.). Voir SACCHARIN (H.). 225
VILAR (J. P.), RAVISSE (P.), SILVERIE (R.) et SACCHARIN (H.). Note sur les hémoglobinoses en Guyane Française (avec une observation d'homozygotisme SS chez un adulte) 1083
VILAR (J. P.). Voir SILVERIE (Ch. R.). 29
VANDEKERKOVE (M.). Voir DO-VAN-QUY. 305
VANDEKERKOVE (M.), RICOSSE (J. H.) et LE-HUU-LAM. La sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles isolées à Saïgon. 880

W

WESTPHAL (A.). Présentation d'ouvrages. 283
WEYER (W.). Épidémiologie des rickettsioses et en particulier de la fièvre des tranchées. Données nouvelles. 590
WEYER (F.). Discussion. 586, 597
WOLFF (J. W.). Aperçu historique des recherches sur l'étiologie et l'épidémiologie du typhus des broussailles dans la population de plantation de Sumatra 598
— Discussion. 606
WORMS (R). Discussion 785

Z

ZDRODOWSKI (P.). Prophylaxie spécifique des rickettsioses. 822

©Soc.pathol.
exo

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE BULLETIN
DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE
PENDANT L'ANNÉE 1963

A

PAGES

Acétyl-sulfaméthoxypiridazine. Essai de thérapeutique antihansénienne par l'—— 280, 320
Aedes aegypti. Interprétation mathématique simple de la sensibilité d'—— aux insecticides à base de D. D. T.. . . . 97, 239
Afrique Centrale. Les rickettsioses en —— 571
— First isolation of West Nile Virus in Central Africa . . 98, 156
Afrique Occidentale. La lépromino-réaction des sujets contacts en —— 280, 337
— Présence en —— d'*Anopheles argenteolobatus* et d'*A. salbaii* et nouvelles localités pour *A. dthali* et *A. rufipes* var. *brucechwatti* 279, 309
Afrique tropicale. Bilan de 14 années de lutte contre le paludisme dans les pays francophones d'—— et à Madagascar. Considérations sur la persistance de la transmission et perspectives d'avenir 854, 933
Agglutinines. Formation des — antirickettsiennes et chimiothérapie. 825
Algérie. Aspect actuel des rickettsioses en — 620
— Structure électrophorétique du sérum des Musulmans d'— présentant un myo-œdème. 280, 507
— Enquête microbiologique sur les rats d'Alger. III. Présence de *Rickettsia burneti*. 97, 149
Allocution du Président 2
Amérique. Données récentes sur l'écologie de la fièvre américaine par piqûres de tique 568
Ankylostomose. Traitement de l'— par cure unique d'hydroxynaphtoate de béphénium. 98, 217
Anémie hémolytique génotypique. Premier cas en Guadeloupe d'——— avec drépanocytose et hémoglobinose D. Histoire d'un diagnostic 280, 485
Anophèles. Aperçu sur le comportement trophique des — du Sud-Vietnam 280, 305

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Anopheles argenteolobatus. Présence en Afrique Occidentale d'— — et d'— *salbaii* et nouvelles localités pour — *dthali* et — *rufipes* var. *brucechwatti*. 279, 309

Anopheles dthali. Présence en Afrique Occidentale d'— *argenteolobatus* et d'— *salbaii* et nouvelles localités pour — — et *A. rufipes* var. *brucechwatti*. 279, 309

Anopheles maculipennis messae. Biologie des adultes d'— — — en Dombes

— Biologie des adultes d'— — — en Dombes. . . . 281, 512

Anopheles rufipes var. *brucechwatti*. Présence en Afrique Occidentale d'— *argenteolobatus* et d'— *salbaii* et nouvelles localités pour — *dthali* et — — — — —. 279, 309

Anopheles salbaii. Présence en Afrique Occidentale d'— *argenteolobatus* et d'— *salbaii* et nouvelles localités pour — *dthali* et — *rufipes* var. *brucechwatti* 279, 309

Arbovirus. Les — au Sénégal. Enquête sérologique 279, 384

Astatoreochromis alluaudi. Note d'information sur l'— —, poisson molluscophage utilisable dans la prophylaxie de la bilharziose 98, 119

B

B. C. G. Cas d'infection lépreuse observés pendant la période 1954-1962 parmi les enfants contacts de lépreux vaccinés au — à la Martinique 280, 314

Bacillus colistinus. Recherche du pouvoir protecteur sur souris d'un dérivé du — — et de la pénimépicycline sur l'infection locale pulmonaire à *R. prowazeki* et l'infection générale à *R. tsutsugamushi*. 1, 55

Basidiobolus ranarum. Processus pseudo-tumoral dû à un phycomycète — —. 280, 285

β_2-macroglobuline. Le traitement systématique des individus porteurs d'hyper — macroglobulinémies en zone d'endémie trypanique 280, 416

— Comportement de la — — sérique chez le singe expérimentalement infecté par un trypanosome sp. souche Féo. 280, 301

— Technique simplifiée pour la recherche systématique d'une — macroglobulinémie pathologique en milieu tropical. 280, 434

— Estimation rapide d'une macroglobulinémie sur diagramme immuno-électrophorétique 853, 862

Bilharzioses. Sur les propriétés molluscicides du sel cuprosulfitique de Chevreul en prophylaxie des — 97, 182

— Actions molluscicide et piscicide du sel cuprosulfitique de Chevreul et de l'oxyde cuivreux en prophylaxie des —. 279, 438

— Note d'information sur l'*Astatoreochromis alluaudi*, poisson molluscophage utilisable dans la prophylaxie de la — 98, 119

Bilharziose génito-urinaire. La — —. Étude anatomo-pathologique. 854, 999

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Bilharziose intestinale. L'activité transaminasique du sérum chez des sujets bilharziens avant et après traitement par le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique . . . 854, 992

Bilharziose vésicale. Splénomégalies dans deux cas de — — : hémoglobinoses C homozygotes 98

Blastomycose. La — chéloïdienne ou maladie de Jorge Lobo en Guyane Française 1, 29

C

Cambdoge. Infections humaines au — par le virus Chikungunya ou un agent étroitement apparenté. I. Clinique. Isolements et identification des virus. Sérologie 853, 892

— Infections humaines au — par le virus Chikungunya ou un agent étroitement apparenté. II. Anatomie pathologique expérimentale 854, 915

Cameroun. La chromoblastomycose au —. 98, 117

Capillariose. Premier cas de — cutanée humaine. 98, 121

Cardio-vasculaires (Complications). — — — dues à la fièvre Q et autres rickettsioses 684

