Bibliothèque numérique

medic@

Bulletin de la Société de pathologie exotique et de ses filiales

1966, tome 59. - Paris : Masson, 1966.

BIUM

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?bspex1966

©Soc.pathol.
exo

T. 59 1966 Nº 1 (Janvier-Février)

Ae 8° - 4 1.640
F

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 1

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 1
ALLOCUTION DU PRÉSIDENT SORTANT 3
ALLOCUTION DU NOUVEAU PRÉSIDENT. 9
COMMUNICATIONS 17

LANGUILLON (J.), GIRAUDEAU (P.) et PLAGNOL (H.). — Traitement de la réaction lépreuse à type d'érythème noueux par l'(hydroxy-2' éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (Métronidazole-Flagyl). . 17
LANGUILLON (J.), PLAGNOL (H.), SABORET (J.), GAYRAUD (J.) et GIRAUDEAU (P.). — Le foie du lépreux. . . 22
VASSILIADIS (P.), PATERAKI (E.) et POLITI (G.). — Comportement des *Shigella* dans le milieu d'enrichissement au sélénite 31
CHIPPAUX (A.) et CHIPPAUX-HYPPOLITE (CL.). — Les résultats des campagnes de vaccinations anti-amariles en République Centrafricaine 42
LATOURELLE (PH.), RANQUE (J.) et NICOLI (R. M.). — Utilisation de la méthode de CASTELLANI pour la conservation des souches de dermatophytes et de levures 52
FRIBOURG-BLANC (A.), NIEL (G.) et MOLLARET (H. H.). — Confirmation sérologique et microscopique de la tréponémose du cynocéphale de Guinée 54
CHARMOT (G.), DODIN (A.), KAUFFMANN (J. M.), AUGER (C.) et MAILLOUX (C.). — Évolution de l'hépatite virale épidémique chez les sujets présentant une déficience en glucose-6-phosphate-déshydrogénase. A propos de six observations 59
KOOY (P.) et OEDAYARAJSINGH VARMA (A.). — Quelques données sur le sérodiagnostic de la syphilis en Surinam, II 65
LAMY (L.). — La technique de Kohn au chlorazol pour la coloration des protozoaires 70
PICK (F.). — Sur la colorabilité et la non-colorabilité d'*Entamoeba histolytica* par l'éosine 73
CAPPONI (M.). — Constatations personnelles pour le diagnostic sérologique de la toxoplasmose par l'immunofluorescence 77
LARIVIÈRE (M.). — Aspects cliniques et épidémiologiques de la leishmaniose cutanée au Sénégal . . 83
BÉNEX (J.). — Les possibilités de la culture organotypique en milieu liquide dans l'étude des problèmes parasitaires. III. — Le maintien en survie *in vitro* de *Fasciola hepatica* et de *Dicrocoelium lanceolatum*. 99
DODIN (A.), MOREAU (J. P.) et RATOVONDRAHETY. — Perspective d'avenir en ce qui concerne le traitement et la prophylaxie de la bilharziose 106
DAVADIE (J. A.), DÉGREMONT (A.) et POTHIER (M. A.). — Enquête préliminaire sur la bilharziose dans la vallée du Niari (République du Congo) 109
JUNOD (CH.). — Description d'une méthode polyvalente d'enrichissement parasitaire des selles convenant spécialement au diagnostic des helminthiases tropicales. Application à une série d'Antillais et de Laotiens de Paris 116
LE-VAN-HOA. — Cycle évolutif de *Seuratum nguyenvanali* Le-van-Hoa, 1964, parasite de la musaraigne, *Suncus murinus* (L.) au Viet-nam (note préliminaire). 124
LE-VAN-HOA. — Description d'un nouveau trichostrongylide *Nochtia tani* n. sp. chez un primate, *Macacus cynomolgus* (L. 1758) du Viet-nam 128
GERMAIN (M.), GRENIER (P.) et MOUCHET (J.). — Une simulie nouvelle du Cameroun Occidental : *Simulium rickenbachi* n. sp. *(Diptera, Simuliidae)* associée à des larves d'éphémères *(Afronurus)*. 133
BAILLY-CHOUMARA (H.) et RICKENBACH (A.). — Contribution à l'étude des *Culex (Diptera, Culicidae)* de la région éthiopienne. Description de *Culex (Neoculex) garioui* sp. n., moustique nouveau du Cameroun 144
BAILLY-CHOUMARA (H.). — *Culex (Culex) gameti (Diptera, Culicidae)*, moustique nouveau du Cameroun. Description du mâle 148
CHASTEL (CL.), RAGEAU (J.) et ABONNENC (E.). — Présence de *Culicoides anophelis* Edwards, 1922 *(Diptera : Ceratopogonodae)* au Cambodge 151

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES 156

©Soc.pathol.
exo

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

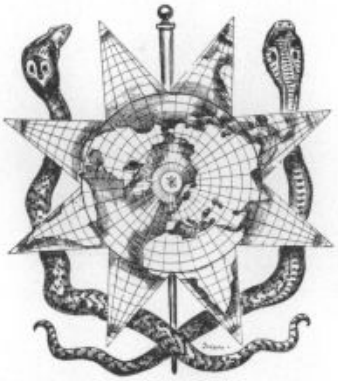
BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

PUBLIÉ PAR LES SOINS DES SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX



TOME LIX — 1966

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

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

Cinquante-neuvième année 1966 N° 1

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 12 JANVIER ET 9 FÉVRIER 1966

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 12 JANVIER 1966

PRÉSIDENCE DE M. M. VAUCEL

BAILLY-CHOUMARA (H.) et RICKENBACH (A.). Contribution à l'étude des *Culex (Diptera, Culicidae)* de la région *éthiopienne*. Description de *Culex (Neoculex) garioui* sp. n., moustique nouveau du Cameroun. — BAILLY-CHOUMARA (H.). *Culex (Culex) gameti (Diptera, Culicidae)* moustique nouveau du Cameroun. Description du mâle. — CHASTEL (C.), RAGEAU (J.) et ABONNENC (E.). Présence de *Culicoides anophelis* Edwards, 1922 *(Diptera, Ceratopogonidae)* au Cambodge. — DAVADIE (J. A.), DÉGRÉMONT (A.) et POTHIER (M. A.). Résultats d'une enquête préliminaire en République du Congo. — FRIBOURG-BLANC (A.), NIEL (G.) et MOLLARET (H. H.). Confirmation bactériologique de la tréponémose du cynocéphale de Guinée. — JUNOD (Ch.). Description d'une méthode polyvalente d'enrichissement parasitaire des selles convenant spécialement au diagnostic des Helminthiases

©Soc.pathol.
exo

tropicales. — Lamy (L.). Coloration des protozoaires des voies digestives par le chlorazol. — Larivière (M.). Aspects cliniques et épidémiologiques de la leishmaniose cutanée au Sénégal. — Latourelle (Ph.), Ranque (J.) et Nicoli (R. M.). Utilisation de la méthode de Castellani pour la conservation des souches de dermatophytes et de levures. — Le-Van-Hoa. Cycle évolutif de *Seuratum nguyenvanaii* Le-Van-Hoa, 1964, parasite de la musaraigne *Suncus murinus* (L.) au Viet-Nam. — Le-Van-Hoa. Description d'un nouveau trichostrongylide *Nochtiani tani* n. sp. chez un primate, *Macacus cynomolgus* (L. 1758) du Viet-Nam. — Pick (F.). Sur la colorabilité et la non-colorabilité d'*Entamoeba histolytica* par l'éosine.

SÉANCE DU 9 FÉVRIER 1966

Présidence de M. F. Blanc

Bénex (J.). Les possibilités de la culture organotypique en milieu liquide dans l'étude des problèmes parasitaires. — Capponi (M.). Constatations personnelles pour le diagnostic sérologique de la toxoplasmose par l'immunofluorescence. — Charmot (G.), Dodin (A.), Kauffmann (J. M.), Auger (C.) et Mailloux (C.). Évolution de l'hépatite virale épidémique chez les sujets présentant une déficience en glucose-6-phosphate-déshydrogénase. A propos de 6 observations. — Chippaux (A.) et Chippaux-Hyppolite (Cl.). Les résultats des campagnes de vaccinations anti-amariles en République Centrafricaine. — Dodin (A.), Moreau (J. P.) et Ratovondrahety. Perspectives d'avenir en ce qui concerne le traitement et la prophylaxie de la bilharziose. — Germain (M.), Grenier (P.) et Mouchet (J.). Une simulie nouvelle du Cameroun occidental : *Simulium rickenbachi* n. sp. *(Diptera simuliidae)* associée à des larves d'éphémères *(Afronurus)*. — Kooy (P.) et Oedayarajsingh Varma (A.). Quelques données sur le sérodiagnostic de la syphilis en Surinam, II. — Languillon (J.), Giraudeau (P.) et Plagnol (H.). Traitement de la réaction lépreuse à type d'érythème noueux par l'(hydroxy-2′ éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (Métronidazole-Flagyl). — Languillon (J.), Plagnol (H.), Saboret (J.), Gayraud (J.) et Girzudeau (P.). Le foie du lépreux. — Vassiliadis (P.), Pateraki (E.) et Politi (G.). Comportement des *Shigella* dans le milieu d'enrichissement au sélénite.

©Soc.pathol.
exo

ALLOCUTION

de M. M. VAUCEL

Président sortant

Mes chers collègues,

La première séance de notre Société en cette année nouvelle est aussi pour moi la dernière occasion qui m'est donnée de m'adresser à vous en tant que Président. La tâche que le Conseil avait bien voulu me confier il y a déjà quatre ans, si vite passés, vient en effet à son terme aujourd'hui, mais les regrets que je pourrais ressentir d'abandonner des fonctions si honorables sont très largement tempérés par la satisfaction que j'éprouve de voir accéder aujourd'hui à la Présidence le médecin-général inspecteur François Blanc, dans la conjoncture même qui fait que la médecine tropicale se libérant progressivement des craintes et exigences épidémiologiques qui légitimaient les pratiques « de masse » aura de plus en plus à connaître la pathologie locale et le malade sous l'angle individuel.

Nul n'est mieux qualifié, en effet, que François Blanc, Professeur agrégé dès 1930, puis Professeur de Clinique Médicale à l'École d'Application du Service de Santé des Troupes coloniales en 1941 et enfin Professeur de Clinique des Maladies Tropicales à la Faculté de Médecine de Marseille depuis 1951, pour prendre ce tournant et orienter nos travaux et discussions sur cet aspect spécial de la pathologie des régions tropicales dont la révélation clinique, expression des conditions sociales et des expositions aux multiples agressions additionnées, mérite d'être fouillée et interprétée sans se laisser abuser par des examens positifs de laboratoire, possibles témoins de parasitisme plus que de maladie.

Tous ici vous connaissez François Blanc et je suis persuadé que vous n'avez pas manqué d'être impressionnés par la fidélité avec laquelle, malgré l'éloignement, il fréquente nos séances depuis que nous avons la chance de l'avoir comme Vice-Président. Une pareille constance mérite bien d'être signalée, mais ce n'est toutefois pas le plus marquant des titres que nous lui reconnaissons.

Son œuvre est immense qui totalise environ 200 publications et mémoires, six ouvrages didactiques, plus de 20 rapports à divers Congrès, tous consacrés à la Médecine Tropicale et fruits d'une expérience acquise en Afrique, en Chine, en Indochine, soit comme

©Soc.pathol.
exo

Directeur d'importants services hospitaliers, soit au cours de missions répétées.

Dans cette vaste production scientifique deux ouvrages, mon cher Blanc, écrits tous deux en collaboration avec F. Siguier m'ont particulièrement frappé : le *Guide clinique et thérapeutique à l'usage des Médecins des Troupes françaises en Extrême-Orient* publié en 1948 et *L'Amibiase* paru en 1950.

Du *Guide clinique* je dirai qu'après une adaptation géographique plus étendue, il mériterait d'être encore diffusé largement à l'intention, cette fois, des jeunes médecins autochtones et d'assistance technique qui sont loin de trouver généralement, dans les Facultés, l'enseignement nécessaire à l'exercice de la médecine qui les attend à la sortie de l'Université.

Quant à votre *Traité sur l'Amibiase* il n'a pas vieilli car vous-même et F. Siguier, comme C. Mathis et aussi R. Deschiens, avez apporté dans une matière où régnait tant de confusion une clarification française encore durable, sinon définitive : *Entamoeba dysenteriae* n'est, en somme, sous sa forme *Tetragena* ou *minuta*, qu'un commensal vivant en saprophyte du bol fécal ou du mucus intestinal et accomplissant son cycle vital sans exercer, soit à l'état kystique, soit à l'état végétatif, la moindre action pathogène sur l'organisme humain.

Mais ce même parasite peut aussi, et après des périodes prolongées de silence, devenir redoutable. Sous l'effet d'une mutation parfois brutale, et sous le nom alors d'*Entamoeba histolytica*, il inocule, et le plus souvent à plusieurs reprises, la paroi colique fragilisée, méiopragique, sous l'action de l'infection microbienne locale ou d'une défaillance de l'état général. Il s'ensuit la nécrose intestinale et l'amibe est capable de gagner le foie par voie portale, ou d'essaimer dans les divers parenchymes après effraction du filtre colo-hépatique.

L'amibiase nous apparaît ainsi comme une maladie très simple, attribuable même à un parasite qui, sous sa forme la plus pathogène, se présente comme dégénéré et incapable de s'enkyster, mais maladie aussi très compliquée en raison de l'intrication du spécifique au non spécifique réalisant le complexe amœbo-infectieux.

La sanction thérapeutique s'imposait que vous avez, l'un des premiers, codifiée : amœbicides de contact dans l'infestation et amœbicides diffusibles dans la maladie ; association de la médication spécifique et de la thérapeutique antimicrobienne dans le traitement d'assaut de la dysenterie amibienne ; difficultés du traitement dues au fait que, dans cette maladie à éclipses et à rechutes imprévisibles, les passages alternatifs de l'amibiase-maladie à l'amibiase-infestation déroutent malades et médecins et commandent surveillance clinique et prudence thérapeutique dans l'administration des médicaments spécifiques.

©Soc.pathol.
exo

Si j'ai un peu insisté sur cette conception de l'amibiase qui est la vôtre, et j'espère ne pas vous avoir trahi, c'est que, pour beaucoup d'entre nous, vous restez le thérapeute prestigieux de l'hôpital Grall dans les mauvaises années de 1945 à 1948 qui ont été celles du « drame amibien » en Indochine, mais nous vous devons davantage et je ne puis que citer un peu en vrac : la découverte des formes exo-érythrocytaires de l'hématozoaire du paludisme dans la moelle osseuse, les expressions nouvelles du paludisme, la splénomégalie dans les schistosomiases, l'étiologie allergique de l'éosinophilie tropicale, l'étude de la trichinose en France.

Mais je voudrais dire aussi que c'est dans l'exercice de vos fonctions universitaires et hospitalières que vous avez dû encore, mon cher Blanc, exercer l'action la plus marquante et la plus profitable sur ces nombreux médecins coloniaux dont on peut dire en les voyant à l'œuvre, et sans risquer de beaucoup se tromper, tant ils ont votre foi, votre enthousiasme, votre empreinte aussi et jusqu'à votre riche vocabulaire : « Tiens, voici un élève de Blanc ! ». C'est peut-être le meilleur éloge que je puisse faire de leur Maître et de notre nouveau Président.

*
* *

Il me faut maintenant rappeler les activités de la Société pendant l'année écoulée, et cette chronique se doit de débuter par l'appel de nos Morts.

Au cours de l'année 1965 nous avons malheureusement perdu sept des nôtres.

Le Docteur M. Béguet, Directeur honoraire de l'Institut Pasteur d'Algérie, auquel il avait consacré sa vie entière, donnant un exemple rare d'unité professionnelle. De 1912 à 1963, seul, ou en collaboration avec E. Sergent, il devait étudier les aspects algériens de la fièvre ondulante, du typhus exanthématique, du paludisme, de la leishmaniose, de la tuberculose, de la diphtérie et apporter sa contribution aux méthodes de lutte contre les acridiens et aux procédés de rouissage microbien du lin et de l'alfa. Mais c'est la biologie microbienne qu'il travaillait avec dilection et son travail personnel de recherche fut entièrement consacré aux conditions d'apparition des « mutants » dans les cultures microbiennes et à l'étude des variations de type. Scientifique de grande culture et homme de Devoir, M. Béguet laisse le souvenir le plus attachant et le plus délicat.

Le médecin-général Crosnier était surtout connu de nous par ses travaux sur l'amibiase, dont il préconisa, à l'époque, le traitement par la conessine, et le paludisme. Médecin-chef du service des mala-

©Soc.pathol.
exo

dies infectieuses à l'hôpital du Val-de-Grâce de 1946 à 1955, CROSNIER acquit une solide expérience en matière de pathologie exotique en traitant les rapatriés du Corps expéditionnaire d'Indochine ; mais il était aussi un hygiéniste et un nutritionniste et il venait de prendre la Présidence de la Société d'Hygiène quand il disparut prématurément.

Tous ici nous connaissions et aimions M. J. DUMAS. Qui d'entre nous n'a pas été son élève et son « petit », et c'est avec reconnaissance et respect que nous évoquons son souvenir.

Le vétérinaire-colonel E. HOUDEMER fut un Tonkinois et la liste de ses travaux dans le delta est longue. Elle porte sur de très nombreux parasites des animaux domestiques ou sauvages et il s'intéressa plus particulièrement aux sparganoses, aux myiases, aux tumeurs ganglionnaires, mais fut aussi l'un des premiers à dénoncer le rôle de l'ingestion de poisson cru dans la contamination de l'homme par *Clonorchis sinensis* au Tonkin, et celui de l'application sur l'œil du cataplasme de grenouille dans l'étiologie de la sparganose oculaire.

Nous avons déjà déploré, en son temps, la disparition tellement inattendue de notre ami J. SCHNEIDER et rappelé ses titres à notre admiration. Mais ses mérites, et la place qu'il tenait dans notre Société et dans la médecine tropicale française, nous font le devoir d'évoquer à nouveau son souvenir avec émotion et de dire les regrets que nous éprouvons de sa perte.

J. VERGE, Directeur du Laboratoire Central de Recherches vétérinaires de l'École d'Alfort étudia les rapports entre la peste porcine vraie et la peste porcine d'Afrique Orientale.

Enfin, P. GUILLON, disparu tragiquement, fut avant d'enseigner à l'École de Médecine de Poitiers, un médecin des troupes coloniales brillant et qui prit une part glorieuse aux combats de la Libération en Afrique et en France.

Notre souvenir ému est acquis à la mémoire de nos disparus et nous disons aux leurs nos condoléances attristées.

* * *

Notre activité scientifique se maintient sans défaillance et les candidatures d'admission à notre Société sont nombreuses. Dans l'année douze membres titulaires nouveaux ont été élus : MM. AMBROISE-THOMAS, A. CABROL, J. COZ, BIRAM DIOP, Mlle HO-THI-SANG, M. E. LAFONTAINE, Mme LATASTE-DOROLLE, MM. R. LE BERRE, J. PETITHORY, C. ROBERT, M. TISSIÉ, Mlle G. VATTIER.

Parmi nos collègues étrangers MM. A. W. WOODRUFF et M. YOELI

©Soc.pathol.
exo

ont été élus membres associés et M. C. LAMBERT, membre correspondant.

Enfin, trois membres sortants du Conseil ont été réélus, (MM. GIROUD, MARNEFFE et NICOLLE), tandis que MM. CAPPONI et PIROT faisaient leur entrée au Conseil, en qualité de membres nouveaux.

***

Au cours de l'année, 133 travaux divers ont été discutés à nos séances, dont 50 communications présentées par les auteurs.

Dans cet abondant matériel de travail, je relève, entre autres, ce qui a trait à :

— l'*amibiase*, avec le traitement par la déhydroémétine *per os* (F. BLANC, F. GUICHARD) et la chimioprophylaxie (R. DESCHIENS);

— les *filarioses* avec l'action du Mel W sur les microfilaires de *Onchocerca volvulus* (J. LAGRAULET et A. MONJUSSIAU), l'électrophorèse du sérum des filariens (A. DODIN et coll.) et l'action du Mel W sur *Dracunculus medinensis* (S. BESSE et C. MACARIO);

— les leptospiroses avec *L. hyos* à Dakar (PAYET et coll.), *L. icterohemorragiae* à Cayenne (DUCHASSIN et coll.), et leur incidence au Maroc (M. MAILLOUX);

— la *lèpre* et son traitement par un nouveau sulfamide-retard, l'acétylsulfaméthoxypyramine (J. SCHNEIDER et J. LANGUILLON);

— les *mycoses* avec le rôle des épines dans l'inoculation des mycétomes (B. BASSET et coll.), la présence de Nocardia en Tunisie (JUMINER et coll.), l'identification de *Nocardia caviae* au Japon (R. FUKUSHIRO et F. MARIAT), le traitement des mycétomes par le Sultirène et le D. D. S. (F.-P. MERKLEN et F. COTTENOT), un cas de rhinophycomycose à *Entomophtora coronata* (R. RENOIRTE et coll.);

— le *paludisme* avec la description des formes pré-érythrocytaires de *P. berghei* (M. YOELI et coll.);

— la *peste* avec la discussion à propos de l'existence de la peste tellurique et de fouissement à Madagascar (E. R. BRYGOO et A. DODIN puis H. MOLLARET) ; le diagnostic des variétés de *Yersinia pestis* par la fermentation du nélibiose (C. et H. MOLLARET);

— les *rickettsioses* qui fournissent à P. GIROUD et à son équipe l'occasion de multiples observations du plus haut intérêt ;

— les *salmonelloses* avec l'étude des Éberthelloses et des Shighelloses à Dakar (M. PAYET et coll.) ;

— les *schistosomiases* pour lesquelles A. DODIN nous révèle l'activité thérapeutique du Ciba 32-644 BA (dérivé du nitrothiazole)

©Soc.pathol.
exo

valable contre *S. haematobium* et *S. mansoni* et qui suscite un immense espoir ;

— la *virologie* avec les différentes enquêtes menées en République Centre-Africaine chez l'homme, les bovidés et les chauves-souris (A. Cl. Chippaux et Cl. Hannoun ; L. Maydat et J. Demarchi) ; l'identification d'un virus de dengue type 5 au Cambodge (C. Chastel) et l'avertissement donné par R. Panthier et Cl. Hannoun sur le risque de contamination du matériel d'expérimentation par le virus Sindbis.

En *Immunologie*, les anticorps fluorescents ont été étudiés dans le paludisme à *P. vivax* par Lu-Huynh-Thanh et par F.-P. Merklen dans la lèpre en utilisant le bacille de Stefanski ; tandis que A. Capron et coll. mettaient en évidence des anticorps sériques spécifiques dans la Paragonimose humaine.

En *Parasitologie*, Le-Van-Hoa a identifié un nouveau gnathostome, *G. vietnamicum* et procédé à la redescription de *Physaloptera tumefasciens*, parasite de *Macacus cynomolgus*.

Enfin, l'équipe des entomologistes de l'O. R. S. T. O. M. nous a donné la primeur de la description de plusieurs espèces nouvelles : *Aedes lottei* et *Aedes dialloi* (J. Hamon et J. Brengues) et de deux autres espèces appartenant au sous-groupe *Aedimorphus* (A. Rickenbach et L. Ferrara) ; *Synopsyllus girardi*, *S. robici* et *Dynospyllus flacourti* (M. Klein) ; *Ceratopogonidus kumbaensis* (Callot et coll.), *Orthopodomya nkolbissonensis*.

En outre, l'année 1965 a vu, en avril, la réunion tripartite à Paris des Sociétés belge et hollandaise de médecine tropicale et de notre Société. L'objectif en était l'étude des entéro-infections dans les régions tropicales et des rapports ainsi que des discussions fructueuses ont marqué ces assises communes, dont nous espérons qu'elles pourront heureusement se poursuivre.

***

Ce bilan que je viens de vous présenter nous permet, certes, de rester optimistes. La position de notre Société demeure forte, appuyée sur un nombre de médecins français en Afrique rarement égalé, grâce aux accords de Coopération, et cette situation pourrait se prolonger encore pendant des années avant que les médecins autochtones aient pu prendre la relève.

Il est regrettable, d'ailleurs, que les dispositions prises par le Ministère des Armées risquent d'aboutir sous peu à la disparition prématurée du Corps de Santé des Troupes de Marine et de rendre ainsi plus difficile cette coopération dans le domaine de Santé Publi-

©Soc.pathol.
exo

que toujours souhaitée par les gouvernements africains et malgache, et encore prônée par le Gouvernement français.

Nous ne pouvons que le regretter.

En ce qui concerne l'avenir de notre Société, il ne faudrait pas que nous méconnaissions ce que la situation actuelle peut avoir de transitoire, ainsi que le caractère de plus en plus exotique qui ne manquera pas de s'attacher à une Société française de médecine tropicale par rapport aux Sociétés homologues déjà créées ou qui se créeront dans un proche avenir en Afrique et avec lesquelles il ne sera jamais trop tôt pour établir des liens de confiante amitié. J'ajouterai que la position de la médecine tropicale française, et celle de notre Société, seraient certainement renforcées par la création, alors que l'on peut déjà supposer la prochaine disparition de l'école d'Application du Service de Santé des Troupes de Marine, d'une grande École de Médecine Tropicale française qui en regroupant les divers Instituts existants assurerait la formation spéciale des jeunes docteurs autochtones au sortir des Universités et tiendrait à la disposition des gouvernements les experts français indiscutés dont ils ressentent encore l'évident besoin.

C'est sur ce vœu que je terminerai. J'y ajoute, bien évidemment, les souhaits les meilleurs que je forme en ce début d'année pour vous tous, mes chers collègues, et pour vos familles.

ALLOCUTION

de M. François BLANC

Nouveau Président

Mes chers Collègues,

Je vous remercie profondément de l'honneur que vous me faites en m'appelant à la Présidence de la Société de Pathologie Exotique.

La fierté de cette consécration ne va pas sans une certaine angoisse.

Si les noms de LAVERAN et de CALMETTE sont indissociables de découvertes prestigieuses, l'Hématozoaire du Paludisme, la Vaccination B. C. G., et s'il est émouvant de succéder à de tels Maîtres,

©Soc.pathol.
exo

il est un peu inquiétant aussi de prendre place à la suite de Savants dont les travaux ont apporté à la connaissance de la Pathologie Tropicale des contributions dont peut s'enorgueillir légitimement la Médecine Française.

Ce palmarès que je veux rappeler en hommage d'admirative déférence incite à la modestie.

F. Mesnil (1924-1928), le troisième Président, qui jusqu'à sa mort, fut l'animateur zélé de la Société. Chimiste venu à la Protistologie, à la Microbiologie dont les découvertes en Chimiothérapie anti-parasitaire ont ouvert la voie à toutes les thérapeutiques spécifiques contemporaines.

E. Marchoux (1928-1932), à qui nous devons la connaissance de la transmission des Spirochétoses et des études fondamentales sur la Lèpre et le Paludisme.

E. Brumpt (1932-1936), le Maître incontesté de la Parasitologie Française dont tous les chapitres portent l'empreinte et dont le traité, véritable somme parasitologique, est entre les mains de tous les hommes de laboratoire et de tous les tropicalistes du monde entier.

E. Roubaud (1936-1946), dont la Science Entomologique éclaira d'un jour définitif le rôle des glossines dans la transmission de la Maladie du Sommeil.

A. Sice (1946-1950), mon Collègue et mon Maître de l'École d'Application de Marseille, qui inscrivit son nom dans l'Épopée de la France Libre, homme de laboratoire et d'Hôpital, prototype du Médecin Colonial de la tradition dont l'activité s'exerça dans tous les domaines de la Biologie et de la Médecine Outre-Mer.

L. Launoy (1950-1954), qui mit en évidence les notions fondamentales de synergies médicamenteuses et de vaccinations chimiques préventives jusqu'à ces dernières années bases du traitement de la Trypanosomose Africaine et, bases encore plus valables, de sa prophylaxie individuelle.

G. Girard (1954-1958), toute une vie consacrée à l'étude de la Peste, des lumières vives jetées sur les mystères qui obscurcissent encore la plus redoutable des endémies, la mise au point d'un vaccin vivant anti-pesteux, le plus efficace des vaccins connus, création éminemment Pasteurienne.

H. Galliard (1958-1962), Parasitologue, Immunologiste qui sut lever le voile des pathogénies filariennes en mettant en avant l'importance des phénomènes allergiques qui les dominent et qui a attaché son nom à la Strongyloïdose et à la Filariose à Brugéia Malayi.

©Soc.pathol.
exo

M. VAUCEL (1962-1966).

Mon Général,

Je vous ai connu à l'Institut Pasteur de Paris lors du grand cours de 1928. Vous rentriez de Mauritanie. Dans le laboratoire de M. MESNIL vous exerciez des fonctions qui dépassaient singulièrement celles des humbles stagiaires que nous étions.

A Brazzaville, Chef de laboratoire puis Directeur de l'Institut Pasteur, vous avez de 1929 à 1934 étudié la Tuberculose, les Dysenteries Bacillaires, les Pneumococcies, la Fièvre Typhoïde, vous avez su simplifier les problèmes singulièrement difficiles de la biologie, de la clinique et des étapes évolutives de la Trypanosomose Africaine en montrant qu'en réalité ces étapes n'existent pas, que la maladie est, dès les premiers jours de son évolution une atteinte neurologique. L'étude systématique biologique, bio-chimique et cytologique du L. C. R. des trypanosomés vous a conduit à une classification pragmatique et à des solutions thérapeutiques qui sont toujours en valeur.

A Paris, vous avez, avec A. L. WOFF, étudié les Bartonnelloses.

Directeur de l'Institut Pasteur de Hanoï à partir de 1935, vous avez rencontré là les différents problèmes posés par le Typhus des Broussailles, la Mélioïdose et les Leptospiroses auxquelles vous consacrez plus de 10 publications.

Aussi bien en Indochine qu'en Afrique le Paludisme a toujours retenu votre attention et vous y poursuivez le développement des études entreprises par les Instituts Pasteur.

En 1939, Directeur du Service de Santé du Cameroun et Directeur de l'Institut Pasteur de Yaoundé, Médecin-Chef de l'Afrique Française Libre en 1942, Directeur du Service de Santé des Colonies en 1943, Médecin-Général Inspecteur en 1946, Directeur du Service de Santé des Troupes Coloniales et chargé de Missions à des titres nombreux, O. M. S., Office International d'Hygiène Publique, enfin Directeur Général des Instituts Pasteur d'Outre-Mer.

Votre *Traité de Médecine Tropicale* à édition périodique était un ouvrage de base qui nous manquait. Vous avez su combler cette lacune.

C'est à vous mon Général que je succède, je vous remercie de vos trop élogieuses paroles.

Mes Chers Collègues,

Que vous apporté-je ? Quels sont mes Titres ? J'ai été orienté vers la Médecine Tropicale un peu par hasard. Démobilisé à la fin de la première Grande Guerre, après un P. C. N. assez dérisoire à Marseille, j'entrai à l'École Annexe de Toulon. Là quelques Professeurs, Méde-

©Soc.pathol.
exo

cins de la Marine dont la modestie égalait le savoir, évoquant les pays lointains, où ils avaient fait leurs campagnes, et la pathologie singulière et un peu terrifiante qui y sévissait alors, surent faire naître des vocations de Tropicaliste.

A Bordeaux, un choix d'Externe puis d'Interne suppléant décida de mon orientation hospitalière et après un an d'épreuve, M. Le Dantec m'admit dans son Service comme préparateur. C'était en 1922. Le vieux Maître Bordelais après 20 années passées autour du monde en Guyane, aux Antilles, au Gabon, en Nouvelle-Calédonie, en Cochinchine, avait jeté l'ancre de miséricorde à l'Hôpital Saint-André de Bordeaux où, dans son vétuste service, quelques rares malades rapatriés se présentaient au plus minutieux des interrogatoires, au plus précis, au plus analytique des examens cliniques que terminait une magistrale synthèse imposant le diagnostic.

Nul ne dira jamais assez la profondeur du sens clinique et l'immense érudition de celui qui a été un des pères de la Clinique Tropicale aujourd'hui si méconnu, si oublié.

Je pense à lui ce soir avec émotion.

Ma carrière a été professionnellement très heureuse car j'ai eu la chance de rencontrer toutes les manifestations endémiques ou épidémiques de la Pathologie Africaine et Asiatique au Mali, en Chine, en Indochine et au cours de 5 Missions outre-mer. J'ai pu ainsi étayer d'exemples vécus un enseignement de Pathologie et de Clinique Tropicales à l'École d'Application et à la Faculté de Médecine de Marseille où j'ai succédé à mon Maître Heckenroth.

Quelques explications essentiellement didactiques en matière de Paludisme, d'Amibiase, de Schistosomoses, de Lèpre, de Filariose, d'Avitaminose, de Pathologie Tropicale aux Armées, de Pathologie des rapatriés et des importés ; quelques travaux cliniques, thérapeutiques et pharmacologiques sur l'Amibiase Colique et Hépatique que l'indulgence de M. Vaucel a trop mis en épigraphe, représentent ma contribution à la connaissance de la Médecine Tropicale.

Sont-ce là des titres bien suffisants pour justifier l'honneur que vous me faites aujourd'hui ?

Vous avez été je crois surtout sensibles à mon assiduité à nos séances, à ma participation à nos Journées d'Information.

J'essaierai d'être digne de votre confiance, digne de mes prédécesseurs et pendant ces 4 années je m'efforcerai de présider honorablement aux destinées d'une Société qui doit servir au mieux les intérêts de notre pays et de la Médecine Tropicale.

Les problèmes que nous avons à résoudre ne sont pas simples. Ils sont bien plus compliqués que ceux qui ont sollicité l'attention de la Société de sa Fondation à 1948. Je vais essayer de m'en expliquer.

©Soc.pathol.
exo

Pendant toute la moitié du XXe siècle, dans les régions tropicales du monde où flottait le pavillon Français, les Médecins des Troupes Coloniales, assurèrent toutes les charges médicales, Dispensaires, Hôpitaux, Médecine de masse, avec quelques rares Médecins des Assistances Médicales dites indigènes dont le recrutement, en Afrique surtout, ne fut jamais très prospère s'il donna parfois des personnalités très remarquables. Les Médecins locaux formés dans des Écoles de Médecine non Universitaires (Dakar, Tananarive, etc.) secondaient le Corps de Santé Colonial.

Le Service de Santé des Troupes Coloniales conduisit heureusement, pendant un demi-siècle, les destinées sanitaires de près de 40 millions d'hommes vivant sous la responsabilité de notre pays.

Il n'est que de regarder les courbes démographiques pour s'en convaincre.

Les Instituts Pasteur, dont les Chefs de laboratoire et les Directeurs étaient pratiquement tous des Médecins du Corps de Santé Colonial, représentaient les Organismes Scientifiques et de Recherche. Ces Organismes s'avérèrent remarquablement efficaces et les plus grands problèmes d'Épidémiologie, de Pathologie, d'Hygiène et de Prophylaxie : Paludisme, Trypanosomose, Fièvre Jaune, Peste, etc. furent parfaitement résolus par eux.

La Société de Pathologie Exotique pouvait être tenue pour l'échelon le plus élevé, la plus haute instance scientifique de la Médecine Tropicale Française où convergeaient toutes les publications, tous les mémoires de Médecine, de Biologie, d'Hygiène de l'Outre-Mer.

Les Troupes Coloniales, qui avaient en fait le monopole de la Médecine Tropicale par l'École d'Application de Marseille, et les Instituts Pasteur avaient réalisé un système très souple, très adapté qui ne défaillit jamais à sa tâche.

L'Empirisme est souvent un très bon organisateur (vous voudrez bien excuser le Provençal que je suis de paraphraser Charles Maurras) et c'est ainsi que la France n'a jamais possédé d'École ou d'Institut de Médecine Tropicale comparable aux Écoles ou aux Instituts Britanniques, Belges, Néerlandais, Allemands, Portugais. Elle n'en avait pas besoin.

Une remarque est à faire ici. Elle est d'une importance extrême. Le monde Tropical, essentiellement l'Afrique, s'ouvrait à la pénétration Européenne quand le monde des microbes, des parasites s'ouvrait aux disciples de M. Pasteur. La découverte des agents pathogènes spécifiques qui a mis le point final à l'histoire des maladies cosmopolites : Typhoïde, Tuberculose, Diphtérie, etc. a précédé en Pathologie Tropicale la connaissance clinique, tout au moins la connaissance clinique approfondie, car reconnaître une maladie ce n'est pas la bien connaître.

©Soc.pathol.
exo

L'identification et l'étude biologique des endémies et endémo-épidémies tropicales allèrent de pair avec l'exploration des territoires. Les premières prospections nosographiques en Afrique furent faites par des hommes rompus aux disciplines pasteuriennes. Le dépistage des maladies pestilentielles, la lutte contre les grandes endémies qui s'imposaient en première urgence reléguaient au deuxième plan la Médecine Individuelle et la Clinique.

Très vite l'application des premières chimiothérapies donna, à cette position que les événements imposaient, une assise très solide. Il est de fait, en ne prenant que l'exemple de la Trypanosomose, que la lutte contre la maladie du sommeil fut parfaitement réussie, le fléau jugulé ou ramené à des taux d'infestation compatibles avec la survie et le développement des populations qu'il accablait, sans que les conditions pathogéniques de cette singulière encéphalite aient été éclaircies.

Cette prééminence des données étiologiques et des données thérapeutiques spécifiques efficaces laissait dans l'ombre la Clinique et la Physio-pathologie qui ne sont pas encore aujourd'hui entièrement déchiffrées.

*
* *

Aujourd'hui, plus précisément depuis la fin du deuxième Grand Conflit Mondial, tout a changé et les Cadres Politiques et Administratifs et les données de la Médecine d'Outre-Mer.

Il n'y a plus de Colonies Françaises, ou si peu. L'Empire Français et l'Union Française ont été transitoires, l'Indépendance totale de tous les États Africains a été proclamée en 1960. Des accords de Coopération sauf pour la Guinée et le Mali les lient encore à la France. Les Médecins Français des Troupes Coloniales sont encore Outre-Mer en service dans les Cadres des Assistances Techniques, prêtés aux États Indépendants.

L'École d'Application de Marseille continue à recruter des élèves que l'Armée reconnaît difficilement pendant leur séjour en France. Les Instituts Pasteur assurent la même besogne qu'autrefois, mais pour combien d'années ?

Les problèmes d'Épidémiologie et d'Hygiène ne sont plus les mêmes. La nosographie s'est modifiée.

Nous disposons de vaccinations qui mettent à l'abri de la Fièvre Jaune, de la Peste, etc. et de moyens thérapeutiques spécifiques qui permettent le contrôle de la plupart des maladies parasitaires, microbiennes ou mêmes virales.

Il est normal de ne plus mourir d'Amibiase, de Paludisme, de Typhus.

©Soc.pathol.
exo

Certains troubles fonctionnels d'essence encore mystérieuse comme la Sprue ont pratiquement disparu devant l'usage parfois immodéré des antibiotiques largement distribués dans toutes les maladies intestinales aiguës. Mais d'autres maladies naguère rarement rencontrées atteignent aujourd'hui à des degrés d'importance et d'urgence alarmants : la Tuberculose, les Fièvres Éruptives, l'Herpès, les Troubles du sevrage.

L'accession quasi mutationnelle à une civilisation matérielle encore très imparfaite dans les groupes sociaux compacts des grandes villes, a créé un terrain d'épanouissement redoutable à l'éclosion des maladies de contact inter-humain.

A la dénutrition fort inégalement répartie, trop souvent montée en épingle, politisée, s'ajoutent l'incompréhension, l'indiscipline. Les maladies vénériennes subissent une recrudescence. De l'alcoolisme, dont les méfaits sont évidents, il n'est pas assez parlé. Le Paludisme Infantile flambe dans les grandes villes. La Lèpre, les Filarioses, les Schistosomoses, la Trypanosomose demeurent. Les thérapeutiques spécifiques de ces grandes maladies de base n'ont pas atteint encore à l'efficacité que des travaux récents laissent croire.

Nous voyons naître une Pathologie Tropicale urbaine comparable dans une large mesure à la Pathologie des grandes villes d'Europe à l'aube de leur développement industriel mais d'une richesse étiologique infiniment plus grande.

C'est un désenchantement pour l'Épidémiologiste de constater de telles variations.

La connaissance de certaines étiologies est très récente. Que savions-nous des Hémoglobinoses et de leur rôle pathologique il y a 40 ans ? Que savions-nous des Cancers Primitifs du foie si dramatiquement à l'ordre du jour en Afrique Occidentale ?

Toute la Pathologie Tropicale nous apparaît sous un jour nouveau.

* * *

Quelles modifications devrons-nous envisager pour que notre Société continue à jouer son rôle ?

Dans un avenir qu'il est difficile de préciser, mais qui ne saurait probablement pas excéder une dizaine d'années, le Corps de Santé Colonial n'existera plus sous sa forme actuelle et ne disposera plus des effectifs d'aujourd'hui. Les Pays Africains auront-ils réalisé, par leurs Facultés de Médecine devenues autonomes, un recrutement de Médecins suffisant pour assurer l'exercice d'une Médecine de Soins, d'une Médecine Préventive, d'une Médecine Sociale, d'une Hygiène Publique ? C'est peu probable.

Il est bien vraisemblable que les effectifs médicaux qui œuvreront

©Soc.pathol.
exo

Outre-Mer ne seront pas uniquement autochtones. La France a encore là son action à poursuivre mais avec quel Corps Médical ?

Il appartiendra à notre Société de concevoir ce que pourra être l'Institut de Médecine Tropicale Français de demain.

Il est difficile à un Médecin Africain sollicité par la Pathologie de son pays de parler de Pathologie Exotique. Il y a dans l'appellation de notre Société un adjectif qu'il faudrait peut-être changer. Pourquoi ne pas l'appeler Société de Médecine Tropicale de langue Française ?

La création de Sociétés Médicales locales à Dakar, Abidjan, Tananarive risque d'écarter de la Société de Pathologie Exotique de Paris, des communications d'une grande importance. Il y a là tout un aménagement nécessaire sur lequel le Médecin-Général Inspecteur Vaucel, mon prédécesseur, a attiré l'attention en termes tels qu'il est difficile de les modifier.

Il nous faut faire adhérer à notre Société, par une modification des statuts, les Médecins Africains, Malgaches ou Asiatiques de langue française. Il nous faut œuvrer en collaboration étroite avec les Sociétés de Médecine Africaines et Malgaches. Il nous faut enfin, solliciter des articles et des travaux ajustés aux préoccupations réelles du jour car notre *Bulletin* est infiniment plus riche de notes entomologiques, biochimiques, etc. que de mémoires cliniques ou thérapeutiques.

La formule des Réunions d'Information s'est avérée remarquablement profitable. Il faudra la poursuivre et l'étendre.

M. Robert Deschiens, animateur au vrai sens du terme, non seulement Savant Biologiste mais Organisateur incomparable est, pour un Président, le Secrétaire Général idéal. C'est une grande chance que d'avoir à ses côtés, je n'ose dire un tel collaborateur, mais un tel Maître.

Je regrette le départ de mon ami M. Riou que va remplacer Rivoalen.

Je suis heureux de voir Pirot s'asseoir à côté de Lamy comme Vice-Président.

M. Nicolle demeure l'irremplaçable Trésorier.

Quant à M. Poirier, il est de fondation dans les fonctions de Secrétaire de Séances qu'il partage avec Mlle Fromentin.

J'ai l'immense fortune de pouvoir demander aux anciens Présidents MM. Girard, Galliard, Launoy, Vaucel et aux Membres du Conseil, les avis d'une sagesse et d'une expérience que je n'ai pas encore.

C'est cet environnement, je n'ose pas dire cette écologie, qui me fait envisager non pas avec un optimisme absolu, mais avec une certaine tranquillité, les jours à venir où de mon mieux je m'efforcerai de justifier la confiance que vous m'avez témoignée.

©Soc.pathol.
exo

COMMUNICATIONS

TRAITEMENT DE LA RÉACTION LÉPREUSE A TYPE D'ÉRYTHÈME NOUEUX PAR L'(HYDROXY-2' ÉTHYL)-1 MÉTHYL-2 NITRO-5 IMIDAZOLE (MÉTRONIDAZOLE-FLAGYL)

Par J. LANGUILLON, P. GIRAUDEAU et H. PLAGNOL (*)

Le Métronidazole avait été essayé par Cochrane en août 1964 ; dans tous les cas il avait obtenu des résultats satisfaisants avec la technique suivante : il commençait à administrer 1 comprimé à 0 g. 200 trois fois par jour puis à augmenter progressivement la posologie jusqu'à donner 3 comprimés trois fois par jour, soit 9 comprimés à 0 g. 200.

En période aiguë de l'érythème noueux il avait noté l'activité de ce médicament et un de ces malades avait même été traité pendant 18 mois successifs sans présenter le moindre signe de toxicité.

Gentilini a récemment traité par le Métronidazole un jeune lépromateux pour lequel une faute thérapeutique initiale était responsable de réactions subintrantes ; le traitement a coïncidé avec une diminution très nette des douleurs, de la fièvre et une atténuation des perturbations biologiques.

De notre côté nous avons traité 18 cas de réactions lépreuses à type d'érythème noueux par le Métronidazole. Il s'agissait dans tous les cas de malades en pleine période aiguë de cette complication de la lèpre lépromateuse avec nouures érythémateuses, chaudes et douloureuses sur le visage, le tronc et les membres, température élevée, arthralgies, myalgies et parfois névrite du cubital ou orchite réactionnelles. Dans tous les cas la C Réactive protéine (CRP) était élevée et nous avons pour habitude de considérer comme guérie une réaction qui a non seulement présenté une disparition des lésions cliniques mais également une négativation de la CRP ; l'expérience nous a montré qu'un réactionnel cliniquement guéri rechute très rapidement si la CRP demeure positive.

Nous avons généralement appliqué le traitement suivant : trois

(*) Séance du 9 février 1966.

©Soc.pathol.
exo

comprimés de Métronidazole trois fois par jour, soit un total de 2 g. 250 ; à partir du 6e jour, si les signes cliniques diminuaient, les doses étaient progressivement décroissantes pendant 8 jours. Mais nous avons également donné 9 comprimés par jour de Métronidazole pendant 1 mois et ce médicament fut toujours bien supporté.

Observation nº I. — Dab... Ber..., lépromateux traité depuis 6 ans par la Disulone injectable ; 1 g. 25 tous les 15 jours. Apparition brutale de nouures sur le visage, le dos et la face d'extension des membres, température à 40º5, douleurs névritiques des cubitaux, CRP +++.

Traité par Métronidazole. Au 3e jour les nouures se désinfiltrent, la température redevient normale, la douleur des cubitaux disparaît et la CRP = 0. Reprise dès le 15e jour du traitement à dose très progressive (bon résultat).

Observation nº II. — Kal... Dia..., lépromateux réactionnel traité depuis un an par la Sulfaméthoxypyridazine. Présente brutalement des nouures du visage et du tronc accompagnées de fièvre, d'asthénie et de myalgies, CRP = +++.

Traité par Métronidazole, les signes diminuent progressivement, au 14e jour la CRP est toujours positive (+), au 20e jour réapparition des symptômes réactionnels (échec).

Observation nº III. — Dr... Tra..., lépromateux traité par Dépovernil depuis 3 mois. Apparition en deux jours de nouures sur le tronc et d'une névrite cubitale gauche réactionnelle, CRP = ++++.

Traité par Métronidazole, disparition des nouures au 6e jour, l'intensité de la névrite du cubital a nécessité dès son entrée à l'hôpital une endoneurolyse ; au 15e jour CRP = 0.

Au 20e jour la guérison clinique est maintenue (bon résultat).

Observation nº IV. — Tom... Dia..., lépromateux réactionnel traité pendant plusieurs années par la Disulone, puis à cause de ses réactions depuis un an par la Sulfaméthoxypyridazine.

Le malade recevait depuis deux mois une corticothérapie retard (une ampoule de Dépo-médrol hebdomadaire) ; apparition brutale de nouures sur le visage et le dos, d'arthralgies,d'une température élevée, CRP +++.

Traité par Métronidazole associé au Cortancyl, amélioration progressive des symptômes, descente de la température en lysis ; l'arrêt du Flagyl est suivi d'une réapparition brutale des symptômes nécessitant une augmentation de la dose de Cortancyl, nous associons alors une cure d'émétique et à la fin du traitement antimonial, nous reprenons le Métronidazol pendant 16 jours. La CRP demeure positive (+) (nous avons obtenu une stabilisation clinique plutôt qu'une guérison).

Observation nº V. — Lal... Tam..., lépromateuse réactionnelle traitée par la Sulfaméthoxypyridazine depuis 10 ans. Nouvelle poussée réactionnelle avec nouures généralisées, fièvre, adynamie. Le traitement par le Métronidazole demeure sans effet. Corticothérapie (échec).

©Soc.pathol.
exo

Observation nº VI. — Nia... Kei..., lépromateux présentant une rechute d'érythème noueux CRP ++++.
Traité par Métronidazole, disparition des signes cliniques, mais au 16e jour la CRP est toujours positive (+++) (stabilisation).

Observation nº VII. — Zan... Sam..., lépromateux traité par les sulfones. Nouures sur le visage et les bras, arthralgies, température élevée CRP +++.
Traité par Métronidazole. Disparition des signes cliniques, au 15e jour la CRP est négative (bon résultat).

Observation nº VIII. — Lass... Kam..., lépromateux traité par la Sulfaméthoxypiridazine.
Apparition brutale de nouures douloureuses sur le visage et le tronc, température élevée, CRP = ++++.
Traité par Métronidazole, disparition progressive des signes cliniques mais la CRP demeure positive (++) (stabilisation).

Observation nº IX. — Mam... Dan..., lépromateux traité par les Sulfones. Apparition de nouures sur le visage sans autres signes cliniques mais la CRP est très positive (++++).
Traité par Métronidazole. Disparition des nouures au 10e jour (signe de la collerette), au 15º jour CRP négative (bon résultat).

Observation nº X. — Da... Tra..., lépromateux traité par les sulfones ; a fait quatre réactions en 10 mois. Nouvelle poussée de nouures érythémateuses et douloureuses. CRP = ++++.
Traité par Métronidazole. Les nouures disparaissent dès le 5e jour. La CRP devient négative le 15e jour (bon résultat).

Observation nº XI. — Ten... Cam..., lépromateuse réactionnelle irrégulièrement traitée par la Disulone à cause de ses nombreuses poussées réactionnelles et passée depuis un an à la thérapeutique sulfamidée. Apparition de nouures chaudes et douloureuses en placards pseudo-érysipélateux des avant-bras, température à 33º5, adynamie CRP = ++++.
Traitée par Métronidazole. Disparition progressive des nouures en 12 jours (signe de la collerette) le 15e jour la CRP est négative (bon résultat).

Observation nº XII. — Nya... Sou..., Lépromateuse traitée par la Disulone depuis un an à la suite d'une rechute. Cette malade placée en observation sans traitement était repartie dans son village mais est revenue à l'Institut Marchoux dès les premiers symptômes de sa rechute. Apparition brutale de nouures sur le visage, température élevée, asthénie, CRP = ++++.
Traitée par Métronidazole, les nouures disparaissent, la fièvre tombe, la malade est soulagée et la CRP devient négative (bon résultat).

Observation nº XIII. — Ham... Kom..., lépromateux réactionnel traité par la Sulfaméthoxypyridazine ; présente fréquemment des poussées réactionnelles nécessitant des cures d'émétique alternées avec un

©Soc.pathol.
exo

corticoïde-retard (Depo-médrol). Nouvelle poussée réactionnelle à la fin d'une cure d'émétique ; nous essayons pendant 30 jours le Métronidazole comme thérapeutique de relai en attendant la possibilité de reprendre l'émétique sans utiliser la corticothérapie.

Pendant cette période le malade ne présente qu'un état réactionnel bénin (stabilisation).

Observation nº XIV. — Zan... Cou..., lépromateux traité par la Disulone, puis par la Diphényl-thiourée et présentant de fréquentes poussées réactionnelles. Rechute, traitée par Métronidazole, mais l'apparition d'une orchite et l'augmentation de positivité de la C Réactive protéine nécessitent une corticothérapie prolongée (échec).

Observation nº XV. — Ama... Tan..., lépromateux réactionnel passé à la thérapeutique sulfamidée ; traité par une ampoule de Dépo-métrol hebdomadaire, apparition d'une nouvelle poussée, nous associons le Métronidazole à la corticothérapie-retard, les signes cliniques diminuent progressivement et disparaissant mais la CRP demeure positive (+) (stabilisation).

Observation nº XVI. — Bo... Dia..., lépromateuse traitée par la Disulone. Rechute réactionnelle à la fin d'une cure antimoniale CRP = ++++.

Traitée par Métronidazole, guérison clinique CRP = 0 (bon résultat).

Observation nº XVII. — Sid... Tra..., lépromateux réactionnel traité par sulfamide-retard ; nouvelle poussée de nouures sur le visage et les avant-bras, température élevée, asthénie, myalgies. CRP = ++++. Traité par Métronidazole, au 15e jour du traitement les symptômes s'aggravent nécessitant une corticothérapie (échec).

Observation nº XVIII. — Sid... Mar..., lépromateux réactionnel traité par sulfamide-retard ; nouvelle poussée de nouures. Traité par Métronidazole, aggravation du tableau clinique et le 5e jour nous associons l'émétique (échec).

Résultats

Dans 8 cas (44,4 0/0) : observations nos 1, 3, 7, 9, 10, 11, 12 et 16, nous avons obtenu après 14 jours de Métronidazole une guérison clinique associée à une négativation de la C réactive protéine.

Dans 5 cas (27,7 0/0) : observations nos 4, 6, 8, 13 et 15, les signes cliniques ont progressivement diminué et le 15e jour ils avaient disparu mais la C réactive protéine demeurait positive. Il s'agissait donc, non d'une guérison de la poussée réactionnelle mais d'une amélioration momentanée des symptômes cliniques, d'une stabilisation.

©Soc.pathol.
exo

Dans 5 cas (27,7 0/0) : observations n°s 2, 5, 14, 17 et 18, le traitement n'a apporté aucun soulagement.

Si nous tenons compte que le traitement par le tartrate double d'émétique et de potasse entraîne une guérison clinique et une négativation de la C réactive dans 80 0/0 des cas, le Métronidazole ne paraît pas supérieur à l'émétique. Pourtant les résultats satisfaisants que nous avons observés chez 13 réactionnels (72,2 0/0) nous permettent de conseiller le Métronidazole comme *thérapeutique de relai* à la fin d'une cure antimoniale ou au moment du sevrage cortisonique.

Conclusions

A la suite des expérimentations de Cochrane et de Gentilini nous avons traité 18 lépromateux réactionnels par le Métronidazole : pendant 6 jours 9 comprimés à 0 g. 250, puis doses décroissantes pendant 8 jours ; dans les cas graves la dose maximale peut être donnée pendant plusieurs semaines.

Chez 13 malades les résultats ont été satisfaisants mais si le Métronidazole nous paraît inférieur à l'émétique, nous le conseillons comme thérapeutique de relais à la fin d'une cure antimoniale ou au moment du sevrage cortisonique.

Summary

The treatment of 18 patients with this drug (nine 0 g. 250 tablets, for 6 days, then decreasing doses for 8 days) yielded rather satisfactory results. However, in the cases studied, metronidazole seems to be inferior to emetin, and should be used as a « relay » therapy, at the end of an antimonial treatment, or during a suspension of cortisone treatment.

O. C. C. G. E. Institut Marchoux.
Bamako. Mali.

©Soc.pathol.
exo

LE FOIE DU LÉPREUX

Par J. LANGUILLON, H. PLAGNOL, J. SABORET, J. GAYRAUD et P. GIRAUDEAU (*)

Si jusqu'en 1936 les léprologues admettaient sans discussion l'atteinte du foie dans la lèpre lépromateuse, beaucoup d'entre eux se refusaient à considérer comme des lésions tuberculoïdes les granulomes lympho-épithélioïdes observés au microscope dans le tissu hépatique des lépreux tuberculoïdes et affirmaient qu'il s'agissait d'une tuberculose hépatique associée.

En 1847, DANIELSEN et BOECK avaient publié dans leur *Atlas de la lèpre* une planche montrant des infiltrations lépromateuses et des nodules tuberculoïdes dans le foie.

En 1887, ED. ARNING ayant autopsié 17 lépreux tuberculoïdes aux Iles Hawaï, observait chez 11 d'entre eux des nodules lympho-épithélioïdes dans le foie et affirmait contrairement aux idées de HANSEN, NEISSER et LELOIR que ces lésions qui ne tuberculisaient pas le cobaye ne pouvaient être d'origine tuberculeuse.

Don SAUTON en 1900 *(La Léprose)*, KLINGMULLER en 1930 *(Die Lepra)* et JEANSELME en 1934 *(La Lèpre)* donnaient de bonnes descriptions des lésions lépromateuses du foie mais passaient sous silence les lésions tuberculoïdes.

En 1936, une note du Professeur ED. ARNING dans le *Journal de l'Association Internationale de Léprologie* réveillait les discussions ; H. BLACK et DENMEY (Carville), LOWE (Calcutta), WADE (Culion) et plus tard le Japonais MITSUDA persistaient à croire que la lèpre tuberculoïde atteint la peau, les nerfs, peut-être les ganglions mais certainement pas le foie. Les léprologues sud-américains RABELLO (1936), SCHUJMAN et CARBONI (1942), ROTBERG et BECHELLI (1944) admettaient la possibilité de lésions tuberculoïdes au niveau des viscères, du foie en particulier.

En 1950, CAMPAS et MOLINA prélevaient après laparotomie des biopsies de foie chez des lépreux tuberculoïdes et observaient à l'examen histopathologique des lésions identiques à celles rencontrées dans la peau et les nerfs.

Les connaissances des lésions lépreuses du foie restaient subordonnées aux constatations nécropsiques assez rares, en particulier chez les lépreux atteints de la forme bénigne allergique. La ponction-biopsie du foie, allait permettre d'étudier plus aisément le tissu hépatique.

(*) Séance du 9 février 1966.

©Soc.pathol.
exo

En 1953, Okada examinait systématiquement le matériel obtenu par ponction-biopsie du foie chez des lépreux atteints de diverses formes cliniques, dans tous les cas il observait des lésions identiques à celles décrites dans la peau et les nerfs.

Ferrand en 1954 effectuait des ponctions-biopsies du foie chez cinq lépromateux et notait des lésions spécifiques riches en bacilles acido-résistants, il constatait que même après plusieurs mois de traitement la régression de ces lésions hépatiques était très lente.

A la même époque, Bechelli au cours d'examens cliniques de 1.013 malades, notait une hépatomégalie dans 34 0/0 des malades lépromateux et 17 0/0 des tuberculoïdes, remarquait que les examens fonctionnels étaient en général négatifs et que l'examen histologique montrait dans 95 0/0 des cas lépromateux des infiltrations lépromateuses et parfois de la cirrhose ; il remarquait également que les lésions histologiques persistaient chez des sujets dont les lésions cutanées avaient nettement régressé.

Camain, Kerbastard et Devaux ayant pratiqué chez 81 lépreux des biopsies du foie et des biopsies cutanées décrivaient des lésions spécifiques chez 35 lépromateux et 13 tuberculoïdes ; de plus des ponctions-biopsies du foie faites chez 20 enfants paraissant indemnes de lèpre mais en contact étroit avec des lépreux actifs avait montré chez l'un d'entre eux une lésion tuberculoïde du foie d'ailleurs confirmée par une lépride du visage passée inaperçue au premier examen.

En 1957, puis en 1961, Bru et Rollier décrivaient des lésions hépatiques spécifiques rencontrées chez 38 lépreux présentant des formes évolutives variables ; ils insistaient sur le fait que la lèpre lépromateuse provoquait dans le foie des lésions du système réticulo-endothélial, la dissémination hématogène déterminant la formation de granulomes nodulaires, disséminés sans ordre, le parenchyme noble n'étant pas altéré ; dans les espaces portes le mésenchyme banal participait précocement à l'édification de la sclérose inflammatoire à tendance évolutive et extensive.

En 1959, Fagio et Dogliotti publiaient des données cliniques et histologiques concernant des atteintes du foie dans 4 cas de lèpre lépromateuse.

Enfin en 1964, S. G. Brown donnait dans le *West African Medical Journal* une excellente revue générale de l'atteinte au foie dans la lèpre.

Notre étude a porté sur 100 lépreux :

78 lépromateux de 16 à 45 ans,
22 tuberculoïdes de 14 à 45 ans.

Nous avons également étudié 15 non-lépreux témoins, il s'agissait

©Soc.pathol.
exo

de sujets sains et en bonne forme physique, de 20 à 30 ans, soldats d'une compagnie de parachutistes maliens.

Les examens suivants ont été pratiqués : ponction-biopsie du foie (pour les sujets lépreux) ; réaction au thymol de MacLagan ; réaction au sulfate de zinc de Kunkel ; mesure de la clearance à la bromosulfone-phtaléine ; cholestérol total, cholestérol estérifié et rapport CE/CT.

A. — Étude histopathologique

Les manifestations hépatiques de la lèpre lépromateuse sont essentiellement caractérisées par des formations nodulaires de tailles variables, souvent petites et toujours bien limitées, truffant sans localisation bien définie le parenchyme hépatique.

Les nodules, appelés par Bru et Rollier « granulomes suspendus », se développent à partir des cellules de Küpffer.

Agressées par les bacilles de Hansen apportés par le sang des capillaires sinusoïdes, les cellules de Küpffer s'hypertrophient, font saillie à l'intérieur des capillaires, se mobilisent et subissent en passant par un stade prévirchowien, une transformation virchowienne pour aboutir à une grande cellule très vacuolisée.

Donc à côté des cellules de Küpffer isolées et peu vacuolisées, on observe des nodules constitués soit par des cellules spumeuses et des cellules vacuolisées soit uniquement par des grandes cellules vacuolisées.

Il est à noter que contrairement à ce que l'on rencontre dans les lésions cutanées les lymphocytes et les histiocytes sont pratiquement inexistants dans ces nodules jeunes et n'apparaissent que dans les lésions en voie de fibrose, mêlés aux fibroblastes.

Les bacilles de Hansen sont toujours très nombreux, soit libres, isolés ou en amas dans les capillaires, soit phagocytés par les cellules de Küpffer, soit en « globi » dans les cellules de Virchow et dans les cellules vacuolisées où ils prennent un aspect granuleux, on n'en voit jamais dans les cellules hépatiques.

Dans les espaces porto-biliaires les granulomes composés de cellules spumeuses et de cellules vacuolisées sont situés au contact des vaisseaux et englobés dans une abondante production de collagène qui élargit l'espace porto-biliaire et envoie des traînées de fibrose entre les lobules apportant un aspect de fibrose stellaire.

Là aussi les bacilles sont nombreux, isolés ou en amas, extra- ou intra-cellulaire.

Les lésions hépatiques de la lèpre tuberculoïde sont caractérisées par des amas plus ou moins arrondis lympho-histiocytaires situés au niveau des espaces portes et très fréquemment autour des veines

©Soc.pathol.
exo

centro-lobulaires. Les histiocytes prenant un aspect épithélioïde, on aboutit au follicule constitué par des cellules épithélioïdes entourées d'une couronne lymphocytaire. Il est plus rare d'observer les cellules géantes et les bacilles de Hansen sont généralement absents.

Contrairement à Fazio, Dogliotti et Nicola qui décrivent un granulome lépromateux se constituant aux dépens des cellules hépatiques nécrosées et infiltrées par des histiocytes, nous n'avons jamais noté une atteinte du parenchyme noble.

En accord avec les descriptions de Ferrand, de Baccareda et Arturi, de Camain, Kerbastard et Devaux, de Bru et Rollier, nous avons dans tous les cas trouvé une structure trabéculaire et lobulaire parfaitement respectée, une cellule hépatique de taille normale, bien délimitée, au cytoplasme homogène, le noyau peut présenter de l'anisocytose et de l'anisochromie mais cela est sans importance.

Le granulome lépromateux ou le nodule tuberculoïde repousse simplement les travées cellulaires et même à ce niveau les manifestations cellulaires sont discrètes.

Signalons que nous n'avons pas rencontré de stéatose, de sidérose hépatique (Lombard et Alcocer), de cirrhose de Laënnec (Torentio et Contreras), nous pensons d'ailleurs que ces lésions avaient une autre étiologie que la lèpre.

Nous avons enfin pratiqué des ponctions-biopsies du foie chez les malades traités depuis plusieurs années et améliorés ou bien « blanchis » c'est-à-dire ne présentant ni lésions cutanées ni examens bactériologiques positifs.

Nous avons remarqué que les lésions granulomateuses riches en bacilles demeurent très longtemps dans le foie et que dans la moitié des cas les *malades blanchis présentaient toujours des granulomes lépromateux bacillaires.*

Ne pourrait-on concevoir le foie comme un réservoir de germes et expliquer ainsi la rechute du lépromateux blanchi et non traité. Rappelons que nous avons également trouvé des bacilles de Hansen dans les os des extrémités chez des malades « blanchis ».

B. — Examens biochimiques

1. *Réaction au thymol de MacLagan.*

Cette réaction de floculation n'est plus considérée comme précipitant l'ensemble des gamma-globulines ; selon Jayle elle refléterait l'atteinte inflammatoire des cellules hépatiques et ne serait pas un test d'insuffisance.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Test de MacLagan.

Forme	Nombre	o/o positifs > 20	o/o indéterminés	o/o négatifs < 20
Lépromateux .	78	23	17	60
Tuberculoïde .	22	23	9	88
Non-lépreux .	15	7	20	73

Nous donnons les pourcentages de positifs, indéterminés et négatifs en se référant aux valeurs supérieures à 20 unités Verne, comprises entre 20 et 15 unités Verne et inférieures à 15 unités Verne.

Le pourcentage des positifs est le même : 23 o/o chez les lépromateux et tuberculoïde, il n'est que de 7 o/o chez les non-lépreux.

On constate donc une légère augmentation du test de MacLagan.

Quant à la moyenne des résultats obtenus elle diminue dans le sens :

Lépromateux ..... Tuberculoïdes ..... Témoins.

2. Réaction au sulfate de zinc de Kunkel.

Cette réaction précipite les gamma-globulines, elle est surtout modifiée par leur déséquilibre.

Il est bon de rappeler que ce test est particulièrement sensible aux conditions opératoires (température, faible variation de pH, etc.). En outre il est établi que les Africains présentent une élévation des globulines et en particulier des gamma-globulines qui entraîne des valeurs élevées du test de Kunkel-zinc.

Comme on constate une faible élévation des valeurs de cette réaction par rapport aux valeurs considérée comme anormale nous avons fait ressortir dans le tableau II le pourcentage des chiffres supérieurs au maximum des témoins.

On remarque que 45 o/o des lépromateux et 45 o/o des tuberculoïdes ont un Kunkel-zinc supérieur au maximum des témoins. Ce résultat pouvait être prévu puisque les travaux de JARDIN, CLARY et ceux que nous avons entrepris sur l'électrophorèse des protéines des lépreux montraient des perturbations relativement prononcées des protéinogrammes et notamment des globulines gamma et bêta.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU II

Réaction de Kunkel-zinc.

Forme	Nombre	o/o positif	o/o indéterminé	o/o négatif	Supérieurs au maximum des « témoins » non lépreux
Lépromateux.	78	95	9	5	45
Tuberculoïdes.	22	93	0	7	45
Témoins non lépreux . .	15	86	0	14	—

3. *Mesure de la clearance de la bromo-sulfone-phtaléine (B.S.P.).*

Dans cette épreuve, mise au point par ROSENTHAL et WHITE, la B.S.P. est captée par les cellules parenchymateuses hépatiques et rejetée dans la bile.

C'est donc une clearance parenchymateuse hépato-biliaire qui, lorsqu'elle est normale, indique que la cellule hépatique fonctionne normalement et que les voies biliaires sont libres.

Une diminution implique soit une diminution du début sanguin hépatique (insuffisance cardiaque) soit une insuffisance cellulaire hépatique, soit une obstruction biliaire.

Cette épreuve, selon POLONOWOSKI, serait la plus fidèle et la plus sensible de toutes celles utilisées pour l'exploration fonctionnelle du foie ; d'après le même auteur une retention anormale du colorant pourrait parfois être due à une altération des éléments küpfériens.

TABLEAU III

Clearance de la bromo-sulfone-phtaléine.

Chiffre normal 0,145 ± 0,035.
Chiffre inférieur à 0,110 franchement anormal.

Forme	Nombre	Moyenne	Maximum	Minimum	Négatif (inf. à 0,110)
Lépromateux . . .	73	0,122	0,202	0,050	71 o/o
Tuberculoïdes . . .	22	0,114	0,240	0,065	73 o/o
Témoins non lépreux .	14	0,126	0,373	0,070	78 o/o

©Soc.pathol.
exo

L'épreuve consiste à injecter par voie intraveineuse la B.S.P. et à faire des prélèvements 5, 10 et 15 minutes après l'injection ; la courbe d'élimination K est construite en portant en ordonnée le logarithme népérien des concentrations en mg./l., et en abscisse le temps en minute.

On obtient une droite, dont la pente exprime la « clearance fonctionnelle » c'est-à-dire la fraction du volume plasmatique complètement épurée de B.S.P. en une minute.

En prenant K = 0,110 comme limite inférieure des résultats normaux nous voyons que dans les 3 groupes considérés, le pourcentage des négatifs est essentiellement le même.

Si la moyenne augmente dans le sens tuberculoïdes ... lépromateux ... témoins, les différences sont minimes.

4. *Cholestérolémie.*

Nous avons dosé le cholestérol total, le cholestérol estérifié et calculé le rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total.

Le taux de cholestérol est sous la dépendance de nombreux facteurs (âge, sexe...), ses variations physiologiques sont importantes, cependant le rapport CE/CT peut être considéré dans une certaine mesure comme un test d'insuffisance cellulaire du foie.

TABLEAU IV

Cholestérol total et cholestérol estérifié.

Formes	Cholestérol total					Cholestérol estérifié				
	Nombre	Moyenne m	Écart standard σ	$m + 2\sigma$	$m - 2\sigma$	Nombre	Moyenne m	Écart standard	$m + 2\sigma$	M $- 2\sigma$
Lépromateux.	78	1,87	0,37	2,61	1,13	77	1,03	0,25	1,53	0,53
Tuberculoïdes.	22	1,75	0,39	2,53	0,97	22	1,02	0,25	1,52	0,52
Témoins non lépreux. .	15	1,80	0,25	2,30	1,30	15	1,14	0,18	1,50	0,78

Cholestérol total. — Les valeurs moyennes sont faibles ce qui est normal chez l'Africain et sensiblement les mêmes dans les trois groupes considérés.

©Soc.pathol.
exo

Cholestérol estérifié. — Les chiffres des lépromateux et des tuberculoïdes sont semblables et plus faibles que ceux des témoins.

Tableau V

Rapport CE/CT.

Forme	Nombre	Moyenne m	Écart standard σ	$m + 2\sigma$	$m - 2\sigma$	0,31 à 0,40	0,41 à 0,50	0,51 à 0,60	0,61 à 0,70	0,71 à 0,80	Inférieur à 0,50
Lépromateux.	77	0,55	0,08	0,72	0,39	4	19	57	17	1	23
Tuberculoïdes.	22	0,57	0,06	0,69	0,49	0	9	68	23	—	9
Témoins non lépreux. .	15	0,63	0,04	0,71	0,55	0	0	33	60	7	0

Le rapport est plus élevé donc meilleur pour les témoins. Pour les lépreux il est légèrement au-dessus de la limite considérée comme pathologique (0,50) dans 77 des cas lépromateux et 81 0/0 des cas lépromateux et 81 0/0 des cas tuberculoïdes.

Mais il faut signaler, que ces groupes n'ont pas l'homogénéité d'âge, de sexe et d'état physiologique des témoins.

Conclusions

Au cours d'une étude du foie du lépreux qui a porté sur 100 lépreux en pleine période d'état (78 lépromateux et 22 tuberculoïdes) nous avons fait des examens histo-pathologiques par ponction-biopsie et une exploration fonctionnelle du foie : réaction au thymol de MacLagan, réaction au sulfate de zinc de Kunkel, mesure de la clearance de la bromo-sulfone-phtaléine et cholestérolémie.

L'examen biopsique du foie a toujours permis de mettre en évidence des lésions spécifiques dans presque tous les cas récents ou anciens.

Dans la forme lépromateuse les bacilles disséminés par voie hématogène pénètrent les cellules de Küpffer ou les histiocytes des espaces portes qui subissent une transformation virchowienne et on aboutit à la formation de nodules lépromateux de taille variable, riches en bacilles, truffant sans localisation bien définie le parenchyme hépatique.

Dans les espaces portes l'évolution assez limitée des granulomes vers la fibrose ne permet pas de penser à la possibilité d'une cirrhose lépreuse.

©Soc.pathol.
exo

Dans la lèpre tuberculoïde on note des foyers lymphocytaires et histiocytaires dans les espaces portes et autour des veines centro-lobulaires.

Dans certains cas nous avons observé de véritables follicules tuberculoïdes, analogues à ceux rencontrés dans les lésions cutanées et constitués de cellules épithélioïdes, parfois de cellules géantes, entourées par une couronne lymphocytaire.

Signalons que chez de nombreux lépromateux « blanchis » nous avons constaté la persistance de lésions spécifiques bacillaires.

Les résultats des examens biologiques ne plaident pas en faveur d'une atteinte de la cellule hépatique.

Nous pensons comme Bru et Rollier que la lèpre apparaît au niveau du foie comme une maladie du système réticulo-endothélial résultant de la dissémination par voie hématogène du *Mycobacterium leprae*.

Summary

The lepers' hiver.

Histopathological examinations by means of biopsy and liver functional exploration were carried out in 100 lepers (78 lepromatous and 22 tuberculoid patients). The results were as follows.

The biopsies demonstrate specific lesions. In the lepromatous form, the bacilli enter into Küpffer celles or the histiocytes of the portal fissures, leading to the formation of lepromatous nodules, rich in bacilli, which infarct the parenchyma without any elective location. In tuberculoid lepra, lymphocytes and histiocytes foci are observed in the portal fissures. In « cured » lepers specific lesions persist. In liver, lepra seems to be a disease of the reticulo-endothelial system, resulting from the spread of *M. leprae* through the blood.

Institut Marchoux. O. C. C. G. E.

Bibliographie

Danielsen et Boeck. — Atlas de la Lèpre, 1847.
Don Sauton. — La Léprose, 1901.
Kling Muller. — Die Lepra, 1930.
Jeanselme. — La Lèpre, 1934.
Arning. — *Int. Journ. of Leprosy*, 1936, nº 1, 102.
Black (H.) et De Denney. — *Int. Journ. of Leprosy*, 1936, **4**, 104.
Mitsuda et Ogawa. — *Int. Journ. of Leprosy*, 1937, **5**, 53.
Campas (J.) et Lolina (S.). — *Int. Journ. of Leprosy*, 1950, **18**, 351.
Okada (S.). — La lepro, 1953, **22**, 228 ; 1954, **23**, 1 et 23-8.

©Soc.pathol.
exo

Okada (S.). — *Int. Journ. of Leprosy*, 1955, **22**, 41.
Ferrand (B.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 203.
Bechelli (L. M.). — *Rev. Brasileira Leprologia*, 1954, **22**, 1.
Camain, Kerbastard, Devaux. — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1957, **50**, 351-355.
Bru et Rollier. — *Maroc Médical*, 1957, **390**, 1194.
Fago et Doglietti. — *Presse Médicale*, **67**, 1871.
Rabson (A. S.). — *Int. Journ. of Leprosy*, 1955, **23**, 155.
Llombart et Alcocer. — *Revista Leprol. Fontilles*, 1954, **3**, 363.
Terentio et Contreras Rubio. — *Rev. Lepro. Fontilles*, 1959, **4**, 653.
Brown (S. G.). — *West Afr. Med. J.*, 1954, **23**, 1-35.
Kunkel, Ahrens et Eisennenger. — *J. Clin. Investigation*, 1947, **26**, 1060.
Ross. — *Int. Journ. of Leprosy*, 1949, **3**, 241.
MacLagan. — *Brit. Journ. exp. Pathol.*, 1944, **26**, 235.
Jardin et Beytout. — *Med. Trop.*, 1960, **20**, I, 81.
Plagnol (H.), Castets (M.), Mallet (M.) et Boiron (H.). — *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire langue franç.*, 1959, **4**, 445.
Fauvert, Hartmann et Grenier. — *An. Biol. Clin.*, 1957, **10**, 20-625.
Begon et Bohmon. — *Rev. Franç. études clin. et Biol.*, 1965, **10**, 73.

COMPORTEMENT DES *SHIGELLA* DANS LE MILIEU D'ENRICHISSEMENT AU SÉLÉNITE

Par P. VASSILIADIS, E. PATERAKI et G. POLITI (*)

Certains auteurs recommandent l'ensemencement des selles dans le milieu d'enrichissement au sélénite-F de Leifson (1936) pour l'isolement des *Shigella*. Ainsi, Armstrong (1954) et Thomas (1954) ont constaté que ce milieu est très utile pour l'isolement de *Sh. sonnei*. Biechteler (1952) a trouvé que la meilleure combinaison pour l'isolement des *Shigella* est le bouillon au sélénite et la gélose au sélénite. Par contre, plusieurs autres chercheurs n'attribuent pas d'importance aux milieux d'enrichissement pour l'isolement de ces micro-organismes. Gradwohl (1943) signale que, dans le milieu au sélénite-F, la plupart des *Shigella* sont détruites. De même, Dumas (1951) écrit que ces germes sont détruits dans ce milieu, sauf *Sh. sonnei*, qui résiste mais ne se multiplie pas. Vandepitte et Gatti (1963) considèrent également que le milieu d'enrichissement au sélénite de Leifson s'est montré sans intérêt pour l'isolement des *Shigella*.

Nous avons procédé à l'étude de cette question, en examinant le comportement des *Shigella* dans ce milieu d'enrichissement, ensemencé, soit avec des selles, soit avec des souches cultivées. Nous rapportons dans ce travail les résultats de nos observations.

(*) Séance du 9 février 1966.

©Soc.pathol.
exo

I. Ensemencement de selles diarrhéiques dans du bouillon au sélénite

Matériel et méthodes. — Nous avons pratiqué, en 1963 et 1964, 465 cultures de selles provenant de malades atteints de diarrhée. La plupart des cas n'avaient pas de liens épidémiologiques entre eux. Ils provenaient de diverses régions de la Grèce. De ces malades, nous avons isolé 98 souches de *Shigella*. En outre, en 1963, nous avons pratiqué 266 coprocultures, à partir de selles non diarrhéiques, pour la recherche de porteurs de germes. De ces essais, nous avons isolé 7 souches de *Shigella*.

La plupart des échantillons ont été ensemencés dans la première heure après le prélèvement. Celui-ci était fait par écouvillonnage rectal ou à partir de selles émises. Un petit nombre d'examens a été fait sur des selles conservées 1 à 3 jours dans le liquide tamponné-glycériné de Sachs (1939).

L'ensemencement de tous les échantillons a été effectué directement sur plaques de gélose au désoxycholate-citrate, modifiée par Hynes (Oxoid) et pour plus de 200 d'entre eux sur gélose SS également. Tous ces échantillons ont été ensemencés en outre, dans du bouillon au sélénite (Oxoid), à partir duquel, après 24 heures d'incubation, des plaques de gélose D. C. furent ensemencées.

Résultats

L'ensemble de nos résultats figurent dans les tableaux I et II. Dans le premier tableau, nous réunissons les résultats provenant de l'examen des cas diarrhéiques tandis que, dans le tableau II figurent nos essais effectués pour déceler des porteurs de germes.

Dans le but d'apprécier si dans les coprocultures positives en milieu au sélénite les *Shigella* se sont multipliées, ou simplement se sont conservées, nous présentons dans le tableau III l'abondance approximative de colonies qui se sont développées sur gélose D. C., d'une part après ensemencement direct et d'autre part après ensemencement à partir du sélénite.

Commentaires

De la lecture des tableaux I et II, on peut se rendre compte que le milieu d'enrichissement au sélénite s'est montré dans nos essais sans aucun intérêt pour l'isolement des *Shigella* à partir des selles. En effet, sur un total de 105 souches de *Shigella* isolées par ensemen-

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Isolement de Shigella *à partir du bouillon au sélénite parmi 465 cas de diarrhée.*

Type isolé	Nombre de souches isolées directement sur gélose D. C.	Nombre de souches isolées du sélénite (*)
Sh. flexneri 1*a*	1	0
» 1*b*	12	0
» 2*a*	39	0
» 2*b*	6	0
» 3*a*	2	0
» 4*a*	5	0
» 6	7	2
Sh. boydii 1	1	0
» 2	1	0
Sh. sonnei	24	13
Total	98	15

(*) Toutes les cultures positives en sélénite l'étaient également sur gélose D. C.

TABLEAU II

Isolement de Shigella *à partir du bouillon au sélénite parmi 266 examens pour porteurs de germes.*

Type isolé	Nombre de souches isolées directement sur gélose D. C.	Nombre de souches isolées du sélénite
Sh. flexneri 2*a*	1	0
» 3*a*	1	0
» 6	4	1
Sh. sonnei	1	0
Total	7	1

cement direct sur milieux sélectifs, seulement 16 de ces souches, soit environ 15 0/0, ont été retrouvées après culture de ces mêmes selles, sur bouillon au sélénite. Nous faisons remarquer que dans

©Soc.pathol.
exo

Tableau III

Développement de Shigella *sur gélose D. C. ensemencée directement et après culture sur sélénite.*

Sérotype	Nombre de souches	Développement sur gélose D. C. Ensemencement :	
		direct	du sélénite
Sh. sonnei	6	++++	+
	4	++++	++++
	2	+	+
	1	++++	++
Sh. flexneri 6	1	++++	++++
	1	++	++
	1	++++	++

++++ : colonies abondantes, ++ : assez rares colonies, + : rares colonies.

aucun cas, nous n'avons isolé une *Shigella* uniquement après enrichissement sur sélénite.

L'examen de ces tableaux montre en outre qu'aucune de nos 69 souches de *Shigella* appartenant aux types *Sh. flexneri* 1*a*, 1*b*, 2*a*, 2*b*, 3*a*, 4*a*, *Sh. boydii* 1 et 2 ne s'est développée en bouillon au sélénite. Par contre, sur 11 souches de *Sh. flexneri* 6 isolées de selles, 3 soit, environ, 27 0/0 et sur 25 souches de *Sh. sonnei*, 13 soit, environ, 52 0/0, ont été récupérées à partir de la culture de selles en bouillon au sélénite.

Le tableau III montre que, parmi les 16 selles positives en bouillon au sélénite, 13 contenaient des *Shigella* en abondance puisque la culture directe sur gélose D. C. avait présenté des colonies abondantes. Il est à remarquer que dans 8 parmi ces 13 cas, riches en *Shigella*, les cultures après passage sur sélénite étaient moins abondantes qu'après ensemencement direct, ce qui semble impliquer que dans ces cas il y a eu conservation plutôt que développement de *Shigella*. Dans 5 autres parmi ces cas, les cultures étaient abondantes aussi bien après ensemencement direct qu'après enrichissement sur sélénite. Il est probable que dans ces cas, compte tenu de la dilution des selles dans le bouillon au sélénite, il y a eu développement de *Shigella*.

Dans 3 autres selles, montrant d'assez rares colonies après enri-

©Soc. pathol. exo

chissement sur sélénite, nous avons observé sur gélose D. C., ensemencée directement, des colonies peu nombreuses. Compte tenu de la dilution des selles en milieu au sélénite, il est possible que dans ces cas une légère multiplication a eu lieu dans ce milieu.

II. Ensemencement de souches cultivées de *Shigella* dans le bouillon au sélénite

Devant les résultats décevants obtenus avec les selles, nous avons procédé à une étude du comportement de plusieurs sérotypes de *Shigella* dans le milieu au sélénite ensemencé à partir de souches déjà cultivées.

Matériel et méthodes. — Nous nous sommes servis dans ces essais de cultures pures de 129 souches de *Shigella* appartenant aux sérotypes *Sh. flexneri* 1*a* : 4 souches, 1*b* : 12 souches, 2*a* : 22 souches, 2*b* : 8 souches, 3*a* : 8 souches, 3*b* : 1 souche, 3*c* : 2 souches, 4*a* : 11 souches, 4*b* : 3 souches, 5 : cinq souches, 6 : 21 souches, Y : une souche, *Sh. sonnei* : 29 souches, *Sh. boydii* 1 : une souche et *Sh. boydii* 2 : une souche. Soixante-trois de ces souches ont été isolées par nous en Grèce. Les autres, que nous nous sommes procurées afin de comparer le comportement de ces sérotypes de diverses origines, provenaient d'Amérique, d'Angleterre, de France, d'Espagne, de Saïgon, de Phnom-Penh, de Nhatrang, de Sarawak, de Bagdad, d'Alger, de Dakar, de Fort-Lamy et des Indes.

La plupart de ces souches ont été isolées en 1963 et 1964. Quelques-unes sont plus anciennes. Huit de nos souches isolées en Grèce (6 *Sh. sonnei*, une *Sh. flexneri* 1*a*, et une *Sh. boydii* 2), ont été éprouvées immédiatement après leur isolement, sans repiquages. Les autres ont été repiquées 2 fois sur gélose nutritive avant les essais.

Le bouillon au sélénite était ensemencé avec une suspension diluée de germes ajustée de façon qu'en prélevant du sélénite, immédiatement après son ensemencement (0 heure), avec une anse de platine de 3 mm. que l'on porte dans un tube de 15 ml. de gélose nutritive fondue et coulée ensuite dans une boîte de Petri, le nombre de colonies comptées dans la gélose après 48 heures, soit entre 5 et 100.

Après incubation du sélénite pendant 24 heures, la même opération était faite avec la même anse et les colonies comptées dans la gélose.

Résultats

Nous réunissons dans le tableau IV l'ensemble de nos résultats sur la multiplication éventuelle de *Shigella* dans le bouillon au sélénite ensemencé à partir des souches cultivées.

©Soc. pathol. exo

TABLEAU IV. — *Bouillon au sélénite ensemencé à partir de souches cultivées de* Shigella.

Sérotypes	Origine des souches									
	Grèce	Amérique	France	Angleterre	Espagne	Afrique	Asie	Moyen-Orient	Singe	Total
Sh. flexneri 1*a*	0 (1)	0 (2)		0 (1)						0 (4)
» 1*b*	0 (6)	0 (2)		0 (1)			0 (1)	0 (2)		0 (12)
Sh. flexneri 2*a*	0 (15)	0 (2)		0 (1)		0 (1)	0 (2)	1 (1)		1 (22)
» 2*b*	0 (3)	0 (2)			0 (1)		0 (1)	0 (1)		0 (8)
Sh. flexneri 3*a*	0 (3)	0 (2) (*)		0 (1)			0 (1)	0 (1)		0 (8)
» 3*b*		0 (1)								0 (1)
» 3*c*		0 (2)								0 (2)
Sh. flexneri 4*a*	4 (4)	0 (3)			1 (1)	1 (2)		0 (1) (*)		6 (11)
» 4*b*		0 (2)							0 (1)	0 (3)
Sh. flexneri 5		0 (2)					1 (2)	0 (1)		1 (5)
Sh. flexneri 6	11 (11)	2 (2)	3 (3)	2 (2)		1 (1)		2 (2)		21 (21)
Sh. flexneri Y				0 (1)						0 (1)
Sh. boydii 1	0 (1)									0 (1)
Sh. boydii 2	1 (1)									1 (1)
Sh. sonnei	17 (18)	1 (2)	3 (3)	1 (2)			3 (3)	0 (1)		25 (29)
Total	33 (63)	3 (24)	6 (6)	3 (9)	1 (2)	2 (4)	4 (10)	3 (10)	0 (1)	55 (129)

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre des souches examinées. Les autres chiffres montrent le nombre des souches qui se sont multipliées dans le bouillon au sélénite.

(*) Une souche de *Sh. flexneri* 3*a* d'Amérique et la souche *Sh. flexneri* 4*a* de Bagdad, après incubation d'un jour dans le sélénite, produisaient des colonies très légèrement plus nombreuses qu'au moment de l'ensemencement.

©Soc.pathol.
exo

Commentaires

De la lecture du tableau IV, on peut voir que sur 129 souches ensemencées sur sélénite, 55 se sont bien développées. Toutefois, cette multiplication, quand elle a lieu, est très inégale selon les sérotypes. Ce sont par ordre de fréquence les sérotypes *Sh. flexneri* 6, *Sh. sonnei* et *Sh. flexneri* 4*a*, qui se sont développés le plus souvent dans ce milieu. Une souche de *Sh. boydii* 2 s'est multipliée également. Les souches des autres sérotypes à de très rares exceptions près, ne se sont pas développées.

Il est à remarquer que, parmi les souches isolées en Grèce qui figurent dans le tableau IV, les 4 souches de *Sh. flexneri* 4*a*, 8 des 11 souches de *Sh. flexneri* 6, 9 des 17 souches de *Sh. sonnei* (qui se sont bien développées sur sélénite après ensemencement à partir de cultures de ces souches) ne se sont pas multipliées sur sélénite après ensemencement de ce milieu avec les selles au moment de leur isolement. La cause de cette discordance ne nous est pas connue. Il est possible que des facteurs présents dans les selles telles que colicines, bactériophages ou autres, interviennent. Mais ce point nécessite des recherches ultérieures.

On pourrait invoquer une certaine adaptation possible, par suite de repiquages sur milieux usuels auxquels sont soumises les souches conservées depuis quelque temps, qui pourrait expliquer la plus grande fréquence de la multiplication sur sélénite de certaines souches à partir de cultures pures. Pour tâcher d'élucider ce point nous avons ensemencé sur sélénite nos derniers isolements à partir du premier Kliger sans passages inutiles. Sur 6 souches de *Sh. sonnei* et une souche de *Sh. boydii* 2 ainsi ensemencées, toutes se sont multipliées sur sélénite alors que 2 parmi les *Sh. sonnei* et la souche de *Sh. boydii* 2 n'ont pas poussé sur ce milieu ensemencé avec les selles. Ces essais, bien que peu nombreux, semblent exclure un rôle favorisant dû aux repiquages.

Nous n'avons pas remarqué de différence significative dans le comportement dans le sélénite entre les souches isolées en Grèce et celles d'autres provenances, à l'exception peut-être de celles concernant le sérotype *Sh. flexneri* 4*a*. Les quatre souches de ce sérotype isolées dans notre pays se sont toutes développées dans le sélénite, tandis que 3 souches provenant d'Amérique, une d'Afrique et une de Bagdad ne se sont pas développées dans ce milieu. Nous faisons remarquer que cette dernière souche, ainsi qu'une souche de *Sh. flexneri* 3*a*, après 24 heures d'incubation dans le sélénite, ont peut-être montré un très léger développement, dont nous n'avons cependant pas tenu compte, tellement il paraissait maigre. Toutes les autres

©Soc.pathol.
exo

souches qui ne se sont pas développées montraient dans la seconde gélose des colonies moins nombreuses que dans la première gélose ou même, le plus souvent aucune colonie.