— L'étiologie rickettsienne ou pararickettsienne dans les affections — — 690

Cérastes. Les germes du tube digestif de vipères lébétines et —. 280, 371

Cestode. Description de *Cotugnia daynesi* n. sp., — parasite de la poule domestique à Madagascar. 98, 243

Chaetopsylla (C.) trichosa avicenni ssp. n. Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (2e communication). . . . 97, 251

Chevreul (Sel cuprosulfitique de). Actions molluscicide et piscicide du — — — et de l'oxyde cuivreux en prophylaxie des bilharzioses 279, 438

Chimiothérapie (Voir Acétyl-Sulfaméthoxypuridazine, etc.). Formation des agglutinines antirickettsiennes et — . . . 825

— Rappel de l'action de la — dans les rickettsioses . . . 830

Chromoblastomycose. Les — au Cameroun. 98, 117

Complément (Réaction de déviation du). Réactions de microagglutination des rickettsies et — — — virales. Résultats sur 1.500 malades 672

Concentration (Techniques de). — — des microfilaires sanguicoles. 98, 197

Cortisone. Action de la — et de l'hypophysectomie sur des lésions provoquées chez les cobayes inoculés avec *Rickettsia conori* par voie intradermique 97, 105

Côte-d'Ivoire. Sur un cas de phycomycose en —. 98, 112

Côte Française des Somalies. Les mycétomes en — —. Revue de 50 cas observés entre 1954 et 1962 . . . . . 98, 161

Cotugnia daynesi n. sp. Description de — —, cestode parasite de la poule domestique à Madagascar 98, 243

page 1334 sur 1353

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Coxiella burneti. Le diagnostic de laboratoire de la fièvre Q et le problème de la variation antigénique de —— 643

Ctenophalmus (Paractenophtalmus) dolichus kurdensis ssp. n. Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (2e communication) 97, 251

Culicoïdes. Heleidæ (Diptera) of Iran. I. Some records of midges of the genus — 853, 1063

Cuprosulfitique (Sel). Sur les propriétés molluscicides du —— de Chevreul en prophylaxie des bilharzioses. 97, 182

Cynocéphale. Sur quelques aspects immunologiques du — africain. 1° Parenté antigénique de ses gamma-globulines avec les gamma-globulines humaines. 2° Foyer endémique guinéen de tréponématose 279, 474

D

D. D. T. Sensibilité de *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank, 1948, au — et à la dieldrine déterminée au moyen de la trousse standard O. M. S. pour moustiques adultes. . . 279, 519

— Interprétation mathématique simple de la sensibilité d'*Aedes aegypti* aux insecticides à base de — 97, 239

Dieldrine. Sensibilité de *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank, 1948, au D. D. T. et à la — déterminée au moyen de la trousse standard O. M. S. pour moustiques adultes. . . 279, 519

Dimercaptosuccinate d'antimoine et de sodium. L'activité transaminasique du sérum chez des sujets bilharziens avant et après traitement par le ——— 854, 992

Dracunculose. — et tétanos. A propos de 15 observations . . 281, 469

Drépanocytose. Premier cas en Guadeloupe d'anémie hémolytique génotypique avec — et hémoglobinose D. Histoire d'un diagnostic 280, 485

E

Égypte. Une enquête sérologique sur le typhus en —. 586

Électrophorèse sérique. Structure électrophorétique du sérum des Musulmans d'Algérie présentant un myo-œdème. . 280, 507

Entérobactéries. Contribution à l'étude des — de Guyane française. 854, 886

Épidémiologie. Séance spéciale consacrée à l' — de la peste dans le Kurdistan iranien. 1101

— Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. Introduction 1129

— Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. I. Fin d'une période épizootique . . 1141

— Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. II. La période interépizootique. . . 1154

— Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. III. Début d'une nouvelle période épizootique 1161

©Soc.pathol.
exo

PAGES

— Conservation expérimentale de la peste dans le sol. . . . 1168
— La conservation interépizootique de la peste en foyer invétéré. Hypothèses de travail 1230
— Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. III. Essai d'étude suivie d'un microfoyer. . . 1119
Épizootie. Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. II. Fin d'une période épizootique . . . 1141
Erratum. 564
Erytrocebus patas. Étude clinique, biologique, électroencéphalographique de la trypanosomiase expérimentale chez — — . . 854, 971
Escherichia coli. La sensibilité aux antibiotiques des — — des gastro-entérites infantiles isolées à Saigon 854, 880
Espagne. Study of the E strain isolated in Madrid in 1941. Its antigenic properties, its avirulence 805

F

Farcin. Importance du — chez le zébu du Tchad 281, 375
Fièvre boutonneuse. De la — — méditerranéenne au groupe boutonneux pourpré. 620
— Rappel de l'action de la chimiothérapie dans les rickettsioses. 830
Fièvre des tranchées. Épidémiologie des rickettsioses et en particulier de la — —. Données nouvelles 590
Fièvre pourprée. De la fièvre boutonneuse méditerranéenne au groupe boutonneux pourpré 629
— Rappel de l'action de la chimiothérapie dans les rickettsioses. 830
Fièvre Q. Prophylaxie spécifique des rickettsioses. 822
— Le diagnostic de laboratoire de la — — et le problème de la variation antigénique de *C. burneti* 643
— Épidémiologie de la — — en Italie 607
— Complications cardio-vasculaires dues à la — — et autres rickettsioses 684
— Les rickettsioses en Afrique Centrale 571
— Rickettsioses et néo-rickettsioses en Grèce. Sur la présence de la — — et l'avortement à virus en Grèce. . . . 2, 17
Filariose. — à *Loa loa* et protéinurie 98, 207
Foie (Abcès du). — tuberculeux 853, 878
Fouissement (Rôle du — dans la transmission de la peste). La peste de — 1186
France. Premier cas de *R. tsutsugamushi* soigné à Paris. Isolement de la souche 639

G

Gamma-globulines. Sur quelques aspects immunologiques du cynocéphale africain. 1° Parenté antigénique de ses — — avec les — — humaines. 2° Foyer endémique guinéen de tréponématose 279, 474

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Geophilus. Observation et documents photographiques concernant un — expulsé des fosses nasales 853, 866

Glossina palpalis gambiensis. Sensibilité de ——— Vanderplank, 1948, au D. D. T. et à la dieldrine déterminée au moyen de la trousse standard O. M. S. pour moustiques adultes . 279, 519