III. Survie des *Shigella* dans le milieu au sélénite

Plusieurs auteurs mentionnent que dans le sélénite plusieurs *Shigella*, surtout les *Sh. flexneri*, sont détruites. Nous avons nous-même examiné de plus près cette question en examinant la survie, d'une part, des souches qui ne poussent pas dans ce milieu et d'autre part des souches qui s'y développent en 24 heures.

Matériel et méthodes. — Nous nous sommes servis de 11 souches de *Sh. flexneri*, lesquelles dans nos essais relatés au chapitre précédent ne se sont pas multipliées dans le sélénite. La technique pour la recherche de leur survie a été la même que celle exposée dans le chapitre précédent, sauf que l'ensemencement a été beaucoup plus massif, de sorte que la gélose ensemencée à partir du sélénite à 0 heure montrait plus de 2.000 colonies. Après 24 et 48 heures d'incubation, des prélèvements de même volume étaient faits et ensemencés dans de la gélose fondue et coulée comme précédemment.

Parmi les souches qui se sont multipliées dans le sélénite, nous avons examiné la survie dans ce milieu, d'une part de 14 souches cultivées de *Sh. sonnei* et d'une souche de *Sh. boydii* 2, après 48 heures et souvent après 5 jours d'incubation et d'autre part de certaines cultures obtenues à partir de selles dans le sélénite.

Résultats

Nous présentons dans le tableau V les résultats de la survie dans le sélénite des *Shigella* qui ne se multiplient pas dans ce milieu (*Shigella* sélénite-négatives). Dans le tableau VI sont réunis les résultats de la survie dans ce milieu des *Shigella* qui s'y multiplient (*Shigella* sélénite-positives) après ensemencement de ce milieu, soit à partir de souches déjà cultivées, soit après ensemencement avec des selles.

De la lecture du tableau V, on peut se rendre compte que la survie dans le sélénite de *Sh. flexneri* sélénite-négatives, ensemencées massivement dans ce milieu, est variable. Certaines souches disparaissent complètement, ou presque, après 24 heures tandis que d'autres (examinées après 48 heures) survivent et même parfois on a l'impression nette d'une certaine multiplication après ce délai. Pour ce qui concerne les *Shigella* sélénite-positives examinées, le tableau VI

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU V

Survie de Shigella *sélénite-négatives dans le bouillon au sélénite.*

Sérotypes	Nombre de souches	0 heure	24 heures	48 heures
Sh. flexneri 1*a* . . .	1	++++	0	0
Sh. flexneri 1*b* . . .	1	++++	++	+++
Sh. flexneri 1*b* . . .	1	++++	+++	< ++++
Sh. flexneri 2*a* . . .	1	++++		< ++++
Sh. flexneri 2*a* . . .	1	++++	+	+
Sh. flexneri 2*b* . . .	1	++++	0	0
Sh. flexneri 2*b* . . .	1	++++	+	++
Sh. flexneri 3*a* . . .	2	++++	++++	++++
Sh. flexneri 4*b* . . .	2	++++	+	+

++++ : plus de 2.000 colonies.
+++ : environ 1.000 colonies.
++ : » 500 »
+ : très rares colonies.

montre qu'elles résistent bien après 2 ou même 5 jours d'incubation (délais de nos examens) dans le sélénite, quand ce milieu a été ensemencé à partir de souches cultivées. Par contre, dans les cultures à partir de selles, après 48 heures ou 3 jours, les germes disparaissent.

CONCLUSIONS

1° Dans nos essais, le milieu d'enrichissement au sélénite s'est montré sans intérêt pour l'isolement des *Shigella* à partir de selles. Sur un total de 105 souches isolées en Grèce par ensemencement direct sur milieux sélectifs, seules 16 parmi elles ont été récupérées à partir du sélénite également. De celles-ci, 3 étaient de *Sh. flexneri* 6 (parmi 11 isolées) et 13 de *Sh. sonnei* (parmi 25 isolées). Dans certains de ces cas, le nombre de colonies développées à partir du sélénite était réduit, ce qui fait penser qu'il y a eu conservation plutôt que

©Soc.pathol.
exo

Tableau VI

Survie dans le bouillon au sélénite de Shigella *sélénite-positives.*

Sérotypes	Nombre de souches	Cultures dans le sélénite							
		à partir des souches cultivées					à partir des selles		
		0 h	1 j	2 j	3 j	5 j	1 j	2 j	3 j
Sh. sonnei .	1	+	++++	++++					
	1	+	++++	++++			++++	o	
	1	+	++++		++++		+	o	
	1	+	++++	++++			++	o	
	4	+	++++	++++		++++			
	5	+	++++	++++		++++			
	1						++++		o
Sh. boydii 2.	1	+	++++	+++++					

+ : 5 à 100 colonies, ++++ : très abondantes colonies.

multiplication de la souche. Dans d'autres cas, il semble qu'il y a eu multiplication. Dans aucun cas, nous n'avons isolé de *Shigella* uniquement par enrichissement. Aucune souche de chacun des sérotypes *Sh. flexneri* 1*a*, 1*b*, 2*a*, 2*b*, 3*a*, 4*a* et *Sh. boydii* 1 et 2 ne s'est multipliée dans le sélénite ensemencé avec des selles.

2° Nous avons examiné le comportement de 129 souches de *Shigella* de diverses provenances (Grèce, Amérique, Europe, Asie, Afrique), dans le milieu au sélénite ensemencé non plus avec des selles mais à partir de cultures pures de ces souches, en utilisant un inoculat très léger. A la suite de ces essais, nous avons constaté que

©Soc.pathol.
exo

toutes les souches de *Sh. flexneri* 6, la plupart des souches de *Sh. sonnei*, de nombreuses souches de *Sh. flexneri* 4*a* et l'unique souche de *Sh. boydii* 2 se sont bien multipliées dans le sélénite. Par contre, parmi les souches de types *Sh. flexneri* 1*a*, 1*b*, 2*a*, 2*b*, 3*a*, 3*b*, 3*c*, 4*b*, 5, 6, et Y, l'énorme majorité ne s'est pas multipliée dans le sélénite.

Parmi les souches de *Sh. flexneri* 6, de *Sh. flexneri* 4*a* et de *Sh. sonnei* et de la souche *Sh. boydii* 2 isolées en Grèce dont plusieurs n'avaient pas poussé dans le sélénite ensemencé avec les selles, presque toutes se sont multipliées sur ce milieu ensemencé à partir de la souche cultivée de ces germes. Certains inoculats provenaient de souches absolument récentes sans repiquages inutiles, ce qui semble exclure une adaptation à la culture par suite de repiquages successifs.

3° Des essais de survie dans le sélénite, de *Shigella* qui ne se multiplient pas dans ce milieu (sélénite-négatives), ont montré que certaines souches examinées après 48 heures restaient vivantes, tandis que d'autres disparaissent déjà après 24 heures. Parmi les souches qui se développent dans le sélénite (sélénite-positives), quand l'ensemencement est fait à partir de souches cultivées, une survie, recherchée après 2 et même 5 jours d'incubation, a été notée. Par contre, elles disparaissent en 48 heures ou 3 jours quand l'ensemencement provient de selles.

Summary

Behaviour of « Shigella » in the selenite enrichment medium.

1° Stool inoculation: On a total of 105 strains of *Shigella* isolated in Greece on plating selective media (DC or SS agar) only 16 strains belonging to serotypes *Sh. flexneri* 6 and *Sh. sonnei* (among 36 isolated on plating media) were also recovered after selenite enrichment. None of the strains of *Sh. flexneri* 1*a*, 1*b*, 2*a*, 2*b*, 3*a*, 4*a*, *Sh. boydii* 1 and 2 isolated on plating media was recovered from the selenite.

2° Pure culture inoculation: After very slight inoculation of selenite medium with pure cultures of 129 strains (*Sh. flexneri* 1*a*, 1*b*, 2*a*, 2*b*, 3*a*, 3*b*, 3*c*, 4*a*, 4*b*, 5, 6, Y, *Sh. boydii* 1 and 2 and *Sh. sonnei*) it was noted that all strains of *Sh. flexneri* 6, most strains of *Sh. sonnei*, many strains of *Sh. flexneri* 4*a* and the single strain of *Sh. boydii* 2, grow well on this enrichment medium, though many of these strains

(*) Nous remercions vivement les Docteurs Mlle K. P. Carpenter, Directrice du Centre International de *Shigella* de Londres ; W. H. Ewing, Directeur du Centre International de *Shigella* d'Atlanta E. U. A., et Mme D. Piéchaud, Chef de Laboratoire de Microbie Technique de l'Institut Pasteur de Paris, d'avoir mis à notre disposition les souches provenant des pays autres que la Grèce.

©Soc.pathol.
exo

did not grow on selenite when this medium was inoculated with stools on isolation of the organisms.

Almost all the strains of the other serotypes tested, did not grow on selenite inoculated with pure cultures.

3° Survival of *Shigella*: Some strains which did not grow on selenite, disapear after 24 hours, while others remain alive for at least 48 hours in the medium.

Institut Pasteur Hellénique.
Centre National de Shigellae.

Bibliographie

1. Armstrong (E.). — *Mo. Bull. Min. Health*, 1954, **13**, 70.
2. Biechteler (W.). — *Zbl. Bakt., Orig.*, 1952, **158**, I, 53.
3. Dumas (J.). — *Bactériologie Médicale*, Collection Médico-Chirurgicale, 1951, Flammarion, Paris.
4. Gradwhohl (R. B. H.). — Clinical labor. methods and diagnosis. 1943, Mosby Co., Saint-Louis.
5. Leifson (E.). — *Amer. J. Hyg.*, 1936, **24**, 423.
6. Sachs (A.). — *J. Roy. Army Med. Corps*, 1939, **73**, 235.
7. Thomas (M. E. M.). — *Brit. Med. J.*, 1954, II, 394.
8. Vandepitte (J.) et Gatti (F.). — *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1963.

LES RÉSULTATS DES CAMPAGNES DE VACCINATIONS ANTI-AMARILES EN RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE

Par A. CHIPPAUX et Cl. CHIPPAUX-HYPPOLITE (*)
(avec la collaboration technique de Mme DECOUX)

Les premières vaccinations anti-amariles en R. C. A. ont eu lieu en 1941, mais n'ont porté alors que sur quelques centaines de personnes. Les campagnes de vaccination de masse, organisées en 1944, ont été poursuivies jusqu'en 1960 selon un programme quadriennal puis sixennal qui ne put être appliqué partout avec rigueur (cf. tableau I). Le vaccin utilisé a été habituellement le vaccin préparé par l'Institut Pasteur de Dakar avec la souche « française neurotrope », le plus souvent associé à du vaccin anti-variolique.

Le nombre total de vaccinations anti-amariles effectuées (en 20 ans) est de l'ordre de 3.200.000, soit près de 3 fois l'effectif de la population.

(*) Séance du 9 février 1966.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Vaccinations anti-amariles effectuées en R. C. A.

	Secteur 1 Bangui (Ombella-MPoko et Lobaye)		Secteur 2 Berberati (Haute-Sangha et Nana-Mambere)		Secteur 3 Bossangoa (Ouham et Ouham-Pende)		Secteur 4 Bambari (Ouaka, Ndele Kémo-Gribingui)		Secteur 5 Bangassou (Les MBomous Les Kottos Birao)	
Effectif de la population en 1941.	155.000		170.000		240.000		230.000		275.000	
Effectif de la population au 31-12-1962	234.000		215.650		340.000		241.000		249.300	
Années	Nombre approximatif de vaccinations effectuées									
1941	2.000	1 o/o	< 1 o/o		—		—		—	
1942	500	< 1 o/o	—		1 o/o		—		—	
1943	?	?	?		?		?		?	
1944	40.000	?	?		?		?		?	
1945	25.000	?	?		?		?		?	
1946	80.000	20 à 25 o/o	15 o/o	Haute-Sangha	2 o/o		3 o/o	Kémo-Griningui	6 o/o	
1947	265.000	30 à 35 o/o	25 o/o	»	35 o/o		25 o/o	du Secteur	10 o/o	
1948	200.000	10 o/o	7 o/o	»	35 o/o		13 o/o	»	22 o/o	
1949	200.000	25 o/o	25 o/o	du Secteur	22 o/o		13 o/o	»	13 o/o	
1950	160.000	10 o/o	25 o/o	»	10 o/o		13 o/o	»	30 o/o	
1951	240.000	25 à 30 o/o	20 o/o	»	40 o/o		25 o/o	»	8 o/o	
1952	275.000	48 o/o	4 o/o	»	16 o/o		37 o/o	»	26 o/o	
1953	140.000	27 o/o	25 o/o	Haute-Sangha	néant		27 o/o	»	15 o/o	
1954	350.000	70 o/o	90 o/o	du Secteur	50 o/o ?		néant		21 o/o	
1955	480.000	10 o/o	»		Ouham		Ouaka		60 o/o	MBomous
1956	460.000	75 o/o	20 o/o	Haute-Sangha	Ouham-Pende		32 o/o	du Secteur	25 o/o	
1957	55.000	1,5 o/o	6 o/o	du Secteur	néant		2 o/o	Ouaka	15 o/o	
1958	20.000	1,2 o/o	néant		néant		néant		7 o/o	
1959	20.000	néant	10 o/o	Nana-Mambere	5 o/o	Ouham	6 o/o	du Secteur	néant	
1960	180.000	»	3 à 4 o/o	du Secteur	néant		néant		65 o/o	du Secteur
1961	3.000	»	néant		néant		néant		8 o/o	d'Obo
	Total environ : 3.200.000									

©Soc.pathol.
exo

Les indices de présence aux prospections du Service de Lutte contre les Grandes Endémies (S. L. C. G. E.), très longtemps excellents, permettent d'estimer que toute la population adulte — à l'exception des Pygmées — a été vaccinée contre la fièvre jaune au moins une fois, et souvent plusieurs au cours de cette période. C'est dans la classe de 5 à 9 ans que se trouve la frontière entre vaccinés et non-vaccinés, sans qu'il soit possible de la déterminer avec précision. Depuis 1961, seules des vaccinations individuelles continuent d'être pratiquées, soit 2.000 par an en moyenne, dans les collectivités militaires de Bouar et de Bangui, et à l'Institut Pasteur de Bangui.

Nous avons cherché à apprécier l'incidence immunologique de ces campagnes vaccinales, dans diverses catégories de population et diverses zones écologiques.

Matériel et méthodes

Sérums. — 3.038 sérums humains ont été recueillis de 1962 à 1965 dans huit zones différentes : les uns, prélevés au cours des prospections des équipes du S. L. C. G. D., groupent la population totale d'un ou plusieurs villages (régions d'Obo, de Lobaye, de Nola, de Bambari — 223 sérums — et campements Pygmées de Lobaye) ; d'autres, recueillis dans un centre scolaire — Yaloke, Bambari (70 sérums) — comportent peu d'adultes, ainsi que ceux recueillis à Bangui et Bouar dans les dispensaires et collectivités militaires et qui concernent délibérément des enfants ou des adultes jeunes. Seuls les sérums de Bangassou sont exclusivement ceux d'adultes de 2 villages voisins de race N'Zakara.

L'appréciation des âges, plus particulièrement subjective chez les enfants et les Pygmées, a été faite pour la presque totalité des sérums par le même observateur.

Les zones étudiées comprennent les galeries forestières le long de l'Oubangui et de ses affluents (Obo-Bangassou), les savanes de Bouar, Bambari, Yaloke, la forêt dense où vivent les Pygmées et la majeure partie de la population de Nola (groupe MBimou) la forêt dégradée de Lobaye, au bord des fleuves Oubangui et Lobaye, les agglomérations semi-urbaines de Bangui et Bouar où réside une population dont l'origine et les déplacements peuvent être plus imprécis.

Techniques : I. H. A. — Tous ces sérums ont été titrés par la réaction d'inhibition de l'hémagglutination (I. H. A.) avec l'antigène amaril et 4 autres antigènes du groupe B de Casals (West-Nile, Uganda S., Zika et Wesselsbronn). Les antigènes sont préparés à Bangui, sauf pour le premier sondage (200 sérums) qui a été fait

©Soc.pathol.
exo

par l'un de nous en 1963 à l'Institut Pasteur de Paris (Laboratoire de la Fièvre Jaune et des Arbovirus). La technique utilisée est la technique d'inhibition de l'hémagglutination d'hématies d'oie blanche de CLARKE et CASALS (1958) dont les détails sont précisés dans un travail précédent (CL. CHIPPAUX-HYPPOLITE et coll., 1965).

Séro-neutralisation sur souris. — Technique des 100 DL 50 préconisée par l'Organisation mondiale de la Santé (1957), réalisée avec l'antigène amaril (souche française neurotrope) en utilisant comme diluant du tampon phosphaté de pH 7,4, albuminé à 0,75 0/0 (fraction V de ARMOUR).

RÉSULTATS

Le tableau II expose l'ensemble des résultats des I. H. A. selon l'âge et les régions de prélèvement. Nous les avons classés en quatre combinaisons :

. Combinaison I. — Sérums présentant des anticorps amarils isolés ;

. Combinaison II. — Sérums présentant des anticorps amarils associés à des anticorps pour un ou plusieurs autres antigènes du groupe B de CASALS ;

. Combinaison III. — Sérums présentant des anticorps pour un ou plusieurs antigènes du groupe B à l'exclusion d'anticorps amarils ;

. Combinaison IV. — Sérums ne présentant d'anticorps ni pour le virus amaril ni pour aucun des autres virus du groupe B étudiés.

Pour 121 sérums, la concordance des anticorps I. H. A. et des anticorps neutralisants est détaillée dans le tableau III.

COMMENTAIRE

Dans l'ensemble, les anticorps amarils sont la traduction des campagnes de vaccination : absents avant l'âge de 5 ans, leur proportion augmente avec l'âge et seuls les Pygmées, notoirement réfractaires aux vaccinations collectives, font une exception remarquable au schéma général. La moyenne des sujets présentant des anticorps amarils (combinaison I + combinaison II) est très voisine, 40 à 50 0/0, pour toutes les zones, sauf Obo (34 0/0) où prédominent les sérums d'enfants et Bangassou (58 0/0) où ne se trouvent que des adultes, ce qui rend ces deux chiffres extrêmes moins significatifs.

©Soc. pathol. exo

TABLEAU II. — *Résultats des I. H. A. selon l'âge et les régions de prélèvement.*

Combinaison I

Régions	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	20-29 ans	30-39 ans	40 ans et +	Total
Bangui	0 (0 0/0)	20 (13 0/0)	31 (23 0/0)	25 (30 0/0)	11 (30 0/0)	5 (19 0/0)	0/1	92 (20 0/0)
Lobaye et Ombella-Mpoko (non-Pygmées)	0 (0 0/0)	2 (2,5 0/0)	17 (20 0/0)	17 (33 0/0)	10 (16 0/0)	2 (5 0/0)	1 (2 0/0)	49 (12 0/0)
Lobaye et Ombella-Mpoko (Pygmées)	0/18	1 (1,6 0/0)	0 (0 0/0)	0 (0 0/0)	2 (1,4 0/0)	3 (2 0/0)	3 (5 0/0)	9 (1,7 0/0)
Nola	1 (2 0/0)	17 (10 0/0)	38 (32 0/0)	28 (45 0/0)	48 (50 0/0)	45 (40 0/0)	28 (36 0/0)	205 (31 0/0)
Bouar	(*)	2 (8 0/0)	14 (37 0/0)	5/18	8 (25 0/0)	6/19	2/9	37 (26 0/0)
Yaloke	0/10	12 (14 0/0)	18 (28 0/0)	34 (35 0/0)	12 (30 0/0)	5/18	(*)	81 (26 0/0)
Bambari	0/14	1 (4 0/0)	5 (16 0/0)	10 (13 0/0)	4 (12 0/0)	3 (7 0/0)	0 (0 0/0)	23 (8 0/0)
Bangassou-Mobaye	0/3	(*)	(*)	4/14	0 (*)	0 (*)	(*)	4 (5 0/0)
Obo	0/5	1/16	4 (10 0/0)	2 (5 0/0)	0/10	1/11	1/2	9 (7 0/0)
Total	1 (0,7 0/0)	56 (9 0/0)	127 (23 0/0)	125 (24 0/0)	95 (21 0/0)	70 (17 0/0)	35 (13 0/0)	509 (17 0/0)

Combinaison II

Bangui	0 (0 0/0)	5 (3 0/0)	26 (20 0/0)	36 (43 0/0)	21 (50 0/0)	11 (40 0/0)	1/1	100 (21 0/0)
Lobaye et Ombella-Mpoko (non-Pygmées)	0 (0 0/0)	8 (10 0/0)	23 (28 0/0)	20 (27 0/0)	26 (40 0/0)	28 (70 0/0)	34 (60 0/0)	139 (33 0/0)
Lobaye et Ombella-Mpoko (Pygmées)	0/18	0 (0 0/0)	0 (0 0/0)	3 (5 0/0)	18 (12 0/0)	18 (13 0/0)	14 (23 0/0)	53 (10 0/0)
Nola	0 (0 0/0)	1 (1,6 0/0)	3 (2,5 0/0)	11 (18 0/0)	20 (21 0/0)	25 (22 0/0)	21 (27 0/0)	81 (12 0/0)
Bouar	(*)	0 (0 0/0)	2 (5 0/0)	4/18	18 (56 0/0)	5/19	5/9	34 (24 0/0)
Yaloke	0/10	2 (2,4 0/0)	12 (18 0/0)	24 (24,5 0/0)	13 (34 0/0)	7/18	(*)	58 (18 0/0)
Bambari	0/14	0 (0 0/0)	6 (19 0/0)	24 (31 0/0)	21 (64 0/0)	30 (68 0/0)	49 (72 0/0)	130 (44 0/0)
Bangassou-Mobaye	0/3	(*)	(*)	5/14	(*)	(*)	(*)	45 (53 0/0)
Obo	0/5	1/16	12 (31 0/0)	10 (26 0/0)	6/10	3/11	0/2	32 (26 0/0)
Total	0 (0 0/0)	17 (3 0/0)	84 (14 0/0)	137 (26 0/0)	143 (31 0/0)	127 (31 0/0)	124 (45 0/0)	672 (22 0/0)
						+ 40 (60 0/0) (*)		

(*) Sur 67 adultes d'âge non précisé.

TABLEAU II *(suite)*

Combinaison III

Bangui	3 (14 0/0)	31 (20 0/0)	22 (16 0/0)	12 (14 0/0)	4 (10 0/0)	5 (19 0/0)	0/1	77 (16 0/0)
Lobaye et Ombella-Mpoko (non-Pygmées)	4 (17 0/0)	13 (17 0/0)	16 (21 0/0)	14 (48 0/0)	13 (20 0/0)	7 (17,5 0/0)	14 (24 0/0)	81 (19 0/0)
Lobaye et Ombella-Mpoko (Pygmées)	2/18	8 (13 0/0)	12 (22 0/0)	15 (25 0/0)	47 (33 0/0)	41 (30 0/0)	22 (36 0/0)	147 (28 0/0)
Nola	5 (11 0/0)	4 (2,5 0/0)	7 (6 0/0)	0 (0 0/0)	7 (7 0/0)	7 (6 0/0)	10 (13 0/0)	40 (6 0/0)
Bouar	(*)	0 (0 0/0)	3 (8 0/0)	0/18	2 (6 0/0)	3/19	0/9	8 (6 0/0)
Yaloke	0/10	5 (6 0/0)	3 (5 0/0)	4 (4 0/0)	1 (2 0/0)	3/18	(*)	16 (5 0/0)
Bambari	1/14	4 (16 0/0)	3 (9 0/0)	10 (13 0/0)	8 (24 0/0)	6 (13 0/0)	18 (26 0/0)	50 (17 0/0)
Bangassou-Mobaye	0/3	(*)	(*)	0/14	(*)	(*)	(*)	26 (31 0/0)
Obo	2/5	9/16	14 (36 0/0)	16 (42 0/0)	3/10	6/11	1/2	51 (42 0/0)
Total	17 (12 0/0)	74 (12 0/0)	80 (14 0/0)	71 (14 0/0)	85 (19 0/0)	78 (19 0/0)	65 (24 0/0)	496 (16 0/0)
					+ 26 (39 0/0) (*)			

Combinaison IV

Bangui	19 (86 0/0)	103 (64 0/0)	55 (41 0/0)	10 (12 0/0)	4 (10 0/0)	6 (22 0/0)	0/1	197 (42 0/0)
Lobaye et Ombella-Mpoko (non-Pygmées)	19 (83 0/0)	54 (70 0/0)	26 (31 0/0)	23 (31 0/0)	15 (23 0/0)	3 (7,5 0/0)	8 (14 0/0)	148 (34 0/0)
Lobaye et Ombella-Mpoko (Pygmées)	16/18	52 (85 0/0)	42 (78 0/0)	42 (70 0/0)	75 (53 0/0)	73 (54 0/0)	22 (36 0/0)	322 (60 0/0)
Nola	38 (86 0/0)	140 (86 0/0)	69 (59 0/0)	23 (37 0/0)	22 (22 0/0)	35 (31 0/0)	18 (23 0/0)	345 (51 0/0)
Bouar	(*)	22 (91 0/0)	10 (50 0/0)	9/18	4 (12 0/0)	5/19	2/9	61 (43 0/0)
Yaloke	10/10	66 (78 0/0)	32 (49 0/0)	36 (37 0/0)	13 (34 0/0)	3/18	(*)	160 (50 0/0)
Bambari	13/14	20 (80 0/0)	18 (56 0/0)	33 (43 0/0)	0 (0 0/0)	5 (11 0/0)	1 (2 0/0)	90 (31 0/0)
Bangassou-Mobaye	3/3	(*)	(*)	5/14	(*)	(*)	(*)	9 (11 0/0)
Obo	3/5	5/16	9 (23 0/0)	10 (26 0/0)	1/10	1/11	0/2	29 (24 0/0)
Total	121 (87 0/0)	462 (76 0/0)	270 (48 0/0)	191 (36 0/0)	134 (29 0/0)	131 (32 0/0)	51 (18 0/0)	1.361 (45 0/0)
						+ 1 (1,5 0/0) (*)		

(*) Sur 67 adultes d'âge non précisé.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU III

Concordance des anticorps I. H. A. et neutralisants pour les 121 sérums étudiés parallèlement en I. H. A. et en neutralisation.

Combinaisons (d'après les résultats I. H. A.)	Concordants neutralisants	Non neutralisants	Protection partielle	Discordants
I. Sérums présentant des anticorps amarils isolés.	14	—	0	0
II. Sérums présentant des anticorps amarils associés à des anticorps pour 1 ou plusieurs antigènes du groupe B.	31	—	4	0
III. Sérums présentant des anticorps pour 1 ou plusieurs antigènes du groupe B à l'exclusion d'anticorps amarils.	—	4	3	4 (*)
IV. Sérums ne présentant aucun anticorps du groupe B.	—	56	4	1 (*)

(*) Sérums neutralisants mais sans anticorps I. H. A. amarils.
. Sérums neutralisants : 5 ou 6 souris survivantes sur 6 inoculées par voie I. C. avec 100 DL 50.
. Sérums neutralisants : 1 ou 0 souris survivantes sur 6 inoculées par voie I. C. avec 100 DL 50.
. Protection partielle : 2 à 4 souris survivantes sur 6 inoculées par voie I. C. avec 100 DL 50.
Les sérums comptés positifs en I. H. A. sont ceux donnant une inhibition égale ou supérieure au 1/20.

Pour la totalité des groupes vaccinés, la moyenne des adultes porteurs d'anticorps amarils est de 71 0/0 ; pour les adultes Pygmées, de 17 0/0, pour les enfants de moins de 10 ans, de 10 0/0.

Anticorps amarils isolés.

La répartition en fonction de l'âge des anticorps amarils isolés (combinaison I) ne diffère pas sensiblement d'une zone à l'autre, le pourcentage présente partout, sauf chez les Pygmées, un maximum entre 15 et 29 ans, et diminue ensuite au bénéfice des sérums de la combinaison II. Un seul enfant de moins de 5 ans, résident du village de Ziendi (Nola), présente des anticorps au titre de 1/40 ; il n'avait

©Soc.pathol.
exo

jamais été vacciné. Ce fait peut être retenu en faveur de la persistance du virus amaril « sauvage », de même que les anticorps amarils des Pygmées.

Ainsi que l'a noté P. Bres, le titre des anticorps amarils peut être élevé, même après une seule vaccination : on note, dans le groupe d'âge de 5 à 9 ans, des titres qui vont à plusieurs reprises jusqu'à 1/320.

Associations d'anticorps.

La répartition en fonction de l'âge et des zones varie beaucoup selon que l'association comprend ou non les anticorps amarils :

dans la combinaison II, la proportion de porteurs d'anticorps augmente régulièrement avec l'âge ; il n'existe aucun porteur d'anticorps avant 5 ans, très peu jusqu'à 9 ans (moins de 3 0/0, sauf dans l'Ombella-M'Poko) et chez les Pygmées, ce qui confirme l'origine vaccinale de la majorité de ces anticorps amarils ;

dans la combinaison III, la répartition des anticorps est relativement homogène dans chaque centre pour les différents groupes d'âge ; l'immunisation par les virus du groupe B semble donc se faire très tôt.

Les anticorps les plus souvent retrouvés isolément sont West-Nile et Zika ou des virus étroitement apparentés ; les anticorps Uganda S et Wesselsbronn sont exceptionnellement seuls, et toujours à des titres très bas. L'activité de ces virus du groupe B que reflètent les sérums des combinaisons II + III semble plus intense dans l'Est et le long de l'Oubangui ; leur incidence est paradoxalement moins marquée dans les zones de forêt dense (Nola et certains campements Pygmées de Lobaye) où, précisément, se retrouvent des stigmates possibles de l'activité du virus amaril « sauvage ».

Concordance entre les anticorps I. H. A. et les anticorps neutralisants (cf. tableau III).

Dans nos conditions de travail, cette concordance est satisfaisante ; elle confirme la valeur de l'I. H. A. comme reflet de l'état immunitaire d'une population et souligne l'importance de l'étude des autres virus du groupe B, parallèlement au virus amaril (Max Theiler et J. Casals, 1958). En effet, la concordance est absolue pour les sérums présentant des anticorps amarils isolées (combinaison I), et 1 seul des sérums de la combinaison IV est neutralisant : c'est celui d'un jeune Pygmée n'ayant vraisemblablement jamais été vacciné. C'est dans la combinaison III que se trouvent le plus

©Soc.pathol.
exo

de sérums discordants, malgré un nombre de sérums étudiés notablement plus faible que dans les autres combinaisons. Il se peut donc que, dans cette classe de sérums, certains présentent une protection partielle contre la fièvre jaune liée à un contact avec d'autres virus du groupe B mais non avec le virus amaril lui-même. Il est également possible que les anticorps I. H. A. amarils liés à une vaccination unique et ancienne aient disparu avant les anticorps neutralisants.

De même, dans la combinaison II, l'immunité amarile peut être renforcée par le contact d'un ou plusieurs autres virus voisins, toutefois ceux-ci peuvent exceptionnellement entraîner des anticorps amarils moins spécifiques (4 sérums ne donnant qu'une protection partielle).

En *conclusion*, les campagnes de vaccination anti-amariles se traduisent par la présence de nombreux porteurs d'anticorps; ces anticorps décelés par l'I. H. A. concordent avec les anticorps neutralisants dans une proportion suffisante pour que cette technique puisse servir à la surveillance d'une population donnée.

Les résultats de ces campagnes, satisfaisants (71 0/0) pour l'ensemble de la population adulte vaccinée, sont comparables à ceux qu'ont publiés P. Bres et coll. (1962 et 1965) pour les pays régulièrement vaccinés (Sénégal, Haute-Volta). Les groupes non vaccinés (Pygmées et enfants nés depuis 1960) constituent une population très réceptive, dont l'accroissement régulier est un élément défavorable dans l'appréciation du risque amaril actuellement jugulé. Par ailleurs, c'est parmi cette population que se marque la persistance possible d'activité du virus amaril. Au cours de ce travail nous avons noté une incidence marquée des autres virus du groupe B, dont l'activité pourrait interférer avec celle du virus amaril.

Ces divers éléments permettront sur le plan pratique d'envisager la reprise éventuelle des vaccinations et ses modalités.

Résumé

De 1941 à 1960, 3.200.000 vaccinations anti-amariles ont été pratiquées en R. C. A. pour une population qui a passé durant cette période de 1.065.000 habitants à 1.280.000 habitants ; un bilan immunologique effectué sur 3.038 sérums humains prélevés dans diverses régions met en évidence une immunité satisfaisante pour la population adulte vaccinée contrastant avec le très petit nombre de porteurs d'anticorps amarils chez les non-vaccinés (jeunes enfants, Pygmées).

Les résultats des réactions d'I. H. A. ont été corroborées par des réactions de séro-neutralisation sur souris.

©Soc.pathol.
exo

Remerciements

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à MM. les Directeurs de la Santé Publique et du Service de Lutte contre les Grandes Endémies de la République Centrafricaine qui ont très aimablement mis à notre disposition les archives de leurs services et nous ont largement facilité les récoltes des sérums. Nous remercions tous les médecins et les infirmiers qui nous ont aidés à collecter les sérums, en particulier les Docteurs P. Chapelle, J. Peters, J. F. Robert, W. Taber et J. Vinet.

Summary

Result of anti-amaril vaccination campaigns in Centralafrica Republic.

3.200.000 anti-amaril vaccinations have been carried out from 1941 to 1960 in Centralafrica Republic. An immunological study of 3.038 sera showed a satisfactory immunitary situation. The results of hemagglutination inhibition in mice have been confirmed by the sero-neutralization tests.

Institut Pasteur de Bangui.

Bibliographie

Archives de la Direction de la Santé Puulique et du Service de Lutte contre les Grandes Endémies en R. C. A. (Rapports annuels, rapports de prospection, circulaires et notes techniques, notes de service, etc.).

Bres (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** (5), 995-1001.

Bres (P.), Lacan (A.), Diop (I.), Michel (R.), Peretti (P.) et Vidal (Cl.). — Résultats des campagnes de vaccination anti-amarile en République du Sénégal. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55** (6), 1038-1043.

Bres (P.), Carrie (J.), Desbois (A.), Lartigue (J. J.) et Mace (G.). — Les Arbovirus en Haute-Volta. Enquête sérologique. *Ann. Inst. Pasteur*, 1965, **108** (3), p. 341-352.

Chippaux (A.) et Chippaux-Hyppolite (Cl.). — Les Arbovirus chez les Pygmées-Babinga de Centrafrique. Communication présentée à la Soc. Path. exot. (séance du 12 octobre 1965), 1965. A paraître dans le *Bulletin*.

Chippaux-Hyppolite (Cl.), Chippaux (A.) et Hannoun (Cl.). — Enquête immunologique sur l'incidence des Arbovirus chez l'homme en

©Soc.pathol.
exo

R. C. A. (Note préliminaire). Communication présentée à la Soc. Path. exot.(séance du 12 octobre 1965), 1965. A paraître dans le *Bulletin*.

CHIPPAUX-HYPPOLITE (CL.) et CHIPPAUX (A.). — Les anticorps anti-amarils chez les enfants en République Centrafricaine, 1966. A paraître dans *Bull. Org. Mond. Santé* (Genève).

CLARKE (D.) et CASALS (J.). — Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-born viruses. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1958, **7**, 561-573.

COMITÉ D'EXPERTS DU VACCIN ANTI-AMARIL. — *Org. Mond. Santé. Sér. Rapp. techn.*, 1957, **136**, 20-23.

THEILER (MAX) et CASALS (J.). — The serological reactions in yellow fever. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1958, **7** (6), 585-594.

UTILISATION DE LA MÉTHODE DE CASTELLANI POUR LA CONSERVATION DES SOUCHES DE DERMATOPHYTES ET DE LEVURES

Par PH. LATOURELLE, J. RANQUE et R. M. NICOLI (*)

C'est en 1939 que CASTELLANI décrivit une méthode originale de conservation des souches de champignons pathogènes. Cette technique consistait à mettre en suspension dans de l'eau distillée un fragment de colonie isolée à partir d'une gélose glycosée de Sabouraud. Il était alors possible, à partir de cette suspension, d'obtenir de nouvelles cultures sur milieu de Sabouraud, tout en évitant cette transformation pléomorphique si gênante en mycologie.

Depuis lors, BENEDEK, puis CASTELLANI ont confirmé ces premiers résultats, et nous désirons dans cette note, apporter notre expérience personnelle concernant cette technique.

TECHNIQUE

Nous pratiquons un ensemencement à l'aide d'une öse ou d'une lancette en introduisant l'inoculum dans un tube d'eau distillée stérile (10 à 15 ml.) ; ceux-ci sont alors bouchés puis capuchonnés.

Leur conservation se fait à la température du laboratoire, et nous avons pris soin de les déposer dans notre mycothèque, à l'obscurité.

Au moment du passage sur Sabouraud, les tubes sont déca-

(*) Séance du 12 janvier 1966.

©Soc.pathol.
exo

puchonnés et nous nous servons d'une öse ou d'une pipette effilée stérile pour l'ensemencement.

Les tubes sont portés à 26° quelques jours et sont soumis aux techniques classiques d'examen et d'identification.

Résultats

En novembre 1964 nous avions préparé des suspensions de :

— *Candida albicans*, Ch. Robin, 1853.
— *Epidermophyton floccosum*, Hartz, 1870.
— *Trichophyton rubrum*, Castellani, 1909. Trois souches.
— *Trichophyton violaceum*, Bodin, 1902. Trois souches.
— *Trichophyton schonleini*, Lebert, 1845. Trois souches.
— *Trichophyton mentagrophytes*, Ch. Robin, 1853.

En novembre 1965, à partir des suspensions initiales nous avons pu obtenir sur milieu de Sabouraud glycosé à 6 0/00 des colonies ayant conservé tous leurs caractères et pour lesquelles aucun pléomorphisme n'était apparu. Seule une souche de *Trichophyton rubrum* se révéla non pigmentée.

La souche de *Candida albicans* soumise aux tests classiques d'identification répondit de façon identique : filamentation en sérum de poulain, réduction des sels de tétrazolium, auxanogrammes et zymogramme.

Les mêmes souches, témoins, repiquées trois fois en un an sur milieu de Sabouraud conservation, présentaient à des degrés divers un pléomorphisme très net.

Cette technique, d'utilisation particulièrement simple, qui permet un seul passage annuel pour la conservation des souches, qui évite les phénomènes pléomorphiques, qui protège de l'envahissement par les acariens, paraît donc présenter de nombreux avantages sur les méthodes classiques utilisées (conservation sur gélose sous huile de paraffine, conservation à basse température, lyophilisation).

On doit noter, par ailleurs, que cette technique est utilisée également pour la conservation de souches bactériennes et paraît être satisfaisante.

Summary

Use of Castellani's method for the preservation of strains of dermatophytes and yeasts.

The authors describe a modification of Castellani's method (introduction of the inoculum into distilled water, preservation at the room temperature in the dark) for preservation of strains of pathogenic fungi.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Castellani (A.). — Viability of some pathogenic fungi in distilled water. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1939, **42**, 225.

Benedek (T.). — On Castellani's water cultures and Benedek's mycotheca in chloramphenicol. *Mycopathol. and Applic.*, 1963, **17**, 3, 255.

Castagnetta (E.) e Mungelluzzi (C.). — Sulla conservazione per lungo tempo dei lieviti, dei derma tofiti e altri funghi in aqua distillata secondo il metodo di Castellani per evitare fenomeni pleomorfici. *Arch. Ital. Sc. Med. Trop. e Parass.*, 1962, **43**, 73.

CONFIRMATION SÉROLOGIQUE ET MICROSCOPIQUE DE LA TRÉPONÉMOSE DU CYNOCÉPHALE DE GUINÉE

Par A. FRIBOURG-BLANC, G. NIEL et H. H. MOLLARET (*)

Nous avons rapporté en 1963 (**) la constatation, chez des cynocéphales en provenance de Guinée, de tests d'immobilisation des tréponèmes et d'immuno-fluorescence positifs. Nous en apportons aujourd'hui la confirmation bactériologique.

Notre étude de 1963 portait sur 150 animaux, dont 30 cynocéphales en provenance du Kenya, 10 singes de races diverses conservés au Muséum et 111 cynocéphales provenant de Guinée. Les deux premiers groupes montraient tous des sérologies spécifiques négatives, sauf un chimpanzé d'origine inconnue ; au contraire 72 des 111 cynocéphales de Guinée, soit 65 0/0 se révélaient nettement positifs au test d'immobilisation des tréponèmes et en immuno-fluorescence ; leurs taux d'anticorps correspondaient à ceux observés chez l'homme atteint de syphilis ou de pian. Ces sérums ayant été en général prélevés à l'occasion du sacrifice des animaux, aucun examen clinique ou bactériologique n'avait pu être pratiqué.

*
* *

(*) Séance du 12 janvier 1966.

(**) *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1963, **56**, 3, 474-485.

©Soc.pathol.
exo

Au cours de l'année 1965 nous avons pu examiner, grâce à l'amabilité du Docteur Goueffon, Directeur de l'Institut Pasteur de Pnom-Penh, les sérums de 1.236 cynomolgus capturés à l'occasion d'une enquête virologique. Les sérums de 106 cynocéphales provenant du Kenya ont également été étudiés : étant totalement négatifs en immuno-fluorescence il n'a pas été nécessaire de pratiquer le test d'immobilisation.

Parmi les singes du Cambodge, 1.168 étaient totalement négatifs en immuno-fluorescence, tandis que 52 présentaient de faibles positivités : 44 titraient 150, 6 titraient 300 et 2 titraient 450. Mais chez tous ces animaux le test d'immobilisation des tréponèmes était négatif, éliminant la possibilité d'une tréponémose. Il s'agissait donc de positivités non spécifiques, comme on en observe également en proportions à peu près équivalentes chez l'homme avec la technique classique d'immuno-fluorescence.

La mise au point, au cours de cette même année, de la technique d'immuno-fluorescence après adsorption des anticorps non spécifiques par une suspension ultrasonnée de tréponème de Reiter nous a permis de réexaminer une vingtaine de ces sérums faiblement positifs et de constater qu'ils étaient effectivement totalement négativés par la technique d'immuno-fluorescence adsorbée.

Nous n'avons donc, en définitive, pas plus relevé de signe de tréponémose chez les singes du Kenya et du Cambodge dont nous avons examiné les sérums au cours de l'année 1965 que lors de notre première enquête de 1963.

Il n'en fut plus de même, par contre, chez 24 cynocéphales récemment importés de Guinée à Paris.

Méthodes

Ces 24 animaux furent l'objet dans le mois suivant leur départ de Guinée d'un examen clinique avec, en particulier, exploration des aires ganglionnaires superficielles et d'un examen sérologique peu de jours avant leur autopsie. Lors de celle-ci divers ganglions superficiels ou profonds furent prélevés pour examen bactériologique et inoculation au hamster. L'immuno-fluorescence normale et adsorbée, ainsi que le test d'immobilisation des tréponèmes avec lysozyme, ont été pratiqués selon notre technique habituelle. Nous rappelons à ce propos, comme nous l'avions signalé dans notre communication précédente, que le conjugué anti-humain de lapin est également anti-singe.

©Soc.pathol.
exo

Technique de coloration par immuno-fluorescence

Cette technique délicate, mise au point tout d'abord par l'un d'entre nous sur des frottis de ganglion de lapin (et encore inédite), s'est avérée extrêmement efficace et sûre. En voici les points essentiels :

Les ganglions prélevés et disséqués sont dilacérés dans une goutte de tampon pH 7,2 dans une cupule. L'exsudat est ensuite étalé en couche très mince sur les surfaces nettoyées avec soin de deux rectangles de 20 × 30 pour chaque lame. La surface restante a été au préalable enduite de silicone afin d'éviter toute bavure des réactifs.

Après séchage, les lames sont utilisées immédiatement ou conservées à — 20° C. Une fixation dans l'acétone pendant dix minutes précède le marquage.

Nous préférons à la méthode directe la méthode indirecte, plus sensible. Deux systèmes antigènes-anticorps ont été comparés :

1° Sérum humain ε + conjugué de lapin anti-humain.

2° Sérum de lapin ε + conjugué anti-lapin de dinde ou de poule.

Nous avons choisi des sérums syphilitiques de titres particulièrement élevés (sérum humain de syphilis secondaire titrant 36.000 en immuno-fluorescence ; sérum de lapin titrant 24.000). Ces sérums ont été utilisés à 1/100 au premier temps de la réaction. Les conjugués anti-humain ou anti-lapin intervenaient au deuxième temps à une concentration double (1/100) de celle utilisée ordinairement pour le diagnostic sérologique.

Le premier système s'est montré le plus efficace, bien qu'il soit responsable d'importantes fluorescences parasites des cellules ganglionnaires marquées par le conjugué anti-humain. Ces fluorescences ont pu être éteintes par application, après la fin de la réaction, de bleu Evans, à la concentration de 1/5.000 dans du tampon pH 732 pendant 5 à 7 minutes. Après un dernier rinçage (pratiqué avec prudence pour éviter les décollements), les préparations sont montées sous lamelles de 22 × 32 dans du tampon ou de la glycérine tamponnée.

Une lecture est effectuée à l'aide d'un microscope binoculaire Leitz Laborlux, équipé avec un condensateur à fond noir objectif 45 X à sec et oculaire 10 X.

La nécessité d'une forte brillance et d'une lecture rapide nous fait préférer le filtre d'excitation BG 12, 3 mm à l'UG 1 choisi pour la technique classique.

Dans ces conditions dix minutes suffisent à un lecteur entraîné

©Soc.pathol.
exo

pour l'examen systématique d'une lame et nous avons ainsi examiné près de 400 lames, soit 800 frottis de ces ganglions.

Quelques frottis ont été également colorés par la très belle technique argentique du Docteur COLLART et de Mme DUNOYER que nous remercions de leur aide.

RÉSULTATS

Cliniquement, le bilan fut négatif. Tous ces animaux, de sexe, de taille et d'âge variables, étaient en effet en excellente santé et aucun ne présentait ni lésion ni cicatrice cutanée ou génitale. Plusieurs portaient des paquets de ganglions axillaires ou inguinaux nettement perceptibles, mais cette constatation est, paraît-il, fréquente. L'un d'eux est décédé au vingtième jour de la captivité, sans cause apparente.

Sérologiquement, 22 de ces animaux, sur les 24, présentaient des réactions nettement positives, dont les résultats sont détaillés dans le tableau ci-contre. Le liquide d'ascite du n° 475 titrait 450 en immuno-fluorescence.

Il faut remarquer les titres souvent très élevés des anticorps fluorescents et immobilisants et surtout l'indice épidémiologique très élevé : 93 0/0 alors qu'en 1963 il s'élevait à 65 0/0.

Bactériologiquement, nous avons examiné actuellement 18 de ces animaux ; aucun ne montrait d'anomalie viscérale macroscopique. Les ganglions axillaires, inguinaux, poplités, latéro-aortiques, sous maxillaires et mésentériques ont été systématiquement prélevés. Chez 7 cynocéphales, des tréponèmes morphologiquement typiques ont été observés dans les ganglions poplités. Dans trois cas la positivité était bilatérale ; dans quatre cas elle était unilatérale et ne semblait pas liée à une hypertrophie macroscopique. Aucun tréponème typique n'a été trouvé dans les autres ganglions. En règle générale un ganglion infesté contenait de nombreux tréponèmes dont la découverte fut facile et constante sur tous les frottis. La fluorescence est inégale, parfois très forte et stable, parfois faible et s'éteignant vite, l'irradiation UV prolongée rendant la photographie difficile.

La morphologie de ces tréponèmes correspond entièrement à celle de *T. pallidum* ou *T. pertenue*.

Dix-huit hamsters dorés ont été inoculés avec des broyats de ganglions qu'il y ait ou non été vu des tréponèmes. La date récente de ces inoculations ne permet pas encore d'en faire autrement état.

©Soc.pathol.
exo

Commentaires

Bien que nous ne puissions douter, à la suite de notre première enquête, de la réalité d'un foyer de tréponémose du cynocéphale guinéen, il était nécessaire d'en obtenir la confirmation bactériologique. Les documents présentés en apportent le double témoignage immunologique et morphologique.

D'autres problèmes restent à résoudre : quelle est la variété de tréponème pathogène responsable de cette infestation ? est-il identique aux tréponèmes humains du pian ou de la syphilis ? l'inoculation nous apportera peut-être la réponse.

Pourquoi ces tréponèmes sont-ils localisés dans les ganglions poplités, quelle est la porte d'entrée et quel est le mode de transmission ?

Pourquoi l'indice endémique semble-t-il en augmentation depuis

Tableau

N°	Immuno-fluorescence		Test d'immobilisation des tréponèmes	V. D. R. L.	Présence de tréponèmes dans les ganglions
	Normale	Adsorbée			
1.A	1.350	900	96	±	non autopsié
2.B	1.350	900	350	o	non autopsié
3.410	o	o	o	o	non autopsié
4.411	2.700	1.350	600	++	o
5.412	1.350	1.350	300	o	poplités bilatéraux ++
6.413	1.350	900	300	o	o
7.414	1.350	1.350	300	o	non autopsié
8.415	900	450	1.200	o	poplité unilatéral +
9.416	2.700	1.350	350	o	poplité unilatéral +
10.417	1.350	900	96	o	o
11.470	o	o	o	o	non autopsié
12.471	4.000	2.700	150	o	o
13.472	1.350	1.350	80	o	décédé
14.473	4.000	2.700	450	o	o
15.474	2.700	1.350	1.000	o	o
16.475	2.700	2.700	1.200	+	poplités bilatéraux ++
17.476	4.000	1.350	900	±	poplité unilatéral +
18.477	2.700	1.350	1.500	±	o
19.478	1.350	1.350	900	o	o
20.479	12.000	8.000	900	o	o
21.480	4.000	4.000	250	±	poplités bilatéraux ++
22.481	8.000	4.000	2.000	+++	poplité unilatéral +
23.482	4.000	2.700	350	o	o
24.483	4.000	2.700	2.000	++	o

Ont été inoculés au Hamster les ganglions des singes n° 12.471 à 24.483.

©Soc.pathol.
exo

notre première investigation ? Nous trouvons en effet cette fois 22 singes positifs sur 24.

Existe-t-il d'autres foyers de tréponémose simienne comme peut le laisser penser la positivité d'un de nos chimpanzés en 1963 ? La même positivité aurait été constatée chez plusieurs autres chimpanzés par les chercheurs du V. D. R. L. d'Atlanta.

Existe-t-il une relation entre les foyers de tréponémose humaine et simienne ?

Nous poursuivons nos investigations dans l'espoir de répondre à ces questions.

ÉVOLUTION DE L'HÉPATITE VIRALE ÉPIDÉMIQUE CHEZ LES SUJETS PRÉSENTANT UNE DÉFICIENCE EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DESHYDROGÉNASE. A PROPOS DE SIX OBSERVATIONS

Par G. CHARMOT, A. DODIN, J. M. KAUFFMANN, C. AUGER et C. MAILLOUX (*)

Les déficits en glucose-6-phosphate-deshydrogénase (G6PD), ainsi que leurs conséquences, sont habituellement recherchés au niveau des érythrocytes. On sait cependant que, dans certains cas, l'enzymopénie peut intéresser d'autres cellules, dont les hépatocytes. Selon Mohler (1964), ce déficit dans le tissu hépatique a été constaté chez des Caucasiens, des Sardes, des Israélites, mais non chez des Noirs (américains). Deux explications de ce fait ont été proposées :

— existence d'un gène unique contrôlant l'activité G6PD dans les divers tissus. Le déficit hépatique ne sera mis en évidence que dans les cas de déficit total, ce qui est beaucoup plus rare chez le Noir que chez le Méditerranéen,

— existence de gènes multiples contrôlant la synthèse de l'enzyme dans les divers tissus.

Les ictères néo-nataux des sujets déficients sont un bon exemple des manifestations hépatiques liées à une insuffisance en G6PD. Chez ces nouveau-nés, il y a une insuffisance de formation d'uridine triphosphate, ce qui entraîne un défaut de conjugaison de la bilirubine, d'où un ictère à bilirubine libre, conséquence de l'hémolyse

(*) Séance du 9 février 1966.

©Soc.pathol.
exo

physiologique et non pas d'une hémolyse pathologique. Il s'agit, en somme, d'un ictère métabolique mais, dans certaines observations, il coexiste une anémie hémolytique spontanée ou provoquée.

Quoi qu'il en soit, ces considérations étaient suffisantes pour faire rechercher un déficit en G6PD chez les malades présentant une hépatite virale, dans le but de voir si l'enzymopénie influençait la réponse cellulaire à l'infection.

Matériel et méthode

Pour chaque cas d'hépatite virale ictérigène, européen comme malgache, l'activité G6PD a été évaluée à l'Institut Pasteur de Madagascar (Direction : Docteur Brygoo) par la méthode du spot-test (réactifs Calbiochem), qui permet une appréciation semi-quantitative.

Le résultat était contrôlé par un nouvel examen, chaque fois qu'un déficit était dépisté. Dans certains cas, un dosage précis par spectrophotomètre a été pratiqué.

Nous avons ainsi observé 6 hépatites chez des sujets G6PD déficients dont chacune eut une évolution plus ou moins prolongée.

Observations

Observation I. — P... J. C. Il s'agit d'un enfant de 8 ans, Français, qui, en octobre 1965, a présenté une anémie hémolytique aiguë avec hémoglobinurie, après ingestion de fèves. C'est à cette occasion que le déficit en G6PD fut mis en évidence (4,9 puis 2,8 U. ; témoin : 9 U.).

Or, l'année précédente, cet enfant avait présenté une hépatite virale avec ictère intense et hépatomégalie ayant duré environ trois semaines malgré la corticothérapie, donc relativement prolongée, compte tenu du traitement.

La bilirubine avait atteint 195 mg. 0/0, dont 65 mg. de bilirubine libre; une discrète anémie normochrome avait été constatée (3.500.000 G. R.) qui s'était réparée par la suite.

Simultanément, la sœur du malade, âgée de 12 ans, avait présenté une hépatite virale traitée uniquement par le repos et d'évolution beaucoup plus brève (10 jours) ; or, cette sœur présente une activité G6PD normale.

La mère est d'ascendance bretonne.

Observation II. — R... M., Malgache de 24 ans, hospitalisé le 12 avril 1965 pour une hépatite virale. Il existe un bon état général et un ictère franc sans hépato-splénomélagie.

Les examens biologiques montrent la présence de sels et de pigments biliaires dans les urines, une bilirubine à 192 mg. 0/00, dont 65 mg. de bilirubine libre, une élévation franche des transaminases SGOT (500 U.) et SGPT (800 U.), un cholestérol à 1 g. dont 0 g. 50 estérifié, une déficience complète en G6PD (deux dosages), un hémogramme normal (14 g. d'Hb.).

©Soc.pathol.
exo

Le malade est traité par la Prednisone, à la dose de 40 mg. par jour ; malgré ce traitement, l'ictère persistera environ 5 semaines, suivi d'une convalescence particulièrement longue.

Observation III. — B..., Malgache de 36 ans, hospitalisé le 16 février pour un ictère intense.

L'examen clinique montre un foie débordant le rebord costal d'environ 5 cm.

Les examens biologiques montrent une bilirubine à 180 mg. 0/00, dont 67 mg. libre ; une élévation des transaminases : 600 U. SGOT, 1.500 U. SGPT ; un hémogramme normal (Hb : 15 g., réticulocytose : 1 0/0) ; un cholestérol à 1,70, dont 0,90 d'estérifié ; les réactions de floculation franchement perturbées (McLagan 80 U. V.)). Activité G6PD = 0.

Le malade est traité par la Prednisone (40 mg. par jour) malgré laquelle l'ictère persistera pendant plus d'un mois. Une ponction-biopsie, pratiquée le 22 avril 1965, montre des infiltrats inflammatoires importants, sans fibrose.

Observation IV. — I..., Malgache de 44 ans, hospitalisé le 13 mars 1965 pour une hépatite virale. La maladie a débuté un mois auparavant et sa prolongation a motivé l'entrée dans le Service.

A l'examen, le malade présente un ictère modéré, sans hépato-splénomégalie.

Les examens biologiques montrent : un hémogramme normal (Hb = 14 g. 5) ; une élévation des transaminases (450 U. SGOT, 700 U. SGPT) ; des tests inflammatoires perturbés (McLagan 70 U. V., Hanger +++) ; un cholestérol à 1,70, dont 1 g. d'estérifié. Activité G6PD = 0. Ponction-biopsie : infiltrats mononucléaires, fibrose, surcharge biliaire.

Le malade est traité par la Prednisone (40 mg par jour) pendant un mois et envoyé en convalescence.

Il est hospitalisé à nouveau le 18 juin 1965 : l'état général s'est altéré, il persiste un subictère et on palpe un foie modérément hypertrophié mais très nettement induré. Les tests inflammatoires restent perturbés et les transaminases sont modérément élevées. A la ponction-biopsie, le foie apparaît de consistance fibreuse, mais aucun fragment n'a pu être ramené. La laparoscopie montre une périhépatite importante. L'activité G6PD est toujours nulle.

Observation V. — S..., Malgache de 41 ans, hospitalisé le 7 octobre 1964 pour une hépatite virale typique.

L'examen montre un ictère franc et un foie débordant de trois travers de doigt.

Examens biologiques : SGOT 400 U., SGPT 600 U. ; cholestérol : 1 g. 36 dont 0 g. 50 estérifié ; McLagan 71 U. V., Hanger +++.

Le malade reçoit un traitement banal (extrait de foie, solution Bourget, polyvitamines) ; l'ictère persiste environ 6 semaines. Il est revu de nouveau et hospitalisé du 10 février au 29 mai 1965, pour une rechute d'ictère.

Le foie est toujours augmenté de volume, les transaminases sont modérément élevées, le McLagan est à 72 U. V., la protidémie est à 102 g./litre et l'électrophorèse montre une hyper-gamma-globulinémie à 38 0/0.

Le malade est traité par Delta-cortisone : on observe une disparition lente de l'ictère, mais une persistance des signes inflammatoires. Une

©Soc.pathol.
exo

ponction-biopsie, pratiquée le 23 mars 1965, montre une cirrhose post-nécrotique en évolution et, aussi, un follicule bilharzien typique avec un œuf de *S. mansoni* (les examens parasitologiques des selles sont restés négatifs).

Le malade est envoyé en convalescence, puis réhospitalisé le 1er septembre :

Le bilan hépatique montre la persistance de l'hépatomégalie avec un bord inférieur tranchant ; les transaminases sont modérément élevées et les tests inflammatoires restent perturbés. Le chiffre des gamma-globulines atteint 48 o/o, les G6PD, dosés à deux reprises, montrent une absence totale d'activité ; il existe, cette fois-ci, une légère anémie (3.700.000 G. R.).

A noter qu'un traitement par le Ciba 32644 Ba entraîne un délire hallucinatoire aigu, qui régressera en quelques jours, sans aucune séquelle.

Observation VI. — L...., enfant malgache de 8 ans, hospitalisé pour une hépato-splénomégalie découverte par son médecin au cours d'une variole : en effet, le foie présente une flèche de 15 cm., le pôle inférieur de la rate est palpable en inspiration profonde.

Les examens biologiques montrent une anémie nette (3.400.000 G. R.) avec une réticulocytose oscillant entre 4 et 7,8 o/o ; une accélération de la vitesse de sédimentation (plus de 100 mm./1re heure) ; une perturbation des réactions de floculation (McLagan 90 U. V., Hanger ++++) ; une hyperprotidémie à 100 mg./litre avec 36 o/o de gamma-globulines à l'électrophorèse; une bilirubine à 30 mg. o/oo (dont 20 mg. de libre). Enfin, la ponction-biopsie montre des hépatocytes ballonnisés avec des signes de pycnose nucléaire, d'importants infiltrats inflammatoires et une fibrose discrète. L'activité G6PD est diminuée (+ au spot-test), de même que celle de la mère (+).

Le malade est traité par la Prednisone, associée à la spiramycine, pendant un mois.

Il est réhospitalisé le 26 mars 1965 : il persiste une hépatomégalie modérée ; la ponction-biopsie montre des hépatocytes non altérés mais une infiltration diffuse par les cellules mononucléaires. Les transaminases sont modérément élevées ; McLagan : 17 U. V., Hanger +++ ; l'hémogramme montre 4.400.000 G. R. avec une réticulocytose à 1,4 o/o.

Commentaires

Nous laisserons de côté l'observation VI, d'interprétation difficile : il s'agit d'une hépatite inflammatoire subaiguë anictérique d'étiologie imprécise, évoluant chez un enfant présentant un déficit partiel en G6PD. L'anémie discrète, avec augmentation des réticulocytes, est en faveur d'une hyperhémolyse à peu près compensée. Dans l'observation II on note aussi un déficit enzymatique partiel et une anémie légère mais, ici, l'ictère a été franc et relativement prolongé.

Les observations II, III, IV et V concernant des Malgaches adultes présentant une absence complète d'activité G6PD dans leurs érythrocytes ; il était donc possible que l'enzymopénie intéressât aussi les

©Soc.pathol.
exo

hépatocytes ; or, chacune de ces hépatites a présenté une évolution anormale : prolongation de l'ictère, par persistance de l'hépatite inflammatoire et non par cholostase dans les cas II et III ; fibrose et cirrhose méta-ictérique pour les deux autres cas (la cirrhose n'était pas bilharzienne pour le malade V).

Cette série peut être due au hasard... Cependant, le fait que, dans l'ensemble de nos ictères, chacun des malades (4) ayant un déficit total en G6PD ait présenté une hépatite prolongée, suggère une relation de cause à effet. De plus, dans les trois cas où elle a été dosée (obs. I, II et III), la bilirubine libre était remarquablement élevée, avec un taux d'hémoglobine pratiquement normal, comme dans les ictères néo-nataux par enzymopénie.

Enfin, l'anémie de l'observation V, banale dans les cirrhoses méta-ictériques, n'est pas forcément due au déficit en G6PD. Dans les cas V et VI il est possible que l'anémie soit en rapport avec le virus hépatitique qui aurait ainsi été hémolysant chez ces deux malades.

Les travaux expérimentaux de Schmidt, de Jones, de Stepanova, d'Isselbacher et de Wallace, corroborent ces observations cliniques : ainsi, dans le foie de la souris infectée par le virus MHV-S de l'hépatite murine, on note, dans les régions non nécrotiques des lobules, une élévation précoce et durable de l'activité G6PD ; il semble qu'elle soit due à une augmentation de la synthèse de cette protéine enzymatique, probablement par de-répression d'un gène frénateur.

Il s'agit en somme d'une réponse à l'agression de la part des cellules survivantes, réponse qui modifiera le catabolisme intra-cellulaire du glucose. En effet, on sait que le TPNH, donneur d'hydrogène, protège la cellule contre les agressions oxydatives, et intervient dans diverses réactions de synthèse, comme celles des acides aminés et, par là, des protéines et du RNA. L'atteinte virale des hépatocytes de la souris infectée augmente la consommation du TPNH, ce qui entraînera l'orientation d'une plus grande quantité de glucose vers la voie des pentoses (pour permettre la régénération du TPNH), d'où accroissement de l'enzyme G6PD. L'infection hépatique a donc modifié le métabolisme du glucose, du moins dans les cellules non nécrosées.

Ainsi, l'accroissement de l'activité G6PD des hépatocytes peut être interprété comme servant à la fois :

1° à aider les cellules à se protéger contre l'agression virale,

2° à favoriser la réparation et la régénération cellulaire.

Le clinicien peut donc se demander si le déficit hépatique G6PD n'aura pas pour conséquence, lors d'une infection par le virus de l'hépatite épidémique :

— un ictère plus intense avec élévation relativement importante de la bilirubine libre, comme dans les ictères néo-nataux,

©Soc.pathol.
exo

— des lésions cellulaires plus importantes, du fait de la production insuffisante de TPNH,

— une évolution plus prolongée, du fait du ralentissement des synthèses protéiniques et, par là, de la réparation cellulaire.

Sur le plan thérapeutique, et en dehors des indications de la corticothérapie, l'administration parentérale de catalase pourrait être essayée, du moins théoriquement : en effet, lors de l'hémolyse provoquée par la primaquine, le taux de la catalase sérique s'effondre (Tarlov, 1960) ; il diminue également dans l'hépatite virale, à l'inverse des autres enzymes du foie.

Enfin, il pourrait être intéressant de rechercher si certaines des hépatites médicamenteuses ne seraient pas, en partie du moins, liées, soit à un défaut enzymatique génétique, soit à une inhibition enzymatique, G6PD ou autres. En effet, il est probable que le capital enzymatique influe la réponse de l'hôte à une agression cellulaire, de nature infectieuse ou toxique.

Ainsi, la vieille notion de sensibilité individuelle pourrait être remplacée par celle, plus précise, de blocage métabolique.

Résumé

Six malades atteints d'hépatite virale (ictérigène dans 5 cas) avaient, par ailleurs, un déficit érythrocytaire en G6PD. Chacun d'eux a présenté une évolution anormalement prolongée, plus particulièrement pour les 4 malades atteints d'un déficit enzymatique total.

Ces observations cliniques, s'ajoutant à divers travaux expérimentaux, suggèrent qu'un déficit des hépatocytes en G6PD pourrait conditionner une plus grande sensibilité du foie à certaines agressions, ainsi qu'une plus lente régénération des cellules lésées ou nécrosées.

Summary

Course of epidemic viral hepatitis in individuals presenting a glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency.

In 6 patients suffering from viral hepatitis (with icterus in 5 cases) an erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency has been demonstrated. The various clinical observations suggest that an hepatocytic G6PD deficiency might induce a greater liver susceptibility to certain stresses.

Hôpital Girard et Robic
et Institut Pasteur de Madagascar.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Boon (W. M.). — Acute hemolyt anemia in infectious hepatitis due to G6PD deficiency. *J. Singapore Pediatr. Soc.*, 1-6, avril 1965, **7**.

Charmot (G.), Dodin (A.) et Plouvier (S.). — Les anémies par déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase. *Méd. Trop.*, janvier 1965, **25**, 1 (bibliographie).

Charmot (G.), Denis (B.), Dodin (A.) et Kauffmann (J. M.). — Deux observations d'ictère néo-natal avec déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase. *Méd. Trop. (à paraître)*.

Isselbacher (K. J.) and Jones (W. A.). — Alterations of glucose metabolism in viral and toxic liver injury. *Gastroenterology*, avril 1964, **46**, 4, 424-433.

Jones (W. A.) and Cohen (R. B.). — The effect of a murine hepatitis virus on the liver. *Amer. J. Path.*, 1962, **41**, 329.

Schmidt (E.), Schmidt (F. W.) und Wildhirt (E.). — Activäts-Bestimmungen von Enzymen des Energieliefernden Stoffswechsels in der Menschlichen heber bei der Akuten Hepatitis und Ihren Ausheilungszuständen. II. Ferment-Activitäts-Bestimmunden in der Menslichen Leber. *Klin. Wschr.*, 1958, **36**, 227.

Stepanova (N.). — Hexokinase and G6PD activity in cellular fractions of regenerating liver and effects of cortisone. *Voprosy Meditsinska Khimii*, 1963, **9**, 5, 495.

X... — Biochemical tests in viral hepatitis. *Bull. O. M. S.*, 1964, **32**, n° 1.

QUELQUES DONNÉES SUR LE SÉRODIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS EN SURINAM, II

Par P. KOOY (bactériologiste) (**) et A. OEDAYARAJSINGH VARMA (*) (biostatisticien) (**)

Dans un article précédent les résultats des épreuves sérologiques de la syphilis, obtenus au cours des examens de routine sur des personnes s'occupant de l'alimentation (vivriers) et des femmes enceintes à Paramaribo et dans deux centres ruraux, furent communiqués. L'hypothèse fut mentionnée que ce n'était pas la syphilis mais le pian qui était responsable pour la plupart des résultats positifs qui, surtout à Lelydorp et ses environs — une région rurale où autrefois beaucoup de pian était constaté — atteignirent des pourcentages élevés.

Nous donnons à présent un résumé des résultats de l'examen sérologique fait dans le Laboratoire Central durant la période de juillet à novembre 1965.

(*) Séance du 9 février 1966.

(**) Bactériologiste et Biostatisticien du Laboratoire Central à Paramaribo.

©Soc.pathol.
exo

Matériel et technique

A nouveau attention fut donnée à des vivriers et à des femmes enceintes à Paramaribo et à Lelydorp. Distinction fut faite chez les visiteuses des Centres de Consultation pour Femmes Enceintes à Paramaribo entre Négresses de Bois et citadines. Ensuite des habitants de deux villages de Nègres de Bois et des lépreux lépromateux furent inclus dans les recherches.

La technique et la stratégie de l'investigation furent légèrement modifiées. Pour la réaction de fixation du complément (RFC) on a utilisé maintenant une micro-méthode qui se base sur le système de Kolmer. Un sérum avec une réaction du VDRL négative fut examiné en se servant d'une RFC-cardiolipine (sérum dilué au 1/5) et — seulement si l'essai précité donnait un résultat positif (hémolyse de 50 0/0 ou moins) — en plus une RFC-Reiter quantitative. Étant donné que sur 250 échantillons de sérum, qui ont donné un résultat négatif tant avec la réaction du VDRL qu'avec la RFC-cardiolipine, pas de RFC-Reiter positive fut trouvé, il semblait justifié d'utiliser la méthode décrite pour les examens de routine. Des sérums avec une réaction du VDRL positive, soit forte ou faible, furent étudiés en utilisant la RFC-cardiolipine qualitative et la RFC-Reiter quantitative.

Résultats

Les résultats de ces recherches sont donnés dans le tableau I.

Tableau I

	N°	OOO	VCR	VOR	OCR	VCO	VOC	OCO	VCA	VOA	VAA	OCA	OAA
Femmes enceintes de Paramaribo	606	520	21	14	5	3	25	16	0	0	0	1	1
Négresses de Bois enceintes	49	19	15	4	0	2	9	0	0	0	0	0	0
Femmes enceintes de Lelydorp	161	121	19	9	0	1	1	5	0	0	0	0	5
Vivriers	453	361	36	17	2	3	17	12	0	0	1	1	3
Nègres de Bois :													
15 ans ou moins	41	35	2	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
15 ans et plus	16	8	2	4	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Lépreux lépromateux	27	6	5	5	0	1	4	0	0	2	3	0	1

(Quatre des Négresses de Bois enceintes avaient moins de seize ans, une d'elles avait le dessin de réaction VCR, les autres OOO).

OOO : toutes les réactions négatives ; V : réaction du VDRL positive ; C : RFC-cardiolipine positive ; R : RFC-Reiter positive ; A : réaction anticomplémentaire.

©Soc.pathol.
exo

Commentaires

La première question à poser est : « Quels dessins de réaction peuvent être considérés comme caractéristiques pour une tréponématose ? » Quoique Demanche (1) remarque que le tréponème de Reiter n'a de commun avec le tréponème pâle que son homonymie, on peut arriver à la conclusion de la littérature que la RFC-Reiter, employant un antigène protidique, possède une spécificité élevée (2, 3, 4). Il nous a semblé donc acceptable de considérer les dessins de réaction VCR, VOR et OCR (voire la tabelle) comme des indications claires dans la direction d'une tréponématose. Les dessins VCO et VOO peuvent être des signes d'une tréponématose au début de la période primaire. Il est évidemment possible que la réaction du VDRL devient positive en premier lieu et que les anticorps contre l'antigène TL des tréponèmes peuvent être démontrés en dernier lieu. Puisque les anticorps-TL restent en règle générale plus longtemps dans le sang que les soi-disant réagines (5), la chance n'est pas grande que les VCO et VOO indiquent une tréponématose traitée. Si nous tenons compte dans les deux dessins précités de la possibilité d'une réaction positive à tort, nous sommes d'avis de ne presque pas devoir accorder une valeur spécifique au dessin de réaction OCO.

Une seconde question est « Quelle tréponématose fait former en Surinam la plupart des réactions sérologiques positives ? » Il ressort des chiffres qu'à part des lépreux lépromateux, le groupe des Nègres de Bois montre le pourcentage le plus élevé — 25,7 — des résultats probablement spécifiquement positifs. Ce groupe est suivi par les femmes de Lelydorp avec 17,9 0/0. Les vivriers ont un pourcentage de 12,3 et les femmes enceintes originaires de Paramaribo finissent la série avec 6,6 0/0. Les pourcentages des résultats entièrement négatifs sont respectivement 59,0, 77,6, 80,6 et 86,1.

Dans le premier article l'attention fut attirée sur les nombreux cas de pian qui se présentaient durant l'époque décennale précédente dans les environs de Lelydorp et dans l'intérieur. Ensuite il fut indiqué la fréquence peu importante de la syphilis active et la rareté de l'hérédo-syphilis en Surinam. Il semble acceptable que les habitants de la campagne ont moins de chance d'entrer en relation avec *Treponema pallidum* que ceux de la cité portuaire de Paramaribo. Nous croyons donc pouvoir assurer que la plupart des réactions positives à Lelydorp devront être attribuées à une infection avec *Treponema pertenue.*

Si antérieurement la population de Paramaribo se composait pratiquement dans sa totalité de Créoles (Nègres et Mulâtres),

©Soc.pathol.
exo

pendant et après la seconde guerre mondiale la tendance d'urbanisation faisait affluer beaucoup d'Hindous et d'Indonésiens vers ce centre. Les vivriers sont pour la plupart d'origine asiatique et probablement chez eux le pian est la cause de la plus grande majorité de réactions sérologiques positives. Les visiteuses des Bureaux de Consultation à Paramaribo sont, à part des Négresses de Bois, principalement des femmes créoles, mais une grande partie — 16 — d'une quarantaine de réactions probablement spécifiques fut constatée auprès des femmes d'origine asiatique. Celles-ci également ont sûrement eu dans leur jeunesse plus de chance d'attraper une infection avec *Treponema pertenue* que les citadines.

Parmi les Nègres de Bois beaucoup de réactions positives furent trouvées : chez les enfants de 15 ans et en dessous le pourcentage est de 6,7 et chez les plus âgés 40. Puisque le groupe examiné habite relativement près de Paramaribo, il est possible que des infections syphilitiques aient gagné en ville, mais il semble plus probable qu'également chez eux le pian est la cause principale des réactions positives. Le pourcentage relativement élevé chez les jeunes est une indication dans cette direction. Comme ailleurs des réactions positives et persistantes sont constatées en Surinam plus souvent chez les personnes ayant souffert de pian que chez les anciens syphilitiques, pour autant toutefois que ces derniers se soient faits traiter dans un stade précoce (6). La cause de ce phénomène est probablement le traitement moins intensif du pian, une maladie qui réagit bien sur l'arsenic et dont les lésions cutanées après administration de la pénicilline se fondent pour ainsi dire. Surtout dans le passé, beaucoup de malades de pian ont été traités sans doute d'une façon inadéquate.

En son temps il fut trouvé chez un groupe de lépreux, dont plusieurs souffraient de la lèpre tuberculoïde ou se trouvaient dans le stade quiescent, qu'en 25,3 0/0 des cas aussi bien la réaction du VDRL que la RFC-cardiolipine donnaient un résultat positif. A l'heure actuelle, nous avons examiné le sang de 27 lépreux lépromateux. Comme il fallait s'y attendre avec cette forme de la maladie, le pourcentage des résultats positifs s'avérait comme élevé : 47,6.

En adaptant les résultats positifs (VCR, VOR et OCR) au point de vue de la statistique en utilisant la méthode χ_1^2, les comparaisons suivantes furent faites :

1° Femmes enceintes de Paramaribo avec Négresses de Bois enceintes.

2° Femmes enceintes de Paramaribo avec vivriers.

3° Femmes enceintes de Paramaribo avec femmes enceintes de Lelydorp.

©Soc.pathol.
exo

4° Femmes enceintes de Paramaribo et vivriers avec femmes enceintes de Lelydorp.

5° Lépreux lépromateux avec femmes enceintes de Paramaribo et de Lelydorp ensemble avec vivriers.

Dans toutes les comparaisons les différences se présentaient comme grandes : la valeur de χ_1^2 était respectivement 53,6, 9,27, 18,01, 10,8 et 25,76.

De l'examen cité en premier lieu d'un groupe de lépreux, le nombre relativement élevé des réactions anticomplémentaires — 6,6 0/0 — fut remarqué. Chez les 27 lépreux lépromateux nous avons trouvé 6 réactions anticomplémentaires. En comparant statistiquement ces résultats avec ceux d'autres groupes, il ressortait — suivant les tableaux de la distribution binominale — que la chance de trouver une pareille différence par hasard était inférieure à 1 0/0.

Nous ne pouvons pas donner une explication pour la fréquence élevée des réactions sérologiques positives — également avec la RFC-Reiter — chez les lépreux, surtout des Créoles. La même conclusion doit être tirée pour l'apparition fréquente des réactions anticomplémentaires chez ce groupe. Le sang fut pris correctement et traité comme il fallait. Chez d'autres sérums, qui furent examinés en même temps, presque pas de réactions anticomplémentaires se présentaient. Le genre du cours de la maladie et le traitement par les médicaments pourraient avoir une importance.

Résumé

Des échantillons de sérum des femmes enceintes de la ville de Paramaribo et d'une région rurale, des vivriers, des Nègres de Bois et des lépreux lépromateux furent examinés au moyen de la réaction du VDRL et de deux réactions de fixation du complément, l'une employant un antigène cardiolipine et l'autre l'antigène protidique de Reiter. Des résultats probablement spécifiques pour les tréponématoses furent trouvés en respectivement 6,6, 17,9, 12,3, 25,7 et 47,6 0/0 des cas. Une comparaison statistique de ces chiffres et une étude des conditions de vie des différents groupes ont amené la conclusion que le pian est la cause probable de la plupart des réactions positives. La fréquence des réactions anticomplémentaires chez les lépreux était significativement plus élevée que celle chez d'autres groupes.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Syphilis serology in Surinam

Sera of pregnant women from the city of Paramaribo and a rural area, of food-handlers, Bushnegroes, and persons suffering from lepromatous leprosy, were examined by means of de VDRL test, and two complement-fixation tests (Kolmer CFT and Reiter Protein CFT). The percentages of results probably specific for treponematoses were 6.6, 17.9, 12.3, 25.7 and 47.6 respectively. A statistical comparison of these data and a study of the living conditions of the population groups, led to the conclusion that yaws is the probable cause of the majority of positive results. The frequency of anti-complementary reactions in the leprosy-group was significantly higher than that in the other groups.

BIBLIOGRAPHIE

(1) DEMANCHE (R.) *in* GASTINEL. — *Précis de Bactériologie Médicale*, Masson et Cie, 1977, p. 235.
(2) WILLCOX (R. R.). — *Bull. of Hygiene*, 1963, **38**, 857.
(3) WILLCOX (R. R.). — *Bull. of Hygiene*, 1964, **39**, 813.
(4) SÉQUEIRA (P. J. L.). — *In Rec. Advance Clin. Pathol.*, séries III, Churchill, 1963, p. 58.
(5) TURNER (TH. B.) *in* DUBOS. — *Bacterial and Mycotic Infections in Man*, Lippincott, 1958, p. 530.
(6) EDRL (J.). — Communication personnelle.

LA TECHNIQUE DE KOHN AU CHLORAZOL POUR LA COLORATION DES PROTOZOAIRES

Par LOUIS LAMY (*)
(avec la collaboration de H. LAMY, I. CRIGNON, M. THIEBAULT)

En 1960, J. KOHN a mis au point une technique de coloration des Protozoaires que nous avons abondamment utilisée et expérimentée. Il s'agit d'une technique simple, pratique et extrêmement intéressante, elle est relativement peu connue en France et c'est pourquoi nous avons pensé qu'il serait bon d'en parler ici.

Cette technique ne comporte qu'un seul temps c'est-à-dire que dans le même bain on pratique la fixation et la coloration. Avec

(*) Séance du 12 janvier 1966.

©Soc.pathol.
exo

une technique comme celle à l'hématoxyline ferrique au contraire les quatre temps : fixation, mordançage, coloration et différenciation sont séparés et distincts. Ajoutons tout de suite qu'il s'agit également d'une technique destinée au montage permanent des préparations et non pas d'une simple coloration temporaire d'observation. Les préparations que nous avons faites il y a plusieurs années se sont conservées en très bon état.

Préparation de la solution colorante.

I. *Colorant :*	Chlorazol Black E (**)	5 g.
II. *Solution de base :*	Alcool éthylique à 90°	170 ml.
	Alcool méthylique	160 ml.
	Acide acétique glacial	20 ml.
	Phénol liquéfié	20 ml.
	Acide phosphotungstique à 1 0/0 .	12 ml.
	Eau distillée q. s. p.	1.000 ml.

Le Chlorazol est broyé dans un mortier en ajoutant la solution II au fur et à mesure, par petites quantités. Le tout est placé dans un flacon en verre blanc et laissé au repos, *à la lumière* pendant plusieurs semaines (4 à 6). Pendant ce temps la préparation mûrit, un dépôt se forme alors que la partie surnageante devient claire et de couleur rouge cerise. Si le surnageant ne s'éclaircissait pas, il conviendrait de recommencer la solution.

C'est le liquide surnageant qui est utilisé pour la coloration.

La technique convient pour les frottis et pour les coupes.

Pour les frottis. — Les frottis sont confectionnés et les lames immédiatement plongées dans la solution colorante. Il est très important de *ne pas laisser sécher* les frottis.

On peut également utiliser des solutions colorantes diluées c'est-à-dire prendre par exemple la solution diluée une fois (1 partie de solution colorante + 1 partie de solution de base) ou deux fois (1 partie de solution colorante + 2 parties de solution de base).

Temps de traitement. — Après J. Kohn dans sa note originale, puis N. Gleason, nous avons obtenu de très bons résultats, aussi bien avec solution normale qu'avec solution diluée, après 2 à 4 heures à la température du laboratoire ou même pendant une nuit.

Il peut naturellement y avoir des différences dans les résultats

(**) *Chlorazol Black E* (G. T. Gurr, Londres). Ce colorant correspond au Noir Erié ou Noir formique Geigy (Biolyon correspondant).

©Soc.pathol.
exo

obtenus dans les différents cas. Ces variations de coloration sont dues aux caractères chimiques des selles. En pratique il convient de faire un ou deux frottis supplémentaires et de pratiquer un essai de montage après un temps moyen de 2 ou 3 heures et de voir si les caractères morphologiques, nucléaires en particulier sont suffisamment mis en évidence, sinon on laisse en contact plus longtemps. On peut éventuellement placer la lame en coloration à l'étuve à 37° pendant 2 à 4 heures pour activer la coloration.

Pour les coupes. — On peut également colorer des coupes en les plongeant pendant 6 ou 7 heures dans une solution de Chlorazol 2/1, ou pendant une nuit dans une solution 1/1. A noter que, dans ce cas la dilution sera faite dans de l'eau distillée et non pas dans la solution de base. Le montage définitif est pratiqué comme à l'ordinaire.

Aspect des Protozoaires. — La coloration semble dépendre du temps pendant lequel les selles ou le matériel à colorer a séjourné à l'extérieur, de même que de l'épaisseur du frottis. En moyenne les noyaux, la chromatine, le caryosome... sont colorés en gris vert foncé. Certains tissus comme les muscles, la kératine sont colorés en rouge.

Peuvent être colorés avec cette technique :

Toutes les Amibes et leurs kystes : *Entamoeba histolytica, E. hartmanni, E. coli, E. gingivalis. Endolimax, Iodamœba, Dientamoeba.*
Les Flagellés : *Enteromonas, Chilomastix, Trichomonas, Giardia.*
Les coupes d'intestin avec Amibes, *Balantidium,* Coccidies.
A noter également que les coupes avec Helminthes, par exemple des Schistosomes, donnent de très bons résultats.

Conclusions

Une telle technique constitue sans aucun doute une simplification importante et présente de très grands avantages pour les examens de routine, en particulier dans les laboratoires d'analyses médicales, dans les hôpitaux et même pour la confection de bons frottis destinés aux démonstrations ou à l'examen cytologique plus soigné.

Naturellement la technique à l'hématoxyline ferrique conserve tout son intérêt et sa valeur ; avec un expérimentateur averti, elle donne d'excellents résultats et une grande finesse dans les détails cytomorphologiques. Toutefois, il faut reconnaître qu'en de nombreux cas on a besoin d'une bonne coloration, mais en même temps

©Soc.pathol.
exo

d'une technique qui soit simple et assez rapide. C'est pourquoi nous pensons que la technique au Chlorazol avec sa rapidité, sa simplicité et compte tenu des très bons résultats qu'elle donne doit apporter aux laboratoires un moyen avantageux et efficace pour préciser leurs diagnostics.

SUMMARY

Kohn's technique using chlorazol for Protozoa staining.

A rapid staining is obtained by means of Protozoa impregnation on smears and sections with a chlorazol solution (Geigy's formic black). This technique may be very useful in routine examinations (medical analyses in laboratories or hospitals).

Service de Protozoologie.
Institut Pasteur.

BIBLIOGRAPHIE

GLEASON (N. N.), HEALY (G. R.). — Modification and evaluation of Kohn's one-step staining technic for intestinal Protozoa in feces or tissue. *Am. J. of Clinical Pathology*, 1965, **35**, 494-496.

KOHN (J.). — A one stage permanent staining method for faecal Protozoa. Dapim Refuiim. *Med. Quart. Israel*, 1960, **19**, 160-161.

SUR LA COLORABILITÉ ET LA NON-COLORABILITÉ D'*ENTAMOEBA HISTOLYTICA* PAR L'ÉOSINE

Par F. PICK (*)

Dans son livre récent : L'Amibiase et l'Amibe dysentérique, R. DESCHIENS (1) fait des réserves explicites sur la valeur du test de vitalité à l'éosine, préconisé par KUENEN et SWELLENGREBEL, surtout pour les kystes d'*Entamoeba histolytica*.

D'après DESCHIENS, on ne peut pas dire d'une façon péremptoire qu'un kyste est vivant s'il ne prend pas la coloration à l'éosine.

D'autre part, sur le plan pratique, on connaît bien l'usage courant de cette technique, comme il ressort du travail de J. J. LAARMAN (3)

(*) Séance du 12 janvier 1966.

©Soc.pathol.
exo

par exemple, qui met l'accent sur les grands avantages de l'usage de l'éosine à 2 0/0 pour le dépistage des kystes d'*E. histolytica*.

En présence des réserves faites par R. Deschiens (1), nous avons jugé intéressant de reprendre et d'analyser le travail de A. W. Kuenen et N. H. Swellengrebel (2) et de présenter par la suite nos propres observations.

Méthode de Kuenen et Swellengrebel

En rappelant la méthode de différenciation des cellules vivantes ou mortes des plantes au moyen d'une solution diluée d'éosine, Kuenen et Swellengrebel ont proposé l'application de cette technique aussi pour certains protistes.

Ces auteurs, constatant alors que l'addition d'une solution aqueuse d'éosine à 1 0/0 au milieu d'observations détache nettement les trophozoïtes et les kystes frais d'*E. tetragena* d'un fond rosé, ont préconisé ce procédé, dans un premier temps, pour un dépistage plus facile et plus rapide de ces formes.

A ces observations, ils ont ajouté la remarque « qu'il est connu que des cellules vivantes ne sont pas colorées par une solution diluée d'éosine et qu'une telle solution est de toute manière inoffensive si elle n'agit pas trop longtemps en présence de la lumière ».

En continuant leurs recherches, Kuenen et Swellengrebel ont observé que des trophozoïtes, mourant entre lame et lamelle en présence de la solution diluée d'éosine, devenus immobiles, restent d'abord incolores. Puis, les trophozoïtes perdent subitement leur réfringence et se colorent peu à peu en rose.

Pour démontrer la possibilité d'une différenciation analogue entre la non-colorabilité des kystes vivants et la colorabilité des kystes morts au moyen d'une solution aqueuse d'éosine à 1 0/0, Kuenen et Swellengrebel tuant les kystes, se trouvant dans cette solution d'éosine, par ébullition ou par l'addition d'alcool absolu, ont pu constater que les kystes traités ainsi se colorent instantanément par l'éosine.

Ces auteurs viennent alors à la conclusion suivante :

« Nous avons donc dans la coloration par l'éosine une réaction nette pour la constatation de la mort chez les kystes en considérant les kystes comme morts qui se colorent avec la solution d'éosine diluée et ceux comme vivants qui restent entièrement incolores, durée de l'action au moins d'une demi-heure ».

(« Wir haben also in der Eosinfärbung ein scharfes Reagens zur Konstatierung des Todes bei Cysten ; hierbei betrachten wir also

©Soc.pathol.
exo

jene Cysten als tot, die sich mit verdünnter Eosinlösung färben, als lebend jene, die völlig ungefärbt bleiben, Einwirkungsdauer mindestens 1/2 Stunde »).

Observations personnelles

Ayant utilisé la solution diluée d'éosine pour les examens de routine des selles des malades arrivés à l'Hôpital de Port (Havenziekenhuis) de Rotterdam, nous avons constaté que cette méthode facilite le dépistage des formes non colorées d'*Entamoeba histolytica*, comme il a été indiqué par Kuenen et Swellengrebel (2).

D'autre part, par des expériences simples mais pour autant non moins énergiques que celles exécutées par Kuenen et Swellengrebel (ébullition, alcool absolu), nous avons pu démontrer que tous les kystes non colorés d'*E. histolytica* adoptent la coloration par l'éosine immédiatement après l'établissement artificiel d'une fissure de leurs coques.

Nous n'avons pas regardé ces expériences comme concluantes ne pouvant pas exclure la possibilité d'avoir tué les amibes au moment de la fissuration artificielle de leurs coques kystiques.

Dans un deuxième temps, nous avons mis en contact avec la solution d'éosine à 1 o/o les kystes d'*E. histolytica* formés sur le milieu insuliné (4).

C'était alors que nous avons pu observer que l'apparition spontanée de la fissure équatoriale, précédant au dékystement, est suivie immédiatement de la coloration de l'amibe endokystique, ne pouvant plus éclore.

Aussi, dans les cas d'une éclosion en cours, l'addition de la solution diluée d'éosine conduit instantanément à la coloration des parties libérées et endokystiques de l'amibe et à l'arrêt définitif du processus de l'éclosion.

C'est de même avec les amibes quadrinucléées écloses qui, en contact avec la solution diluée d'éosine se colorent immédiatement et deviennent immobiles tandis que les trophozoïtes mononucléés non colorés par l'éosine, continuent de se déplacer normalement.