Grèce. Rickettsioses et néo-rickettsioses en — sur la présence de la fièvre Q et l'avortement à virus en — 2, 17

Guadeloupe. Premier cas en — d'anémie hémolytique génotypique avec drépanocytose et hémoglobinose D. Histoire d'un diagnostic 280, 485

Guam (Ile de). Rôle possible de *Rickettsia orientalis* dans l'étiologie du « Kuru » de Nouvelle-Guinée et de l'—— . . . 853, 875

Gastro-entérites. La sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* des —— infantiles isolées à Saigon 854, 880

Guinée. Sur quelques aspects immunologiques du cynocéphale africain. 1° Parenté antigénique de ses gamma-globulines avec les gamma-globulines humaines. 2° Foyer endémique guinéen de tréponématose 279, 474

Guyane française. Note sur les hémoglobinoses en —— (avec une observation d'homozygotisme SS chez un adulte). 854, 1083

— Contribution à l'étude des entérobactéries de —— . 854, 886

— Sur la distribution géographique et la répartition des agents de mycétomes 1, 35

— La blastomycose chéloïdienne ou maladie de Jorge Lobo en —— 1

— Résultats d'une enquête alimentaire dans une commune de la —— 1, 225

H

Heleidae. — *(Diptera)* of Iran. I. Some records of midges of the genus *Culicoïdes.* 853, 1063

Helminthiases. Recherches sur les propriétés anthelminthiques de l'hydroxy-I-phénothiazine et des associations phénotiazine + hydrate de pipérazine 853, 1049

Hémoglobinose. Note sur les — en Guyane française. . . . 854, 1083

Hémoglobinoses C homozygotes. Splénomégalie dans deux cas de bilharziose vésicale : —— 98

Hémoglobinose D. Premier cas en Guadeloupe d'anémie hémolytique génotypique avec drépanocytose et ——. Histoire d'un diagnostic 280, 485

Hémogrégarines. —, pseudo-grégarines et protozoaires *incertae sedis* humains. A propos d'un cas inédit 1, 59

Hémoparasites. Méthode nouvelle de concentration des — extracellulaires. 2, 25

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Hydrate de pipérazine. Recherches sur les propriétés anthelminthiques de l'hydroxy-I-phénotiazine et des associations phénotiazine + — —. 853, 1049

Hydroxy-I-phénotiazine. Recherches sur les propriétés anthelminthiques de l'— — et des associations phénothiazine + hydrate de pipérazine 853, 1049

Hydroxynaphtoate de béphénium. Traitement de l'ankylostomose par cure unique d'— — 98, 217

Hypophysectomie. Action de la cortisone et de l'— sur des lésions provoquées chez les cobayes inoculés avec *Rickettsia conori* par voie intradermique 97, 105

I

Immunisation. Prophylaxie spécifique des bilharzioses. 822

Immuno-électrophorèse. Estimation rapide d'une bêta-2-macroglobulinémie sur diagramme immuno-électrophorétique. 853, 862

Insecticides. Sensibilité de *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank, 1948, au D. D. T. et à la dieldrine déterminée au moyen de la trousse standard O. M. S. pour moustiques adultes . 279, 519

— Interprétation mathématique simple de la sensibilité d'*Aedes aegypti* aux — à base de D. D. T. 97, 239

Iran. Les puces *(Insecta, Siphonaptera)*, de l'— 280, 533

— Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'— . . . 280, 550

— Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'— (2e communication) 97, 251

— Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l' — (3e communication) 97, 262

— *Heleidae (Diptera)* of —. I. Some records of midges of the genus *Culicoides* 853, 1063

— *Phlebotominae (Diptera)* of —. II. Studies on sandflies in the Province of Fars (South —) 853, 1070

— *Tabanidae (Diptera)* of —. IX. On the horsefly fauna of Khuzistan (Southwest —). 2, 77

— Étude de l'épidémiologie de la peste dans le Kurdistan iranien. Introduction. 1101

— Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. I. Limitation du processus épizootique . . . 1102

— Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. II. Permanence de l'infection 1108

— Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. III. Essai d'étude suivie d'un microfoyer. . . 1119

— Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. IV. Nature de la résistance. 1194

— Données faunistiques et écologiques sur les puces des mérions d'un foyer naturel de peste au Kurdistan iranien . . . 1202

©Soc.pathol.
exo

PAGES

— Conservation naturelle de la peste dans le sol 1183
— Étude systématique d'un « mésofoyer » de peste sauvage au Kurdistan iranien. I. Introduction 1129
— Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. II. Fin d'une période épizootique . . 1141
— Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. III. La période interépizootique . . 1154
— Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. IV. Début d'une nouvelle période épizootique 1161
— La conservation interépizootique de la peste en foyer invétéré. Hypothèses de travail 1230
— Écologie des mérions du Kurdistan. Note rectificative . . 1245
Italie. Épidémiologie de la fièvre Q en — 607
Ixodidés. De la fièvre boutonneuse méditerranéenne au groupe boutonneux pourpré 629

J

Jorge Lobo (Maladie de). La blastomycose chéloïdienne ou — — — en Guyane française . . . . . I, 35

K

Katanga. Quelques considérations sur la biologie des mollusques de Jadotville (—) 98, 189
Kuru. Rôle possible de *Rickettsia orientalis* dans l'étiologie du — de Nouvelle-Guinée et de l'île de Guam. 853, 875

L

Lagochilascaris. Remarques sur les anomalies du genre — . . . 97, 129
Leishmania. Le genre — R. Ross, 1903 . . . . . 280, 408
Lèpre. Les épisodes exanthématiques survenant chez les lépreux en traitement 97, 137
— Cas d'infection lépreuse observés pendant la période 1954-1962 parmi les enfants. Contacts de lépreux vaccinés au B. C. G. à la Martinique 280, 314
— Un exemple de diffusion bacillaire lépreuse en milieu scolaire 281, 288
— La lépromino-réaction des sujets contacts en Afrique Occidentale 280, 337
— A la recherche des tests de la guérison de la —. . . . 280, 346
— Essai de thérapeutique anti-hansénienne par l'acétil-sulfaméthoxypiridazine 280, 320
Lépromino-réaction. La — des sujets contacts en Afrique Occidentale. 280, 337

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Leuco-concentration (Technique de la). Note préliminaire sur la — — appliquée à la recherche de la microfilarémie . . 98, 126
Loa loa. Filariose à — — et protéinurie 98, 207
Luettectomie. Staphylococcies après — 280, 304

M

Madagascar 561, 1097
— Bilan de 14 années de lutte contre le paludisme dans les pays francophones d'Afrique Tropicale et à —. Considérations sur la persistance de la transmission et perspectives d'avenir. 854, 933
— Une simulie nouvelle de — 854, 1055
— Études sur la toxoplasmose à — 280, 403
— Description de *Cotugnia daynesi* n. sp., cestode parasite de la poule domestique à — 98, 243
Malassez et Vignal (Bacille de). Conservation expérimentale de la peste dans le sol 1168
Malnutrition. Les épreuves de charges en acides aminés chez les Musulmans présentant le phénomène du myo-œdème, expression d'un état de — 854, 1088
Martinique. Cas d'infection lépreuse observés pendant la période 1954-1962 parmi les enfants contacts de lépreux vaccinés au B. C. G. à la — 280, 314
Mérions. Données faunistiques et écologiques sur les puces des — d'un foyer naturel de peste au Kurdistan iranien 1202
— Écologie des — du Kurdistan. Note rectificative 1245
Micro-agglutination. A propos des réactions de — négatives vis-à-vis des rickettsies et des néo-rickettsies dans la sclérose en plaques 854, 925
Microfilaires. Techniques de concentration des — sanguicoles . . 98, 197
Microfilarémie. Note préliminaire sur la technique de leucoconcentration appliquée à la recherche de la —. 98, 126
Molluscicides. Sur les propriétés — du sel cuprosulfitique de Chevreul en prophylaxie des bilharzioses 97, 182
— Actions — et piscicide du sel cuprosulfitique de Chevreul et de l'oxyde cuivreux en prophylaxie des bilharzioses. 279, 438
— L'action — d'une plante de l'Angola, la *Securidaca longipedunculata*, Fresen, 1837. 68
— Données complémentaires sur l'action — rémanente des sels de triphényl-étain 1, 22
Molluscophage. Note d'information sur l'*Astatoreochromis alluaudi*, poisson — utilisable dans la prophylaxie de la bilharziose. 98 119
Mollusques. Quelques considérations sur la biologie des — de Jadotville (Katanga) 98, 189
Mycétome. Les — en Côte Française des Somalies. Revue de 50 cas observés entre 1954 et 1962 . . . . . 98, 161
— Sur la distribution géographique et la répartition des agents de — 2, 35

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Mycétomes expérimentaux. Sur la production de — — par *Nocardia brasiliensis* et *Nocardia asteroides*. 2, 46
Myo-œdème. Les épreuves de charges en acides aminés chez les Musulmans présentant le phénomène du — expression d'un état de malnutrition 854, 1089
— Structure électrophorétique du sérum des Musulmans d'Algérie présentant un — 280, 507

N

Nécrologie. Séance spéciale consacrée à la mémoire de G. Blanc . . 1101
— H. Poisson (1879-1963) 281
— Émile Roubaud (1882-1962) 99
N-(2′-chloro-4′-nitrophényl)-chloro-salicylamide. Traitement du tæniasis à *T. saginata* par le — — —. 280, 461
Neopsylla teratura rhagesa ssp. n. Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (3e communication) 97, 262
Néo-rickettsies. A propos des réactions de micro-agglutination négatives vis-à-vis des rickettsies et des — dans la sclérose en plaques 854, 925
— L'étiologie rickettsienne et néo-rickettsienne de la sclérose en plaques confère au diagnostic précoce de cette affection une importance primordiale. 281, 296
Néo-rickettsioses. Rickettsioses et — en Grèce. Sur la présence de la fièvre Q et l'avortement à virus en Grèce 2, 17
Neurologie. Les localisations neurologiques des rickettsioses. . . . 714
Niclosamide. Traitement du taeniasis à *T. saginata* par le — : 5-chloro-N-(2′-chloro-4′-nitrophényl) salicylamide. . . . 281, 451
Nocardia asteroides. Sur la production de mycétomes expérimentaux par — *brasiliensis* et — —. 2, 46
Nocardia brasiliensis. Sur la production de mycétomes expérimentaux par — — et — *asteroides* 2, 46
Nouvelle-Guinée. Rôle possible de *Rickettsia orientalis* dans l'étiologie du « Kuru » de — et de l'île de Guam 853, 875
Nutrition. Résultats d'une enquête alimentaire dans une commune de Guyane française 1, 225

O

Ouvrages (Présentation d') 7, 283
Oxyde cuivreux. Actions molluscicide et piscicide du sel cuprosulfitique de Chevreul et de l'— — en prophylaxie des bilharzioses. 279, 438

P

Paludisme. Bilan de 14 années de lutte contre le — dans les pays francophones d'Afrique tropicale et à Madagascar. Considérations sur la persistance de la transmission et perspectives d'avenir. 854, 933

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Paradoxopsyllus grenieri sp. n. Nouvelles puces *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (3e communication) 97, 262

Pararickettsioses. L'étiologie rickettsienne ou pararickettsienne dans les affections cardio-vasculaires 690

Parasitose des fosses nasales. Observation et documents photographiques concernant un *Geophilus* expulsé des fosses nasales. 853, 866

Pasteurella pestis. Sur le problème de l'intervention éventuelle des Réduvidés hématophages dans la transmission de — — . 280, 356

Pénimépicycline. Recherche du pouvoir protecteur sur souris d'un dérivé du *Bacillus colistinus* et de la — sur l'infection locale pulmonaire à *R. prowazeki* et l'infection générale à *R. tsutsugamushi* 1, 55

Peste. Séance spéciale consacrée à la — 1099

— Étude de l'épidémiologie de la — dans le Kurdistan iranien. Introduction 1101

— Sur la résistance à la — de certaines espèces de rongeurs sauvages. I. Limitation du processus épizootique 1102

— Sur la résistance à la — de certaines espèces de rongeurs sauvages. II. Permanence de l'infection. 1108

— Sur la résistance à la — de certaines espèces de rongeurs sauvages. III. Essai d'étude suivie d'un microfoyer. . . . 1119

— Sur la résistance à la — de certaines espèces de rongeurs sauvages. IV. Nature de la résistance 1194

— Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. I. Introduction 1129

— Étude systématique d'un mésofoyer de — sauvage au Kurdistan iranien. II. Fin d'une période épizootique . . . 1141

— Étude systématique d'un mésofoyer de — sauvage au Kurdistan iranien. III. La période interépizootique 1154

— Étude systématique d'un mésofoyer de — sauvage au Kurdistan iranien. IV. Début d'une nouvelle période épizootique 1161