Conclusion

1. En présence de nos observations portant sur la coloration immédiate du corps endokystique, après l'établissement d'une fissure spontanée de la coque, par la solution aqueuse d'éosine à 1 o/o, rien ne s'oppose, dans certains cas, à la conception de R. Deschiens

©Soc.pathol.
exo

que le fait de ne pas prendre la coloration ne permet pas de dire d'une façon péremptoire qu'un kyste est vivant.

2. La coloration et l'immobilisation immédiate des amibes quadrinucléées en cours d'éclosion ou déjà écloses après le contact avec la solution aqueuse d'éosine à 1 0/0, paraissent démontrer que la colorabilité des trophozoïtes ou leur non-colorabilité dépendent essentiellement de l'état de perméabilité de leur ectoplasme, n'impliquant pas nécessairement un critère d'une différenciation sûre entre amibes mortes ou vivantes.

3. Sur le plan pratique, la méthode de KUENEN et SWELLENGREBEL reste une technique tout à fait excellente d'orientation et de dépistage facile des trophozoïtes et des kystes d'*E. histolytica* n'acceptant pas la coloration par la solution aqueuse d'éosine à 1 0/0.

SUMMARY

Capacity of eosin staining in « Entamoeba histolytica ».

Eosin stainig of dysenteria amoeba cysts demonstrates the death of the latter. The possibility of staining vegetative forms depends upon the permeability of their ectoplasm, which is not a vitality criterium.

BIBLIOGRAPHIE

(1) DESCHIENS (R.). — L'Amibiase et l'Amibe dysentérique. *Masson et Cie, Éd.*, 1965, 1-697.

(2) KUENEN (A. W.) et SWELLENGREBEL (N. H.). — Die Entamöben des Menschen und ihre praktische Bedeutung. *Cb. Bakteriologie (O.)*, 1913, **71**, 378-410.

(3) LAARMAN (J. J.). — Étude comparée des examens de routine, à l'hôpital et des examens approfondis, au laboratoire spécialisé. Limite des possibilités du diagnostic coprologique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, 501-512.

(4) PICK (F.). — Sur le mode d'enkystement et de dékystement d'*Entamoeba histolytica* « in vitro ». *Ann. Paras. Hum. Comp.*, 1964, **39**, 655-663.

©Soc.pathol.
exo

CONSTATATIONS PERSONNELLES POUR LE DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE DE LA TOXOPLASMOSE PAR L'IMMUNOFLUORESCENCE

Par M. CAPPONI (*)

La toxoplasmose est répandue sous les tropiques comme en France et les nombreuses techniques et publications qui concernent cette affection témoignent de l'intérêt qu'on lui porte. N'oublions pas cependant qu'elle est surtout une maladie inapparente, ce qui rend son diagnostic souvent malaisé : en effet, si dans une toxoplasmose aiguë, la clinique et la sérologie peuvent s'appuyer l'une sur l'autre, en revanche la seule interprétation sérologique ne manque pas de soulever les critiques des cliniciens. Il y a donc intérêt à rechercher des techniques simples et pour lesquelles les divers éléments qui entrent en jeu ne soient pas sujets à des variations notables.

T. gondii, considéré lors de sa découverte en 1908 par Ch. Nicolle et Manceaux comme une curiosité de laboratoire, peut se mettre en évidence dans les formes congénitales ou dans les formes aiguës ganglionnaires. Mais la recherche et l'identification du parasite sont bien décevantes, puisque par exemple dans les adénopathies toxoplasmiques, ce n'est guère que dans 5 0/0 des cas que l'on peut voir le parasite sur les frottis ou les coupes.

La sérologie s'impose donc, mais que faut-il choisir ? Les réactions ne manquent pas : fixation du complément, dye-test de Sabin et Feldman, test de neutralisation à la peau du lapin, hémagglutination, agglutination des particules de bentonite, agglutination simple, intradermo-réaction à la toxoplasmine, immunofluorescence, etc. Cette dernière réaction qui avait été étudiée dès 1957 par Goldman, a été revue récemment en France par l'École lyonnaise (2). Après les auteurs qui s'y sont intéressés, il est nécessaire d'apprécier la valeur de cette technique et la place que l'on peut lui donner parmi les réactions de routine.

La technique initiale de Goldman était une réaction d'inhibition (1). Il semble plus pratique et plus rationnel d'employer la méthode courante dite technique-sandwich de Coons et Weller, qui utilise le même conjugué qui peut servir pour d'autres antigènes, le plus souvent le conjugué anti-globulines-humaines. Ce conjugué, élément

(*) Séance du 9 février 1966.

©Soc.pathol.
exo

essentiel de la réaction, devra être pris dans le commerce, ou bien on pourra le faire soi-même, mais c'est là une grosse perte de temps. Il faut, en effet, préparer avec des gamma-globulines-humaines plusieurs lapins, choisir ensuite le mieux immunisé, précipiter les globulines de son sérum, les conjuguer selon des proportions bien définies avec le fluorochrome, en l'espèce l'isothiocyanate de fluorescéine, et étudier ensuite la valeur de ce conjugué. Pour nous, le plus simple actuellement est d'employer les conjugués faits par l'Institut Pasteur de Garches : avec 6 molécules de fluorescéine pour une molécule d'anticorps, ils peuvent supporter des dilutions allant du 1/100 au 1/200 et plus. Il faut d'ailleurs adapter le conjugué à l'antigène et voir avec un sérum connu quelle est la meilleure dilution qui convient (ici 1/100e pour les toxoplasmes).

Un autre élément *essentiel* de la réaction est *l'antigène*. Celui-ci peut être fait à partir d'un exsudat péritonéal de souris toxoplasmique, mais à la condition que cet exsudat subisse une préparation. Il ne faudra pas prendre des souris au *dernier jour* de la maladie expérimentale, mais au 3e jour au plus tard ; le liquide obtenu par la ponction de la souris sera dilué dans de l'eau physiologique et mis à 37° pour libérer les toxoplasmes qui ne doivent pas être intracellulaires. On procède ensuite à deux centrifugations au moins, l'une très lente à 500 t/mn., en prenant ensuite le surnageant, l'autre rapide, en prenant le culot que l'on remet en suspension dans une eau physiologique tamponnée qui pourra être formolée ou non. On obtient ainsi des toxoplasmes libres, sans débris cellulaires ou avec très peu de débris, et on fera une numération et une dilution pour arriver à avoir par champ microscopique à l'immersion environ 70 à 80 toxoplasmes par champ. Cet antigène, mis sur lame (au niveau des cercles gravés au préalable) est séché et les lames mises au conservateur à — 30°. On peut les utiliser plusieurs mois plus tard, en les fixant à l'acétone de préférence, bien que dans certains cas, on puisse avoir moins de fausses fluorescences sans acétone.

Un autre type d'antigène est celui que l'on obtient avec une culture *in vitro*. C'est celui qu'utilise M. Betz au Luxembourg. En effet, en culture de tissus, les toxoplasmes donnent des suspensions très riches, qu'il suffit simplement de débarrasser des débris cellulaires.

Un tel antigène serait préférable si l'on n'avait pas l'arrière-pensée de modifications antigéniques possibles des toxoplasmes, qu'il faudrait de toute façon faire réactiver sur la souris de loin en loin.

En dehors de l'antigène et du conjugué, une eau physiologique

©Soc.pathol.
exo

tamponnée pour le montage sous lamelle, et évidemment l'appareillage optique sont nécessaires, mais pour ce dernier l'utilisation pour tous les emplois possibles de l'immunofluorescence, y compris même les lectures des lames traitées à l'orangé d'acridine, permet largement d'amortir le prix d'achat, si l'on tient compte du fait que le microscope binoculaire peut être utilisé ailleurs en dehors de ces techniques.

Bien entendu, pour les toxoplasmes comme pour d'autres antigènes, l'interprétation demande un minimum d'entraînement. D'abord pour la mise au point au fond noir, mise au point qui sera facilitée par un premier examen à l'objectif 25, suivie ensuite d'une lecture à l'objectif 40, ou mieux à l'immersion. Comme l'on voit toujours les toxoplasmes dans les cas positifs ou négatifs, il faut évidemment, comme le disait déjà Goldman, ne considérer comme positifs que des toxoplasmes très éclairés au centre comme sur les bords. Si seuls quelques toxoplasmes sont lumineux dans un champ où ils doivent être environ 80, on conclura au maximum à une réaction douteuse et l'on lira de + à ++++ les lames positives, la dernière dilution de sérum qui donne encore une lecture à +, étant celle qui indique le titre du sérum : par exemple 1/640.

Après avoir essayé la technique pendant plus d'un an, nous avons étudié à la fin de 1965, soixante-quatre sérums humains, ainsi que quelques sérums de lapins. La plupart des résultats donnés par l'immunofluorescence ont été confrontés avec les résultats du dye-test ou assez souvent avec ceux de la fixation du complément. Celle-ci est faite dans le service des virus (Mme Virat) selon la technique de Kolmer et avec un antigène préparé à partir de cultures de tissus. C'est une réaction *très spécifique*, mais peu *sensible* et qui donne *rarement* des *résultats positifs*, à des taux faibles. On sait d'ailleurs que les anticorps fixant le complément apparaissent plus tardivement et sont moins durables.

Quant au dye-test, ou plus exactement au test de lyse, il est exécuté par Mme Dumas, selon le schéma de Desmonts et la lecture est, comme dans la technique de cet auteur, faite au microscope à contraste de phase. On met dans les tubes 0 ml. 05 de sérum à la dilution voulue ; on mélange ensuite : facteur accessoire (sérum frais d'enfant) et exsudat péritonéal de souris dans une proportion pouvant aller du 1/5 au 1/40, le volume d'ascite de souris étant en moyenne le 1/10 de celui du facteur accessoire, et l'on met dans chaque tube 0,05 ml du mélange ; on porte au bain-marie à 37° et l'on procède après 10 minutes au minimum à la lecture, en ayant soin d'éviter la lyse dans les tubes en attente (cette lyse peut être arrêtée par la mise à 4° ou le formol). Une dilution est dite positive

©Soc.pathol.
exo

quand plus de 50 0/0 des toxoplasmes sont lysés. Le test de lyse passe aux yeux de certains auteurs pour être très spécifique et très sûr ; pour d'autres, il y a des différences de lecture d'un laboratoire à l'autre et peut-être selon la souche de toxoplasme employée. Il faut de toute manière noter que la lecture en est plus difficile et plus longue que celle de la réaction d'immunofluorescence.

Voici les résultats obtenus par la comparaison de la technique d'immunofluorescence avec les autres techniques et surtout avec le dye-test. *Sur 64 sérums*, dont l'un *vu 2 fois*, donc sur *65 examens*, il y avait accord dans la *négativité* ou la *positivité* pour *50 sérums*. Parmi ceux-ci, 39 étaient entièrement négatifs partout (en tenant pour négatifs les douteux au 1/10 en immunofluorescence) et 11 étaient positifs sur 2 ou 3 réactions. Dans 15 cas, il y avait discordance en général dans des limites faibles, ce qui donne 23 0/0 de discordances pour 77 0/0 de concordances. Dans les 15 cas ci-dessus, il y avait presque toujours une réponse plus nette pour l'immunofluorescence ; rarement le dye-test ou la fixation du complément ont été positifs pour une réponse nulle de l'immunofluorescence (dans 3 cas seulement).

Tableau des sérums examinés en immunofluorescence, en dye-test et en fixation du complément

1° *Sérums négatifs entièrement* : 29.

2° *Sérums avec discordances* : 15.

	D. T.	F. C.	I. F.
55980 . . .	0		± 1 : 20
55981 . . .	0		+ 1 : 10 ± 1 : 20
55982 . . .	0		+ 1 : 10 ± 1 : 20
55986 . . .	0		+ 1 : 10 ± 1 : 20
55988 . . .	0		+ 1 : 10 ± 1 : 20
56922-1 . .	±		0
56922-2 . .	0		± 1 : 20
57084 . . .	0		± 1 : 20
57085 . . .	0		+ 1 : 10 ± 1 : 20
57093 . . .	0		+ 1 : 20
58229 . . .	0		+ 1 : 20
60287 . . .	± 1 : 20		0
60338 . . .	0	0	± 1 : 20
62144 . . .	0		+ 1 : 20
64145 . . .	± 1 : 20	0	0

©Soc.pathol.
exo

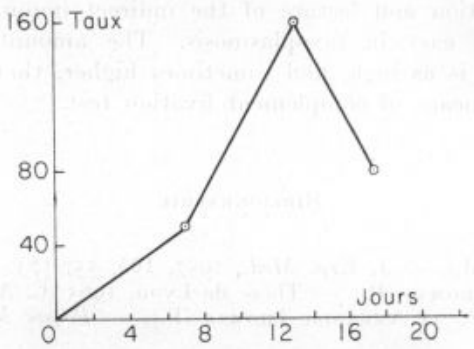
3° *Sérums positifs* : 11.

58123 . . .		± 1 : 4	± 1 : 20
58734 . . .	+ 1 : 100	± 1 : 4	+ 1 : 1 280
58245 . . .	+ S. M.		± 1 : 20
	± 1 : 10		± 1 : 40
60505 . . .	+ 1 : 100, ± 1 : 1.000	± 1 : 8	+ 1 : 5.000
62143 . . .	+ 1 : 10 ± 1 : 100	+ 1 : 8	+ 1 : 1.280
63268 . . .	+ 1 : 20		+ 1 : 20 ± 1 : 40
63333 . . .	+ 1 : 10 ± 1 : 100	0	+ 1 : 40 ± 1 : 80
64413 . . .	± 1 : 10	± 1 : 8	± 1 : 40
64108 . . .	+ 1 : 10		± 1 : 20 ± 1 : 40
64604 . . .	+ 1 : 10 ± 1 : 100		+ 1 : 20 ± 1 : 40
65019 . . .	+ 1 : 100		+ 1 : 160 ± 1 : 320

Si nous voulons discuter ces résultats, nous voyons que l'accord entre les diverses réactions paraît un peu moins fréquent que dans la statistique d'Ambroise-Thomas, qui indique une concordance de l'ordre de 92 0/0 entre le dye-test (fait aussi selon la technique Desmonts) et l'immunofluorescence indirecte.

Sans avoir toujours dilué au maximum, nous avons trouvé des taux plus élevés en immunofluorescence qu'avec les autres techniques. Dans 3 cas seulement, nous l'avons vu, il y avait une positivité faible du dye-test pour une réponse négative de l'immunofluorescence.

Il semble que si le dye-test donne des réponses précoces dans la toxoplasmose, il puisse en être de même pour l'immunofluorescence.



Courbe des anticorps vue en immunofluorescence pour une toxoplasmose expérimentale (lapin) au début.

©Soc.pathol.
exo

En effet, nous avons suivi plusieurs lapins. Pour le sérum d'un lapin reçu de Finlande, l'immunofluorescence indiquait + 1 280 (la dilution n'a pas été continuée) et le dye-test 1 : 10.000. Pour l'un d'eux voici la courbe sérologique au début de l'affection indiquant que les anticorps fluorescents débutaient tôt, vers le 7e jour, et étaient plus élevés vers le 14e-15e jour. Sans doute, en est-il de même chez l'homme ; en tout cas dans une toxoplasmose vue dernièrement, avec adénopathie cervicale et syndrome fébrile, les anticorps vus en immunofluorescence étaient à 1 : 340, alors que le dye-test fait dans le Service était négatif et qu'une souche à vrai dire peu pathogène, était isolée de la malade. Peut-être était-on là au début de la sérologie.

Il est difficile d'avoir une idée exacte de la durée et de la persistance des anticorps fluorescents durant une toxoplasmose, mais sans doute peut-on supposer qu'ils persistent largement aussi longtemps que les anticorps lytiques. Une expérimentation basée sur un an pourrait nous renseigner là-dessus, ou les courbes sérologiques faites sur les malades.

En résumé, il semble résulter de nos observations personnelles que la technique d'immunofluorescence indirecte est une réaction d'exécution simple, de lecture assez facile, et que les anticorps ainsi décelés sont généralement parallèles ou quelquefois supérieurs aux anticorps montrés par les autres réactions employées couramment. Pour ce qui est des fausses fluorescences ou des lectures par excès, il semble que l'habitude de cette manipulation puisse mettre facilement à l'abri de telles erreurs.

Summary

The realization and lecture of the indirect immunofluorescence technique are easy in toxoplasmosis. The amount of antibody demonstrated is as high, and sometimes higher, than the amount detected by means of complement fixation test.

Bibliographie

1. Goldman (M.). — *J. Exp. Med.*, 1957, **105**, 557-573.
2. Ambroise-Thomas (P.). — Thèse de Lyon, 1963 (C. Annequin).
3. Garin (J. P.(et Ambroise-Thomas (P.). — *Presse Méd.*, 1963, **71**, 2485.
4. Pillot (J.) et Daguet (G. L.). — *Bull. Soc. Française de Dermat. Syphiligraphie*, 1965, **72**, 606-612.

©Soc.pathol.
exo

Discussion

P. Giroud. — Je suis un peu étonné en entendant l'intervention de M. Fribourg-Blanc d'apprendre que dans 5 0/0 des coupes, on peut mettre en évidence des toxoplasmes. Quant à moi, on ne m'a jamais démontré de toxoplasmes dans des coupes de ganglions, chez l'homme ou l'enfant. L'inoculation aux animaux sensibles est la seule preuve de leur infectiosité. L'isolement non plus n'est pas très fréquent. Il est absolument nécessaire que les réactions pour les toxoplasmes soient bien standardisées car actuellement, on voit trop de résultats dissemblables. C'est pour cette raison que nous avions demandé au docteur Capponi d'examiner les sérums suspects en immunofluorescence. Nous serions encore plus satisfaits si tous les exprimentateurs pouvaient utiliser un antigène formolé provenant d'un même stock.

J. Jadin. — A la suite des exposés que nous venons d'entendre, et tout particulièrement de l'intervention de M. Fribourg-Blanc, il apparaît que les techniques sérologiques utilisées pour le diagnostic de la toxoplasmose sont trop sensibles. Il est évident que lorsque l'on cite des chiffres de 90 0/0 de résultats positifs, de telles réactions n'ont plus de valeur. Il apparaît que les résultats sont influencés par les méthodes de culture employée et par les souches. Aussi nous pensons qu'une réaction d'agglutination des toxoplasmes, comme celle de Fulton qui n'utilise pas de sérums accessoires ou intermédiaires, est de nature à nous éclairer.

M. Capponi. — Après ce que vient de dire M. Giroud et après M. Fribourg-Blanc, il faut ajouter que l'on est maintenant d'accord pour dire que la technique d'immunofluorescence indirecte peut être une réaction de routine recommandable, à défaut d'exameu direct du parasite, pour assurer le diagnostic.

ASPECTS CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE LA LEISHMANIOSE CUTANÉE AU SÉNÉGAL

Par M. LARIVIÈRE (*)

L'histoire de la Leishmaniose cutanée au Sénégal commence en 1933 avec M. Riou et M. Advier (1) qui décrivent chez un jeune lycéen de Saint-Louis, un bouton avec présence de leishmanies à

(*) Séance du 12 janvier 1966.

©Soc.pathol.
exo

l'examen cytologique. Le jeune homme n'avait apparemment jamais quitté le Sénégal où il se déplaçait entre Saint-Louis et Joal.

Vingt-six ans plus tard il m'était donné d'observer à Dakar, avec C. Quenum et F. Abonnenc (2 et 3), des ulcérations leishmaniennes des membres supérieurs chez un homme de 50 ans, de race Toucouleur, originaire de la région de Matam sur la rive gauche du Fleuve Sénégal.

Ce deuxième cas, observé si longtemps après celui de Riou et Advier chez un sujet également riverain du Fleuve Sénégal, me fit considérer la Leishmaniose cutanée dans ce pays comme une maladie de frontières se manifestant sous forme de cas sporadiques contractés accidentellement aux confins des foyers connus des Républiques de Mauritanie et du Mali.

Mais en novembre 1963, avec mon collègue A. Basset, nous observions deux nouveaux cas (4) dans sa consultation du service de Dermatologie de l'hôpital A. Le Dantec, dont je dirigeais le laboratoire. L'un provenait encore de Matam, mais l'autre concernait un militaire pour qui la contamination pouvait s'être effectuée dans les environs de Linguère à l'intérieur même des frontières du Sénégal.

Ce fait nouveau et le polymorphisme lésionnel que nous avions constaté sur notre nombre pourtant restreint de cas, m'incita à rechercher systématiquement la présence de leishmanies dans toutes les lésions cutanées dont le diagnostic étiologique ne paraîtrait pas évident.

C'est ainsi que fut établie l'existence de cas de Leishmaniose dans le département de Thiès (5), de M'Bour (6), puis dans celui de Kébémer et de Tivaouane, et de nouveaux cas dans les départements de Matam et de Podor.

La Leishmaniose cutanée (car aucun signe d'atteinte viscérale ne fut notée chez nos malades) se révélait donc comme une endémie solidement installée au Sénégal et l'on pouvait s'étonner qu'elle soit demeurée si longtemps méconnue (7 et 8). Il est possible que cette parasitose, installée de longue date, soit restée inaperçue en raison de son apparente bénignité. Les sujets atteints, conscients de l'évolution habituelle des lésions vers la guérison spontanée, eurent sans doute rarement recours au médecin. Les possibilités sanitaires de ces régions sont restées d'ailleurs très longtemps dérisoires et peu d'enquêtes parasitologiques systématiques ont été jusqu'à présent conduites dans le milieu rural sénégalais.

Mais la Leishmaniose était peut-être une maladie nouvelle d'implantation récente. La ville de Thiès, située au carrefour routier des deux principales zones d'endémie, fut de tout temps un centre de garnison militaire. Elle eut depuis quelques années l'occasion d'accueillir des

©Soc.pathol.
exo

soldats venus d'horizons géographiques très divers comme l'Algérie, le Mali ou la Haute-Volta, régions connues d'endémie leishmanienne. Le virus aurait donc pu par eux s'être implanté au Sénégal. Mais je n'ai pas eu connaissance de cas de Leishmaniose diagnostiqués chez les militaires de la garnison.

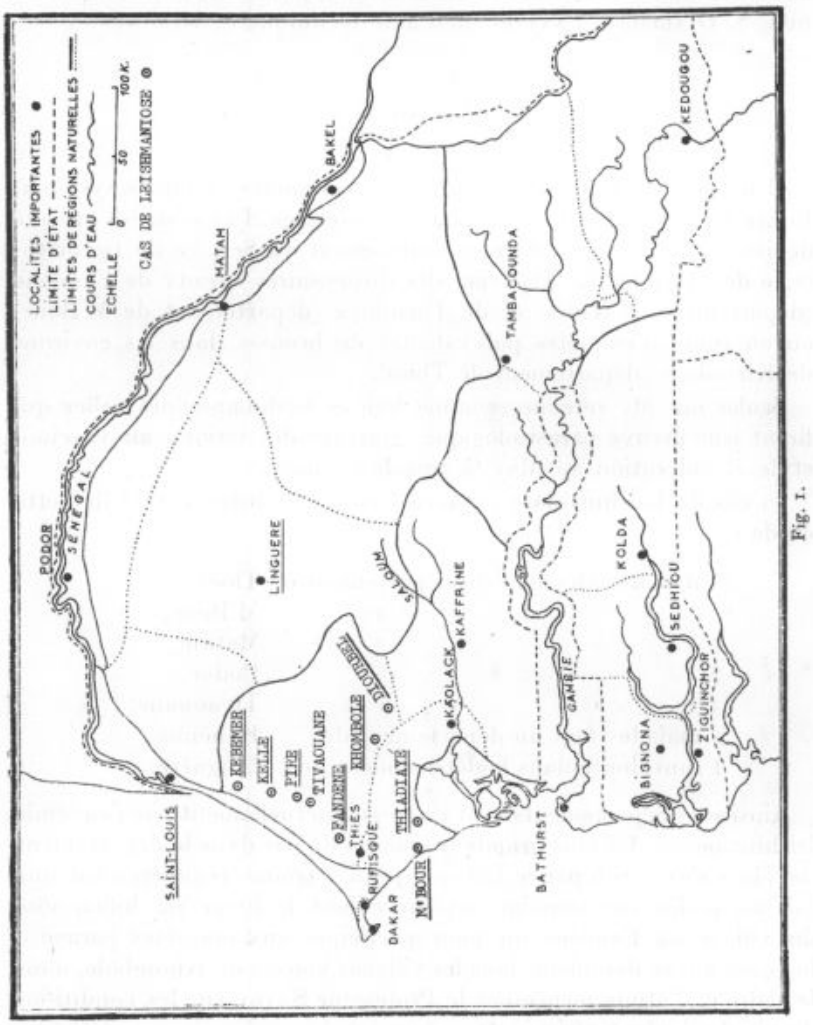


Fig. 1.

Il restait aussi l'hypothèse d'une parasitose animale mal adaptée à l'homme. Cette hypothèse s'est vérifiée par la découverte d'un rongeur, *Arvicanthis* s. p. comme réservoir de virus naturel (9 et 10) et la réceptivité de certains animaux à l'infection expérimentale.

©Soc.pathol.
exo

Toute cette étude a été conduite dans mon laboratoire. A ce travail se sont joints tour à tour mes collègues, A. Basset, Dermatologiste, R. Camain, histo-pathologiste, Satge, pédiatre (qui a mis à ma disposition son équipe du Centre de Santé rurale de Khombole dirigée par M. T. Villod et N. Raybaud), les docteurs J. L. Pierre, P. Camerlynck, les étudiants en médecine Ph. Ranque, S. Diallo, I. Faye et mon aide technique S. Diagne.

Clinique

Il n'a pas été possible de réaliser des enquêtes cliniques systématiques parmi la population des zones infestées. Les malades ont été dépistés dans les consultations tout-venant du Service de Dermatologie de l'Hôpital Le Dantec, des dispensaires ruraux de Fandène (département de Thiès) et de Thiadiaye (département de M'Bour) ou au cours d'enquêtes polyvalentes de brousse dans les environs de Khombole (département de Thiès).

Seules ont été retenues comme lésions leishmaniennes celles qui firent leur preuve parasitologique (grattage des lésions au vaccinostyle et coloration au May-Grünwald-Giemsa).

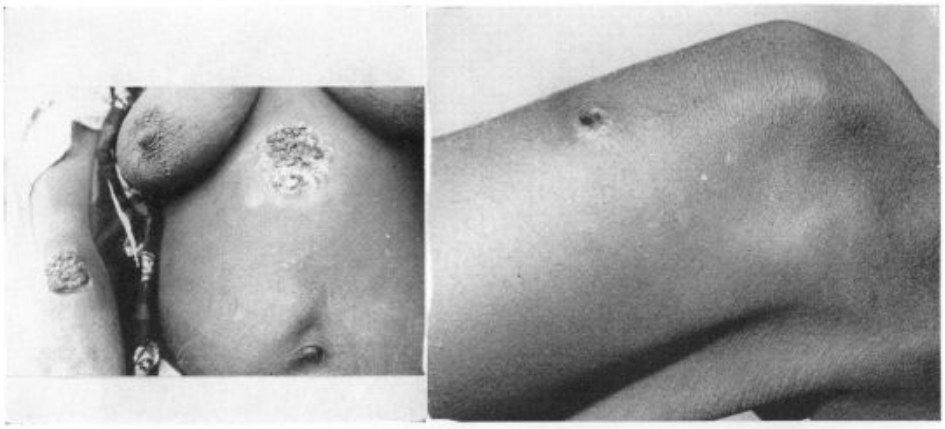
39 cas de Leishmaniose cutanée forment le bilan actuel de cette étude :

20	malades viennent	du département	de Thiès,
10	»	»	M'Bour,
2	»	»	Matam,
2	»	»	Podor,
3	»	»	Tivaouane,
1	malade vient	du département	de Kébémer,
1	sans doute	dans le département	de Linguère.

Ainsi sept départements sont intéressés actuellement par l'endémie leishmanienne. La plus grande fréquence de cas dans le département de Thiès s'explique par le fait que je m'y trouve régulièrement une fois au moins par semaine, en surveillant le foyer de bilharziose du village de Fandène où pour participer aux enquêtes parasitologiques qui se déroulent dans les villages voisins de Khombole, dans le cadre de l'étude menée par le Professeur Satge sur les conditions de vie de l'enfant africain en milieu rural.

Parmi ces 39 malades, 17 sont de sexe féminin (9 adultes, 4 adolescentes ou adultes jeunes, 4 de 19 ans ou au-dessous, la plus jeune étant âgée de 6 ans).

©Soc.pathol.
exo



1 2



3 4

Fig. 1. — Malade n° 2 : Lésions croûteuses du bras et du thorax par application de traitement indigène.

Fig. 2. — Malade n° 17 : Forme ulcérée.

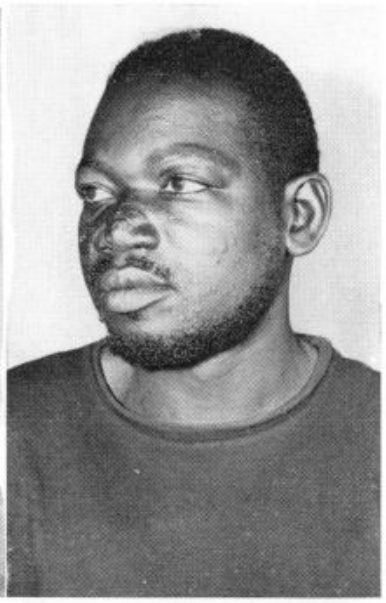
Fig. 3. — Malade n° 35 : Lésions ecthymateuses.

Fig. 4. — Malade n° 4 : Forme sèche.

©Soc.pathol.
exo



5



6



7



8

Fig. 5. — Malade n° 22 : Leishmaniose cutanéo-muqueuse.
Fig. 6. — Malade n° 22 : Leishmaniose cutanéo-muqueuse. Guérison.
Fig. 7. — Malade n° 16 : Forme lupoïde.
Fig. 8. — Arvicanthis : Réservoir de virus naturel.

©Soc.pathol.
exo

22 sont de sexe masculin :

5 au-dessus de 30 ans,
8 de 20 à 30 ans,
5 de 10 à 20 ans,
4 au-dessous de 10 ans, le plus jeune étant âgé de 2 ans.

On ne peut affirmer qu'il existe une réceptivité différente selon les sexes. Ces malades venaient au hasard de troubles sans rapport avec la lésion cutanée, et les hommes, le plus souvent occupés aux travaux des champs, fréquentent moins que les femmes et les enfants les dispensaires.

On ne peut retenir de l'âge ou des habitudes de vie aucun facteur favorisant de cette Leishmaniose. Beaucoup d'adultes sont touchés, mais l'âge optimum se situe entre 10 et 30 ans. Toutefois, la forme la plus grave, cutanéo-muqueuse (malade n° 22) s'observa chez un sujet de 50 ans (11).

Tous les malades vivaient sensiblement dans les mêmes conditions du milieu rural.

Topographie lésionnelle

Elle montre :

28 localisations aux membres supérieurs,
14 » » inférieurs,
9 » au visage,
4 » au tronc,
2 » aux fesses.

Les régions découvertes sont donc touchées de manière élective puisque l'atteinte des membres supérieurs et de la face s'observe chez 37 sujets sur 39 (94 0/0 des cas).

Aspect des lésions

Les lésions sont polymorphes et difficiles à systématiser. Beaucoup ont un aspect croûteux, conséquence fréquente de l'application locale d'une thérapeutique indigène. Telle la malade n° 2 qui présentait deux grosses lésions végétantes et croûteuses, d'odeur fétide, résultat d'un emplâtre fait de poudre de racines de « M'Bolbo ». La croûte, une fois enlevée, laissait une ulcération à fond plat du type ecthyma.

Sous ces croûtes existe parfois une suppuration qui rend difficile la recherche des leishmanies. Il faut enlever la croûte, traiter la

©Soc.pathol.
exo

Liste des cas de Leishmaniose observés.

N°	Sexe	Age	Village	Département	Caractère des lésions
1	♀	Adulte	Keur Khar Diaye	Thiès (Fandène)	3 ulcérations avant-bras droit.
2	♀	»	Keur Assane	»	1 grosse lésion ulcéro-végétante bras droit et 1 entre les seins.
3	♂	20	N'Gomène	»	2 lésions ulcéro-croûteuses jambe gauche.
4	♂	20	N'Gomène	»	1 lésion sèche psoriasiforme poignets droit et gauche, 1 autre au demi-inférieur du tibia gauche.
5	♂	16	Keur Meur Areme	»	1 lésion sèche psoriasiforme aile gauche du nez.
6	♀	Adulte	Keur Demba Anta	»	1 lésion ecthymateuse avant-bras gauche près du coude.
7	♀	6	Keur Abdou Dièye	»	1 lésion ecthymateuse avant-bras droit.
8	♀	Adulte	N'Dam Diorof	»	3 lésions lupoïdes avant-bras gauche, 1 du poignet droit, 1 de la joue droite, 1 du sourcil gauche.
9	♀	15	Keur Thione Sarr	»	1 lésion lupoïde joue droite.
10	♀	Adulte	Keur Matabara Dieng	»	1 ulcération du poignet droit, 1 du pied gauche.
11	♂	25	Keur Matar	»	9 lésions ecthymateuses disséminées au bras, coude et genou gauches, au coude et à la cuisse droites, sur le dos.
12	♀	9	Keur Mata Ara	»	1 lésion ecthymateuse au front et 1 autre à l'avant-bras gauche.
13	♀	20	Sarif Nour	»	1 lésion ecthymateuse avant-bras droit.
14	♂	14	M'Bourvaye	Thiès (Khombole)	3 ulcérations touchant bras et cuisse gauches.
15	♂	4	Piroundary	»	5 lésions ecthymateuses touchant bras, cheville et pied droit, et jambe gauche.
16	♂	Adulte	Lambaye	»	1 lésion lupoïde et une autre ulcérée cuisse droite près du genou.
17	♀	»	Lambaye	»	1 petite ulcération genou droit.
18	♀	»	Piroundary	»	1 lésion ecthymateuse poignet gauche.
19	♀	10	Khombole	»	1 lésion ecthymateuse milieu du front.
20	♂	Adulte	Keur Saduro	Thiès	1 ulcération bord cubital main droite.
21	♂	21	Keur Thione Sarr.	M'Bour	1 lésion ulcéro-croûteuse jambe droite.
22	♂	Adulte	Bacobof	»	Leishmaniose cutanéo-muqueuse de la face avec lésions ecthymateuses cuisse et les bras.
23	♀	»	Bacobof	»	1 lésion ecthymateuse bord cubital poignet droit.
24	♀	15	Bacobof	»	1 lésion ecthymateuse coude, bras droit et 1 au mollet gauche.
25	♀	28	Fao	»	3 ulcérations face dorsale main droite.
26	♀	17	Thiadiaye	»	3 lésions lupoïdes avant-bras gauche et bras droit.
27	♀	10	Sao	»	1 lésion ecthymateuse poignet gauche.
28	♀	Adulte	Thiadiaye	»	Lésions ecthymateuses avant-bras droit, dos, épaule droite.
29	♀	13	Aga	»	1 lésion ecthymateuse avant-bras gauche.
30	♂	12	Agadimar	»	1 lésion ecthymateuse front.
31	♂	Adulte	Matam	Matam	4 ulcérations avant-bras droit, 2 au bras gauche et plusieurs nodules sous-cutanés.
32	♂	15	Nabadji	»	1 lésion lupoïde poignet droit, coude, avant-bras gauche, cou.
33	♂	2	Galoya	Podor	Lésions ecthymateuses jambe droite et fesse.
34	♂	4	Galoya	»	Lésions ecthymateuses front, joue gauche, avant-bras gauche, jambes gauche et droite, fesse droite.
35	♂	3	Marcone	Kébémer	Lésions ecthymateuses symétriques des joues.
36	♂	26	Pire	Tivaouane	2 lésions lupoïdes avant-bras droit, 1 avant-bras gauche, 4 jambe droite
37	♂	24	N'Guiguiss	»	Lésion ulcéro-croûteuse face post-avant-bras gauche et nodules sous-cutanés étagés.
38	♂	25	Tivaouane	»	2 lésions ulcéro-croûteuses face interne bras gauche et une autre au-dessus ombilic.
39	♂	Adulte	Linguère	Linguère	3 lésions lupoïdes avant-bras gauche.

©Soc.pathol.
exo

lésion par antiseptiques locaux, et ce n'est qu'après la guérison bactérienne que le grattage montre facilement les parasites comme s'il avait existé une concurrence germes-leishmanies.

Nous avons distingué avec A. Basset :

Le *Bouton d'Orient* quand la croûte est épaisse et le bord légèrement infiltré.

Les *formes ecthymateuses* les plus fréquentes (malades nos 11, 34, 35). Elles sont superficielles.

Les *formes ulcéreuses*, qui diffèrent des précédentes par l'ulcération plus profonde et le bord plus infiltré (malade no 17).

Les *formes sèches psoriasiformes* ou même *lichénoïdes*, qui sont peut-être des formes en voie de guérison (malade no 4).

Les *formes lupoïdes*, qui caractérisent des aspects infiltrés, saillants, ulcérés ou non, plus ou moins verruqueux (malades nos 9, 16, 26, 36).

L'interrogatoire révèle que les lésions sont souvent prurigineuses au début et l'un des malades (no 3) me montra sur son bras droit une éruption érythémato-papuleuse visible à jour frisant comme le début d'une nouvelle ulcération leishmanienne.

Plus tard le prurit disparaît mais les boutons restent douloureux au contact, en particulier au frottement des vêtements.

Parasitologie et histologie

Les produits de grattage colorés au May-Grünwald-Giemsa montrent des leishmanies le plus souvent extra-cellulaires, en quantité variable, de petite ou de grande taille. Les formes lupoïdes sont-souvent pauci-parasitaires.

A l'examen histologique on peut distinguer, avec R. Camain, deux formes principales :

— Un tissu de granulation avec infiltrat peu spécifique fait de lymphocytes, histiocytes et plasmocytes. Les leishmanies se trouvent dans les histiocytes.

— Une forme tuberculoïde avec plus ou moins de leishmanies dans les plasmodes géants et les histiocytes épithélioïdes.

La leishmaniose dans la croyance populaire

Tant dans les environs de Fandène que dans ceux de Khombole, il ressort que la Leishmaniose cutanée existe depuis longtemps. Elle a pour nom « courobot » ou « mat », ce dernier mot signifiant morsure et traduisant le prurit accompagné d'un « écoulement séreux » qui caractérisent la lésion dans les premiers mois de son évolution.

©Soc.pathol.
exo

Mais il est vrai aussi que ces termes peuvent couvrir des lésions non leishmaniennes. En tout cas, les habitants différencient bien le « courobot » de « gom » qui s'applique aux lésions cutanées succédant à un traumatisme ou une blessure.

Les paysans n'ont aucune idée du mode de contamination, mais ne semblent attribuer aucun caractère contagieux à ces boutons.

Nous verrons ce que l'on peut retenir de la transmission par des Phlébotomes. La contamination inter-humaine est certainement possible comme en témoignent les observations des malades 16 et 17, où l'homme paraît avoir été contaminé par sa femme.

La Leishmaniose survient principalement durant la saison d'hivernage qui est celle de la période des pluies où prolifèrent les insectes, vecteurs ou non de maladies .

L'évolution chronique conduit la plupart des sujets atteints à faire appel à la thérapeutique indigène. Celle-ci amène régulièrement la guérison puisque les malades ne recourent jamais à la médecine occidentale et l'on comprend d'ailleurs le succès des guérisseurs puisque l'on connaît la tendance naturelle de la Leishmaniose cutanée vers la guérison spontanée.

Cette guérison chez nos malades se fait sans cicatrice dans les formes ecthymateuses et lupoïdes, mais dans certains cas il reste des cicatrices indélébiles, parfois même chéloïdiennes.

Il est difficile de pénétrer la thérapeutique africaine, qui reste une science ésotérique, apanage des « marabouts », des guérisseurs. Tout traitement revêt un caractère religieux et, en pays musulman, les versets du Coran sont le véhicule presque indispensable de toute médication. Voici, sans certitude, quelques recettes qu'il m'a été donné de connaître. Dans quelques cas, des exemplaires des plantes utilisées m'ont été apportés et leur détermination botanique a été faite très aimablement par J. Kerharo, Professeur de Biologie végétale et de matière médicale.

Dans le village ouolof de Piroundary, on utilise l'écorce d'un arbre « ir » (prononcer yir) qui est *Prosopis africana* (Taub), légumineuse mimosée que les Européens appellent « bois de fer ». Des versets du Coran sont écrits avec du noir de fumée, ou « dah », sur une planche de bois. Ce noir de fumée est lavé à l'eau qui, recueillie ensuite dans un récipient, est mélangée à de la poudre de « ir » et bue chaque jour jusqu'à la guérison.

A Fandène, on fait d'abord une décoction de feuilles de « rat » dans de l'eau ayant lavé des versets du Coran écrits au noir de fumée. Cette décoction est bue au lever et au coucher. Dans la journée, le malade absorbe une macération de différentes racines :

— « thiakat» et « m'banté » (dont nous n'avons pu avoir d'échantillon de tige ou de feuilles pour détermination) ;

©Soc.pathol.
exo

— « sindieng » : *Cassia siberiana* DC (cisalpiniacées) et
— « m'beurbof » : *Momordica charantia* L (cucurbitacées).

On y ajoute des applications locales d'écorce de tige de « rat ».

Pour ma part, je n'ai eu à traiter qu'un nombre très réduit de malades, qui ont d'ailleurs tous réagi très favorablement au Glucantime ; ce fut le cas, en particulier, de la Leishmaniose cutanéo-muqueuse dont il ne reste, un an plus tard, qu'une cicatrice en ailes de papillon sur le nez et les joues qui manifeste encore actuellement une tendance à la régression.

Recherche d'un réservoir de virus animal naturel

Alors que la maladie humaine demeura longtemps méconnue, il est fait état, dès 1915, de l'existence d'une Leishmaniose canine à Dakar.

En 1915 en effet, A. Lafont et F. Heckenroth (12) rapportent un premier cas de Leishmaniose viscérale canine. Il s'agit d'un chien adulte, d'origine inconnue, chien indigène mâtiné de chien d'Europe, ramassé dans les rues de Dakar en période d'épidémie de peste en 1914, et mort à la fourrière. Le foie et la rate étaient volumineux avec présence de leishmanies en très grand nombre, surtout dans la rate.

En 1916, F. Heckenroth (13) observe, toujours à Dakar, deux nouveaux cas de Leishmaniose canine, sur 126 chiens provenant de la fourrière. Et l'auteur conclut « le pourcentage des chiens atteints de Leishmaniose se montre donc assez faible à Dakar. Il est regrettable que jusqu'ici notre enquête n'ait guère porté que sur des chiens européens. C'est sur le chien indigène que cette recherche serait intéressante à poursuivre, elle n'est guère possible que dans les villages de brousse ».

Dans son Traité de Protozoologie vétérinaire et comparée, G. Curasson (14) signale avoir trouvé avec Noc en 1920 deux cas de Leishmaniose sur 52 chiens examinés.

En 1922, M. Léger (15) fait état de 8 0/0 de chiens parasités.

En 1937 enfin, G. Curasson, B. Sissoko et Laurence (16) trouvent cinq porteurs de leishmanies sur 83 chiens examinés, soit 6,02 0/0. Il s'agissait d'animaux d'origines diverses, mais la plupart provenaient de croisements entre races indigènes et races européennes, aucun n'ayant été, à leur connaissance, importé.

Dans l'année qui suivit la découverte du deuxième cas de Leishmaniose humaine, nous avons avec E. Abonnenc examiné un certain nombre de viscères et de frottis dermiques de chiens qui nous parvenaient du service de Physiologie de la Faculté alimenté lui-même

©Soc.pathol.
exo

par la fourrière. Nous n'avons jamais noté la présence de leishmanies chez ces animaux, mais il y aurait là une étude à reprendre, comme d'ailleurs chez les chiens de la zone rurale. Ceux-ci malheureusement sont assez sauvages, difficiles à capturer et à manipuler.

C'est vers la recherche d'un réservoir de virus chez les rongeurs sauvages que j'ai préféré m'orienter. Le rôle de ces rongeurs est connu d'ailleurs depuis longtemps dans d'autres zones géographiques d'endémie leishmanienne. Après des captures anarchiques, souvent faites au fusil, de rongeurs disséminés dans la nature, je décidai de poser des pièges dans le village de Piroundary où j'avais trouvé deux cas de Leishmaniose humaine et où je pouvais bénéficier des bonnes relations qu'avait établies avec les habitants l'une des assistantes sociales du Centre de Santé rurale de Khombole.

Nous avons à ce jour examiné 164 animaux sauvages dont 106 pour le seul foyer de Piroundary qui ont été déterminés par M. Dekeyser (Ifan) :

— 47 gerbilles du genre *Tatera* (en Ouolof « dioli ») ;
— 8 rats palmistes *(Xerus erythropus)* ;
— 6 *Rattus alexandrinus* ;
— 94 *Arvicanthis* sp. (en Ouolof « courcour ») ;
— 1 musaraigne (*Crocidura* sp.) ;
— 3 hérissons *(Atelerix albiventris)* ;
— 2 lièvres ;
— 1 jeune chacal *(Canis aureus)* ;
— 1 zorille *(Zorilla striata)* ;
— 1 chauve-souris.

Tous les animaux ont été négatifs à l'exception d'un *Arvicanthis* sp. ramené de Piroundary au début de mars 1965. Cet animal mourut au laboratoire dans la nuit du 17 au 18 mars. L'autopsie qui ne put être pratiquée que dans l'après-midi du 18 montra une rate friable et noire, tandis que le foie présentait un aspect normal. Il en était de même du pelage et l'animal ne semblait pas avoir maigri.

La rate fut prélevée aseptiquement. Un fragment fut ensemencé sur milieu NNN avec antibiotiques (Pénicilline + Streptomycine) et l'on pratiqua avec l'autre un frottis par apposition. En raison des résultats négatifs obtenus jusqu'alors par l'examen du seul frottis de rate, celui de l'*Arvicanthis* fut classé aux fins d'examen ultérieur.

Neuf jours après l'ensemencement, la culture était examinée et montrait quelques formes *Leptomonas* mobiles allongées et quelques formes arrondies dont le flagelle oscillait lentement.

Il n'y avait aucune disposition en rosaces. (Un deuxième passage sur milieu NNN devait montrer par la suite des formes en rosaces typiques au 10e jour).

©Soc.pathol.
exo

On regarde alors le frottis de rate du 18 mars qui montre plusieurs formes *Leishmania* ovalaires (2,91 µ/3, 63 µ à 4,36 µ) ou arrondies, indifférenciables de celles trouvées habituellement dans les frottis dermiques de nos malades.

Sur 164 animaux autopsiés, un seul, l'*Arvicanthis* s'est donc montré infesté par des leishmanies. Par un curieux hasard, cet *Arvicanthis* fit partie du lot des cinq premiers *Arvicanthis* capturés ; depuis, 89 autres ont été examinés sans succès.

Inoculation a l'homme des parasites du rongeur

Comme il a été écrit dans les communications (9 et 10) relatives à la découverte de leishmanies chez *Arvicanthis*, il restait à prouver leur éventuelle pathogénicité pour l'homme. Avec l'accord de mes collaborateurs du laboratoire, je décidai de m'inoculer la souche et procédai à un bilan hématologique et humoral. Mais entre temps la souche avait disparu. A l'insu des autres membres de l'équipe, un de mes collaborateurs, s'était inoculé la culture qu'il avait emportée à son domicile.

Deux mois plus tard, à l'endroit de l'inoculation existait un bouton caractéristique de 1 cm de diamètre à bord infiltré avec des bourgeons formés de tissu de granulation. Une biopsie effectuée montra des leishmanies intra-cellulaires.

Il est ainsi démontré que la Leishmaniose cutanée au Sénégal est une Anthropozoonose, et l'*Arvicanthis*, familier des cases africaines, entretient la conservation du virus dans la nature.

Étude expérimentale

Trois souches humaines ont été isolées sur milieu NNN, l'une à partir de la malade nº 26, l'autre du malade nº 17, la troisième du malade nº 22 atteint de Leishmaniose cutanéo-muqueuse.

Ces cultures ont été entretenues par passages successifs effectués tous les 10 jours ou dans un délai maximum de 15 jours.

Souche du malade nº 22.

Elle a été inoculée aux 2e, 3e, 4e passages à des Kantchoulis *(Cricetomys gambianus)* qui n'ont montré aucune réceptivité, au 7e passage à une génette également réfractaire et au 3e passage à deux souris blanches dont l'une sacrifiée deux mois après l'inoculation par voie intra-péritonéale montra des formes *Leishmania*, dans le foie mais pas dans la rate.

Un *Cynocéphale* fut inoculé par voie intradermique à l'oreille,

©Soc.pathol.
exo

directement à partir d'un produit de grattage provenant de ce malade nº 22. Deux mois plus tard, apparaissait au point d'inoculation un nodule dur, fibreux dont la ponction montra la présence de leishmanies.

Souche du malade nº 17.

Trois *Kantchoulis* se sont montrés également réfractaires à l'inoculation de formes *Leptomonas* provenant d'une culture réalisée à partir de ce malade. Un hamster *(Cricetus auratus)* inoculé par voie intra-péritonéale et qui présentait cinq mois après l'inoculation un amaigrissement important fut sacrifié. La rate qui ne montra pas de leishmanies lors de l'examen d'un fragment au May-Grünwald-Giemsa donna cependant une culture positive.

Un *hérisson* décédé trois mois après l'inoculation intra-péritonéale ne montra pas de leishmanies dans la rate, et la culture, d'ailleurs souillée, fut négative.

Trois *souris blanches*, inoculées par des formes *Leptomonas* de culture, moururent cachectiques entre 2 et 3 mois après l'inoculation intra-péritonéale, avec de nombreuses leishmanies dans le foie et la rate.

Souche de la malade nº 26.

Le *Kantchouli* et le *hérisson* ont été réfractaires.

Des *souris blanches* (4 sur 7 dans cette expérience) ont été réceptives. En 2 à 3 mois, elles présentèrent un amaigrissement important avec poil ébouriffé et l'autopsie montra dans la rate ou le foie, ou les deux en même temps, des leishmanies extra ou intra-cellulaires.

Une *gerbille*, inoculée directement à partir d'un broyat de rate de souris blanche infestée, présenta deux mois plus tard un amaigrissement important mais, sacrifiée, elle ne montra aucune forme *Leishmania* tant dans la rate, le foie et la moelle que dans le liquide d'ascite qu'elle présenta.

Cependant, une culture effectuée à partir de la rate montra le 12e jour des formes *Leptomonas*.

Des *Hamsters (Cricetus auratus)* ont été très réceptifs à cette souche humaine. L'un, inoculé directement à partir de la malade, présenta trois mois plus tard un amaigrissement avec poil ébouriffé et une ophtalmie purulente de l'œil droit. Le foie, pourtant un peu hypertrophié, ne renferma pas de formes Leishmania. La rate, très hypertrophiée avec de nombreux abcès, montra quelques leishmanies géantes extra-cellulaires qui étaient nombreuses et intra-cellulaires dans les abcès.

Un deuxième hamster, inoculé à partir du contenu des abcès du hamster précédent fut sacrifié trois mois plus tard alors qu'il présen-

©Soc.pathol.
exo

tait des poils ébouriffés, un amaigrissement et une hydrocèle. Pas de leishmanies dans le foie, mais la rate dont une extrémité était scléreuse, ficelée, contenait de nombreuses leishmanies et le liquide d'hydrocèle, louche, renfermait de nombreuses leishmanies fusiformes.

La rate de ce second hamster fut ensemencée sur milieu NNN qui fut positif le 10e jour. Les formes *Leptomonas* furent inoculées par voie intra-péritonéale à deux *Arvicanthis* qui, sacrifiés deux mois après, n'ont pas montré d'infection leishmanienne, ni dans le foie, ni dans la rate dont les cultures ont aussi été négatives.

Enfin, la culture NNN des abcès trouvés chez le premier hamster fut inoculée à un *Gecko* capturé dans le foyer de Thiadiaye. A l'autopsie deux mois après, le foie négatif à l'examen direct, donnait des formes *Leptomonas* atypiques, très polymorphes, qui peuvent permettre de supposer que ce lézard était spontanément infesté par des dormes leishmaniennes d'animaux à sang froid.

En résumé, cette première étude expérimentale a montré la réceptivité aux leishmanies de l'homme, de la souris blanche, du hamster, du Cynocéphale et de la gerbille. Cette dernière cependant n'a pas été trouvée jusqu'à présent spontanément infestée dans la nature.

Problème du vecteur

En 1961, avec E. Abonnenc (2 et 3) nous évoquions le problème du vecteur des Leishmanioses en Afrique de l'Ouest et au Sénégal, et discutions de la transmission possible par *Phlebotomus duboscqi*. Sa répartition en Afrique de l'Ouest, en effet, correspond à celle de la Leishmaniose cutanée. Il est très anthropophile et présente des affinités morphologiques très étroites avec *P. papatasi*, le vecteur confirmé du Bouton d'Orient en Afrique du Nord.

Au cours de l'année 1960 de nombreuses captures de Phlébotomes effectuées dans la région de Thiès montrèrent parmi les espèces dominantes *P. schwetzi typicus* et *P. dubius*. Le premier pique indifféremment l'homme ou les animaux à sang froid, mais ne fut jamais trouvé dans les habitations. *P. dubius* ne pique que des animaux à sang froid.

Dans la région du Lac Tamna, à une cinquantaine de kilomètres au Nord-Est de Dakar, *P. duboscqi* a été trouvé associé à d'autres espèces dans un trou de forage créé puis abandonné par les prospecteurs de pétrole.

Un deuxième gîte a été trouvé à proximité du village de Diofior, dans le Sine-Saloum. Une anfractuosité d'arbre servait de refuge à *P. duboscqi*, *P. dubius* et *P. schwetzi typicus*.

©Soc.pathol.
exo

Mais aucune étude systématique n'a été entreprise jusqu'à présent. Une enquête, très courte, effectuée l'hivernage dernier par l'un de mes assistants, dans la région de Fandène, n'a rapporté que des exemplaires de *P. dubius* et *P. clydei* dont la dissection n'a pas montré de formes *Leptomonas*.

Conclusions

La Leishmaniose cutanée est une endémie parasitaire reconnue actuellement dans sept départements au Sénégal (Thiès, M'Bour, Tivaouane, Kébémer, Linguère, Podor et Matam).

Elle se présente chez l'homme sous cinq aspects cliniques principaux : aspect classique de *Bouton d'Orient*, *forme ecthymateuse* (la plus fréquente), *forme ulcéreuse*, *forme sèche psoriasiforme* ou *lichénoïde*, *forme lupoïde*.

Il s'agit d'une *anthropozoonose* comme l'a montré la découverte d'un rongeur réservoir de virus naturel, *Arvicanthis* sp., dont les leishmanies se sont montrées pathogènes pour l'homme.

Expérimentalement la souris, le hamster, la gerbille et le cynocéphale se sont montrés réceptifs à des degrés différents aux leishmanies isolées de l'homme, alors que le rat de Gambie est réfractaire, ainsi que le hérisson.

On ignore la nature du vecteur éventuel. *P. duboscqi* est soupçonné en raison de son anthropophilie, de sa morphologie très voisine de *P. papatasi*, vecteur reconnu en Afrique du Nord et le fait qu'il a été retrouvé en Afrique de l'Ouest dans la plupart des foyers de Leishmaniose.

Summary

Clinical and epidemiological aspects of skin leishmaniosis in Senegal.

Skin leishmaniosis has been met with in seven departments in Senegal (Thiès, M'Bour, Kébémer, Linguère, Podor and Matam). Clinically, five main aspects may be observed: « bouton d'Orient », ecthymatous (the most frequent), ulcerous, psoriasiform and lupoid forms. From the epidemiological viewpoint, the disease is an anthropozoonosis, as evidenced by the presence of the virus in a wild rodent belonging to the genus *Arvicanthis*. The vector is probably *Phlebotomus duboscqi*.

Travail du Laboratoire de Parasitologie
de la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Dakar.
Professeur : M. Larivière.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Riou (M.) et Advier (M.). — Leishmaniose cutanée contractée au Sénégal. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1933, **26**, 254-256.
2. Larivière (M.), Quenum (C.) et Abonnenc (E.). — A propos d'un cas de Leishmaniose cutanée au Sénégal. Discussion sur la transmission possible par *Phlebotomus duboscqi* (= *P. roubaudi*). *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire lgue frse*, 1951, **6** (3), 431.
3. Larivière (M.), Abonnenc (E.) et Kramer (R.). — Chronique de la Leishmaniose cutanée en Afrique Occidentale. Problème du vecteur. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54** (5), 1031-1046.
4. Larivière (M.), Basset (M.), Basset (A.), Faye (I.). Histologie : Camain (R.). — Deux nouveaux cas de Leishmaniose cutanée au Sénégal. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire lgue frse*, 1964, **9** (1), 1.
5. Larivière (M.), Basset (A.), Pierre (J. L.), Ranque (Ph.) et Faye (I). Histologie : Camain (R.), avec la collaboration technique de S. Diagne. — Existence d'un foyer de Leishmaniose cutanée dans le Cercle de Thiès. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire lgue frse*, 1964, **9** (3), 285.
6. Larvière (M.), Camerlynck (P.), Ranque (Ph.), Diagne (S.) et Diallo (S.). — Leishmaniose cutanée dans le département de M'Bour. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire lgue frse*, 1965, **10** (1), 12-14.
7. Larivière (M.), Basset (A.), Pierre (J. L.), Diallo (S.) et Ranque (Ph.). Histologie : Camain (R.). — Leishmaniose cutanée au Sénégal. *Congrès de Parasitologie de Rome*, 21 septembre 1964.
8. Larivière (M.), Basset (A.), Pierre (J. L.), Camerlynck (P.), Ranque (Ph.) et Coly (F.). — La Leishmaniose cutanée. Maladie nouvelle au Sénégal. *Afrique Méd.*, 1965, **28**, 155-158.
9. Larivière (M.), Camerlynck (P.), Ranque (Ph.), Villod (M. T.), Diagne (S.), Raybaud (N.) et Toury (M. F.). — A la recherche d'un réservoir de virus animal de la Leishmaniose cutanée de l'homme au Sénégal : présence de *Leishmania* chez *Arvicanthis* sp. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire lgue frse*, 1965, **10** (2), 237.
10. Larivière (M.), Camerlynck (P.), Ranque (Ph.), Villod (M. T.), présentée par M. Léon Binet. — *Arvicanthis* sp. réservoir de virus naturel possible de *Leishmania tropica* au Sénégal. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1965, **260**, 4869-4870.
11. Larivière (M.), Camerlynck (P.), Reynaud (J.), Basset, A.), Faye (I.), Ranque (Ph.), Sow (A.). Histologie : Camain (R.). — Premier cas de Leishmaniose cutanéo-muqueuse au Sénégal. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire lgue frse*, 1965, **10** (1), 15-17.
12. Lafont (A.) et Heckenroth (F.). — Un cas de Leishmaniose canine à Dakar. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1915, **8**, 162-164.
13. Heckenroth (F.). — Deux nouveaux cas de Leishmaniose canine à Dakar. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1916, **9**, 696-697.
14. Curasson (G.). — Traité de Protozoologie Vétérinaire et comparée, 1943, **11**, 88.
15. Léger (M.). — Bouton d'Orient ou Leishmaniose cutanée. *Précis de Médecine coloniale, maladie des pays chauds*, 1929.
16. Curasson (G.), Sissoko (B.) et Laurence. — La Leishmaniose canine à Dakar. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1937, **8**, 684-686.

©Soc.pathol.
exo

LES POSSIBILITÉS DE LA CULTURE ORGANOTYPIQUE EN MILIEU LIQUIDE DANS L'ÉTUDE DES PROBLÈMES PARASITAIRES

III. — Le maintien en survie *in vitro* de *Fasciola hepatica* et de *Dicroceolium lanceolatum*

Par J. BÉNEX (*)

Poursuivant notre expérimentation relative aux possibilités nouvelles que pourrait apporter aux recherches parasitologiques la culture organotypique en milieu liquide, nous avons tenté dans ce présent travail de maintenir en survie *in vitro* des adultes de grandes Douves du foie : *Fasciola hepatica* et de petites Douves : *Dicroceolium lanceolatum* en milieux stériles.

De telles survies, si elles se révèlent possibles, nous semblent devoir aider à résoudre certains problèmes, tels que les relations du parasite et de son hôte, ses exigences métaboliques, les conditions indispensables, nécessaires, ou suffisantes, à son développement et les possibilités d'entraver ou d'enrayer ce dernier.

Peu d'expérimentateurs ont jusqu'à ce jour essayé de maintenir en survie ces deux espèces. Ceux qui abordèrent ce problème ne s'adressèrent qu'à *F. hepatcia* et signalèrent y rencontrer plus de difficultés qu'avec les autres Helminthes et même qu'avec les autres Trématodes.

Le premier, en 1947, Stephenson (9) réalise des survies de *Fasciola hepatica* pendant 60 heures dans un milieu salin additionné de borate de sodium et de fructose.

En 1948, Deschiens et Pick (5) conservent en survie 18 jours des Douves de l'espèce *Watsonius watsoni* sur un milieu mixte constitué par de la gélose à l'extrait de foie de Bœuf et du Ringer, et 13 jours dans un milieu purement liquide constitué par du sérum de Cheval et du Ringer.

En 1954 Dawes (4) tente de travailler dans des conditions les plus aseptiques possibles mais n'obtient cependant pas la stérilité

(*) Séance du 9 février 1966.

©Soc.pathol.
exo

de son milieu qui doit être changé plusieurs fois par jour. En utilisant dans ces conditions la solution de Hedon-Fleig, l'auteur écrit que les Douves « demeurent plus ou moins normales en apparence » pendant 12 jours.

En 1957 Rohrbacher (8) cherche alors à obtenir des survies en milieu stérile. Il utilise pour ce faire 25 mg. d'auréomycine ou 250 mg. de streptomycine plus 10.000 U de pénicilline pour 100 ml. de solution de Tyrode ou de solution de Stephenson auxquelles il ajoute comme facteurs nutritifs des extraits de foie de Bœuf et du glucose. Dans les meilleures conditions, la survie maximale obtenue est de près d'un mois avec persistance des mouvements musculaires pendant 3 semaines.

Matériel et méthode

Nous nous sommes, pour notre part, adressés à des adultes de *Fasciola hepatica* et de *Dicroceolium lanceolatum*, provenant de foie de moutons parasités. Les foies des animaux étaient prélevés dès l'abattage et les parasites immédiatement extraits des canaux biliaires avec des précautions suffisantes pour ne pas léser leurs tissus facilement traumatisés lors des manipulations à la pince. Les vers étaient aussitôt lavés plusieurs fois en solution physiologique stérile, puis portés pendant 10 minutes dans une solution de furadoïne saturée et filtrée, cette solution désinfectante nous ayant donné d'excellents résultats dans des travaux antérieurs (1) (2). Plusieurs rinçages en solution physiologique stérile étaient alors pratiqués ; enfin un dernier lavage s'effectuait dans le milieu de survie additionné d'antibiotiques.

Milieu de survie.

Fidèle au principe de base de la culture organotypique en milieu liquide (10) notre milieu de survie fut composé de trois parties : 1° une solution saline équilibrée ; 2° une solution nutritive ; 3° des antibiotiques.

La solution saline équilibrée nous fut fournie par la solution de Hanks ; les facteurs nutritifs additionnels, choisis après de multiples essais, furent du sérum de poulain dans des proportions de 10 0/0 pour la survie des *Dicroceolium* et de 20 0/0 pour *Fasciola*, du glucose à 0,3 0/0 et des hématies de moutons à 0,05 0/0. Les antibiotiques utilisés furent la pénicilline à raison de 200.000 U./l. et la streptomycine 50 mg./l.

Le pH de la solution finale est ajusté à 8,0 à l'aide de NaOH N/10.

©Soc.pathol.
exo

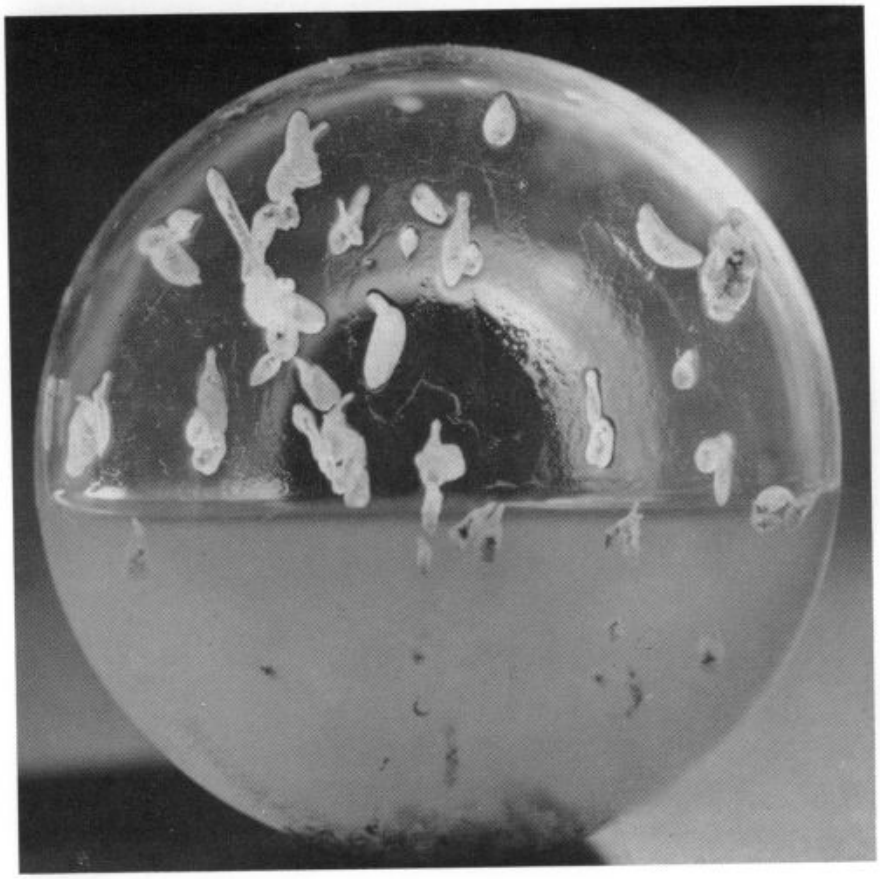


Fig. 1. — Adultes de *Dicroceolium lanceolatum* en culture organo-typique en milieu liquide.

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

Conditions de survie.

15 à 20 Douves sont placées dans 30 ml. de milieu, dans une fiole de Fourneau bouchée au caoutchouc blanc et maintenue à l'étuve à 37°-38°. Le changement de milieu est effectué toutes les 24 heures les premiers jours, puis tous les 2 ou 3 jours ensuite, selon l'acidification du milieu.

Lors de chaque changement de milieu, les Douves sont lavées rapidement dans 10 ml. de la solution de survie enrichie en antibiotiques (400 U./ml. de pénicilline et 0,10 mg./ml. streptomycine) puis transvasées dans un nouveau récipient contenant 30 ml. de milieu frais.

Les critères de survie sont la mobilité et les profonds mouvements musculaires des vers ; la solidité de la fixation de certains individus sur les parois du flacon est également un excellent test de vitalité.

La survie se poursuit à l'étude à 37°-38°.

Résultats expérimentaux

A) *Fasciola hepatica.*

Dans les conditions expérimentales décrites ci-dessus, les adultes de *F. hepatica* survivent en conservant leurs mouvements musculaires pendant 40 jours. Durant les 3 premières semaines les contractions spontanées sont fréquentes et nombreuses puis peu à peu elles diminuent d'amplitude et de nombre. En fin d'expérimentation les Douves ne réagissent que lors d'excitations externes provoquées, en général, lors du changement de milieu.

Vers le 40e jour les parasites semblent moribonds bien que certains mouvements musculaires puissent apparaître encore mais d'une façon totalement sporadique, ceci jusqu'au 45e jour environ.

Les œufs sont pondus en très grande quantité les premiers jours de la survie, ils arrivent à former une sorte de tapis noir sur le fond du flacon. Dans la période comprise entre le moment de la mise en survie et le 40e jour, l'émission des œufs ralentit peu à peu pour disparaître ensuite presque totalement. Mais, tant que la ponte a lieu, les œufs sont parfaitement normaux et viables. Conservés en milieu stérile à la température du laboratoire, à l'obscurité, ceux-ci évoluent régulièrement. La multiplication germinative a lieu et la maturation se poursuit jusqu'au stade de miracidiums parfaitement constitués.

©Soc.pathol.
exo

B) *Pour Dicroceolium lanceolatum.*

Maintenus en survie dans les mêmes conditions expérimentales que *Fasciola hepatica*, les adultes de *Dicroceolium lanceolatum* font preuve d'une vitalité encore plus grande. Le temps de survie avec conservation d'une bonne vitalité est de 50 jours ; au-delà de cette période certains individus isolés sont encore capables de quelques manifestations de vie mais leur état est subléthal.

Pendant 3 à 4 semaines la ponte est également régulière et abondante avec l'émission d'œufs viables. Jusqu'au 35e jour les mouvements musculaires sont très nombreux et très amples. Les petites Douves se fixent sur la paroi du flacon grâce à leurs ventouses et se tordent et se détordent spontanément avec une grande vigueur (fig. 1). Si l'on veut les décrocher pour certains contrôles ou lors d'un changement de milieu, un simple pipettage même à aspiration forcée est inopérant ; la force de fixation est très grande et souvent on lèse le corps de l'animal, allant jusqu'à la rupture en deux tronçons, si l'on persiste à vouloir l'arracher de force.

Entre le 35e et le 50e jour les mouvements musculaires spontanés diminuent de fréquence, puis seules des contractions provoquées persistent. Les petites Douves ne sont plus fixées à la paroi mais tombent au fond du flacon. Parallèlement le taux de ponte décroît rapidement pour cesser complètement entre le 45e et le 50e jour.

Influence sur la survie de la composition du milieu.

Divers milieux de survie, semi-solides ou liquides différents de celui rapporté au paragraphe « méthode » ont été essayés sans grands succès.

C'est ainsi que, contrairement à certains expérimentateurs travaillant sur d'autres Helminthes, nous n'avons obtenu aucune prolongation du temps de survie en incorporant dans notre milieu une phase solide.

Nous avons ainsi testé en phase solide ou semi-solide :

a) du sérum coagulé (Homme, Poulain, Cheval) ;
b) du plasma (Homme, Poulain, Cheval) ;
c) de la gélose nutritive ;
d) de la gélose au sang.

Sur de tels milieux : 1) dans le cas de *F. hepatica* les vers adultes demeurent en contact avec la phase solide et leur vitalité est alors très difficile à apprécier car leurs mouvements musculaires sont très diminués et gênés par le culot solide. 2° En ce qui concerne *D. lan-*

©Soc.pathol.
exo

ceolatum : ou bien ceux-ci se fixent sur la phase solide (ex. : gélose au sang) et les difficultés de suivre l'évolution de la survie sont les mêmes que pour *Fasciola* ; ou bien les petites Douves semblent complètement ignorer le support qui leur est fourni et se fixent sur les parois du verre. Dans cette dernière alternative les temps de survie n'ont pas été augmentés par l'apport des substances contenu dans le support solide.

Dans tous les cas les changements de milieu sont rendus beaucoup plus difficiles par la présence de ces supports solides, et la récupération de tous les individus mis en survie, sans dommage et sans contamination, est très malaisée.

Différentes phases liquides ont également été expérimentées, seules ou associées ; ce furent : du bouillon nutritif, de l'eau peptonée, du sérum liquide, du milieu 199, du liquide de Earle.

Toutes ces solutions ont permis des temps de survie moindres que ceux obtenus avec le liquide de Hanks.

Cependant l'adjonction de sérum de Poulain est primordiale pour la prolongation de la survie. L'apport de glucose supplémentaire est essentiel.

La présence d'hématies de Moutons sert d'aliments et maintient des contractions musculaires plus amples et plus fréquentes.

Influence du pH.

Des pH légèrement alcalins favorisent la survie. Le pH trouvé optimum a été de 8,0 ; une acidification du milieu entraîne une diminution de la vitalité. La limite de pH tolérée va de 7 à 9.

Influence de la température.

La température optimale observée a été 37°-38°. Les Douves sont capables de tolérer des températures plus élevées (40°-41° C) mais paraissent beaucoup plus sensibles au froid. A la température du laboratoire elles ne survivent que quelques jours (2 ou 3).

COMMENTAIRE

Nous ne pouvons dans ce court travail préliminaire tirer des conclusions définitives quant au processus exact des phénomènes nutritionnels chez les grandes et les petites Douves du foie. Néanmoins certaines considérations s'imposent. Ainsi ces parasites semblent être particulièrement résistants et se contentent de milieux nutritifs relativement simples.

©Soc.pathol.
exo

Nos résultats confirment sur ce point ceux obtenus par ROHRBACHER en 1957. Comme cet auteur nous avons remarqué l'action primordiale du cône céphalique dans le métabolisme de ces vers. ROHRBACHER avait noté son rôle essentiel comme organe excréteur ; nous-même avons pu vérifier son rôle d'organe nourricier. C'est ainsi que les hématies contenues dans le milieu y sont puisées par l'orifice buccal et passent dans le système digestif ; on peut ensuite les reconnaître facilement à l'intérieur des cæcums intestinaux lors d'observations microscopiques. Les hématies semblent donc constituer une partie importante de l'alimentation des vers *in vitro*. Ceux-ci s'en gorgent littéralement dès que les G. R. sont introduits dans le flacon. Ils arrivent même à en absorber de telles quantités qu'ils en régurgitent une partie. Ces hématies doivent également faire partie de l'alimentation des vers *in vivo* ; la localisation préférentielle des Douves dans le foie des animaux parasités qui se trouve être le carrefour des canaux biliaires et des larges vaisseaux sanguins paraît en faveur de cette hypothèse. Néanmoins la voie orale n'est certainement pas le seul mode de nutrition de ces parasites. La grande surface du corps de *F. hepatica*, par exemple, par rapport à son volume étaye d'un autre côté les résultats des auteurs (ROHRBACHER (8), MANSOUR (7)) qui démontrent l'absorption trans-tégumentaire du glucose par *F. hepatica* ; cette absorption n'est en effet pas touchée par une ligature de l'orifice buccal.

D'autre part, les Douves ont besoin d'un gros apport extérieur de carbohydrates dont elles ont peu de réserve comme tous les parasites à métabolisme à prédominance aérobie (VON BRAND (3)). Ceux-ci sont obligés de puiser leurs carbohydrates dans les réserves de glcyogène de leur hôte ou, *in vitro*, dans les constituants du milieu de survie qui doit, par là même, en contenir des quantités suffisantes sous une forme facilement assimilable ; d'où l'obligation d'un apport important de glucose. Les cellules épithéliales du tractus digestif de *F. hepatica* capables de passer alternativement d'une fonction glandulaire à une fonction d'absorption avec changement de forme et d'aspect (GRESSOW et THREADGOLD, 1959 (6)) en assurent l'assimilation.

Il en résulte que deux voies bien différentes entrent en jeu dans le mode de nutrition des Douves : *a)* une voie orale par l'orifice buccal ; *b)* une voie d'absorption inter-cuticulaire.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

La culture organo-typique en milieu liquide adaptée ici à des adultes de Trématodes, les Douves du foie : *Fasciola hepatica* et *Dicroceolium lanceolatum* a permis le maintien en survie de celles-ci

©Soc.pathol.
exo

respectivement pendant une durée de 40 et 50 jours, dans un milieu à base de liquide de Hancks enrichi de sérum de Poulain, de glucose et d'hématies de Moutons.

Ces expériences nous ont permis de vérifier et de préciser certaines données relatives à la survie *in vitro* des Douves du foie. Deux modes de nutrition participent au métabolisme de ces parasites : une voie orale et une voie trans-tégumentaire. L'apport de facteurs nutritifs tels le sérum de Poulain et le glucose est indispensable à la nutrition *in vitro*.

La réalisation de telles survies doit permettre d'étudier ultérieurement certains autres facteurs du métabolisme de ces parasites relativement ubiquistes et de préciser divers aspects des relations hôte-parasites. Elle peut également être utile comme moyen d'analyse de substances chimiothérapeutiques ou chimiophylactiques.

SUMMARY

Possibilities of organ culture in liquid medium in the study of various parasitoses.

The medium studied consisted of : 1° A balanced saline solution (Hanks' solution). 2° A nutrient solution (3 0/0 glucose, 10 to 20 0/0 foal serum, 0.05 0/0 sheep erythrocytes). 3° Antibiotics (penicillin and streptomycin). pH 8. This medium permits the survival of *Fasciola hepatica* and *Dicroceolium lanceolatum* during 40 to 50 days. These experiments allow to define certain types of the flukes nutrition, and will permit the study of other metabolic factors in the host-parasite relationship.

BIBLIOGRAPHIE

(1) BÉNEX (J.). — La survie d'explants de Planorbes *Australorbis glabratus* en milieu synthétique, antiseptique et nutritif. *C. R. Acad. Sci.*, juillet 1961, **253**, 734-736.

(2) BÉNEX (J.). — Recherches sur l'infection expérimentale de tentacules de Planorbes en survie, par des miracidiums de *Schistosoma mansoni*. Application à l'analyse de la spécificité parasitaire. Thèse Sciences, Paris, 11 juin 1965.

(3) Von BRAND (T.). — Chemical physiology of endoparasitic animals. Academic Press Inc. N. Y.

(4) DAWES (B.). — Maintenance *in vitro* of *Fasciola hepatica*. *Nature*, 1954, **174**, 654-665.

(5) DESCHIENS (R.) et PICK (F.). — Conservation de *Watsonius watsoni* amphistome de l'Homme et des Primates dans des conditions extérieures à l'hôte. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1948, **41**, 490-494.

©Soc.pathol.
exo

(6) Gresson (R. A.) et Threadgold (L. T.). — A light nad electron microscope study od the epithelial cells of the gut of *Fasciola hepatca* L. *J. Biophys. Biochem. cyto.*, 1959, **6**, 157-162.
(7) Mansour (T. E.). — Studies on the carbohydrate metabolism of the liverfluke *Fasciola hepatica*. *Biochem. biophys. Acta*, 1959, **34**, 456-464.
(8) Rohrbacher. — Observations on the survival *in vitro* of Bacteria free adult common liver fluke *Fasciola hepatica* (Lim. 1758). *J. Parasito.*, 1957, **43**, 9-18.
(9) Stephenson (W.). — Physiology and histochemical observations of the adult liver fluke *Fasciola hepatica*. Parts I, II, III. *Parasitology*, 1947, **48**, **38**, 116-122, 123-127, 128-139, 140-144.
(10) Thomas (J. A.). — La survie d'organites non stériles en milieu antiseptique et nutritif comme procédé d'analyse morphogénétique. *C. R. Acad. Sci.*, 1947, **225**, 148-150.

PERSPECTIVE D'AVENIR EN CE QUI CONCERNE LE TRAITEMENT ET LA PROPHYLAXIE DE LA BILHARZIOSE

Par A. DODIN, J. P. MOREAU et RATOVONDRAHETY (*)

L'expérimentation du CIBA 32644 a débuté à Madagascar depuis maintenant un an et il est bon de faire le point de l'efficacité de ce nouveau médicament.

Il s'agit d'une formule nouvelle dérivée des nitrofuranes, le 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone, présenté sous forme de comprimés de 500 mg. ; la dose thérapeutique est de 25 mg. par kilogramme de poids et par jour pendant 5 ou 7 jours, soit pour un homme de 60 kg. 3 comprimés en deux prises journalières.

Les résultats obtenus depuis un an portent sur 250 bilharziens rectaux et sur 145 bilharziens urinaires.

Tous émettaient des œufs vivants dans les selles ou les urines.

En ce qui concerne la bilharziose à *S. mansoni*, tous les œufs vivants disparaissent des selles 8 à 15 jours après le traitement, quelques œufs morts peuvent persister jusqu'au 20e-25e jour et le déparasitage est total. Après un an, 70 militaires non soumis à réinfestation n'ont pas présenté d'œufs dans les selles et nous espérons une guérison totale.

Sur les 250 sujets soumis à la médication, nous avons 6 échecs, tous traités en dehors d'une surveillance médicale. Si pour deux au moins, il est possible de parler d'échecs vrais, car il s'agit de person-

(*) Séance du 9 février 1966.

©Soc.pathol.
exo

nes ayant pris le médicament, pour deux, la certitude qu'ils ont vraiment absorbé le produit n'a pu être apportée.

En ce qui concerne la bilharziose à *S. haematobium*, 145 sujets ont pu être traités et suivis. Sur ces 145 sujets, 79 étaient en zone d'endémie et 66 sortis de ces zones.

Pour les 66 sujets en zone indemne, nous n'avons aucun échec du médicament, un sujet a présenté des œufs morts au 35e jour après le traitement, mais est maintenant négatif depuis 8 mois.

Les sujets en zone d'endémie étaient tous des enfants qui furent traités en allant à l'école sous surveillance médicale cependant.

Aucun incident ne fut noté. Au 30e jour après le traitement, aucun enfant n'émet d'œufs vivants, deux émettent des œufs morts et émettront des œufs vivants au 90e jour, il s'agit donc d'un échec du traitement dans ces deux cas.

Incidents du traitement.

La tolérance au médicament semble inversement proportionnelle à l'état intellectuel du sujet : aucun incident chez les enfants des écoles, aucun incident chez les deuxièmes classes de l'armée malgache, par contre des céphalées, des nausées chez un directeur de banque, chez un sergent et un lieutenant.

Il faut noter du point de vue électro-cardiographique une inversion de l'onde T qui persiste une quinzaine de jours après le traitement.

Il nous est arrivé chez deux sujets très sensibles du point de vue neuro-végétatif d'avoir au moment de la destruction des vers et du lâcher des protéines du parasite dans l'organisme un véritable choc allergique ; aussi associons-nous systématiquement au traitement la prise d'un comprimé d'aspirine phénergan le soir au coucher.

A la suite du traitement le pourcentage des éosinophiles s'élève pour atteindre des taux de 70 0/0 parfois et il est intéressant de faire suivre celui-ci de l'administration de vitamine C.

Nous avons pu démontrer, par électrophorèse, double diffusion en gélose et immuno-électrophorèse, qu'il s'agissait véritablement d'une destruction du parasite adulte. D'une part il est possible de trouver, au moment de la lyse des parasites, des antigènes circulant dans le sérum des sujets traités et de détecter ensuite dans le sérum de ces mêmes sujets des anticorps correspondant à ces antigènes ainsi qu'à des antigènes de *S. mansoni* adultes. Ces anticorps seront présents dans le sérum des sujets traités jusqu'aux environs du 100e jour.

En résumé sur 250 bilharziens à *S. mansoni*, il y eut 6 échecs et sur 145 bilharziens à *S. haematobium*, 2 échecs vrais.

Malgré l'apparition de ce médicament dans l'arsenal thérapeutique,

©Soc.pathol.
exo

le problème de la bilharziose est loin d'être résolu. En effet nous avons suivi à long terme les enfants de l'école. Durant toute la période où les anticorps ont été présents, des 77 enfants traités, un seul s'est réinfesté au 100e jour. Dans le groupe témoin des enfants non parasités, 65 au début du traitement, 9 éliminaient des œufs de *S. haematobium* au 100e jour soit un coefficient d'infestation de 13,94 0/0 alors que chez les sujets traités le coefficient de réinfestation était de 1,29 0/0 au 100e jour.

Au 120e jour le coefficient de réinfestation chez les sujets antérieurement traités était remonté à 7,59 0/0.

La durée de l'évolution entre la pénétration de la cercaire et son émission est d'environ 45 à 50 jours ce qui nous amène à une durée de protection de l'ordre de 90 jours.

Nous nous sommes demandés s'il fallait y voir une action rémanente du médicament. Nous pensons plus volontiers à une protection d'ordre immunologique.

Après 9 mois, 57 des enfants (27 garçons et 30 filles) précédemment traités ont été revus. Neuf garçons sur 27 émettaient des œufs (5 des œufs morts, 4 des œufs vivants), 17 filles sur 30 émettaient des œufs (16 des œufs vivants et une des œufs morts). Les enfants non traités se sont infectés dans les mêmes conditions (7/22) pour les garçons, mais 40 0/0 des filles se sont infectées également ; il faut vraisemblablement y voir un problème économique pratique tel que le lavage du linge ou de la vaisselle. Il semble bien que l'infestation se fasse à proximité de la case.

Si l'on fait le compte du déparasitage après 9 mois d'observation, force est de reconnaître que nous sommes revenus au même point en ce qui concerne l'endémie bilharzienne chez les filles (50 0/0 de parasitées), le gain est faible en ce qui concerne les garçons puisque 30 0/0 des garçons sont à nouveau parasités.

Ainsi nous nous trouvons dans la situation paradoxale suivante, il est possible de traiter et de guérir les bilharziens. Il est pour l'instant impossible d'empêcher une réinfestation.

Dans quelle direction faire porter nos efforts ? Plusieurs voies nous sont offertes, soit traiter toute une population et en même temps faire disparaître le mollusque vecteur et pratiquement réservoir de virus à partir du moment où l'homme peut être traité et guéri. Cette lutte contre les mollusques est très difficile et jusqu'à présent le molluscicide idéal qui tuerait les mollusques radicalement et sans attenter aux poissons n'existe pas encore.

Une deuxième solution est actuellement à l'étude, celle d'essayer de prendre le relais de l'auto-vaccination consécutive au traitement au moyen d'injections d'antigène bilharzien, la méthode la plus

©Soc.pathol.
exo

efficace semblant être l'injection de cercaires stérilisées par un système générateur de radicaux libres ou par rayons X.

En résumé, il semble qu'un grand pas en avant ait été fait en matière de traitement de la bilharziose qu'elle soit à *S. haematobium* ou à *S. mansoni* avec l'apparition du Ciba 32644. Les aperçus offerts par l'étude immunologique du sérum des bilharziens permettent d'espérer ouvrir une nouvelle voie dans la prophylaxie de la maladie par la vaccination.

SUMMARY

Prospects as to bilharziosis prophylaxis and treatment.

Nitrothiazol (Ciba 32644) administered *per os* (25 mg./kg./day for 6 days) proved very efficient in 250 cases of intestinal and 145 cases of urinary bilharziosis. In 6 cases only the results were negative. As a rule the drug is well tolerated, although a few sensitization reactions and an action on electrocardiogram (inversion of T wave) have been observed. The recovery is followed by a temporary immunity, which seems to prevent reinfestation for a certain time.

Institut Pasteur de Madagascar
Directeur : Docteur E. R. BRYGOO.

ENQUÊTE PRÉLIMINAIRE SUR LA BILHARZIOSE DANS LA VALLÉE DU NIARI (RÉPUBLIQUE DU CONGO)

J. A. DAVADIE, ANTOINE DÉGREMONT et M. A. POTHIER (*)

Ayant eu connaissance du développement brutal des foyers de bilharziose vésicale dans la Vallée du Niari en République du Congo, nous avons entrepris une enquête épidémiologique préliminaire dans cette région afin d'établir l'importance actuelle de cette maladie. Dans ce but nous avons travaillé du 8 juillet au 31 août dans cette zone. Cette note préliminaire rassemble les résultats de ce travail.

(*) Séance du 12 janvier 1966.

©Soc.pathol.
exo

Historique et situation géographique de ces foyers

Les bilharzioses, à notre connaissance, ont été peu étudiées en République du Congo. Les deux seules publications existant à ce sujet sont celles de Lamy (1953) et de Fergus S. McCullough (1964).

L. Lamy à partir des résultats de 2.000 examens de selles et d'urines pratiqués chez des sujets ordinaires de la région de Brazzaville conclut à l'inexistence de la bilharziose tant vésicale qu'intestinale dans cette zone. Les seuls cas qui aient pu être diagnostiqués étaient des bilharzioses intestinales chez des Tchadiens et des Centres africains.

Fergus McCullough se fondant sur les statistiques de la Santé Publique du Congo et sur des recherches personnelles, publie des conclusions dont voici l'essentiel :

Les cas de bilharziose à *Schistosoma haematobium* sont passés de 795 en 1956 à 1632 en 1961, ceux de bilharziose à *Schistosoma mansoni* ont varié entre 2 et 9. La bilharziose à *Schistosoma haematobium* n'est observée que dans le Sud-Ouest du pays. Les pourcentages d'infestation les plus élevés ches les enfants sont les suivants : à Dolisie, 52 0/0 ; à Jacob, 68 0/0 ; à Loudima, 59 0/0.

En dehors de ces foyers les pourcentages d'infestation observés sont très faibles ou sans valeur statistique. Si l'endémicité de la bilharziose vésicale ne faisait aucun doute pour McCullough en 1962, il n'en était pas de même pour la bilharziose intestinale ; les quelques cas signalés dans la Préfecture du Djoué semblaient avoir été importés et aucune conclusion n'avait pu être tirée de ceux diagnostiqués à Dolisie bien qu'il existât un grand nombre de *Biomphalaria camerunensis* dans cette région. Il est vrai que le rôle de ce mollusque en tant qu'hôte intermédiaire de *Schistosoma mansoni* n'a pas encore été démontré.

Entre ces deux publications quelques enquêtes sporadiques (*) portant uniquement sur *Schistosoma haematobium* avaient été entreprises par le Service des grandes endémies. Elles sont restées inédites mais elles ont été reprises en grande partie par McCullough. Il existe peu de renseignements sur la date d'apparition de ces foyers et sur leur évolution antérieurement au travail de cet auteur. Les Archives de la Santé Publique ne contiennent guère de données précises sur ce sujet et force est de s'en rapporter aux renseignements tirés de l'interrogatoire des populations.

(*) Notamment par Dolle, Gilles et Cardorel.

©Soc.pathol.
exo

En résumé, en 1964, 3 foyers principaux d'endémie bilharzienne à *Schistosoma haematobium* sont connus : Dolisie, Loudima Gare, Jacob et le village de Kayes contigu à cette ville.

Il existe de nombreux autres foyers reconnus ou suspectés dont la carte nº 2 établie d'après McCULLOUGH montre la répartition. Cette région est actuellement en plein développement économique, notamment à Jacob où s'implante une très importante industrie sucrière alors que Dolisie est un gros nœud de communications.

MÉTHODES D'ENQUÊTE

a) *Échantillonnage.*

Notre enquête a porté essentiellement sur les 3 foyers de Dolisie, Kayes, Jacob et Loudima Gare. Les échantillons de population examinés furent les suivants :

à Kayes tous les habitants présents lors de l'enquête ;

à Dolisie, ville de 15.000 habitants, 223 personnes constituant l'ensemble de la population d'un secteur de la ville proche de la rivière Pinaré ;

à Jacob, 60 personnes, habitants de maisons contiguës situées dans un quartier éliogné des gîtes supposés d'infestation ;

à Loudima Gare, 100 personnes choisies de la même façon.