— Conservation expérimentale de la peste dans le sol . . . 1168

— Conservation naturelle de la — dans le sol. 1183

— La — de fouissement. 1186

— Données faunistiques et écologiques sur les puces des mérions d'un foyer naturel de peste au Kurdistan iranien . . . 1202

— La conservation interépizootique de la — en foyer invétéré. Hypothèses de travail 1230

— Écologie des mérions du Kurdistan. Note rectificative . . 1245

— Sur le problème de l'intervention éventuelle des Réduvidés hématophages dans la transmission de *Pasteurella pestis*. 280, 356

Phénothiazine. Recherches sur les propriétés anthelminthiques de l'hydroxy-I-— et des associations — + hydrate de pipérazine 853, 1049

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Phlebotominae. — *(Diptera)* of Iran. II. Studies on Sandflies in the province of Fars (South Iran) 853, 1070

Phycomycète. Processus pseudo-tumoral dû à un — *Basidiobolus ranarum* 280, 285

Phycomycose. Sur un cas de — en Côte-d'Ivoire 98, 112

— Trois cas sénégalais de — 98, 108

Piscicide. Actions molluscicide et piscicide du sel cuprosulfitique de Chevreul et de l'oxyde cuivreux en prophylaxie des bilharzioses 279, 438

Poisson. Note d'information sur l'*Astatoreochromis alluaudi*, — molluscophage utilisable dans la prophylaxie de la bilharziose 98, 119

Poule. Description de *Cotugnia daynesi* n. sp., cestode parasite de la — domestique à Madagascar 98, 243

Prophylaxie. Actions molluscicide et piscicide du sel cuprosulfitique de Chevreul et de l'oxyde cuivreux en — des bilharzioses. . 279, 438

— Note d'information sur l'*Astatoreochromis alluaudi*, poisson molluscophage utilisable dans la — de la bilharziose. . 98, 119

— Sur les propriétés molluscicides du sel cuprosulfitique de Chevreul en — des bilharzioses 97, 182

— Bilan de 14 années de lutte contre le paludisme dans les pays francophones d'Afrique Tropicale et à Madagascar. Considérations sur la persistance de la transmission et perspectives d'avenir 854

— Study of the E strain isolated in Madrid in 1941. Its antigenic properties, its avirulence 805

Protéinurie. Filariose à *Loa loa* et protéinurie. 98, 207

Pseudogrégarines. Hémogrégarines, — et protozoaires *incertae sedis* humains. A propos d'un cas inédit 1, 59

Pseudoparasitisme intestinal. Observations et documents photographiques concernant une radula de mollusque rejetée des voies digestives 853, 869

Pseudo-tumeur. Processus — tumoral dû à un phycomycète *Basidiobolus ranarum* 280, 285

Puces. Les — *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran 280, 533

— Nouvelles — *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran. . . 280, 550

— Nouvelles — *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (2e communication) 97, 251

— Nouvelles — *(Insecta, Siphonaptera)* de l'Iran (3e communication) 97, 262

— La conservation interépizootique de la peste en foyer invétéré. Hypothèses de travail 1230

— Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. IV. Nature de la résistance. 1194

— Données faunistiques et écologiques sur les puces des mérions d'un foyer naturel de peste au Kurdistan iranien . . . 1202

©Soc.pathol.
exo

PAGES

R

Radula. Observation et documents photographiques concernant une — de mollusque rejetée des voies digestives. 853, 869

Rage. Étude d'un test d'innocuité pour le vaccin antirabique phéniqué Fermi. 280, 292

Rats. Enquête microbiologique sur les — d'Alger. III. Présence de *Rickettsia burneti* 98, 149

Réduvidés. Sur le problème de l'intervention éventuelle des — hématophages dans la transmission de *Pasteurella pestis*. 280, 356

Rhinosporidiose. Nouveau cas de — chez un Vietnamien . . . 98, 115

Rickettsia burneti. Enquête microbiologique sur les rats d'Alger. III. Présence de — — 98, 149

— Culture de — — sur cellules KB et conservation du pouvoir pathogène 2, 8

Rickettsia conori. Action de la cortisone et de l'hypophysectomie sur des lésions provoquées chez les cobayes inoculés avec — — par voie intradermique 97, 105

Rickettsia orientalis. Rôle possible de — — dans l'étiologie du « Kuru » de Nouvelle-Guinée et de l'île de Guam 853, 875

— — —, sclérose en plaques et sclérose amyotrophique. 853, 872

Rickettsia prowazeki. Recherche du pouvoir protecteur sur souris d'un dérivé du *Bacillus colistinus* et de la pénimépicycline sur l'infection locale pulmonaire à — — et l'infection générale à *R. tsutsugamushi* 1, 55

Rickettsia quintana. Rickettsiose expérimentale humaine à — — avec manifestations oculaires 2, 13

Rickettsia tsutsugamushi. Premier cas de — — soigné à Paris. Isolement de la souche 639

— « A propos du Procès-Verbal » 855

— Recherche du pouvoir protecteur sur souris d'un dérivé du *Bacillus colistinus* et de la pénimépicycline sur l'infection locale pulmonaire à *R. prowazeki* et l'infection générale à — — 1, 55

Rickettsie. L'étiologie rickettsienne et néo-rickettsienne de la sclérose en plaques confère au diagnostic précoce de cette affection une importance primordiale. 281, 296

— Sur la conservation de la virulence des — 854, 870

— A propos des réactions de micro-agglutination négatives vis-à-vis des — et des néo-— dans la sclérose en plaques 854, 925

Rickettsiose 855

— Réunions d'information sur les — et leurs complications vasculaires 565

— Données récentes sur l'écologie de la fièvre américaine par piqûres de tique 568