Dans ces deux derniers foyers les échantillonnages étaient à la limite de la valeur statistique, mais le choix des quartiers permettait de penser que le pourcentage d'infestation trouvé serait inférieur ou tout au plus égal au pourcentage réel d'infestation de l'ensemble de la population.

b) *Examens pratiqués.*

Pour chaque personne examinée furent faits :

— un examen clinique dont les résultats étaient consignés sur des fiches mécanographiques ;

— un examen d'urine en vue de rechercher les œufs de *Schistosoma haematobium*, soit directement soit après centrifugation ;

— un frottis et une goutte épaisse ;

— un examen de selles à frais.

De plus pour l'ensemble de la population examinée à Dolisie et pour la moitié de celle de Kayes un échantillon de selles fraîchement émises était fixé au M. I. F. pour être examiné après concentration dès notre retour à Paris.

A Loudima, seul l'examen d'urine fut fait.

©Soc.pathol.
exo

Résultats

Les résultats que nous avons obtenus sont les suivants (tableau I) :

Tableau I. — *Résultats des examens d'urine.*

Localités	Habitants	Examinés	moins de 20 ans	plus de 20 ans	Hématuries macroscopiques lors de l'examen	Signe d'infection urinaire
Dolisie	15.000	223	91/119 76 o/o	40/104 40 o/o	99 22 o/o	56 25 o/o
Dayes	480 (*)	480	264/266 99 o/o	207/214 97 o/o	196 41,7	251 52 o/o
Jacob	20.000	60	33/34 97 o/o	24/26 92 o/o	25 41,6 o/o	
Loudima Gare		100	41/43/ 95,3 o/o	50/57 87,7 o/o	10 10 o/o	

(*) Ne sont comptés que les enfants de plus de 18 mois.

a) *Bilharzioses.*

Il semble intéressant de remarquer que même à Dolisie nous n'avons pu diagnostiquer aucun cas de bilharziose à *Schistosoma mansoni*. La comparaison de nos résultats avec les chiffres précédemment publiés fait apparaître une forte augmentation de la densité de l'infestation à *Schistosoma haematobium*. Il est certain que nos examens ont été faits de façon plus systématique qu'au cours des enquêtes précédentes, mais cela n'explique pas une telle progression dans le pourcentage des bilharziens. Même à Dolisie, où le taux d'infestation est le plus faible, la bilharziose semble s'être considérablement développée durant ces dernières années.

Si l'importance du retentissement clinique de la bilharziose vésicale chez ces personnes ne pourra être évaluée qu'après des examens biologiques et radiologiques approfondis il semble cependant que cette maladie soit, sur le plan clinique, plus discrète à Dolisie qu'à Kayes et Jacob où les pourcentages d'hématurie macroscopique et d'infection urinaire sont très élevés.

Par contre, à Loudima Gare, où la densité des Bilharziens est

©Soc.pathol.
exo

très grande il semble que la Bilharziose soit encore très bien tolérée : 50 0/0 des biharziens n'ont jamais présenté d'hématurie macroscopique, 10 0/0 seulement en présentait lors de l'examen. On peut penser qu'il s'agit là d'un foyer d'apparition récente ou encore d'une zone où l'infestation est facile mais non massive. Cela tiendrait peut-être au fait que les conditions écologiques ne seraient pas entièrement favorables aux mollusques.

b) *Autres parasites.*

1. *Parasites intestinaux.*

Nous avons groupé les résultats de nos examens dans le tableau II. N'ayant pu examiner qu'un petit nombre d'individus dans les différentes classes d'âge, nous n'avons pas pu faire l'étude de la variation du pourcentage d'infestation par les parasites intestinaux en fonction de l'âge.

TABLEAU II. — *Résultats des examens de selles après concentration.*

Localités	Nombre d'examens	Ascaris	Trico-cephales	Anguil-lule	Ankylo-stomes	*E. dysen-teriae*	Œufs *Haema-tobium*	*Mansoni*	Autres parasites
Dolisie	223 (23)	149 (100)	192 (41)	20 (2)	114 (7)	8 (0)	22 (3)	0 (0)	103
Kayes	208 (480)	122 (207)	196 (55)	3 (5)	32 (2)	30 (0)	58 (5)	0 (0)	170

Selles dépourvues de parasites : Dolisie : 9
Kayes : 6
Entre parenthèses les chiffres obtenus à l'examen direct sommaire.

Malgré le soin apporté à la lecture des échantillons nous n'avons trouvé qu'un pourcentage faible d'infestation par *E. dysenteriae* (14 0/0 à Kayes, 4 0/0 à Dolisie).

Examen de sang.

Des retards dans l'acheminement des lames à colorer expédiées à Paris par avion ont fait qu'un grand nombre de celles-ci n'ont pu être convenablement colorées. Il est donc impossible d'énoncer

©Soc.pathol.
exo

des chiffres statistiquement valables en ce qui concerne les plasmodiums et les filaires. Seule la formule a pu être établie dans un certian nombre de cas.

Les résultats outre leur caractère fractionnaire ne permettent de tirer aucune conclusion. L'éosinophilie est toujours importante (variant entre 9 0/0 et 40 0/0) de même que la distribution selon les âges ne montre pas de différence notable entre les pourcentages couramment rencontrés chez les enfants et ceux trouvés ches les adultes.

Étude malacologique.

En ce qui concerne les hôtes intermédiaires, si nos ambitions de départ étaient très grandes, les conditions matérielles de l'enquête ne nous ont pas permis de les réaliser entièrement. Nous n'avons pu relever qu'un nombre restreint de gîtes où les populations semblaient s'infester, l'étude malacologique et écologique de ceux-ci est à peine ébauchée. Nous comptons réaliser ce travail à partir de l'année prochaine en entreprenant une étude épidémiologique systématique.

Quoi qu'il en soit nous avons pu reconnaître un certain nombre de gîtes dans lesquels nous avons recueilli des hôtes intermédiaires potentiels de Schistosomes. La densité de ceux-ci était beaucoup plus importante à Kayes et Jacob qu'à Dolisie. Ce travail nous a permis de proposer quelques mesures prophylactiques dont certaines sont d'ores et déjà appliquées telle la construction d'un pont permettant d'éviter de franchir à gué la rivière Livouba à Kayes.

Il semble en effet possible, compte tenu de la configuration du terrain et des possibilités d'adduction d'eau épurée, de dresser une véritable barrière prophylactique entre l'homme et l'eau des gîtes en créant des fontaines, des lavoirs et des bassins où puissent s'ébattre les enfants.

Nous nous proposons en 1966 de mener une campagne de 4 mois sur le terrain et dès 1967 d'implanter dans cette région, ainsi que le Gouvernement Congolais nous l'a demandé, une mission permanente qui seule nous permettra de poursuivre notre étude sans discontinuer sur plusieurs cycles de saisons.

Le programme envisagé est le suivant :

1° Établissement d'une carte complète de la bilharziose en République du Congo portant non seulement sur la répartition de cette maladie mais également sur l'importance des différents foyers.

2° Étude du retentissement clinique de la bilharziose dans certains de ces foyers au moyen d'examens biologiques et radiologiques approfondis.

©Soc.pathol.
exo

3° Recensement des principaux gîtes de mollusques et étude dans ces gîtes des conditions écologiques d'infestation des hôtes intermédiaires et de transmission à l'homme de la bilharziose, afin de rechercher les zones d'extension possibles de cette maladie dans ce pays.

4° Étude de l'endémicité de la bilharziose à *Schistosoma mansoni*.

5° Recherche de la bilharziose à *Schistosoma intercalatum* à la frontière du Gabon.

Résumé

Cette enquête préliminaire a permis de mettre en évidence l'importance du développement de la bilharziose vésicale durant ces dernières années tout en montrant que la bilharziose intestinale ne semblait pas être endémique au Congo.

En ce qui concerne les chiffres d'infestations intestinales par les différents helminthes et protozoaires une étude systématique a permis de confirmer les chiffres déjà publiés.

Il n'a pas été possible de tirer de conclusion des examens de sang, ceux-ci sont à reprendre dans des conditions meilleures d'organisation des infrastructures de la mission.

Institut de parasitologie
de la Faculté de Médecine de Paris.
Directeur : Lucien Charles Brumpt.

Bibliographie

Fergus (S.) et McGullough. — Observations on bilharziosis and the potential snail hosts in the republic of the Congo (Brazzaville). *Bull. org. mond. Santé*, 1964, **30**, 375-388.

L. Lamy. — La Bilharziose dans la région de Brazzaville. *Bull. Soc. de Path. exot.*, 1953, **46**, 700-702.

©Soc.pathol.
exo

DESCRIPTION D'UNE MÉTHODE POLYVALENTE D'ENRICHISSEMENT PARASITAIRE DES SELLES CONVENANT SPÉCIALEMENT AU DIAGNOSTIC DES HELMINTHIASES TROPICALES.

APPLICATION A UNE SÉRIE D'ANTILLAIS ET DE LAOTIENS DE PARIS

Par Ch. JUNOD (*)

La méthode d'enrichissement des selles que nous préconisons ne comporte aucune innovation véritable, elle se contente d'adapter pour une utilisation synergique, les principes de plusieurs procédés classiques, à partir des constatations suivantes :

— les méthodes physico-chimiques de concentration parasitaire (type Telemann ou Carles-Barthélémy) ont l'inconvénient d'éliminer de nombreux éléments parasitaires si on les pousse trop loin, de ne pas éliminer suffisamment les débris alimentaires si on ne les pousse pas assez.

— les méthodes de flottaison appliquées à une selle non débarrassée au préalable de la majeure partie des débris alimentaires ont l'inconvénient d'entraîner une trop grande quantité de ces résidus gênants à la surface de la solution, si celle-ci a une densité assez élevée ;

— la combinaison de ces deux types de méthodes, proposée par E. Roman en 1957 dans sa modification au procédé Telemann (5), permet au mieux l'élimination des résidus alimentaires, surtout cellulosiques,

— le dépistage des infestations parasitaires frustes est grandement facilité, si l'on peut opérer sur une masse de matières fécales assez importante, de l'ordre de 15 g. par exemple. Cela rend d'autant plus indispensable l'élimination des débris fécaux pour que la lecture microscopique soit sûre et peu fatigante ;

— enfin, le diagnostic complet des polyparasitoses est rendu plus sûr si l'on sépare les éléments parasitaires légers ($D < 1{,}18$) des éléments lourds à l'aide de flottaisons successives dans des solutions de densité différente.

Découlant de ces considérations, notre méthode consiste à effectuer successivement, sur le même prélèvement fécal, une concentration

(*) Séance du 12 janvier 1966.

©Soc.pathol.
exo

physico-chimique, puis deux flottaisons dans des solutions de densité croissante. Chaque flottaison est suivie d'une précipitation des éléments restés en suspension dans la totalité du liquide surnageant, après dilution de ce dernier. Cette manière de procéder, conseillée par E. ROMAN, s'avère plus efficace que celle consistant à prélever quelques gouttes à la surface du liquide dense.

TECHNIQUE

Premier temps d'élimination physico-chimique des débris fécaux ; nous avons le plus souvent utilisé la méthode de CARLES-BARTHÉLÉMY, mais depuis peu, à la suite des travaux de J. BAILENGER sur le rôle du pH dans la concentration parasitaire, nous employons la méthode de cet auteur utilisant une solution tampon acéto-acétique de pH 5 (1 et 2). La concentration par l'éther d'une suspension fécale dans le réactif M. I. F. (4) donne aussi d'excellents résultats. Quel que soit le procédé choisi, il importe de ne pas trop pousser cette concentration, c'est-à-dire n'employer que peu d'éther et agiter sans excès, afin d'éviter la disparition d'un trop grand nombre d'œufs ou kystes.

Deuxième temps : le culot concentré issu du premier temps est repris dans 2 à 4 ml de solution saturée de sulfate de zinc, et l'on centrifuge 30 secondes à la plus faible vitesse. Le liquide surnageant recueilli en totalité est dilué aussitôt avec 3 fois son volume d'eau, puis recentrifugé dans un tube conique. Le culot obtenu permet de faire 1 ou 2 préparations microscopiques 20 × 20, rarement plus.

Troisième temps : tout le reliquat du culot initial après traitement au sulfate de zinc est soumis à une deuxième flottaison dans une solution d'iodomercurate de potassium de densité 1,6, suivie, comme ci-dessus, d'une dilution-précipitation immédiate. On obtient ainsi un ultime culot, fournissant de 1 à 3 préparations microscopiques. La solution d'iodomercurate est facilement préparée à partir de la liqueur de Thoulet (Prolabo) de densité 3,17.

RÉSULTATS

Les culots à examiner, après les deux flottaisons-précipitations, sont débarrassés de la majeure partie des débris fécaux, et les éléments parasitaires y sont concentrés au maximum, compte tenu de la richesse de la selle étudiée. Dans le premier culot, se trouvent la plupart des éléments légers : kystes de protozoaires intacts ou peu déformés, œufs ou larves d'oxyures, œufs de trichocéphales, d'ankylostomes, larves d'anguillules, une partie des œufs d'ascaris. Dans

©Soc.pathol.
exo

le deuxième culot, prédominent les œufs lourds (tænias, bilharzies, douves, partie des œufs d'ascaris). Les œufs sont toujours aisément reconnaissables, car peu altérés, leur temps de séjour dans les liquides denses étant très court, si l'on respecte la précaution de diluer ces derniers sans retard et de centrifuger à faible vitesse pendant 30 secondes seulement.

Le tableau suivant donne une idée du rendement comparé des diverses préparations, pour plusieurs helminthes observés chez 8 sujets. Il s'agit de préparations sous lamelle 20 × 20, où les œufs et larves ont été soit comptés, soit évalués au mieux.

Exemples	Espèces parasitaires	Nombre d'œufs ou larves			
		Examen direct	Carles-Barthélémy	Flottaison-précipitation SO_4Zn	Flottaison-précipitation Iodomercurate
N° 1	Anguillules	12	296	1.500	224
	Ankylostomes	9	450	3.400	172
	S. mansoni	2	181	242	1.600
N° 2	Anguillules	0	0	3	1
	Ankylostomes	0	0	11	1
	S. mansoni	0	0	0	3
N° 3	Anguillules	1	41	322	13
	Trichostrongylus	0	0	2	0
	Clonorchis sinensis	2	45	105	600
	Echynostoma iloc.	0	0	4	18
	Ascaris	0	2	45	60
	Trichocéphales	0	10	231	11
	Oxyures	0	0	4	0
N° 4	Anguillules	2	35	118	19
	Ankylostomes	7	150	620	45
	S. mansoni	0	0	0	2
	Fasciola hepatica	0	0	0	3
	Trichocéphales	0	5	47	4
N° 5	*Toenia saginata*	0	0	0	28
	Dicrocoelium dend	0	0	2	15 S
N° 6	Bothriocéphale	0	4	67	164
N° 7	*S. haematobium*	0	0	0	4
	S. mansoni	0	0	1	13
N° 8	*Fasciola hepatica*	0	0	1	9

©Soc.pathol.
exo

Commentaires

Il est inutile d'allonger la liste des exemples pour montrer que la méthode des enrichissements combinés convient à toutes les espèces d'helminthes, ainsi que nous l'avons vérifié sur plusieurs milliers d'analyses. L'utilisateur observera sans peine qu'elle est aussi d'un excellent rendement pour la concentration des kystes. Le premier intérêt de cette technique est donc de couvrir au mieux tout le domaine de la parasitologie digestive. Sa deuxième justification réside dans le dépistage des infestations frustes, qu'il s'agisse d'une seule espèce manifestée par un très petit nombre d'œufs, ou d'une espèce minoritaire noyée au milieu d'un grand nombre d'œufs ou larves d'autres espèces. Dans ce dernier cas, la concentration densitométrique différentielle s'avère très efficace. Notons que la méthode décrite est susceptible de nombreuses variantes, au gré de l'expérimentateur, en particulier quant à la nature et la densité des solutions de flottaison.

Cette méthode nécessite évidemment des manipulations plus longues que les méthodes simples, mais ses avantages compensent largement cet inconvénient : la clarté des préparations apporte un confort inhabituel au travail du microscopiste, et leur rendement abrège singulièrement la durée des lectures. La sécurité du procédé, enfin, dispense le plus souvent de recourir aux techniques spécialisées, ainsi que nous allons le voir.

Pour la recherche des larves d'*anguillules* la méthode de Baermann est incontestablement la plus productive de toutes les techniques spécialisées ainsi que L. C. Brumpt l'a rappelé récemment encore (3). La condition de sa réussite étant que les larves aient gardé toute leur mobilité, elle ne peut s'appliquer qu'aux selles fraîches, alors que la méthode des enrichissements n'est pas impérative sur ce point, et convient aussi bien aux selles fixées par le formol ou le réactif M. I. F. Dans quelques cas de constipation à selles dures et desséchées, il nous est arrivé de trouver des larves d'anguillules aux enrichissements, la méthode Baermann restant négative. Nous n'avons pas utilisé cette méthode systématiquement, mais jusqu'à présent, dans tous les cas où elle a été positive, les larves ont été également détectées par les enrichissements, en moins grand nombre relatif toutefois.

Pour le diagnostic de *Schistosoma mansoni* nous n'avons pas une grande expérience de l'épreuve d'éclosion des œufs. Lorsque cette épreuve est positive, les œufs sont facilement trouvés aux enrichissements ; par contre, avec des selles très pauvres en œufs, l'épreuve, entre nos mains, est souvent restée négative.

©Soc.pathol.
exo

Pour le dépistage des *ankylostomes*, la découverte des œufs par les enrichissements combinés est si aisée, que la coproculture paraît inutile, sinon pour préciser le diagnostic.

La recherche des œufs de *douves* enfin, se fait dans les meilleures conditions possibles par la méthode décrite :

— dans les deux derniers cas de distomatose à *Fasciola hepatica* observés (exemples n°s 4 et 8 du tableau précédent), la méthode de Janecksо et Urbanyi était négative ;

— les œufs de *Dicrocoelium dendriticum* sont trouvés avec une grande fréquence, mais dans tous nos cas jusqu'à présent, il s'agissait d'œufs en transit ;

— les œufs de *Clonorchis sinensis* sont très facilement mis en évidence ;

— signalons enfin que nous avons pu trouver récemment des œufs peu nombreux d'une douve rarement observée à Paris, *Echynostoma ilocanum* (*) parmi les œufs ou larves de 6 autres helminthes (exemple n° 3 du tableau).

Afin d'illustrer ces considérations, nous donnons ci-après les résultats obtenus sur deux séries de malades, originaires, les uns des Antilles françaises, les autres du Laos, en insistant sur le diagnostic des helminthiases tropicales.

Étude coprologique d'une série d'antillais

La technique coprologique décrite a été appliquée à 70 Antillais, la plupart fixés en France depuis 1 à 10 ans, qui nous étaient adressés en raison de troubles digestifs, avec parfois une éosinophilie sanguine inexpliquée. Quelques-uns d'entre eux avaient été précédemment traités avec succès contre des parasites non retrouvés à notre analyse et dont certains nous sont connus par les souvenirs précis des intéressés ou par un document en leur possession :

Anguillules : 3 cas ; ankylostomes : 2 cas ; *Schistosoma mansoni* : 4 cas ; Ascaris : 2 cas ; *Entamoeba histolytica* : 4 cas ; Lamblias : 2 cas.

Pour 8 des 70 patients sous revue, notre examen coprologique a été négatif. Le tableau suivant dénombre les parasites trouvés chez les 62 autres, avec indication de certains pourcentages par rapport à l'ensemble de la série.

(*) Ce diagnostic a été confirmé par la détermination — effectuée par Mlle Ho Thi Sang, que nous remercions ici — de deux douves adultes obtenues dans les selles, après administration de fougère mâle.

©Soc.pathol.
exo

Helminthes	Nombre de cas	o/o	Protozoaires	Nombre de cas	o/o
Anguillules	33	47	*Entamoeba histolytica*	3	4,3
Ankylostomes	22	31	*Entamaeba coli*	6	
Schistosoma mansoni	26	37	*Dientamoeba frag.*	11	
Fasciola hepatica	1		*Endolimax nana*	5	
Clonorchis sinensis (*)	1		*Chilomastix*	1	
Ascaris	1		*Lamblias*	7	
Trichocéphales	17	24			
Oxyures	3				
Taenia saginata	1				
Anguillules	10	45,5	*Entamoeba histolytica*	2	9
Ankylostomes	2	9	*Entamoeba coli*	3	
Trichostrongylus ou *Ternidens demin.*	3	13,7	*Dientamoeba frag.*	2	
Clonorchis sinensis	17	77	*Endolimax nana*	2	
Echynostoma ilocanum	1		*Iodamoeba*	1	
Ascaris	2	9	*Lamblias*	4	18
Trichocéphales	8	36			
Oxyures	2				

(*) Chez un sujet ayant fait la campagne d'Indochine en 1952.

Les chiffres précédents donnent pour notre série de malades des taux d'infestation très élevés, encore faut-il rappeler que certains parasites déjà traités n'ont pas été retrouvés. Ces résultats, dans leur quasi-totalité, ont été acquis par une seule analyse, et il est probable que quelques helminthes ont échappé à nos investigations, surtout lorsque l'examen portait sur une selle trop liquide après purgation, condition défavorable à la découverte des œufs bilharziens.

En ne retenant que les helminthes les plus importants des Antilles : *Anguillules*, *Ankylostomes* et *Schistosoma mansoni*, 51 des 70 sujets, soit 73 o/o sont concernés. Dans un tiers des cas il s'agissait d'infestations très discrètes, traduites parfois sur nos préparations par 2 ou 3 larves d'anguillules, 1 ou 2 œufs de *Schistosoma* seulement. Dans ces cas-là, les méthodes ordinaires d'analyse ne permettaient certainement pas le diagnostic. D'ailleurs 30 de ces 51 sujets avaient été l'objet d'examens parasitologiques antérieurs, dont le résultat fut le plus souvent négatif ou incomplet.

Il n'est pas sans intérêt de considérer comment se répartissent les trois espèces de vers chez nos 51 sujets :

Anguillules seules : 16 cas sur 33 d'anguillulose (48 o/o).
Ankylostomes seuls : 3 cas sur 22 d'ankylostomose (13,6 o/o).
Schistosoma mansoni seuls : 10 cas sur 26 de bilharziose (38,5 o/o).

Anguillules + Ankylostomes	6 cas	ensemble,
Anguillules + *S. mansoni*	3 »	22 cas sur un
Ankylostome + *S. mansoni*	5 »	total de 51
Anguillules + Ankylostomes + *S. mansoni*	8 »	soit 44 o/o.

©Soc.pathol.
exo

On remarque ainsi que les anguillules s'observent seules dans près de la moitié des cas, alors que les ankylostomes et les *Schistosoma mansoni* sont plus rarement isolés, enfin que dans 44 0/0 des cas, les trois espèces sont associées deux à deux ou les trois ensemble. D'où la conclusion pratique qu'en présence d'œufs ou de larves de l'un des trois helminthes, il convient de rechercher assidûment les œufs ou larves des deux autres.

Examen coprologique d'une série de Laotiens

La même technique d'analyse a été appliquée à 22 Laotiens (19 adultes, 3 enfants de 6 à 8 ans) de passage ou résidant à Paris, qui nous étaient adressés soit à cause de troubles digestifs, soit pour, un tænia rebelle à traiter par tubage duodénal. Le tableau suivant donne la liste des parasites intestinaux autres que le tænia, détectés chez ces sujets.

Conclusions

La méthode de concentration parasitaire présentée dans ce travail, basée sur la combinaison de plusieurs procédés simples d'enrichissement des selles, paraît nettement plus efficace que chacun de ces procédés utilisé séparément. Convenant aux œufs ou larves de toutes les espèces, sans pour autant désavantager les kystes de protozoaires, elle est parfaitement applicable en technique de routine, malgré sa complexité apparente.

Les parasitoses tropicales sont un terrain de choix pour l'application de la méthode, car les enrichissements densitométriques différentiels facilitent le diagnostic des polyparasitoses et rendent généralement inutile le recours aux techniques spécialisées. En outre, le dépistage facile des infestations frustes permettra souvent de rapporter à leur véritable cause, soit des troubles digestifs, soit une éosinophilie sanguine persistante.

L'étude coprologique de deux séries de malades vient illustrer ces conclusions : chez 70 antillais de Paris affectés de troubles digestifs, sont détectés 73 0/0 de porteurs, soit d'anguillules, soit d'ankylostomes, soit de *Schistosoma mansoni*, soit de deux ou trois de ces helminthes à la fois. Chez 22 Laotiens sont dépistés, entre bien d'autres parasites, 77 0/0 de porteurs de *Clonorchis sinensis*, 45 0/0 de porteurs d'anguillules, 23 0/0 de porteurs d'ankylostomes ou *Trichostrongylus*.

Ces résultats sont à verser au dossier de la pathologie d'importation, dont ils soulignent l'importance dans le seul domaine des parasitoses digestives.

©Soc.pathol.
exo

Summary

A polyvalent method for stools parasitary enrichment particularly convenient for the diagnostic of tropical helminthiases.

70 people from West Indies and 22 individuals from Laos living in Paris have been examined for the presence of intestinal helminths, by means of a concentration method associating Carles-Barthelemy's technique and the floating zinc sulfate and potassium iodomercurate method. The results were as follows: In people from West Indies 32 cases (47 0/0) of infestation with anguillulae, 22 cases (31 0/0) of infestation with ankylostoma, 26 cases (37 0/0) of infestation with schistosoma *(S. mansoni)*, 3 cases (4,3 0/0) of infestation with dysenteria amoebae. In people from Laos: 10 cases (45.5 0/0) of infestation with anguillulae, 2 cases (9 0/0) with ankylostomas, 17 cases (77 0/0) with *Clonorchis sinensis*, 2 cases (9 0/0) with dysenteria amoebae, 4 cases (18 0/0) with lamblias. Such findings demonstrate the risk of infestation due to the presence in France of exotic infections: anguillulosis, ankylostomosis and amoebiasis may spread without any intermediary host.

Bibliographie

1. Bailenger (J.). — Mécanisme et facteurs de concentration parasitaire dans les méthodes diphasiques en coprologie. *Ann. Biol. clin.*, 1963, **21**, 10-12, 805-816.
2. Bailenger (J.). — Coprologie parasitaire et fonctionnelle. Un vol., Bordeaux, Drouillard, Imp., 1965, 81.
3. Brumpt (L. C.). — Le biologiste devant la pathologie d'importation. *Ann. Biol. clin.*, 1965, **23**, 7-9, 841-853.
4. Lamy (L.). — Diagnostic des parasitoses à Protozoaires et Helminthes au laboratoire. Un vol., Saint-Mandé (Seine), Éditions de la Tourelle, 1964, 29-30.
5. Roman (E.). — Modification du procédé de Telemann pour la concentration des éléments parasitaires dans les selles riches en débris cellulosiques. *Bull. Assoc. Dipl. Microb. Fac.*, Nancy, 1957, **68**, 15-19.

©Soc.pathol.
exo

CYCLE ÉVOLUTIF DE *SEURATUM NGUYENVANAII*, LE-VAN-HOA, 1964, PARASITE DE LA MUSARAIGNE, *SUNCUS MURINUS* (L.) AU VIET-NAM

(Note Préliminaire)

Par LE-VAN-HOA (*)

Après plusieurs séries d'infestations expérimentales, le cycle de *Seuratum nguyenvanaii* Le-van-Hoa, 1964, dont la blatte était supposée en 1963 constituer l'hôte intermédiaire, peut être représenté sommairement comme suit :

Infestation de l'hôte intermédiaire

Les œufs embryonnés, provenant de la dissection des femelles de *Seuratum*, sont mélangés au pain pour infester les blattes (*Periplaneta americana* L., *Blatta orientalis* L.). L'embryon à l'intérieur de l'œuf, possède déjà un fin œsophage et un intestin assez mince. Il atteint donc vraisemblablement le début du premier stade larvaire.

Larve du premier stade, 24e heure (fig. 1, A). — Elle est déjà libre dans l'intestin moyen et douée de mouvements lents. Elle possède un œsophage grêle à renflement médian et une queue trapue et arrondie.

La larve du premier stade continue à grandir régulièrement les jours suivants et sa structure se modifie progressivement. La queue s'allonge et s'effile. L'œsophage, devenu court et plus épais, prend la forme observée chez l'adulte.

Vers le 6e jour, 144e heure, cette larve traverse la paroi intestinale de la blatte, pour s'enkyster rapidement dans la cavité générale. C'est à l'intérieur du kyste que s'effectue lentement la première mue et l'exuvie du premier stade larvaire y est conservée.

Larve du 2e stade, 7e jour (fig. 1, C et H). — Elle a une capsule buccale rudimentaire, des papilles céphaliques submédianes à son extrémité antérieure, et une queue tronquée. L'évolution du premier stade larvaire est rapide.

(*) Séance du 12 janvier 1966.

©Soc. pathol. exo

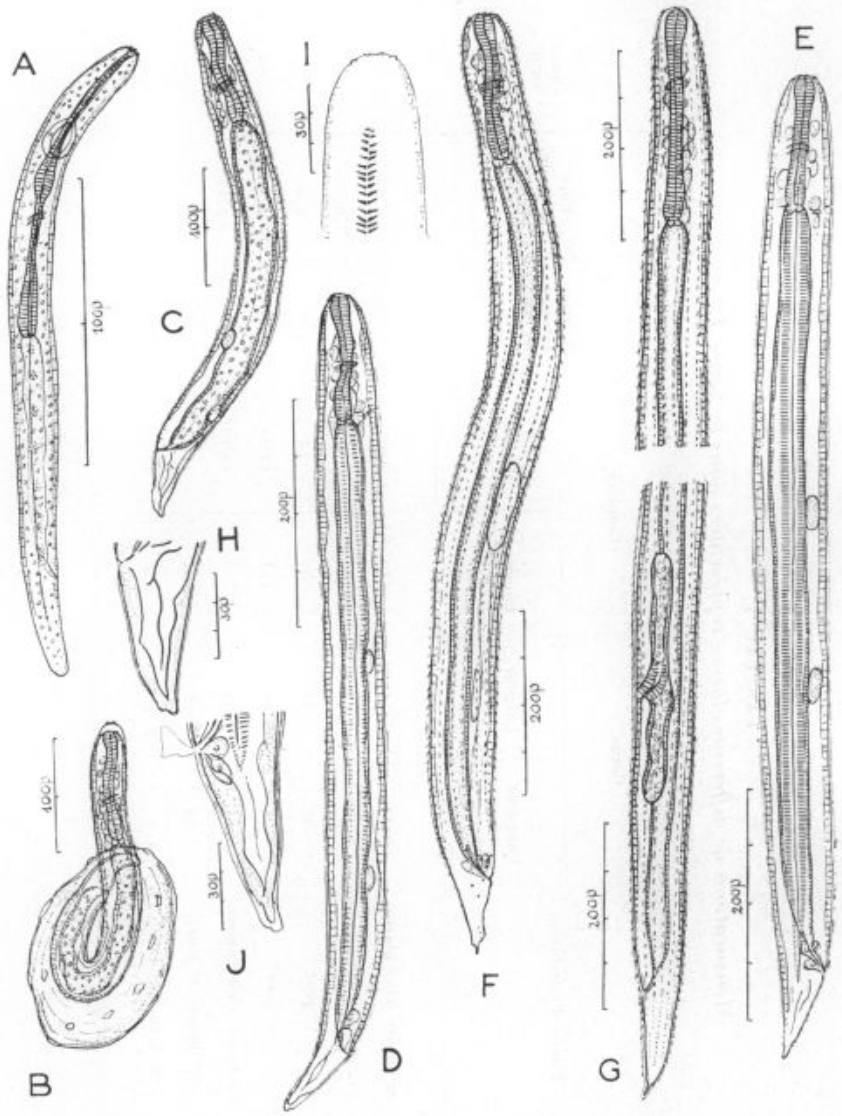


Fig. 1.

A. — Larve 1er stade, 24e heure, dans l'intestin de la blatte ; vue latérale ; B. — Larve 1er stade, en train de muer ; la moitié antérieure du corps est sortie du kyste, sous pression de la lamelle ; C. — Larve 2e stade, 7e jour, isolée d'un kyste ; vue latérale ; D. — Larve 37e stade, 9e jour, isolée d'un kyste, vue latérale ; E. — Larve 37e stade, 24e heure, dans l'intestin de *Suncus murinus*, vue latérale ; F. — Larve 4e stade, mâle, 48e heure, vue latérale ; G. — Larve 4e stade, femelle, 72e heure, vue latérale ; H. — Larve 2e stade, détail de l'extrémité caudale, vue latérale ; I. — Larve 3e stade, détail de la cuticule et de la ligne latérale ; J. — Larve 3e stade, détail de la queue, vue latérale.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Mensurations de différentes larves représentées dans la figure 1.

Stade larvaire	Temps d'infestation	Corps		Œsophage		Anneau nerveux en mm	Pore excréteur en mm	Queue en µ
		Longueur en mm	Largeur en µ	Longueur en µ	Largeur en µ			
L_1 (fig. A)	24e heure (chez blatte)	0,23	15	110	5 à 7	0,07	0,08	36
L_1 (fig. B)	144e heure (6e jour)	0,38	32	100	10	0,07	0,09	58
L_2 dékystée (fig. C)	7e jour	0,47	40	100	12	0,06	0,09	55
L_3 dékystée (fig. D)	9e jour	0,75	50	115	11-15	0,06	0,1	78
L_3 (fig. E)	24e heure (chez *Suncus*)	0,85	65	118	12-12	0,06	0,12	78
L_4 mâle (fig. F)	54e heure (2e jour)	1,03	70	165	15-19	0,07	?	70
L_4 femelle (fig. G)	72e heure (3e jour)	1,5	70	230	15-19	0,07	?	105

©Soc.pathol.
exo

Larve du 3e stade, 9e jour (fig. 1, D, I et J). — Elle se distingue par la ligne latérale, ornée de stries transversales, larges de 5 µ et par la queue terminée par un mucron. Elle garde en général la peau de mue du 2e stade.

Infestation de l'hôte définitif

Les kystes prélevés chez les blattes, sont introduits par voie buccale chez la musaraigne (*Suncus murinus* (L.)).

Larve du 3e stade, 24e heure d'infestation (fig. 1, E). — Elle est caractérisée par la ligne latérale, aux stries plus accentuées. Elle pénètre dans la muqueuse intestinale pour évoluer en 4e stade.

Larves du 4e stade, 2e et 3e jour (48e heure) (fig. 1, F et B). — Elles se caractérisent par des files longitudinales d'épines cuticulaires et par la différenciation en mâle et en femelle. Leur développement se poursuit dans l'épaisseur de la paroi intestinale pour devenir adulte. Il n'existe pas de migration pulmonaire.

Commentaires

C'est un cycle tout à fait remarquable d'une part en raison de la rapidité de l'évolution du 2e stade larvaire et d'autre part surtout du fait de la biologie du premier stade, ce sont des phénomènes tout à fait originaux, que cette localisation intestinale de courte durée et cet enkystement si précoce, dès la fin du premier stade, dans la cavité générale de l'hôte intermédiaire. La séclusion du milieu intestinal est donc très faible et nous avons là un passage parfait entre la biologie à l'intérieur de l'œuf (caractéristique des Ascarides) et la biologie chez un hôte intermédiaire (caractéristique des Spirurides). Il y a donc des différences fondamentales avec les cycles des Physaloptères (Spirurides) et les faits biologiques du cycle *Seuratum*, ainsi mis en évidence, justifient bien la place qu'occupent actuellement les *Seuratidae* en systématique.

Summary

The larvae of *Seuratum nguyenvanaii*, Le-van-Hoa 1964, parasites of the house shrew, *Suncus murinus* (L.) undergo experimentally their cyclic evolution in the cockroaches *Periplaneta americana* L. and *Blatta orientalis* L. The first instar, emerging from a fertilized egg, develops in the midgut of the roach and pierces through its

©Soc.pathol.
exo

wall on the 6th day to encyst in the body cavity. It is inside of the cyst that it moults into the second instar about the 7th day and into the third around the 8th or 9th day.

The third instar larvae within the cysts were then fed to the house shrew *Suncus murinus* (L.), and in about 2 days (48 hours) the larva develops into the 4th instar in the intestine of the shrew. It continues to develop within the thick wall of the shrew intestine until it becomes an adult.

Institut Pasteur du Viet-nam
Laboratoire de microbiologie animale
de l'Institut Pasteur de Saigon.
Directeur général : NGUYEN-VAN-AI

BIBLIOGRAPHIE

1. CHABAUD (A. G.), CAMPANA ROUGET (Y.) et BRYGOO (E. R.). — Les nématodes *Seuratoidea*. *Ann. de Parasitol. hum. et comp.*, 1963, **35**, n° 3, 316-346.
2. LE-VAN-HOA. — Étude d'une nouvelle espèce de *Seuratidae*, *Seuratum nguyenvanaii* n. sp. dans l'intestin de la musaraigne *(Suncus murinus)* au Viet-nam. *Bull. Soc. Patho. Exot.*, 1964, **57**, n° 1, 130-150.

DESCRIPTION D'UN NOUVEAU TRICHOSTRONGYLIDE *NOCHTIA TANI* n. sp. CHEZ UN PRIMATE, *MACACUS CYNOMOLGUS* (L. 1758) DU VIET-NAM

Par LE-VAN-HOA (*)

Les nématodes étudiés, 10 mâles et 21 femelles adultes, ont été récoltés dans l'estomac d'un primate, *Macacus cynomolgus* (L. 1758) du Viet-nam, mort au Parc Zoologique de Saigon et autopsié au Laboratoire de Microbiologie Animale de l'Institut Pasteur de Saigon le 17-2-1965.

Ces parasites, plutôt rares, n'ont été observés qu'une fois sur 130 singes disséqués du 24-12-1962 au 23-8-1965 et le genre *Nochtia* Travassos et Vogelsang, 1929, auquel ils appartiennent, n'a connu jusqu'à ces jours que l'unique espèce *Nochtia nochti* Travassos et Vogelsang 1929, chez *Macacus rhesus* (AUDEBERT).

(*) Séance du 12 janvier 1966.

©Soc.pathol.
exo

Description

Nématodes bien allongés, longs de 8 à 9 mm. et larges de 0 mm. 15 chez la femelle, de 5 mm. 5 à 6 mm. 2 sur 0 mm. 1 à 0 mm. 15 chez le mâle. Corps muni de 2 lignes latérales, larges de 18 µ, hautes de 8 µ et de 17 à 18 files cuticulaires longitudinales. L'extrémité céphalique a 4 papilles médio-médianes et 2 amphides. Le cycle interne est atrophié. Bouche triangulaire. Cavité buccale peu chitinoïde. Œsophage court, étroit, s'élargissant progressivement dans son tiers postérieur. L'expansion

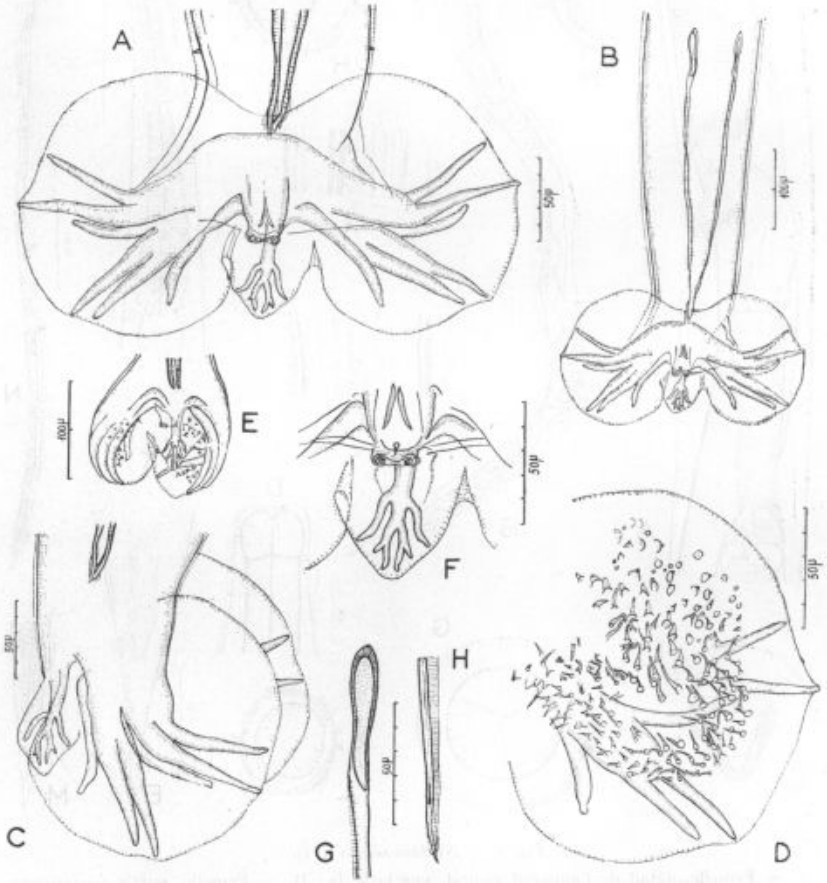


Fig. 1. — *Nochtia tani* n. sp.

A. — Mâle, bourse caudale, vue ventrale ; B. — Mâle, bourse caudale, vue ventrale ; C. — Mâle, bourse caudale, vue latérale ; D. — Mâle, bourse caudale, aile latérale face interne ; E. — Mâle, bourse caudale, vue dorsale ; F. — Mâle, bourse caudale, aile dorsale, face interne ; G. — Spicules, extrémité antérieure ; H. — Spicules, extrémité postérieure.

©Soc.pathol.
exo

cuticulaire de l'extrémité antérieure du corps s'étend sur une longueur de 0 mm. 09 chez les deux sexes.

Mâle. — Chez un mâle long de 6 mm. 2, large de 0 mm. 12, le corps a 2 lignes latérales cuticulaires larges de 18 μ et 17 files cuticulaires longitudinales espacées de 13 μ. La ligne latérale est à 25 μ de la file cuticulaire voisine. L'œsophage mesure 0 mm. 6 de long sur 0 mm. 02 et 0 mm. 06 de large. L'anneau nerveux, le pore excréteur et les diérides sont respec-

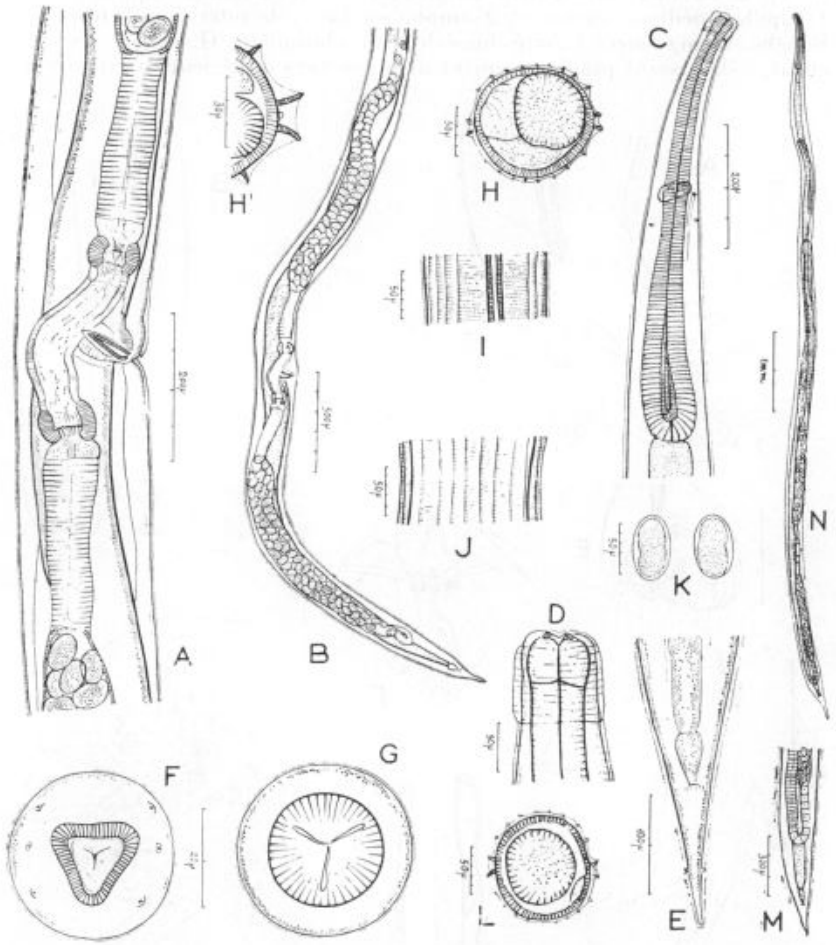


Fig. 2. — *Nochtia nochti* n. sp.

A. — Femelle, détail de l'appareil génital, vue latérale ; B. — Femelle, partie postérieure du corps, vue latérale ; C. — Femelle, extrémité antérieure, vue latérale ; D. — Femelle, extrémité céphalique, vue latérale ; E. — Femelle, queue, vue ventrale ; F. — Femelle, extrémité céphalique, vue apicale ; G. — Femelle, extrémité céphalique, vue apicale, coupe optique ; H et H'. — Femelle, partie moyenne du corps, coupe transversale ; I. — Femelle, vue latérale ; J. — Femelle, vue ventrale ; K. — Œufs ; L. — Mâle, partie moyenne, coupe transversale ; M. — Femelle, extrémité caudale, vue dorsale ; N. — Femelle entière, vue dorsale.

©Soc.pathol.
exo

tivement à 0 mm. 26, à 0 mm. 3 et à 0 mm. 33 de l'apex. Les 2 papilles prébursales sont présentes (fig. 1, A). La bourse caudale est trilobée, avec un lobe dorsal et deux lobes latéraux symétriques. Les côtes ont la même disposition que celles de *Nochtia nochti* Travassos et Vogelsang, 1929. Les côtes ventrales se dirigent en avant et se terminent presque au bord de l'aile. La côte antéro-latérale, courte et parallèle à la ventro-latérale (ou postéro-ventrale) se termine à 0 mm. 03 de la bordure alaire. La côte médio-latérale et la postéro-latérale sont divergentes de la précédente et se dirigent postérieurement. Les côtes externo-dorsales prennent naissance au niveau du cône génital, en avant de la côte dorsale (fig. 1, A). La côte dorsale donne sur son trajet une paire de branches latérales puis se termine par deux divisions dichotomiques successives (fig. 1, F). La face interne de la bourse est munie d'excroissances cuticulaires épiniformes longues de 8 à 10 μ (fig. 1, D). Le cône génital, long de 0 mm. 03 et large de 0 mm. 02, a deux papilles à son extrémité distale (fig. 1, F). Le telamon, long de 0 mm. 02 est peu chitinoïde (fig. 1, F). Les spicules sont allongés, filiformes, subégaux, longs de 0 mm. 38, larges de 7 μ et de 10 μ. Leur extrémité distale est pointue (fig. 1, G, H).

Femelle. — Chez une femelle longue de 9 mm, large de 0 mm. 14, le corps a deux lignes latérales larges de 17 μ et 17 files cuticulaires espacées de 15 μ (fig. 2, H). La ligne latérale se trouve à 0 mm. 03 de la file cuticulaire voisine. L'œsophage mesure 0 mm. 7 de long sur 0 mm. 04 et 0 mm. 07 de large. L'anneau nerveux, le pore excréteur et les diérides sont respectivement à 0 mm. 28, à 0 mm. 3 et à 0 mm. 35 de l'apex. La vulve est à 2 mm. de l'extrémité caudale (fig. 2, A et B). Le vagin, court, débouche dans un vaste pars-éjectrix (selon la nomenclature de Loos et de Chitwood = vestibule de Seurat = ovojecteur 1 de Ransom). Celle-ci, longue de 0 mm. 3 est différenciée en un réservoir médian, long de 0 mm. 24, large de 0 mm. 07. Chaque extrémité est en relation avec un sphincter (selon Chitwood = sphincter de Seurat = ovojecteur 2 de Ransom) long de 0 mm. 05, large de 75 μ, à paroi épaisse de 25 μ. L'infundibulum (selon Chitwood = sphincter de Seurat = ovojecteur 3 de Ransom) fait suite au sphincter et mesure 0 mm. 25 sur 0 mm. 07. Chaque infundibulum est continué par un utérus long de 1 mm. 1, large de 0 mm. 12 et rempli d'œufs. L'appareil génital est de type didelphe et amphidelphe. Les œufs ovoïdes, à coque mince, mesurent 0 mm. 06 sur 0 mm. 04 (fig. 2, K). Queue longue de 0 mm. 4, à extrémité lisse et mousse (fig. 2, E).

2e spécimen : long de 9 mm. 3. La vulve se trouve à 2 mm. 3 de l'extrémité postérieure. L'utérus postérieur, long de 1 mm. 2, est continué par l'oviducte qui s'incurve en avant à 0 mm. 5 de la pointe caudale. L'ovaire se dirige en avant et change de direction à 2 mm. 7 de l'extrémité antérieure.

L'utérus antérieur, long de 1 mm. 3 est continué par l'oviducte puis par l'ovaire qui se dirige en avant et s'incurve à 1 mm. 5 de l'extrémité antérieure (fig. 2, M. N).

Commentaire

Nous classons nos Trichostrongylides dans le genre *Nochtia* Travassos et Vogelsang, 1929 par leur extrémité céphalique non chitinoïde, par la queue lisse, par l'appareil génital de type amphidelphe chez la femelle, et par la présence du telamon chez le mâle.

©Soc.pathol.
exo

Ils se distinguent de *Nochtia nochti* Travassos et Vogelsang, 1929 l'unique espèce du genre, parasite dans l'estomac de *Macacus rhesus* (A) aux Indes (Hamburgo), par la taille du mâle qui paraît plus grande et les spicules plus courts (mâle de *Nochtia nochti* 4 mm. 2, spicules 0 mm. 39 ; nos spécimens 5 mm. 5, spicules 370 μ, 2e spécimen 6 mm. 2, spicules 0 mm. 38). Le principal élément différentiel réside à la terminaison de la côte dorsale. Chez *Nochtia nochti*, la côte dorsale donne deux branches latérales à chaque côté puis continue son trajet pour se terminer par une bifurcation « Rais dorsal com a extremidade distal bifida e apresentando no terço distal dois pares de ramos lateraes ». Chez nos parasites, la côte dorsale donne seulement une branche latérale à chaque côté puis continue son trajet pour se terminer par deux divisions dichotomiques (fig. 1, F).

Chez la femelle, il existe peu de caractère différentiel, à part l'œsophage de nos parasites, un peu plus long, atteignant 0 mm. 7. C'est surtout par la morphologie des côtes dorsales chez le mâle, que l'on distingue facilement les 2 espèces.

Nous proposons de désigner les parasites trouvés chez *Macacus cynomolgus* L. du Viet-nam, *Nochtia tani* n. sp. en l'honneur du Docteur Vu-Ngoc-Tan, directeur du parc zoo-botanique de Saigon, qui nous a envoyé le matériel nécessaire pour notre étude.

Résumé

Description d'une nouvelle espèce de *Nochtia* dans l'estomac des primates, *Macacus cynomolgus* (L. 1758) du Viet-nam. L'espèce diffère de *Nochtia nochti* Travassos et Vogelsang, 1929, parasite de *Macacus rhesus* (Audebert), l'unique espèce du genre, par la morphologie du mâle, et essentiellement par la structure de la côte dorsale de la bourse caudale.

Summary

A new species of *Nochtia* Travassos et Vagelsang, 1929, is found in the stomach of the primate, *Macacus cynomolgus* (L. 1.758) in Viet-nam. The new species, *Nochtia tani* n. sp. is distinguished from *Nochtia nochti* Travassos et Vogelsang, 1929, parasite of *Macacus rhesus* (Audebert), by the morphology of the dorsal cote of the male.

Institut Pasteur du Viet-nam
et Département de Microbiologie
de la Faculté de Médecine de Saigon
(*Directeur Général :* Professeur Nguyen-Van-Ai).

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Grassé (Pierre P.). — Traité de Zoologie. *Nemathelminthes*, 1965, iv, 3.
2. Skrjabin (K. I.), Shikhobalova (N. P.) et Schulz (R. S.). — Essentials of Nematodology. *Trichostrongylids of animals and man*, 1954, 3. Translated from Russian.
3. Travassos (L.). — Revisas da familia *Trichostrongylidae* Leiper, 1912. *Monogr. Inst. O. Cruz*, 1957, 1, 512.
4. Travassos (L.) et Vogelsang (H. G.). — Sobre um novo *Trichostrongylidae* parasito de *Macacus rhesus* (Audebert) *Sc. Med.*, 1929, 7, 509.

UNE SIMULIE NOUVELLE DU CAMEROUN OCCIDENTAL : *SIMULIUM RICKENBACHI* n. sp. *(DIPTERA, SIMULIIDAE)* ASSOCIÉE A DES LARVES D'ÉPHÉMÈRES *(AFRONURUS)*

Par M. GERMAIN, P. GRENIER et J. MOUCHET (*)

Des prospections effectuées dans un torrent de la région de Kumbo (Nord du Cameroun Occidental) nous ont déjà permis la description des stades préimaginaux et des imagos d'une simulie *(Simulium berneri kumboense)* associée à des larves d'éphémères, et à laquelle nous avons donné, dans l'état actuel de nos connaissances, le statut de sous-espèce (Grenier et al., 1965). L'objet de la présente note est de faire connaître une autre simulie nouvelle appartenant au même complexe, et dont la série type provient du même gîte que le matériel ayant servi à décrire *S. b. kumboense*. C'est en hommage très amical que nous la dédions à notre collègue A. Rickenbach.

Simulium rickenbachi n. sp.

Male

Le matériel examiné consistant en un imago extrait d'une nymphe par dissection, seuls pourront être donnés les caractères des pattes, de l'aile et des genitalia.

(*) Séance du 9 février 1966.

©Soc.pathol.
exo

Pattes (fig. 1 O à Q) : fémurs I, II, III de couleur brun clair avec le 1/4 distal très assombri, presque noir. Tibias I, II et III, très assombris sur les 1/4 distaux et proximaux. Tarse I sombre et du même type que chez *S. copleyi* Gibbins, *S. lumbwanus* de M. et *S. berneri kumboense* Grenier

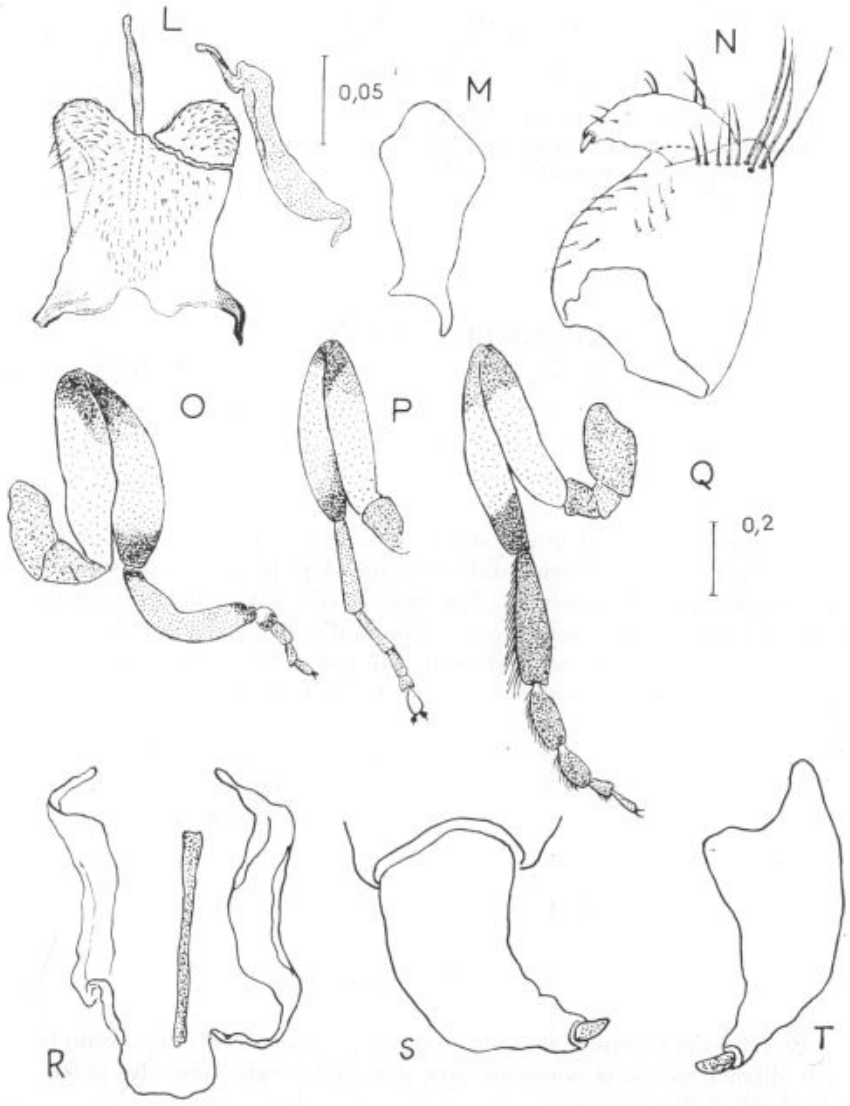


Fig. 1. — Mâle : L, génitalia : édéage ; M, plaque ventrale en vue latérale, avant toute compression ; N, coxite et style ; O, P et Q, pattes III, II et I ; R, paramères et processus médian ; S et T, style (deux orientations).

©Soc.pathol.
exo

et al. (*) : en effet le basitarse est élargi, sa longueur étant 4 fois celle de la plus grande largeur. Sa forme est légèrement ovalaire. Une crête dorsale de longs poils sombres, moins développée toutefois que chez *S. damnosum* ; de plus cette crête dorsale ne présente pas les longues soies apicales caractéristiques de cette dernière espèce.

Basitarse III assombri tout à fait à l'extrémité proximale et à l'extrémité distale : la teinte de la cuticule de cet article paraît brun clair, mais un revêtement abondant de soies lui donne un aspect sombre sur préparation microscopique. Calcipala et pedisulcus bien développés ; le deuxième article du tarse III est clair sur sa moitié basale.

Aile : *C* portant des spiniformes noirâtres sur toute sa longueur et plusieurs rangs de macrotriches. *Sc* : une rangée de macrotriches sur sa moitié basale. *R* : deux à trois rangs de macrotriches, pas de spiniformes. *R1* : un rang de macrotriches et de spiniformes sur presque toute la longueur. *Rs* non bifurqué et portant des macrotriches sur un seul rang. *Cu2* présentant une double courbure nette. Pas de cellule basale.

Genitalia (fig. 1 L à N et R à T). Style plus court que le coxite, effilé à l'apex comme chez les espèces du groupe *hirsutum* et très semblable à celui de *S. copleyi*. A l'extrémité du style une épine noire bien développée. Coxite large et massif, porteur de grandes soies près de son apex. La plaque ventrale de l'édéage a été endommagée au cours de la dissection et le dessin que nous en donnons offre partiellement le caractère d'une reconstitution. Cette plaque est un peu plus longue que large, modérément carénée lorsqu'on l'examine en vue latérale et avant toute compression, et présente une échancrure apicale peu profonde. Des soies recouvrent les deux lobes que cette dernière sépare. L'échancrure basale est bien marquée et semi-circulaire. Les processus basaux, sont implantés perpendiculairement au bord latéral de la plaque, comme chez *S. copleyi*, mais sont recourbés en crochets à leur extrémité et plus longs, plus étirés, que chez cette espèce. Le processus médian, long et étroit, est en forme de baguette étroite sur toute sa longueur. Les paramères paraissent plus longs et plus étroits que chez *S. copleyi* ; il n'existe pas de crochet paraméral mais un processus étroit, nettement plus allongé que chez *copleyi* et *copleyi marlieri*.

Nymphe (fig. 3 K et fig. 2)

Longueur : 2 mm. 7. Téguments d'un jaune très clair.

Filaments respiratoires : sur les nymphes examinées, beaucoup d'entre eux sont cassés distalement. On peut néanmoins noter les caractères suivants : filaments longs, fins et blancs, presque invisibles et très fragiles, au nombre de 10, rabattus vers la face ventrale, et de longueurs légèrement inégales, les plus longs mesurant 2 mm. 3 ; c'est-à-dire les 5/6 de la longueur du corps de la nymphe. Six troncs d'origine, quatre d'entre eux présentant une bifurcation dans le tiers basal de l'organe (soit 2-2-1-2-2).

(*) Dans son très récent travail R. W. Crosskey (1965, p. 120 et 121) place *S. berneri* F. dans le groupe à basitarse I non élargi « 6,75 fois aussi long que sa plus grande largeur ». Nous avons revu nos exemplaires ♂ et ♀ de *S. b. kumboense* : ils présentent un basitarse I dilaté, 4,5 fois aussi long que large chez la ♀ ; 5 fois chez le ♂. Ce nouveau caractère s'ajoutant à ceux des génitalia (un seul crochet paraméral chez *kumboense*, un petit crochet accessoire surmunéraire chez *berneri*) nous incite à penser qu'il s'agit de deux espèces.

©Soc.pathol.
exo

Étui alaire ne portant ni tubercule discoïde, ni trichome. *Abdomen* : la face dorsale porte, de part et d'autre de la ligne médiane et sur la marge postérieure des tergites : 4 crochets simples sur le segment II, 4 crochets simples sur les segments III et IV ; aucun crochet sur les segments V à IX. Sur la face ventrale, de part et d'autre de la ligne médiane : 2 crochets rapprochés, sur les sternites IV et V ; 2 crochets plus espacés, sur les sternites VI et VII ; rien sur les segments VIII et IX. Au total : 40 crochets, disposés comme sur la figure 2.

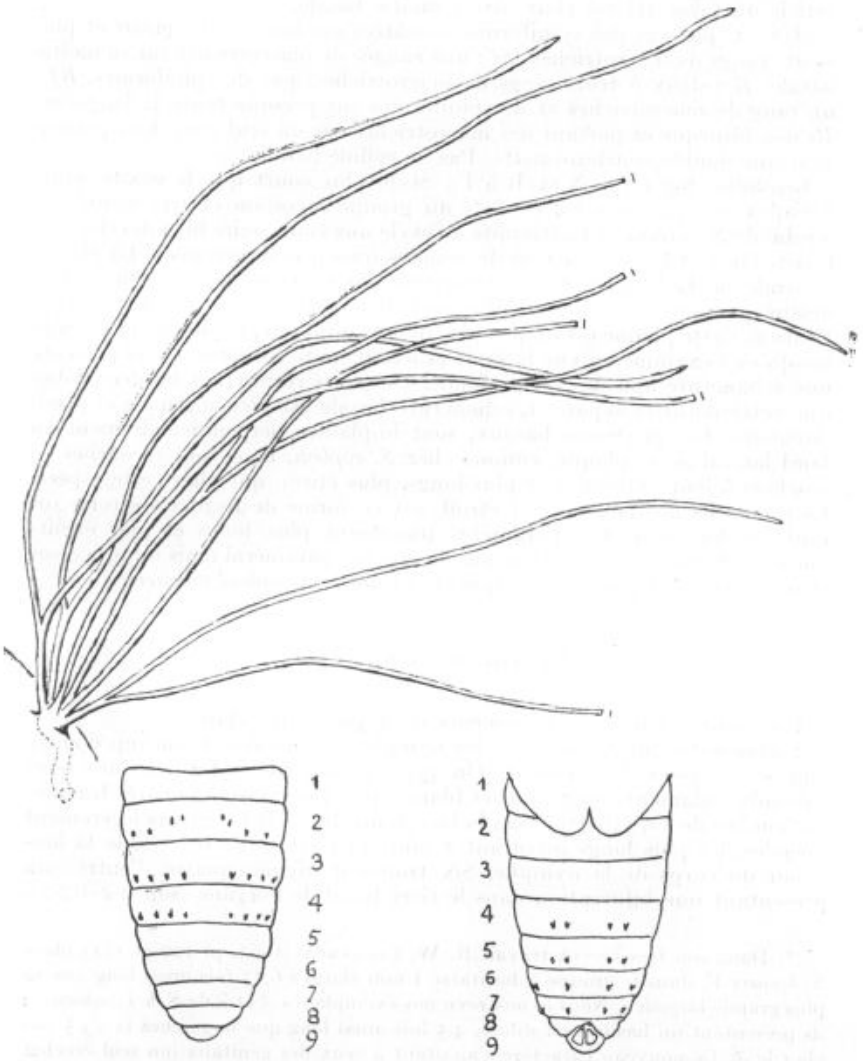


Fig. 2. — Filaments respiratoires nymphaux. Au-dessous la disposition des crochets abdominaux, sur la face dorsale *(à gauche)* et la face ventrale *(à droite)*.

©Soc.pathol.
exo

Cocon : court, ne recouvrant que le tiers postérieur du thorax ; ouverture semi-circulaire, sans renforcement du bord et sans processus dorsal ; d'un jaune très clair, et transparent bien que le tissage en soit serré.

Larve (fig. 3)

Longueur, au dernier stade : 5 mm. 5. Forme générale (fig. A) : partie postérieure de l'abdomen peu renflée. Pas de papilles ventrales à l'apex de l'abdomen. Coloration : thorax et abdomen blanchâtres ; capsule et appendices céphaliques jaunâtres, peu pigmentés avec certains renforcements sclérifiés (mandibules, prémandibules, bords de la capsule céphalique) réalisant un dessin très contrasté d'un brun presque noir.

Capsule céphalique (fig. F et G) : convexité d'un ovale très caractéristique, nettement rétréci vers l'avant quand on l'examine en vue dorsale, et dépourvu, en arrière, de la constriction brusque que l'on observe chez *S. berneri kumboense*. De profil la tête apparaît comme très convexe dorsalement et le renforcement noir post-occipital est disposé très obliquement par rapport à l'axe antéro-postérieur du corps, au lieu d'être presque perpendiculaire à celui-ci. Cuticule lisse et sans ornementation particulière. Taches oculaires très réduites. Pas de « sourcil ». Apotome céphalique (fronto-clypeus) d'égale largeur à ses deux extrémités, s'évasant progressivement dans sa partie moyenne, pour atteindre sa plus grande largeur un peu en arrière des taches oculaires. A cette hauteur, sur les larves au dernier stade, il porte, sur chacun de ses bords latéraux, une petite tache brune semi-circulaire, très estompée et à limites floues, faisant face à une tache symétrique sur le bord de la plaque épicraniale. Bord antérieur de la tête arrondi ; bord postérieur de l'apotome finement ombré de brun. Bord antérieur de la plaque épicraniale bien souligné d'une bande noire, présentant une expansion postérieure linéaire très marquée, de son ornementation, en face de l'implantation prémandibulaire. *Échancrure ventrale postérieure* de forme trapézoïdale arrondie, peu profonde, ne dépassant pas les renforcements. Sa hauteur étant à peu près égale au 1/5 de la distance séparant la base de l'hypostome du bord postérieur de la capsule. *Hypostome* (fig. 1) ; jaune dans sa partie centrale et brun sombre sur ses bords antérieurs latéraux et postérieurs. Bord antérieur porteur de 13 dents : une dent médiane petite et triangulaire, trois dents intermédiaires de même forme, la première et la deuxième divergeant assez nettement vers l'extérieur, les deuxième et troisième étant légèrement plus longues et trois dents latérales, larges et courtes, séparées par des incisures étroites, les deux plus internes subcarrées et finement dentelées sur leur bord libre, la plus externe moins haute présente un bord lisse et arrondi vers l'extérieur. Bords latéraux portant 3 à 4 denticules arrondis, le quatrième, quand il existe, étant très discret. Soies courtes, subégales, implantées parallèlement aux bords latéraux : au nombre de 3 à 4. Quatre empreintes sétigères centrales sont visibles à la base de la plaque.

Antenne (fig. E) : moins longue que la hampe prémandibulaire ; trois articles de longueur sensiblement égales.

Prémandibules : caractéristiques, bien développées, un peu plus courtes que les soies du grand éventail. Pédoncule de couleur brune présentant une ornementation noire très marquée consistant en une bande transversale à l'apex au voisinage de l'insertion des baguettes de l'éventail principal et, à la base, une zone noire latéro-externe et une autre moins développée, tout à fait basale, du côté interne. Le système des sclérites action-

©Soc.pathol.
exo

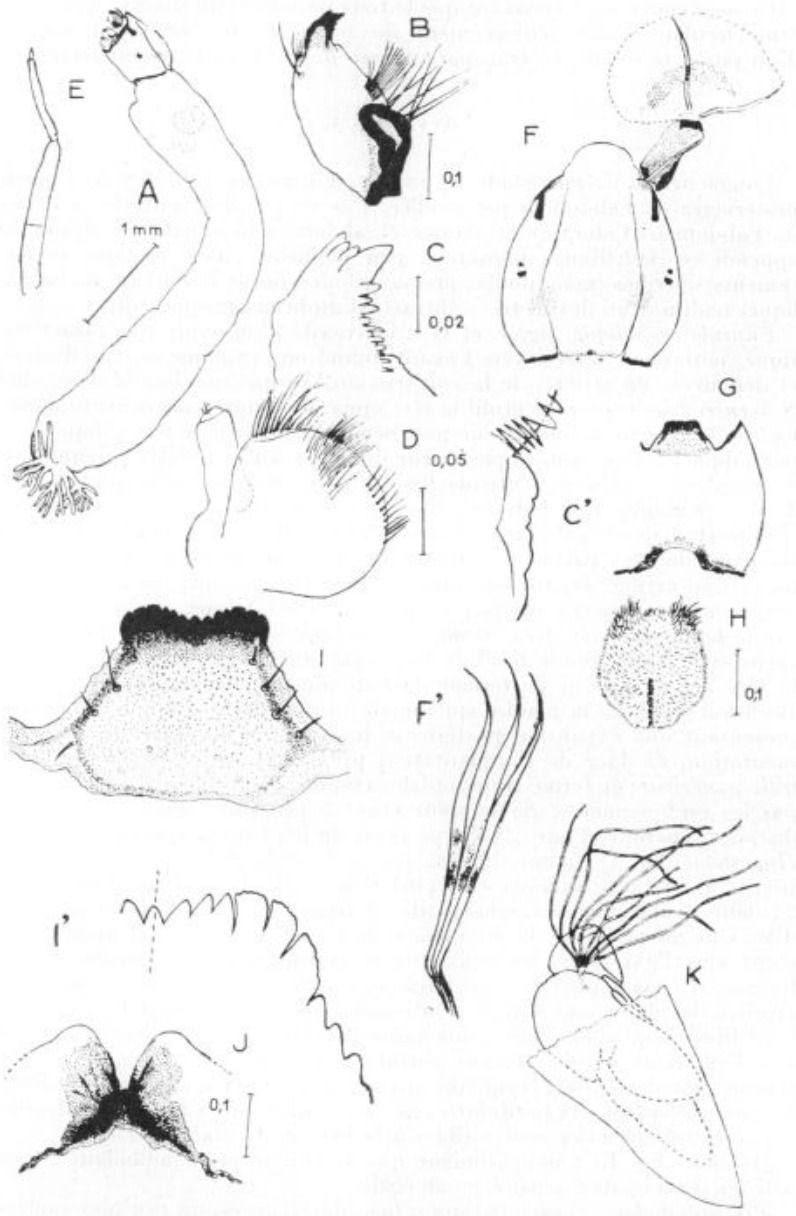


Fig. 3. — Larve : A, aspect général ; B, mandibule ; C, dents apicales de la mandibule C', denticulation *ms* (processus *tp*) ; D, maxille et palpe maxillaire ; E, antenne ; F, capsule céphalique en vue dorsale ; F', baguettes prémandibulaires ; G, capsule céphalique en vue ventrale ; H, labre ; I, hypostome ; I', bord antérieur plus grossi de celui-ci ; J, sclérite anal ; K, nymphe et cocon

©Soc.pathol.
exo

nant l'éventail paraît d'un type différent de ce qu'il est chez les larves des nombreuses espèces que nous avons examinées jusqu'ici. Éventail principal très caractéristique, constitué de 44 à 49 grandes baguettes longues comme 1 fois et demie la hampe de l'éventail et très larges (12 à 15 µ) dans leur région basale est moyenne ; elles s'effilent assez brusquement dans leur 1/4 apical, qui seul paraît être muni d'une bordure de minuscules poils, très difficilement discernables, même au microscope à contraste de phase. Ces soies du grand éventail ne sont pas courbées comme chez les autres espèces mais sont presque rectilignes, de telle sorte que l'éventail déployé forme une surface plane (et non concave) disposée en un plan sensiblement perpendiculaire à l'axe antéro-postérieur de la tête (*). Chacune de ces soies comporte dans sa région moyenne une ou deux plages un peu plus pigmentées, brunâtres, l'ensemble formant, quand l'éventail est ouvert, un demi-cercle noirâtre (cf. MARLIER, 1950, p. 137). Ce demi-cercle paraît beaucoup plus discret sur une larve jeune (inférieure au stade VI qui a pu être examinée). Éventail accessoire réduit à une dizaine de soies, implantées en ligne droite, aplaties et plumeuses sur les 2/3 distaux.

Mandibule : de type normal, à l'apex 4 fortes dents noires, les deux intermédiaires un peu plus courtes. Sur le bord interne faisant suite aux grandes dents apicales, est présent un peigne de 6 dents de taille décroissante suivie de 4 à 5 dents plus acérées. Denticulations mandibulaires (processus *tp*) remplacées par une bordure de larges dents très obtuses (fig. C et C'). La base de la mandibule présente un pourtour très noir, caractéristique. *Maxille* (fig. D) de forme normale, portant une touffe de soies souples au milieur de la face ventrale et un rang de soies raides et courtes près du bord interne.

Palpe : très clair. *Labre :* revêtu de soies courtes, appareil d'accrochage réduit à une étroite bande médiane de crochets disposés sur 3-4 rangs (figH).

Thorax : pseudopode thoracique à segment proximal paraissant remarquablement court sur les larves que nous avons examinées ; à armature de crochets normale, mais à sclérite dorsal du segment distal très peu sclérifié. Histoblastes respiratoires blancs, très peu visibles, même chez les larves du dernier stade.

Abdomen : segmentation peu marquée ; téguments lisses, ne portant ni soies ni écailles. Pas de papilles ventrales à l'apex. *Pseudopode postérieur* nettement déporté en position apico-ventrale, mais moins éloigné de l'apex de l'abdomen que chez *S. berneri kumboense*, présentant 92 et 115 rangs de crochets, avec 23-25 crochets par rangée, sur les deux larves au stade VII que nous avons examinées. Absence d'écailles rectales. *Papilles anales* très ramifiées et remarquablement longues (hauteurs de l'arborisation sensiblement égale à la distance séparant sa base du bord antérieur du cercle d'accrochage), présentant de nombreux lobes digitiformes répartis sur trois troncs (10-5-13 et 11-8-12 lobes chez les deux larves au dernier stade). *Sclérite anal* (fig. J) ayant suivi la translation subie par le pseudopode, et se trouvant en position apicale. L'aspect est trapu, caractéristique, très différent de ce qui existe chez *berneri*, les branches du sclérite situées au-dessus de la couronne sont longues et atteignent de chaque côté la 15e ou 16e rangée de crochets, les deux autres branches occupent une position franchement apicale et sont plus courtes et larges.

(*) Cf. CROSSKEY (1965, p. 119) : « Cephalic fan when open forming a short flat brush » (*S. copleyi* Gibbins).

©Soc.pathol.
exo

FEMELLE : inconnue.

MATÉRIEL EXAMINÉ ET DÉPÔT

Un mâle (holotype) obtenu par dissection de nymphe. Une nymphe et deux larves au dernier stade (pédotypes). Une larve d'âge inférieur au stade VI. L'ensemble de ce matériel est déposé à l'Institut Pasteur de Paris (Laboratoire de P. GRENIER).

PROVENANCE

Larves et nymphes proviennent du nord du Cameroun Occidental (région montagneuse de Kumbo) où elles ont été récoltées, en avril 1965, près du village de Tabessob (synonyme : Soo ; latitude 6°9′ N, longitude 10°38′ E ; altitude 1.700 m.), non seulement dans le même torrent, mais encore dans le gîte même d'où provient la série type de *S. berneri kumboense*. Nous rappelons qu'il s'agit d'un cours d'eau extrêmement rapide, coulant sur un fond de roches et de galets. Dans le même biotope, mais le plus souvent fixées sur la végétation immergée bordant les rives, ont également été trouvées les simulies suivantes : *S. cervicornutum* Pomeroy (9 filaments), *S. aureosimile* Pom. *S. medusaeforme hargreavesi* Gibbins et *S. colasbelcouri* Grenier et Ovazza, de la forme signalée du secteur limitrophe de la Nigeria, par CROSSKEY, 1957), toutes espèces affectionnant les eaux rapides. Dans les zones du lit où ont été récoltés les exemplaires de *S. b. kumboense* et de *S. rickenbachi*, les vitesses de courant relevées (tube de PITOT) s'échelonnaient entre 40 et 80 cm./seconde au contact de la roche.

Les larves et les nymphes de *S. rickenbachi* ont été trouvées fixées sur des larves d'éphémères appartenant au genre *Afronurus (Ephemeroptera : Heptageniidae)*, mesurant de 12 à 14 mm. (filaments non compris). Deux de ces éphémères portaient sur l'un des étuis alaires une nymphe de simulie, le cocon de cette dernière étant orienté vers l'extrémité postérieure de l'insecte. Trois autres larves transportaient respectivement : une larve de simulie de chaque côté du premier segment abdominal, une larve sur un côté seulement de ce même segment, une larve sur un côté du quatrième segment. La fixation semble se faire toujours sur le bord latéral de l'abdomen, à l'aisselle d'une lame branchiale de telle sorte que la larve est serrée entre deux lames branchiales au milieu des filaments. Le corps de la larve se courbe en arc de cercle sous le ventre de son hôte pour orienter la tête vers l'avant de celui-ci, c'est-à-dire *face au courant*, la face plane de l'éventail prémandibule étant ainsi opposée directement au courant d'eau.

©Soc.pathol.
exo

Commentaire

Par la structure générale de ses génitalia mâles (style et plaque ventrale) cette espèce appartient au groupe IV (*hirsutum*) de Freeman et de Meillon (1953). Dans ce dernier cadre, tout un ensemble de caractères larvaires montre de même son appartenance au groupe *neavei* tel que l'a défini Crosskey (1960). Ce sont : sa capsule céphalique nettement bombée et peu pigmentée, à taches oculaires réduites, à échancrure postérieure discrète, sa segmentation abdominale peu marquée, l'absence de papilles ventrales et d'écailles anales. Au complexe *copleyi* du même auteur, elle appartient enfin par un caractère écologique essentiel : la fixation de ses formes préimaginales sur des larves d'éphéméroptères et un caractère morphologique remarquable : la position nettement apico-ventrale de son disque d'accrochage postérieur. C'est d'ailleurs avec *S. copleyi* et *S. c. marlieri* que *S. rickenbachi* entretient le plus de parenté morphologique (génitalia ♂ dépourvus de crochets paraméraux remplacés par un petit processus apical de la paramère, styles et plaque ventrale du même type). Les larves présentent également des caractères communs : forme très bombée dorsalement du fronto clypeus, élargissement très net de celui-ci dans sa région moyenne, absence d'épines ou soies cuticulaires, forme de l'échancrure céphalique et surtout la structure curieuse des prémandibules constituées de baguettes très larges s'effilant brusquement à l'apex, et réalisant un éventail *plat* disposé presque perpendiculairement face à l'axe antéro-postérieur du corps. A noter aussi l'aire moyenne pigmentée de chaque baguette prémandibulaire, et l'ornementation noire caractéristique de la hampe prémandibulaire. L'hypostome paraît du même type, si l'on se réfère aux descriptions très succinctes de Marlier (1950) et Freeman et de Meillon (1953). Malgré ces caractères communs, des différences morphologiques peuvent être notées à tous les stades.

1° Genitalia ♂

	S. copleyi et *S. c. marlieri*	*S. rickenbachi*
Processus paraméral :	court.	nettement plus long.
Plaque ventrale :	bras basaux très courts, épais, dirigés droit vers l'extérieur de la plaque.	bras basaux plus grêles ramenés parallèlement à l'axe antéro-postérieur de la plaque.

©Soc.pathol.
exo

Processus médian :	étroit mais élargi distalement chez *c. marlieri.*	en baguette étroite sur toute sa longueur

2° NYMPHE

Filaments respiratoires :	— 17 branches *(copleyi)*, 28 à 32 branches *(marlieri)* ;	10 branches.
	— courts (1/3 de la longueur de la nymphe) ;	longs (2/3 du corps de la nymphe).
	— bruns et bien visibles.	translucides et très peu visibles.
Crochets abdominaux :	nombreux (66 au total) et à disposition caractéristique.	40 crochets, disposition différente, normale.

3° LARVE

Papilles anales :	15 à 18 ramifications.	28 à 31 lobes.
Ornementation du fronto clypeus :	des taches nettes (d'après Marlier).	pas de taches.
Hypostome :	insuffisamment décrit (mais, sur la figure donnée par MARLIER, la plus interne des 3 dents latérales apparaît nettement plus longue que les autres).	caractéristique (voir description).

Cette étude comparative montre que *S. rickenbachi* et *S. copleyi* sont des formes étroitement apparentées morphologiquement et écologiquement, mais présentant aux stades larvaires et imaginaux des différences, peut-être minimes, mais réelles, et au stade nymphal des différences plus importantes (filaments respiratoires et nombre de crochets). *S. rickenbachi* n'est peut-être qu'une sous-espèce de *copleyi* puisque la répartition géographique des deux formes est nettement différente (*S. copleyi* : Kenya, *S. copleyi marlieri* : Kivu ; *S. rickenbachi* : Cameroun Occidental). Mais nous pouvons être aussi bien en présence de deux espèces jumelles allopatriques.

©Soc.pathol.
exo

Remerciements

Nous exprimons nos remerciements à notre collègue M. T. Gillies, qui a bien voulu se charger de l'identification des larves d'éphémères.

Résumé

Les auteurs décrivent, du Cameroun Occidental, la nymphe, la larve et l'imago ♂, d'une espèce nouvelle de *Simulium* (*S. rickenbachi* n. sp.) et appartenant au complexe *S. copleyi* dont les stades préimaginaux sont associés à des larves d'*Afronurus* sp. (Ephemeroptera : Heptageniidae).

Summary

The authors describe, from the West Cameroons, the pupa, larva and adult ♂ of a new species of *Simulium (S. rickenbachi)* of which the preimaginal instars are associated with larvae of *Afronurus* sp. (Ephemeroptera : Heptageniidae).

Office de la Recherche Scientifique
et Technique Outre-Mer
(Centre de Yaoundé,
Cameroun et S. S. C., Bondy, Seine).
Institut Pasteur, Paris.

Bibliographie

Crosskey (R. W.). — The Simuliidae (Diptera) of Northern Nigeria. *Bull. Entom. Research*, 1957, **48**, I, 59-74.

Crosskey (R. I.). — A taxonomic study of the larvae of West African Simuliidae (Diptera : Nematocera) with comments on the morphology of the larval black-fly head. *Bull. British Museum (Nat. Hist.)*, 1960, **10**, I, 1-74.

Crosskey (R. W.). — The identification of African Simuliidae (Diptera) living in phoresis with nymphal Ephemeroptera, with special reference to *Simulium berneri* Freeman. *Proc. R. ent. Soc., London* (A), 1965, **40**, 7-9, 118-124.

Freeman (P.) et Meillon (B. de). — Simuliidae of the Ethiopian Region. *British Museum (Nat. Hist.)*, 1953, 1-222.

Freeman (P.). — A new species of *Simulium* (Diptera : Simuliidae) in phoretic association with mayfly nymphs. *Ann. and Magaz. Nat. Hist.*, 1954, **12** (7), 113-115.

©Soc.pathol.
exo

GIBBINS (E.G.). — Notes on Ethiopian Simuliidae (III). *E. Afr. Med. Journ.*, 1941, **18**, 210-219.

GRENIER (P.). — Simuliidae de l'Est Congolais (Description des nymphes et imagos et de *S. neavei* Roub. (?) et *S. marlieri* n. sp.). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1950, **43**, 92-100.

GRENIER (P.), GERMAIN (M.) et MOUCHET (J.). — Description des imagos de *S. berneri kumboense* Grenier, Mouchet et Germain, 1965. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 4, 643-648.

GRENIER (P.), MOUCHET (J.) et GERMAIN (M.). — Observations morphologiques et biologiques sur les stades préimaginaux d'une Simulie (*S. berneri kumboense* n. ssp.) associée aux larves d'*Elassoneuria* (Ephemeroptera : Oligoneuridae). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 2, 276-290.

MARLIER (G.). — Sur deux larves de *Simulium* commensales de nymphes d'éphémères. *Rev. Zool. Bot. Afr.*, 1950, **43**, 1-2, 135-144.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES *CULEX (DIPTERA, CULICIDAE)* DE LA RÉGION ÉTHIOPIENNE. DESCRIPTION DE *CULEX (NEOCULEX) GARIOUI* sp. n., MOUSTIQUE NOUVEAU DU CAMEROUN

Par H. BAILLY-CHOUMARA et A. RICKENBACH (*) (**)

Nous décrivons ici le mâle de *Culex (Neoculex) garioui* sp. n., capturé dans le sous-bois de la grande forêt de l'Est-Cameroun, à Mbol (3°32' N-14°57' E), Arrondissement de Yokadouma, en août 1962. L'espèce a été retrouvée ultérieurement à Nkolbisson, près de Yaoundé, en octobre 1964.

Cette espèce est dédiée au Médecin-Colonel Gariou, ancien chef du Laboratoire d'Entomologie de Yaoundé.

L'holotype mâle T 232 HBC, et les paratypes mâles T 3327 JH et T 3338 JH seront déposés au Service de Faunistique de l'O. R. S. T. O. M., à Bondy, Seine-Saint-Denis, France.

La femelle, la nymphe et la larve de cette espèce sont inconnues.

DESCRIPTION DU MALE

Moustique de petite taille, de teinte brune.

Tête : proboscis et palpes sombres. Écailles dressées de la nuque brun pâle ; écailles couchées : médianes étroites et sombres, latérales larges et blanchâtres.

(*) Séance du 12 janvier 1966.

(**) Entomologistes médicaux O. R. S. T. O. M.

©Soc.pathol.
exo

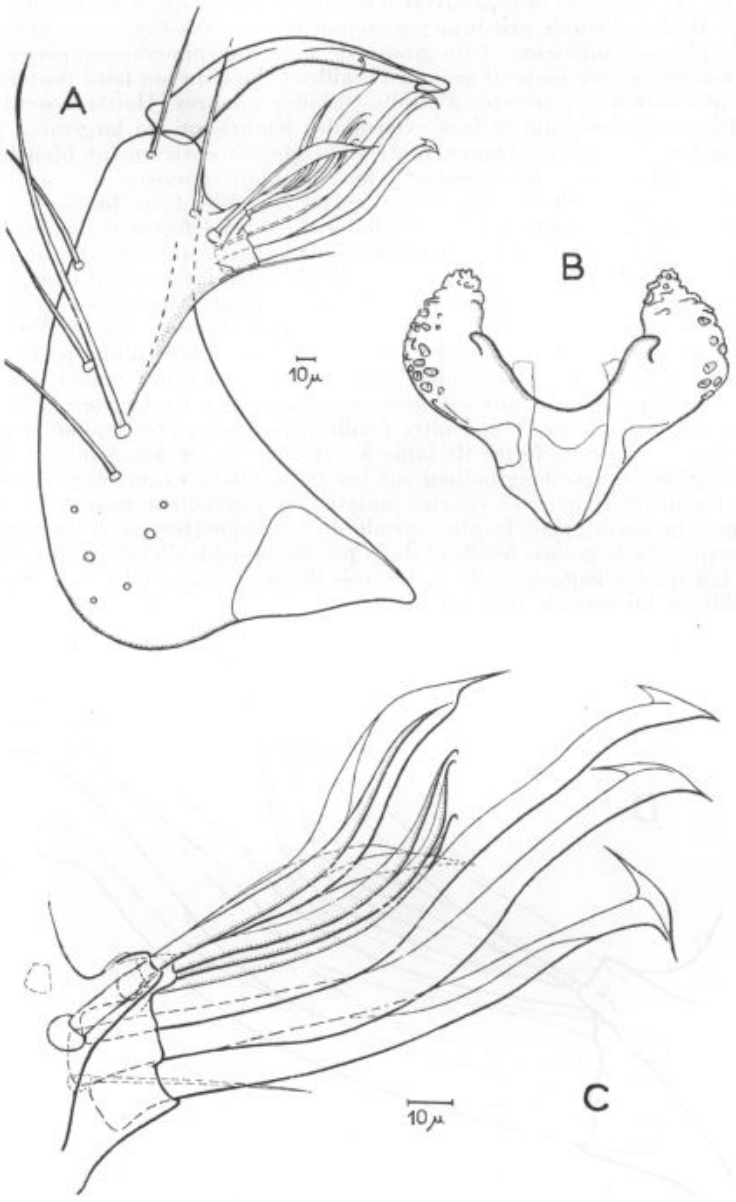


Fig. 1. — *Culex (Neoculex) garioui* sp. n.
Holotype T 232 HBC, *terminalia* mâles.

A. — Vue d'ensemble du coxite, de profil ; B. — Phallosome vu de face ; C. — Détails du lobe subapical du coxite.

©Soc.pathol.
exo

Thorax : scutum brun, couvert d'étroites écailles brun-doré. Pas de soies acrosticales. Pleures gris-brun ; mésépimère sans écailles, avec une soie mésépimérale inférieure et un groupe de soies mésépimérales supérieures ; sternopleure avec un petit groupe d'écailles le long de son bord postérieur.

Ailes sombres, couvertes d'étroites écailles sombres. Haltères sombres.

Pattes sombres sauf la face externe des fémurs qui est largement pâle et la face interne des fémurs postérieurs qui est entièrement blanchâtre à l'exception d'une ligne sombre le long du bord supérieur.

Abdomen : tergites et sternites couverts d'écailles brun foncé.

Terminalia : coxite portant les habituelles soies fortes et longues sur la face externe, et deux soies moyennes sur la partie supéro-externe, entre le lobe subapical et l'insertion du style. Lobe subapical portant trois fortes baguettes, deux feuilles translucides et trois ou quatre baguettes moyennes ; les trois longues baguettes ont l'aspect habituel observé chez les *Neoculex* avec une crête en forme de croc, et sont accompagnées d'une petite soie courte basale ; une des feuilles translucides est relativement étroite, dissymétrique et, sur tous les spécimens examinés est recourbée en direction des fortes baguettes ; l'autre feuille translucide, plus longue et relativement étroite en forme de lame à extrémité lancéolée, semble tordue le long de son axe longitudinal sur les 3 spécimens examinés ; il semble exister quatre baguettes courtes, aplaties et légèrement recourbées vers l'apex du coxite, mais la plus apicale de ces baguettes est constamment superposée à la grande feuille et il n'a pas été possible d'établir s'il existait en fait quatre baguettes libres, ou trois libres et une soudée à la grande feuille et lui servant d'armature.

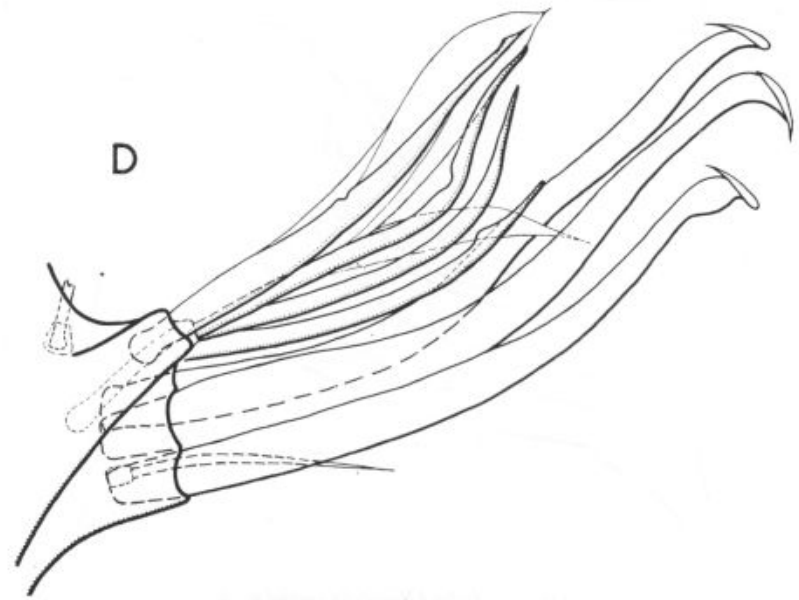


Fig. 2. — *Culex (Neoculex) garioui* sp. n.
Paratype T 3327 JH, *terminalia* mâles.
D. — Détails du lobe subapical du coxite.

©Soc.pathol.
exo

Phallosome formé de deux plaques grossièrement triangulaires dont les bords interne et externe sont ornés de nombreux tubercules fortement chitinisés ; à la base du bord interne se détache une forte dent crochue suivie d'une petite expansion à bords denticulés.

Paraproctes sans bras basal, ressemblant beaucoup à celles de *C. (N.) vinckei*, avec à leur apex une vingtaine de dents et de soies irrégulièrement disposées.

Commentaire

Par son ornementation générale *C. (N.) garioui* est très voisin des *Neoculex* africains appartenant au groupe D d'Edwards et plus particulièrement de *C. (N.) vinckei* Hamon, Rickenbach et Rivola.

Il diffère de *C. (N.) acrostichalis* Edwards, qui n'est connu que par l'holotype femelle, par l'absence de soies acrosticales.

Il diffère de *C. (N.) adersianus* Edwards, de *C. (N.) albiventris* Edwards, de *C. (N.) wansoni* Wolfs et de *C. (N.) kanyamwerima* Van Someren tant par la structure du phallosome que par celle du lobe subapical du coxite.

Il est très proche de *C. (N.) vinckei* mais chez cette dernière espèce l'expansion digitiforme apicale du phallosome est mieux individualisée et il existe une série de denticulations bien distinctes sur la marge intérieure de chacun des bras du phallosome, en dessous de la dent interne. Ces deux moustiques diffèrent cependant nettement par leur lobe subapical du coxite qui présente, chez *C. (N.) vinckei* une large feuille pédonculée et striée et quatre fortes soies coudées terminées en crochet.

Nous remercions ici notre collègue J. Hamon qui a examiné notre matériel et nous a conseillés au cours de ce travail.

Summary

Authors describe the male of a new african mosquito, *Culex (Neoculex) garioui*, caught in the Southeastern Cameroons forest. The new species belongs probably to the Edwards' group D of *Neoculex*, and is particularly related to *C. (N.) vinckei*.

Office de la Recherche Scientifique
et Technique Outre-Mer, Paris.
Institut Scientifique Chérifien, Rabat, Maroc.
Institut Pasteur du Cameroun, Yaoundé, Cameroun.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Edwards (F. W.). — Mosquitoes of the Ethiopian Region. Part III. Culicine adults and pupae. *Brit. Mus. (Nat. Hist.)*, London, 1941, 499.

Hamon (J.), Holstein (M.) et Rivola (E.). — Description d'un nouveau moustique du Congo Belge : *Culex (Neoculex) vinckei* sp. n. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, **50**, 681-685.

Van Someren (E. C. C.). — New *Culicini* from Kenya and Uganda. *Proc. R. ent. Soc. Lond. (B)*, 1951, **20**, 1-9.

Wolfs (J.). — *Culex (Neoculex) wansoni* sp. n. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1945, **25**, 221-224.

CULEX (CULEX) GAMETI (DIPTERA, CULICIDAE), MOUSTIQUE NOUVEAU DU CAMEROUN DESCRIPTION DU MALE

Par H. BAILLY-CHOUMARA (*) (**)

Au cours d'une tournée dans l'Est-Cameroun, nous avons récolté un certain nombre de Culicidés dans le sous-bois de la grande forêt. Nous avons trouvé parmi ceux-ci une espèce non encore décrite, que nous dédions au Médecin-Colonel Gamet, fondateur de l'Institut Pasteur du Cameroun.

L'holotype mâle, capturé le 28 août 1962 à Mbol (arrondissement de Yokadouma) sera déposé au Centre Scientifique et Technique de Bondy, Seine-Saint-Denis, France. La femelle, la larve et la nymphe sont inconnues.

Description du male

Aspect extérieur des *Culex* du groupe *pruina* Théobald, et terminalia proches de ceux de *Culex (Culex) ingrami* Edwards. Taille assez grande ; longueur de l'aile : 5 mm. Teinte générale marron clair.

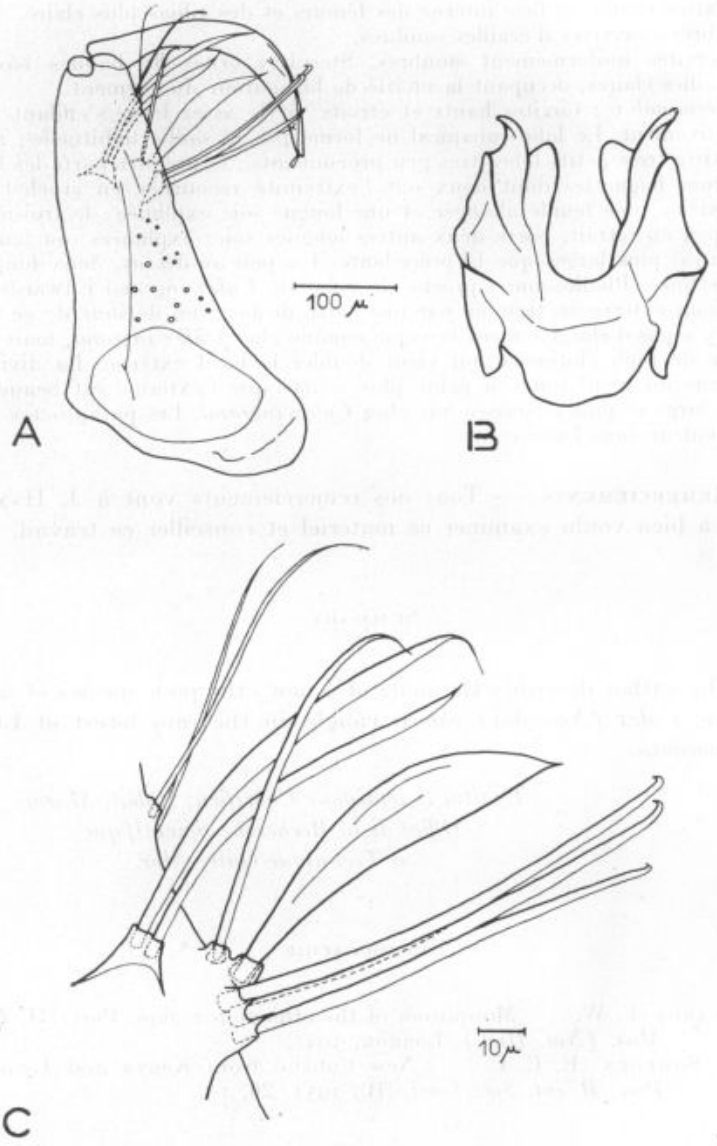
Tête : proboscis et palpes marron ; tori plus clairs ; écailles de la nuque couchées médianes étroites et jaune clair ; écailles couchées latérales larges et blanchâtres ; écailles dressées médianes marron clair. Antennes très plumeuses.

Thorax : téguments du scutum d'un brun rougeâtre, recouverts d'écailles dorées, étroites. Ces écailles sont plus pâles au niveau des épaules et de la fossette prescutellaire.

(*) Séance du 12 janvier 1966.

(**) Entomologiste médicale O. R. S. T. O. M.

©Soc.pathol.
exo



Terminalia de *Culex (Neoculex) gameti* sp. n.
A. — Coxite, vue d'ensemble ; B. — Phallosome ; C. — Lobe subapical du coxite.

Pleures brun clair. Quelques écailles propleurales. Écailles sterno-pleurales disposées en deux groupes séparés ; une rangée de soies le long du bord postérieur de la sternopleure. Quelques rares écailles mésépimérales supérieures et inférieures ; trois soies mésépimérales inférieures d'un côté et quatre soies de l'autre.

©Soc.pathol.
exo

Pattes sombres ; face interne des fémurs et des tibias plus claire. Ailes sombres couvertes d'écailles sombres.

Tergites uniformément sombres. Sternites ornés de bandes basales d'écailles claires, occupant la moitié de la hauteur du segment.

Terminalia : Coxites hauts et étroits. Style assez large s'effilant progressivement. Le lobe subapical ne forme pas la saillie habituelle ; mais il existe trois petits lobes très peu proéminents ; le premier porte les trois longues baguettes dont deux ont l'extrémité recourbée en crochet ; le deuxième, une feuille allongée et une longue soie explanée ; le troisième, un peu en retrait, porte deux autres longues soies explanées (ou feuilles étroites) plus larges que la précédente. Un peu au-dessus, deux longues soies fines. Phallosome : proche de celui de *Culex ingrami* Edwards ; la division externe se termine par une sorte de bec ; en dessous de ce bec, il n'y a pas d'élargissement brusque comme chez *Culex ingrami*, mais une sorte de repli chitineux qui vient doubler le bord externe. La division interne du phallosome, à peine plus courte que l'externe, est beaucoup plus large et plus émoussée que chez *Culex ingrami*. Les paraproctes présentent un bras basal court.

Remerciements. — Tous nos remerciements vont à J. Hamon qui a bien voulu examiner ce matériel et conseiller ce travail.

Summary

The author describes the male of a new ethiopian species of mosquito: *Culex (Neoculex) gameti* caught in the rain forest of East-Cameroons.

Institut Scientifique Chérifien, Rabat, Maroc.
Office de la Recherche Scientifique
et Technique Outre-Mer.

Bibliographie

Edwards (F. W.). — Mosquitoes of the ethiopian region. Part III. *Brit. Mus. (Nat. Hist.)*, London, 1941.

Van Someren (E. C. C.). — New Culicini from Kenya and Uganda. *Proc. R. ent. Soc. Lond.* (B), 1951, **20**, 1-9.

©Soc.pathol.
exo

PRÉSENCE DE *CULICOIDES ANOPHELIS* EDWARDS, 1922 *(DIPTERA : CERATOPOGONIDAE)* AU CAMBODGE

Par Claude CHASTEL (**), Jean RAGEAU (***)
et Émile ABONNENC (****) (*)

Au cours d'une année de récoltes systématiques de moustiques susceptibles de transmettre des arbovirus dans la région de Phnom-Penh au Cambodge, l'un d'entre nous (C. C.) a observé assez fréquemment des Ceratopogonidae fixés sur des femelles d'*Anopheles*, *Culex*, *Mansonia* et *Aedes* capturées dans le quartier de Chrui-Chang-War et dans celui du « Village Catholique ».

Ces ectoparasites appartenaient tous à l'espèce *Culicoides (Trithecoides) anophelis* Edwards, 1922, décrite de Malaisie et connue également de l'Inde, Birmanie, Ceylan, Thaïlande, Sumatra, du Nord. Viet-nam, Hong-Kong, Formose et jusqu'en Nouvelle-Bretagne (Das Gupta, 1964). Leur parasitisme sur les Culicidae a été signalé depuis très longtemps (Fearnside, 1900).

Nous n'avons pas récolté les mâles de cette espèce et les femelles ont été observées sur les espèces suivantes de Culicidae :

— *Anopheles (A.) barbirostris* (v. d. Wulp), 1884 . . . 1 ex.
— *Mansonia (Mansonioides) uniformis* (Theobald), 1901 . 20 ex.
— *Mansonia (Mansonioides) annulifera* (Theo.), 1901 . 1 ex.
— *Aedes (Aedimorphus) mediolineatus* (Theo.), 1901 . . 1 ex.
— *Aedes (Aedimorphus) alboscutellatus* (Theo.), 1901 . . 1 ex.
— *Aedes (Neomelaniconion) lineatopennis* (Ludlow), 1905 . 1 ex.
— *Culex (C.) pipiens fatigans* (Wiedemann), 1828. . . 2 ex.
— *Culex (C.) tritaeniorhynchus* (Giles), 1901 . . . . 1 ex.

Sur 99.442 Culicidae examinés, 28 étaient porteurs de *Culicoides anophelis*, soit un pourcentage de 2,8 pour 10.000.

Fréquence saisonnière du parasite : elle est plus marquée pendant la pleine saison sèche (janvier-mai) et la première partie de la saison des pluies (mai-août).

Localisation du parasite : les *Culicoides* étaient habituellement fixés sur l'abdomen du moustique, au niveau des pleures (fig. 1) : 26 cas, rarement sur le thorax ou le cou (2 cas). Le plus souvent

(*) Séance du 12 janvier 1966.
(**) Virologiste de l'Institut Pasteur de Phnom-Penh.
(***) (****) Entomologistes médicaux de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer.

©Soc.pathol.
exo

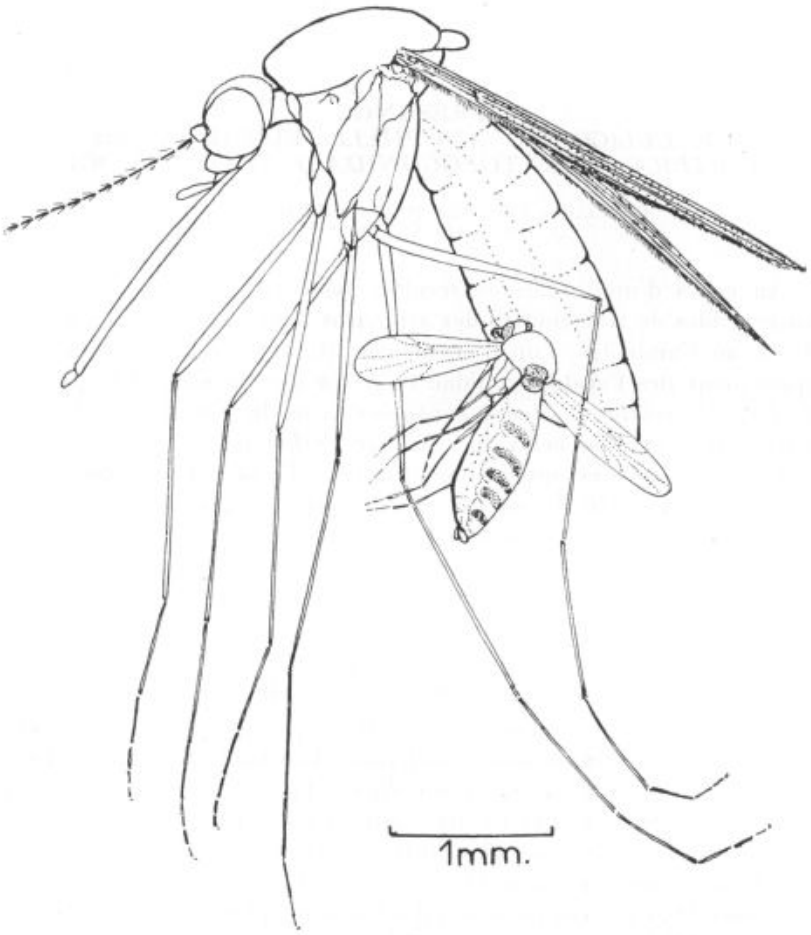


Fig. 1. — *Culicoides anophelis* fixé sur l'abdomen d'un *Aedes* sp. ♀

il n'y a qu'un parasite par hôte ; toutefois nous avons noté 3 fois la présence de 2 et même 3 *C. anophelis* sur le même hôte *(M. uniformis)*.

Morphologie du parasite : (fig. 2).

Dans un article exhaustif, Das Gupta (1964) décrit les modalités de l'ectoparasitisme chez *C. anophelis* et recense les hôtes de ce Ceratopogonidae signalés dans la littérature depuis 1900. Il donne également la liste des Culicidae parasités qu'il a pu identifier dans l'Inde de janvier 1956 à juillet 1957.

©Soc.pathol.
exo

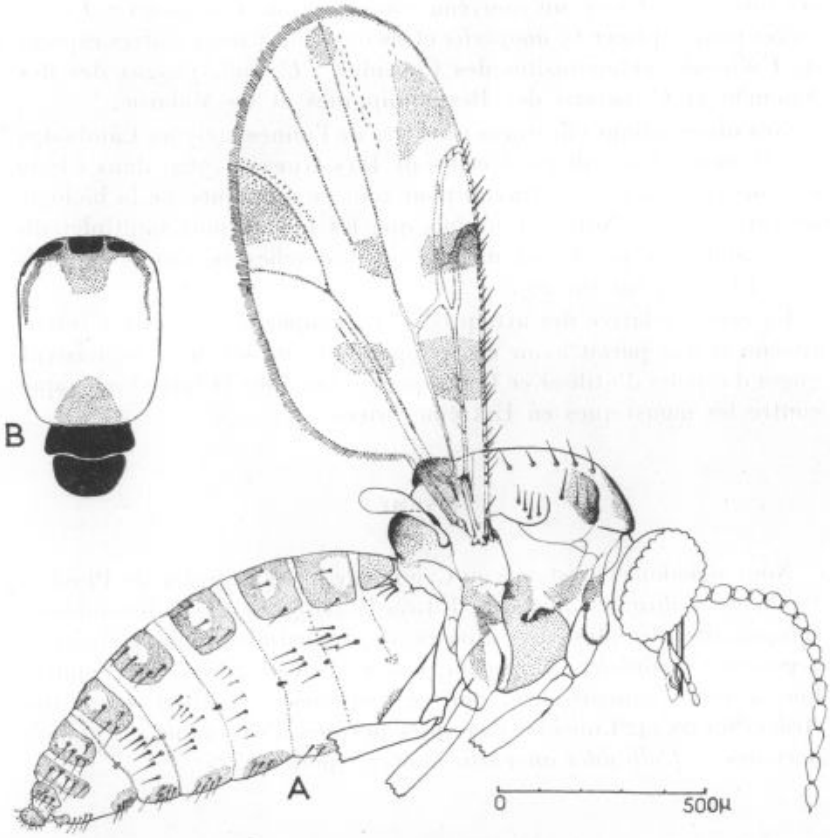


Fig. 2. — *Culicoides anophelis* Edwards. ♀
A. — Profil et aile ; B. — Thorax (vue dorsale).

Si *C. anophelis* semble avoir une prédilection pour les Anophèles (12 espèces), il se fixe également sur les *Culex* (3 espèces), *Mansonia* (2 espèces) et *Armigeres* (1 espèce) et, exceptionnellement, sur un Psychodidae (*Phlebotomus argentipes* Annandale et Brunnetti, 1908).

A cette liste déjà longue nous pouvons désormais ajouter le genre *Aedes* (3 espèces) et *Mansonia uniformis*, au moins pour le Cambodge. La découverte de *Culicoides anophelis* à Phnom-Penh vient compléter sa répartition géographique en Extrême-Orient. Rappelons qu'il a été signalé au Tonkin (N. Viet-nam) sur *Anopheles hyrcanus* Pallas, par Galliard et Gaschen (1937). Selon Wirth et Hubert (1959) il aurait été également observé au Tonkin dès 1932 par Macfie qui n'a pas publié son observation. Dans leur mémoire de 1959

©Soc. pathol. exo

ces auteurs ont créé un nouveau sous-genre de *Culicoides* : *Trithecoides* pour y placer *C. anophelis* et ils ont décrit deux autres espèces de *Culicoides* ectoparasites des Culicidae : *C. culiciphagus* des îles Salomon et *C. baisasi* des Iles Philippines et de Malaisie.

Nos observations effectuées au cours de l'année 1965 au Cambodge sur *C. anophelis* confirment celles de Das Gupta (1964) dans l'Inde et nous renvoyons à ce travail pour tout ce qui concerne la biologie de cette espèce. Notons toutefois que les infestations multiples du moustique-hôte paraissent moins exceptionnelles au Cambodge que dans l'Inde (3 cas sur 26).

La rareté relative des attaques de *C. anophelis* et le faible retentissement que paraît avoir cet ectoparasite sur son hôte ne laissent guère d'espoirs d'utiliser ce Ceratopogonidae dans la lutte biologique contre les moustiques en Extrême-Orient.

Résumé

Nous signalons l'existence au Cambodge, dans la région de Phnom-Penh, de *Culicoides anophelis* Edwards (Diptera Ceratopogonidae), ectoparasite de plusieurs espèces de moustiques appartenant à 4 genres : *Anopheles*, *Mansonia*, *Culex* et *Aedes*. C'est la première fois, à notre connaissance, que ce *Culicoides* est observé sur des *Aedes*. Sur 99.442 Culicidae examinés au cours d'une année, 28 étaient porteurs de *Culicoides anophelis*, soit 2,8 pour 10.000.

Summary

We are recording in the suburbs of Phnom-Penh in Cambodia *Culicoides anophelis* Edwards (Diptera Ceratopogonidae), ectoparasite on several species of four genera of mosquitoes : *Anopheles*, *Mansonia*, *Culex* and *Aedes*.

As far as we know, it is the first observation of *Culicoides anophelis* fixed on *Aedes* mosquitoes.

During one year 99.442 Culicidae were examined and 28 found parasited by *Culicoides anophelis* (2,8 for 10.000 mosquitoes).

Institut Pasteur du Cambodge
et Office de la Recherche Scientifique
et Technique Outre-Mer
(Services Scientifiques Centraux, Bondy).

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Das Gupta (S. K.). — *Culicoides (Trithecoides) anophelis* Edwards as an ectoparasite of insect vectors. *Proc. Zool. Soc.*, Calcutta, 1964, **17**, (1) : 1-20. Bibliographie importante.
2. Edwards (F. W.). — On some Malayan and other species of *Culicoides*, with a note on the genus *Lasiohelea*. *Bull. ent. Res.*, 1922, **13**, 161-167.
3. Fearnside (C. J.). — Parasites found on mosquitoes. *Indian Med. Gaz*, 1900, **35**, 129-130.
4. Galliard (H.) et Gashen (H.). — Parasitisme d'*Anopheles hyrcanus* par *Culicoides* au Tonkin. *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1937, **15**, 320-322.
5 Wirth (W. W.) et Hubert (A. A.). — *Trithecoides*, a new subgenus of *Culicoides* (Diptera, Ceratopogonidae). *Pacific Insects*, Honolulu, 1959, **1**, 1-38.

©Soc.pathol.
exo

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE

SÉANCE DU LUNDI 3 JANVIER 1966

— *Allocution du Président sortant.*

— *Allocution du nouveau Président.*

Communications.

— *Multiplicité de groupes et qualité du sang conservé (A propos d'une observation)*, par S. N'D. Gueye, R. Fustec, J. Linhard, D. Obonou, C. R. Conty et P. Grellier.

— *A propos d'une intoxication au phosphore*, par S. N'D. Gueye, E. Goudote et D. Obonou.

— *Encéphalites post-vaccinales : étude virologique*, par R. Baylet et R. Camain.

— *Treize cas de falciformation avec lésions osseuses. Pouvoir destructif des divers germes*, par A. Carayon, P. Perquis, H. Plassart, J. L. Courbil et Oudart.

— *Maladie de Waldenström à forme osseuse condensante*, par P. Pène, L. Cave, P. Mattern et J. C. Bernou.

— *Sténose non tumorale de l'aqueduc de Sylvius*, par H. Collomb, B. Courson, G. Lemercier et C. Giordano.

©Soc.pathol.
exo

— *Maladie de Werding-Hoffmann. A propos de trois cas*, par H. Collomb, H. Plassart, G. Lemercier, M. Jabiol et C. Giordano.

— *La leishmaniose cutanée au Sénégal. Aspect clinique et épidémiologique*, par M. Larivière.

SÉANCE DU LUNDI 17 JANVIER 1966

Communications.

— *Les ostéites diffusées des maxillaires à Dakar*, par J. Reynaud, M. Lacour, M. Grappin et L. Diop.

— *Valeur et complications des trois types d'interventions palliatives pour paralysie lépreuse du S. P. E.*, par A. Carayon et P. Bourrel.

— *Gravité accrue du carcinome colique sur ulcération*, par A. Carayon, M. Sankalé, R. Camain et R. Colomar.

— *Choix thérapeutique dans le volvulus du sigmoïde (A propos de 35 observations africaines)*, par A. Carayon, C. Tournier-Lasserve, P. Bourrel et J. L. Courbil.

— *Hématome péricolique spontané*, par A. Carayon, C. Richir et M. Rousselot.

— *Les obstructions des trous de Luschka et de Magendie*, par H. Collomb, B. Courson, C. Giordano, M. Dumas et J. Laffont.

Présentation de malade.

— *Volumineux abcès du cerveau avec ostéite massive des deux os frontaux*, par B. Courson, H. Collomb, C. Giordano et J. Laffont.

©Soc.pathol.
exo

SÉANCE DU LUNDI 7 FÉVRIER 1966

Communications.

— *Pyopneumothorax secondaire à un infarctus pulmonaire au cours d'un rétrécissement mitral avec arythmie complète*, par. M. PAYET, M. SANKALÉ, M. MOULANIER, F. WADE et C. QUÉNUM.

— *Thromboses artérielles sus-aortiques en milieu africain (A propos de 116 cas)*, par H. COLLOMB, G. LEMERCIER, C. GIORDANO et M. DUMAS.

— *Un cas d'encéphalomyélite disséminée aiguë démyélinisante chez un Noir africain*, par H. COLLOMB, G. LEMERCIER et M. DUMAS.

— *Essai de supplémentation de l'alimentation des enfants du Canton de Diack (Sénégal)*, par J. CROS et J. SCHARTNER.

— *Exfoliation et nécrose étendues de la muqueuse colique. Type mal connu de réponse univoque aux agressions diverses*, par A. CARAYON, M. SANKALÉ, L. J. COURBIL (Histologie R. CAMAIN, C. RICHIR et BONNEAU).

— *Paraplégie Pottique du mécanisme vasculaire*, par H. COLLOMB, A. CARAYON, R. COLOMAR et C. GIORDANO.

— *Gravité accrue du carcinome colique sur ulcération*, par A. CARAYON, M. SANKALÉ, R. CAMAIN et R. COLOMAR.

— *Quelques données sur la mortalité par accident en Ouest africain*, par P. CANTRELLE.

Le Directeur de la Publication : GEORGES MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1966, 1ER TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4267, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 5360. — 11-1966.

©Soc.pathol.
exo

T. 59 1966 N° 2 (Mars-Avril)

Ste Ge
Ae 8° sup 1.640

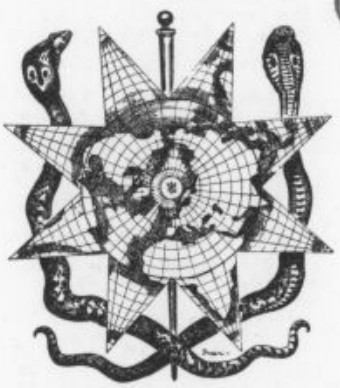
BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

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

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

BIBL. STE GENEVIÈVE
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 2

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 159

PRÉSENTATION D'OUVRAGES 160

COMMUNICATIONS. 161

GIROUD (P.), VERMOREL (M.) et BIERENT (P.). — Les tests allergiques permettent une étude plus approfondie des infections rickettsiennes ou néorickettsiennes passées ou en évolution mineure contractées de façon apparente ou inapparente 161

BIERENT (P.). — Au sujet des lésions oculaires provoquées par des rickettsies et des néorickettsies. . 167

MARX (R.), NÉEL (R.) et LAFAIE (H.). — A propos d'une petite épidémie de typhus historique en Algérie. Contribution à l'étude de la valeur du séro-diagnostic en milieu non vacciné 173

BAYLET (R.), DAUCHY (S.) et MAFFRE (A. B.). — Gastro-entérites infantiles. Recherche d'une étiologie virale 178

FLOCH (H. A.). — Sur la chimiorésistance du bacille de Hansen et le traitement de la lèpre par des associations médicamenteuses 188

LE QUELLEC (B.), DOBIN (A.) et MOREAU (Michèle). — Essais de fongicides dérivés du diméthyl-dithiocarbamate de zinc *in vitro* et *in vivo* dans la chimioblastomycose humaine 191

SILVERIE (C.) et DUCHASSIN (M.). — Enquête sur l'incidence en Guyane Française de l'histoplasmose en milieu militaire au moyen de tests cutanés à l'histoplasmine 199

PAYET (M.), PÈNE (P.), SANKALÉ (M.), BAYET (R.), BONNARDOT (R.), BERNOU (J. C.) et FRAMENT (V.). — Les leptospiroses à Dakar 207

COURMES (E.), ESCUDIE (A.), FAURAN (P.) et MONNERVILLE (A.). — Premier cas autochtone de leishmaniose viscérale humaine à la Guadeloupe 217

DOBIN (A.), BRYGOO (E. R.), RICHAUD (J.) et SCHOELLER (J. P.). — Activité glucose-6-phosphate-déshydrogénase des adultes de *Schistosoma mansoni* 226

DESCHIENS (R.), BROTTES (H.) et MVOGO (L.). — Contrôle sur le terrain des propriétés molluscicides de l'oxyde de tributyl-étain (Prophylaxie des bilharzioses) 231

PY (E.) et RIPERT (C.). — Étude du foyer d'ankylostomose de la Chiffa (Algérie). III. — Résultats des mesures prophylactiques et du traitement des populations par l'Alcopar 234

QUELENNEC (G.). — Simulies du Dahomey autres que *Simulium damnosum (Diptera simuliidae)*. Répartition, observations sur l'écologie des stades préimaginaux. 240

CHARMOT (G.) et AUGER (C.). — Premier cas d'alpha-thalassémie identifié à Madagascar 258

CLUER (J.) et GUNNING (K.). — Le goitre endémique dans la région de Demnate (Province de Marrakech) 260

PHAN-THE-TRAN, BUI-DUY-TAM, Mme NGUYEN-HAC HUONG-THU et PHAM-HUU-HIEP. — Valeurs normales de l'hémoglobinémie chez le Vietnamien 267

PHAN-THE-TRAN, BUI-DUY-TAM et Mme NGUYEN-HAC HUONG-THU. — Valeurs normales de l'alpha-amylase sérique chez le Vietnamien 272

PHAN-THE-TRAN, BUI-DUY-TAM et Mme NGUYEN-HAC HUONG-THU. — Note sur le taux d'urée du Vietnamien. 275

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES 279

©Soc.pathol.
exo

Cinquante-neuvième année 1966 N° 2

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 9 MARS ET 13 AVRIL 1966

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

Baylet (R.), Dauchy (S.) et Maffre (A. B.). Gastro-entérites infantiles. Recherche d'une étiologie virale. — Biérent (P.). Au sujet des lésions oculaires provoquées par des rickettsies et des néorickettsies. — Charmot (G.) et Auger (C.). Premier cas d'α-thalassémie identifié à Madagascar. — Clier (J.) et Gunning (K.). Le goitre endémique dans la région de Demnate (Province de Marrakech). — Courmes (E.), Escudie (A.), Fauran (P.) et Monnerville (A.). Premier cas autochtone de leishmaniose viscérale humaine à la Guadeloupe. — Deschiens (R.), Brottes (H.) et Mvogo (L.). Contrôle sur le terrain des propriétés molluscicides de l'oxyde de tributyl-étain (prophylaxie des bilharzioses). — Dodin (A.), Brygoo (E. R.), Richaud (J.) et Schoeller (J. P.). Activité glucose-6-phosphate-déshydrogénase des adultes de *Schistosoma mansoni*. — Floch (H. A.). Sur la chimiorésistance du bacille de Hansen et le traitement de la lèpre par des associations médicamenteuses. — Giroud (P.), Vermorel (M.) et Biérent (P.). Les tests allergiques permettent une étude plus approfondie des infec-

©Soc.pathol.
exo

tions rickettsiennes ou néorickettsiennes passées ou en évolution mineure contractées de façon apparente ou inapparente. — Le Quellec (B.), Dodin (A.) et Moreau (M.). Essais de fongicides dérivés du diméthyl-dithiocarbamate de zinc *in vitro* et *in vivo* dans la chromoblastomycose humaine. — Marx (R.), Néel (R.) et Lafare (H.). A propos d'une petite épidémie de typhus historique en Algérie. Contribution à l'étude de la valeur du sérodiagnostic en milieu non vacciné. — Payet (M.), Pène (P.), Sankalé (M.), Bayet (R.), Bonnardot (R.), Bernou (J. C.) et Frament (V.). Les leptospiroses à Dakar. — Phan-Thê-Tran, Bui-Duy-Tam et Mme Nguyen-Hac Huong-Thu. Note sur le taux d'urée du Vietnamien. — Phan-Thê-Tran, Bui-Duy-Tam et Mme Nguyen-Hac Huong-Thu. Valeurs normales de l'α-amylase sérique chez le Vietnamien. — Phan-Thê-Tran, Bui-Duy-Tam, Mme Nguyen-Hac Huong-Thu et Pham-Huu-Hiep. Valeurs normales de l'hémoglobinémie chez le Vietnamien. — Py (E.) et Ripert (C.). Étude du foyer d'ankylostome de la Chiffa (Algérie). III. Résultats des mesures prophylactiques et du traitement des populations par l'Alcopar. — Quelennec (G.) Simulies du Dahomey autres que *Simulium damnosum (Diptera simuliidae)*. Répartition, observations sur l'écologie des stades préimaginaux. — Silverie (C.), et Duchassin (M.). Enquête sur l'incidence en Guyane Française de l'histoplasmose en milieu militaire au moyen de tests cutanés à l'histoplasmine.

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

M. M. Payet, Péne et Sankalè font hommage à la Société de Pathologie Exotique de leur livre *Cliniques Africaines*.

©Soc.pathol.
exo

COMMUNICATIONS

LES TESTS ALLERGIQUES PERMETTENT UNE ÉTUDE PLUS APPROFONDIE DES INFECTIONS RICKETTSIENNES OU NÉORICKETTSIENNES PASSÉES OU EN ÉVOLUTION MINEURE CONTRACTÉES DE FAÇON APPARENTE OU INAPPARENTE

Par P. GIROUD, M. VERMOREL et P. BIERENT (*)

Nous constatons, bien souvent, des symptômes de maladie sans que soit possible la mise en évidence de réactions sérologiques.

Ces réactions sérologiques peuvent manquer du fait de la thérapeutique et de l'époque du prélèvement, les infections bénignes provoquant généralement des anticorps tardifs. Lorsque les anticorps circulants ont disparu quelques mois après l'infection, on peut les faire réapparaître si l'on stimule l'organisme. De petites doses d'un antigène spécifique permettent ainsi parfois une remontée spectaculaire des anticorps.

Nous avons parlé bien souvent ici de réactions allergiques. Voici la disposition et le protocole de la marche que nous avons suivie. Après avoir étudié le sérum des sujets sur tous nos antigènes en micro-agglutination, nous avons injecté 1/10e de millilitre des antigènes suivants, de haut en bas, sur le bras droit : *R. prowazeki*, *R. mooseri*, *R. conori* souche Y9, *R. conori* souche H24 ; sur le bras gauche, en haut *R. burneti*, psittacose T13, souche néorickettsienne Q18, antigène griffe du chat et enfin un témoin représenté par un extrait de membrane vitelline traité de même. Ces différents antigènes utilisés sont représentés par des suspensions rickettsiennes ou néorickettsiennes pour agglutination, centrifugées et diluées 10 fois dans de l'eau physiologique phéniquée à 1 0/00. L'antigène de griffe du chat était représenté par du pus de liquide expérimental, stérilisé par la chaleur et que nous devons au docteur Reilly.

Les réactions locales ont été appréciées à la 4e, 24e, 48e, 72e et

(*) Séance du 13 avril 1966.

©Soc.pathol.
exo

96e heure, en notant le diamètre du nodule et le plissement de la peau au niveau de ce nodule par rapport au plissement de la peau normale, ce qui permet d'envisager l'évolution totale de la réaction.

Une malade de 45 ans (Obs. 63040), qui nous était adressée par le docteur BIÉRENT, a des céphalées importantes et présente une chorio-rétinite maculaire. Elle vient de la région de Bamako (Soudan). Sa sérologie, lorsque nous l'examinons en micro-agglutination, est seulement positive sur *R. burneti* à + 20, ± 40. On lui fait des injections intradermiques et elle répond localement surtout sur *R. mooseri*, *R. conori* H24 et *R. burneti* ; ses réactions atteignent 20-25 mm. de diamètre et 10 mm. au plissement. Sept jours plus tard, on voit sa micro-agglutination devenir *R. mooseri* ± 160, ± 320, *R. conori* souche Y9 + 320, ± 640, *R. conori* souche H24 + 160, ± 320, ++ 640, + 1.280, alors que ces souches n'étaient pas agglutinées auparavant. Par contre, le taux vis-à-vis de *R. burneti* a légèrement diminué ; il est devenu ± 20 et 0 à 40.

On constate donc deux phénomènes : l'apparition d'anticorps non mis en évidence avant les tests d'allergie, la diminution d'une agglutination positive comme si l'antigène injecté avait neutralisé l'anticorps préexistant. Ces réactions sont bien visibles au 7e jour, mais la réaction est encore plus nette au bout de 15 jours. A la suite de traitements antibiotiques, la microagglutination reste positive et on a vu aussi à la suite de ces traitements une réactivation des réactions cutanées.

Ces faits sont intéressants parce qu'ils nous permettent de voir que chez des sujets qui ont pu faire des maladies plus ou moins inapparentes, avec des sérologies complètement négatives, on peut mettre en évidence à tout moment des anticorps signant leur infection rickettsienne ou néo-rickettsienne à la suite d'une simple réaction allergique.

Mme C... (Obs. 64876, docteur GODLEWSKI), jeune femme de 37 ans qui a fait une atteinte myélitique et dont la sérologie est suivie à de très nombreuses reprises depuis 1961 (10 fois), sans avoir jamais eu une réaction très nette sur un antigène précis. On lui injecte dans la peau les antigènes *R. prowazeki*, *R. mooseri*, *R. conori* souche H24, *R. conori* souche Y9 et l'on constate une réaction surtout importante sur *R. mooseri* (25 mm. de diamètre et 10 mm. au plissement) ; cependant, la souche H24 de *R. conori* et *R. prowazeki* était aussi positive. Cette jeune femme qui était seulement positive au premier taux, agglutine *R. mooseri* au 7e jour à + 160, ± 320, ± 640, au 14e jour, à ++ 160, ++ 320, ++ 640, + 1.280 et au 30e jour, à + 160, + 320, + 640, ± 1.280, ± 2.560, ± 5.120, ± 10.240. Mais à ce moment-là, son spectre d'anticorps s'est élargi et elle est devenue positive sur *R. conori* Y9 à ++ 160, ++ 320, + 640, + 1.280.

M. F... (Obs. 63778, docteur VERMOREL), au 10e mois d'un service militaire en Algérie, a présenté un épisode infectieux fébrile, s'accompa-

©Soc.pathol.
exo

gnant d'exanthème, qui fut suivi de crises excito-motrices comitiales. Ces crises ont persisté après la cessation de l'épisode infectieux et lui ont valu une réforme à 65 0/0. Sa sérologie, avant les tests d'allergie, est complètement négative. En réaction allergique, il répond sur *R. prowazeki*, *R. mooseri* et la souche H24 de *R. conori*, tandis qu'il est totalement indifférent vis-à-vis de la souche Y9 ; il est très positif sur *R. burneti*. Au 7e jour, il agglutine à ± 640 *R. mooseri* et il est négatif sur toutes les autres souches. Au 14e jour, il est ++ à 640 sur *R. mooseri*, + à 640 sur *R. prowazeki* et ± 160 sur la souche Y9 de *R. conori*, tandis qu'il n'agglutine pas la souche H24 qui lui provoque une grosse réaction cutanée.

M. B... (Obs. 64275, docteur VERMOREL), jeune garçon de 21 ans qui présente de légères crises nerveuses sans d'autres signes nets ; sa sérologie est ± 160 sur *R. mooseri*. Il présente une forte réaction allergique sur *R. mooseri*. Trente-quatre jours après il est TM ++ 160, 0 à 320.

M. H... (Obs. 34841, docteur BURG), 35 ans, qui présente une artérite des membres inférieurs, est négatif sérologiquement. Après un test d'allergie qui est positif sur l'antigène épidémique, sa micro-agglutination devient positive sur le même antigène et un peu sur *R. mooseri*.

Mme G... (Obs. 63103, docteur FOREST), jeune femme de 35 ans, née en Afrique du Nord, vaccinée avec le vaccin Durand-Giroud en 1943-1944 et qui, à partir de 1959, fait des poussées de chorio-rétinite. Sa sérologie était positive vis-à-vis de *R. mooseri* à + 160, ± 320, mais malgré deux cures de terramycine, on n'avait vu aucune amélioration de sa lésion oculaire. Sept jours après une réponse allergique sur *R. mooseri*, sa sérologie reste positive à + 160, + 320 comme auparavant, tandis que 14 jours après, elle est non seulement positive à + 320 sur *R. mooseri*, mais elle l'est aussi à + 640, ± 1.280 sur *R. prowazeki*. A la suite de la réaction allergique, on constate donc un élargissement de l'éventail des anticorps et une augmentation de leur taux. L'ophtalmologiste constate une nette amélioration au niveau du fond d'œil et une diminution de l'œdème local.

Nous avons voulu aussi comparer les réactions cutanées provoquées par un antigène de psittacose de perroquet culture pulmonaire, une souche néorickettsienne d'avortement des ovins (souche Q18) et l'antigène griffe du chat. Si les réactions sont plus importantes à la 24e heure et atteignent le maximum à la 48e heure pour l'antigène psittacose vraie ou l'antigène Q18, la réponse allergique à l'antigène griffe du chat est beaucoup plus tardive ; elle apparaît vers la 48e heure et on voit alors, que la réaction de micro-agglutination ait été négative ou positive, une augmentation considérable du taux des anticorps. Nous avons constaté ces faits surtout au cours de fièvres ganglionnaires avec le groupe psittacose. Pour des femmes ayant avorté, ou pour leur conjoint, on constate des faits analogues, mais plus souvent avec les souches murine, boutonneuse, de fièvre Q ou du groupe néorickettsien.

©Soc.pathol.
exo

M. B... (Obs. 51507, docteur R. MARTIN), 41 ans, présente une fièvre à 38°-39°, des douleurs abdominales, un syndrome diarrhéique, de petits ganglions ; sa vitesse de sédimentation est accélérée. Il réagit sérologiquement sur une souche de boutonneuse et sur la souche de psittacose T13. Des réactions allergiques sont faites avec l'antigène de psittacose T13 (culture pulmonaire), l'antigène Q18 (antigène néorickettsien correspondant à l'avortement des ovins), enfin l'antigène des griffes du chat. Il réagit localement surtout sur l'antigène Q18 et sur les griffes du chat. Sa sérologie s'est complètement modifiée et devient positive sur l'antigène T13 jusqu'au 1/160, au lieu de 1/40, et l'antigène néorickettsien Q18 qui était complètement négatif devient positif jusqu'au 1/320. On voit donc, à la suite d'une réaction allergique, une augmentation importante du taux des anticorps se produire sur un antigène qui jusqu'alors ne répondait pas. Or, ce malade est charcutier et il s'agit d'un antigène qui peut être constaté, non seulement au cours de l'avortement des ovins, mais aussi dans les méningo-encéphalites, dans les arthrites et même au cours des péricardites des animaux. Déjà, nous avons montré en 1958, qu'à partir de ganglions péritonéaux d'une jeune campagnarde, on pouvait isoler des agents du groupe psittacose.

Nous allons rapporter maintenant des observations de ganglions cervicaux chez des sujets ayant ou n'ayant pas de contact avec des oiseaux et pouvant être infectés avec des groupes néorickettsiens venant du bétail.

Mme A... (Obs. 39055, professeur LACOMME). Cette jeune femme a eu deux enfants morts à la naissance et présente des ganglions ; elle a une réaction allergique sur les antigènes psittacose, néorickettsien d'avortement des ovins et des griffes du chat. Traitée, elle a un enfant normal.

Mme R... (Obs. 37436, docteur MAMOU), jeune femme de 39 ans, qui présente un syndrome grippal avec sueurs, frissons, vertiges, suivi de ganglions cervicaux. Sa sérologie était complètement négative sur les antigènes viraux et rickettsiens. Elle présente une réaction locale importante sur l'antigène T13 et une réaction plus tardive et moins importante sur l'antigène de griffes du chat. Après cette réaction, la micro-agglutination devient positive sur l'antigène T13.

Mlle H... (Obs. 37716, docteur COCHIN) présente des adénopathies cervicales multiples de la grosseur d'une noisette. Sa sérologie est complètement négative en micro-agglutination, sauf sur l'antigène T13. On lui fait des tests allergiques et elle répond à la 24e et à la 48e heure sur l'antigène psittacose, un peu plus tardivement sur l'antigène de griffe du chat pour lequel la réaction est visible pendant plusieurs jours. A la suite de ces réactions allergiques, les ganglions cervicaux régressent.

M. et Mme M... (Obs. 64732, docteur ROY), trois avortements. La sérologie du mari est + 20 sur *R. burneti* et sa réaction allergique est négative. La femme est positive sur *R. burneti* au 1/20 et sa réaction allergique est positive sur ce même antigène. Au cours d'un séjour en Oubangui-Chari, elle avait fait quelques fébricules et était restée fatiguée pendant 6 mois.

©Soc.pathol.
exo

Mme P... (Obs. 64186, professeur LACOMME) fait trois avortements ; elle réagit légèrement en micro-agglutination sur *R. mooseri* et sa réaction allergique est intense avec ce même antigène, ainsi qu'avec *R. burneti*. Sept jours après, son agglutination est devenue positive à + 320, ± 640 sur *R. mooseri* et ± 40 et ± 80 sur *R. burneti*. Le mari, qui est négatif en micro-agglutination, a une réaction allergique sur *R. mooseri* et surtout sur *R. burneti*, ce qui n'est pas étonnant car il a fait une atteinte oculaire étant au Sahara. Sept jours après, il agglutine légèrement *R. mooseri*.

Mme B... (Obs. 64003, professeur LACOMME) a eu cinq avortements. Sa micro-agglutination est négative. Elle répond allergiquement sur *R. mooseri*, sur *R. conori*, sur *R. burneti* et sur l'antigène psittacose. Sept jours après ces réactions, sa sérologie devient positive sur une souche de boutonneuse et sur *R. burneti*. Le mari, qui était légèrement positif sur *R. burneti*, présente une réaction allergique sur *R. mooseri* et sur *R. burneti* surtout ainsi que sur la psittacose. Le taux de sa réaction d'agglutination sur *R. burneti* est augmenté.

Mme S... (Obs. 62389, professeur MARINESCO), 3 avortements, le dernier remontant à 3 mois. Avant la réaction allergique, elle est complètement négative en micro-agglutination, tandis que 3 mois auparavant elle réagissait sur *R. conori* et sur *R. burneti*. Sa réponse allergique est positive sur les antigènes épidémique, boutonneux et *R. burneti*. Son deuxième examen sérologique fait 7 jours après, répond sur *R. conori* et sur *R. burneti*, mais ni sur *R. mooseri* et ni sur *R. prowazeki*.

M. et Mme C... (Obs. 62627, docteur CHAILLOT). Il s'agit d'un couple qui a eu 4 avortements. La femme réagit sérologiquement surtout sur *R. mooseri* et sa réaction allergique est positive sur *R. prowazeki*, *R. mooseri*, *R. conori* et un peu sur la psittacose, après la réaction allergique, son sérum devient positif à 1/1.280. Le mari réagit allergiquement surtout sur la souche murine et transitoirement et très légèrement sur *R. conori*, sur la souche T13 et sur la souche d'avortement des ovins ; sa sérologie, qui était négative avant, est restée négative 7 jours après la réaction allergique, ce qui n'est pas étonnant car il est sous cortancyl. Après deux traitements antibiotiques, ce couple a eu une enfant en bon état.

Sr. M... (Obs. 63607, docteur BIÉRENT) fait un épisode fébrile à rechutes et, revenant d'Afrique Noire, sa sérologie est uniquement positive sur *R. conori*. Ses réactions allergiques sont positives sur les antigènes *R. mooseri*, *R. conori* et *R. burneti*. A la suite de ces réactions, on voit sérologiquement une réponse très importante sur *R. conori* et sur *R. burneti* 4 jours après, mais les taux les plus importants sont donnés par les réactions du 14e jour : *R. prowazeki*, *R. mooseri* et deux souches de *R. conori* répondent, tandis que la souche *R. burneti* devient négative.

Mme M... (Obs. 63349, docteur GIROUD). Il s'agit d'une femme qui présente une polyarthrite et qui répond sérologiquement sur *R. mooseri*. Elle présente une réaction allergique vis-à-vis de cet antigène. Sept jours après, son agglutination est positive à + 160, et 14 jours après, elle l'est à + 1/1.280 (maximum non fait). Au bout de 2 mois elle est négative.

©Soc.pathol.
exo

Mlle D... (Obs. 62813, docteur VERMOREL) a présenté des maux de tête avec épisode fébrile ; elle est positive à + 1/640 sur *mooseri*. A la suite d'une réaction allergique positive sur *R. mooseri*, elle devient ± à 1/1.280, au 9e jour et l'est toujours au 43e jour.

M. C... (Obs. 64021, docteur VERMOREL). Il s'agit d'un jeune homme de 21 ans qui a fait un séjour en Irlande et en Écosse où il a travaillé dans une ferme. Il fait une fièvre à 38° pendant une huitaine de jours et présente des douleurs articulaires. Sa réaction sérologique est ± au 1/20 sur *R. burneti*. Sa réaction allergique est négative sur ce même antigène, mais 27 jours après, il répond sérologiquement à ± 20, ± 40, 0 à 80 sur la fièvre Q et ± 20, 0 à 40 sur la souche Q18.

CONCLUSIONS

On voit donc que des sujets sérologiquement négatifs sur les antigènes rickettsiens ou proches peuvent avoir une réponse allergique positive qui peut transformer leurs anticorps agglutinants : ils peuvent apparaître ou augmenter beaucoup. Quelquefois, une certaine neutralisation est observée lorsque les réactions sérologiques sont faites peu de jours après la réaction allergique. La réaction d'allergie permet très souvent de retrouver des contacts ignorés avec des antigènes rickettsiens ou proches.

A la suite des réactions d'allergie, nous avons vu apparaître des anticorps agglutinants qui se maintiennent pendant des mois, malgré une thérapeutique à large spectre.

Dans quelques cas, on peut voir des réactions retardées, par exemple *R. burneti* qui ne répond qu'à la 48e heure, mais nous n'en avons jamais vu d'aussi tardives que lors de nos prospections d'Oubangui en 1950, faites avec un antigène lavé où nous avons vu des réactions au 7e jour. Dans la suite, du fait de lésions nécrotiques provoquées, nous n'avons utilisé qu'un antigène surnageant, véritable extrait, peu antigénique et donc non vulnérant.

Nous avons vu aussi que les antigènes griffes du chat sont beaucoup moins antigéniques ; la réaction qu'ils provoquent est plus tardive que celle des antigènes psittacose ou néorickettsiens qui sont des antigènes voisins.

Nous avions pu déjà observer des réactions allergiques aussi rapides avec un antigène pulmonaire trachome au cours du trachome.

Ces faits nous montrent l'intérêt d'utiliser un antigène bien figuré.

En France, on ne pense pas assez souvent à *R. mooseri* : les réactions d'hypersensibilité nous permettent de voir que les contacts avec cet antigène sont beaucoup plus fréquents qu'on ne le croit. Ces réactions permettent de provoquer un réveil d'anticorps et de ce fait ont une portée thérapeutique.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Allergic tests in rickettsial infections.

Allergic tests permit a thorough study of the bening course of apparent or non-apparent rickettsial and neo-rickettsial infections. These tests very often demonstrate the existence of contacts with rickettsial antigens. In certain cases delayed reactions may be observed (from the 48th hour to the 70th day). In France *R. mooseri* should be more often taken into account. Hypersensitivity tests show that contacts with this antigen are rather frequent. Allergic tests have a booster effect and play therefore a therapeutic part.

BIBLIOGRAPHIE

1. GIROUD (P.). — Les rickettsioses en Afrique Équatoriale. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1951, **4**, 535-546.
2. GIROUD (P.), Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), PFISTER (R.) et OLLIER (R.). — Isolement d'un inframicrobe du groupe néo-rickettsien à partir d'un ganglion mésentérique dans un cas de pseudo-appendicite. *Bull. Académie Nationale de Médecine*, 1958, nº 13 et 14, 397.
3. GIROUD (P.), MASSIN (M.) et CROUZET (J.). — Réactions allergiques et montée des anticorps au cours du trachome aigu ou ancien, en dehors de toute possibilité de contamination massive, dans un pays où le trachome a disparu depuis de nombreuses années. *Bull. et Mém. de la Soc. française d'Ophtalmologie*, 1960, 73e année, 385-392.
4. GIROUD (P.), CAPPONI (M.) et DUMAS (N.). — Réactions allergiques et rickettsioses. *Revue Française d'Allergie*, nº 2, avril-juin 1961, 77-90.
5. GIROUD (P.). — Réactions allergiques vis-à-vis des antigènes rickettsies ou proches : montée des anticorps, agglutinations spécifiques, élargissement du spectre, réactions focales. *Bull. Académie Nationale de Médecine*, 1966, **150**, nº 3-4, 30-32.

AU SUJET DES LÉSIONS OCULAIRES PROVOQUÉES PAR DES RICKETTSIES ET DES NÉORICKETTSIES

Par PAUL BIÉRENT (*)

Depuis la publication princeps de P. GIROUD et des regrettés Mme SCHIFF-WERTHEMEIR et JEAN SCHNEIDER, concernant les infections rickettsiennes avec méningo-uvéo papillites, divers résul-

(*) Séance du 9 mars 1966.

©Soc.pathol.
exo

tats de recherches furent publiés. Nous en retiendrons surtout des aspects de chorio-rétinite (Porte, Roger et Dartois) accompagnés de lésions vasculaires avec œdème péri-vasculaire, troubles du vitré, ainsi que les communications de Giroud, Dolffus, Capponi et Dumas, et Haye insistant sur les éléments allergiques observés au cours de ces infections souvent inapparentes.

Dans notre étude il s'agira surtout des infections à rickettsies. Les manifestations oculaires en sont tantôt frustes, tantôt graves selon leur stade évolutif. C'est surtout la polyvalence clinique de ces maladies qui nous a fait penser, comme en pathologie comparée, à une sorte d'unité, de lien, entre ces manifestations parfois si différentes. C'est de l'infection vasculaire qu'il s'agit le plus souvent, accompagnée de phénomènes allergiques locaux et généraux plus ou moins importants.

Du point de vue oculaire, les deux cas extrêmes concernaient deux jeunes gens de 25 ans environ, ayant perdu chacun la vision d'un œil de façon inexpliquée. Ils venaient consulter pour l'apparition de troubles subjectifs de l'autre œil à signification maculaire discrète.

Le test d'Amsler montre un trouble de la perception de la netteté des lignes, et, dans un cas, des troubles discrets mais nets du sens chromatique. L'examen du sang a permis d'enrayer par une thérapeutique appropriée un retour offensif possible de la rickettsiose découverte par cet examen, et les risques cliniques ont heureusement disparu.

Une autre observation nous permet de considérer le cas d'un malade qui ressentait une baisse de vision progressive, de type « brume ». On lui avait laissé entrevoir, en Afrique Noire, un pronostic tellement pessimiste, qu'il vint consulter à Paris. Là encore, une étude sérologique appropriée nous a permis de faire rétrocéder tous les symptômes de façon assez spectaculaire.

Observation I (58009 et 59733). — M. G... Claude, 2 juin 1964. Antécédents familiaux nuls.

Aucune maladie connue. A vécu trois ans dans les Landes, pendant la guerre, chez un vétérinaire.

Traité à Bordeaux, en 1954 (professeur Beauvieu) pour « angiomatose rétinienne » droite, d'origine indéterminée.

Perte de vision à droite, malgré un traitement intensif par diverses thérapeutiques.

V. O. D. = mouvements de la main à 0,50.

V. O. G. = 1 sans correction.

V. P. nulle à droite au Parinaud. Normale à gauche.

Pas de maladie récente. Mais il vient consulter pour des sensations de taches jaunes, avec trouble, vision de corps flottant discret, mais tenace, dans l'œil non atteint jusqu'à présent.

©Soc.pathol.
exo

Comme il a vécu en Algérie (après sa première maladie) pour ses obligations militaires, nous l'adressons au professeur JEAN SCHNEIDER pour examens divers. Il revient avec les résultats sérologiques suivants : cholestérolémie : 2,90 ; glycémie : 1,12 ; urée : 0,35 et une agglutination de *Rickettsia conori* à 1/320. « Ce qui, nous écrit le professeur SCHNEIDER, peut être une cause de ses troubles vasculaires. »

Nous avions signalé, en effet, à droite un tracé d'oblitération veineuse en anses multiples, avec des lacs juxta-veineux, et des lésions artérielles, allant de l'aspect de manchon, jusqu'à celui de thrombo-angéite oblitérante. En outre, il existe un aspect angiomateux juxta- et prépapillaire vérifiable par déplacement parallactique.

Enfin, des lésions destructives, les unes anciennes, noirâtres, les autres, évolutives, de choroïdo-rétinite du pôle postérieur. Au biomicroscope, le vitré paraît condensé par places, en lamelles verticales fines et mobiles, s'agitant « en drapeau ».

A gauche, distension vasculaire, congestion maculaire, vision d'inégalités fines dans le tracé d'Amsler, mais pas de lésions visibles.

Nous voyons le malade, porteur de cette sérologie, six mois seulement après le premier examen. Le professeur SCHNEIDER étant alors gravement malade, nous adresse au professeur GIROUD, qui nous indique une « réaction toujours anormale » sur *Rickettsia Coniri*, à ± 1/160. Ceci après le traitement à la Rovamycine (1,50 g. durant vingt jours). Avant de reprendre le deuxième traitement, la sérologie montre *R. Prowazeki* ± 1/320, *R. Mooseri* + 1/160, 1/320.

Une nouvelle cure, à la Terramycine, est entreprise. La sérologie est devenue négative, en juillet 1965. Les signes fonctionnels alarmants constatés à gauche sont amendés.

OBSERVATION II (57749). — J... LUCIEN, 1er février 1965. Dessinateur industriel. Pensionné à 65 0/0 pour baisse de vision survenue en Algérie, progressivement ; hospitalisation de six mois ; examens négatifs ; insuccès thérapeutique. Aucun autre passé pathologique, ni toxique. Vient consulter, après cette perte totale de la vision à gauche, pour une gêne visuelle, après un accès fébrile (une journée), suivi de diarrhée dix jours après cet accès. Il se plaint de céphalées, avec inquiétude, sensation de métamorphopsie, de voile, avec images de « vrilles ».

V. O. D. = 1.

V. O. G. = mauvaise perception lumineuse. A noter que cette vision avait baissé depuis le début des troubles, il y a quatre ans. Une acuité de 0,2 lui restait, qui disparut progressivement.

L'examen neurologique (docteur CONSTANS) est négatif. Des radiographies, crâne, trous optiques, sont négatives. L'examen des champs visuels au Goldmann) révèle une dyschromatopsie pour le rouge, qui est vu blanc. Au test d'Amsler, flou de la région nasale droite.

Des examens plus poussés sont envisagés (cisternographie éventuelle) ; mais un électroencéphalogramme est normal.

La réponse du service des Rickettsioses (professeur GIROUD) révèle des agglutinations :

R. Prowazeki : ± 1/320.
R. Mooseri : + 1/160, + 1/320, + 1/640, ± 1/1.280.

A l'examen du fond d'œil on trouve des lésions vasculaires importantes, à type thrombophlébitique notamment, avec suffusions hémorragiques, du côté gauche.

©Soc.pathol.
exo

A droite, nous ne voulons pas faire encourir au malade le risque d'un flash, et nous nous contentons d'observer un aspect de léger flou péripapillaire, et une rétine un peu « luisante », avec congestion maculaire simple.

Le traitement proposé fut de quatre prises de terramycine de 0,50 g. espacées de six heures, durant dix jours, avec Médrol, régime sans sel, etc.

Le malade ne s'est pas encore présenté à une nouvelle visite.

Observation III (48478). — Mme L..., 26 avril 1965. Vient pour baisse forte de vision. V. O. D. = 0,3 faible non améliorable ; V. O. G. = 0,5 faible, non améliorable.

Vision proche : nº 8 faible, de « côté », au Parinaud' (O. droit), 50 ans ; nº 3 faible au Parinaud (œil gauche). Aucune correction au-delà.

Peur de la canne blanche. En 1953, a fait un accident grave de perte de vision O. D. après exposition au soleil, ou sinusite (explications de probabilité, tous autres examens ayant été normaux à l'époque).

Après six mois de soins, la vision de l'œil droit était remontée à 0,3 (professeur Desvignes). Antécédents : fortes tendances hémorragiques depuis l'enfance. Mère décédée de grippe espagnole, à la fin de la guerre 1914-1918. Elle l'aurait également contractée, en ayant survécu.

Sensations de voile blanc de côté. Milieux oculaires troubles, en hyalite postérieure, discrète. Détails du fond d'œil peu nets, sans cataracte.

Au test d'Amsler, flou temporal, carrés vus inégaux, estompés, surtout dans les lignes verticales.

Examens hématologiques : normaux.

Examens du service des Rickettsies (professeur Giroud) : *R. Mooseri* : + 160, 320.

Traitement outre les vitamines, et médicaments de protection vasculaire par la Terramycine à 1,50 g. durant vingt jours, repos dix jours, reprise ensuite.

Le 17 juillet 1965. Agglutinations négatives.

Amélioration progressive de la vision, au réveil d'abord.

Nouvelle vérification le 26 août 1965. La négativation persiste. Tous les traitements entrepris visent à la clarification des milieux, et à la lutte contre des lésions maculaires possibles.

Peu à peu, les milieux s'éclairent. La malade, après un léger retour offensif des troubles, revoit plus nettement les carrés d'Amsler. Elle abandonne peu à peu l'emploi de ses loupes.

Le 7 février 1966. La vision est V. O. D. = 0,4 avec verres ; V. O. G. = 0,7 avec faibles verres. Au Parinaud : O. D. nº 3 f. ; O. G. nº 2.

Observation IV. — M. P..., habite Bangui (R. C. A.). 20 mai 1965. Venu consulter au Centre Europe, en permission expresse, pour trouble récent, et baisse progressive de vision. Voile constant O. D. G., l'empêchant de conduire la nuit sur les pistes, malgré une acuité apparemment bonne, 1 O. D. G. Au Parinaud, nº 2 faible.

Sérologie courante, examens divers normaux. Il existe une fine opacification de la cristalloïde postérieure O. D. G. L'examen des champs visuels montre une exclusion de la tache de Mariotte au 2/1, petit index. Tache de Mariotte un peu élargie, sans trouble de sommation, à droite. Aucune dyschromatopsie.

A l'examen du fond d'œil, léger flou des milieux postérieurs, avec discrète hyalite. Vaisseaux vus flous. Papilles normales.

©Soc.pathol.
exo

Dans les antécédents, « typhus des brousses » il y a deux ans, avec dix jours de lit. Les troubles, après amélioration, s'étaient manifestés un an après, sous cette forme de voile constant, et de myodésopsies.

Les examens pratiqués dans le service des Leptospiroses montrent un taux élevé d'agglutinines (1/2.000) contre le sérotype Canicola.

Le service des Rickettsioses (professeur GIROUD) indique :

R. Prowazeli : + 1/320, ± 1/640.
R. Mooseri : + 1/160, + 1/320.

Dès la remise des résultats de l'Institut Pasteur, le malade doit retourner en Oubangui Chari. Le traitement à la Terramycine fut prescrit à 2 g. par jour pendant dix jours, repos dix jours, et mêmes doses durant dix jours.

Le 16 juillet 1966, il nous donne de ses nouvelles par correspondance, annonçant une réussite à « 90 0/0 » dans son état, quant aux troubles visuels qu'il avait ressentis.

OBSERVATION V. — 14 octobre 1965. Sœur YVONNE M..., 45 ans, rentre du Mali. Vivait à Bamako. Diagnostic du 18 août 1965, de son médecin traitant : Choroïdo-rétinite maculaire — O. G. surtout — probablement d'origine vasculaire (Institut d'Ophtalmologie Tropicale).

Sérologie complète : normale. Abcès dentaire traité, avec extraction dent supérieure gauche, il y a trois ans. Laryngite chronique accusée.

V. O. D. = 1, V. O. G. = 0,9 VP (Parinaud), n° 5 O. D. avec verres, n° 3 f. O. G. avec verres.

Test d'Amsler : normal à droite. A gauche, flou intéressant l'aire externe avec épaississement des lignes horizontales.

Fond d'œil : à droite, petites lésions juxta-vasculaires, à 1/4 de DP sous la macula. A gauche, géode discrète, et fines lésions dans l'aire inféro-externe de la macula.

Service des Rickettsies (professeur GIROUD) : *R. burneti* + 1/20, ± 1/40, le 22 octobre 1965. Le 2 novembre, « sérologiquement réaction sur *R. burneti*, mais en réaction allergique elle répond aussi sur *R. mooseri*, *R. conori*, ce qui n'est pas étonnant puisqu'elle vient de Bamako (professeur GIROUD).

Nouvelle sérologie en microagglutination :

5 novembre 1965 : *R. mooseri* : + 1/160, ± 1/320 ; *R. conori* : + 1/160, + 1/320, ± 1/640 sur une souche et + 1/1.280 sur une 2e souche ; *R. burneti* : ± 200 au-dessus.

« Les réactions allergiques avec mes antigènes ont remonté des anticorps défaillants. »

Traitement prescrit Terramycine à 0,25, 8 par jour pendant huit jours ; dix jours de repos, reprendre ensuite.

18 décembre 1965. Traitement terminé. Amélioration de la vision proche. Une amorce de cicatrice noirâtre, juxta-maculaire droite.

Réponses du 22 décembre 1965. N° 64504.

Sérologie en régression. *R. mooseri* : + 1/640 ; *R. conori* : ± 1/160.

2 février 1966. Après traitements complémentaires, repos en Bretagne, les signes fonctionnels sont satisfaisants : VP n° 2 au Parinaud, O. D. G. Et la voix s'est éclaircie de façon notable.

Réponses du 2 février 1966 n° 65498 : *R. prowazeki* : + 1/320, ± 1/640 ; *R. mooseri* : + 1/160 ; *R. conori* : + 1/160 ; *R. burneti* : + 1/20.

« Après réactivation la sérologie reste positive même en l'absence de traitement. »

©Soc.pathol.
exo

C'est la particularité de ces syndromes que de devoir être diagnostiqués *a posteriori*, au cours des recherches systématiques d'une rémanence de cette affection.

On se doit de faire une recherche systématique de cette sérologie spéciale avec micro-agglutination et réaction allergique chez toutes les personnes ayant vécu à l'étranger dans les pays chauds, ou pendant la guerre dans des camps de prisonniers ou de concentration.

Mais cette pathologie dite « riche » ne doit pas exclure les recherches faites en Métropole dans les cas où il existe un doute, concernant toute affection pouvant s'apparenter à ces syndromes.

SUMMARY

A propos of the ocular lesions induced by rickettsia and neorickettsia.

In rickettsial infections, chorio-retinitis phenomena may occur, associated with vascular alterations (perivascular œdema) and alterations of vitreous humour. Five cases of rickettsial ocular symptoms, either being of severe according to the evolutive stage, are reported. A clinical polyvalency is however related to an ocular infection which is most often associated with local allergic phenomena. Two cases were those of young people (about 25 years) having lost the sight of one eye. A treatment with fungal antibiotics stopped the course of the disease.

A PROPOS D'UNE PETITE ÉPIDÉMIE DE TYPHUS HISTORIQUE EN ALGÉRIE. CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA VALEUR DU SÉRO-DIAGNOSTIC EN MILIEU NON VACCINÉ

Par ROBERT MARX, ROBERT NÉEL et HENRI LAFARE (*)

Les diverses rickettsioses existent en Algérie (1), mais seuls le typhus historique et la fièvre Q donnent lieu à des bouffées épidémiques d'autant plus graves qu'elles éclatent en milieu rural. Dans ces conditions un certain temps s'écoule avant que la maladie ait fait l'objet d'une déclaration et c'est souvent l'observation d'un

(*) Séance du 7 juillet 1965.

©Soc.pathol.
exo

nombre important de cas qui incite les familles à amener leurs malades au centre hospitalier le plus proche.

C'est ainsi que, dans la première semaine de juin 1964, trois décès ont eu lieu dans une famille de nomades s'occupant d'élevages de moutons et de bovidés et campant dans la région d'Aïn Sidi Ali, département du Tiaret. Les trois sujets auraient présenté une température élevée, des céphalées et un exanthème, l'affection ayant duré 7 à 11 jours.

Du 12 au 14 juin, cinq malades, membres de cette même famille, ont été hospitalisés au service des contagieux de l'hôpital de Tiaret. Chez eux, la maladie a évolué classiquement : elle s'est manifestée par une fièvre élevée, un tuphos profond, des céphalées, des arthralgies et des troubles neuro-végétatifs importants. Aucun de ces cinq patients n'a présenté d'éruption, mais tous portaient des traces extrêmement nombreuses de piqûres d'insectes *(Pediculus corporis)*. Sous l'effet du traitement par le chloramphénicol, la guérison a été rapidement obtenue ; les malades ont quitté l'hôpital très asthéniés et ont repris leur travail environ un mois après le début de la maladie.

Enfin, cinq parents, atteints de la même affection, n'ont pas été hospitalisés et n'ont pas été traités par antibiotiques. Aucun de ces 13 malades n'avait été vacciné.

Des micro-agglutinations de Giroud et des réactions de Weil-Felix ont été pratiquées sur le sérum de tous les patients. Les taux minima admis pour la micro-agglutination ont été de 1/320 pour *Rickettsia prowazeki*, 1/160 pour *R. mooseri*, 1/160 pour *R. conori* (4). La réaction de Weil-Felix n'a été considérée comme positive qu'à partir de 1/300. Le tableau ci-dessous (première partie) rend compte des résultats obtenus chez tous les malades (*).

Un an après l'épidémie, nous avons pu revoir 8 des 10 malades et avons pratiqué cette fois trois réactions :

— la micro-agglutination de Giroud,

— la réaction de déviation du complément de Gear (**), le taux limite inférieur adopté a été de 1/10 comme l'indique Gear (5),

— et, pour mémoire, la réaction de Weil-Felix. Les résultats de ces réactions sont inscrits dans le tableau ci-dessus (deuxième partie).

(*) A noter que les examens sérologiques pratiqués sur les membres de la famille n'ayant pas contracté la maladie lors de l'épidémie ont été négatifs : ces personnes ne peuvent être considérées comme réservoirs de virus.

(**) Nous tenons à remercier M. le Professeur J. H. S. Gear, Directeur du South African Institute for the Medical Research, qui nous a fait parvenir les antigènes.

©Soc.pathol.
exo

Tableau

Résultats des réactions sérologiques.

	Juin 1964			Juin 1965					
	Micro-agglutination			Micro-agglutination			Déviation du complément		
	TH	TM	FB	TH	TM	FB	TH	TM	FB
1) Malades hospitalisés et traités par le chloramphénicol									
1	1/5.120	1/1.280	N	N	1/320	± 1/160	1/32	1/32	1/8
2	1/10.240	1/1.280	N	—	—	—	—	—	—
3	1/640	1/320	N	N	1/320	± 1/160	1/16	1/8	N
4	1/320	1/640	1/320	N	N	N	1/16	N	N
5	1/5.120	1/1.280	N	N	N	N	1/32	1/8	1/8
2) Malades non hospitalisés et non traités aux antibiotiques									
6	1/5.120	1/640	N	1/320	1/160	N	1/32	1/8	1/8
7	1/640	1/160	N	1/320	1/160	N	1/32	1/16	N
8	N	1/320	N	1/320	—	N	1/32	N	N
9	1/640	1/320	N	—	—	—	—	—	—
10	1/1.280	1/320	N	1/320		± 1/160	1/8	N	N

Légende :
TH : Typhus historique.
TM : Typhus murin.
FB : Fièvre boutonneuse.
N : Réaction négative.

Commentaires

En résumé, sur 13 malades non vaccinés d'une même famille ayant présenté un typhus épidémique clinique, 3 sont morts à domicile, 5 ont été hospitalisés et traités au chloramphénicol, 5 n'ont été ni hospitalisés ni traités aux antibiotiques. Ces 10 malades guérirent tous et ont pu être observés sérologiquement au décours de leur affection et 8 d'entre eux un an après.

Micro-agglutination sur lames de Giroud.

Au cours de la maladie, 9 sérums ont été positifs avec l'antigène historique à des taux allant de 1/320 à 1/10.240 et un négatif. Tous les sérums ont été positifs avec l'antigène murin, mais à des taux

©Soc.pathol.
exo

inférieurs sauf pour deux d'entre eux. Un seul sérum, le numéro 4, agglutinait avec l'antigène boutonneux et à des taux équivalents pour les 2 autres antigènes.

Un an après, nous avons constaté que :

— tous les malades traités au chloramphénicol avaient une réaction négative avec l'antigène épidémique, tous les malades non traités étant encore positifs au 1/320 avec ce même antigène,

— 4 malades étaient encore positifs avec l'antigène murin, 2 traités et 2 non traités ; enfin, 3 malades étaient devenus positifs à l'antigène boutonneux, dont 2 traités.

Réaction de fixation du complément de Gear.

Elle n'a malheureusement pu être pratiquée que sur les sérums prélevés 1 an après l'épidémie. Cette fois, les 8 sérums ont été positifs avec l'antigène épidémique, 5 l'ont été avec l'antigène murin et 3 avec l'antigène boutonneux. Tous les taux observés sont faibles, certains à la limite de la positivité, mais il ne faut pas oublier qu'ils sont le témoin d'une infection ancienne remontant à plus d'un an.

Réaction de Weil-Felix.

Pour les deux séries d'examens, les réactions ont été négatives au *Proteus OX 2* et positives irrégulièrement à des taux plus faibles (1/300 à 1/800) au *Proteus OX 19*.

Commentaires

Des faits précédents on peut donc avancer, en insistant sur le fait qu'il s'agit de malades *non vaccinés* et par suite de réactions sérologiques non modifiées par une immunisation préalable que :

1. La réaction de Giroud, quel que soit le stade auquel l'examen a été pratiqué, a permis de faire avec certitude un diagnostic de groupe et seulement un diagnostic de très forte présomption de type (typhus épidémique).

2. La courbe sérologique n'a pas non plus permis de préciser le diagnostic de typhus exanthématique et d'écarter de façon formelle celui de typhus murin. Elle a montré une fois de plus que, selon la « boutade » de P. Giroud, aussi bien en fixation du complément d'ailleurs qu'en micro-agglutination, « les typhus historiques devenaient boutonneux ». Les faits rapportés plus haut confirment bien

©Soc.pathol.
exo

qu'au cours d'une même épidémie, les réponses aux antigènes sont variables suivant les individus et le stade de la maladie.

3. La réaction de Giroud avec l'antigène historique a été négative après un an chez les malades traités au chloramphénicol tandis que la réaction de Gear a été positive chez les malades traités et non traités.

Il semble donc bien que, dans ce cas particulier, les antibiotiques aient eu une action sur la formation et la persistance des agglutinines anti-épidémiques, action déjà constatée expérimentalement par Ciaccio (3) et aucune action (ou tout au moins plus faible) sur celle des sensibilisatrices anti-épidémiques. Le même phénomène s'observe chez les malades 4 et 5 avec les agglutinines antimurines et antiboutonneuses, mais les malades 1 et 3 ont présenté des réactions paradoxales (voir tableau II).

4. La réaction de Weil-Felix ne peut plus être utilisée que comme réaction de remplacement. Elle est intéressante dans les pays où le manque de laboratoires et de techniciens en permet seule l'exécution en raison de sa facilité.

5. Reste l'immunofluorescence. On sait que Goldwasser et Shepard (6) au moyen d'anticorps fluorescents ont pu, sur des sérums frais, séparer sûrement les deux typhus. Récemment, par cette méthode, M. Capponi (2) a pu confirmer un diagnostic de typhus murin établi par micro-agglutination chez un sujet qui avait pourtant reçu très peu de temps auparavant 4 injections de vaccin anti-*R. prowazeki* tué. En l'état actuel des choses le séro-diagnostic par la méthode des anticorps fluorescents n'est pas encore entré dans le domaine de la pratique courante.

Conclusions

En résumé, une petite épidémie familiale de typhus historique que nous venons d'observer permet de tirer les conclusions suivantes :

1. La réaction de micro-agglutination sur lames ne précise pas de façon formelle s'il s'agit d'un typhus historique ou murin.

2. La formation et la persistance des agglutinines anti-typhus épidémique sont modifiées par les antibiotiques, mais ces mêmes antibiotiques semblent avoir une action moindre ou nulle sur les sensibilisatrices anti-rickettsiennes, d'où la nécessité d'associer, quand on le peut, la réaction de Giroud à la réaction de Gear pour faire un diagnostic rétrospectif surtout.

3. En l'état actuel du diagnostic sérologique pratique des rickett-

©Soc.pathol.
exo

sioses, le diagnostic de typhus exanthématique repose toujours sur les trois données classiques qui se complètent : la clinique, l'épidémiologie et la sérologie.

Summary

The study of the serodiagnostic in a family typhus epidemic in the Tiaret area shows that in a non vaccinated population :

1. The slide micro-agglutination test does not permit a differentiation between petechialis or murine typhus.
2. The formation and persistence of anti-petechial typhus agglutinins are altered by antibiotics, which seem to ahave weaker action on anti-rickettsial amboceptors.

Giroud's test should therefore be associated to Gear's test to carry out a retrospective diagnostic.

Service des Rickettsioses,
Institut Pasteur d'Algérie
et Hôpital de Tiaret.

Bibliographie

1. Bernard (J. G.), Bereni (J.) et Hainaut (J.). — Aspect actuel des rickettsioses en Algérie. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **4**, 620-628.
2. Capponi (M.). — Application de la technique d'immuno-fluorescence en diagnostic des rickettsioses. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1964, **62**, 52-59.
3. Ciaccio (G.). — Formation des agglutinines anti-rickettsiennes et chimiothérapie. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 825-830.
4. Debever (J.), Debry (J.) et Foliguet (J. M.). — La micro-agglutination des rickettsies. Étude critique et statistique de 1.500 réactions. *Biologie médicale*, 1962, **60**, 565-682.
5. Gear (J. H. S.). — Instructions sur l'emploi des antigènes rickettsiens fixant le complément.
6. Goldwasser (R. A.) et Shepard (C. C.). — Fluorescent antibody methods in the differenciation of murine and epidemic typhus sera; specificity changes resulting from previous immunization. *Journ. Imm.*, 1959, **8**, 373-380.

©Soc.pathol.
exo

GASTRO-ENTÉRITES INFANTILES

Recherche d'une étiologie virale

Par R. BAYLET, S. DAUCHY et A. B. MAFFRE,
avec la collaboration technique de G. HEBRARD (*)

L'examen bactériologique des selles d'enfants présentant une gastro-entérite fébrile révèle la présence d'entérobactéries pathogènes dans 30 à 40 0/0 des cas seulement (1). L'étiologie demeurant incertaine dans 60 à 70 0/0 des observations, on a donc été amené à évaluer le rôle des virus entériques dans le déterminisme des diarrhées infantiles.

Le rôle pathogène de certains entérovirus a été affirmé au cours de manifestations épidémiques et à l'occasion de quelques observations privilégiées.

— Les virus Echo ont été le plus souvent incriminés.

En 1956, Eichenwald à New York, observe dans un service de prématurés et de nourrissons, 18 cas de diarrhée due au virus Echo 18. Les virus sont isolés et l'ascension du taux des anticorps spécifiques est significative.

En 1960, Lépine et Samaille isolent le virus Echo 14, au cours d'une épidémie de gastro-entérite dans des crèches.

Le rôle de Echo 11 est démontré par Klein en 1960, puis par Bergamini ; celui de l'Echo 19, par Cramblett.

Sohier et Gaudin rapportent que les Echo 2, 5, 6, 8, 11, 12, 14, 18, 19, 20, 22, 23, 24, ont été isolés au cours de diarrhées.

— Le rôle des coxvirus est moins certain. Le Cox A 9 a été isolé dans six cas de diarrhée sanglante par Ramo Alvarez et tout récemment par Julien Marie et Bouissol (2).

A Dakar, sur un total de 110 coxviroses, deux seulement pouvaient être classées comme forme diarrhéique (3).

— Les formes entéritiques pures de l'infection poliomyélitique seraient d'après Celers exceptionnelles (4). Cet auteur n'a pu mettre en évidence un seul cas de diarrhée au cours de la diffusion massive

(*) Séance du 9 mars 1966.

©Soc. pathol. exo

du poliovirus dans deux crèches parisiennes. Il en a été de même à Dakar, où 45 nourrissons et jeunes enfants d'une crèche, infectés par le poliovirus du type 1, n'ont présenté aucune manifestation entéritique (5).

Ces faits viro-cliniques observés exceptionnellement ne permettent cependant pas de préciser le rôle exact des entérovirus dans les gastro-entérites de l'enfant. Pour ce faire, il est nécessaire de mener de plus vastes études et de comparer la fréquence des isolements positifs dans un groupe d'enfants présentant une diarrhée à celle obtenue dans une collectivité d'enfants sains.

C'est, partiellement, le but de ce travail.

I. — Matériel et méthode.

Cette étude réalisée de 1960 à 1964 intéresse 387 enfants de moins de 4 ans hospitalisés dans les différents services de Pédiatrie et de Maladies infectieuses des hôpitaux de Dakar, et 375 enfants du même âge pris au hasard dans les collectivités urbaines ou rurales du Sénégal.

Les enfants malades présentaient une diarrhée qui composait l'élément unique du tableau clinique.

Les prélèvements de selles étaient adressés dans les meilleurs délais au Service de Virologie clinique de l'Institut Pasteur et au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine.

L'extrait, préparé en émulsionnant 5 g. de matières fécales dans 25 ml. d'eau distillée stérile, décontaminé par centrifugation à 6.000 tours/30 minutes et par addition d'antibiotiques, était introduit sous un volume de 0 ml. 2 dans des tubes de cultures de cellules épithéliales de rein de singe maintenues en milieu à l'hydrolysat de caséine sans sérum.

Le même matériel était inoculé à des souriceaux nouveau-nés âgés de moins de 48 heures. Les cultures de cellules, les souriceaux, étaient examinés tous les jours pendant 10 jours.

L'effet cytopathogène était confirmé après passage à des cultures cellulaires sur lamelles par coloration à l'hémalun-éosine.

Les souriceaux présentant des signes d'infection étaient sacrifiés et soumis au contrôle histopathologique (professeur Camain).

La détermination des virus isolés était faite suivant les méthodes classiques de typage des entérovirus.

©Soc.pathol.
exo

II. — Résultats.

Tableau d'ensemble.

a) Enfants diarrhéiques.

	Total	Poliovirus			Coxvirus	Evirus	Positifs	
		I	II	III			Nb	o/o
1960	41		1		2	2	5	12
1961	93	10	3	2	7	4	26	28
1962	149	1			3	10	14	9,4
1963	52		3		1	5	9	17
1964	52			1	1	3	5	9,6
	387	11	7	3	14	24	59	15,24 o/o
		5,4 o/o			3,6 o/o	6,2 o/o		

b) Enfants non diarrhéiques.

1961	214	15	2	22	39	18 o/o
1963	54	0	1	6	7	13 o/o
1964	107	1	3	3	7	6,5 o/o
	375	16 4,25 o/o	6 1,6 o/o	31 8,15 o/o	53	14 o/o

©Soc.pathol.
exo

III. — Commentaires.

A. — Taux global de positivité

Ainsi 59 entérovirus ont été isolés des selles de 387 enfants présentant une diarrhée infectieuse, soit 15,24 0/0 de l'ensemble.

Mais ce taux de positivité moyen varie dans d'importantes proportions d'une année à l'autre. C'est ainsi qu'il est de : 12 0/0 en 1960 ; 28 0/0 en 1961 ; 9,4 0/0 en 1962 ; 17 0/0 en 1963; 9,6 0/0 en 1964.

Ces variations annuelles montrent le danger qu'il y aurait à tenir compte uniquement des résultats fournis par une enquête unique limitée dans le temps et expliquent les discordances relevées à la lecture des quelques travaux déjà publiés.

Il est donc indispensable de comparer les taux de positivité obtenus dans le groupe d'enfants malades à ceux obtenus dans un groupe d'enfants apparemment sains vivant durant la même période, en un même lieu. L'ayant fait pour les années 1961, 1962, 1964, nous constatons :

1° Que l'étiage viral varie parallèlement dans les deux groupes. Lorsque le taux de virus isolés s'élève dans la collectivité saine, il augmente également dans les groupes des enfants malades.

	Enfants diarrhéiques	Enfants sains
1961	28 o/o	18 o/o
1963	17 o/o	12,96 o/o
1964	9,6 o/o	6,5 o/o

2° Que ce taux est cependant toujours plus élevé dans le groupe des enfants malades.

Les entérovirus ne peuvent cependant être considérés comme responsables des diarrhées observées que dans un pourcentage de cas très faible, estimé ici à 6 0/0.

©Soc.pathol.
exo

B. — Participation des différents virus

— Certains virus peuvent-ils être incriminés plus particulièrement ?

Ont été isolés dans le groupe des diarrhées :

— 6,2 0/0 d'échovirus ;
— 5,4 0/0 de poliovirus ;
— 3,6 0/0 de coxvirus.

— On constate que ces pourcentages sont variables d'une année à l'autre. Le poliovirus 1 prédomine en 1961, année qui vit se développer une importante épidémie de poliomyélite. Les virus Echo prédominent en 1962 où ils sont souvent isolés au cours d'affections très variées.

— Ces pourcentages sont aussi variables suivant les conditions d'étude et le choix des sujets examinés : ainsi s'expliquent les résultats discordants obtenus par plusieurs auteurs. Dans cette enquête nous avons éliminé les syndromes diarrhéiques accompagnant les syndromes neurologiques du type paralytique. Autrement pour 1961, par exemple, le taux de positivité serait passé de 28 0/0 à 71 0/0 :

— Diarrhée et syndromes paralytiques : 71 0/0 ;
— Diarrhée et convulsions : 34 0/0 ;
— Diarrhée essentielle : 28 0/0.

Les pourcentages de virus isolés dans le groupe des enfants malades et dans celui des enfants sains, sont pour les années 1961, 1963, 1964, inscrits dans le tableau suivant :

Nombre de selles	Virus isolés (0/0)		
	Polio	Cox	Echo
Diarrhéiques : 197	9,6	4,5	6
Normales : 375	4,25	1,6	8,15

Nous constatons que si les polio et coxvirus sont plus souvent isolés au cours des gastroentérites, ni les uns ni les autres ne le sont d'une manière constante et hautement significative.

Notre enquête montre que les entérovirus interviennent peu dans le déterminisme des gastro-entérites.

©Soc.pathol.
exo

Ces résultats doivent être confrontés avec ceux obtenus au cours d'enquêtes de même nature faites en des pays différents.

— Pour Ramos Alvarez et Sabin (8) à Cincinnati en 1955-1956, les échovirus sont six fois plus fréquents dans le groupe des enfants diarrhéiques, et le nombre des entérovirus isolés est 2,5 fois supérieur à celui noté dans le groupe témoin.

— Pour Sommerville (9) à Glasgow en 1957, les échovirus sont aussi plus fréquemment isolés dans les selles diarrhéiques, mais la différence avec les selles témoins est peu significative. Le taux des polio et coxvirus est identique dans le groupe des malades et dans celui des sujets sains.

— Simon Lavoine, J. Samaille et R. Buttiaux (10), en 1953 à Lille, trouvent que le pourcentage de virus isolés est paradoxalement plus élevé dans le groupe témoin (31,2 et 25,2 0/0) et que les différences de fréquence de virus isolés dans les deux groupes sont statistiquement sans signification.

— Pour Martha Yow, Melnick, Russel Blattner (11), il n'y a pas de différence évidente dans le nombre des entérovirus isolés à partir de sujets diarrhéiques et de sujets sains.

*
* *

Ces résultats concernant les entérovirus étant assez décevants, les recherches doivent être engagées dans d'autres directions :

1° *D'autres virus connus peuvent-ils être tenus responsables des diarrhées de l'enfant ?*

a) *Les adénovirus.*

— Celers admet comme probable que « nombre de diarrhées épidémiques avec signes respiratoires ou pharyngo-conjonctival sont liées aux adénovirus ».

— Le type 3 a été isolé dans les selles de malades suivis par Kjelien au cours d'une épidémie qui atteignit 122 sujets pour la plupart âgés de 5 à 15 ans.

— Le type 2 a été retrouvé au Japon par Hirayoma au cours d'une épidémie de crèche.

— L'enquête sérologique (réaction de déviation de complément : taux retenu 1/32 ou augmentation du titre entre un sérum précoce et un sérum tardif) menée à Dakar, ne permet pas de reconnaître aux adénovirus un rôle certain dans les diarrhées du jeune enfant.

©Soc.pathol.
exo

En effet si 12,76 0/0 des enfants hospitalisés pour diarrhée infectieuse ont présenté depuis peu une infection adénovirale, durant les mêmes périodes les enquêtes systématiques menées dans une population du même âge, prouvent l'infection par un adénovirus de 9 à 30 0/0 des enfants sains.

Année	Nombre de diarrhées	Sérologies positives
1960	7	1
1961	51	6
1962	14	0
1963	16	4
1964	6	1

b) *Le virus herpétique.*

Au cours de la primo-infection herpétique dont l'expression clinique a été particulièrement étudiée à Dakar (12), on observe parfois une importante diarrhée qui apparaît au moment de l'étendue maxima des lésions cutanéo-muqueuses, mais il n'est nullement certain que les virus en soient responsables. Les lésions herpétiques retrouvées dans de nombreux organes ne l'ont jamais été au niveau de l'intestin.