— Une enquête sérologique sur le typhus en Égypte 586

©Soc.pathol.
exo

PAGES

— Aperçu historique des recherches sur l'étiologie et l'épidémiologie du typhus des broussailles dans la population des plantations de Sumatra 598
— Aspect actuel des — en Algérie 620
— De la fièvre boutonneuse méditerranéenne au groupe boutonneux pourpré 629
— Épidémiologie des — et en particulier de la fièvre des tranchées. Données nouvelles 590
— Les — en Afrique Centrale 571
— Culture de *Rickettsia burneti* sur cellules KB et conservation du pouvoir pathogène 2, 8
— — et néo-— en Grèce. Sur la présence de la fièvre Q et l'avortement à virus en Grèce 2, 17
— Premier cas de *R. tsutsugamushi* soigné à Paris. Isolement de la souche 639
— Le diagnostic de laboratoire de la fièvre Q et le problème de la variation antigénique de *C. burneti* 643
— Le laboratoire des — (considérations générales) . . . 655
— Méthodes et techniques 660
— Réactions de microagglutination des rickettsies et réactions de déviation du complément virales. Résultats sur 1.500 malades 672
— Complications cardio-vasculaires dues à la fièvre Q et autres —. 684
— L'étiologie rickettsienne ou pararickettsienne dans les affections cardio-vasculaires. 690
— Les localisations neurologiques des — 714
— — et sclérose en plaques 752
— Rapport sur les complications vasculaires des — chez l'adulte jeune 758
— De la maladie inapparente ou latente aux maladies atypiques et aux maladies classiques 793
— Remarques sur l'étiologie rickettsienne de la sclérose en plaques 803
— Study of the E strain isolated in Madrid in 1941. Its antigenic properties, its avirulence 805
— Prophylaxie spécifique des — 822
— Formation des agglutinines antirickettsiennes et chimiothérapie 825
— Rappel de l'action de la chimiothérapie dans les — 830

Rongeurs. Données récentes sur l'écologie de la fièvre américaine par piqûres de tique 568
— Sur la résistance à la peste de certaines espèces de — sauvages. I. Limitation du processus épizootique 1102
— Sur la résistance à la peste de certaines espèces de — sauvages. II. Permanence de l'infection 1108
— Sur la résistance à la peste de certaines espèces de — sauvages. III. Essai d'étude suivie d'un microfoyer. 1119

©Soc.pathol.
exo

PAGES

— Sur la résistance à la peste de certaines espèces de — sauvages. IV. Nature de la résistance 1194
— Étude systématique d'un « mésofoyer » de peste sauvage au Kurdistan iranien. I. Introduction 1129
— Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. II. Fin d'une période épizootique . . 1141
— Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. III. La période interépizootique . . 1154
— Étude systématique d'un mésofoyer de peste sauvage au Kurdistan iranien. IV. Début d'une nouvelle période épizootique 1161
— Données faunistiques et écologiques sur les puces des mérions d'un foyer naturel de peste au Kurdistan iranien . . . 1202
— Écologie des mérions du Kurdistan. Note rectificative . . 1245
Roubaud (E.). Éloge nécrologique 99

S

Schistosoma mansoni. Incidence des facteurs externes sur la longévité et la vitalité des miracidiums de — — 854, 987
Sclérose en plaques. Remarques sur l'étiologie rickettsienne de la — —. 863
— Rickettsioses et — — 752
— A propos des réactions de micro-agglutination négatives vis-à-vis des rickettsies et des néo-rickettsies dans la — —. 854, 925
— *Rickettsia orientalis*, — — et sclérose latérale amyotrophique. 853, 872
— L'étiologie rickettsienne et néo-rickettsienne de la — — confère au diagnostic précoce de cette affection une importance primordiale 281, 296
Securidaca longipedunculata. L'action molluscicide d'une plante de l'Angola, la — —, Fresen, 1837 68
Sénégal. A propos du foyer sénégalais de syphilis endémique. . . 98, 173
— Les arbovirus au —. Enquête sérologique 279, 384
— Trois cas sénégalais de phycomycose 98, 108
Sérologie. Les arbovirus au Sénégal. Enquête sérologique. . . 279, 384
Serpents. Les germes du tube digestif de vipères lébétines et cérastes. 280, 371
Simulie. Une — nouvelle de Madagascar 854, 1055
Simulium starmuhlneri n. sp. Une simulie nouvelle de Madagascar. 854, 1055
Singe. Étude clinique, biologique, électro-encéphalographique de la trypanosomiase expérimentale chez *Erytrocebus patas*. 854, 971
— Un trématode peu connu, parasite du cæcum de primate catarrhinien cynomorphe du Vietnam 280, 442
Société des Sciences médicales de Madagascar 561, 1097
Société Médicale d'Afrique Noire de langue française . 89, 274, 555
Sol (Conservation du bacille pesteux dans le). — expérimentale de la peste dans le — 1168

©Soc.pathol.
exo

PAGES

— — naturelle de la peste dans le — 1183
— La conservation interépizootique de la peste en foyer invétéré. Hypothèses de travail 1230
Splénomégalie. Considérations sur l'étiologie des — tropicales. . 97, 133
— — dans deux cas de bilharziose vésicale : hémaglobinoses C homozygotes. 98
Staphylococcies. — Après luettectomie 280, 304
Statuts de la Société. 89
Sud-Vietnam. Étude statistique sur la présence de végétations adénoïdes chez les enfants du — 854, 856
— La sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles isolées à Saigon . . . 854, 880
— Aperçu sur le comportement trophique des anophèles du — — 280, 305
Sumatra. Aperçu historique des recherches sur l'étiologie et l'épidémiologie du typhus des broussailles dans la population des plantations de — 598
Syphilis. A propos du foyer sénégalais de — endémique 98, 173

T

Tabanidés. *Tabanidae (Diptera)* of Iran. IX. On the horsefly fauna of Khuzistan (Southwest Iran) 2, 77
Taenia saginata. Traitement du tæniasis à — — par le N-(2′-chloro-nitrophényl)-chloro-salicylamide 280, 461
Tæniasis. Traitement du — à *T. saginata* par le N-(2′-chloro-4′-nitrophényl)-chloro-salicylamide 280, 461
— Traitement du — à *T. saginata* par le niclosamide : 5-chloro-N-(2-chloro-4-nitrophényl) salicylamide 281, 451
Tchad. Importance du farcin chez le zébu du — 281, 375
Tétanos. Dracunculose et —. A propos de 15 observations . . 281, 469
Toxoplasmose. Études sur la — à Madagascar 280, 403
Traitement. — de l'ankylostomose par cure unique d'hydroxynaphtoate de béphénium 98, 217
— L'activité transaminasique du sérum chez des sujets bilharziens avant et après traitement par le dimercapto-succinate d'antimoine sodique. 854, 992
— La sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles isolées à Saigon 854, 880
— Les épisodes exanthématiques survenant chez les lépreux en — 97, 137
— Recherches sur les propriétés anthelminthiques de l'hydroxy-I-phénothazine et des associations phénothazine + hydrate de pipérazine. 853, 1049
— Essai de thérapeutique anti-hansénienne par l'acétil-sulfaméthoxypiridazine 280, 320

©Soc.pathol.
exo

PAGES

— A la recherche des tests de la guérison de la lèpre. . 280, 346

— — du tæniasis à *T. saginata* par le N-(2′-chloro-4′-nitrophényl)-chloro-salicylamide 280, 461

— — du tæniasis à *T. saginata* par le niclosamide 5-chloro-N-(2-chloro-4-nitrophényl) salicyalmide 281, 451

Transaminase. L'activité transaminasique du sérum chez des sujets bilharziens avant et après traitement par le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique 854, 992

Trématode. Un — peu connu parasite du cæcum de primate catarrhinien cynomorphe du Vietnam 280, 442

Tréponématose. Sur quelques aspects immunologiques du cynocéphale africain. 1° Parenté antigénique de ses gamma-globulines avec les gamma-globulines humaines. 2° Foyer endémique guinéen de tréponématose 279, 474

Triphényl-étain (Sels de). Données complémentaires sur l'action molluscicide rémanente des — — 1, 22

Trypanosomiase expérimentale. Étude clinique, biologique, électro-encéphalographique de la — — chez *Erythrocebus patas* . 854, 971

Trypanosomiase humaine. Données épidémiologiques nouvelles sur la — — africaine à *T. gambiense* 281, 422

Trypanosomiase. Le traitement systématique des individus porteurs d'hyper-bêta-2-macroglobulinémies en zone d'endémie trypanique 280, 416

Trypanosome. Comportement de la β_2M macroglobuline sérique chez le singe expérimentalement infecté par un — sp. Souche Féo 280, 301

Trypanosoma gambiense. Étude clinique, biologique, électro-encéphalographique de la trypanosomiase expérimentale chez *Erytrocebus patas* 854, 971

— Données épidémiologiques nouvelles sur la trypanosomiase humaine africaine à — — 281, 422

Tuberculose. Abcès tuberculeux du foie 853, 878

Typhus. Une enquête sérologique sur le — en Égypte. 586

Typhus boutonneux. Les rickettsioses en Afrique Centrale. . . . 571

Typhus des broussailles. Rappel de l'action de la chimiothérapie dans les rickettsioses 830

— Aperçu historique des recherches sur l'étiologie et l'épidémiologie du — — dans la population des plantations de Sumatra. 598

Typhus épidémique. Les rickettsioses en Afrique Centrale. . . . 571

Typhus exanthématique. Prophylaxie spécifique des rickettsioses. 822

Typhus murin. Rappel de l'action de la chimiothérapie dans les rickettsioses. 830

— Les rickettsioses en Afrique Centrale 571

©Soc.pathol.
exo

PAGES

V

Vaccin antirabique phéniqué de Fermi. Étude d'un test d'innocuité pour le — — — — 280, 292
Vaccination. Study of the E strain isolated in Madrid in 1941. Its antigenic properties, its avirulence. 805
Vascularites. Rapport sur les complications vasculaires des rickettsioses chez l'adulte jeune 758
Végétations adénoïdes. Étude statistique sur la présence de — — chez les enfants du Sud-Vietnam 854, 856
Vietnam. Un trématode peu connu parasite du cæcum de primate catarrhinien cynomorphe du — 280, 442
— Nouveau cas de rhinosporidiose chez un Vietnamien. . 98, 115
Vipères lébétines. Les germes du tube digestif de — — et cérastes. 280, 371
Virus. Rickettsioses et néo-rickettsioses en Grèce. Sur la présence de la fièvre Q et l'avortement à — en Grèce 2, 17
— First isolation of West Nile — in Central Africa . . . 98, 156
Virus Chikungunya. Infections humaines au Cambodge par le — — ou un agent étroitement apparenté. I. Clinique. Isolements et identification des virus. Sérologie 853, 892
— Infections humaines au Cambodge par le — — ou un agent étroitement apparenté. II. Anatomie pathologique expérimentale 854, 915

W

West Nile Virus. First isolation of — — — in Central Africa. . . 98, 156

Z

Zébu. Importance du farcin chez le — du Tchad 281, 375

BIBL. STE GENEVIÈVE

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1963, 4e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4092, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 4836. — 5-1964.

©Soc.pathol.
exo

PÉRIODIQUES

REÇUS A LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

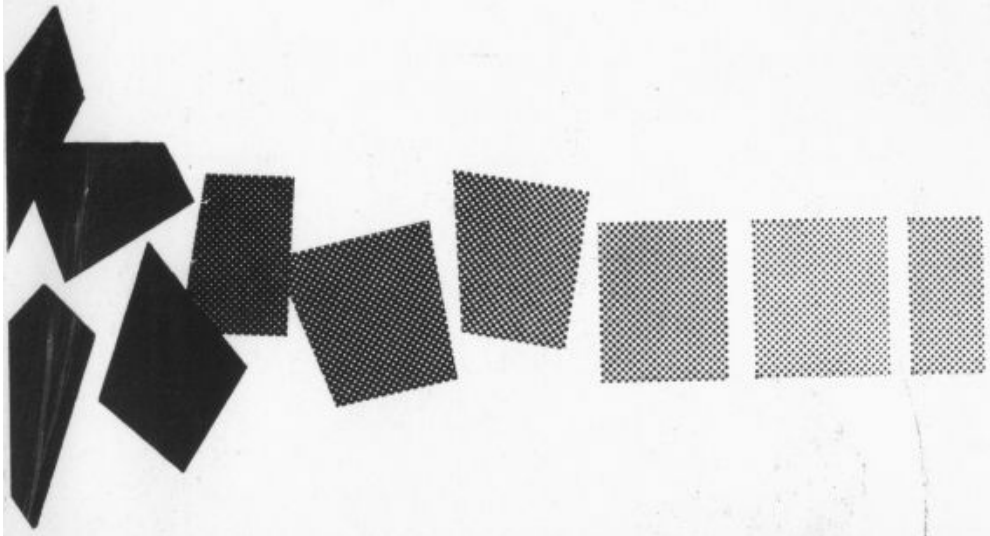
Acta Leidensia scholae Medicinae (Leiden).
Acta Medica Italica di Malattie infettive e parassitarie (Naples).
Acta Medica Philippina (Manille).
Acta Tropica. Revue des Sciences Tropicales et de Médecine Tropicale (Bâle).
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene (Baltimore).
Anais do Instituto de Medicina Tropical (Lisbonne).
Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale (Bruxelles).
Anales de la Facultad de Medicina de Montevideo (Montevideo).
Annali di Medicine Navale e Tropicale (Rome).
Annals of Tropical Medicine and Parasitology (Liverpool).
Archives de l'Institut d'Hessarek (Téhéran).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane et du territoire de l'Inini et publications (Cayenne).
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie (Alger).
Archives de l'Institut Pasteur du Maroc (Casablanca).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe (Basse-Terre).
Archives de l'Institut Pasteur de la Martinique (et Rapports) (Fort-de-France).
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis (Tunis).
Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar (Tananarive).
Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale et de Microbiologie (Bucarest).
Archivio Italiano di Scienze Mediche Tropicali et di Parassitologia (Rome).
Archivos Venezolanos de Patologia Tropical y Parasitologia Médica (Caracas).
Australian Veterinary Journal (Sydney).
Bulletin Agricole du Congo Belge (Bruxelles).
Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (Bâle).
Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Bulletin de l'Institut d'Études Centrafricaines O. R. S. T. O. M. (Paris et Brazzaville).
Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française (Dakar).
Bulletins et Mémoires de l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Dakar (Dakar).
Bulletin Signalétique d'Entomologie Médicale et Vétérinaire (O. R. S. T. O. M., Paris).
Central African Journal of Medicine (Salisbury).
Chinese Medical Journal (Pékin).
Compte Rendu de l'Académie des Sciences d'Outre-Mer (Paris).
Constantine Médical (Constantine).
Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Dermatologia (México).
International Journal of Leprosy (New Orleans).
Journal of Helminthology (Londres).
Journal of Tropical Pediatrics (New Orleans).
Kuba, Revista de Medicina Tropical y Parasitologia (Cuba).
Médecine Tropicale (Marseille).
Medicina Tropical (la) (Madrid).
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro).
Maroc Médical (Casablanca).
Missao de Combate as Tripanosomiases (Lourenço Marques).
Office International des Epizooties (Bulletins et Statistiques) (Paris).
O Hospital (Rio de Janeiro).
Parassitologia (Rome).