Les formes diarrhéiques pures de l'infection herpétique nous sont inconnues.

c) *Les virus grippaux.*

Au cours de l'épidémie de grippe causée par le virus A2 en 1957 et 1958 à Dakar, la fréquence des syndromes diarrhéiques et surtout dysentériques a augmenté dans des proportions considérables, mais nous avons pu montrer que ces syndromes étaient provoqués par les différents types de Shigelles existant à Dakar, ou par des staphylocoques pathogènes.

d) *Le virus morbilleux.*

Le nombre de rougeoleux présentant une diarrhée est élevé : il atteint 65 0/0 dans les statistiques du Service de Maladies infectieuses à Dakar (professeur Rey), diarrhées faites de selles mucogranuleuses, liquides ou glaireuses. Mais ces diarrhées sont toujours rattachées à l'infection morbilleuse qui ne semble pas exister, d'après nos études sérologiques, sous une forme inapparente.

A côté de ces virus connus et facilement déterminés par les techniques courantes d'un laboratoire de virologie clinique existent d'autres agents viraux inconnus ou difficilement identifiables par nos moyens actuels.

©Soc.pathol.
exo

a) *Les virus de l'hépatite épidémique.*

La diarrhée est un symptôme fréquent de la phase pré-ictérique de l'hépatite épidémique.

Nous connaissons également, et la fréquence considérable des infections anictériques, et l'importance de cette endémie virale à Dakar où près de 8 0/0 des adultes, pris au hasard dans la population, présentent une transaminasémie évocatrice d'une hépatite récente ou évolutive (Schwarzmann, Linhard).

Reste à préciser le rôle de ces virus dans la genèse des diarrhées primitives de l'enfant. L'enquête en cours ne peut être basée que sur le dosage des enzymes et l'incertitude règnera jusqu'à ce que nous ayons à notre disposition des tests virologiques plus spécifiques.

2° *Les agents viraux non déterminés peuvent-ils être responsables de ces diarrhées ?*

Puisqu'il semble que les virus connus provoquent rarement des entérites, on a pu émettre l'hypothèse d'après laquelle des agents viraux encore inconnus en seraient responsables.

La pathologie comparée nous apprend que les entérites épidémiques, souvent mortelles, observées chez les animaux nouveau-nés pourraient être dues chez le veau à *Miyagawanela bovis* (York), au virus de la calf *pneumonia enteritis* de Brandley, chez le porc au virus isolé par Doyle « transmissible gastro-enteritis ».

Comme le soulignent Breton, Gaudin et Ponte (Lille) (13), ces virus non cytopathogènes déjà décrits chez l'animal constituent peut-être une nouvelle famille d'agents viraux susceptibles d'intéresser l'homme. La transmission expérimentale chez l'homme a été, on le conçoit, rarement réalisée. Yamamoto au Japon, Gordon, aux U. S. A. ont pu provoquer des diarrhées en faisant absorber à des volontaires des filtrats de selles diarrhéiques. De leur côté Light et Hodes ont fait absorber à des veaux des filtrats de selles provenant de nouveau-nés humains diarrhéiques.

Pour démontrer la présence éventuelle dans les selles diarrhéiques d'un antigène viral nous avons procédé aux essais suivants :

Vingt selles diarrhéiques ont été inoculées à des cultures de cellules de reins de singe et de cellules amniotiques humaines. Dix passages aveugles ont été ensuite réalisés. Après destruction des cellules par congélation et décongélation et centrifugation, le surnageant a été recueilli et utilisé comme antigène possible dans une réaction de déviation de complément en présence du sérum précoce et du sérum tardif prélevés chez le malade correspondant. Le pouvoir hémagglutinant de ce surnageant a été recherché vis-à-vis de globules rouges

©Soc.pathol.
exo

humains O, globules rouges de singes cynocéphale, de cobayes, de poulets.

Tous nos essais sont restés infructueux.

Conclusion

— 59 entérovirus ont été isolés à partir des selles diarrhéiques de 387 enfants africains de moins de 4 ans.

— Dans un groupe de contrôle composé de 375 enfants en bonne santé, 53 entérovirus ont été identifiés.

— Si les polio et coxvirus sont plus fréquemment isolés au cours de gastroentérites de l'enfant, ni les uns ni les autres ne le sont d'une manière constante et significative. Les échovirus étaient même plus fréquents dans le groupe des enfants non diarrhéiques.

— Le rôle des entérovirus dans le déterminisme des diarrhées de l'enfant sénégalais est donc négligeable.

Summary

Infantile gastro-enteritis. Studies on a possible viral etiology.

A study of diarrhoeic stools in 387 African children less than 4 years old permitted to isolate 59 enteroviruses. In a control group constituted of 375 healthy children, 53 enteroviruses were found. Polio and coxviruses are often isolated in children gastro-enteritis, but they are not consistently and significantly present. Echoviruses were more often met with in the non-diarrhoeic group. The part played by enteroviruses in diarrhoea etiology seems therefore to be negligible in Senegalese children.

Bibliographie

1. Baylet (R.), Ba (H.), Maffre (I.) et Wone. — Diarrhées infantiles. Recherche d'une étiologie bactérienne. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Langue Fr.*, 1965, **10** (3), 481.
2. Julien Marie et Bouissoul. — Un cas d'entérocolite hémorragique du nouveau-né à Cox A9. *Sem. Hôp. Pédiatrie*, 1964, **30** (réf. bibliographiques).
3. Baylet (R.) et Vanel (X.). — Les virus coxsackie à Dakar. IVe Journées médicales de Dakar. Janvier 1965, *Méd. Afrique Noire*, 1966, 7-8, 247-251.
4. Baylet (R.) et Chignara. — La poliomyélite à Dakar. IVe Journées médicales de Dakar. Janvier 1965, *Méd. Afrique Noire*, 1966, 1.

©Soc.pathol.
exo

5. Sankalé (M.) et Baylet (R.). — Les infections intestinales à Dakar. Comité d'experts O. M. S., Genève 1963.
6. Baylet (R.) et Grellier. — Infection de crèches par poliovirus. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, nº 2, 224.
7. Celers. — Diarrhées à virus. Journées africaines de Pédiatrie. Dakar, avril 1960 (C. I. E.).
8. Ramos Alvarez (M.) et Sabin (A. B.). — Enteropathogenic viruse and bacteria. Role in summer diarrheal diseases of infancy and early duldhood. *Jama*, 1958, **167**, 147-156.
9. Sommerville (R. G.). — Enterovirus and diarrhoea in young persons. *Lancet*, 1958, II, 1347-1349.
10. Simon Lavoine (J.), Samaille et Buttiaux (R.). — Enquête sur la fréquence et la signification de l'isolement des bactéries entéropathogènes et des entérovirus au cours des gastro-entérites infantiles. *Ann. Institut Pasteur de Lille*, 1963, XIV, 159.
11. Marthe (D.), Yow (J. L.), Melnick, Russel (J.) et Blattner. — Enterovirus in infantile diarrhea. *J. Hyg.*, 1963, **77**, 282.
12. Armengaud (M.), Baylet (R.) et Camain (R.). — Étude de la primo-infection herpétique de l'enfant africain (à propos de 244 observations). *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire*, 1963, **8**, 368-375.
13. Breton (A.), Gaudier (B.) et Ponte (Cl.). — Virus et syndromes entéritiques aigus. *Rev. Méd. Moyen-Orient*, 1958, **1**.

Faculté de Médecine de Dakar
(Professeur : Ag. Baylet).

Discussion.

M. P. Giroud. — Au sujet de la note de MM. R. Baylet, S. Dauchy, et B. A. Maffre. « Gastro-entérites infantiles ». *Soc. Path. exot.*, 1966, séance du 9 mars 1966.

Les observations de l'équipe de Baylet sont particulièrement importantes. Ils éliminent les petits virus. Pour les gros virus du groupe psittacose on pourrait les authentifier par l'action des antibiotiques, des inoculations à des animaux et la sérologie des sujets.

Nous avons présent à la mémoire, l'observation d'un boucher parisien présentant un syndrome diarrhéique, de petits ganglions, qui réagissait sur le groupe psittacose ou néorickettsien en agglutination et en réaction allergique.

©Soc.pathol.
exo

SUR LA CHIMIORÉSISTANCE DU BACILLE DE HANSEN ET LE TRAITEMENT DE LA LÈPRE PAR DES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

Par H. A. FLOCH (*)

Dans une lettre récente notre ami Lauro de Souza Lima, léprologue brésilien justement réputé de par le monde, nous écrit : « Sua profecia sôbre « Sulfono-resistência » realizou-se integralmente ; estamos agora enfrentendo mais êste problema na terapêutica da lepra, calculando, entre nossos pacientes antigos, pelo menos 20 0/0 de resistentes. Estamos ha dois utilizando uma associaçâo triplice para tais casos » (1).

Nous avons en effet depuis longtemps attiré l'attention sur ce sujet de la sulfonorésistance du *Bacille de Hansen* (2, 3), notamment en soulignant les risques des trop faibles doses de sulfones recommandées par certains, comme de thérapeutiques trop fantaisistes selon nous (4, 5).

Parallèlement, nous remarquions l'intérêt d'une thérapeutique associée, appliquée non seulement aux malades « résistants » à la D. D. S., présentant des « seuils d'amélioration », mais aussi chaque fois que possible, aux lépromateux nouvellement dépistés, dès leur mise en traitement.

Mais il devait toujours s'agir évidemment, comme nous le disions bien, d'associer des produits actifs et de les administrer, chacun, à des doses actives.

C'est ainsi que nous avions déjà, dans ce sens, souligné l'intérêt de l'association sulfone-thiosemicarbazone écrivant à propos de onze malades (malades nouveaux et malades anciens) soumis au traitement mixte (9 au T. B. 1 + Disulone et 2 au T. B. 1 + 1.500 F). « Chez la plupart de ces malades les améliorations furent plus intenses que lorsque la Disulone seule était administrée » (6).

Nous concluions d'ailleurs ce travail sur l'activité antilépreuse du thiosemicarbazone de l'aldéhyde *p*-acétylaminobenzoïque comme suit :

« Le T. B. 1 mérite cependant de rentrer dans la thérapeutique antilépreuse. Nous voyons actuellement son utilité principale dans une association avec les sulfones ; lorsque celles-ci sont mal supportées

(*) Séance du 13 avril 1966.

©Soc.pathol.
exo

chez les malades lépromateux présentant des réactions à « seuil de réaction » trop bas, et chez ceux chez qui l'amélioration provoquée par la thérapeutique sulfonée semble ralentir son évolution habituelle vers le blanchiment clinique et bactériologique ».

En 1957, la sulfono-résistance du Bacille de Hansen était devenue un fait acquis pour nous et nous écrivions alors exposant clairement l'intérêt des associations médicamenteuses (7) :

« Quelle conduite finalement tenir devant le fait, reconnu maintenant, de l'existence d'une sulfono-résistance de certains Bacilles de Hansen ?

Théoriquement, c'est très simple. Il serait bon d'appliquer désormais à tous les lépromateux, dès le début de leur mise en traitement, une thérapeutique associée : D. D. S. + T. B. 1 ou D. D. S. + I. N. H. (ou dérivés), voire D. D. S. + T. B. 1 + I. N. H. Il serait en effet, fort étonnant, étant donné une population microbienne initiale chez un malade quelconque, que, s'il existe dans cette population quelques germes sulfono-résistants, ces mêmes germes soient, aussi, résistants au T. B. 1 et à l'I. N. H. Il y a certes infiniment plus de chances, dans un tel cas, pour que les B. H. qui échappent à la D. D. S. n'échappent pas à l'un des deux autres composés chimiques actifs qui lui sont associés.

En pratique, la question est plus délicate à résoudre. Une telle thérapeutique d'association n'aurait pas la facilité d'application, primordiale en traitement de masse, de la D. D. S. et, en outre, elle serait bien plus coûteuse que celle-ci, ce qui est aussi un très grave inconvénient.

Mais, comme il n'y a, en vérité, encore que fort peu de cas de sulfono-résistance, vraie du *Bacille de Hansen* et que la plupart du temps (« seuil d'amélioration ») il s'agit de résistance relative seulement, nous pensons qu'une ligne de conduite logique serait la suivante :

1° Soumettre le plus rapidement possible les lépreux « contagieux » au traitement sulfoné ;

2° Ne pas utiliser de trop faibles doses de sulfones ; se méfier des sulfones complexes ; il est préférable de maintenir, chez les malades, les sulfonémies autour de 0,40 0/0 plutôt qu'autour de 0,04 0/0 ;

3° Être exigeant pour reconnaître le « blanchiment bactériologique » des lépreux contagieux (surtout lépromateux) traités ;

4° Ne pas cesser le traitement chez les lépromateux blanchis et traiter longuement même les « non contagieux » dont la maladie paraît « arrêtée » ;

5° Surveiller l'apparition éventuelle de « seuils d'amélioration » et appliquer aussitôt, dans ces cas, un traitement associé

©Soc.pathol.
exo

D. D. S.+T. B. 1 ou D. D. S.+I. N. H., voire D. D. S.+T. B. 1+I. N. H. (ou dérivés) chacun de ces produits devant être administré à des doses indiscutablement actives. »

La possibilité d'avoir à notre disposition d'autres produits antilépreux d'activité réelle était, pensions-nous, une nécessité.

A ce moment, nous avions alors trouvé un certain intérêt à l'I. N. H. tout en reconnaissant que :

« En résumé l'action de l'Hydrazide de l'acide isonicotinique est le plus souvent inférieure à celle des sulfones, la sulfone-mère en particulier, si l'on recherche la confirmation histologique et bactériologique des résultats cliniques comme nous l'avons fait pour nos malades lépromateux récents. »

Ce troisième produit, dans la triple association que nous envisagions et recherchions, n'était certes alors qu'un pis aller, mais, dès l'année suivante, la Cyclosérine était indiscutablement plus valable, pensions-nous :

« Nous estimons donc que nos résultats sont encourageants, et pensons que la D-cyclosérine, si elle ne peut prétendre se substituer aux sulfones, et plus particulièrement à la D. D. S., mérite de conserver une place à côté de ces sulfones en thérapeutique antilépreuse.

Nous voyons d'ailleurs, surtout, son intérêt, en thérapeutique associée avec les sulfones mais, aussi, en thérapeutique principale, chez les malades résistants à celles-ci (8). »

Depuis lors d'autres produits doués d'activité vis-à-vis du *Bacille de Hansen* ont fort heureusement pris place à côté de la D. D. S. qui reste toujours cependant le médicament de base antilépreux comme nous l'avons souvent dit (9) et comme le reconnaît la très grande majorité des léprologues. C'est, par exemple, l'opinion de S. Schujman pour qui « les sulfones sont les médicaments les plus actifs jusqu'à ce jour » (10), opinion entièrement partagée par Dharmendra (11), pour ne citer que ces deux voix autorisées.

Les principaux de ces produits sont les thiosemicarbazones, les thiourées, les sulfamides à action lente et certains antibiotiques (12).

Diverses associations ont été, dès maintenant, recommandées en analogie en somme avec la conduite tenue en thérapeutique antituberculeuse et conformément aux idées que nous avons exprimées plus haut.

Parmi ces associations nous trouvons : D. D. S. + diphénylthiourée + sulfométoxypyridazine ou D. D. S. + diphénylthiourée + diméthoxysulfamidodiazine (13).

L. de Souza Lima et Arantes utilisent de leur côté : D. D. S. + 4-4 butoxyldiphénylthiourée + sulfaméthoxine ou, pour les malades déjà longuement traités par les « sulfones » diverses combinaisons

©Soc.pathol.
exo

où entrent la diphénylthiourée, les sulfamides à action lente, l'oxydiazolone, les thiosemicarbazones et des antibiotiques comme la cyclosérine, la streptomycine, la rifomycine (14).

Pour notre part, et pour le moment, nous utilisons volontiers, en obtenant toute satisfaction, l'association D. D. S. + Trécator + Fanasil à laquelle nous ont conduit les bons résultats que nous avons enregistrés, d'abord avec le Trécator (1314 TH : thioamide α-éthylisonicotinique) seul, comme avec le Fanasil (Sulfamide Ro 4-4393 : Nl-[diméthoxy-5,6 pyrimidinyl- (4)] sulfanilamide), résultats que nous exposerons par ailleurs.

Nous ne prétendons pas, bien sûr, que c'est là la meilleure association thérapeutique possible mais, estimons, en conclusion, que, chaque fois que faire se peut, un lépreux lépromateux (voire tout lépreux contagieux) doit être traité, dès le début, par une association médicamenteuse (le plus souvent triple) dans laquelle la D. D. S. est le produit de base.

En thérapeutique de masse, c'est toujours la sulfone-mère qui doit être utilisée malgré ses insuffisances bien connues.

SUMMARY

Chemoresistance of Hansen bacillus and treatment of lepra with drug associations.

In French Guiana the best results were obtained by associating to sulfones (basis treatment) dipbenulthiourea, sulfanilamides with delaed activity, oxydiazolone, thiosemicarbazones, and antibiotics (cycloserin, streptomycin, rifomycin).

Institut Pasteur de la Guyane Française.

BIBLIOGRAPHIE

(1) SOUZA LIMA (L. DE). — *Communication personnelle*, janvier 1966.
(2) FLOCH (H.). — Le Ve Congrès International de la Lèpre de la Havane. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, Publication n° 185, février 1949.
(3) FLOCH (H.). — Évolution récente du problème de la lèpre. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, Publication n° 289, juillet 1953.
(4) FLOCH (H.), DESTOMBES (P.) et LECUILLER (A.). — Sur l'emploi de la diamino-diphényl-sulfone en suspension huileuse. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, Publication n° 215, septembre 1950.

©Soc.pathol.
exo

(5) Floch (H.). — Sulfonémies et activités antilépreuses. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, Publication n° 359, avril 1955.
(6) Floch (H.) et Horth (R.). — L'association sulfones-thiosemicarbazone dans la thérapeutique antilépreuse. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, Publication n° 232, juin 1951.
(7) Floch (H.). — Le phénomène de la sulfono-résistance en thérapeutique antilépreuse. *Arq. Mineiros de Leprologia*, 1957, **17**, p. 281-290.
(8) Floch (H.) et Mailloux (M.). — Action de la D-cyclosérine sur la lèpre lépromateuse. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, Publication n° 449, juillet 1958.
(9) Floch (H.) et Floch (Th.). — La chimiothérapie de la lèpre. *Ann. Soc. Belge. Méd. Trop.*, 1964, **44**, n° 1, 101-104.
(10) Schujman (S.). — Seventeen years of experience with sulfone in the treatment of leprosy. *International Journal of Leprosy* (Abstracts of Rio Congress Papers), 1963, **31**, n° 4, 552-553.
(11) Dharmendra. — History and need for drug trials in leprosy. *C. L. T. and R. I. New Bull.*, june 1964. Résumé dans : *Leprosy in India*, 1964, **36**, n° 4, 286-288.
(12) Quintino Mingoia. — Chemical aspects of the chemotherapy of leprosy. *International Journal of Leprosy* (Abstracts of Rio Congress Papers), 1963, **31**, n° 4, 603.
(13) Aguiar Filho (J. G.), Vorobow (G.) et Opromolia (D. V. A.). — Tentative treatment of lepromatous leprosy with a combination of three drugs. *International Journal of Leprosy* (Abstracts of Rio Congress Papers), 1963, **31**, n° 4, 545-546.
(14) Lima (L. S.) et Arantes (F. R.). — Resistance of the Hansen bacillus to chemotherapy. *International Journal of Leprosy* (Abstracts of Rio Congress Papers), 1963, **31**, n° 4, 546.

ESSAIS DE FONGICIDES DÉRIVÉS DU DIMÉTHYL-DITHIOCARBAMATE DE ZINC IN VITRO ET IN VIVO DANS LA CHROMOBLASTOMYCOSE HUMAINE

Par B. LE QUELLEC, A. DODIN et Michèle MOREAU (*)

La chromoblastomycose est une affection fréquente à Madagascar. Si, sur le plan anatomo-pathologique et mycologique elle offre assez peu de surprises, par contre sur le plan clinique et sur le plan thérapeutique elle présente de nombreuses difficultés. L'un de nous en 30 mois de séjour dans un poste chirurgical de la côte Est a eu l'occasion d'en diagnostiquer et traiter une trentaine de cas.

Le diagnostic et le traitement ont fait l'objet d'un certain nombre

(*) Séance du 13 avril 1966.

©Soc.pathol.
exo

de mises au point et L. Mathurin (12) propose une technique d'excision électrocoagulation qui semble lui donner de bons résultats pour les formes cliniques peu étendues. E. R. Brygoo (14) rappelle fort justement que « en matière de mycose où l'évolution de l'affection s'effectue en décades, il est indispensable d'avoir un recul suffisant avant de juger d'une thérapeutique ». Il n'en reste pas moins que les opérations de propreté même si elles doivent être suivies de rechutes favorisent la reprise de la vie sociale de l'individu et le risque de la rechute à longue échéance chez le vieillard a évidemment moins d'importance.

Sur le plan des médicaments curatifs à visée spécifique, l'amphotéricine a été employée, elle est d'un prix de revient élevé et d'un maniement difficile.

La chromoblastomycose est due à un champignon phytopathogène et, dans la région intéressée, plus spécialement à un *Phialophora*. C'est cette origine du parasite qui nous a incités à essayer un fongicide utilisé pour les cultures fruitières, d'abord au laboratoire sur les souches de *Phialophora* isolées, ensuite d'essayer un composé actif par application directe sur la lésion mycosique.

Nous avons, dans un premier temps, essayé au laboratoire le diméthyl-dithiocarbamate de zinc (*). Les résultats favorables sur l'inhibition *in vitro* de plusieurs souches de *Phialophora* et de *Clasdosporium* ont été rapportés (15).

Nous avons ensuite essayé un certain nombre d'autres produits *in vitro*.

Matériel et méthode

Les prélèvements étaient adressés au laboratoire dans des flacons contenant eau physiologique, pénicilline et streptomycine. Ils y parvenaient dans des délais variant de 2 à 4 jours.

Les prélèvements étaient fragmentés aux ciseaux puis broyés au broyeur à main Ten Broeck de façon à réaliser une bouillie suffisante pour inoculer dans des conditions identiques les tubes renfermant milieu de culture et fongicide.

Nous avons utilisé le classique milieu de Langeron liquide. Pour chaque prélèvement 8 tubes ont été utilisés, six renfermaient des suspensions ou des dilutions du produit essayé aux concentrations de 10^{2} mg., 10 mg., 10^{-1} mg., 10^{-2} mg., 10^{-3} mg., 10^{-4} mg. et deux

(*) Commercialisé sous le nom de Carbazinc ou Zirame par la Société Rhône-Poulenc qui nous a fourni par ailleurs les produits dérivés.

©Soc.pathol.
exo

tubes témoins. La souche était isolée sur milieu de Langeron solide en vue de son diagnostic ultérieur et de sa conservation.

La lecture est faite après dix jours d'étuve à 26° C. Dans les tubes où les spores intratissulaires se développaient, le mycélium gagnait la surface du milieu. Dans les tubes où le fongicide inhibe cette croissance, aucune colonie noirâtre n'apparaît ; le contrôle est fait sur les tubes témoins et les tubes gélosés.

Résultats

Activité in vitro.

Dix souches de *Phialophora* ont été testées et huit souches de *Cladosporium*.

Le diméthyl-dithiocarbamate de sodium (14326 RP) a inhibé le développement des 18 souches à 200 µg. par millilitre. Les champignons se sont développés avec 20 µg.

Le dichloro-1,2 chloro-4-benzone sulfonyl-1 éthylène (5914 RP) est pratiquement insoluble ; nous avons travaillé sur une suspension du produit. L'inhibition a été totale avec 2 µg. par millilitre de milieu.

L'activité s'est révélée identique avec le trichlorméthylthio-3 benzoxazolone (1650 RP), avec le trichlorméthylthio-3 benzothiazolone (11670 RP) et le trichlorméthylthio-3 chloro-6 benzoxazolone (11882 RP) mais les effets n'ont été faits que sur 6 souches de *Phialophora* pour ces 3 derniers produits, également insolubles dans l'eau. Avec le phényl-2 trichlorméthylthio-4 oxadiozoline (13607 RP), très peu soluble, l'activité a été de 5 µg. par millilitre.

Activité in vivo (*).

La remarquable activité fongicide des produits d'une part, d'autre part le fait que ces composés chimiques n'ont qu'une activité toxique relativement faible, nous ont incité à essayer chez les malades atteints de chromoblastomycose l'activité fongicide du diméthyl-dithiocarbamate de zinc et de sodium. Le sel de zinc étant insoluble a été utilisé en poudrage alors que le diméthyl-dithiocarbamate de sodium a été utilisé en solution sur compresse.

Le tableau donne un résumé des différents cas cliniques traités et des modalités du traitement.

Tous les diagnostics ont été faits sur coupe anatomo-pathologique

(*) Voir Tableau p. 196.

©Soc.pathol.
exo

et n'ont été retenus que les cas où les cellules fumagoïdes avaient été vues sur la coupe.

Dans l'ensemble il semble que la meilleure technique consiste en une excision large passant à 1 cm. des lésions macroscopiquement visibles et en profondeur allant jusqu'à l'aponévrose non comprise (dans un cas seulement l'aponévrose a dû être nettoyée du fait de l'envahissement du vaste externe au niveau du 1/3 inférieur de la cuisse gauche). La plaie est alors poudrée, un pansement sec appliqué pendant 5 jours. Le 5e jour, pansement et nouveau poudrage, le 10e jour, pansement sans poudrage ; le 15e jour, greffe et immobilisation plâtrée pendant 10 jours. Il faut qu'au moment de la greffe le lit soit parfaitement net sans bourgeons et ne saignant pas. Dans ces conditions la greffe prend parfaitement.

Dans aucun cas le produit de poudrage n'a été mal toléré et les cicatrisations toujours rapides ont été suivies de suites simples. La cicatrisation la plus courte a été de 7 jours, la plus longue de 26 jours. La presque totalité des gens traités a été revue après 6 mois et un an. Aucune récidive n'était à signaler.

Il est bien évident que le recul est faible mais il n'en reste pas moins que l'activité *in vitro* et les premiers résultats cliniques devraient inciter les chimistes à nous pourvoir en thérapeutique de formules nouvelles actives injectables ou non contre ces parasites des végétaux que sont les champigons des chromoblastomycoses.

Résumé

Les auteurs ont utilisé des dérivés du diméthyl-dithiocarbamate de zinc *in vitro* contre la germination des spores de *Phialophora* et de *Cladosporium*. Des concentrations de 2 µg. sont suffisantes avec certains dérivés.

Vingt-deux essais *in vivo*, associant acte chirurgical et poudrage par ces dérivés ont été faits. Après 6 mois et un an, il n'y a pas eu de rechute mais le recul est insuffisant.

Summary

« In vivo » and « in vitro » attempts at treatment of human chromoblastomycosis by means of fungicid agents deriveted from zinc dimethyl-dithiocarbamate.

Twenty-two case of human chromoblastomycosis (a frequent infection in Madagascar) have been treated by means of surgical operation and spreading of zinc dimethyl dithiocarbamate derivatives. No relapse was observed after 6 months to one year. Although this

©Soc. pathol. exo

TABLEAU

N°	Race	Age	Sexe	Location			Excision poudrage	Traitement Excision Suture Poudrage	Excision Poudrage Greffe II	Suite hospitalière
				Surface	Unique	Multiple				
1	Betsim	78	M	Dorsale pied gauche, petite paume.	+				+	Cicatrisation 40 jours hospitalisation
2	Tsimih	30	M	Face antérieure, externe, jambe gauche, petite paume.	+			+		Cicatrisation 7 jours
3	Betsim	45	M	M. I. G. déjà excisé 2 ans plus tôt, récidive.		+		+		Cicatrisation 26 jours
4	Tsimih	25	M	Rétromalléolaire externe droite, pièce de 5 francs.	+				+	Cicatrisation 12 jours
5	Betsim	60	M	Face antérieure externe 1/3 jambe droite, grande paume.		+			Excision en bloc +	Cicatrisation 13 jours
6	Tsimih	45	M	Toute la hauteur jambe droite.		+				Cicatrisation 13 jours
7	Tsimih	52	M	Base 2e orteil pied droit	+		électro-coagulation +			Cicatrisation 15 jours
8	Antaîm	38	M	En chou-fleur.	Tout le M. I. D.			électro-coagulation +		Non revu
9	Betsim	61	M	1/3 inférieure jambe gauche.		+			+	Cicatrisation 15 jours
10	Betsim	40	M	M. I. G. en totalité.		+			+ cuisse	Cicatrisation 15 jours non revu pour lésion jambe
11	Tsimih	55	M	Face externe jambe droite.	+				+	Cicatrisation 15 jours
12	Tsimih	36	F	Face externe jambe gauche, grande paume.	+				+	Cicatrisation 18 jours
13	Tsimih	43	M	Face externe jambe gauche, grande paume.	+				+	Cicatrisation 25 jours
14	Tsimih	21	M	Face externe cuisse gauche, petite paume.	+				+	Cicatrisation 14 jours
15	Betsim	34	M	Malléole externe gauche 1/3 inférieure, face externe jambe gauche, grande paume.	+				+	Cicatrisation 14 jours
16	Betsim	37	M	Toute la face externe jambe gauche, 1/3 inférieure.	+				+	Cicatrisation 21 jours
17	Antaim	32	M	Malléole externe droite.	+				+	Cicatrisation 10 jours
18	Betsim	35	M	Récidive jambe-cuisse gauches.		+		+		Cicatrisation 21 jours
19	Tsimih	59	M	Face antérieure genou gauche.	+			+		Cicatrisation 10 jours
20	Betsim	40	M	Dorsale pied gauche.		+			+	Cicatrisation 18 jours
21	Tsimih	20	M	Face dorsale pied droit, petite paume.	+		+			Cicatrisation 15 jours
22	Betsim	38	F	Face antérieure interne jambe droite.	+			+		Cicatrisation 6 jours

©Soc.pathol.
exo

delay is not long enough, these results are encouraging; moreover it should be pointed out that these fungicid agents inhibit the *in vitro* germination of pathogenic fungi *(Phialophora* and *Cladosporium)* agents of chromoblastomycosis.

Travail de l'Hôpital d'Antalaha
et de l'Institut Pasteur de Madagascar.

Références

1. Brygoo (E. R.) et Segretain (G.). — La chromoblastomycose à Madagascar. *Sem. Hôp. Paris*, 1957, **33**, 774-791.
2. Brygoo (E. R.). — Chromoblastomycose et mycétome fungiques à Madagascar. VIe Congrès Méd. trop. Paludisme, Lisbonne, 1958, 151 et C. R., 1959, **4**, 696-701.
3. Brygoo (E. R.), Courdurier (J.) et Meyer (G.). — La chromoblastomycose à Madagascar. *Arch. Int. Pasteur Madagascar*, 1958, **26**, 11-22. Résumé *in* C. R. P. I. O. S. A. IIIe Congrès, Tananarive, 1957, Section G., 97-99.
4. Brygoo (E. R.) et Ratovondrahety. — Sur huit cas de chromoblastomycose diagnostiqués à Antalaha. *Soc. Sci. méd. Madagascar*, 22 décembre 1958; *Rev. méd. Madagascar*, 1959, 15-18 et *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1959, **27**, 71-74.
5. Brygoo (E. R.) et Segrétain (G.). — Étude épidémiologique et mycologique de la chromoblastomycose à Madagascar. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 443-475.
6. Brygoo (E. R.). — Iconographie de la mycologie médicale malgache. *Soc. Sci. méd. Madagascar*, 27 mars 1961.
7. Brygoo (E. R.). — La mycologie médicale à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1961, **29**, 45-63.
8. Brygoo (E. R.). — Revue critique des recherches mycologiques à Madagascar et bibliographie pour les années 1946-1960. *Mycopathologia*, 1962, **16**, 362-372.
9. Capron (A.), Dodin (A.) et Andriantsoa (L.). — Échec du traitement par la grisefuline dans 4 cas de chromoblastomycose. *Soc. Sci. méd. Madagascar*, 5 juillet 1960 et *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 443-475.
10. Kantor (S.) et Randrianalimanana (R.). — Chromoblastomycose. Traitement médical ou chirurgical ? *Soc. Sci. méd. Madagascar*, 2 mai 1961.
11. Mathurin (L.). — A propos de 2 cas de chromoblastomycoses. Présentation de malades. *Soc. Sci. méd. Madagascar*, 27 mars 1961.
12. Mathurin (L.). — A propos du diagnostic et traitement des chromoblastomycoses. Présentation de photographies. *Soc. Sci. méd. Madagascar*, 3 novembre 1964.
13. Mathurin (L.). — Diagnostic différentiel des chromoblastomycoses. *Soc. Sci. méd. Madagascar*, 2 février 1965.
14. Brygoo (E. R.). — Notes sur les chromoblastomycoses. *Soc. Sci. méd. Madagascar*, 1er décembre 1964 et *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1965, **34**, 35-37.

©Soc.pathol.
exo

15. Dodin (A.) et Moreau (Michèle). — Inhibition *in vitro* par le diméthyl-dithiocarbamate de zinc de la germination des spores des champignons responsables de la chromoblastomycose humaine. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1965, **34**, 39-40.

On peut consulter également les Rapports du Service d'Anatomie Pathologique et d'Histologie in *Arch. Inst. Pasteur Madagascar* de 1957 à 1965 qui donnent le nombre de cas dépistés chaque année.

ENQUÊTE SUR L'INCIDENCE EN GUYANE FRANÇAISE DE L'HISTOPLASMOSE EN MILIEU MILITAIRE AU MOYEN DE TESTS CUTANÉS A L'HISTOPLASMINE

Par Charles SILVERIE et Marcel DUCHASSIN (*)

Au cours de l'année 1963, fut entreprise une enquête épidémiologique, sur l'incidence de l'histoplasmose pulmonaire bénigne en milieu militaire. A l'origine de cette enquête se trouvent deux cas cliniques qui survinrent chez des militaires affectés au Groupement de Formation Professionnelle basé à Saint-Jean-du-Maroni, organisme s'occupant des recrues dans le cadre du service militaire adapté.

Le médecin du G. F. P. était alors le Médecin-Capitaine Filhol et nous le remercions de nous avoir aimablement communiqué les observations cliniques.

Étude clinique

Observation I. — Le jeune Laurent J. M., 21 ans, entre à l'infirmerie du G. F. P. le 6 mars 1962 au 6e jour d'un syndrome grippal avec température modérément élevée (38,5, 39) des céphalées des courbatures, un discret catarrhe nasal, bronchique et digestif.

Depuis son arrivée en Guyane (fin décembre 1961) il a participé aux travaux de nettoyage des habitations du village de Saint-Jean. L'examen ne montre rien de remarquable, l'hémogramme objective une tendance à la leucopénie (3.000 leucocytes dont 59 0/0 de polynucléaires neutrophiles).

Le séro-diagnostic de Widal et Felix pratiqué avant de soumettre le malade à la thérapeutique (chloramphénicol) montre un état d'immunité vaccinale.

Le 15 mars 1962, apparaissent des signes de localisation pulmonaire, toux sans expectoration, râles bronchiques disséminés aux deux champs. A la radioscopie, on trouve des hiles obscurcis et une accentuation diffuse

(*) Séance du 9 mars 1966.

©Soc.pathol.
exo

de la trame. La fièvre oscille autour de 38° la vitesse de sédimentation est très accélérée (124-140 mm.). Le 21 mars 1962 : la fièvre et les signes cliniques s'amendent, la vitesse de sédimentation est un peu moins élevée (71-95 mm). Le 1er avril 1962 : les radioscopies et radiographies pratiquées précisent les images : micronodules disséminés dans les champs pulmonaires.

On élimine le diagnostic de tuberculose pulmonaire pseudo-miliaire, la cuti-réaction à la tuberculine est faiblement positive, la vitesse de sédimentation est redevenue normale, les recherches directes de B. K. ainsi que la culture sur milieu de Lœwenstein à partir de crachats et liquide de tubage gastrique restent négatives. Une intradermo-réaction à l'histoplasmine se montre très positive et le diagnostic d'histoplasmose pulmonaire est évoqué par le Médecin-Commandant Ravisse (Institut Pasteur).

Le sujet est suivi radiologiquement et ce ne sera qu'en août 1962, après son rapatriement en Métropole, que son image pulmonaire retournera à la normale.

Les tentatives d'isolement de l'agent pathogène à partir de sang, de liquide de tubage gastrique ou d'expectorations restèrent négatives, aussi bien les cultures que les inoculations aux animaux sensibles.

Observation II. — Le Maitre T. D., âgé de 32 ans, entre à l'Hôpital de Saint-Laurent-du-Maroni le 10 mars 1962, au 3e jour d'un syndrome grippal constitué de céphalées, un catarrhe digestif, une température oscillant autour de 38°-39,5°. Arrivé depuis deux mois en Guyane, il a dirigé une section travaillant à la réfection des logements à Saint-Jean.

L'examen clinique ne révèle aucune localisation, l'hémogramme est normal.

Le 21 mars 1962 se constitue un syndrome pulmonaire avec toux et râles diffus. On note en radioscopie une accentuation des arborisations bronchiques ainsi que la présence de micronodules dans les moitiés inférieures des deux champs pulmonaires. La thérapeutique comporte alors des corticoïdes et des antibiotiques. En une dizaine de jours le syndrome clinique s'amende, la température fait retour à la normale, la vitesse de sédimentation restant modérément élevée.

Le 4 avril 1962 : tout traitement suspendu le malade est adressé à Cayenne pour examens complémentaires. Des clichés pulmonaires pratiqués tous les 15 jours montrent toujours la même image trabéculaire, présence de nodules disséminés dans les deux champs pulmonaires de la taille de grains de riz, voile discret des 2 sommets, gros hiles.

La cuti-réaction à la tuberculine est faiblement positive, l'intradermo-réaction à l'histoplasmine est fortement positive.

La recherche de l'agent pathogène (B. K. ou histoplasme) pratiquée à plusieurs reprises, directement par cultures sur milieux spéciaux ou par inoculations aux animaux réceptifs est demeurée négative.

L'évolution se fera, après rapatriement en métropole vers la guérison clinique rapidement suivie du retour à la normale des images pulmonaires.

©Soc.pathol.
exo

Enquête

Si nous nous sommes volontairement étendus sur ces 2 observations cliniques qui n'ont en elles-mêmes rien de bien remarquable, c'est qu'elles sont des exemples typiques de nombre d'affections similaires, quoique le plus souvent amputées d'un ou de plusieurs symptômes, que nous avons rencontrées dans le milieu militaire à la même époque.

En effet, au camp de Saint-Jean, le Médecin-Capitaine Filhol eut l'occasion de rencontrer au cours d'une période de temps relativement brève (3 à 4 semaines) une dizaine de cas très proches de ceux que nous venons de décrire. C'étaient les nouveaux arrivants en provenance de la Métropole, qui avaient participé à la formation de ce Groupement de Formation Professionnelle opérant dans le cadre du Service Militaire Adapté. Le but de ce groupement militaire est d'inculquer un métier aux jeunes recrues ; il s'adresse aux éléments en provenance des Antilles et de la Guyane et comportait alors quatre sections : peinture, plomberie, fer, bois. L'implantation se fit à Saint-Jean-du-Maroni dans les anciens bâtiments de l'Administration Pénitentiaire pour une partie au moins des services. Il fallut procéder à des travaux de nettoiement dans ces locaux abandonnés où nichaient de nombreuses chauves-souris. La majorité des hommes atteints de ces affections « grippales » avaient été employés à ces travaux et avaient donc eu la possibilité d'inhaler les poussières mises en suspension dans l'air lors des déblaiements.

Mais si l'affection avait d'abord attiré l'attention à Saint-Jean par suite de l'allure épidémique qu'elle y avait revêtue, frappant dans un intervalle de temps relativement court un nombre assez élevé de sujets, il semblait que Cayenne n'en était pas indemne.

Deux cas survenaient presque simultanément vers la fin de l'année 1963 dans des familles d'officiers. La possibilité d'histoplasmose pulmonaire fut évoquée par l'un de nous qui avait eu l'occasion de suivre de très près l'épidémie de Saint-Jean et qui s'était particulièrement intéressé à cette question de l'histoplasmose de primo-infection.

Observations III et IV. — Il s'agissait dans un cas d'un jeune homme de 17 ans et dans le second d'une femme de 35 ans. Pour tous les deux, les signes cliniques, très estompés par rapport à nos observations du début, étaient superposables :

— hyperthermie modérée mais surtout fort capricieuse puisqu'il ne s'agissait parfois que d'un fébricule, on pouvait le lendemain voir le malade accuser une poussée thermique aux alentours de 39° ;

©Soc.pathol.
exo

— asthénie remarquable, le moindre effort, le simple fait de gravir des escaliers étaient extrêmement pénible pour le sujet qui se trouvait rapidement couvert de sueurs ;

— une anorexie et une pâleur notable non en rapport avec une anémie, des lipothymies et un amaigrissement ;

— les signes biologiques se résumant en une élévation importante de la vitesse de sédimentation.

La recherche de la sensibilité à la tuberculine fut pratiquée par cuti- et intra-dermoréactions : faiblement positive chez la jeune femme elles restèrent négatives chez le jeune homme.

La radiologie ne fut pas d'un grand secours diagnostique : surcharge des hiles, accentuation de la trame, adénopathies hilaires.

Une intra-dermoréaction à l'histoplasmine se montre cependant positive dans les deux cas.

L'évolution se fit spontanément vers la guérison, aidée par une médication non spécifique : vitaminothérapie et calcithérapie.

S'agissait-il bien d'histoplasmoses pulmonaires de primo-infection ? Était-elle fréquemment rencontrée ? Quelle était son incidence dans la pathologie guyannaise ? Telles étaient les questions qui venaient à l'esprit devant ces malades pour lesquels le diagnostic auquel nous aboutissions, était un peu un diagnostic d'élimination. Une enquête épidémiologique en milieu militaire s'imposait et cette enquête allait se trouver facilitée par l'introduction en Guyane d'éléments neufs en provenance des Antilles ou de la Métropole.

Résultats. — Au cours de l'année 1963 un contingent de jeunes recrues originaires de la Martinique et de la Guadeloupe avait été testé à notre demande avant leur départ des Antilles et c'est sur ce lot de soldats qu'a porté notre enquête épidémiologique. Elle concerne 79 jeunes gens testés à Fort de France au mois de juillet 1963. Deux d'entre eux seulement avaient eu un test positif à l'injection intra-dermique d'histoplasmine, les 77 autres ayant présenté une réponse négative.

Ils furent testés à nouveau en Guyane au mois d'avril 1964 et cette fois le chiffre des réponses positives s'élève à 24. Nous n'avons accepté comme réponses positives que celles où existaient un nodule infiltré et un érythème dépassant 5 mm. de diamètre. L'absence de l'un des deux signes faisait classer le test dans les réponses douteuses.

Ainsi donc, après huit mois de séjour en terre guyanaise, 22 sujets sur 77 ont acquis une sensibilité à l'injection intra-dermique d'histoplasmine, 28,57 0/0 des jeunes militaires se sont sensibilisés aux constituants d'*Histoplasma capsulatum*. Cette enquête s'est adressée, nous l'avons dit, à une collectivité militaire cantonnée dans des conditions favorables à l'infection par le champignon.

Nous avons essayé alors de pousser nos investigations un peu plus avant et de rechercher parmi ces 22 sujets les indispositions qu'ils avaient pu présenter au cours de ces huit mois. Nous avons constaté que 4 d'entre eux soit 18,18 0/0 avaient souffert d'affections ayant

©Soc.pathol.
exo

entraîné leur hospitalisation soit à l'Infirmerie du Camp, soit à l'Hôpital A. Bouron de Saint-Laurent-du-Maroni. Les signes relevés au cours de ces indispositions pouvaient être éventuellement rattachés à une histoplasmose pulmonaire de primo-inoculation (température, toux, etc.) nous n'affirmons pas qu'il s'agissait dans tous les cas de manifestations certaines d'histoplasmoses pulmonaires mais rien ne s'y opposait. Par contre, dans le lot de soldats demeurés insensibles à l'injection d'histoplasmine (55) trois seulement soit 5,45 o/o avaient présenté les mêmes symptômes ayant motivé l'hospitalisation.

Les chiffres ne sont pas assez importants mais il est peut-être permis malgré tout d'établir une relation entre ces indispositions à type grippal et la positivation des tests à l'histoplasmine.

Dans un ordre d'idée assez voisin, nous avons essayé de rechercher s'il existait un lien entre l'emploi tenu par nos sujets et les risques de contamination : les maçons employés à la réparation des habitations, à la construction d'ateliers, à la remise en état de dépendances semblaient plus particulièrement exposés : sur sept d'entre eux ayant pu être testés deux fois, un présentait déjà une réaction positive au premier examen, sur les six autres, quatre donnèrent une réponse positive au 2e test. On peut donc penser que sur six militaires employés aux gros travaux d'installation, quatre soit 66,66 o/o avaient selon toute vraisemblance été l'objet d'une primo-infection par inhalation de poussières chargées d'histoplasmes.

Ces résultats nous ont paru d'une importance assez grande pour nous inciter à rechercher l'agent pathogène à l'intérieur de ces vieilles habitations de l'administration pénitentiaire, où sont trouvées en abondance des fientes de chauves-souris mêlées aux poussières. Celles-ci ont été recueillies en divers points du Camp, broyées en eau physiologique, mises au contact de solutions d'antibiotiques (pénicilline et streptomycine). Le surnageant fut inoculé par voie intrapéritonéale à des lots de souris à raison de 0,5 cc par animal. Dans l'ensemble les injections furent remarquablement supportées et nous n'avions que rarement à reprendre un lot de souris.

Après une mise en observation de trois semaines les animaux furent sacrifiés, les foies, rates, en partie fixés au liquide de Bouin, et le reste broyé et mis en culture sur milieu de Sabouraud-Actidione.

Nous remercions bien vivement le docteur Drouhet du Service de Mycologie de l'Institut Pasteur à qui nous avons adressé une part de nos prélèvements en vue d'inoculations et de recherches du champignon. Comme pour nous, tous les résultats ont été négatifs.

©Soc.pathol.
exo

Au cours des enquêtes de 1962 et 1964, nous avons ainsi exploré :

— la vieille citerne du Fort Cépérou qui, désaffectée, sert de refuge à des centaines de chauves-souris ;

— les bâtiments du vieux Fort Diamant qui défendaient au début de l'installation des Français, l'embouchure de la rivière Mahury ; ses salles, très sombres, sont le repaire de très nombreux de ces animaux ;

— enfin, comme nous l'avons déjà dit, nous avons recueilli également des échantillons dans les vieux bâtiments de Saint-Jean.

Le tableau ci-dessous résume nos prélèvements :

	Nombre d'échantillons	Souris inoculées	Isolément
Citerne du Fort Cépérou. . . .	8	40	0
Fort Diamant.	6	30	0
Saint-Jean-du-Maroni	10	50	0
Total	24	120	0

Ainsi nous n'avons jamais pu isoler le champignon. Ceci est assez étonnant, surtout en terre américaine. Floch ayant obtenu en 1954, 7 souches sur 160 échantillons de terre, soit 4 0/0 nous pouvions espérer isoler une souche parmi nos 24 échantillons d'autant que nos chances pouvaient sembler accrues du fait que nous opérions, contrairement à notre prédécesseur, sur les lieux mêmes des contaminations probables.

Peut-être pouvons-nous incriminer un facteur climatique pour expliquer notre échec. La Guyane a subi en effet de juillet 1963 à mai 1964 une période quasi-continue de sécheresse extrême, à tel point que pendant plusieurs semaines la distribution d'eau sur le réseau a été limitée à deux heures par jour, pour cesser complètement pendant plusieurs jours, l'approvisionnement de la population se faisant par camions citernes. Tous nos prélèvements ont été effectués entre le mois de janvier et d'avril en pleine période de sécheresse anormale, succédant elle-même aux trois mois de sécheresse normale (août, septembre, octobre).

Citons Floch : « La plupart des auteurs qui se sont occupés du problème de l'histoplasmose comme Furcolom, Beadenkopf,

©Soc.pathol.
exo

Mochi et Turker, ont insisté après Leidberg sur l'importance de ce facteur humidité... nous devons remarquer que, à une exception près, tous nos résultats positifs ont été obtenus à partir de 110 terres recueillies et inoculées en juillet (fin de la saison des pluies) alors que les 50 terres inoculées pendant le mois d'août (début de la saison sèche) n'ont donné aucun résultat positif. »

Floch indique par ailleurs qu'après 3 mois d'attente 5 échantillons sur 7 lui ayant donné antérieurement des cultures se sont montrés stériles. Il s'était produit, vraisemblablement sous l'effet de la sécheresse, une stérilisation spontanée des terres à l'égard d'*Histoplasma Capsulatum*.

Toujours dans le cadre de cette enquête nous avons pu tester à l'histoplasmine 229 jeunes gens, les uns originaires de Guyane, les autres en provenance des Antilles ou de la Métropole.

Nous tenons à souligner la différence d'origine en raison des résultats obtenus : dans le lot des jeunes Guyanais 10 sur 98 soit 10 0/0 environ présentent une I. D. R. positive à l'histoplasmine alors que la proportion tombe à 4 sur 131 chez les non Guyanais. Une telle différence nous semble en faveur d'une plus grande incidence de l'histoplasmose en Guyane.

Seuls 112 d'entre eux ont pu être testés une seconde fois après huit mois de vie militaire :

— 49 à Saint-Jean-du-Maroni (tous négatifs lors de la 1re I. D. R.). 38 étaient restés négatifs ; 3 donnaient une réponse douteuse ; 8 avaient une réponse positive soit 16 0/0 de virages.

— 63 à Cayenne (dont 6 positifs lors du 1er test). 42 étaient encore négatifs ; 2 résultats douteux ; 19 positifs soit treize virages pour 57 sujets c'est-à-dire 22,8 0/0.

On relève donc, même après un laps de temps relativement court, (8 mois) un pourcentage notable de sujets dont l'intradermo-réaction à l'histoplasmine se positive. Nous pensons, malgré le doute que peut laisser planer l'opinion émise par Van de Pitte sur la valeur réelle du test cutané à l'histoplasmine, que cette allergie cutanée de type retardée aux produits du champignon révèle une intrusion du micro-organisme et que nos sujets ont tous contracté une « primo-infection » à *Histoplasma capsulatum* qui pour certains a pu se révéler par des signes cliniques assez nets alors que pour la plupart d'entre eux elle a été parfaitement silencieuse et bien tolérée ne se trahissant que par la modification du test cutané. Le principal mérite, selon

Nous remercions vivement nos camarades du Service de Santé des Troupes de Marine, le Médecin-Colonel Piclet, le Médecin-Capitaine Godinaud, le Médecin-Capitaine Giraudeau pour l'aide qu'ils nous ont apportée dans ce travail.

©Soc.pathol.
exo

nous, de cette modeste enquête épidémiologique, est de suggérer la fréquence possible de cette affection fongique dans notre département sud-américain.

Summary

A survey of histoplasmosis frequency in a military environment, by means of histoplasmosis skin tests, in French Guyane.

The authors report four clinical observations of benign pulmonary histoplasmosis in a military environment, at Saint-Jean-du-Maroni. The symptoms were: influenza syndrom with cephalalgia, stiffness, respiratory and digestive catarrh. The histoplasmin intradermal test was highly positive. An epidemiological survey demonstrated that 22 individuals out of 77 (28.57 0/0) presented a sensitization to an intradermal injection of histoplasmin.

Références bibliographiques

Zeidberg (L. D.). — A theory to explain the geographic variations in the prevalence of histoplasmin sensitivity. *Amer. J. Trop. Med. and Hyg.*, 1954, **3**, 6, 1056-1065.

Furcolow (M. L.) and Sitterley. — Further studies of the geographic of histoplasmin sensitivity in Kansas and Missouri. *Jour. Kan. Med. Soc.*, 1951, **52**, 584-589.

Beadenkopf (W. G.), Grayston (J.), Savage (J.), Ward (S.), Loodi (G.) and Hale (G.). — Histoplasmin and tuberculin sensitivity among illinois residents. *Amer. Jour. Hyg.*, 1953, **57**, 328-343.

Mochi (A.) and Edwards (P.). — Geographical distribution of histoplasmosis and nistoplasmin sensitivity. *Bull. WHO*, 1952, **5**, 259-291.

Turker (M. A.). — Histoplasmin sensitivity and pulmonary calcifications among 1.000 residents of the Isthmus of Panama. *Dis. of Chest*, 1952, **22**, 514-522.

Floch (H.). — L'histoplasmose de S. T. Darling (I). *Archiv. Inst. Past. Guyane*, 1953, nº 281.

Floch (H.). — L'histoplasmose de S. T. Darling (II) sur sa présence en Guyane Française. *Archiv. Inst. Past. Guyane*, 1953, nº 283.

Floch (H.) et André. — L'histoplasmose de S. T. Darling (III), isolement de *H. capsulatum* à partir du sol en Guyane Française. *Archiv. Inst. Past. Guyane Juil*, 1955, nº 367.

Sochocky. — Histoplasmose pulmonaire. *Presse Méd.*, 1965, 839-844.

Drouhet (E.) et Destombes (P.). — Mycoses d'importation. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1964, **57**, 4, 848-861.

Drouhet (E.). — Sur les histoplasmes à petites et à grandes formes. *Archiv. Inst. Past. Tunis*, 1962, **39**, 291-308.

Van de Pitte et Gatte. — Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale. 1965, **45**, I, 49.

©Soc.pathol.
exo

Discussion.

M. P. Giroud. — Au sujet de la note de MM. Silvérie C. et Duchassin (M.). Enquête sur l'incidence en Guyane Française de l'histoplasmose en milieu militaire au moyen de tests cutanés à l'histoplasmine (*Soc. Path. Exot.*, 1966, séance du 9 mars 1966).

Nous sommes très intéressés par les observations de M. Silvérie et Duchassin, mais nous avions cru que l'histoplasmose se caractérisait surtout par sa gravité. Or, il semble bien que les cas rapportés correspondent tous à des cas bénins. Il s'agit donc d'une constatation très importante. Mais comme des chauves-souris peuvent être à l'origine de la maladie, nous pensons qu'il faudrait toujours faire une sérologie sur *R. burneti* pour éliminer d'une façon certaine une fièvre Q, venant des parasites de ce mammifère ailé.

LES LEPTOSPIROSES A DAKAR

Par M. PAYET, P. PÊNE, M. SANKALÉ, R. BAYET, R. BONNARDOT, J. C. BERNOU et V. FRAMENT (*)

Le problème de la leptospirose en Afrique Occidentale a été évoqué déjà par NOC pour lequel le virus ictéro-hémorragique, bien que faible et disséminé, existe chez les rats de la ville de Dakar ; par Y. Goez dans sa thèse en 1933... « la spirochétose ictéro-hémorragique doit exister en Afrique Occidentale » (1) ; par H. Boiron en 1946 et en 1948 au Sénégal : « il y a ou il y a eu de la leptospirose dans cette région, puisque notre malade (il s'agit d'un éleveur de souris blanches qui fit en décembre 1945 une hépatite et chez lequel les réactions sérologiques pour leptospirose ictéro-hémorragiae furent positives), n'a jamais quitté le Sénégal »... (2 et 3).

Le dépistage récent d'un cas typique de leptospirose ictérigène à *L. hyos*, dans le service de Clinique Médicale de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Dakar, nous a conduit à réaliser une étude générale sur ce sujet.

Pendant 10 mois, de juillet 1964 à avril 1965, nous avons procédé à une double enquête clinique et sérologique pour préciser l'incidence des leptospiroses en milieu Africain à Dakar.

(*) Séance du 13 avril 1966.

©Soc.pathol.
exo

I. — Matériel d'étude

53 malades, hospitalisés dans le service de Médecine de l'Hôpital A. Le Dantec et dont le tableau clinique pouvait évoquer, à divers titres, une leptospirose, ont fait l'objet de cette enquête.

Il s'agissait de 47 hommes et de 6 femmes :

— 7 sujets avaient moins de 20 ans,
45 avaient de 20 à 60 ans,
1 plus de 60 ans.

La plupart d'entre eux présentaient à l'entrée un ictère (42 malades). Chez 5 d'entre eux on notait en outre une néphrite ; chez 8 autres le tableau était celui d'une pneumonie associée à l'ictère. On notait en outre : une néphrite-néphrose : 2 cas ; une chorio-rétinite : 2 cas ; une méningite : 1 cas ; des céphalées rebelles : 1 cas ; une fièvre typhoïde : 1 cas ; une anémie grave : 2 cas ; des diarrhées-vomissements : 2 cas.

Le milieu socio-économique modeste de ces sujets répond à celui de notre clientèle habituelle d'hospitalisés.

Les professions suivantes ont été relevées :

— Hommes : 19 sans profession (chômeurs), 12 cultivateurs, 4 chauffeurs, 3 lycéens, 2 mécaniciens, 1 employé de commerce, 1 jardinier, 1 vendeur de tissus, 1 manœuvre, 1 apprenti menuisier, 1 maçon.

— Femmes : 5 sans profession, 1 dactylographe.

— Habitat :

35 malades habitent des baraques de planches au toit de tôle,
12 malades habitent des cases,
6 malades seulement habitent des maisons en dur.

II. — Critères de confirmation du diagnostic de leptospirose

Il est nécessaire de les rappeler pour l'interprétation des résultats obtenus. Indépendamment du tableau clinique d'orientation, les critères de diagnostic biologique suivants ont été analysés.

a) *Isolement des souches.*

Par culture ou inoculation au cobaye (cobayes à poils blancs, mâles de 250 g.) à partir des urines, éventuellement du liquide céphalo-rachidien.

©Soc.pathol.
exo

b) *La sérologie.*

1. — *Test d'agglutination simple.*

Suspension de leptospires tués, en présence de sérum dilué, observés au microscope.

2. — *Test d'agglutination, lyse.*

Le principe est identique au précédent, mais les leptospires sont vivants : le point terminal de dilution retenu correspond à la plus forte dilution de sérum dans laquelle on constate une différence nette, d'une part avec les témoins, d'autre part avec la dilution de sérum immédiatement supérieure. La différence consiste soit dans le degré d'agglutination, soit dans le nombre de leptospires libres, soit encore dans l'association de ces deux facteurs.

3. — *La déviation du complément* n'a pas été utilisée.

c) *Interprétation des tests d'agglutination.*

L'accord des auteurs n'est pas unanime sur le degré de dilution à partir duquel les tests d'agglutination-lyse doivent être considérés comme positifs. Pour P. Harvier « le séro-diagnostic n'est valable que pour un taux d'agglutinines supérieur à 1/200 » ; pour Mme E. Kolochine Erber « au 1/1.000, la plupart des leptospires sont libres, les amas rares et petits (5-6 leptospires vifs), c'est la limite de l'agglutination. La réaction est douteuse ; il faut supposer qu'il s'agissait d'une coagglutinine et que le leptospire à incriminer n'est pas celui de la maladie à identifier, soit d'une agglutinine spontanée, ou bien que le sujet a subi autrefois une atteinte de leptospire dont la trace dans le sérum a disparu à peu près, ou encore que le sang a été prélevé trop tôt après le début de la maladie (5e-7e jour) au moment où les agglutinines commençaient à apparaître dans le sérum et n'avaient pas encore acquis leur spécificité ».

En fait, il faut distinguer le cas où le séro-diagnostic est fait dans un but de dépistage systématique (recherche d'une endémie leptospirosique), et celui où il est pratiqué pour le diagnostic d'une infestation récente.

1. — Le test d'agglutination est utilisé pour un *dépistage systématique* : selon les conclusions d'un récent rapport de l'O. M. S. (7),

©Soc.pathol.
exo

il est possible de se servir d'une dilution unique de sérum au 1/100 : à cette dilution, une *réaction positive* peut être considérée comme *la preuve d'une infection antérieure ou actuelle* par le leptospire sans préjuger de son devenir.

2. — Le test d'agglutination est utilisé pour le diagnostic clinique d'une infestation récente : un certain nombre de conditions sont alors requises.

a) Le signe le plus caractéristique permettant de conclure à la positivité du test est l'*élévation du titre d'agglutination dans deux échantillons* de sérum prélevés à plusieurs jours d'intervalle, à condition que le premier ait été prélevé au début de la maladie.

b) Les résultats portant sur un seul échantillon n'ont de valeur qu'à condition qu'on constate un titre élevé d'agglutinines chez un sujet qui présente des signes caractéristiques de la maladie.

c) Quand, durant l'évolution d'une infection à leptospires, des titres de 1/1.000 ou plus pour une seule souche sont trouvés sans réactions croisées élevées pour d'autres souches (coagglutinines), le diagnostic biologique a toute sa valeur. Des titres de 1/10.000 à 1/30.000 sont fréquemment retrouvés. On trouve dans la littérature médicale un titre positif au 1/2.000.000 (Senthille, de Bayo, Kolochine-Erber) (8).

III. — Étude des sérums adressés a l'Institut Pasteur de Paris

A. — *Étude de dépistage.*

— 34 malades sur 53 ont été éliminés :

16 d'entre eux avaient une sérologie négative,
8 malades une sérologie douteuse,
10 présentaient des agglutinines diverses à l'état de traces (réaction inférieure à 1/100).

— 19 malades présentaient une sérologie positive (agglutination égale ou supérieure à 1/100) (4). Il s'agissait de 16 hommes et de 3 femmes :

2 malades avaient moins de 20 ans,
14 malades avaient de 21 à 50 ans,
3 malades avaient plus de 50 ans.

Profession.

Les 3 femmes sont ménagères.

Les hommes se répartissent en 10 chômeurs, 2 élèves, 2 chauffeurs mécaniciens, 1 cultivateur, 1 employé de commerce.

©Soc.pathol.
exo

Habitat.

10 malades étaient de Dakar et de sa banlieue.
9 malades venaient des villages de l'intérieur.

Résumé des observations des 19 malades retenus pour cette étude :

Observation 6. — Jacques D..., Sérère, 30 ans. Depuis 10 jours présente un syndrome dysentérique, fièvre et toux ; à l'entrée : température 38°7, subictère, selles glairo-sanglantes, râles crépitants de la base gauche. Urines : sels biliaires. Azotémie à 55 mg. o/o. Diagnostic : pneumonie avec ictère et dysenterie. Courbe thermique biphasique.

Observation 7. — Mor C..., Ouolof, 23 ans. Depuis 5 jours ictère avec troubles digestifs. Recrudescence thermique au 14e jour de l'hospitalisation ; cholestérol 108 mg. o/o ; MacLagan 20° Vernes, Hanger +++, urée technicon 40 mg. o/o.

Observation 8. — Boubacar B..., Peulh, 30 ans. Depuis 20 jours, ictère et troubles digestifs avec hématurie. Rate percutable, azotémie 80 mg. o/o, urines : sels ++ et pigments biliaires +++. Bilirubine totale 7,20 mg. o/o, directe 5,10, indirecte 2,10. Taux de prothrombine 66 o/o ; protides totaux 10,80 o/o ; $A/G = \frac{3,95}{6,85} = 0,57$.

Observation 9. — Samba M. G..., Ouolof, 39 ans, troubles digestifs depuis 7 mois ; subictère, rate percutable, gros foie irrégulier, ascite Rivalta plus (50 g. d'albumine) ; albuminurie 0,6 g./l., taux de prothrombine 46 o/o.

Observation 13. — Saliou D..., 54 ans, Ouolof, température 38°2. Méningite lymphocytaire : 200 éléments, 95 o/o de lymphocytose, 90 mg. o/o d'albumine, sucre 42 mg. o/o, chlorures 640 mg. o/o ; ictère franc ; urines : sels +, pigments biliaires +, urobiline +++. Coma profond avec inégalité pupillaire, asymétrie faciale. Décès.

Observation 14. — Mamadou D..., ictère, ascite, œdèmes des membres inférieurs chez un Ouolof de 56 ans. Rate percutable, albuminurie à 0,8 g./l. Urines : sels biliaires +++, pigments biliaires ++, urobiline + ; cholestérol 110 mg. o/o ; Hanger +++, MacLagan 17° Vernes, Protides 8,75 mg. o/o, $A/G = \frac{2,45}{5,90} = 0,41$.

Observation 15. — Pascal D..., Diola, 31 ans. Prurit, arthralgies, ictère avec injection conjonctivale, albuminurie : traces ; urines : sels biliaires +++, pigments ++++, urobiline totale 11,40 mg. o/o, bilirubine indirecte 3,90 mg. o/o, directe 7,50 mg. o/o ; Protides 8,70 g. o/o, MacLagan 60° Vernes, Hanger ++++. Taux de prothrombine incoagulable, T. S. = 2,15 mn, T. C. 10 minutes.

©Soc.pathol.
exo

Observation 17. — Seydou D..., 25 ans, Toucouleur. Depuis 3 jours : troubles digestifs, subictère ; urines : sels biliaires +, pigments + ; MacLagan 31° Vernes ; Hanger ++ ; globules blancs 5.200 ; PN 56, éosino 0, baso 0, lymphocytes 42, monocytes 2 .

Observation 19. — Ahmed S..., Toucouleur, 33 ans : splénomégalie chronique, ascite, ictère fière ondulante au long cours ; deux ponctions-biopsies du foie :

a) hépatite subaiguë sur un foie discrètement stéatosique ;
b) fibrose inflammatoire.

Séro-diagnostic de Wright > à 1/2.560.

Observation 22. — Laobé S. D..., 39 ans, Ouolof ; ictère au long cours depuis 1 mois 1/2 ; albuminurie à 0,40 g./l. ; G. R. 3.600.000 ; G. B. 8.800 ; PN 44 ; éosino 15 ; L. 41 ; hépatonéphrite.

Observation 23. — Marie G..., Mandiague, 29 ans, ictère fébrile avec prurit. G. R. 4.200.000 ; G. B. 21.400 ; P. N. 66 ; E 2 ; L 30 ; M 2 ; albuminurie 0,2 g./l. ; urines : sels ++, pigments ++++. MacLagan 59° Vernes ; Hanger +++ ; Protides 8,45 ; $A/G = \frac{2,95}{5,50} = 0,53$; taux de prothrombine 63 0/0 : hépatonéphrite.

Observation 24. — Dobaly D..., Diola, 30 ans. Anémie et choriorétinite après une éclampsie. G. R. 2.800.000 ; G. B. 5.800 ; PN 50 ; E 13 ; L 37 ; albuminurie 0,3 g./l. ; F. O. : choriorétinite ancienne, atrophie optique bilatérale avec exsudats blanchâtres et hémorragies (4 et 5).

Observation 28. — Aïssatou T..., 34 ans, Sérère, habite près d'une grille d'égout où pullulent les rats. Au décours d'un accouchement avec albuminurie dosable et tension artérielle à 22/16, coma avec syndrome méningé et ictère ; G. B. 29.400, PB 88 0/0 ; urines 1,2 g./l., urée 145 mg. 0/0; MacLagan 27° Vernes ; Hanger +++, Protides 5,40 g. 0/0, cholestérol total 99 mg. 0/0, bilirubine totale 3,3 mg. 0/0, directe 2,1 0/0, indirecte 1,2 mg. 0/0.

Observation 39. — Ousseynou D..., 48 ans, Peulh. Splénomégalie chronique type 4 et choriorétinite par toxoplasmose (Test de Feldman et Sabin positif au 1/200). Albuminurie 1 g./l. ; cholestérol total 70 mg. 0/0, Hanger ++++ (10).

Observation 40. — Baïdy S..., Toucouleur, 52 ans, ictère avec rate percutable au cours d'une pneumonie ; urines : pigments ++, sels biliaires ++, urobiline +++ ; taux de prothrombine 35 0/0 ; Protides 7,70 ; $A/G = \frac{1,90}{5,80} = 0,32$; Hanger ++, MacLagan 46° Vernes ; cholestérol 120 gm.

Observation 44. — Gaba S..., Ouolof, 40 ans, ictère, ascite, œdèmes des membres inférieurs. Rate percutable, bilirubine totale 7,00 ; directe 4,00 ; indirecte 3,00. Cholestérol total 107 mg. 0/0. MacLagan 80° Vernes, Hanger +++.

©Soc.pathol.
exo

Observation 45. — Pierre D..., 24 ans, Diola. Ictère depuis 3 semaines avec injection conjonctivale ; G. B. 8.000 ; PN 87 ; L 17 ; Monocytes 2. Taux de prothrombine 50 0/0.

Observation 50. — Seydou S..., 25 ans, Toucouleur. Ictère flamboyant, syndrome méningé fruste ; azotémie 40 mg. 0/0, bilirudine directe 0,60 indirecte 5,40, MacLagan 60° Vernes, Hanger ++.

Observation 52. — Abdoulaye D..., 29 ans, Peulh, troubles digestifs depuis 10 jours, ictère, rate type 3. MacLagan 29° Vernes. Hanger ++++. Taux de prothrombine 0,42 0/0. Azotémie 68 mg. 0/0. Ponction-biopsie du foie : carcinome hépatocellulaire trabéculaire sur foie de cirrhose.

Sérodiagnostics de ces 19 malades (voir tableaux I et II ci-après).

Chez ces malades un deuxième séro-diagnostic a été pratiqué chaque fois que cela fut possible (10 jours à 4 mois après) 3 fois un 3e séro-diagnostic a pu être pratiqué.

La lecture de ce tableau montre les faits suivants :

a) 2 malades (Obs. 7 et 28) négatif et douteux à un premier examen se sont positivés ;

b) parmi les 10 malades contrôlés : 5 ascensions (Obs. 6, 7, 9, 14, 28) du taux des anticorps ont été notés à un deuxième examen (pratiqué respectivement 4 mois, 3 mois, 10 jours, 16 jours, 7 jours après le premier) avec baisse du taux des anticorps à un troisième examen chez deux malades (14 et 18), 5 mois et 54 jours après le premier examen ;

c) chez deux malades (22 et 23) on a constaté une baisse du titre des anticorps à deux examens successifs.

d) La lecture de ce tableau montre que les sérums des malades ont une réactivité d'abord pour l'antigène leptospirien L. I. H., ensuite pour les antigènes *L. ballum* et enfin pour l'antigène *L. grippotyphosae.*

Premières conclusions.

a) Compte tenu des notions théoriques que nous avons vues au début de cet article, nous pouvons conclure d'un point de vue épidémiologique strict, sachant que la réaction d'agglutination au 1/100 peut être considérée comme *la preuve d'une infection* antérieure ou actuelle par leptospire (7), et sachant que nos 19 malades avaient une telle réaction, que la *leptospirose* existe à l'état endémique au Sénégal.

b) Ces leptospiroses ont laissé des traces de leur passage dans l'organisme des malades, qui possèdent des anticorps vis-à-vis de

©Soc.pathol.
exo

Tableau I.

	Premier séro-diagnostic à l'entrée	Deuxième séro-diagnostic	Troisième séro-diagnostic	Coagglutinines	Interprétation
6	1/100 majeure L. I. H. *L. australis*	1/200 L. I. H. 4 mois après		*L. australis*	+ augmentation des anticorps
7	négatif	1/100 *L. ballum* 3 mois après			+
8	1/500 majeure L. I. H.	Décédé			+
9	*L. hyos* 1/50 L. I. H. *L. australis*	1/100 L. I. H. 10 jours après		*L. hyos* L. I. H. *L. australis*	+ augmentation des anticorps
13	1/100 L. I. H.	Décédé 6e jour			+
14	1/100 *L. hyos* Coagglutinines diverses	*L. hyos* 1/500 16 jours après	1/100 *L. hyos* 2 mois après	Diverses dont L. I. H.	augmentation puis abaissement net pour *L. hyos*
15	1/100 L. I. H. et *L. australis*	1/100 L. I. H. et *L. australis* 40 jours après		L. I. H. et *L. australis*	+ acquisition ancienne probable
17	1/100 L. I. H. et *L. australis*	Non revu		L. I. H. et *L. australis*	+
19	1/100 *L. australis*	Non revu			+
22	1/200 L. I. H. *L. australis* et *L. hyos*	plus petit que 1/100 L. I. H. et *L. hyos* et *L. australis* 70 jours après		L. I. H. *L. hyos* *L. australis*	+ sérologie descendante résiduelle minime
23	1/100 L. I. H. *L. australis*	plus petit que 1/100 L. I. H. *L. australis* 10 jours	plus petit 1/100 L. I. H. *L. australis* 6 mois après	L. I. H. *L. australis*	+ sérologie résiduelle minime
24	1/100 L. I. H.	Non revu			+
28	douteux	1/100 L. I. H. coagglutinines diverses 7e jour	1/800 L. I. H. diverses coagglutinines 54 jours après	diverses	ascension franche puis diminution pour L. I. H.
39	1/200 L. I. H. coagglutininines diverses	Non revu		diverses	+
40	1/100 L. I. H. et *L. grippotyphosae*	Non revu		*L. grippotyphosae*	+
44	1/100 L. I. H.	Non revu			+
45	1/100 L. I. H.	1/100 L. I. H. 20 jours après			+
50	1/100 L. I. H.	1/100 L. I. H. 10 jours après			+
52	1/100 L. I. H.	Non revu			

Remarque : (+) = positivité très faible.

©Soc.pathol.
exo

Leptospira icterohemorragiae, *Leptospira australis*, *Leptospira ballum* et *Leptospira grippo-typhosae*.

c) Dans certains cas, il ne s'agit pas seulement de réactions anamnestiques, car nous avons vu varier en plus et en moins le taux des anticorps. Or une ascension, retrouvée dans 4 cas sur 19 (Obs. 6, 9, 14, 28), du taux des anticorps ne saurait signifier qu'une infestation récente, une réaction anamnestique s'éteignant rapidement (6).

B. — Avons-nous assisté, durant cette enquête, à une leptospirose typique réunissant les conditions nécessaires pour un diagnostic sans équivoque c'est-à-dire, clinique suggestive, montée des anticorps à deux prélèvements successifs, titre élevé des anticorps sans réactions croisées pour d'autres souches ?

Tableau II (malades ayant eu une augmentation des anticorps).

	1er séro-diagnostic	2e séro-diagnostic	3e séro-diagnostic	Évolution des anticorps
6. Fièvre diphasique, ictère, azotémie, pneumonie, 55 o/o d'azotémie. Urines : sels biliaires +.	1/100 majeure L. I. H. Coagglutinine *australis*	1/200 L. I. H.	Non revu	L. I. H. ↑
9. Subictère, albuminurie. Rate percutable. Urée : 38 mg. o/o. Tests hépatiques perturbés.	1/50 *L. hyos* Coagglutinines	1/100 L. I. H.		L. I. H. ↗
14. Ictère + œdèmes ; albuminurie. Urée : 38 mg. o/o (technicon). Urines : sels, pigments biliaires et urobiline présents. Tests hépatiques perturbés.	1/200 *L. hyos* diverses coagglutinines	1/500 *L. hyos*	1/100 *L. hyos*	*L. hyos* puis ↑ ↘
28. Éclampsie, coma hépatique. T. A. 22/16 ; albuminurie : 1,2 g./l. Urée : 145 mg. o/o. Urines : sels biliaires et pigments. Tests hépatiques très perturbés ; 29.400 G. B. Habite près d'une grille d'égout où pullulent les rats.	douteux	1/1.000 majeure L. I. H. Diverses coagglutinines	1/800 L. I. H. Diverses coagglutinines	L. I. H. ↑ ↘

a) Au point de vue clinique : le diagnostic d'hépatonéphrite était évident dans les observations 9, 14, 28, probable dans l'observation 6.

©Soc.pathol.
exo

b) La montée des anticorps est patente dans les 4 cas.

c) L'observation 14 montre une ascension au 1/500 pour *L. hyos* puis un net abaissement du taux des anticorps, mais une réactivité équivalente des deux antigènes testés.

d) L'observation 28 semble la plus démonstrative avec une allure clinique certaine, une élévation probante du taux des anticorps au 1/1.000 c'est-à-dire un taux acceptable. *Leptospira ictero-hemorragiae* prédomine nettement d'après les coagglutinines. Il est permis de penser que notre malade a très probablement fait devant nous une leptospirose à *Leptospira ictero-hemorragiae*. Cependant, un contrôle supplémentaire a été demandé par le laboratoire, mais la malade convoquée n'est plus revenue.

Conclusions

A l'occasion de la découverte du premier cas de leptospirose humaine à *Leptospira hyos* (mitis Johnson) en Afrique de l'Ouest, nous avons pendant 10 mois recherché une leptospirose chez nos malades hospitalisés pour une symptomatologie hépatorénale ou méningée prédominante.

L'étude clinique et sérologique nous permet d'affirmer que :

a) La leptospirose-maladie est très rare, puisque nous n'avons découvert aucun autre cas typique.

b) La leptospirose-infection existe puisque 19 malades sur les 52 testés présentent des sérums ayant une teneur en anticorps leptospirosique supérieur ou égale à 1/100.

c) Ces anticorps réagissent par ordre de fréquence avec les antigènes suivants : *Leptospira ictero-hemorragiae*, *Leptospira australis* et *Leptospira hyos*.

Summary

Leptospiroses in Dakar.

Infectious leptospirosis exists in Dakar (in 19 patients' sera out of 53 the antibody titer is $\geqslant$ 1/100). However the apparent disease is very rare. The order of reaction frequency of antibodies is as follows according to the antigens : *Leptospira ictero-hemorragiae*, *Leptospira australis* and *Leptospira hyos*.

Travail de la Clinique Médicale
de la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Dakar (Professeur : M. Payet).

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Goez (Y.). — Diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorrragique en Afrique Occidentale Française (*Thèse Méd. Paris*, 1933). Résumée dans *Bull. Hyg.*, 1934, **9**, 188.
2. Boiron (H.). — La leptospirose existe-t-elle en A. O. F. ? *Bulletin Médical de l'A. O. F.*, 1946, **3**, 135-138.
3. Boiron (H.). — La leptospirose existe-t-elle en A. O. F. ? *Acta Tropica*, 1948, **5** (3), 193-300.
4. Symposium on the leptospiroses 11-12 december 1952. Washington Army Service Graduate School, 1953, 23 cm. 1, 224 p. (Walter Rced Army Medical Center Medical Service publication nº 1).
5. Philippe (M.). — Les manifestations oculaires des leptospiroses. Paris, 1954, in-4º, 30 p. *Thèse Médecine, Paris*, 1954, nº 365.
6. Wolf (J. W.). — The laboratory diagnosis of leptospirosis. Springfield Thomas, 1954, in-8º, 98 p.
7. Diagnostic de la leptospirose et typage des leptospiroses. *Rapport d'un groupe d'études dans « O. M. S., série de rapports techniques »*, 1956, nº 113.
8. Alston (J. M.), Broom (J. C.). — Leptospirosis in man and animals, with a chapter on legal responsability by C. J. A. Dougty, foreword by Sir Samuel Bedson. Edimgourg, Livingstone, 1958, in-8º, 367 p.
9. Bocker (D.). — Leptospirosis. A bibliography of literature 1957-1959. Washington, U. S. Department of Health, Education and Warfare, 1959, in-4º, 39 p. (National Library of Medecine).
10. Maire (C.). — Contribution à l'étude de l'étiologie, la pathogénie et du diagnostic des leptospiroses animales. Lyon, Imp. des Bos fr., 1962, 23,5 cm., 68 p. tabl. (*Thèse Médecine, Lyon*, 1962, nº 28).

PREMIER CAS AUTOCHTONE DE LEISHMANIOSE VISCÉRALE HUMAINE A LA GUADELOUPE

Par E. COURMES, A. ESCUDIE, P. FAURAN et A. MONNERVILLE (*)

L'existence de la leishmaniose demeurait totalement méconnue à La Guadeloupe, jusqu'ici. Le département, dans toute l'étendue de son territoire, paraissait être exclu de la distribution géographique attribuée classiquement à ce genre de protozoaire, et dans le groupe des Grandes et Petites Antilles, seule La Martinique a publié, à notre connaissance, deux cas de leishmaniose cutanée.

(*) Séance du 9 mars 1966.

©Soc.pathol.
exo

La première publication remonte à 1917 ; elle est due à L. Stevenel (1), Directeur de l'Institut d'Hygiène et de Microbiologie de Fort-de-France. L'auteur a décelé la présence de *Leishmania* en inclusion macrophagique, dans un vaste ulcère du dos du nez chez un Martiniquais résidant sur les hauteurs boisées du nord de l'île. Aux dires du malade, de nombreuses personnes, de la même région insulaire, présentaient à cette époque, des ulcérations épidermiques analogues à la sienne, sur les parties découvertes du corps.

La seconde publication date de 1951. Elle est due à V. Fouché et E. Montestruc (2) et concerne un jeune homme atteint d'une petite ulcération du triangle de Scarpa. La nature leishmanienne de l'infestation a été confirmée par l'examen microscopique. Les auteurs assimilent leur cas à la variété atrophique d'Escomel. Aucun autre renseignement épidémiologique n'accompagnait leur observation.

Plus récemment, au début de l'année 1965, notre collègue et ami, le docteur R. Mille, Directeur de l'Institut Pasteur de la Martinique, nous a confirmé l'éventualité d'une nouvelle atteinte de leishmaniose. Celle-ci aurait été identifiée dans une petite tumeur de l'angle externe de la paupière d'une Martiniquaise résidant à « Rivière Pilote » dans le sud de l'île. L'origine parasitaire de la lésion a été établie par l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire.

Le relevé précédent de ces manifestations cutanées leishmaniennes prouve le maintien dans le temps d'une endémie de très faible intensité qui persiste sporadiquement sous l'aspect de rares apparitions bénignes à La Martinique.

Dans l'hémisphère américain, le domaine géographique de la leishmaniose cutanée et cutanéo-muqueuse surpasse très largement celui de la leishmaniose viscérale. La principale raison se trouve dans l'extrême discordance de diffusion de la leishmaniose humaine suivant qu'elle reste localisée en son point d'inoculation ou se généralise dans l'organisme par voie hématogène.

Pour le moment, elle semble demeurer exceptionnelle sous sa forme de « Kala-azar », qui d'ailleurs n'a été identifiée que récemment dans plusieurs pays : en 1949 au Guatemala (Cabrera), en 1953 au Mexique (Baez), en 1953 au Surinam (Winckel), en 1954 au San Salvador (Alvzrez). L. M. Deane (1958) donnait comme suit l'incidence reconnue de la maladie pour les différents pays américains : Mexique 1 cas, San Salvador 1 cas, Surinam 1 cas, Colombie 1 cas, Paraguay 1 cas, Guatemala 2 cas, Bolivie 3 cas, Pérou 3 cas, Argentine 7 cas, Venezuela 13 cas, Brésil 2.145 cas.

C'est dire que sauf au Brésil qui totalise plus de 98 0/0 des cas reconnus et où sont particulièrement infectées les provinces de Ceara et de Bahia (les premiers cas ont été dépistés en 1961 dans l'État

©Soc.pathol.
exo

de Para (7)), il ne s'agit ailleurs que de cas sporadiques survenant en milieu rural et atteignant surtout les enfants (69,4 0/0 des cas chez les enfants au-dessous de 10 ans au Venezuela).

Le cas de Guadeloupe que nous rapportons concerne une fillette de sept ans, enfant d'ouvriers agricoles, résidant primitivement à Capesterre de la Basse-Terre. Par suite de dissentiments familiaux, la mère, en compagnie de sa fille, âgée alors de deux ans, sont allées séjourner trois ans en Grande-Terre, dans la commune de Petit-Canal. Elle était employée et logée à l'habitation « Duval » secteur agricole d'une petite exploitation sucrière. En raison du mauvais état de santé de son enfant, la femme abandonne alors son emploi pour aller vivre momentanément avec son mari dans la commune de Vieux-Habitants section « Beausoleil », puis auprès de sa mère nourricière section « Cacador » dans la commune de Capesterre. L'aggravation progressive de la maladie de la petite contraint sa maman à l'hospitaliser à l'hôpital du Camp-Jacob de Sainte-Claude où elle est admise le 3 juillet 1965 pour « anémie importante accompagnée de splénomégalie ». Le 9 septembre suivant, la malade est transéatée à l'Hôpital Général de Pointe-à-Pitre dans le service de notre confère le docteur A. Monnerville.

A la demande du médecin traitant, une ponction sternale est pratiquée chez la fillette. L'examen microscopique de la moelle osseuse montre la présence de nombreuses *Leishmania* isolées, de morphologie classique ou en voie de divisions successives, constituant des sphérules extra-cellulaires (pseudo-rosaces) composées d'un nombre variable d'éléments pouvant atteindre 12 à 24 parasites, avant de parvenir semble-t-il, à leur complète maturité. La prolifération intramacrophagique du parasite est observée beaucoup plus rarement.

Dans cette alternative, il parsème assez uniformément le protoplasma de la cellule-hôte, sans y constituer des inclusions bien définies. Leur présence, en plus petit nombre à l'intérieur de polynucléaires neutrophiles, ne donne pas l'impression d'images de phagocytose par suite de la netteté de leur structure et de la conservation de leur affinité tinctoriale, sans pour cela vouloir mettre en doute la réalité d'un tel processus de défense de l'organisme à l'égard de son hôte occasionnel.

A. Étude parasitologique

Dès la constatation de la présence de « leishmanies » dans la moelle osseuse de la malade, une deuxième ponction sternale a été pratiquée dans le but de confirmer l'exactitude de notre diagnostic microscopique par l'isolement et la culture du parasite, comme preuve irréfutable de son existence, tant l'identification d'un protozoaire de ce genre en Guadeloupe nous paraissait être, au premier abord, insolite et presque invraisemblable.

©Soc.pathol.
exo

1° *Culture* in vitro.

Isolement et culture ont été facilement obtenus sur milieu solide en plan incliné, à base de gélose nutritive ordinaire, additionnée de 12,5 0/0 de sang de lapin, fraîchement prélevé par ponction cardiaque. L'inoculum était constitué par deux gouttes d'une suspension en eau physiologique de moelle osseuse, titrant 20 0/0 de moelle (aussi riche en parasites que celle de la première ponction). Dix tubes ont été ainsi ensemencés à la base de la surface du milieu, en bordure du liquide de condensation. Cinq d'entre eux avaient reçu au préalable, deux gouttes d'une solution isotonique d'un mélange : pénicilline, streptomycine, aux taux respectifs de 5.000 unités et 50 mg. d'antibiotique par millilitre. Les tubes capuchonnés sont demeurés en position verticale, à l'obscurité, à la température de 26° centigrades.

Seul un exemplaire de la série ensemencée, dépourvu d'antibiotique, se révéla souillé par un staphylocoque blanc.

Dès le troisième jour d'incubation, la multiplication du parasite était évidente, et se manifestait pas l'apparition de formes flagellées mobiles, du type *leptomonas*. Au septième jour de croissance la culture était très abondante : les colonies de flagellés brillantes et visqueuses envahissaient une grande partie de la surface des milieux de culture.

Parallèlement, une tentative de culture en milieu liquide hémoglobinisé, type ROW, échoua complètement.

Chaque semaine, la souche de parasite a été systématiquement repiquée sur de nouvelles géloses au sang, à raison d'une anse de culture mère prélevée dans le fond du tube, sur la gélose au niveau de la zone d'affleurement du liquide de condensation. L'anse est agitée légèrement dans le liquide résiduaire d'un milieu neuf, puis essuyée sur la base du plan de gélose sans modifier l'état de sa surface.

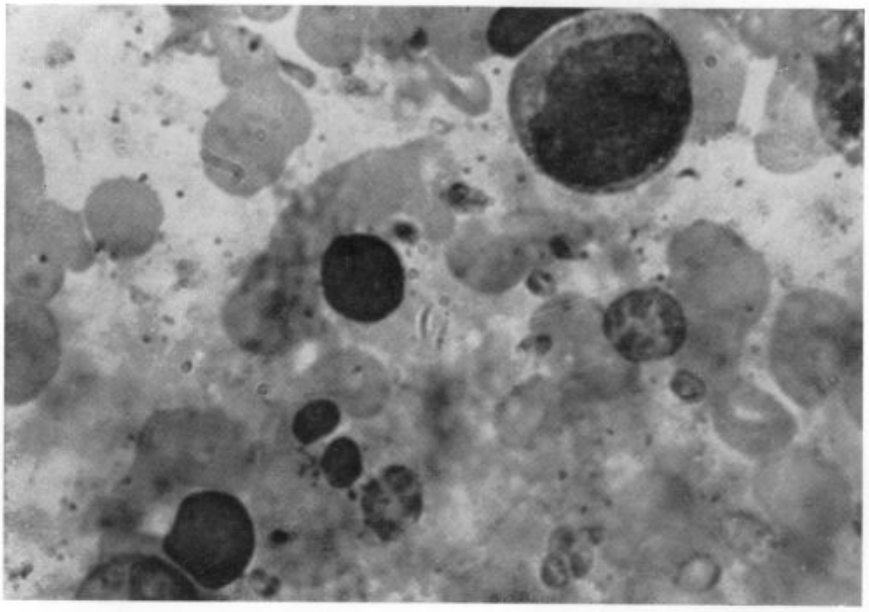
Le tableau ci-après résume les protocoles expérimentaux.

La lecture des résultats de ce tableau fait apparaître une préférence manifeste de notre souche de parasite pour les milieux nutritifs à base de sang de lapin, au début de sa phase d'adaptation *in vitro*.

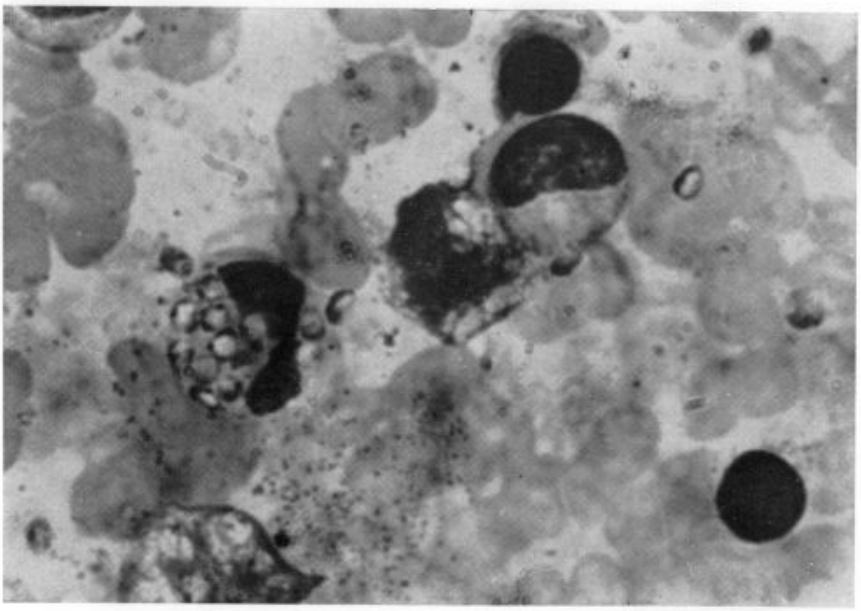
Mais au bout d'un certain nombre de repiquages une telle préférence s'atténue et la prolifération parasitaire se révèle d'intensité équivalente quelle que soit l'origine du sang employé, qu'il s'agisse de lapin, de mouton ou d'homme.