©Soc.pathol.
exo

Publications de la F. A. O.
Publications du Bureau Permanent Inter-Africain de la Tsé-Tsé et de la Trypanosomiase (Léopoldville).
Rapports sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de Brazzaville (Brazzaville)
Rapport annuel sur le fonctionnement technique des Instituts Pasteur du Vietnam (Saigon)
Review of Applied Entomology (Londres).
Revista Brasileira de Leprologia (São Paulo).
Revista Brasileira de Malariologia e doenças Tropicais (Rio de Janeiro).
Revista Iberica de Parasitologia (Grenade).
Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales (Mexico).
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (São Paulo).
Revue de Médecine et d'Hygiène d'Outre-Mer (Paris).
Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux (Alfort)
Revue de Médecine Navale (Métropole et Outre-Mer) (Paris).
Rivista di Malariologia (Rome).
Rivista di Parassitologia (Rome).
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (Londres).
Tropical Diseases Bulletin (Londres).
Tropical and Geographical Medicine (Amsterdam).
Zeitschrift für Bakteriologie, Tropenmedizin und Parasitologie (Stuttgart).
Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene (Originale et Referate) (Stuttgart).

BIBL. STE
GENEVIÈVE

©Soc. pathol. exo



Melleril 10

dragées dosées à 10 mg de thioridazine

SANDOZ

détend le corps et l'esprit

1 à 2 dragées
3 fois par jour aux repas.

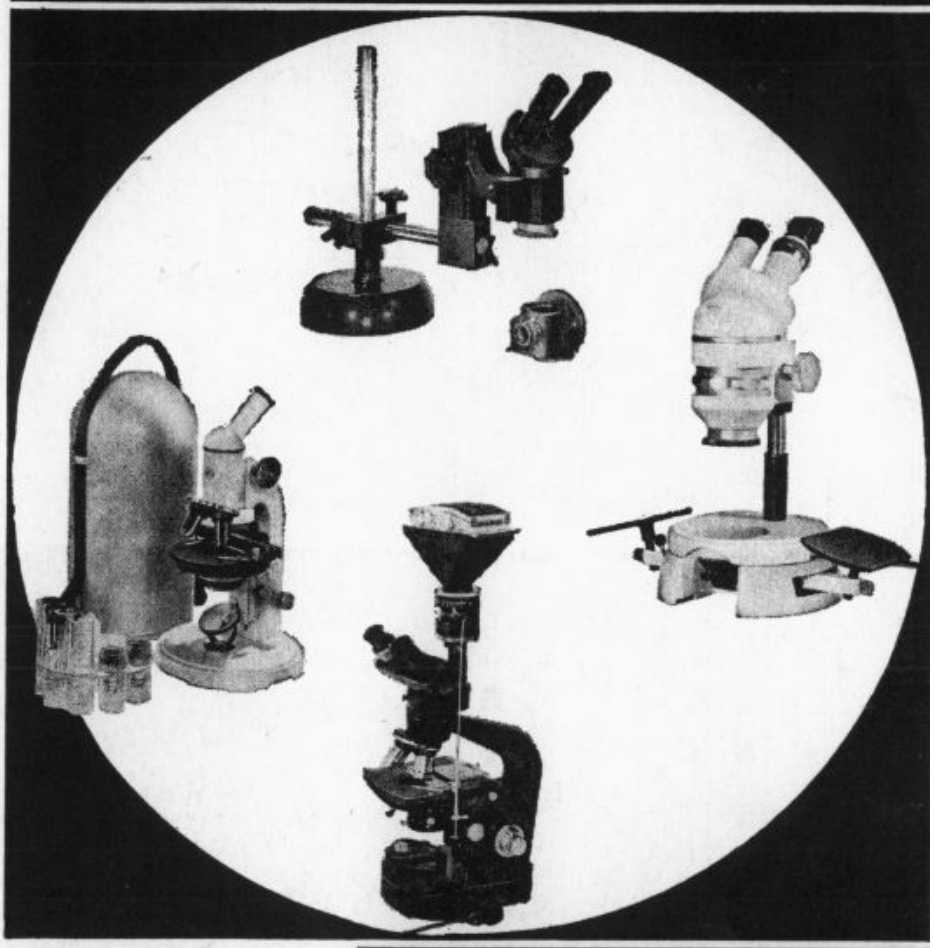
Remboursé par la S. S.

Prix classe 3

LABORATOIRES SANDOZ S. A. R. L. 6 RUE DE PENTHIÈVRE PARIS 8

©Soc.pathol.
exo

microscopes



de recherche, de laboratoire,
et tous accessoires

WILD
HEERBRUGG

SOCIÉTÉ WILD PARIS
41, Avenue de Villiers, PARIS 17e - WAG. 83-99

DÉPÔT LÉGAL : 1963, 3e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4092, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 4777. — 2-1964.