Il nous a été donné de vérifier que le sang humain chauffé une demi-heure à 56° constitue un meilleur facteur de croissance que le même sang non décomplémenté. La culture de leishmanie se développe dans les deux cas mais elle est notoirement plus luxu-

©Soc.pathol.
exo



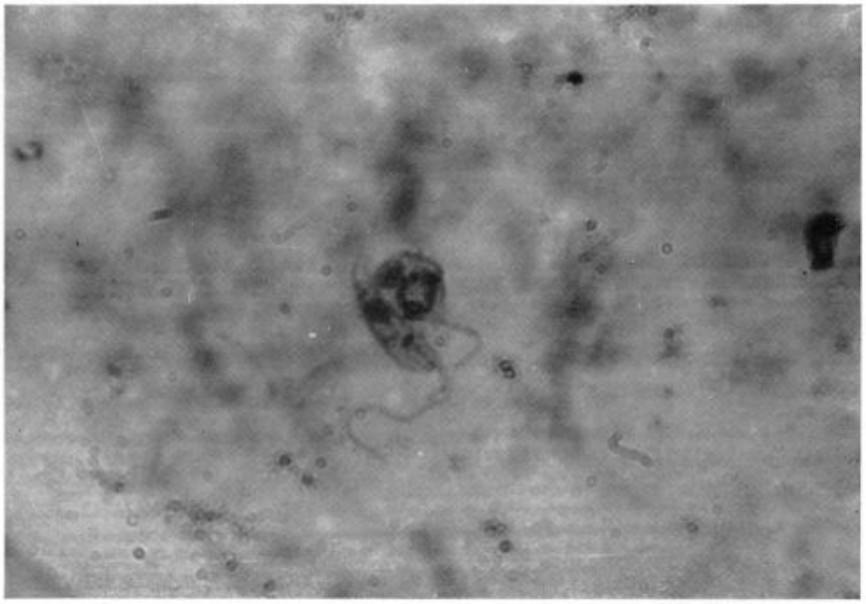
1



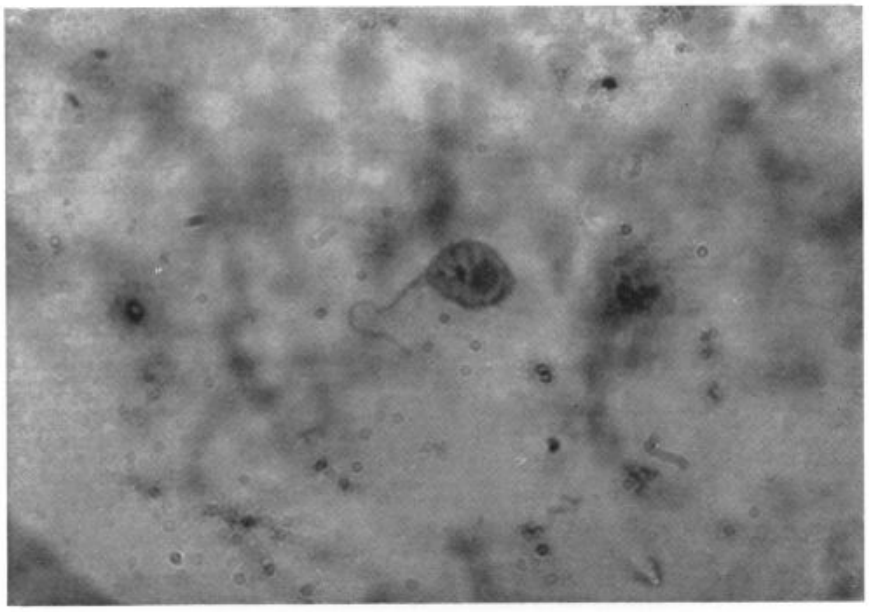
2

Fig. 1. — Moelle osseuse.
Fig. 2. — Moelle osseuse.
(Gr. : 1 000 diam.)

©Soc.pathol.
exo



3



4

Fig. 3. — Éléments de culture.
Fig. 4. — Élément isolé d'une culture au 4e jour de son évolution.
(Gr. : 1 000 diam.)

©Soc.pathol.
exo

Chronologie jours	Ensemencements Origine de l'inoculat	Gélose nutritive inclinée à 12,5 pour 0/0 de sang de :	N° d'ordre	Culture après incubation de sept jours
0	Moelle osseuse	lapin	1	+
0 + 7	1° repiquage lapin 1	lapin	2	+
		mouton	1	—
		homme	1	—
0 + 14	2° repiquage lapin 2	lapin	3	+
		mouton	2	+
		homme	2	—
0 + 21	3° repiquage lapin 3 mouton 2 mouton 2	lapin	4	+
		mouton	3	+
		homme	3	+

riante lorsque le sang est privé de son complément. Une suspension globulaire humaine en eau physiologique fournit une culture d'abondance intermédiaire. Elle stimule la croissance parasitaire plus efficacement que ne le fait le sang complet mais moins intensément qu'avec du sang décomplémenté.

En aucun cas l'adjonction de pénicilline et de streptomycine n'a entraîné une modification notable quantitative ou qualitative de la culture aux doses mentionnées précédemment, soit en définitive 250 unités de pénicilline et 2,5 mg. de streptomycine pour environ 0,005 ml. d'inoculum.

Après une semaine d'évolution, la densité parasitaire d'un milieu de culture est telle que des formes de dégénérescence apparaissent caractérisées par une vacuolisation très abondante du protoplasma cellulaire. Au cours de cinq repiquages hebdomadaires successifs, les contrôles des cultures du troisième jour permettent de constater le maintien d'une morphologie normale des « leptomonas » avec une très grande richesse en spécimens effilés, homogènes, très mobiles, considérés comme représentant les formes infectieuses retrouvées classiquement chez le phlébotome, agent vecteur habituel.

2° *Inoculation à l'animal.*

Trois lots de 3 souris blanches ont été inoculés :

Pour le premier lot ; avec une suspension de moelle osseuse infectée en eau physiologique, par voie intrapéritonéale.

©Soc.pathol.
exo

Pour le deuxième lot ; avec une suspension isotonique de formes « leptomonas » provenant de la primoculture, par voie intramusculaire.

Pour le troisième lot ; avec une suspension identique à celle du second lot, par voie intraveineuse.

Toutes les inoculations sont restées négatives après un mois d'observation. Les animaux sont demeurés en bonne santé apparente. L'autopsie d'un animal de chaque lot n'a pas permis de retrouver le parasite injecté.

3° *Étude des réactions basées sur les modifications physico-chimiques du sérum de la malade.*

Nous avons étudié :

a) *La séro-réaction à l'eau distillée.*

Deux gouttes du sérum de notre malade versées dans 20 ml. d'eau distillée ont provoqué l'apparition d'un louche blanchâtre très net.

La même réaction a été utilisée également avec le sérum d'un autre enfant porteur d'une splénomégalie importante. La réaction s'est avérée franchement positive alors que l'examen de sa moelle osseuse et les tentatives similaires de culture sont demeurés négatifs.

b) *Réaction de formol-gel ou formol leucogélification.*

Cette réaction n'a pas été pratiquée ; de même que la séro-réaction à l'eau distillée elle manque de spécificité. Comme test de présomption elle est remplacée avantageusement par le « Thymol-test ». Chez l'enfant leishmanienne le MacLagan était à 47 unités Vernes en août 1965 au cours de son hospitalisation à Saint-Claude et de 62 unités Vernes en décembre 1965 lorsque nous avons déterminé la nature de sa parasitose.

c) *Réaction de fixation du complément.*

Une étude de ce genre est en cours en ce moment. En l'absence provisoire d'antigène leishmanien, des antigènes de trypanosomes sont utilisés au laboratoire de parasitologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.

d) *Électrophorèse du sérum.*

Augmentation considérable de la fraction des gamma-globulines.

©Soc.pathol.
exo

B. Enquête épidémiologique

L'enquête épidémiologique qui suivit la découverte de l'agent parasitaire, nous donna l'assurance qu'il s'agissait bien d'un cas autochtone sans possibilité de contamination hors du département. Notre conviction est moins assurée en ce qui concerne le lieu exact de la contamination par suite des changements successifs de résidence de la mère et de son enfant au cours de ces cinq dernières années. Les renseignements recueillis auprès du père et de la mère de la malade, ainsi que dans leur entourage respectif, nous permettent de déduire que, selon toute vraisemblance, l'enfant aurait contracté son infestation en Grande-Terre, à l'habitation « Duval », dans la commune de Petit-Canal.

Nous sommes d'autant plus tentés d'admettre une telle éventualité que l'insecte vecteur spécifique de la transmission a été trouvé, très localisé, en Grande-Terre seulement et jamais en « Guadeloupe proprement dite ». Jusqu'à plus ample informé, il s'agit de *Phlebotomus guadeloupensis* (Floch et Abonnenc, 1945), espèce tombée en synonymie avec *Lutzomia atroclavata* (Knab, 1913). L'existence de ce nématocère a été prouvée par Chassignet et nous-même en 1944, puis confirmé ultérieurement en 1962, dans les anfractuosités d'un tronc de fromager situé en contrebas des bâtiments de l'Institut Pasteur. Lors de sa mission en 1944, Chassignet aurait récolté d'autres exemplaires de la même espèce de phlébotome dans les grands fonds du Moule, une zone rurale, peu éloignée, plus au sud de celle qui nous intéresse à « Duval ».

Notre enquête se poursuivit selon les phases suivantes :

a) Prospection du logement occupé trois ans par la mère et sa fille : petite maison indépendante, construite en dur, comportant deux pièces et une cuisine d'un seul tenant, restée inhabitée depuis leur passage. État des lieux vétuste.

b) Pose d'un piège lumineux type « New Jersey » à fonctionnement continu durant une nuit dans l'une des pièces du local.

c) Investigations entomologiques des abords immédiats de la maison ainsi que de son voisinage plus lointain.

d) Contrôle succinct de l'état de santé des chiens appartenant à l'entourage.

Les résultats recueillis sont entièrement négatifs. Le vecteur de transmission de la maladie ainsi que son réservoir de virus demeurent inconnus pour le moment.

Conclusions. — Le premier cas reconnu de leishmaniose guadeloupéenne intéresse une fillette de 7 ans habitant le milieu rural, qui

©Soc.pathol.
exo

est atteinte d'une forme viscérale pure sans la moindre manifestation cutanée. Il pourrait s'agir, soit d'une leishmaniose splénique infantile ou splénomégalie infantile méditerranéenne, soit d'un kala-azar de l'Amérique du Sud ou leishmaniose viscérale américaine. Colas-Belcour et avec lui de nombreux auteurs estiment qu'il n'existe aucune différence valable entre ces diverses appellations. Il en serait de même en ce qui concerne les parasites pathogènes responsables de ces deux groupes d'affections : *Leishmania donovani* « variété *infantum* » et *leishmania chagasi*, s'identifieraient l'une à l'autre, sans qu'une distinction morphologique puisse les individualiser.

Des raisons d'ordre épidémiologique ne peuvent apparenter cette leishmaniose autochtone au kala-azar de type indien du fait de l'allure endémo-épidémique d'une telle parasitose aux Indes et de la notion d'âge des malades. En suppaosnt que notre cas ne soit pas unique en son genre, les autres atteintes doivent demeurer très clairsemées, rendant leur dépistage extrêmement difficile, ainsi que cela se passe actuellement dans les divers pays d'Amérique Latine (la région nord-est du Brésil mise à part).

Ces diverses considérations entraînent des conséquences intéressant la nature probable du réservoir de virus qui ne peut être l'homme mais des animaux tels que le renard indigène *(Lycopalex vetulus)* et surtout le chien dont le rôle primordial a été démontré au Venezuela (8) (de 7 à 24 0/0 des chiens infectés selon les régions), et au Brésil (10 0/0 de chiens infectés).

Si l'existence du vecteur possible *Lutzomia atroclavata* a été démontrée par Floch et Abonnenc depuis 1945 dans certaines régions très localisées de la Grande-Terre, le département, sur la majeure partie de son territoire, est à peu près dépourvu d'animaux sauvages, de renards en particulier. Par contre, les chiens s'y multiplient sans qu'aucun contrôle ne s'exerce sur leur prolifération. Il ne serait pas étonnant qu'ils constituent à La Guadeloupe le véritable réservoir de la leishmaniose locale. Bien que le début de notre enquête épidémiologique ne nous ait pas encore fourni de résultat probant, l'examen nécropsique d'un plus grand nombre possible de chiens, vivant en milieu rural, est un processus indispensable pour tenter de résoudre ce problème sanitaire d'intérêt public.

Summary

Human visceral leishmaniosis in La Guadeloupe.

Although it was reported in French West Indies (4 cases described in La Martinique), the human visceral leishmaniosis had not been hitherto identified in La Guadeloupe. A case had just been described

©Soc.pathol.
exo

in Capesterre district, in a seven year old girl. A microscopic examination of the bone marrow demonstrated many *Leishmania* with a clinical morphology or presenting successive divisions. Isolation and culture of the strain were easily obtained on rabbit blood agar. The vector of leishmaniosis in La Guadeloupe seems to be *Phlebotomus guadeloupensis* (syn. *Lutzomia atroclavata*). Clinically the disease presented a visceral form, without any skin symptom.

Travail de l'Institut Pasteur
de la Guadeloupe à Pointe-à-Pitre.

Bibliographie spéciale

(1) Stevenel (L.). — Présence à La Martinique d'ulcérations de la peau dues à *Leishmania americana*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1917, **10**, 379.

(2) Fouché et Montestruc (E.). — Un cas de leishmaniose américaine cutanée. *Archives de l'Institut Pasteur de la Martinique*, 1951, **4**, 12-13.

(3) De Alencar (J. E.). — Leishmaniose viscéral no Novo Mondo. *Publ. Med.* (S. Paulo), 1956, H 27, nº 196, 71-87 (bibliog. 30 réf.).

(4) De Alencar (J. E.). — Aspectes clinicos do calazar americano. *Rev. Brasil Malar.*, 1959, **11**, 19-44 (bibliog. nombr. réf.).

(5) Deane (L. M.). — Epidemiologia e profilaxia do calazar americano. *Rev. brasil. Malar.*, 1958, **10**, 431-450 (bibliog. 119 réf.).

(6) Garcia (L. N. F.). — Leishmaniose viscerale (kala-azar) Segundo caso clinique descubierto en Guatemala. *Public. Inst. Invest. Scientif. Guatemala C. A.*, 1958, **11**, 33, 59 01182.

(7) De Alencar (J. E.), Pessoa (E. de P.) et Da Costa (O. R.). — Calazar em Santarem. Estado do Para, 1961. *Rev. Brasileira Malariologia*, 1962, **14**, 371-377.

(8) Torrealba (J. W.). — Consideraciones sobre epidemiologia de la leishmaniasis visceral em Venezuela. *Gac. Med. Caracas*, 1964, 99-115.

Bibliographie générale

Colas-Belcour (J.). — Leishmanies et leishmaniose. *Cours Microbiologie de l'Institut Pasteur*, 1963, 799-802.

Brumpt (E.). — Précis de Parasitologie, 1949, **1**, 255-277, Masson Édit., Paris.

Faust (E. C.) et Russel (P. F.). — Clinical Parasitology. Seventh Edition, 1964, 120-130. Lea et Febiget Edit., Philadelphia, U. S. A.

Vaucel (M.). — Médecine Tropicale. Collection médico-chirurgicale à révision annuelle, 1955, 613-629. Flammarion Édit., Paris.

©Soc.pathol.
exo

Discussion.

H. GALLIARD. — J'ai eu l'occasion avec L. BRUMPT de voir ce petit malade à Pointe-à-Pitre, il y a 15 jours, dans le service du docteur MONNERVILLE. Le traitement institué avait déjà donné un excellent résultat. Souhaitons que les recherches entreprises nous apportent la solution du problème étiologique posé par ce premier cas guadeloupéen, car, comme toujours, nous en sommes réduits à des hypothèses.

H. MORIN. — Quel est le tableau clinique de l'affection décrite ?

ACTIVITÉ GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DÉSHYDROGÉNASE DES ADULTES DE *SCHISTOSOMA MANSONI*

Par A. DODIN, E. R. BRYGOO, J. RICHAUD et J. P. SCHOELLER (*)

Poursuivant l'étude des enzymes de *Schistosoma mansoni*, nous nous sommes intéressés au métabolisme des hydrates de carbone et plus particulièrement à l'activité glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) dont l'importance commence à être mieux connue dans différents domaines.

Nous avons d'abord procédé à une étude quantitative de l'activité G6PD des parasites en la comparant à l'activité d'hématies d'hommes, de rats et de souris. Nous avons ensuite cherché à mettre en évidence, la localisation de l'enzyme au niveau du trématode.

A. — ÉTUDES QUANTITATIVES

Matériel et méthodes.

Le principe de la méthode repose sur la réduction enzymatique du triphosphopyridinenucléotide (TPN) par le glucose-6-phosphate en présence de G6PD. La production de TPN réduit (TPNH) augmente la densité optique du milieu ; le déroulement de la réaction est suivi au spectrophotomètre en lumière ultra-violette.

(*) Séance du 7 juillet 1965.

©Soc.pathol.
exo

Les Schistosomes, mâles et femelles, proviennent de souris infestées 45 jours auparavant avec des cercaires de *S. mansoni* émises par des *Biomphalaria pfeifferi* de notre élevage, exposés à des miracidia d'origine humaine. Les parasites sont recueillis vivants par lavage des veines mésentériques de souris sacrifiées à l'éther. Les vers, lavés trois fois en solution de PBS, sont passés au broyeur de Ten Brock, puis congelés et décongelés 5 fois entre — 70° et + 37° C. Les broyats sont ensuite dilués en eau distillée jusqu'à ce que l'opacité soit compatible avec l'utilisation du spectrophotomètre.

Le sang, prélevé sur rats et souris par ponction cardiaque et sur homme par ponction veineuse, recueilli sur héparine, est centrifugé à 3.000 tours/minute à + 4° C. Toutes les opérations ultérieures s'effectuent à cette température. Le plasma est rejeté, les cellules sont lavées 4 fois en PBS, puis 0 ml. 2 du culot est hémolysé dans 1 ml. 8 d'eau distillée. On centrifuge à 10.000 tours/minute et l'on décante le surnageant clair qui est utilisé immédiatement pour la mesure.

Les mesures de G6PD sont effectuées selon les techniques et avec les réactifs Calbiochem (Calsuls G6PD tests). La lecture s'effectue au photomètre en ultra-violet dans la bande de 340 mμ. L'unité utilisée est la quantité d'enzyme qui donne une augmentation de densité optique de 1. Cette activité se rapporte au poids d'hémoglobine (en g.) pour les hématies, calculé selon la technique de Wong au thiocyanate d'ammonium. Nous l'avons également calculé par rapport à la quantité d'azote totale titrée par la méthode de Kjeldahl. Nos mesures ont été effectuées sur 0 ml. 05 de produits actifs dans 2 ml. 95 de produits réactifs.

Résultats.

Les hématies humaines normales nous ont donné des taux de 8,9 à 9 unités G6PD/minute/g. d'Hb. Ces chiffres nous ont permis de contrôler technique et réactifs car ils correspondent à ceux fournis par les laboratoires Calbiochem qui considèrent comme normal un chiffre de 9,1 unités G6PD/minute/g. d'Hb.

Dans les mêmes conditions, les hématies de rats nous ont donné 7,7 unités G6PD/minute/g. d'Hb et 136,1 unités G6PD/minute/g. de N total ; les hématies de souris nous donnèrent 43,50 unités G6PD/minute/g. de N total.

Ces dosages d'activité G6PD nous ayant permis de maîtriser la technique nous avons pu procéder au titrage de l'activité des *S. mansoni* adultes. Nous avons constaté une différence remarquable entre l'activité des extraits de mâles d'une part et les extraits de femelles

©Soc.pathol.
exo

d'autre part. A deux dosages successifs, les mâles nous ont donné des activités de 517,1 et 515,3 unités G6PD/minute/g de N tandis que les femelles nous donnaient 114,9 et 115,6 unités.

Étant donné que le pourcentage de N par rapport à la matière sèche était comparable dans les deux sexes (8,1 et 7,7 pour les mâles ; 8,07 et 8,5 pour les femelles) on doit admettre qu'il s'agit bien d'activités enzymatiques quantitativement différentes dans les deux sexes.

B. — Localisation de l'activité enzymatique

Une telle différence d'activité enzymatique entre les sexes des parasites nous conduisait à rechercher sa localisation dans le ver.

Méthodes.

La technique de W. B. Sutton, réduction du 2-6-dichlorophénol indophénol par la G6PD en présence de TPNH suivie au microscope ne nous a donné que des résultats fugaces et difficilement reproductibles. Nous avons utilisé les produits commercialisés par Calbiochem sous le nom de « Spot test » pour le dépistage des déficiences en G6PD chez l'homme. Sous l'influence de la G6PD, le TPN est transformé en TPNH tandis que l'électron se fixe sur le sel de tétrazolium et le transforme en formazan. Celui-ci se dépose sous forme de granules rouge-violet au point d'impact de l'enzyme.

Nous avons placé dans 3 ml. de milieu de Hanks (tampon phosphate) des schistosomes mâles et femelles et ajouté 0 ml. 10 de réactif « Spot test ». Après une incubation de 4 heures à l'étuve à 37° C, les schistosomes étaient toujours vivants. Nous les avons examinés au microscope et photographiés.

Résultats.

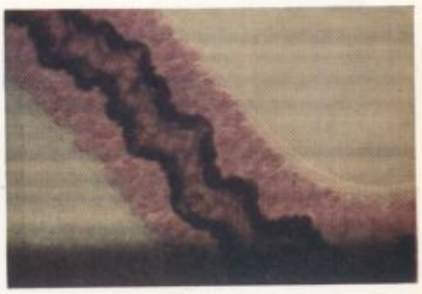
Mâles et femelles prennent de manières très différentes le colorant révélateur de l'activité enzymatique : les mâles sont beaucoup plus colorés particulièrement à leur périphérie tandis que chez les femelles, seuls les vitellogènes semblent teintés.

Au fort grossissement, on observe que, chez les mâles, la cuticule est respectée mais que les amas de gros grains de formazan soulignent les crêtes papillaires. On connaît chez les Trématodes digénétiques l'existence de glandes tégumentaires. G. Dubois en a décrit plusieurs systèmes chez les Strigeida. Sans doute l'activité enzymatique que

©Soc.pathol.
exo



1



2



3



4

Adultes de *Schistosoma mansoni*
placés dans un bain de glucose-6-phosphate et tetrazolium, tampon phosphate.

Fig. 1 et 2. — Femelles. Les vitellogènes sont modérément colorés.

Fig. 3 et 4. — Mâles. Coloration forte particulièrement marquée au niveau des glandes sous-cuticulaires.

©Soc.pathol.
exo

nous mettons ainsi en évidence est-elle en rapport avec des glandes tégumentaires.

Par comparaison, il est remarquable de noter que les téguments des femelles immergées dans le même bain que les mâles ne retiennent absolument pas de formazan. Par contre, chez celle-ci l'action enzymatique, sans atteindre l'importance de celle du tégument chez les mâles, manifeste cependant une grande activité au niveau des lobules des glandes vitellogènes. On observe des granules colorés dans le vitelloducte et jusque dans l'œuf en formation.

Ainsi, à la différence quantitative d'activité enzymatique que nous avons mis en évidence entre les mâles et les femelles de *S. mansoni*, correspond une différence de localisation anatomique de cette activité : des glandes tégumentaires localisées dans les papilles sont particulièrement actives chez le mâle tandis que chez les femelles l'activité se localise au niveau des vitellogènes.

C. — Applications

La mise en évidence d'une activité enzymatique facile à caractériser nous conduisit à rechercher si certains produits chimiques, antibilharziens connus ou potentiels, avaient une activité sur l'action enzymatique.

La tyramine dont nous connaissons l'action *in vitro* n'a aucun pouvoir inhibiteur sur l'activité enzymatique. Par contre, la série des thymoanaleptiques du type amitryptilline, imipramine et chlorpromazine semble inhiber la réaction enzymatique autant, du moins, que permette d'en juger le brunissement intense des parasites.

Nous avons également utilisé le sérum de sujets bilharziens, au 7e jour du traitement par le Ciba 32644 Ba. Alors que ce sérum ne contient pas d'anticorps précipitants, nous avons obtenu une inhibition locale de la coloration test de l'activité enzymatique. Le sérum du même sujet sans anticorps précipitant avant traitement, ne montrait, lui, aucune activité.

Nous avons cherché à apprécier quantitativement l'inhibition de l'activité enzymatique. L'activité des broyats de femelles est diminuée de plus de 50 0/0 par l'adjonction du sérum de sujet traité (46 unités au lieu de 115) tandis que celle des broyats de mâles ne diminue que de 20 0/0 (411 unités au lieu de 515).

Ces résultats sont encore trop fragmentaires pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives, il n'en reste pas moins que la mise en évidence d'une activité G6PD au niveau des adultes de *Schistosoma mansoni* ouvre des perspectives intéressantes pour des recherches immunologiques et thérapeutiques.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

Les adultes de *Schistosoma mansoni* présentent une activité glucose-6-phosphate-déshydrogénase. Celle des mâles est près de cinq fois plus importante que celle des femelles. Alors que chez les premiers, l'activité semble prédominer dans des éléments sous-cuticulaires localisés dans les papilles des téguments, chez les femelles l'activité se manifeste au niveau des vitellogènes. Le sérum d'un malade au 7e jour d'un traitement par le Ciba 32644 Ba inhibe cette activité enzymatique.

Institut Pasteur
de Madagascar.

Summary

Glucose-6-phosphate deshydrogenase (G6PD) activity of « Schistosoma mansoni » adults.

The enzymic activity of G6PD has been observed in *S. mansoni* adults, that of the males being fivefold that of females. In females, the activity appears at the level of vitellogeneous glands. The serum of a patient treated for 7 days with Ciba 32 644 Ba inhibits this activity.

Bibliographie

Dodin (A.) et Brygoo (E. R.). — Effet des monoamines sur la formation des œufs de *Schistosoma mansoni*. Perspectives thérapeutiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1964, **57**, 489-494.

Dodin (A.), Capron (A.) et Brygoo (E. R.). — Étude biomorphologique et manométrique de l'oxydation enzymatique de quelques composés phénoliques par les glandes vitellines de certains trématodes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **99**, 533-546.

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 la cercaire *in vivo* et le schistosome adulte *in vitro*. *C. R. Soc. Biol.*, 1960, **64**, 575-578.

Wong (J.). — *J. Biol. Chim.*, 1923, **55**, 421, in *Ann. Biol. cl.*, 1943, **2**.

©Soc.pathol.
exo

CONTROLE SUR LE TERRAIN DES PROPRIÉTÉS MOLLUSCICIDES DE L'OXYDE DE TRIBUTYL-ÉTAIN (PROPHYLAXIE DES BILHARZIOSES)

Par R. DESCHIENS, H. BROTTES et L. MVOGO (*)

Nous avons établi (1) que l'oxyde de tributylétain était molluscicide *(Australorbis glabratus, Bulinus contortus)* au laboratoire, en épreuve standard O. M. S., à la concentration de 0,075 parties pour 1 million de parties (0,075 p. p. m.) et qu'il était piscicide *(Carassius auratus, Lebistes reticulatus)* à la même posologie.

Au cours de contrôles complémentaires, nous avons noté :

1° qu'une action molluscicide pouvait s'exercer en 5 à 6 jours, à des doses d'oxyde de tributylétain, situées entre 0,015 (D. L. 100) et 0,03 et qu'une dose de 0,03 p. p. m. était nécessaire pour tuer 50 0/0 des poissons (D. L. 50) ;

2° que la dose molluscicide de 0,015 p. p. m. d'oxyde de tributylétain, en 5 jours, n'exerçait aucune action piscicide dans le même temps.

* * *

En partant de ces données, nous avons procédé, au Cameroun, à la Station d'Hydrobiologie de Yaoundé, dans des bassins de pisciculture de 50 tonnes hébergeant des Planorbes vecteurs de la bilharziose intestinale *(Biomphalaria camerounensis)* et des Lymnées, d'une part, et d'autre part, des poissons des genres *Tilapia*, *Heterotis* et *Hemichromis* (géniteurs et alevins), à des traitements molluscicides par l'oxyde de tributylétain (Oxyde bis de tri-*n*-butylétain).

Le produit employé était une solution d'oxyde de tributylétain à 50 0/0 dans un émulsionnant non toxique (**).

Il fut distribué dans les bassins à traiter, en utilisant une embarcation (canot pneumatique), à partir de laquelle une suspension mère d'oxyde de tributylétain dans l'eau, correspondant à la dose

(*) Séance du 13 avril 1966.

(**) Bio MeT TBTO ; Billiton M. et T., La Haye, Hollande.

©Soc.pathol.
exo

nécessaire pour traiter le volume d'un bassin, était dispersée de façon homogène soit avec un arrosoir, soit avec un seau-pompe, soit avec un « équipement Vermorel ».

*
* *

Dans une *première application*, 2 bassins de pisciculture de 50 tonnes, contenant, chacun, 50 géniteurs et 100 alevins de *Tipalia nilotica*, de nombreux mollusques libres (*Biomphalaria camerounensis*, Lymnées), 120 *Biomphalaria* disposés dans 6 cages (cages de nylon placées à différents niveaux) constituant des « mollusques sentinelles » (*) et un zooplancton, ainsi qu'un phytoplancton, bien définis, ont été traités par une dose de 0,015 p. p. m. d'oxyde de tributylétain pur [0,015 g. par tonne d'eau, soit 0,75 g. pour 50 tonnes (**)].

Dans ces conditions, la destruction des mollusques a été observée en 6 jours, alors que les poissons (géniteurs et alevins), les larves de batraciens, les insectes et les crustacés aquatiques, le plancton, ne subissaient aucune action nocive (tous les poissons sont restés vivants, en particulier).

Deux jours au moins, ont été nécessaires pour observer le début de l'intoxication mortelle irréversible chez les mollusques, l'acmé de la létalité chez ceux-ci se situant au 4e jour ; tous étaient morts le 7e jour.

Dans une *seconde application* relative à 1 bassin de 50 tonnes et à un bac de 1 tonne, la posologie de l'oxyde de tributylétain fut doublée, soit 0,03 g. par tonne et 1,50 g. pour 50 tonnes (***).

Il apparut que, dans ces conditions, si tous les mollusques étaient tués en 4 jours, les poissons mouraient dans le même temps. Les larves de batraciens, les insectes et les crustacés aquatiques, le plancton se montraient, eux aussi, sensibles.

Les faits constatés dans ces deux séries d'applications conduisent à penser :

1° qu'une action molluscicide non piscicide peut être obtenue dans des systèmes d'eau à faible courant, en utilisant une posologie de 0,015 p. p. m. (0,015 g. par tonne d'eau) d'oxyde de tributylétain;

2° que la dose piscicide de l'oxyde de tributylétain est deux fois supérieure à la dose molluscicide ce qui laisse une marge de sécurité assez réduite et un coefficient d'ichtyotoxicité de 2.

(*) Mollusques encagés destinés à contôler les actions molluscicides.

(**) Ces doses correspondent à 0,03 g. par tonne et à 1,5 g. pour 50 tonnes de Bio MeT TBTO à 50 o/o d'oxyde de tributylétain.

(***) Ces doses correspondent à 0,06 g. par tonne et 3 g. pour 50 tonnes de Bio MeT TBTO.

©Soc.pathol.
exo

En ce qui concerne l'*action molluscicide rémanente* de l'oxyde de tributylétain, nous savons [H. Floch, R. Deschiens, Th. Floch *(loc. cit.)*] qu'elle est de 90 jours au moins à 0,5 p. p. m., en aquarium, au laboratoire. Dans les conditions d'épreuve sur le terrain, décrites ci-dessus, l'action rémanente a été de 25 jours à la concentration de 0,03 p. p. m. et de 20 jours à celle de 0,015 p. p. m.

Les données que l'on possède sur la toxicologie de l'oxyde de tributylétain (*) montrent que la dose létale pour le rat, *per os*, en intoxication aiguë, est de 200 mg./kg., soit deux fois moindre que celle des pentachlorophénates, utilisés, eux-mêmes, comme molluscicides. Les risques d'intoxication de l'homme et des animaux domestiques appelés à consommer des eaux traitées semblent pouvoir être écartés en raison des très faibles concentrations atteintes dans les applications prophylactiques, cependant une mise au point complémentaire sur la toxicité cumulative de l'oxyde de tributylétain s'avérerait utile avant de l'employer librement.

La manipulation du produit pur ou aux fortes concentrations nécessite, d'autre part, des précautions car il peut être irritant pour la peau et pour les muqueuses.

Eu égard aux faibles doses nécessaires pour obtenir une action molluscicide, l'oxyde de tributylétain — si son innocuité en pratique prophylactique était établie péremptoirement, — serait un produit d'un emploi économique.

Résumé

L'oxyde de tributylétain exerce une action molluscicide sur *(Biomphalaria australorbis glabratus)* et sur *Bulinus contortus* — mollusques vecteurs des bilharzioses — à la très faible concentration de 0,075 p. p. m., en épreuve standard O. M. S. de 24 heures et à la concentration de 0,015 p. p. m. en 5 jours.

Son application, sur le terrain, dans les bassins de pisciculture de la station hydrobiologique de Yaoundé (Cameroun), contaminés de mollusques hôtes intermédiaires des bilharzioses *(Biomphalaria camerounensis)* a permis d'obtenir en 5 jours, à la concentration de 0, 015 p. p. m., la destruction des mollusques, sans affecter les poissons *(Tilapia nilotica)*. La concentration de 0,03 p. p. m. est à la fois molluscicide et piscicide. Aux doses utilisées, des effets de toxicité accumulative chez l'homme et chez les animaux domestiques, pouvant utiliser l'eau traitée, semblent pouvoir être écartés.

(*) Billiton M. et T. Technica data February 1964.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Studies in the filed on molluscicid properties of tin tributyl oxide.

In laboratory studies on bilharziosis prophylaxis (destruction of vector molluscs) tin tributyl oxide proved molluscicid at a 0.015 ppm concentration. An experiment was carried out in the pisciculture ponds of the hydrobiological station of Yaoundé (Cameroun) which were contaminated with molluscs intermediary hosts of bilharzia. This experiment showed that it was possible to destroy the molluscs within 3 to 6 days without doing any harm to the fish. If a more complete study of the tin tributyl salts proved that they have no accumulative toxicity for man and animals, these salts might be used in prophylactic campaigns.

Institut Pasteur du Cameroun
et Laboratoire d'épidémiologie
de la Société de Pathologie Exotique.

BIBLIOGRAPHIE

(1) FLOCH (H.), DESCHIENS (R.) et FLOCH (TH.). — Sur les propriétés molluscicides de l'oxyde et de l'acétate de tributylétain. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1964, **57**, 454-465.

ÉTUDE DU FOYER D'ANKYLOSTOMOSE DE LA CHIFFA (ALGÉRIE)

III. — Résultats des mesures prophylactiques et du traitement des populations par l'Alcopar.

Par E. PY et C. RIPERT (*) (**)

L'enquête épidémiologique (***) effectuée en 1964 et 1965 nous a permis d'aboutir à la conclusion que la clef du problème de la transmission de l'ankylostomose se situait, à la Chiffa, au niveau de la *plantation de jasmins* du domaine nº 99. Sur 841 échantillons de

(*) Séance du 13 avril 1966.

(**) Avec la collaboration technique de A. ALLOUCHE, M. BAHBOU, S. BAHLOUL, S. BELKESSA, B. BECHEKOUR, F. BOUTAOUI, M. HASSEINE, O. HAMMADACHE, M. HATTALI, B. KERARIM, A. ZAOUIDI.

(***) *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1965, **58**, 221-228.

©Soc.pathol.
exo

selles examinés et prélevés lors de l'enquête dans 27 douars ou villages de la région, 184 provenaient de sujets ayant travaillé au moins une fois à la cueillette des fleurs de jasmin au cours des cinq dernières années. Cent dix-sept, soit 65 0/0 de ces sujets, résidant dans 13 des douars étudiés, étaient porteurs d'ankylostomes tandis que n'étaient décelés que 29 porteurs de ces parasites parmi les 235 sujets habitant ces mêmes douars et n'ayant jamais, d'après les résultats de l'interrogatoire, pénétré dans la plantation. *12 0/0 des porteurs d'ankylostomes de la région de la Chiffa seulement semblaient donc s'être infestés en dehors de la cueillette des fleurs de jasmin.*

Une *campagne d'éradication* du foyer a donc été ouverte en juin 1965. Poursuivie jusqu'en février 1966, elle s'est appuyée sur trois ordres de mesures :

— l'éducation sanitaire des populations ;
— la construction de 36 latrines dans les champs de jasmin ;
— la distribution de 8.923 doses d'Alcopar (*) aux travailleurs, à la plantation, à domicile et dans les écoles.

Une *enquête de contrôle* a été effectuée en février et mars 1966 dans les 13 douars où résidaient les porteurs d'ankylostomes. Les résultats des 1.006 examens coprologiques pratiqués chez les 8.769 sujets de plus de cinq ans, habitant la région et recencés lors de cette enquête, ont montré l'efficacité de ces mesures puisque l'ensemble de ces examens n'a permis de déceler au total que 15 porteurs d'ankylostomes.

Méthodes et techniques

La campagne d'éradication du foyer d'ankylostomose de la Chiffa a été précédée du dénombrement des habitants âgés de plus de cinq ans lors de l'enquête et résidant dans les 13 douars ou villages où des porteurs d'ankylostomes avaient été décelés.

L'éducation sanitaire des populations a ensuite été entreprise, fondée sur le dialogue avec les travailleurs du domaine nº 99 et les responsables divers, associée à une distribution massive de tracts illustrés, concrétisée par la construction de latrines profondes de 2 m., d'un diamètre de 80 cm., recouvertes d'une dale de béton et surmontées d'une guérite. Une garde a été organisée de manière

(*) Hydroxynaphtoate de béphénium Borrough Wellcome. Chaque sachet constituant une dose individuelle contient 5 g. d'une poudre jaune, comportant 86,6 0/0 de béphénium base, à prendre dans un demi-verre d'eau additionnée de sirop de sucre.

©Soc.pathol.
exo

à éviter que les travailleurs ou les enfants ne défèquent dans la plantation pendant la saison de la cueillette.

Une dose individuelle de 5 g. d'Alcopar a ensuite été administrée à chaque travailleur lorsqu'il se présentait à la cueillette pour la première journée de travail. Puis l'Alcopar a été administré dans les douars et les écoles où des sujets ayant travaillé dans la plantation de jasmins avaient été recencés. L'antihelminthique spécifique a ainsi été absorbé à domicile par les sujets ayant travaillé à la cueillette des fleurs de jasmin au moins une fois au cours des cinq dernières années. A la Chiffa-village et dans les douars de Mtaâ-el-Habbous et du domaine nº 99 où les taux d'infestation par les ankylostomes étaient élevés et les valeurs des chi^2 obtenues lors de l'enquête épidémiologique basses, le médicament a été indistinctement donné à tous les habitants qui ont bien voulu l'absorber, qu'ils aient ou non travaillé dans la plantation.

Les résultats de l'application de ces mesures prophylactiques et thérapeutiques ont été évalués lors d'une enquête de contrôle, par sondages coprologiques. Un échantillon de population, égal ou supérieur à 10 0/0 du nombre total des habitants des douars, a été obtenu en collectant, dans une maison sur cinq, les selles de la moitié environ de l'ensemble des habitants de la maison choisie. Les techniques utilisées pour les analyses de selles ont été, comme lors de l'enquête épidémiologique de 1964-1965, l'examen direct, la méthode de Télémann-Bailenger et celle de Janecksо-Urbanii (*).

Résultats

Le recensement effectué par les agents sanitaires avant le début de l'enquête de contrôle a abouti au dénombrement de 8.769 sujets âgés de plus de cinq ans, habitant les 13 douars où des porteurs d'ankylostomes avaient été décelés.

(*) Méthode de Télémann-Bailenger, 1963.

Triturer dans un verre à pied 1 à 2 g. de selles avec 5 à 10 ml. de réactif acéto-acétique (acide acétique : 3,5 ml. ; acétate de sodium : 15 g. ; eau distillée q. s. p. 1.000 ml. ; ajuster à pH 5). Après avoir éliminé les dépôts les plus volumineux par sédimentation, émulsionner le surnageant dans un tube à centrifuger avec un volume égal d'éther. Centrifuger à 1.500 tours/minute pendant 3 minutes. Examiner le sédiment entre lame et lamelle.

Méthode de Janecksо-Urbanii, 1931.

Délayer 5 g. de fèces dans 20 ml. de solution d'iodo-mercurate de potassium (biiodure de mercure : 100 g. ; iodure de potassium : 74 g. ; eau distillée : 265 ml. ; D = 1,440). Tamiser sur treillis métallique. Centrifuger à 2.500 tours/minute pendant 3 minutes. Prélever à la surface du liquide avec une anse métallique. Examiner.

©Soc.pathol.
exo

Les résultats des sondages ont permis de calculer qu'environ 3.703 de ces habitants avaient travaillé au moins une fois à la cueillette des fleurs de jasmin au cours des cinq dernières années et que le nombre approximatif de porteurs d'ankylostomes se situait au voisinage de 2.973 avant le début du traitement de masse.

Trente-six latrines, réparties dans toute la plantation, ont été creusées. Quatre mille doses d'Alcopar ont été distribuées dans un premier temps sur les lieux mêmes de la plantation, entre juin et novembre 1965. Pendant l'hiver suivant, 4.015 doses d'Alcopar ont été administrées en outre à domicile aux sujets des 13 douars où des porteurs d'ankylostomes avaient été décelés par l'enquête épidémiologique de 1964-1965, auxquelles il faut ajouter 908 doses supplémentaires distribuées à Blida au domaine n° 103 et dans les maisons isolées situées le long de l'oued Chiffa, à Mouzaïaville à la cité des Rails et à la cité la Ruine, à la cité d'El Affroun et dans les écoles de Mouzaïaville et d'El Affroun, où résidaient d'assez nombreux sujets ayant, eux aussi, travaillé à la cueillette des fleurs de jasmin. Au total, 8.923 doses d'Alcopar ont ainsi été utilisées pendant toute la campagne. Deux mille tracts ont été distribués en outre au cours des conférences d'éducation sanitaire.

Mille six examens coprologiques, pratiqués chez 451 sujets de sexe masculin et 555 sujets de sexe féminin, ont été effectués chez les 8.769 habitants de plus de cinq ans des 13 villages, douars ou domaines étudiés. Le sondage a ainsi touché 11,4 0/0 de l'ensemble de la population testée.

Au total, *15 porteurs d'ankylostomes seulement* ont été décelés par les examens coprologiques de contrôle. Il s'agit de 6 sujets de sexe masculin et de 9 sujets de sexe féminin, dont les âges respectifs sont compris entre 5 et 52 ans. Onze d'entre eux avaient travaillé dans la plantation de jasmin ; 6 avaient échappé au traitement systématique par l'Alcopar tandis que l'antihelminthique spécifique n'a pas réussi à déparasiter complètement les 5 autres. Les 4 sujets parasités restants n'avaient, d'après les résultats de l'enquête, jamais travaillé dans la plantation et n'avaient pas pris l'Alcopar lors des distributions de masse.

L'Alcopar s'est, d'autre part, montré actif sur les Ascaris et, à un degré moindre sur les Trichocéphales. 30 0/0 des sujets chez qui l'analyse de selles a été effectuée avant le traitement de masse étaient porteurs d'Ascaris ; il ne restait que 10 0/0 de porteurs de cet Helminthe après le traitement ; 60 0/0 des sujets étudiés étaient parasités par les Trichocéphales avant le traitement ; 40 0/0 seulement après.

©Soc.pathol.
exo

Commentaire

La campagne d'éradication du foyer d'ankylostomose de la Chiffa nous a permis d'aboutir à des résultats intéressants puisque nous n'avons pu déceler que 15 porteurs d'ankylostomes parmi les 1.006 sujets dont les selles ont été étudiées lors de l'enquête de contrôle. Malheureusement, l'échantillon de population choisi pour le sondage n'est pas aussi représentatif de l'ensemble qu'il devrait l'être. Il est en particulier biaisé par le fait qu'il n'a pas été possible d'obtenir avec exactitude les selles de 10 0/0 des habitants, choisis selon un procédé excluant tout système tel que le tirage au sort, mais seulement celles d'environ un habitant sur deux par maison, chacune de ces maisons étant choisie, dans une rue d'un village, avec une alternance régulière de cinq. L'Alcopar, distribué en fonction des résultats de l'enquête épidémiologique précédemment effectuée, s'est cependant montré extrêmement actif non seulement sur les ankylostomes, mais aussi sur les Ascaris et les Trichocéphales. Les chiffres donnés, concernant les nombres de porteurs d'Ascaris et de Trichocéphales, ne sont cependant pas absolument comparables. L'enquête effectuée avant le traitement porte en effet sur des sujets résidant dans 28 douars ou villages alors que n'ont été étudiés lors de l'enquête de contrôle que les seuls habitants de 13 de ces douars.

Les résultats auxquels nous sommes parvenus au cours de cette campagne nous permettent de penser que l'éradication complète du foyer d'ankylostomose de la Chiffa devrait pouvoir être obtenue dès la fin de la prochaine récolte de fleurs de jasmin qui doit débuter en juin 1966. Une nouvelle dose d'Alcopar devra cependant être administrée à chaque ouvrier de la plantation lorsqu'il se présentera pour la première fois à la cueillette. La campagne d'éducation sanitaire devra être poursuivie. Le port de chaussures étanches et l'usage des latrines seront à nouveau conseillés, sinon rendus obligatoires.

Il ne persiste donc plus à l'heure actuelle en Algérie que deux foyers importants d'ankylostomose : celui de la Calle-Oum Teboul-Aïn el Assal près d'Annaba et surtout celui du Hodna oriental où le plus grand nombre de porteurs d'ankylostomes semblent se trouver dans la région de Barika et de M'Doukal. Les cas d'ankylostomose décrits dans la littérature à Béni Ounif, Mostaganem, Mechra Sfa, Douaouda, Oued Aïssi, Aïn Boucif, Bou Saada, Ouled Djellal, Tolga, Lioua, Mzira, ne semblent être que des cas sporadiques.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

L'enquête épidémiologique effectuée en 1964-1965 nous a permis d'aboutir à la conclusion que la clef du problème de la transmission de l'ankylostomose se situait, à la Chiffa, au niveau de la *plantation de jasmins* de 56 ha. située sur le territoire de la commune. Une *campagne d'iradication* du foyer a donc été ouverte, fondée sur l'*éducation sanitaire* des populations, la *construction de 36 latrines* réparties dans les champs de jasmin, la *distribution de 8.923 doses d'Alcopar* aux travailleurs de la plantation, dans la culture elle-même, à leurs domiciles et dans les écoles. Les résultats des 1.006 examens coprologiques pratiqués chez les 8.769 sujets de plus de cinq ans habitant les 13 douars où se trouvait le plus grand nombre de porteurs d'ankylostomes ont montré l'efficacité des mesures prises. *Ces 1.006 examens n'ont permis de déceler en effet que 15 porteurs d'ankylostomes au total.*

Summary

Studies on an ankylostomosis focus in La Chiffa (Algeria).

In a region of La Chiffa, where jessamin culture is carried out and where many gardener teams are working under very bad fecal hygienic conditions, an important ankylostomosis focus has been demonstrated. Latrines building, sanitary education, work disciplin and destruction of parasitic agents with an efficient anti-helminthic product (Alcopar) succeeded in suppressing this focus.

Laboratoire de Parasitologie
de la Faculté de Médecine (2, rue Didouche Mourad)
et Équipe Mobile d'Action Sanitaire de Masse
de la Direction Départementale de la Santé d'Alger.

©Soc.pathol.
exo

SIMULIES DU DAHOMEY AUTRES QUE *SIMULIUM DAMNOSUM (DIPTERA SIMULIIDAE).* RÉPARTITION, OBSERVATIONS SUR L'ÉCOLOGIE DES STADES PRÉIMAGINAUX

Par G. QUELENNEC (*)

Dans le cadre de la campagne lutte contre l'onchocercose entreprise dans les pays de l'Afrique de l'Ouest de langue française, sous l'égide de l'Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies, nous avons été amenés à étudier les Simulies du Dahomey de 1960 à 1963.

ROUBAUD et GRENIER, 1943, GRENIER et coll., 1955 et 1960 (**), ont déjà publié les résultats d'enquêtes partielles effectuées dans ce pays. Nous même (QUELENNEC, 1962) avons donné un premier aperçu sur la répartition de *Simulium damnosum*.

ROUBAUD et GRENIER, 1943, ont signalé la présence au Dahomey de *Simulium damnosum* Theobald, 1903 ; *Simulium unicornutum* Pomeroy, 1920 ; *Simulium griseicolle* Becker, 1903.

GRENIER, HAMON et RICKENBACH, 1955, ajoutèrent à cette liste *Simulium alcocki alcocki* Pomeroy, 1922 ; *Simulium alcocki occidentale* Freeman et de Meillon, 1953 ; *Simulium alcocki djallonense* Roubaud et Grenier, 1943 ; *Simulium johannae* Wanson, 1947 ; *Simulium adersi* Pomeroy, 1922 ; *Simulium medusae-forme elgonense* Gibbins, 1934 ; *Simulium bovis* de Meillon, 1930.

GRENIER, OVAZZA et VALADE trouvèrent par la suite, en plus de certaines espèces citées plus haut : *Simulium schoutedeni* Wanson, 1947 ; *Simulium griseicolle tridens* Freeman et de Meillon, 1953 ; *Simulium loutetense* Grenier et Ovazza, 1951 ; *Simulium vorax* Pomeroy, 1921 ; *Simulium impukane* de Meillon, 1936.

Nos prospections n'ont permis de connaître que deux espèces supplémentaires : *Simulium cervicornutum* Pomeroy, 1920 ; *Simulium ruficorne* Macquart, 1838.

L'absence, dans les résultats de prospection de nos prédécesseurs, de ces deux espèces relativement fréquentes, s'explique par la brièveté de leurs séjours dans ce pays.

(*) Séance du 9 mars 1966.

(**) GRENIER et coll., 1961, dans une note intitulée « Simulies de la République du Cameroun », *Bull. Soc. Path. Exot.*, **54** (5), 1131-1143, montrent que l'on rencontre au Cameroun comme en Afrique de l'Ouest la forme *elgonense* et non la forme *hargreavesi*.

©Soc.pathol.
exo

Aspect géographique du Dahomey

Relief.

Dans son ensemble, le Dahomey est une vaste pénéplaine dont l'altitude de 100 m. environ dans le sud s'élève jusqu'à 400 m. dans la région du 10e parallèle, pour redescendre ensuite vers le nord. Sa monotonie n'est que sporadiquement rompue par l'existence de collines ou de « monts » dont la hauteur de commandement n'excède guère 200 m. Dans le nord-ouest, la pénéplaine est surmontée par la chaîne de l'Atakora qui donne un aspect accidenté à cette région.

Climat.

Si les météorologistes divisent le Dahomey en sept zones climatiques, compte tenu de légers décalages dans l'apparition et l'intensité des pluies dans chacune de ces zones, en ce qui nous concerne, seule l'existence de deux types de climat bien différents est à retenir :

Au nord un climat de type soudanien avec une saison des pluies et une saison sèche et au sud un régime côtier comprenant toujours une saison sèche et une saison des pluies, mais celle-ci plus importante, est interrompue par une période de relative sécheresse dite « petite saison sèche ».

Il existe évidemment dans la partie centrale du pays une zone de climat intermédiaire où la « petite saison sèche » est très peu marquée.

Végétation.

La végétation est extrêmement variée au Dahomey puisque ce pays s'étend approximativement du 6e au 12e parallèle. Faisant suite aux cocotiers qui bordent le littoral, on trouve une savane boisée parsemée de quelques îlots forestiers, vestiges de la grande forêt que l'on rencontre encore à la même latitude en Côte-d'Ivoire et qui devait, à l'origine, couvrir le Sud-Dahomey. A partir du 9e parallèle, apparaît la végétation typique de savane avec ses galeries forestières le long des cours d'eau. Plus au nord la végétation devient clairsemée : c'est la zone de savane soudanienne.

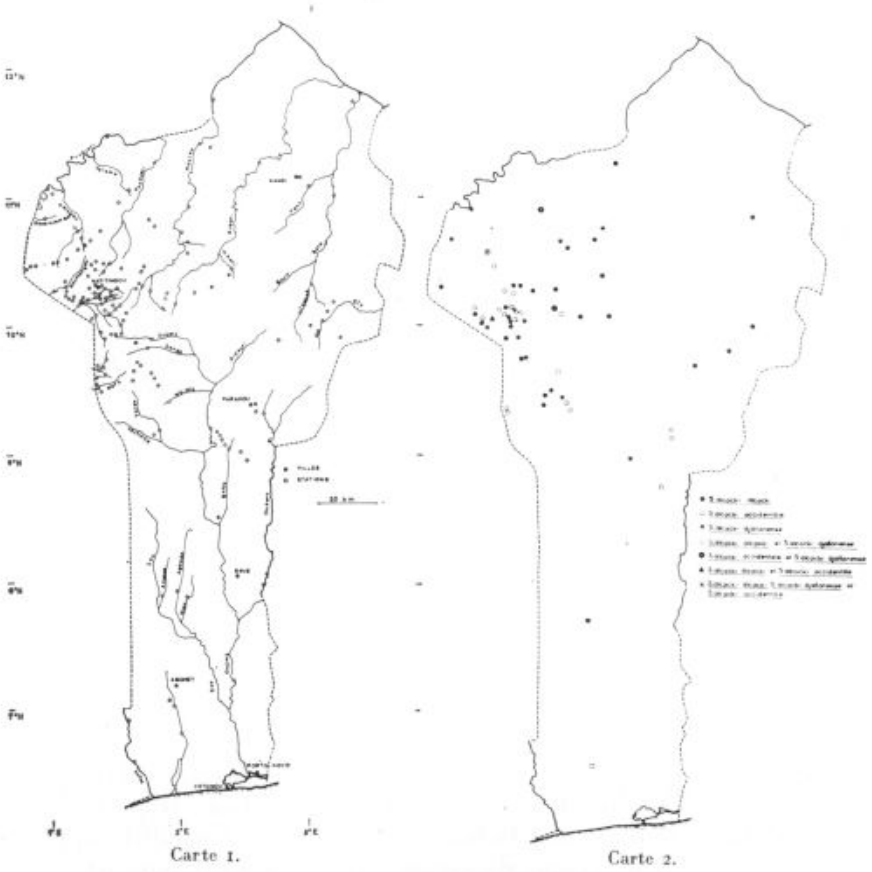
©Soc.pathol.
exo

Répartition des espèces

Dans les pages qui suivent nous essayerons de préciser la répartition des espèces autres que *S. damnosum*. Les enquêtes sur le vecteur de l'onchocercose n'étant pas encore terminées, elles feront l'objet d'un compte rendu ultérieur.

Les stations visitées avant 1959 étaient au nombre de 22. Nous avons porté ce nombre à 154 (carte 1) dans lesquelles nous avons fait près de 800 prélèvements.

Étant à demeure dans le pays, nous avons pu faire périodiquement l'inventaire des espèces de certains gîtes, en particulier ceux du



Carte 1. Carte 2.

Carte 1 : Croquis de la situation des principales rivières et des stations visitées.

Carte 2 : Gîtes préimaginaux de *Simulium alcocki alcocki*, *Simulium alcocki occidentale* et *Simulium alcocki djallonense*.

©Soc.pathol.
exo

nord-ouest du pays. Il ne nous a malheureusement pas été possible de suivre d'aussi près l'évolution des gîtes du Sud-Dahomey, où l'écologie larvaire doit être différente de celle du nord, puisque, comme nous l'avons vu plus haut, les conditions climatiques ne sont pas les mêmes.

L'identification des espèces a été faite d'après l'ouvrage de Freeman et de Meilon : Simuliidae of the Ethiopian Region ; nous nous sommes également servis des observations de Grenier, Ovazza et Valade, 1960, sur les Simulies d'Afrique Occidentale.

Simulium alcocki

De cette espèce nous avons trouvé trois formes au Dahomey :

Simulium alcocki alcocki Pomeroy, 1922

Nos récoltes (carte 2) confirment la nette préférence signalée par Grenier et coll., 1960, de *S. alcocki alcocki* pour les petites rivières où ces stades préimaginaux peuvent se maintenir en saison des pluies, malgré le courant parfois violent. Nous n'avons jamais trouvé cette forme dans les grandes rivières, par contre, dans les rivières de moyenne importance, elle peut se déplacer, au moment de l'étiage, du cours supérieur vers l'aval. *S. alcocki alcocki* s'associe à toutes les autres espèces, nous ne l'avons cependant pas rencontré en présence de *S. bovis*, mais ceci est peut-être dû à la rareté de ce dernier au Dahomey.

Simulium alcocki occidentale Freeman et de Meillon, 1953

Cette forme est relativement rare, elle se rencontre toute l'année dans des gîtes répartis sur l'ensemble du territoire (carte 2). Son habitat se rapproche beaucoup de celui de *S. alcocki alcocki* comme le font remarquer Freeman et coll., 1953. Cependant la forme *occidentale* semble s'installer dans des rivières plus importantes que celles occupées par *S. alcocki alcocki*.

Simulium alcocki djallonense Roubaud et Grenier, 1943

Roubaud et Grenier, 1943, décrivent, pour la nymphe de cette forme, des appareils respiratoires à 10 filaments. En 1960, Grenier et coll. rapportent à *S. alcocki djallonense* une nymphe présentant

©Soc.pathol.
exo

9 filaments. Nous avons récolté, au Dahomey, ces deux types de nymphes simultanément ou alternativement dans un même gîte.

S. alcocki djallonense se rencontre toute l'année et peut exister dans des courants très rapides associé à *S. damnosum* et *S. vorax*. Cette forme peuple fréquemment les petites chutes du nord-ouest du pays (carte 2). Mais elle peut également s'installer dans de petites rivières, à courant plus lent, et être associée à *S. ruficorne*.

Simulium schoutedeni Wanson, 1947

Pour Grenier et coll., 1960, cette espèce se développe aussi bien en saison sèche qu'en saison des pluies dans de grandes ou de petites rivières, la saison des pluies étant plus favorable à sa reproduction.

Tableau I

Gîtes de Simulium schoutedeni

\+ Présence de larves et de nymphes.

Stations	Mois											
	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Yerpao (1)			−	+	+	−	−	−			−	
Yerpao (2)		−	−	+	−			−			−	
Tikou	−	−			−	+	−	−			−	−
Pendjari		+								+		
Kouffo												

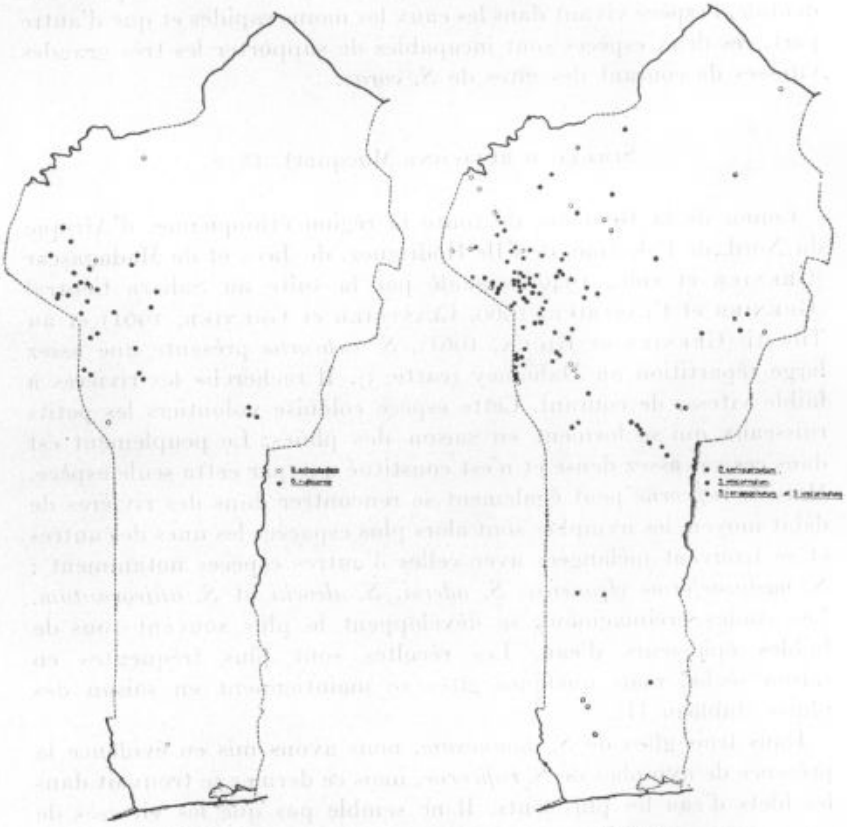
De notre côté, sur les 154 stations que nous avons visitées au Dahomey, *S. schoutedeni* n'a été identifié que cinq fois (carte 3). Il est assez difficile, dans ces conditions, de pouvoir tirer des conclusions quant à l'écologie larvaire de cette espèce. Cependant nous avons été frappés par la grande constance des conditions de récolte dans le nord du pays, qui correspondent d'ailleurs à celles données par Wanson, 1947, pour le Congo Belge. Nous n'avons trouvé *S. schoutedeni* qu'en saison sèche, bien que les gîtes aient été visités plusieurs fois au cours de l'année. Les gîtes étaient toujours du même type : eau claire, peu profonde, courant légèrement accéléré par les hauts-fonds, le courant se brisant sur des pierres formant rapides.

©Soc.pathol.
exo

Les stades préimaginaux de *S. schoutedeni* semblent préférer les rivières permanentes mais ne les colonisent qu'à l'étiage sans jamais être très nombreux dans un même gîte. La vitesse générale du courant est à cette époque assez faible mais les larves s'installent sur des feuilles retenues par les pierres, dans des endroits où le courant est localement plus rapide. Les gîtes sont toujours ombragés.

Dans le sud Dahomey, le gîte où nous avons fait notre unique récolte présentait un aspect bien différent. Le fleuve Kouffo est assez important à Long-Agomey durant le mois d'octobre. Les nymphes que nous avons recueillies au niveau de ce village étaient fixées sur des branches d'arbre immergées dans une eau bourbeuse coulant rapidement.

Nous avons trouvé cette espèce associée à *S. alcocki*, *S. cervicornutum*, *S. unicornutum*, *S. adersi*, *S. medusaeforme elgonense*.



Carte 3. Carte 4.

Carte 3 : Gîtes préimaginaux de *Simulium schoutedeni* et *Simulium ruficorne*.
Carte 4 : Gîtes préimaginaux de *Simulium cervicornutum* et *Simulium unicornutum*.

©Soc.pathol.
exo

Simulium cervicornutum Pomeroy, 1920

Simulium unicornutum Pomeroy, 1920

Ce sont deux espèces extrêmement répandues (carte 4), se récoltant toute l'année dans tous les types de gîtes soit sur des herbes soit sur des feuilles accrochées dans le courant. Le peuplement est en général plus dense pour *S. cervicornutum* que pour *S. unicornutum*. On les rencontre associés à presque toutes les espèces identifiées au Dahomey, exception faite pour *S. vorax* et *S. ruficorne* pour *S. cervicornutum* et de *S. vorax* pour *S. unicornutum*.

Ces exceptions tendraient à montrer que d'une part *S. uniformutum* peut se développer dans des courants plus lents que *S. cervicornutum* puisqu'il s'associe à *S. ruficorne* qui est, en Afrique Occidentale, l'espèce vivant dans les eaux les moins rapides et que d'autre part, ces deux espèces sont incapables de supporter les très grandes vitesses de courant des gîtes de *S. vorax*.

Simulium ruficone Macquart, 1838

Connu de la Réunion, de toute la région éthiopienne, d'Afrique du Nord, de Palestine, de l'Ile Rodriguez, de Java et de Madagascar (Grenier et coll., 1949), signalé par la suite au Sahara Central (Grenier et Clastrier, 1960, Clastrier et Grenier, 1961) et au Tibesti (Grenier et Rioux, 1961), *S. ruficorne* présente une assez large répartition au Dahomey (carte 3). Il recherche les rivières à faible vitesse de courant. Cette espèce colonise volontiers les petits ruisseaux qui se forment en saison des pluies. Le peuplement est dans ces cas assez dense et n'est constitué que par cette seule espèce. Mais *S. ruficorne* peut également se rencontrer dans des rivières de débit moyen, les nymphes sont alors plus espacées les unes des autres et se trouvent mélangées avec celles d'autres espèces notamment : *S. medusaeforme elgonense*, *S. adersi*, *S. alcocki* et *S. unicornutum*. Les stades préimaginaux se développent le plus souvent sous de faibles épaisseurs d'eau. Les récoltes sont plus fréquentes en saison sèche, mais quelques gîtes se maintiennent en saison des pluies (tableau II).

Dans trois gîtes de *S. damnosum*, nous avons mis en évidence la présence de nymphes de *S. ruficorne*, mais ce dernier se trouvait dans les filets d'eau les plus lents. Il ne semble pas que les vitesses de courant comprises entre 70 cm./seconde et 120 cm./seconde, exigées par *S. damnosum* conviennent à *S. ruficorne*.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU II

Gîtes caractéristiques de S. ruficorne

Stations	Mois											
	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Fourniékéré		−	+	−	+			−	−	+		
Perma	−	+	−		+	+		−	−	−	−	−
Boutakounda	+	+		−			−	−	−	−	−	
Kouniti	−	−			+	+	−	−	−	−	−	−
Donga					+	−	+	−	−	−	−	+
Namougou	−				+	+	−	−	−	−	−	
Magou			+		−			−	−	−	−	
Wémou					+	−	−	−		−		−
Gbouérou		−			+	−	−	−		−	−	−
						Hautes eaux						

SIMULIUM ADERSI Pomeroy, 1922

S. adersi (carte 5) se récolte toute l'année dans des gîtes de types extrêmement différents. Nous l'avons trouvé aussi bien dans de petits ruisseaux non permanents que dans des fleuves en crue tels que le Niger ou l'Ouémé. Acceptant toutes les vitesses de courant on le trouve associé à toutes les autres espèces, non seulement dans les mêmes gîtes mais très souvent sur les mêmes supports. Cette ubiquité de l'espèce entraîne une répartition très large des gîtes de *S. adersi* sur toute l'étendue du territoire.

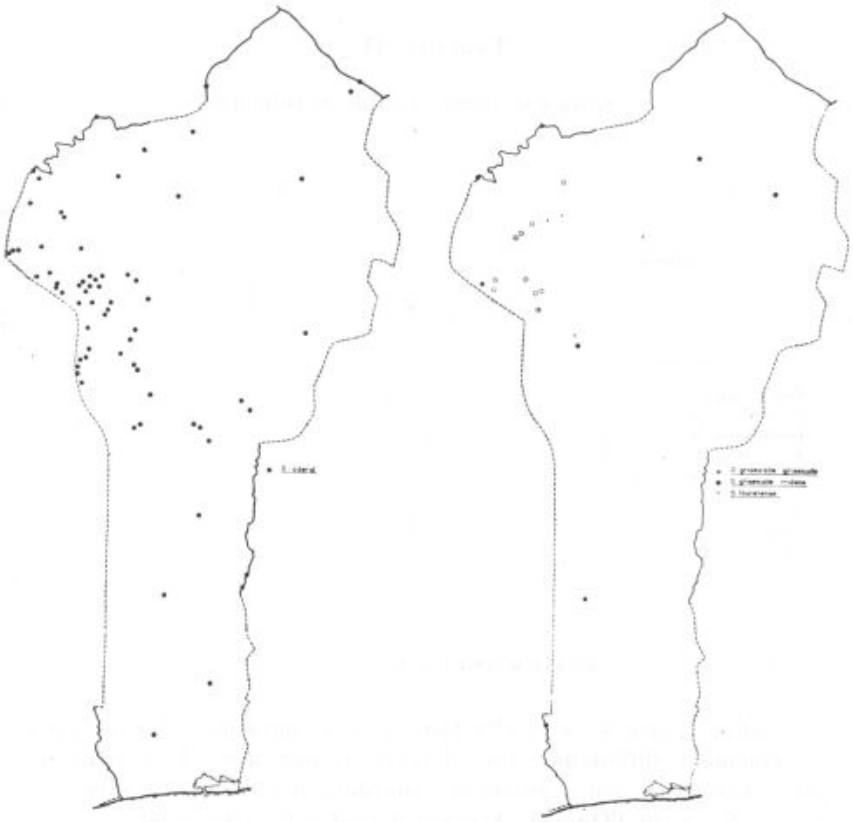
SIMULIUM GRISEICOLLE GRISEICOLLE Becker, 1903

Cette forme n'a été récoltée qu'une seule fois, dans un gîte commun avec *S. adersi*, au mois de mai (carte 6).

La rivière Koumagou où nous l'avons trouvée est une rivière permanente. Au mois de mai, elle se trouve à son niveau le plus bas.

Les nymphes de *S. griseicolle griseicolle* que nous y avons recueillies se trouvaient sur des herbes au niveau d'un gué. Par la suite nous avons fait trois prélèvements au même endroit sans pouvoir retrouver cette espèce.

©Soc.pathol.
exo



Carte 5. Carte 6.

Carte 5 : Gîtes préimaginaux de *Simulium adersi*.

Carte 6 : Gîtes préimaginaux de *Simulium griseicolle griseicolle*, *Simulium griseicolle tridens* et *Simulium loutetense*.

Simulium griseicolle tridens Freeman et de Meillon, 1953

La forme *tridens* est elle aussi relativement rare au Dahomey (carte 6). Six stations seulement abritent cette espèce, mais ces six stations sont réparties sur l'ensemble du pays. Ses gîtes se rencontrent dans des rivières permanentes telles que la Pendjari, le Mono et la Sota ou interrompues pendant une très courte période de la saison sèche : la Donga, l'Azokan, l'Alibori. D'une façon générale, *S. griseicolle tridens* s'installe dans des rivières de débit important, il se rencontre toute l'année (tableau III). Nous l'avons trouvé associé à *S. damnosum*, *S. adersi*, *S. alcocki*, *S. schoutedeni*.

Il semblerait donc que contrairement à ce qui se passe au Nigeria

©Soc.pathol.
exo

(Crosskey, 1957), la forme *tridens* soit la forme de *S. griseicolle* la plus commune au Dahomey. Freeman et coll., 1953, pensent que les spécimens récoltés sous la forme d'imagos dans le Nord Nigeria et le Ghana, antérieurement à la description de la forme *tridens* appartiennent probablement à cette dernière forme. Il nous semble plus difficile de rattacher les femelles signalées par Roubaud et Grenier, 1943, à Agouagon à *S. griseicolle tridens* plutôt qu'à *S. griseicolle griseicolle* puisque ces deux formes existent dans le pays.

Tableau III

Gîtes de S. griseicolle griseicolle *et de* S. griseicolle tridens

+ Présence.
* *S. griseicolle griseicolle.*

Stations	Mois											
	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Koumaga *					+					−		−
Pendjari	−		+		+					+		
Mono				+						+		
Donga	−				−	−	+	−	−	−	−	
Sota		+										
Azokan				+				−				
Alibori	−						+					

Simulium loutetense Grenier et Ovazza, 1951

S. loutetense, peu fréquent au Dahomey (carte 6) disparaît complètement de nos récoltes du mois d'avril au mois de juillet, c'est-à-dire à l'étiage et pendant la remontée des eaux. Cette espèce réapparaît dans les chutes au moment des hautes eaux. Par la suite, lorsque la décrue s'amorce, elle semble se disperser et s'établir dans des rivières dont le courant est rendu bouillonnant par des affleurements rocheux (tableau IV).

S. loutetense se développe plus volontiers dans des eaux claires. Cette préférence pourrait peut-être expliquer son installation tardive dans des rivières telles que la Koumagou ou la Sinaïciré dont les eaux sont extrêmement chargées en saison des pluies.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU IV

Gîtes de S. Loutetense

\+ Présence.

Stations	Mois											
	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Tanogou (chute)	+	+	+	–	–	–		–		–	+	–
Fourniékéré (chute)		+	–						–	–		
Koumagou	–	+	–		–	–				–	–	–
Pendjari		+	–							–		
Tanguiéta (chute)	–	–	+					+	–	–		
Kota (chute)	+	+		–		–	–	–	–			+
Sinaïcire	–	–	+		–	–	–			–	–	–
Nanébou (chute)								+				
Oly									+			
Boukombé (chute)								+		+		
Manougou (chute)		+										
Boutakounda (chute)	–	–	–				–	–	+	–	–	
							Hautes eaux					

Le peuplement des gîtes de *S. loutetense* est toujours de faible densité au Dahomey. Les espèces que nous avons trouvées le plus souvent associées à *S. loutetense* sont *S. medusaeforme elgonense*, *S. alcocki*, *S. cervicornutum*.

SIMULIUM MEDUSAEFORME ELGONENSE Gibbins, 1934

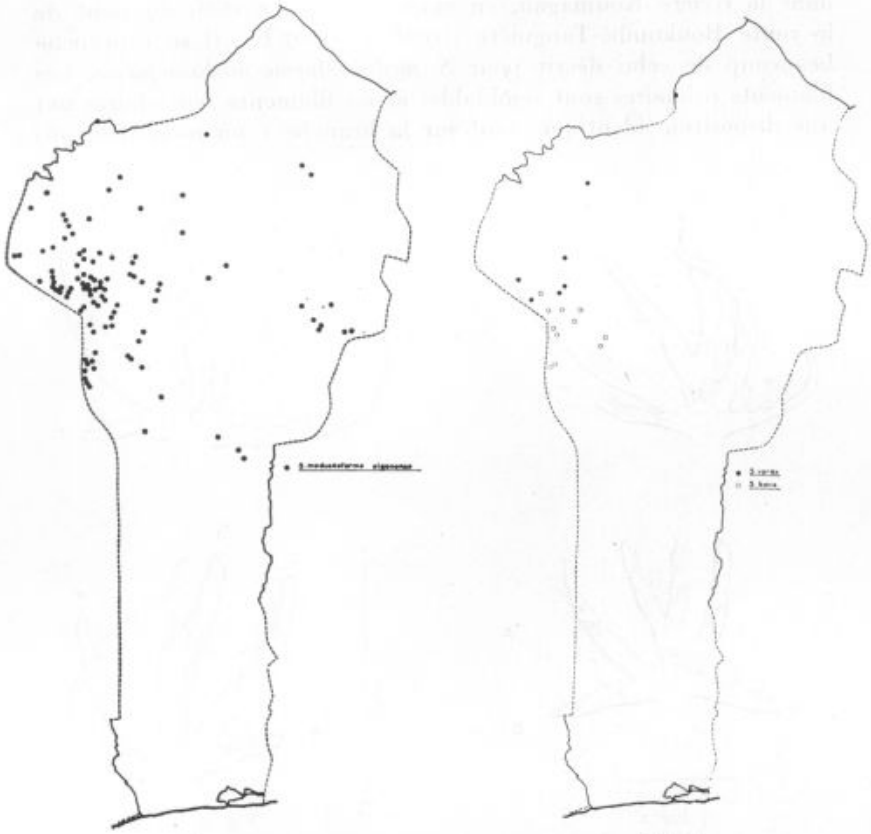
Pour FREEMAN et coll., 1953, les spécimens répondant exactement à la description de *S. medusaeforme hargreavesi* proviennent uniquement du Nil à Jinja, tandis que les autres spécimens de formes variables s'apparenteraient plutôt à la forme *elgonense*. Cependant considérant qu'il n'y a pas de réelle différence et que l'espèce est extrêmement variable, ces auteurs font de *S. medusaeforme elgonense* un synonyme de *S. medusaeforme hargreavesi*. En 1961, GRENIER et coll. remettent en honneur le nom de *S. medusaeforme elgonense*, les nymphes récoltées au Soudan, au Cameroun et en Afrique de l'Ouest, notamment au Dahomey, correspondant plus exactement aux descriptions données pour cette forme.

De notre côté, nous pensons avec ces auteurs que la dénomination

©Soc.pathol.
exo

S. medusaeforme elgonense est plus appropriée aux spécimens que nous avons récoltés au Dahomey, cependant nous préférons, pour l'instant, ne pas élever ces formes au rang d'espèces contrairement à Lewis, 1964.

Cette forme, en savane, constitue le fond de la faune simulienne et ne semble absente que des rivières dont le courant a une vitesse inférieure à 40 cm./seconde (Grenier et coll., 1960). *S. medusaeforme elgonense* est très fréquent au Dahomey puisque nous l'avons trouvé dans 102 des stations visitées (carte 7). Cette Simulie s'adapte à tous les types de gîtes, supporte toutes les vitesses de courant tolérées par les autres espèces, et se récolte aussi bien en saison sèche qu'en saison des pluies. Ceci explique que nous la trouvons associée à toutes les autres espèces, sauf toutefois, à *S. griseicolle griseicolle*



Carte 7. Carte 8.

Carte 7 : Gîtes préimaginaux de *Simulium medusaeforme elgonense.*
Carte 8 : Gîtes préimaginaux de *Simulium vorax* et *Simulium bovis.*

©Soc.pathol.
exo

et à *S. griseicolle tridens*. Mais peut-être est-ce dû davantage à la rareté de ces deux derniers qu'à une incompatibilité d'association, puisque GRENIER et coll., 1960, signalent au Soudan une association *S. griseicolle tridens*, *S. medusaeforme hargreavesi*, *S. cervicornutum* et *S. damnosum*.

Comme le constatent FREEMAN et coll., 1953, les filaments de cette forme sont extrêmement variables et nos récoltes n'ont fait que confirmer cette remarque. Cependant, nous croyons utile de donner les dessins de deux types d'appareils respiratoires de *S. medusaeforme elgonense* du Dahomey, en attirant l'attention sur la largeur de la base des filaments secondaires des branches verticales de l'organe. Sur la figure 1 (A), ces filaments ont une base dont la largeur est supérieure à la moitié du filament primaire.

La figure 2 représente l'appareil respiratoire d'une nymphe récoltée dans la rivière Koumagou, en mars 1960, au niveau du pont de la route Boukombé-Tanguiéta (10°16 N ; 1°07 E). Il se rapproche beaucoup de celui décrit pour *S. medusaeforme medusaeforme*. Les filaments primaires sont semblables et les filaments secondaires ont une disposition identique, sauf sur la branche 1 où nous trouvons

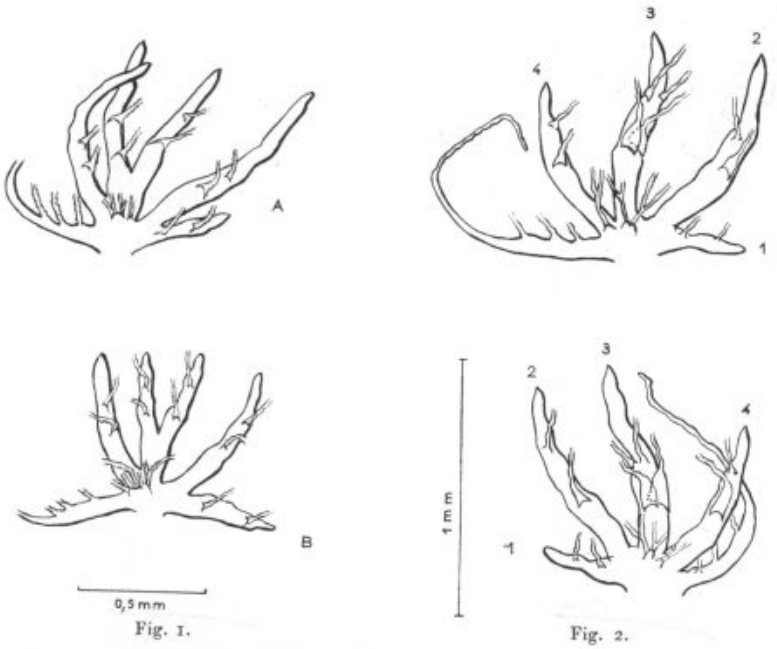


Fig. 1. Fig. 2.

Fig. 1. — Deux types d'appareil respiratoire de *Simulium medusaeforme elgonense*.

Fig. 2. — Appareil respiratoire aberrant d'une nymphe de *Simulium medusaeforme elgonense*.

©Soc.pathol.
exo

deux filaments. Or, les descriptions de *S. medusaeforme medusaeforme* indiquent que la branche 1 est en général dépourvue de filament secondaire mais que, dans certains cas, elle peut en comporter un ; par contre *S. medusaeforme elgonense* en comporte deux le plus souvent.

L'appareil respiratoire que nous décrivons possède, en outre, un caractère qui ne semble pas avoir encore été signalé pour l'une de ces deux formes de *S. medusaeforme* : il présente un très net renflement à la base des filaments secondaires moyens partant des branches verticales, ce renflement est surtout marqué sur la branche 3.

— La localisation de cette récolte en dehors de la zone de répartition de *S. medusaeforme medusaeforme* ;

— le fait que nous n'ayons pu trouver de spécimens semblables, malgré des prélèvements répétés dans ce gîte et les gîtes voisins ;

— le renflement à la base de certains des filaments secondaires qui semble signer une malformation ;

— la présence de deux filaments sur la branche 1 ;

— et la diversité de forme rencontrée chez *S. medusaeforme elgonense* notamment en ce qui concerne la taille des deux branches de la fourche centrale de l'appareil respiratoire, celles-ci pouvant être extrêmement courtes ou pratiquement absentes (Freeman et de Meillon, 1953), nous incitent à penser que nous avons affaire ici à une nymphe aberrante de *S. medusaeforme elgonense* dans laquelle la fourche centrale aurait complètement disparu.

Simulium vorax Pomeroy, 1921

Cette espèce « de courant violent et de rapides, particulièrement caractéristique des chutes » (Grenier et coll., 1960), se rencontre assez peu souvent au Dahomey. *S. vorax* semble localisé dans la partie Nord-Ouest du pays (carte 8) et plus précisément dans le massif de l'Atakora où les chutes d'eau sont nombreuses. Nous avons dénombré sept gîtes de *S. vorax*. Quatre d'entre eux sont situés dans des chutes.

Les autres se trouvent dans des rivières de débit important, permanentes ou interrompues pendant une très courte période de la saison sèche, dans lesquelles des affleurements rocheux provoquent une intense accélération du courant. La période des hautes eaux ne semble pas favorable à *S. vorax* qui n'apparaît dans nos récoltes qu'à partir du mois d'octobre, c'est-à-dire à l'amorce de la décrue, pour se maintenir jusqu'aux premières pluies (tableau V).

Les nymphes de *S. vorax* se trouvent sous une faible épaisseur

©Soc.pathol.
exo

d'eau et peuvent même se contenter de l'humidité des embruns provoqués par le bouillonnement de l'eau.

Tableau V

Gîtes de S. vorax

\+ Présence.

Stations	Mois											
	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Koumagou	−		+		−	−				−	−	−
Kota (chute)	+	−	+	−	−	−	−	−	−			−
Tanogou (chute)	+	−	−	−		−		−			−	
Mékrou (chute)	+	−		+								+
Irikouakou (chute)	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Tikou	−	−	−		−	−	−	−		+		
Kéran	−		+		−		−				−	−
							Hautes eaux					

Les larves se développent dans des eaux claires et quelquefois à peu de distance de la source.

Nous avons trouvé cette simulie associée à *S. damnosum*, *S. alcocki*, *S. adersi* et *S. loutetense*.

Simulium bovis de Meillon, 1930

Au Nigeria, Crosskey, 1957, trouve des nymphes de *S. bovis* tout au long de l'année sauf pendant les hautes eaux où les gîtes sont inaccessibles. Ces nymphes se développent dans les eaux turbulentes de rivières permanentes dont le débit est moyen ou fort.

Au Dahomey, cette espèce est peu répandue. Elle fréquente de préférence, comme le remarque Lewis, 1949, les rivières plutôt que les fleuves. *S. bovis* peut même se développer dans des rivières non permanentes, ne coulant que quelques mois de l'année, c'est le cas de la Niaro.

Nous n'avons récolté cette simulie que pendant la saison des pluies au moment des hautes eaux, ses stades préimaginaux disparaissent complètement dès le début de la décrue (tableau VI). Les gîtes se situent toujours dans des zones de courant très rapide, mais jamais dans des chutes.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU VI

Gîtes de S. Bovis

+ Présence.

Stations	Mois											
	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Sinaïcire	−	−	−		−	+	+		+	+	−	−
Wémou	−	−	−		−	−	+			+	−	−
Findara						−	−	+	−	−	−	−
Niaro						−	−	+		−	−	−
Binah	−	−	−		−	−	+	+	+	−	−	−
Donga	−				−		+	+	+	−	−	
Ouémé	−	−			−		+	+	+	−	−	
Wémou-Amanda	−		−		−	−	+	+		−	−	−
Yerpao-Tipaoti							+					
Wémou-Koukouloubendi					−		−	+			−	−
Sentsrou	−	−	−		−	−	−	+			−	−
							Hautes eaux					

Onze stations abritent *S. bovis*, ces stations sont toutes groupées dans l'ouest du pays (carte 8). Cette espèce n'a été rencontrée nulle part ailleurs, bien que certaines rivières paraissent présenter des conditions favorables à son développement. Il semblerait donc que *S. bovis* ait une répartition par tache.

Nous pensons que les contradictions entre les observations de CROSSKEY, 1957, et les nôtres ne sont qu'apparentes ; elles semblent pouvoir être expliquées par une extension, au cours de la saison des pluies, de l'aire de répartition de *S. bovis*, à partir de ses gîtes permanents.

En effet, sur les onze stations dans lesquelles nous avons récolté des nymphes de *S. bovis*, neuf font partie d'un même bassin fluvial, les deux autres se trouvent à proximité, sur des rivières d'un bassin limitrophe.

La Kéran, qui draine les eaux des rivières dans lesquelles se situent les neuf premiers gîtes, ne devient permanente qu'au Togo. Or, dans le tronçon togolais de la Kéran, nous avons trouvé des gîtes de *S. bovis*. Ces gîtes pourraient avoir les caractères de ceux décrits par CROSSKEY et constitueraient le point de départ de la dissémination, en saison des pluies. Cependant, notre unique prélèvement dans les gîtes togolais ne nous permet pas d'affirmer l'identité de ces gîtes avec ceux du Nigeria.

©Soc.pathol.
exo

Conclusion

Cette étude de répartition de quinze espèces de Simulies montre que, malgré la grande diversité que présente le Dahomey, tant dans son climat que dans sa végétation et son relief, ces espèces se rencontrent à peu près uniformément distribuées sur l'ensemble du territoire. Seules deux d'entre elles semblent faire exception : *S. vorax* dont la localisation exclusive au niveau des chutes limite sa répartition aux régions accidentées du nord-ouest du pays et *S. bovis* qui n'existe qu'aux confins du Togo et paraît se répartir par taches bien délimitées. Ces conclusions sont d'ailleurs en accord avec celles tirées par Crooskey, 1957, au Nigeria. Pour celui-ci, le facteur le plus important est, en effet, le facteur géologique qui détermine les tronçons de rivières favorables au développement des stades pré-imaginaux.

Certaines des espèces que nous avons récoltées se rencontrent toute l'année en plus ou moins grand nombre, ce sont : *S. alcocki alcocki*, *S. alcocki occidentale*, *S. alcocki djallonense*, *S. cervicornutum*, *S. unicornutum*, *S. ruficorne*, *S. adersi*, *S. griseicolle tridens* et *S. medusaeforme elgonense*. D'autres telles que *S. loutetense* et *S. bovis* disparaissent pendant les mois de saison sèche, alors que *S. schoutedeni* et *S. vorax* ne figurent dans nos récoltes que pendant la saison sèche.

Au cours de nos prospections, 154 stations de Simulies ont été visitées, parmi celles-ci 102 abritaient *S. medusaeforme elgonense*, 90 *S. unicornutum*, 85 *S. cervicornutum*, 68 *S. adersi*, 62 *S. damnosum*, 51 *S. alcocki alcocki*, 36 *S. alcocki djallonense*, 30 *S. ruficorne*, 12 *S. loutetense*, 11 *S. bovis*, 8 *S. alcocki occidentale*, 7 *S. vorax*, 6 *S. griseicolle tridens*, 5 *S. schoutedeni*, et 1 *S. griseicolle griseicolle*. Dans l'énumération de la fréquence des différentes espèces rencontrées au Dahomey nous faisons figurer *S. damnosum*, bien que cette espèce ne soit pas étudiée par ailleurs, pour donner une idée de l'importance de l'agent vecteur de l'onchocercose au sein de la population simulidienne de ce pays.

Résumé

A la suite d'une enquête de trois ans et demi sur les Simulies du Dahomey, l'auteur donne un aperçu de la répartition des quinze espèces qu'il y a rencontrées. Certaines de ces espèces étant saisonnières, l'auteur a essayé de fixer les limites d'existence de leurs

©Soc.pathol.
exo

gîtes larvaires au cours de l'année. Cette note comporte également des observations sur l'écologie larvaire de quelques-unes des espèces récoltées dans ce pays.

O. C. C. G. E.-Section Onchocercose
O. R. S. T. O. M.-Entomologie Médicale.

Bibliographie

Clastrier (J.) et Grenier (P.). — Nouvelles récoltes de *Simulium ruficorne* Macq. au Sahara. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1961, **38** (1), 106-107.

Crosskey (R. W.). — The Simullidae (Diptera) of Northern Nigeria. *Bull. Ent. Res.*, 1957, **48**, 59-74.

Crosskey (R. W.). — Man-biting behaviour in *Simulium bovis* de Meillon, in Northern Nigeria, and infection with developing filariae. *Ann. Trop. Med. Hyg.*, 1957, **51** (1), 80-86.

Freeman (P.) et de Meillon (B.). — Simuliidae of the ethiopian region. *Brit. Mus. (Nat. Hist.) London*, 1953.

Grenier (P.) et Clastrier (J.). — Une simulie saharienne : *Simulium ruficorne* Macq. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1960, **38** (2), 329-336.

Grenier (P.) et Doucet (J.). — Simulies de Madagascar. *Mém. Inst. Sci. Madagascar*, 1949, Sér. A, **3** (3), 301-323.

Grenier (P.), Hamon (J.) et Rickenbach (A.). — Simuliidae d'Afrique Occidentale Française (Haute-Volta, Dahomey, Soudan, Sénégal, Côte d'Ivoire). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48** (6), 885-891.

Grenier (P.), Mouchet (J.), Rageau (J.) et Adam (J. P.). — Simulies de la République du Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54** (5), 1131-1143.

Grenier (P.), Ovazza (M.) et Valade (M.). — Notes biologiques et faunistiques sur *S. damnosum* et les Simuliidae d'Afrique Occidentale (Haute-Volta, Côte d'Ivoire, Dahomey, Soudan). *Bull. I. F. A. N.*, 1960, **22**, sér. A (3), 892-918.

Grenier (P.) et Rioux (J. A.). — Présence de *Simulium ruficorne* Macquart, 1838 (Diptera : Simuliidae) au Tibesti. *Mission épidémiologique au Nord Tchad. Comm. Coord. Sci. Sahara* (1960), 1961.

Lewis (D. J.). — The Simuliidae of the Anglo-Egyptian Sudan. *Trans. Roy. Soc. Ent. London*, 1948, **99**, 475-496.

Lewis (D. J.). — On the *Simulium medusaeforme* complex (Dipt., Simuliidae). *Ent. Mthly. Mag.*, 1964, **100**, 183-187.

Quelennec (G.). — Enquêtes préliminaires sur *Simulium damnosum* et l'onchocercose au Dahomey. *Méd. Trop.*, 1962, **22**, 463-470.

Roubaud (E.) et Grenier (P.). — Simulies de l'Ouest-Africain. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1943, **36** (9-10), 281-311.

Wanson (M.). — Simulies congolaises élevées dans la région de Baningville et description d'espèces nouvelles. *Rev. Zool. et Bot. afric.*, 1947, **40**, 195-218.

©Soc.pathol.
exo

PREMIER CAS D'α-THALASSÉMIE IDENTIFIÉ A MADAGASCAR

Par Guy CHARMOT et C. AUGER (*)

Parmi les hémoglobulines anormales, seule l'hémoglobine S a été, jusqu'à présent du moins, reconnue à Madagascar, avec une fréquence de 3 0/0 dans la race Merina (Plateaux) et de 15 à 20 0/0 dans les races côtières. Aussi pensons-nous intéressant de rapporter un cas d'α-thalassémie.

Observation. — Rtz. E., âgé de 19 ans, de race Merina, admis le 6 septembre 1964 à l'Hôpital Girard et Robic, est un avorton, affligé d'une gibbosité monstrueuse, compliquée d'une paraplégie et, surtout, d'une insuffisance cardio-respiratoire majeure, qui devait entraîner le décès à la date du 24 novembre 1964.

Le bilan hématologique qui, seul, nous retiendra, met en évidence une anémie hémolytique, au lieu de la polyglobulie à laquelle on pouvait s'attendre :

— érythrocytes : 2.140.000 par millimètre cube ;
— valeur globulaire : 0,85 ;
— volume globulaire moyen : 76 μ^3 ;
— réticulocytose : 6 0/0 ;
— présence d'érythroblastes normo-chromatiques (6 pour 100 éléments blancs) ;
— anisocytose, poïkilocytose ;
— diamètre moyen des hématies : 7 μ 5 ;
— myélogramme : réaction érythroblastique (33 0/0) ;
— fer sérique : 150 µg 0/0.

Malgré plusieurs transfusions, le malade présente jusqu'à son décès une anémie modérée oscillant entre 3.000.000 et 3.500.000 hématies par millimètre cube, avec une valeur globulaire comprise entre 0,85 et 0,90 et une réticulocytose plus ou moins élevée (3 à 6 0/0).

L'hémoglobine de ce malade a été étudiée par le Docteur Lehmann, que nous remercions vivement.

Un premier examen devait montrer un taux abaissé de la fraction A^2, sans autres anomalies. Une deuxième électrophorèse, pratiquée sur un nouvel échantillon de sang, confirme la diminution

(*) Séance du 13 avril 1966.

©Soc.pathol.
exo

de la fraction A^2 et montre, en outre, la présence d'une fraction anormale migrant comme l'hémoglobine H.

Par ailleurs, l'activité G6PD est normale et les tests de Coombs, direct et indirect, sont négatifs.

Le malade était orphelin de mère. L'examen du père montre :

— une anémie discrète (3.900.000 G. R.) avec une valeur globulaire à 0,9, sans signes cliniques ;

— un abaissement de la fraction A^2, sans autres anomalies.

En résumé, il s'agit d'un jeune Malgache présentant une anémie hémolytique et chez lequel l'électrophorèse révèle la présence d'hémoglobine H et la diminution de la fraction A^2.

Commentaire

L'association de ces deux anomalies permet d'identifier une α-thalassémie, ce que corrobore d'ailleurs l'abaissement de la fraction A^2 chez le père.

En effet, la répression des chaînes α, qui caractérise ce type de thalassémie, ralentit la synthèse de chacune des trois fractions de l'hémoglobine, c'est-à-dire de $A^1(\alpha^2\beta^2)$, de $A^2(\alpha^2\delta^2)$ et de $F(\alpha^2\gamma^2)$. A l'inverse de la β-thalassémie, il n'y a donc jamais d'élévation des fractions A^2 et F dans l'α-thalassémie. Par contre, les chaînes β en excès forment un tétramère β^4, qui est l'hémoglobine H de l'enfant ou de l'adulte, alors que, chez le fœtus et le nouveau-né, les chaînes γ en excès forment un tétramère γ^4, qui est l'hémoglobine Bart's. Par la suite, les chaînes β prennent la prépondérance et la synthèse des chaînes γ et δ est déprimée, d'où diminution, non seulement de la fraction A^1, mais aussi de A^2 et de F et formation du tétramère β^4 de l'hémoglobine H.

L'α-thalassémie est, probablement, létale à l'état homozygote. Chez les hétérozygotes, le diagnostic est difficile et l'étude de la fraction A^2 en est probablement la meilleure approche. On sait que des accidents d'hémolyse médicamenteuse ont été signalés chez les porteurs d'hémoglobine H. Peut-être en a-t-il été ainsi dans notre observation.

Les α-thalassémies ont été observées chez des Grecs, des Turcs, des Chinois, des Indonésiens, des Birmans, des Malais. Or, notre malade appartenait à la race Merina, dont l'origine malaise, ou indonésienne, est généralement admise. A ce sujet, il pourrait être intéressant de rechercher systématiquement l'hémoglobine Bart's dans le sang du cordon des nouveau-nés, pour essayer de préciser l'incidence de l'α-thalassémie dans la population de Madagascar.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

Observation du premier cas d'α-thalassémie identifié à Madagascar (présence d'hémoglobine H et diminution de la fraction A^2).

Summary

First case of α-thalassemia reported in Madagascar.

A case has been identified at Madagascar in a young Malagasy presenting a hemolytic anemia. Electrophoresis demonstrated the presence of H hemoglobin and a decrease of the A_2 fraction.

LE GOITRE ENDÉMIQUE DANS LA RÉGION DE DEMNATE

(Province de Marrakech)

Par J. CLIER et K. GUNNING (*)

Dix-huit années au service de la Santé Publique dans l'Anti-Atlas puis de part et d'autre du Grand Atlas avaient tout naturellement amené l'un de nos Médecins-Chefs de la Province de Marrakech à se pencher sur le problème du goitre endémique dans les Zones montagneuses du Sud du Maroc.

L'affectation du second, à la tête de la Circonscription Sanitaire Rurale de Demnate au moment où le Ministère de la Santé Publique lançait le vaste programme de son plan quinquennal matérialisé par la construction de six Dispensaires Ruraux et l'affectation de dix-huit Infirmiers brevetés dans cette seule Circonscription Sanitaire, allait permettre de mener à bien l'enquête sondage portant sur l'examen de dix mille personnes dans les hautes vallées du versant Nord du Grand Atlas à l'Est de Marrakech.

Cette enquête allait d'autre part combler une lacune certaine car si l'on s'en tenait à la récente publication *O. M. S.* « Le goitre endémique » parue en 1962 seules deux enquêtes similaires avaient été menées jusqu'alors au Maroc, l'une par Manuel Amaro dans les Béni Jaled et l'autre par Manuel Romeo dans les Béni Ahmed, mais aucune ne semblait avoir été réalisée dans la région du Grand Atlas.

(*) Séance du 13 avril 1966.

©Soc.pathol.
exo

Il faut mettre en avant que cette enquête sondage n'a pu être menée à bien que grâce à deux atouts indispensables :

— Le concours le plus entier des Autorités Locales qui se sont associées au maximum à notre travail.

— La mise en place de l'infrastructure Santé Publique et de ses Infirmiers, mise en place dans l'optique générale « Eradication du Paludisme » et qui a prouvé qu'elle pouvait et devait être polyvalente. C'est ainsi qu'avant l'enquête Médicale toute la population a été reconnue, fichée conformément aux objectifs « reconnaissance géographique » ; lors de l'examen par le Médecin, chacun était appelé par son nom selon le registre, douar par douar et souvent par groupe d'âge ; sans la reconnaissance géographique préalable, les fiches familiales et les fiches de maison, le travail aurait été incomplet donc sujet à caution et les pourcentages faux.

Données géographiques

Ont été choisies pour l'enquête les Communes Abachkou et Aït Tamelil situées à environ trois heures de Jeep au Sud de Demnate en pleine Zone montagneuse du Grand Atlas creusée par la vallée de la haute Tessaout, Communes les plus éloignées de toute pénétration médicale jusqu'à ce jour. Le recensement officiel de la Population en 1961 donnait 19.652 habitants pour 203 douars.

Il ne nous a pas été possible de nous rendre dans 203 douars mais 136 ont été successivement visités et 9.861 personnes ont été examinées par le Médecin. Nous devons admettre que 9.861 personnes représentaient environ 65 0/0 de la population.

On a l'habitude de réunir cette population en quatre fractions dont les noms reviendront fréquemment au cours de l'enquête : *Aït Oumdis, Aït Mgoun, Aït Mdioual, Aït Bou Oulli.*

Dans chaque douar la population a été répartie en trois groupes d'études.

— Groupe I : Hommes et femmes > 15 ans.
— Groupe II : Garçons et filles de 6 à 15 ans.
— Groupe III : Garçons et filles de < 6 ans.

Classification adoptée

La distinction entre goitres toxiques et non toxiques étant d'ordre purement fonctionnel nous avons préféré adopter la classification préconisée par l'O. M. S.

©Soc.pathol.
exo

Statistiques selon l'age

Population selon les recensements 1961 selon les fractions		Population examinée et o/o	Goitres parmi les examinés	Pourcentage parmi les examinés
Groupe I > 15 ans				
Ait Oumdis	3.799	2.538 — 68 o/o	2.538	98 o/o
Ait Mgoun	1.291	907 — 70 o/o	901	99 o/o
Ait Mdioual	653	205 — 39 o/o	223	90 o/o
Ait Bou Oulli	2.516	696 — 27 o/o	653	95 o/o
Totaux :	8.259	4.436 — 53 o/o	4.315	97 o/o
97 o/o des adultes examinés présentaient un goitre.				
Groupe II de 6 à 15 ans				
Ait Oumdis	1.905	1.514 — 80 o/o	1.329	88 o/o
Ait Mgoun	695	539 — 78 o/o	481	89 o/o
Ait Mdioual	258	149 — 58 o/o	114	76 o/o
Ait Bou Oulli	628	263 — 42 o/o	173	66 o/o
Totaux :	3.486	2.465 — 70 o/o	2.097	85 o/o
85 o/o des enfants de 6 à 15 ans présentaient un goitre				
Groupe III < 6 ans				
Ait Oumdis	2.096	1.885 — 90 o/o	774	41 o/o
Ait Mgoun	633	578 — 91 o/o	243	40 o/o
Ait Mdioual	234	144 — 63 o/o	49	35 o/o
Ait Bou Oulli	628	353 — 56 o/o	83	25 o/o
Totaux :	3.588	2.960 — 82 o/o	1.149	39 o/o
Totaux généraux	15.333	9.861 — 64 o/o	7.561	77 o/o
39 o/o des enfants de 6 ans présentaient un goitre				

Au total : 15.333 personnes étaient recensées en 1961
9.861 personnes soit 64 o/o de la population ont été examinées
7.561 personnes présentaient un goitre.
77 0/0 de la population examinée étaient goitreux.

©Soc.pathol.
exo

STATISTIQUES SELON L'AGE ET LA CLINIQUE

Nombre de goitres détectés		Classe I	Classe II	Classe III
Groupe I > 15 ans				
Ait Oumdis	2.538	356 — 14 o/o	1.987 — 78 o/o	195 — 8 o/o
Ait Mgoun	961	68 — 7 o/o	667 — 75 o/o	166 — 18 o/o
Ait Mdioual	223	83 — 37 o/o	103 — 46 o/o	37 — 17 o/o
Ait Bou Oulli	653	173 — 26 o/o	360 — 56 o/o	120 — 18 o/o
Totaux :	4.315	680 — 16 o/o	3.117 — 72 o/o	518 — 12 o/o
Groupe II enfants de 6 à 15 ans				
Ait Oumdis	1.329	306 — 23 o/o	1.005 — 76 o/o	18 — 1 o/o
Ait Mgoun	481	116 — 24 o/o	336 — 70 o/o	29 — 6 o/o
Ait Mdioual	114	80 — 70 o/o	30 — 26 o/o	4 — 1 o/o
Ait Bou Oulli	173	101 — 59 o/o	68 — 39 o/o	4 — 2 o/o
Totaux :	2.097	603 — 29 o/o	1.439 — 68 o/o	55 — 3 o/o
Groupe III enfants de < 6 ans				
Ait Oumdis	779	332 — 43 o/o	439 — 57 o/o	3 — 6.4 o/o
Ait Mgoun	243	131 — 54 o/o	107 — 44 o/o	5 — 2 o/o
Ait Mdioual	46	44 — 90 o/o	5 — 10 o/o	0 — —
Ait Bou Oulli	83	69 — 84 o/o	14 — 16 o/o	0 — —
Totaux :	1.149	576 — 50 o/o	565 — 49 o/o	8 — 0,7 o/o

Groupe 0. — Sujet sans goitre. — Par définition tous ceux dont la thyroïde n'est pas 4 à 5 fois augmentée de volume par rapport à la normale.

Groupe I. — goitre palpable. — La thyroïde est censée dépasser de 4 à 5 fois le volume normal bien qu'elle ne soit pas visible quand la tête est en position normale. Elle devient le plus souvent facile à voir lorsque la tête, rejetée en arrière met le cou en extension complète.

Groupe II. — Sujets à goitre visible. — Le goitre est facilement visible avec la tête en position normale mais il est de volume inférieur

©Soc.pathol.
exo

à celui du groupe 3. La palpation peut être utile pour apprécier le volume de la glande mais elle n'est pas indispensable au diagnostic.

Groupe III. — Sujets à goitre très volumineux. — Ces goitres peuvent être reconnus de loin car ils produisent une énorme déformation. Ils sont parfois de taille à constituer un obstacle mécanique à la respiration et au port des vêtements.

Au total sur 7.561 goitres décelés :

— 24 0/0 appartenaient à la classe I ;
— 68 0/0 appartenaient à la classe II ;
— 8 0/0 appartenaient à la classe III.

COMMENTAIRE

1° Sur le déroulement de l'enquête

Il est généralement admis qu'une enquête peut être considérée comme valable en matière de goitre si elle intéresse 10 0/0 de la population, mais qu'elle dépend aussi du nombre de goitres rencontrés, le degré de précision étant directement proportionnel au nombre de ces goitres.

Dans le cas qui nous préoccupe, nous devons admettre que le nombre de goitres trouvés est une garantie de précision et que le pourcentage examiné 53 0/0 est plus que suffisant pour rendre l'enquête hautement valable.

De plus nous ne devons pas oublier qu'au départ la motivation des micro-rassemblements était la vaccination antivariolique conformément au plan quadriennal.

Dès lors, comme à toute vaccination, les enfants et surtout les bébés ont été présentés plus nombreux que les adultes.

Mais si on note que le nombre de goitres est inférieur chez les bébés par rapport aux adultes, on est forcé d'admettre que le pourcentage total de goitres dépistés est inférieur et même nettement inférieur à la réalité.

C'est ainsi que dans un douar le pourcentage général avancé était de 66 0/0 alors qu'il était de 98 0/0 pour les deux groupes au-dessus de 5 ans.

Il en découle que pour avoir une idée plus fondée du total général des goitres, il est nécessaire d'évaluer exactement le total des cas positifs pour chaque groupe d'âge séparément. Pour cela on doit calculer en posant pour principe que les personnes examinées dans chaque fraction sont représentatives du reste du groupe, c'est-à-dire en admettant que dans chaque groupe d'âge, toute la population présente la même distribution de classes que ceux examinés.

©Soc.pathol.
exo

Ce qui *in fine* nous donnerait pour toute la population des deux Communes, 203 douars et 19.652 habitants, 15.552 = 79 0/0 cas positifs avec 1.565 goitres classe 3.

Le chiffre peut paraître hypothétique mais nous pouvons presque garantir qu'il ne peut être que très près de la réalité étant donné la régularité monotone avec laquelle les pourcentages se répètent de douar en douar qu'il y ait 20 0/0 ou 100 0/0 de la population.

Et même si on en arrive à supposer que tous les absents à l'enquête étaient exempts de goitre, hasard exceptionnel, il n'en demeure pas moins que dans les douars visités le chiffre de 7.561 cas positifs sur 15.333 habitants donne un minimum de 50 0/0 de malades.

Rien ne nous empêche de supposer dès lors que les 2.300 cas négatifs soient les seuls de la population, hasard tout aussi exceptionnel, ce qui nous donnerait 85 0/0 de cas positifs.

Contentons-nous et il est assez éloquent de dire que :

50 0/0 POPULATION < NOMBRE D'HABITANTS GOITREUX < 85 0/0 POPULATION

et que selon toute vraisemblance ce nombre ou plutôt ce pourcentage est très voisin de 80 0/0.

2° Sur ces résultats

Nous venons de conclure que dans la région du Haut Atlas, dans le district de Demnate, le goitre endémique est fortement répandu sans aucun doute à plus de 80 0/0 atteignant 90 0/0 chez les personnes de plus de cinq ans. Les 20 0/0 supposés négatifs sont pour la plupart des cas de tous jeunes enfants de moins de cinq ans.

Sur une population d'environ 200.000 habitants il y a vraisemblablement 1.500 gros goitres (Classe 3 de la classification O. M. S.).

Nous touchons sans doute à l'aspect le plus grave de cette enquête lorsque en dehors des déformations grotesques ou des gênes respiratoires nous posons le problème du crétinisme endémique. Nous savons que ce problème est très contreversé, que les avis diffèrent mais bien que nous n'ayons dénombré qu'une quinzaine de « nains crétins » au cours de l'enquête nous ne pouvons oublier que les récents travaux sur les relations « goitre endémique » et « crétinisme » ont démontré que l'ensemble des défauts congénitaux que l'on étiquette « crétinisme endémique » et que l'on trouve associés avec une hypothyroïdie maternelle avant et pendant la grossesse comprennent, outre le nanisme classique, le retardement mental, le sourd-mutisme et les diffisciences motoriques peuvent atteindre 8 0/0 de la population ; soit atteindre 1.600 habitants dans la région de la Haute Tessaout.

©Soc.pathol.
exo

Dès lors nous n'avons pas le droit de laisser de côté l'aspect prophylaxique du goitre endémique.

Nous n'avions pas au début et même au fur et à mesure de notre enquête, pensé présenter aussi brutalement nos conclusions. Nous pensions poser la question, la prophylaxie est-elle efficace ? Devant nos conclusions seule doit se poser pour nous le problème « Comment la réaliser » ?

Il est plus que vraisemblable que ce goitre endémique est dû à une carence en iode chez la population qui nous intéresse comme c'est le cas dans nombre de pays. Il serait donc particulièrement intéressant d'étudier sur une grande échelle le degré de cette carence iodée et prendre les mesures qui s'imposent.

3° Efficacité de la prophylaxie par adjonction d'iode

Dans la préface du livre de l'O. M. S. *Le goitre endémique* on peut lire l'aphorisme de Marine, un des véritables promoteurs de la prophylaxie par l'iode « le goitre endémique est, de toutes les maladies communes, la plus simple à prévenir... Il pourra être rayé de la liste des maladies humaines dès que la société aura consenti les efforts nécessaires ».

Dans ce remarquable ouvrage, tous les problèmes de la thérapeutique et de la prophylaxie sont abordés avec les détails techniques, concernant la fabrication du sel iodé, cheval de bataille de la lutte contre le goitre endémique.

Ne donnons pour exemple que les résultats obtenus en Suisse, à Berne et à Lausanne.

— Le poids moyen de la thyroïde chez les nouveau-nés était à Berne de 9,99 g. en 1904-1914, alors que la normale est de 1 à 3 g. Après prophylaxie générale par sel iodé renfermant 5 mg. d'iodure, de potassium par kilogramme, ce poids moyen était tombé à 3,74 g. en 1936-1938.

— En 1923, on notait que dans 57,7 0/0 la thyroïde était hypertrophiée chez les écoliers de Lausanne. Un taux d'iodation de 5 mg. d'iodure de potassium par kilogramme de sel ramenait ce taux à 10,7 0/0 en 1937. Et depuis cette date aucun enfant n'a présenté de goitre visible.

©Soc.pathol.
exo

4° Protocole d'administration de l'iode

L'adjonction de l'iode au sel de consommation courante est généralement le moyen le plus satisfaisant pour assurer l'effort d'iode supplémentaire et permettant les quantités journalières physiologiques atteignant également toute la population d'une façon permanente.

L'iodation de l'eau distribuée (dont 1 0/0 est consommé en moyenne sous forme de boisson), *l'iodation du pain*, l'administration de comprimés et de *bonbons iodurés*, sont des méthodes étudiées avec succès dans la prophylaxie du goitre endémique.

Une dernière méthode d'administration, *l'injection une fois tous les trois ans d'huile iodurée* aurait l'avantage d'être facile à réaliser même dans des régions difficilement accessibles.

Summary

Endemic goiter in the Demnate area.

A survey of 9,861 persons in 136 villages of the mountainous area of Demna (high Atlas) showed that 7,561 individuals (77 0/0) presented a goiter. The goiter prophylaxis is based on iodine addition into food (water, salt, bread, iodine-tablets and sweets). Injection of iodine-oil once every three years is recommended and proved easy to carry out.

VALEURS NORMALES DE L'HÉMOGLOBINÉMIE CHEZ LE VIETNAMIEN

Par PHAN-THE-TRAN, BUI-DUY-TAM,
Mme NGUYEN-HAC HUONG-THU et PHAM-HUU-HIEP (*) (**)

Il existe diverses méthodes précises de dosage de l'hémoglobine du sang, mais toutes se ramènent soit à des méthodes optiques, comme c'est le cas pour le dosage de l'hémoglobine sous forme de cyanméthémoglobine (2, 4, 5), soit à des méthodes chimiques du dosage du fer de l'hémoglobine.

Après minéralisation du sang, on peut doser chimiquement le

(*) Laboratoire de Physique, Faculté des Sciences, Saigon.
(**) Séance du 10 novembre 1965.

©Soc.pathol.
exo

fer libéré de l'hémoglobine par le thiocyanate de potassium qui donne, en présence de fer ferrique, une coloration rouge susceptible d'un dosage photocolorimétrique (10, 11) ; on peut aussi réduire par le mercure la solution ferrique obtenue, la solution ferreuse étant ensuite titrée par le permanganate en présence de réactif phosphomolybdique, qui donne avec les sels ferreux une coloration bleue (7).

Technique de Wong (10, 11)

La technique que nous employons est la technique originelle de Wong (10, 11). Le fer de l'hémoglobine est libéré par action combinée de l'acide sulfurique concentré et d'une solution saturée de persulfate de potassium. Après défécation tungstique, le dosage du fer est réalisé au photocolorimètre sous forme de thiocyanate ferrique, en milieu acétonique qui renforce et stabilise la coloration.

Pour établir la courbe-étalon, on utilise une solution de sel de Mohr (sulfate double de fer et d'ammonium), qui, en présence de la solution acétonique de thiocyanate d'ammonium, donne une coloration rouge proportionnelle à la quantité de fer présente. Dans nos conditions expérimentales, c'est-à-dire quand les mesures sont

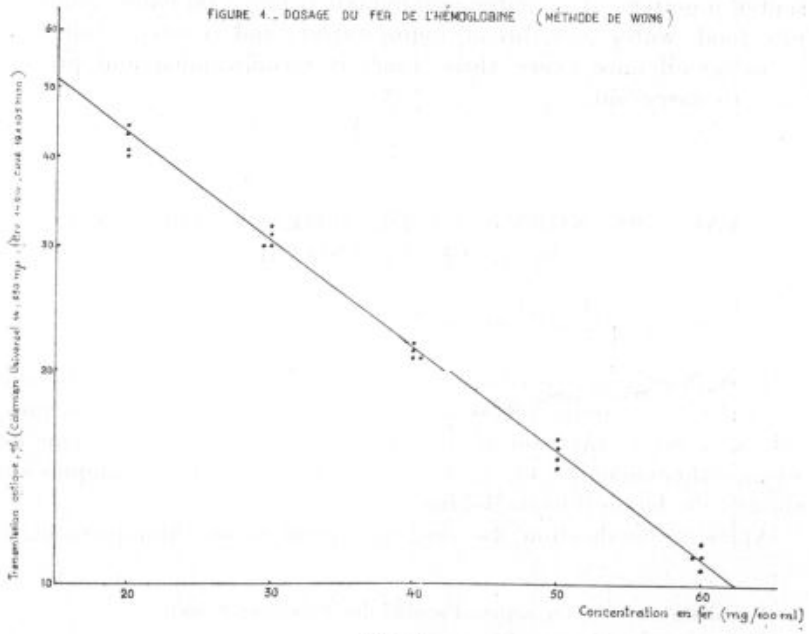


Fig. 1.

©Soc.pathol.
exo

faites au spectrophotomètre Coleman Universel 14, à 530 mμ avec filtre vert 14.214, cuve 19 × 105 mm., le tracé graphique sur papier semi-logarithmique de la concentration en fer (mg./100 ml.) en fonction de la transmission optique (0/0) présente une allure linéaire et peut dès lors être représenté par l'équation expérimentale de type logarithmique :

$$y \simeq -74 \log_{10} x + 140$$

y quantité de fer en mg./100 ml. de sang (mg. 0/0).
x transmission optique en pour-cent (0/0) (fig. 1).

Les résultats sont exprimés, pour plus de commodité, en grammes d'hémoglobine par 100 ml. de sang total. Sachant que 1 g. d'hémoglobine contient 3 mg. 38 de fer (3), on a :

$$\text{Hémoglobine (g. 0/0)} = \frac{\text{Fer (mg. 0/0)}}{3{,}38} = \text{Fer (mg. 0/0)} \times 0{,}296.$$

Résultats et commentaires

Notre étude a porté sur des sujets apparemment sains, donneurs de sang au Centre de Transfusion Sanguine de l'Hôpital Cho-Rây, Saigon (Viet-Nam). L'échantillonnage a porté sur la population de Saigon, en particulier sur la classe laborieuse. Les résultats de notre étude se rapportent aux valeurs normales de l'hémoglobinémie chez le Vietnamien, ainsi qu'à ses variations en fonction du sexe et de l'âge.

1. *Valeurs normales de l'hémoglobinémie.*

Les valeurs moyennes de l'hémoglobinémie varient d'un auteur à l'autre et d'un pays à l'autre. Wintrobe trouve qu'aux États-Unis, elles sont plus fortes pour l'homme (15 g. 9 0/0, écart-type = ± 1,12) que pour la femme (13 g. 9 0/0, écart-type = ± 0,86) (9). Fleury, en France, donne pour l'homme des valeurs comprises entre 12,6 et 15 g. 0 0/0 et pour la femme des valeurs comprises entre 11,7 et 14 g. 1 0/0 (6). Schoen et Sudhof trouvent en Allemagne des valeurs moyennes égales à 15 g. 45 0/0 pour l'homme (valeurs-limites : 13,6-17 g. 2 0/0) et à 13 g. 50 0/0 chez la femme (valeurs-limites : 11,5-15 g. 0 0/0) (8).

Les valeurs moyennes que nous avons déterminées pour le Vietnamien sont nettement plus faibles, puisqu'elles sont égales pour l'homme à 12 g. 05 0/0 (écart-type = ± 2,40) et pour la femme à 10 g. 88 0/0 (écart-type = ± 1,71). Ces valeurs sont encore plus

©Soc.pathol.
exo

faibles que celles déterminées par AUTRET au Nord-Viet-Nam, en 1941. Travaillant sur 120 sujets mâles et utilisant la technique de FLEURY et MARQUE (7), AUTRET trouve une valeur moyenne de 13 g. 05 o/o. La répartition des valeurs normales est la suivante : 8,3 o/o des sujets possèdent une hémoglobinémie supérieure à 14 g. 46 o/o, 42,5 o/o des valeurs comprises entre 13,15 et 14 g. 46 o/o, 49,2 o/o des valeurs inférieures à 13 g. 15 o/o. AUTRET conclut que l'hémoglobinémie du Vietnamien du Nord est nettement inférieure à celle de l'Européen et suggère la dénutrition chronique des sujets étudiés comme étant la cause de cette hypo-hémoglobinémie (1). A ce facteur nutritionnel, nous ajouterons pour le Vietnamien du Sud un facteur climatique, englobant dans ce terme aussi bien les rigueurs du climat tropical que l'atmosphère polluée des quartiers populeux de Saigon.

TABLEAU I

Valeurs normales de l'hémoglobinémie chez le Vietnamien.

Sexe	Nombre de sujets	Taux moyen g o/o	Écart-type	Valeurs-limites g o/o
Homme.	291	12,05	± 2,40	5,34 — 16,58
Femme.	116	10,88	± 1,71	6,96 — 14,71

TABLEAU II

Répartition des valeurs moyennes de l'hémoglobinémie chez le Vietnamien.

Valeurs-limites g o/o	Valeur moyenne, g o/o		Pourcentage	
	Homme	Femme	Homme	Femme
⩽ 6,00	5,34	—	2,0	—
6,01 — 8,00	6,96	6,96	5,1	6,0
8,01 — 10,00	9,05	8,89	10,0	17,2
10,01 — 12,00	11,12	11,00	26,5	51,7
12,01 — 14,00	12,89	12,69	32,0	21,6
14,01 — 16,00	14,63	14,71	21,7	3,5
⩾ 16,01	16,58	—	2,7	—

©Soc.pathol.
exo

2. *Influence de l'âge sur l'hémoglobinémie.*

L'étude des valeurs normales de l'hémoglobinémie en fonction de l'âge est très significative. Pour l'ensemble des sujets étudiés, aussi bien mâles que femelles, on constate que les valeurs moyennes de l'hémoglobinémie sont légèrement plus élevées pour les sujets âgés de 21 à 40 ans (11 g. 90 0/0, écart-type = ± 2,06) que pour ceux de 41 à 60 ans (11 g. 31 0/0, écart-type = ± 2,02).

TABLEAU III

Influence de l'âge sur l'hémoglobinémie du Vietnamien.

Age (années)	Nombre de sujets	Taux moyen g 0/0	Écart-type	Valeurs-limites g 0/0
21 — 40	272 ♂ ♀	11,90	± 2,06	6,62 — 13,67
41 — 60	131 ♂ ♀	11,31	± 2,02	6,75 — 13,54

Pour les femmes, la diminution progressive de l'hémoglobinémie en fonction de l'âge est très nette et doit tirer son origine dans le nombre élevé de maternités de la femme vietnamienne.

TABLEAU IV

Influence de l'âge sur l'hémoglobinémie de la Vietnamienne.

Age (années)	Nombre de sujets	Taux moyen g 0/0	Écart-type	Valeurs-limites g 0/0
21 — 30	22 ♀	11,02	± 1,51	6,24 — 13,47
31 — 40	50 ♀	11,28	± 1,28	7,20 — 13,07
41 — 50	34 ♀	10,67	± 1,15	7,38 — 13,20
51 — 60	10 ♀	9,78	± 2,12	6,85 — 12,91

RÉSUMÉ

Les valeurs normales de l'hémoglobinémie chez le Vietnamien sont plus élevées chez l'homme (12 g. 05 0/0, écart-type = ± 2,40) que chez la femme (10 g. 88 0/0, écart-type = ± 1,71). Ces valeurs diminuent progressivement en fonction de l'âge ; ce phénomène est particulièrement net chez la femme.

©Soc.pathol.
exo

SUMMARY

Normal values of hæmoglobinemia for the Vietnamese are higher in male (12 g. 05/100 ml., standard deviation = ± 2,40) than in female (10 g. 88/100 ml., standard deviation = ± 1,71). These values decrease regularly with age, specially for female.

Instituts Pasteur du Viet-Nam
Laboratoire de Chimie Biologique
de l'Institut Pasteur de Saigon
(*Directeur Général* : Professeur NGUYEN-VAN-AI).

BIBLIOGRAPHIE

1. AUTRET (M.). — *Rev. Méd. Française d'Extrême-Orient*, 1941, nº 1-2, 53.
2. CROSBY (W. H.), MUNN (J. L.) et FURTH (F. W.). — *U. S. Armed Forces Med. J.*, 1954, **5**, 693.
3. CROSBY (W. H.) et HOUCHIN (D. N.). — *Blood*, 1957, nº 12, 1132.
4. DRABKIN (D. L.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1948, **215**, 110.
5. DRABKIN (D. L.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1949, **217**, 710.
6. FLEURY (P.). — Fiches techniques de Chimie Biologique. Un vol. Véga, édit., Paris, 1960.
7. FLEURY (P.) et MARQUE (J.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, **9**, 1123.
8. SCHOEN (R.) et SUDHOF (H.). — Biochemical findings in the differential diagnosis of internal diseases. Un vol. Elsevier, édit., Amsterdam, 1963.
9. WINTROBE (M. M.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1933, **53**, 118.
10. WONG (S. Y.). — *J. Biol. Chem.*, 1923, **55**, 421.
11. WONG (S. Y.). — *J. Biol. Chem.*, 1928, **77**, 409.

VALEURS NORMALES DE L'α-AMYLASE SÉRIQUE CHEZ LE VIETNAMIEN

Par PHAN-THÊ-TRAN, BUI-DUY-TAM et Mme NGUYEN-HAC HUONG-THU (*)

Il existe de nombreuses méthodes de détermination de l'activité α-amylasique du sérum. Les unes, trop imprécises pour être employées en biochimie clinique, reposent sur l'action amyloclastique et dextrinante, c'est-à-dire sur la disparition de la coloration bleue que l'amidon donne avec l'iode ; les teintes obtenues variant du bleu au violet-

(*) Séance du 10 novembre 1965.

©Soc.pathol.
exo

jaune, se prêtent mal à une bonne évaluation colorimétrique (3). Les autres plus précises dosent les glucides réducteurs avant et après l'hydrolyse diastasique par l'α-amylase sérique qui attaque les liaisons α-1-4 glucosidiques de l'amidon pour donner un diholoside réducteur, le maltose. La différence entre les deux dosages traduit l'activité enzymatique que l'on exprime en milligrammes de glucose libérés par 100 ml. de sérum (4). Les substrats employés peuvent être l'amidon soluble, le glycogène, l'empois d'amidon, tandis que les méthodes de dosage des sucres réducteurs les plus fréquemment utilisés sont celles de Nelson-Somogyi ou de Folin-Wu (1).

Technique de Somogyi modifiée

La technique que nous utilisons dérive de la technique originelle de Somogyi (4). Le sérum est mis en contact d'un empois d'amidon pendant 35 minutes à 37° C, dans des conditions précises de pH (6,8 à 7,4) et de teneur en électrolytes (ClNa 0,045 M utilisé comme activateur). Les sucres réducteurs libérés sont dosés après défécation tungstique par le réactif phosphotungstomolybdique, suivant la technique de Folin-Wu modifiée par Guillaumin (2). On fait deux témoins : sérum sans amidon sur lequel on dose les sucres réducteurs propres du sérum, amidon sans sérum sur lequel on dose le pouvoir réducteur résiduel de l'amidon.

L'activité α-amylasique du sérum est obtenue en retranchant du pouvoir réducteur total, les sucres réducteurs propres du sérum et le pouvoir réducteur résiduel de l'amidon. Elle s'exprime en milligrammes de glucose libérés par 100 ml. de sérum.

Résultats et commentaires

Nous avons étudié les valeurs moyennes de l'α-amylase sérique chez plus de 300 sujets apparemment sains, donneurs de sang au Centre de Transfusion Sanguine de l'Hôpital Cho-Rây, Saigon (Viet-Nam). Notre échantillonnage a porté sur la population de Saigon, en particulier sur la classe laborieuse.

Les valeurs moyennes de l'α-amylasémie que nous avons trouvées sont à peu près identiques pour les hommes (127 mg. 9 de glucose/100 ml. de sérum ± 42,5) et les femmes (123 mg. 4 de glucose/100 ml. de sérum ± 32,3). On peut remarquer cependant que dans notre étude, un faible pourcentage (2,4 0/0) de la population mâle présente une valeur moyenne nettement anormale (274 mg. 8 de glucose 0/0).

©Soc.pathol.
exo

Valeurs normales de l'α-amylasémie chez le Vietnamien.

Sexe	Nombre de sujets	Taux moyen mg o/o	Écart-type	Valeurs limites mg o/o
Homme	210	127,9	42,5	28-294
Femme	93	123,4	32,3	38-244

Les valeurs moyennes que nous avons déterminées pour le Vietnamien sont comparables à celles trouvées par Somogyi aux États-Unis sur 170 sujets des deux sexes : 105 unités Somogyi avec un écart-type de ± 26 (5).

Répartition des valeurs moyennes de l'α-amylasémie chez le Vietnamien.

Valeurs limites mg o/o	Valeur moyenne mg o/o		Pourcentage o/o	
	Homme	Femme	Homme	Femme
⩽ 50	41,5	38,0	1,9	1,1
51-100	82,8	82,0	26,7	25,8
101-150	126,3	125,2	45,7	51,6
151-200	165,2	167,4	19,0	19,3
201-250	217,1	222,5	4,3	2,2
⩾ 251	274,8	—	2,4	—

Résumé

Les valeurs normales de l'α-amylasémie chez le Vietnamien sont à peu près identiques tant pour les hommes (127 mg. 9 glucose o/o ± 42,5) que pour les femmes (123 mg. 4 glucose o/o ± 32,3).

Summary

Normal values of α-amylasemia has been found for the Vietnamese to be almost identical for male (127 mg. 9 glucose/100 ml. serum ± 42,5) and female (123 mg. 4 glucose/100 ml. serum ± 32,3).

N. B. — Nous remercions M. le Professeur Agr. Lê-Xuan-Chat de nous avoir procuré le sang nécessaire à cette étude.

©Soc.pathol.
exo

On réserve le nom d'unité Somogyi à la quantité de glucose exprimé en milligrammes, libéré par 100 ml. de sérum mis en présence d'un empois d'amidon à 40° C pendant 30 minutes.

Instituts Pasteur du Viet-Nam
Laboratoire de Chimie Biologique
de l'Institut Pasteur de Saigon
(*Directeur Général* : Professeur NGUYEN-VAN-AI).

BIBLIOGRAPHIE

1. BISERTE (G.) et ROUSSEL (P.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1965, **23**, 387.
2. GUILLAUMIN (C.). — *J. Pharm. et Chim.*, 1920, **22**, 378.
3. KING (E. J.). — Microanalysis in Medical Biochemistry. Un vol. Grune and Stratton, New York, 1959.
4. SOMOGYI (M.). — *J. Biol. Chem.*, 1938, **125**, 399.
5. SOMOGYI (M.). — *Arch. Int. Med.*, 1941, **67**, 665.

NOTE SUR LE TAUX D'URÉE DU VIETNAMIEN

Par PHAN-THÊ-TRAN, BUI-DUY-TAM et Mme NGUYEN-HAC HUONG-THU (*)

Le dosage de l'urée sanguine a été réalisé par diverses méthodes. On a utilisé tout d'abord le procédé volumétrique à l'hypobromite, dans lequel l'urée du sérum décomposée par une solution alcaline d'hypobromite, dégage un certain volume d'azote qu'on apprécie par comparaison avec celui dégagé par une solution titrée d'urée soumise au même traitement. La méthode gravimétrique permet le dosage de l'urée sous forme de dixanthylurée, obtenue en faisant agir une solution de xanthydrol sur le sérum déféqué. La méthode enzymatique emploie l'uréase qui hydrolyse l'urée en anhydride carbonique et en ammoniaque qu'on dose par colorimétrie avec le réactif de Nessler (3).

Une méthode récente de dosage de l'urée emploie la propriété que possèdent les α-dicétones, comme la diacétylmonoxime, de donner en milieu acide et à chaud, une réaction colorée proportionnelle à la quantité d'urée présente (6, 8). Les méthodes récentes de dosage de l'urée n'ont pas détrôné la méthode volumétrique à l'hypobromite, très en usage dans les laboratoires. Nous avons donc employé cette méthode, tout en connaissant ses limites, en particulier les résultats qu'elle donne sont plus élevés (environ 25 0/0

(*) Séance du 10 novembre 1965.

©Soc.pathol.
exo

chez le sujet normal à alimentation mixte et se livrant à un exercice modéré), car, en même temps que l'urée, l'hypobromite décompose plus ou moins l'ammoniaque, les acides aminés, l'acide urique et la créatinine (5).

Par l'emploi de la méthode à l'hypobromite, GUILLERM et LETEUX trouvent, en 1925, au Sud-Viet-Nam, un taux moyen d'urée de 0 g. 26 0/00 (4), tandis que MORIN, BADER, MONNIER et MOREAU trouvent, en 1927, au Nord-Viet-Nam, un taux moyen de 0 g. 23 0/00 (7). AUTRET trouve, en 1939, au Nord-Viet-Nam, un taux moyen de 0 g. 26 0/00 avec des limites comprises entre 0,20 et 0 g. 30 0/00 (1, 2). Ces valeurs manifestement inférieures aux valeurs trouvées chez l'Européen, ont été interprétées comme étant le résultat d'une alimentation déficiente en protides.

Nous avons réalisé le dosage de l'urée chez plus de 300 sujets apparemment sains, donneurs de sang au Centre de Transfusion Sanguine de l'Hôpital Cho-Rây Saigon (Viet-Nam). Notre échantillonnage a porté sur la population de Saigon, en particulier sur la classe laborieuse.

Valeurs normales de l'urémie chez le Vietnamien.

Sexe	Nombre de sujets	Taux moyen g o/oo	Écart-type	Valeurs limites g o/oo
Homme	249	0,375	0,067	0,230 — 0,640
Femme	59	0,309	0,050	0,230 — 0,480
Homme + Femme. .	308	0,363	0,067	0,230 — 0,640

Répartition des valeurs moyennes de l'urémie chez le Vietnamien.

Valeurs limites g o/oo	Valeur moyenne, g o/oo		Pourcentage o/o	
	Homme	Femme	Homme	Femme
⩽ 0,30	0,281	0,261	18,9	50,8
0,31 — 0,40	0,358	0,350	50,6	44,1
0,41 — 0,50	0,447	0,440	26,5	5,1
⩾ 0,51	0,556	—	4,0	—

Les valeurs moyennes de l'urée que nous avons trouvées pour l'ensemble de la population adulte sont de 0 g. 363/l. de sérum (écart-type = 0,067). Ces valeurs sont nettement plus élevées pour

©Soc.pathol.
exo

les hommes (0 g. 375 0/00 ± 0,067) que pour les femmes (0 g. 309 0/00 ± 0,050). La cause de l'augmentation de ces valeurs par rapport à celles trouvées par les auteurs précédents doit résider en une meilleure alimentation protidique de la population ; le fait que ces valeurs ne sont pas inférieures à celles trouvées chez les Européens, mérite d'être signalé (3).

D'autre part, l'âge influe légèrement sur les taux normaux de l'urémie. Ce taux augmente progressivement de l'adulte de moins de 30 ans (0 g. 353 0/00 ± 0,066) à l'adulte de plus de 51 ans (0 g. 380 0/00 ± 0,087), en passant par une valeur intermédiaire pour les adultes de 31 à 50 ans (0 g. 364 0/00 ± 0,067).

Age (années)	Nombre de sujets	Taux moyen g 0/00	Écart-type	Valeurs limites g 0/00
⩽ 30	78	0,353	0,066	0,230 — 0,570
31 — 50	204	0,364	0,067	0,230 — 0,570
⩾ 51	26	0,380	0,087	0,230 — 0,640

Résumé

Les valeurs normales de l'urémie chez le Vietnamien, sont les suivantes : 0 g. 363/l. de sérum (écart-type = 0,067). Ces valeurs sont nettement plus élevées chez l'homme (0 g. 375 0/00 ± 0,067) que chez la femme (0 g. 309 0/00 ± 0,050). Les taux normaux de l'urémie augmentent régulièrement chez l'adulte de moins de 30 ans à l'adulte de plus de 51 ans.

Summary

Normal values of uremia has been found for the Vietnamese to be: 0 g. 363/1,000 ml. serum (standard deviation: 0,067). These values are higher for male (0 g. 375/1,000 ml. serum ± 0,067) than for female (0 g. 309/1,000 ml. serum ± 0,050). These values increase regularly with age.

Instituts Pasteur du Viet-Nam
Laboratoire de Chimie Biologique
de l'Institut Pasteur de Saigon
(*Directeur Général* : Professeur Nguyen-Van-Ai).

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Autret (M.). — Contribution à l'étude des constituants biochimiques du sang de l'Annamite du Tonkin. Thèse Doctorat Pharmacie, Marseille, 1938.
2. Autret (M.). — Le sang de l'Annamite du Tonkin au point de vue biochimique. *Rev. Med. Fr. d'Extrême-Orient*, 1939, **1**, 13.
3. Fleury (P.). — Fiches techniques de Chimie Biologique. Un vol., Véga, édit. Paris, 1960.
4. Guillerm (J.) et Leteux (E.). — L'urée sanguine et urinaire chez l'Annamite de Cochinchine à l'état normal. *Bull. Soc Méd. Chir. de l'Indochine*, 1925, **3**, 535.
5. Laudat (M.). — Le dosage de l'urée dans le sang à l'état normal et au cours des états pathologiques. Résultats comparatifs obtenus par les méthodes à l'hypobromite et au xanthydrol. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **80**, 730.
6. Leclerc (M.) et Schwarz (L.). — Essai d'utilisation de la réaction au diacétyle pour le dosage de l'urée sanguine. *Ann. Biol. Clin.*, 1957, **15**, 498.
7. Morin (H.), Bader (H.), Monnier (E.) et Moreau (P.). — Recherches sur le Cl sanguin chez les paludéens. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1934, 136.
8. Sardou (R.). — Dosage de l'urée par la diacétyl-monoxime. *Ann. Biol. Clin.*, 1958, **16**, 53.

Discussion

M. Riou. — Quelques réserves doivent être faites sur l'interprétation des auteurs concernant la normalisation de l'azotémie qui serait en rapport avec une amélioration de la ration alimentaire protidique.

En effet, avec M. Autret, à Hanoï, nous avons observé d'assez nombreux cas d'hyperazotémie de pathogénie extrarénale due à une perte exagérée d'électrocytes par la sueur en été et à une oligurie avec hyperconcentration de l'urée urinaire. L'hyperazotémie dans ces cas n'était aucunement influencée par un régime alimentaire pauvre en protides, tandis que la prise d'acide ascorbique non tamponné (et non d'ascorbate de soude) ramenait rapidement le taux d'urée sanguine à la normale.

A. Rivoalen. — Le dosage de l'urée sanguine par la méthode à l'hypobromite est sujet à caution. Mon expérience au Vietnam m'a montré que la vérification des résultats obtenus par cette méthode était souvent infirmée par la méthode au xanthydrol ou à l'uréase.

©Soc.pathol.
exo

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE

SÉANCE DU LUNDI 7 MARS 1966

Présentation de malade.

— *A propos d'une « ostéite » à symptomatologie particulière*, par J. Reynaud et M. Lacour.

Communications.

— *A propos d'une « ostéite chronique sclérosante » à topographie régionale. Problèmes diagnostiques et thérapeutiques*, par J. Reynaud, M. Lacour et L. Diop.

— *Les malformations vasculaires cérébrales en milieu africain*, par H. Collomb, B. Courson, M. Dumas et G. Lemercier.

— *La mortalité saisonnière : quelques données en Ouest Africain*, par P. Cantrelle.

— *Diabète acromégalique. Normalisation du métabolisme glucidique par radiothérapie externe hypophysaire*, par R. Souvestre, P. Daney, M. Rousselot et M. Jabiol.

— *Epidermolyse aiguë nécrosante (A propos de 3 cas)*, par M. Rey et R. Camain.

©Soc.pathol.
exo

— *Collapsus cérébral intense (présentation de documents)*, par A. Carayon et C. Giordano.

— *Dolichocarotide et hémiplégie chez un homme jeune*, par M. Onde, M. Dumas, C. Giordano et A. Carayon.

— *Confrontation de l'histologie de la clinique et de l'angiotraphie d'une multinévrite tuberculoïde réactionnelle*, par A. Carayon, R. Camain, P. Bourrel et R. Colomar.

— *L'administration de l'or radioactif dans le traitement des épanchements péritonéaux d'étiologie tumorale maligne*, par G. Karamourtzounis, J. Pouliquen et R. N'Doye.

— « *Viroses pleuro-pulmonaires* ». *I. — Permanence des infections à* Myxovirus influenzae *A et B à Dakar.*

SÉANCE DU LUNDI 21 MARS 1966

Communications.

— *A propos du traitement des grandes mucocèles frontales ou fronto-ethmoïdales : voie d'abord, technique opératoire*, par J. Reynaud, B. Courson, L. Diop et D. Neves.

— *Granulome malin de la face à évolution réticulo-sarcomateuse*, par C. Vaillant, R. Camain, J. Graveline et J. Yesou.

— *Lésions bilharziennes intéressant l'uretère lombaire*, par A. Carayon, J. L. Courbil et R. Colomar.

— *Capsulotomie coxofémorale de Gouset (Indications classique et atypique)*, par A. Carayon, P. Bourrel et A. Resillot.

— *Maladie thrombo-embolique et biométéorologie à Dakar*, par A. Carayon et P. Bernard.

— *Sciatiques radiculaires par crête osseuse médiane dédoublant le canal rachidien*, par A. Carayon et P. Bourrel.

— *Ostéochondrite disséquante du genou opérée par la méthode de Wagner*, par R. Colomar.

Le Directeur de la Publication : Georges MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1966, 2e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4267, MASSON ET Cie ÉDITEURS, PARIS,
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 5385. — 12-1966.

©Soc.pathol.
exo

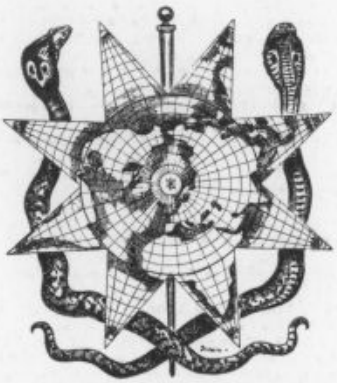
T. 59 1966 Nº 3 (Mai-Juin)

4e8°.y 1.640

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : **R. DESCHIENS** ET **A. RIVOALEN**

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 3

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 281

COMMUNICATIONS 283

GIROUD (P.), CAPPONI (M.), ESCUDIÉ (A.) et MOREL (P.-C.). — Isolement d'une souche de *R. conori* de larves d'*Amblyomma variegatum* de la Guadeloupe 283

ESCUDIÉ (A.) et COURMES (E.). — Observations sur l'allergie tuberculinique et lépromínique des enfants cliniquement sains vivant au contact de lépreux en Guadeloupe 289

BERNARD (J. G.), CAPPONI (M.) et DISCAMP (C.). — Réactions cutanées allergiques, vis-à-vis de *Rickettsia burneti* chez de jeunes adultes. Évolution suivant le temps 297

BROTTES (H.) et ETOUNDI ESSOMBA MANY (P.). — A propos d'un cas d'histoplasmose osseuse généralisée. 302

CIFUENTES (E.). — La rage chez une chauve-souris insectivore *(Rogheessa tumida tumida H-Allen)*. . 307

LEVADITI (J. C.), BALOUET (G.), JUMINER (B.) et CORCOS (A.). — Borréliose expérimentale du raton nouveau-né. Étude histologique 310

GARIN (J. P.), REY (M.) et AMBROISE-THOMAS (P.). — Réactions sérologiques croisées entre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. Applications au séro-diagnostic, par immunofluorescence, du paludisme humain à *Plasmodium falciparum* 316

PAUTRIZEL (R.), TRIBOULEY (J.), GAUBERT (J.), VERDAGUER (S.) et LOUISIA (G.). — A propos d'un cas de bilharziose à *Schistosoma intercalatum* 325

DESCHIENS (R.), FLYE SAINTE-MARIE (P.) et LE CORROLLER (Y.). — Prospection complémentaire de la bilharziose urinaire dans la vallée du Draa 332

RAFFIER (G.). — Étude de l'activité du Ciba 32644 BA (Ambilhar) dans la bilharziose vésicale. Essai d'éradication prophylactique 334

SCHOLLHAMMER (G.), AUBRY (P.) et RIGAUD (J. L.). — Quelques réflexions sur la méningite à éosinophiles à Tahiti. Étude clinique et biologique de 165 observations, à propos d'un cas atypique. 341

DESCHIENS (R.) et COURDURIER (J.). — Commentaires relatifs à la méningite à éosinophiles 349

COURDURIER (J.), DELGADO Y GARNICA (R.), LOPEZ FERNANDEZ (J. R.) et GUILBON (J. C.). — Étude des variations de l'éosinophilie sanguine chez le rat infesté expérimentalement par *Angiostrongylus cantonensis* 359

FLOCH (H. A.), COURDURIER (J.) et JACOBI (J. C.). — Contribution à l'étude de la répartition géographique d'*Angiostrongylus cantonensis* 365

DELGADO Y GARNICA (R.). — Étude des variations de l'éosinophilie sanguine chez le rat infesté expérimentalement par *Trichinella spiralis* 372

RICKENBACH (A.). — Description d'un nouvel *Eretmapodites (Diptera, culicidae)* capturé au Cameroun. 374

ROMAN (E.). — Sensibilité au DDT des larves du moustique citadin à Lyon de 1945 à aujourd'hui ; durée de résistance de ces formes jeunes maintenues à l'abri des insecticides 376

FLOCH (H.) et KRAMER (R.). — Présence de *Culex (M.) vomerifer* Komp 1932, *Culex (M.) portesi* Senevet et Abonnenc 1941 et *Culex (M.) cayennensis* Floch et Abonnenc 1945, en Guyane Française 384

FLOCH (H.) et KRAMER (R.). — Sur les phlébotomes du Venezuela : *P. lichyi* Floch et Abonnenc 1950, *P. vexillarius* Fairchild et Hertig 1952 et *P. foliatus* Mirsa et Ortiz 1953 387

BEAUCOURNU (J. C.). — Deux puces nouvelles du Gabon *(Ins. siphonaptera)* 392

CHARMOT (G.), DODIN (A.), KAUFFMANN (J. M.), VOELCKEL (J.), AUGER (Cl.) et MAILLOUX (C.). — A propos de cinquante cas de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase observés en milieu hospitalier à Tananarive 400

HOLMSTEDT (B.) et OUDART (J.-L.). — Mesure de l'activité cholinestérasique plasmatique sur le terrain au moyen d'un papier test 411

DE TRAVERSE (P. M.), JAEGER (G.), COQUELET (M. L.), HENROTTE (J. G.) et BRUMPT (L. C.). — Anomalies des hémoglobines chez mille mélano-africains étudiés à Paris 427

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES 431

INFORMATION 434

ERRATUM 438

©Soc.pathol.
exo

Cinquante-neuvième année 1966 N° 3

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 11 MAI ET 6 JUILLET 1966

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 11 MAI 1966

PRÉSIDENCE DE M. F. BLANC

BEAUCOURNU (J. C.). Deux puces nouvelles du Gabon *(Ins. siphonaptera)*. — BROTTES (H.) et EROUNDI ESSOMBA MANY (P.). A propos d'un cas d'histoplasmose osseuse généralisée. — CIFUENTES (ENRIQUE). La rage chez une chauve-souris insectivore *(Rogheessa tumida tumida* H-*Allen)*. — DESCHIENS (R.), FLYE SAINTE MARIE (P.) et LE CORROLLER (Y.). Prospection complémentaire de la bilharziose urinaire dans la vallée du Draa. — ESCUDIÉ (A.) et COURMES (E.). Observations sur l'allergie tuberculinique et lépromínique des enfants cliniquement sains, vivant au contact de lépreux en Guadeloupe. — FLOCH (H. A.), COURDURIER (J.) et JACOBI (J. C.). Contribution à l'étude de la répartition géographique d'*Angiostrongylus cantonensis*. — FLOCH (H.) et KRAMER (R.). Présence de *Culex* (M.) *vomerifer*, Komp, 1932, *Culex* (M.) *portesi*, Senevet et Abonnenc, 1941 et *Culex* (M.) *cayennensis*, Floch et Abonnenc, 1945, en Guyane

©Soc.pathol.
exo

Française. — Floch (H.) et Kramer (R.). Sur les phlébotomes du Venezuela : *P. lichyi*, Floch et Abonnenc, 1950, *P. vexillarius*, Fairchild et Hertig, 1952 et *P. foliatus*, Mirsa et Ortiz, 1953. — Giroud (P.), Capponi (M.), Escudie (A.) et Morel (P. C.). Isolement d'une souche de *R. conori* de larves d'*Amblyomma variegatum* de la Guadeloupe. — Holmstedt (B.) et Oudart (J. L.). Mesure de l'activité cholinestérasique plasmatique sur le terrain au moyen d'un papier test. — Raffier (G.). Étude de l'activité du Ciba 32644 BA (Ambilhar) dans la bilharziose vésicale. Essai d'éradication prophylactique. — Rickenbach (A.). Description d'un nouvel *Eretmapodites (Diptera, culicidae)* capturé au Cameroun, *Eretmapodites brottesi* n. sp. — Roman (E.). Sensibilité au DDT des larves du moustique citadin à Lyon de 1945 à aujourd'hui ; durée de résistance de ces formes jeunes maintenues à l'abri des insecticides. — de Traverse (P. M.), Jaeger (G.), Coquelet (M. L.), Henrotte (J. G.) et Brumpt (L. C.). Anomalies des hémoglobines chez mille mélano-africains étudiés à Paris.

SÉANCE DU 6 JUILLET 1966

Présidence de M. F. Blanc

Bernard (J. G.), Capponi (M.) et Discamp (C.). Réactions cutanées allergiques vis-à-vis de *Rickettsia burneti* chez de jeunes adultes. Évolution suivant le temps. — Charmot (G.), Dodin (A.), Kauffmann (J. M.), Voelckel (J.), Auger (Cl.) et Mailloux (C.). A propos de cinquante cas de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase observés en milieu hospitalier à Tananarive. — Courdurier (J.), Delgado y Garnica (R.), Lopez Fernandez (J. R.) et Guilhon (J. C.). Étude des variations de l'éosinophilie sanguine chez le rat infesté expérimentalement par *Angiostrongylus cantonensis*. — Delgado y Garnica (R.). Étude des variations de l'éosinophilie sanguine chez le rat infesté expérimentalement par *Trichinella spiralis*. — Garin (J. P.), Rey (M.) et Ambroise-Thomas (P.). Réactions sérologiques croisées entre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. Applications au séro-diagnostic, par immunofluorescence, du paludisme humain à *Plasmodium falciparum*. — Levaditi (J. C.), Balouet (G.), Juminer (B.) et Corcos (A.). Borréliose expérimentale du raton nouveau-né. Étude histologique. — Pautrizel (R.), Tribouley (J.), Gaubert (J.), Verdaguer (S.) et Louisia (G.). A propos d'un cas de bilharziose à *Schistosoma intercalatum*.

©Soc.pathol.
exo

COMMUNICATIONS

ISOLEMENT D'UNE SOUCHE DE R. CONORI DE LARVES D'AMBLYOMMA VARIEGATUM DE LA GUADELOUPE

Par P. GIROUD, M. CAPPONI, A. ESCUDIÉ, P. FAURAN et P. C. MOREL (*)

Nous voulons parler ici de *R. conori* et d'*Amblyomma variegatum*.

En dehors de l'observation que nous allons rapporter, nous avons fait au cours de la période de 1951 à 1964, huit essais d'isolement à partir d'*Amblyomma variegatum* avec des fortunes diverses. Ces lots venaient de pays différents, tout d'abord du Cameroun, région de Yaoundé, nous les devions aux Docteurs GAMET et RAGEAU, d'Afrique Centrale (Bangui, Docteur LE GAC), du Burundi (Docteur JADIN), de Dakar (Docteur MOREL) et enfin de la région d'Addis-Abéba, mais en dehors des essais que Mme REISS-GUTFREUND a réalisés. Il s'agissait soit de larves, soit de nymphes, soit d'adultes, provenant de bovin, de bouc, et même de buffle. Ces lots ont provoqué le plus souvent une sérologie positive vis-à-vis de *R. conori* sur des animaux inoculés et on a réalisé deux fois sur mérion l'isolement d'une souche de fièvre boutonneuse.

Dans un cas du Docteur GAMET, on a provoqué une sérologie positive sur *R. mooseri* et sur la souche néorickettsienne Q.18.

Jusqu'à présent, *Amblyomma variegatum* n'a pas été considéré dans la littérature comme pouvant conserver *R. conori*, cependant il est évident que celui-ci peut intervenir. Cette tique a été en revanche signalée comme transmettant *R. burneti*.

D'autre part, à de nombreuses reprises, nous avons eu des sérums de la Guadeloupe ; en 1959-1960, nous en avons étudiés 35 qui nous avaient été envoyés par les Docteurs COURMES et AUDEBAUD. Ils correspondaient à des sujets qui présentaient des syndromes exanthématiques ou vasculaires et 7 à des lésions oculaires, surtout de type chorio-rétinite. Onze répondent sur *R. prowazeki*, 9 sur *R. mooseri*, 6 sur *R. conori* et 7 sur *R. burneti*. Dix de ces sérums réagissaient sur plusieurs antigènes. Nous pensons que les réactions

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

sérologiques sur *R. prowazeki* et sur *R. conori* peuvent avoir la même origine.

Nous avons en 1961 examiné aussi des sérums de bovins à la suite de mortalités constatées chez des animaux ; dans les frottis d'encéphale, on mettait en évidence des lésions vasculaires des capillaires et des éléments rickettsioïdes, types Coles, dans les monocytes. Dans les frottis de sang, on voyait des amas de points ressemblant à la psittacose ou des éléments péripneumoniques. Sept passages sur œufs furent négatifs, quoique aux 2e et 3e on ait eu des masses rouges, puis quelques petits bâtonnets, mais rien ne put être adapté. On nous faisait remarquer à cette époque-là, que la tique sénégalaise existait depuis de nombreuses années à la Guadeloupe. Ces bovins réagissaient sur nos souches néorickettsiennes et sur la psittacose, mais aussi sur *R. conori*. Du reste, à la même époque, le Docteur Duplessis nous avait adressé par l'intermédiaire de l'Institut Pasteur, le sérum 30 390 correspondant à une chorio-rétinite maculaire qui répondait au 1/320 sur nos deux souches de boutonneuse Y9 et H24.

En octobre 1965, M. Morel, entomologiste vétérinaire, apporte de la Guadeloupe des œufs d'*Amblyomma variegatum* prélevés sur une chèvre aux abords de la maison et du lieu de travail d'un Guadeloupéen, M. R. T..., dont la sérologie avait été positive (Docteur Escudié, 58 247). D'ailleurs, un autre malade du Docteur Escudié (M. N..., 63 422) qui lui aussi avait fait une fièvre boutonneuse et présentait également un syndrome oculaire avait sur lui des traces de piqûres très nombreuses, et il considérait que les agents qui l'avaient piqué étaient semblables à ceux que nous avions inoculés. Du reste les lésions locales multiples qu'il présentait étaient pigmentées et couvraient ses avant-bras.

Ces œufs ont été laissés dans une étuve à 22° et en atmosphère humide pendant deux mois environ ; en janvier 1966, le tube examiné a montré l'éclosion des larves hexapodes qui ont été immédiatement mises à nourrir sur un lapin d'abord, puis sur une souris dont l'abdomen avait été rasé. Une centaine de ces larves sont broyées, le broyat mis en suspension dans 3 ml. d'eau physiologique (souche A.38-63271). Le broyat a montré des éléments punctiformes et rickettsioïdes à la coloration de Stamp, l'immunofluorescence était douteuse.

Le mérion 48045 inoculé avec le broyage n'a pas d'orchite nette, mais présente une congestion des vaginales avec un exsudat filant contenant des rickettsies, souvent intra-nucléaires. Un passage mérion-mérion montre au 7e jour des rickettsies dans l'exsudat filant de la vaginale. L'immunofluorescence indirecte pratiquée sur des frottis de cet exsudat avec un sérum de lapin anti-*R. conori* et un conjugué anti-gamma-globulines de lapin, montre qu'il s'agit bien, comme la morphologie le faisait supposer, d'une souche de bouton-

©Soc.pathol.
exo

neuse. Des œufs embryonnés sont alors inoculés aux 8e et 9e jours. Les frottis des membranes vitellines montrent des rickettsies bien colorées au Stamp ou au Macchiavello. A partir de ces œufs, un mérion (48452) est inoculé et le broyat de sa vaginale est lyophilisé. Les membranes vitellines et l'exsudat vaginal de mérions, tous deux lyophilisés ont des virulences différentes. Avec la vaginale desséchée, il y a des rickettsies sans orchite, ni maladie apparente ; avec la membrane vitelline lyophilisée, il n'y a pas de rickettsies chez le mérion, mais sa sérologie est positive en micro-agglutination.

Le cobaye inoculé avec le broyat de larves n'a ni température, ni orchite, ni sérologie positive ; les souris infectées par la voie nasale (48046 et 48047) ont dans leurs poumons quelques rickettsies comme les souris inoculées par la même voie avec l'exsudat vaginal du premier mérion. Les passages souris-souris par voie nasale n'ont pas augmenté la virulence. Un poumon de souris (48287) injecté au mérion a donné un exsudat vaginal riche en rickettsies, mais ce pouvoir pathogène n'a pas été conservé à un nouveau passage. Le poumon de souris injecté au cobaye a provoqué une réaction positive sur *R. conori*, sans température ni réaction scrotale.

Le lapin qui avait servi à la nourriture des larves a été légèrement positif sur la souche de boutonneuse Y9, tandis que la souris était négative.

Conclusion. — Nous sommes obligés de conclure que *R. conori* peut avoir une transmission héréditaire complète sur la tique *Amblyomma variegatum* « la tique sénégalaise » des Antilles.

Nous avons déjà pour la France modifié l'aperçu épidémiologique de la fièvre boutonneuse ou la transmission de *R. conori* en faisant intervenir *Dermacentor marginatus* et *reticulatus* comme ces deux tiques interviennent en Sibérie.

Aux Antilles, la démonstration du pouvoir pathogène d'*Amblyomma variegatum* est établie.

La souche isolée a un pouvoir pathogène minime. Le mérion est l'animal de choix pour son isolement.

SUMMARY

Isolation of a strain of « Rickettsia conori » from ticks at La Guadeloupe.

A strain of *R. conori* has been isolated from *Amblyomma variegatum*, the « Senegalese tick » in West Indies, captured in the field. This isolation demonstrates the hereditary transmission of *R. conori*. The pathogenicity of the strain is low. It can be propagated in merions.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Reiss-Gutfreund (R.). — Isolement de souches de *R. prowazeki* à partir du sang des animaux domestiques d'Éthiopie et de leurs tiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 5.
2. Giroud (P.), Capponi (M.), Dumas (N.) et Colas-Belcour (J.). — De la fièvre boutonneuse méditerranéenne au groupe boutonneux pourpré. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1963, **56**, 629-638.
3. Joyeux (C.) et Piéri (J.). — Les animaux réservoirs du virus de la fièvre boutonneuse. 1er Congrès Inter. Hyg. Médit. Marseille, 1933 (Paris).
4. Zdrodowski (P. F.) et Golinevich (E.H.). — The rickettsial diseases. Pergamon Press, 1960.
5. Giroud (P.) et Capponi (M.). — La fièvre Q ou maladie de Derrick et Burnet. Éditions Médicales Flammarion, 1966.

Discussion.

M. Baltazard s'étonne qu'on n'ait pas parlé d'*Amblyomma variegatum* en Amérique.

M. Giroud. — La question posée par notre ami Baltazard a une réponse tout indiquée. A l'Ouest des Antilles, on doit trouver ces mêmes tiques, elles ont dû y arriver en même temps du Sénégal.

M. Sénevet fait remarquer qu'*Amblyomma variegatum* a été signalée au Guatémala.

M. Giroud. — Je tiens la souche A 38 à la disposition des expérimentateurs qui voudraient l'étudier. Il s'agit comme nous l'avons dit d'une souche peu pathogène dont le typage ne peut se faire que sérologiquement. Nous sommes loin des souches de fièvre pourprée de Parker que nous étudiions il y a 30 ans. Je vois que notre ami Baltazard est resté sur ce type.

Nous étudions maintenant des souches mineures en extinction. Si nous avons parlé de boutonneuse, c'est pour être fidèle à la mémoire de notre Maître qui avait donné ce nom à une maladie bénigne transmise par une tique.

M. Baltazard. — La communication de Paul Giroud et de ses collaborateurs me paraît offrir le plus grand intérêt au point de vue nosogéographique.

Elle confirmerait, en effet, par l'isolement de *Rickettsia conori* l'existence aux Antilles de la fièvre boutonneuse : question posée dès 1940 à notre Société par E. Montestruc et M. de Palmas (*Bull. Soc. Path. exot.*, 1940, **33**, 302) à l'occasion de l'observation

©Soc.pathol.
exo

clinique à la Martinique d'un cas de fièvre exanthématique à éruption de type « boutonneux ».

Ainsi, la fièvre boutonneuse, limitée à l'origine, semblait-il, au bassin méditerranéen, au chien et à sa tique *Rhipicephalus sanguineus*, étendue ensuite (tant par de nouvelles prospections que par la chute en synonymie de rickettsioses identiques décrites sous d'autres noms) à toute l'Afrique et à une partie de l'Asie jusqu'à la Sibérie, à de nombreux mammifères et en particulier aux rongeurs (qui semblent bien en être l'authentique réservoir vertébré) et enfin à de nombreuses espèces de tiques, aurait pu, au temps de la traite sans doute, tenter, elle aussi, l'aventure du Nouveau Monde.

C'est précisément d'une tique typiquement africaine, *Amblyomma variegatum*, que l'ont isolée Giroud et ses collaborateurs : parasite dont E. Brumpt écrivait qu'il « a été importé à la Guadeloupe où il s'est acclimaté, mais où il est rare ».

De cette « tête de pont » antillaise, il faudrait pourtant admettre que la fièvre boutonneuse n'a pu sortir. Elle est inconnue aux États-Unis, à Haïti, au Mexique où cependant les études sur les rickettsioses et les tiques comme les observations cliniques n'ont pu la laisser ignorée ; elle n'a pas été signalée en Amérique du Sud, particulièrement en Guyane, où elle n'aurait pu passer inaperçue.

Or, si la fièvre boutonneuse semble bien être absente des Amériques, par contre est largement répandue sur tout ce continent la fièvre pourprée, dont l'existence a été reconnue jusqu'au pourtour même de la mer des Antilles et du golfe du Mexique, non seulement chez l'homme, mais chez plusieurs espèces de tiques, dont précisément des *Amblyomma* ; *A. americanum*, *A. cayennense*, *A. maculatum*, *A. striatum* ont été trouvés infectés dans la nature au sud des États-Unis, au Mexique et en Colombie.

Certes, les deux fièvres exanthématiques, boutonneuse et pourprée, diffèrent profondément dans leur symptomatologie chez l'homme comme chez l'animal. Chez l'homme l'éruption ecchymotique de la fièvre « pourprée » ne saurait être confondue avec celle, nodulaire, de la fièvre « boutonneuse » ; l'évolution de la première avec tuphos profond et mortalité élevée (même dans les formes moins graves de certaines régions des États-Unis) ne ressemble en rien à celle de la fièvre boutonneuse. Rickettsiose « mineure », la fièvre boutonneuse est à la fièvre pourprée, au point de vue gravité, ce qu'est le typhus murin au typhus épidémique. Chez l'animal, la différence est tout aussi nette : alors qu'il faut inoculer une quantité massive de virus de fièvre boutonneuse au cobaye par voie péritonéale pour obtenir une courte maladie fébrile due à la péritonite rickettsienne traduite par la périorchite, avec la fièvre pourprée au contraire, l'inoculation, même sous-cutanée, de quantités très faibles de virus suffit à déclen-

©Soc.pathol.
exo

cher une infection à courbe thermique majestueuse et éruption massive avec taches pourprées et escarres scrotales, se terminant le plus souvent par la mort.

Mais fièvre boutonneuse et fièvre pourprée appartiennent à un même groupe antigénique : l'une donne contre l'autre une immunité absolue, immunité croisée aussi totale que celle qui existe entre typhus murin et typhus épidémique. Qui plus est, une parenté antigénique certaine existe entre cette famille pourprée-boutonneuse et la famille des typhus (murin et épidémique), comme nous l'avons montré avec Georges Blanc au Maroc après que j'en aie fait l'involontaire démonstration en contractant au laboratoire la fièvre pourprée deux ans après y avoir contracté le typhus murin : cette fièvre pourprée fut une maladie fébrile bénigne sans éruption, prouvée seulement par l'inoculation, mortelle, au cobaye et au singe.

Une telle parenté antigénique, indice d'une « origine commune ancienne », si elle doit, certes, séduire les disciples de Charles Nicolle que nous sommes, doit aussi nous contraindre à revenir toujours à sa méthode expérimentale. Les agglutinations d'antigènes rickettsiens de Paul Giroud, autant que j'en puisse juger tant de ses écrits que de ma propre expérience, n'ont de valeur que comparée : tel antigène étant seulement agglutiné à un taux plus élevé que les autres. Il semble que cette réaction, comme toutes les réactions d'agglutination, ne puisse fournir qu'une simple présomption ; utilisées en « enquête sérologique » les réactions d'agglutination quelles qu'elles soient, paraissent tendre un véritable « piège » à l'esprit, tant est confuse la lecture des résultats et tentante l'interprétation des taux faiblement positifs.

Ne doit-on pas convenir que lorsqu'il s'agit d'un fait inattendu, d'une localisation géographique nouvelle, de l'isolement d'un virus de broyats d'ectoparasites, de sang ou d'organes d'animaux, jusqu'alors considérés comme étrangers au cycle naturel de ce virus, demeure indispensable une identification complète, classique, sur toute la gamme des animaux qui, seule, peut entraîner la certitude.

Oserais-je demander à notre ami Paul Giroud que, dans cet infatigable travail de défrichement d'un domaine dont il est le maître incontesté, il nous apporte en chacune des nombreuses occasions où il nous surprend par quelque trouvaille inattendue, cette identification expérimentale indiscutable de la rickettsie en cause.

Aujourd'hui, j'eusse aimé qu'en place de réactions fugaces du mérion, de l'œuf ou du poumon de souris, non transmissibles par passage et dont la spécificité n'est affirmée que par micro-agglutination de l'antigène boutonneux, il nous apportât un virus dûment isolé, donnant par passage intra-péritonéal au cobaye la classique périorchite et par voie dermique la lésion spécifique avec « tache noire »,

©Soc.pathol.
exo

qui m'eussent aussitôt convaincu et évité de vous imposer cette longue discussion.

M. Morel nous a transmis quelques renseignements :

La distribution naturelle d'*Amblyomma variegatum* intéresse les savanes boisées soudaniennes et guinéo-oubanguiennes en Afrique occidentale et centrale, les savanes boisées équatoriales d'altitude, les savanes boisées côtières et les savanes rhodésiennes en Afrique orientale, enfin les savanes boisées du Congo et de l'Angola en Afrique centrale au sud de l'Équateur.

A partir de cette aire l'espèce a été importée à Madagascar, à la Réunion et à Maurice d'une part, à la Guadeloupe et à Antigua (Petites-Antilles) d'autre part ; elle s'y trouve complètement établie ; elle a été récemment introduite à la Martinique, où elle est localisée. Dans tous ces cas la tique est arrivée à l'occasion d'importation de bétail ; en ce qui concerne les Antilles, on a retrouvé des traces de ce trafic commercial pendant le milieu et la fin du XIXe siècle, avec comme point de départ la côte occidentale d'Afrique ; ce fait a valu à *A. variegatum* son nom de tique sénégalaise.

Il ne semble pas que la tique ait pris pied sur le continent américain. Il existe cependant une référence de Neumann (*Mém. Soc. Zool. France*, 1899, **12**, 271) citant une récolte du Guatemala (une femelle gorgée, musée de Hamburg) ; il peut s'agir d'une importation limitée, accidentelle ; ou plus vraisemblablement d'une erreur sur la provenance par confusion d'étiquettes, comme il s'en est produit à plusieurs reprises dans des musées européens, sur du matériel scientifique recueilli au cours de longs voyages de naturalistes à travers plusieurs continents. De toute façon depuis cette date *A. variegatum* n'a jamais été signalé au Guatemala ni dans aucun pays voisin.

OBSERVATIONS SUR L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE ET LÉPROMINIQUE DES ENFANTS CLINIQUEMENT SAINS VIVANT AU CONTACT DE LÉPREUX EN GUADELOUPE

Par A. ESCUDIÉ et E. COURMES (*)

Un programme cohérent de contrôle et de prophylaxie de la lèpre a été établi en Guadeloupe depuis le mois de mai 1965. Ce programme intéresse les enfants et adolescents appartenant à l'entourage immédiat des lépreux recensés ou de ceux nouvellement connus au cours

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

des tournées de prospection systématique, effectuées périodiquement sur toute l'étendue du territoire du département. La vaccination préventive par le B. C. G. fait l'objet d'une mesure retenue dans le cadre de notre action prophylactique antilépreuse. Dans notre pratique de cette vaccination, nous contrôlons au préalable, par voie intradermique, la réceptivité des sujets à la tuberculine ainsi que leur mode de réaction à la lépromine. Parmi les jeunes sujets « contacts » de notre secteur (la Grande-Terre, Marie-Galante et la Désirade), 465 individus, âgés de 0 à 20 ans, ont subi ces tests et ont été contrôlés. Ils ont été retenus pour servir de base à l'établissement de nos statistiques et à leurs résultats. Chaque intéressé a reçu systématiquement et en même temps une injection intradermique de tuberculine standard (10 unités) et une intradermo de lépromine brute classique (1/10 de ml.) au niveau de la face antérieure des deux avant-bras. La réaction de « Fernandez » contemporaine de la résultante tuberculinique a fait seule l'objet de contrôles réguliers, rigoureusement valables ; le devenir du Mitsuda, ultérieur, ayant pu être influencé secondairement par l'intervention de la vaccination antituberculeuse. Il nous a paru utile de rechercher dans quelle mesure la réaction de Fernandez pouvait se positiver chez des sujets tuberculino-négatifs, en admettant que lors d'une telle éventualité, la réaction lépromínique précoce pouvait nous fournir une appréciation valable du rôle exclusif joué par le bacille lépreux dans la genèse de l'allergie du sujet. Dans ce but nous avons groupé nos résultats dans deux tableaux statistiques et un graphique en accordant une importance de principe à l'âge des intéressés.

En définitive la faible minorité guadeloupéenne, vivant dans l'ambiance intime de foyers hanséniens, depuis son extrême jeunesse jusqu'à son adolescence, réagit selon certaines incidences à l'égard des endémies tuberculeuses et lépreuses autochtones.

Son comportement se résume comme suit :

1° Pour une collectivité de 465 sujets de 0 à 20 ans, 217 sont tuberculino-sensibles soit dans une proportion générale de 46 0/0.

Parmi ceux-ci	17 0/0	sont âgés de	0 à 4 ans
	44 0/0	»	5 à 9 ans
	72 0/0	»	10 à 14 ans
	86 0/0	»	15 à 20 ans.

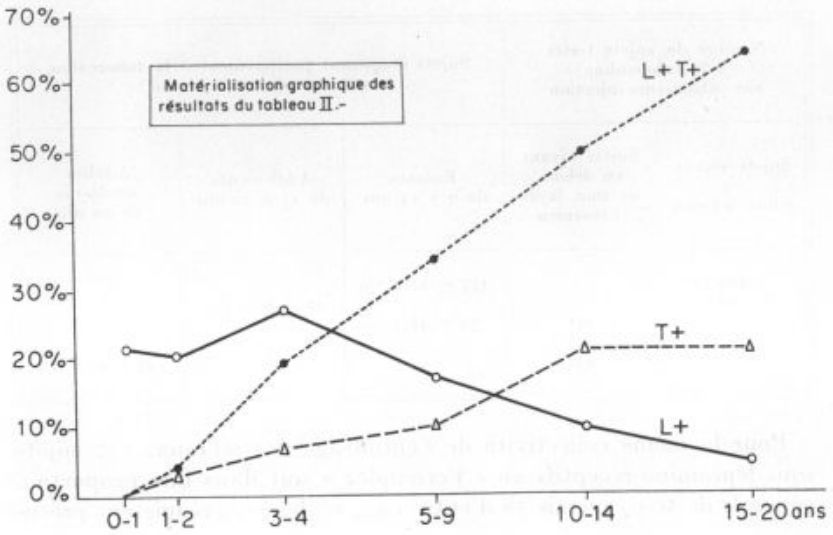
Ces taux de contamination sont significatifs de l'importance acquise par l'endémie tuberculeuse dans le département. Ils concordent en ordre de grandeur, en les accentuant légèrement pour les enfants, plus sensiblement pour les adolescents, avec les variantes des index tuberculiniques similaires relevés en dehors de l'entourage des lépreux, en l'absence de toute vaccination B. C. G.

©Soc.pathol.
exo

Tableau I

Groupe d'âge	Nombre de sujets soumis aux intradermo-réactions à la tuberculine (T) et à la lépromine (L) en fonction de leur réactivité à ces antigènes					Total des polytestés
	L +	T +	L + et T +	L − et T −	T − (*)	
0-11 mois	3	0	0	11	12	14
11-23 mois	11	2	2	37	7	52
2- 4 ans	23	6	16	40	8	85
5- 9 ans	26	15	51	58	6	150
10-14 ans	13	25	6c	20	1	118
15-20 ans	2	10	30	4	0	46
0-20 ans	78	58	159	170	34	465

(*) T − : Sujets uniquement testés à la tuberculine.



©Soc.pathol.
exo

TABLEAU II

Groupe d'âge	Résultats du tableau I, exprimés en pourcentages du nombre de sujets examinés par groupe d'âge.			
	L +	T +	L + et T +	L − et T −
0-11 mois	21,4	0	0	78,6
11-23 mois	21,2	3,8	3,8	71,2
2- 4 ans	27,1	7,1	18,8	47,0
5- 9 ans	17,3	10,0	34,0	38,7
10-14 ans	11,0	21,2	50,8	17,0
15-20 ans	4,4	21,7	65,2	8,7
0-20 ans	16,8	12,5	34,2	36,6

Nos chiffres statistiques de ces 28 derniers mois nous renseignent utilement à ce sujet :

Nombre de sujets testés à la tuberculine par intradermo-injection		Sujets réagissant positivement à la tuberculine par intradermo-injection		
Sujets vivant en milieu lépreux	Sujets vivant en dehors de tout foyer hansénien	Enfants de 0 à 14 ans	Adolescents de 15 à 20 ans	Adultes au-dessus de 20 ans
419		177 = 42,2 o/o	40 = 86,7 o/o	
46		79 = 32,7 o/o	77 = 52,3 o/o	
	241			
	147			
	234			135 = 57,6 o/o

Pour la même collectivité de l'entourage des lépreux, 237 sujets sont lépromino-réceptifs au « Fernandez » soit dans une proportion générale de 50 o/o, mais 78 d'entre eux, seulement, réagissent préco-

©Soc.pathol.
exo

cement à la lépromine alors qu'ils se révèlent indemnes de tout contact avec la tuberculose ; soit une fréquence générale, beaucoup plus faible, égale à 16,8 o/o.

Parmi ceux-ci de 21 à 27	o/o sont âgés de	0 à	4 ans
17	o/o »	5 à	9 ans
11	o/o »	10 à	14 ans
4,4	o/o »	15 à	20 ans.

Il est intéressant de constater que durant les quatres premières années de leur vie les tout jeunes enfants vivant en milieu lépreux sont contaminés plus communément par cette infection que par sa voisine la tuberculose. D'où la nécessité impérative, pour les intéressés, de recevoir la vaccination B. C. G. le plus tôt possible, au cours de la première année de leur existence.

Discussion des résultats

La plupart des léprologues estiment qu'une parenté antigénique existe entre le bacille lépreux et le bacille tuberculeux.

La protection des enfants tuberculino-négatifs, vivant au contact des lépreux, par la vaccination au B. C. G. est basée sur ce principe : on espère que les moyens de défense immunitaire de l'organisme vacciné au B. C. G. s'exerceront simultanément contre ces deux mycobactéries qui viendraient *ultérieurement* à pénétrer dans l'organisme de ces sujets.

Ces deux bacilles sont cependant différents, en particulier au point de vue antigénique. Les préparations antigéniques élaborées à partir de cultures *in vitro* (tuberculine) ou de broyats de lépromes (lépromine), inoculées aux sujets immunologiquement compétents, entraînent des réactions d'hypersensibilité retardée qui peuvent être concomitantes ou dissociées. Un sujet inoculé en même temps par voie intradermique avec les deux préparations antigéniques, peut présenter une réactivité à la lépromine et aucune à la tuberculine ; mais un autre individu présentera l'inverse et un troisième sera à la fois tuberculino- et lépromino-positif.

S'il y a donc parenté antigénique entre les deux microbes, leurs mosaïques antigéniques sont loin d'être superposables.

La valeur de la tuberculino-réaction en tant que témoin de la contamination d'un organisme par le bacille tuberculeux n'est plus à discuter, mais la spécificité de sa signification peut être mise en doute s'il existe une possibilité d'intervention du bacille de Hansen.

Il n'en serait pas de même pour la lépromine, laquelle permet de

©Soc.pathol.
exo

mettre en évidence deux types de réaction : la réaction de Fernandez qui jouit d'une réputation douteuse pour de nombreux léprologues et la réaction de Mitsuda dont la spécificité est loin de satisfaire les immunologistes. Les discussions sur la signification de ces deux modes réactionnels de l'organisme vis-à-vis du contage lépreux ne sont pas près d'être closes. Même désaccord en ce qui concerne la nature exacte du produit inoculé ; la lépromine est un antigène complexe empirique, à spécificité relative. Seul un antigène spécifique standardisé, préparé à partir de cultures pures de bacilles lépreux permettra une appréciation immunologiquement satisfaisante des réactions de l'organisme humain à son égard. Dans son attente, l'interprétation histologique de ces réactions permet de dégager certaines caractéristiques fondamentales propres à chacune d'entre elles : *a)* la réaction de Fernandez, réaction précoce de la 24e et 48e heure, passagère comme la réaction tuberculinique, appartient au type allergique ;

b) la réaction de Mitsuda, réaction tardive et durable atteignant son maximum évolutif entre le 25e et 30e jour, après 15 jours d'évolution invisible, se traduit par un nodule induré, bien circonscrit qui peut aboutir à la nécrose. C'est une réaction tissulaire, comparable à la réaction de « Kweim », utilisée dans le diagnostic de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann, caractérisée par le papulome sarcoïdosique. Cette réaction partage avec celle de Mitsuda le fâcheux privilège de faire appel à ce que Thiers nomme un « histio-antigène » formé par un broyat tissulaire mis en suspension dans du sérum physiologique. On espère que le tissu sarcoïdosique, comme le tissu lépromateux « acquiert par le fait qu'il est pathologique et malgré son origine humaine, un caractère suffisamment hétérogène pour devenir antigénique ». Le complexe antigénique de Kwein peut également fournir une réaction précoce et passagère (Williams et Nickerson) similaire à la réaction de Fernandez, ce qui confirme l'analogie entre la réaction de Kweim et le Mitsuda.

Coudert, Basset et leurs collaborateurs estiment que « les réactions d'allergie pure, du type : réaction de Fernandez, apparaissent comme trop peu sensibles, ou sont gênées par les réactions de groupe avec la tuberculose ». En fait cette appréciation ne nous paraît satisfaisante que dans sa première position. Par contre pour qu'une réaction de groupe puisse être possible avec la tuberculose, encore faudrait-il que le sujet chez qui on la constate présente conjointement une réaction tuberculinique positive. C'est pourquoi la réaction de Fernandez positive ne peut avoir, à notre avis, de valeur comme témoin immunologique d'un organisme contaminé par le bacille lépreux, que dans le cas où cet organisme ne présente aucune réaction d'hypersensibilité engendrée par le bacille tuberculeux.

Dans ce cas seulement cette réaction de faible sensibilité doit

©Soc.pathol.
exo

pouvoir permettre une appréciation, certainement inférieure à la réalité, du nombre de sujets ayant été véritablement infectés par le bacille lépreux.

Mais dans le cadre de notre étude cette insuffisance de sensibilité, n'a peut-être qu'une importance secondaire, dans la mesure où des différences significatives sont enregistrées parmi les sujets soumis à notre examen.

Languillon et ses collaborateurs, utilisant en fait une lépromine purifiée, débarrassée au maximum du complexe tissulaire qui englobe les bacilles (antigène type Dharmendra), accordent à la réaction de Fernandez une réelle valeur quand elle se révèle positive. Une enquête menée en milieu d'endémie lépreuse d'Afrique Occidentale a permis de constater une fidèle concordance entre la réaction de Fernandez et la réaction de Mitsuda (à un millième près) avec une moindre sensibilité de la première comparativement à celle dont est douée la seconde. Ce défaut de sensibilité reconnu depuis longtemps n'entame en aucune façon sa spécificité. Il rend d'autant plus précieux le renseignement recueilli lorsqu'il peut être donné.

Les acquisitions précédentes nous incitent à ne pas négliger les renseignements fournis par la réaction de Fernandez, plus particulièrement chez le tout jeune enfant, malgré la faiblesse de sa sensibilité laquelle constitue, à nos yeux, son défaut majeur. Aussi nous proposons-nous de poursuivre notre étude actuelle selon le même protocole mais en utilisant une lépromine purifiée que doit nous faire parvenir l'Institut Marchoux de Bamako.

Conclusions

Si les premiers résultats de nos investigations se révèlent critiquables en valeur absolue, il n'en demeure pas moins que des différences relatives enregistrées parmi les enfants et adolescents de l'entourage des lépreux, sériés d'après leur âge respectif, font apparaître parmi les groupes ainsi constitués, des variations significatives dans la fréquence des contaminations lépreuses dont l'importance se confirme notoirement chez les enfants, dès le début de leur existence, de 0 à 4 ans. Une confirmation en est fournie par la lèpre, maladie du nourrisson, qui bien qu'exceptionnelle, a pu s'observer dans le département, au moins dans 3 cas authentiques, à notre connaissance.

D'autre part, quand on connaît la longueur classique de l'incubation de la lèpre (celle-ci pouvant durer plusieurs années avant de s'extérioriser chez l'individu), il devient logique d'admettre que l'infecté puisse tomber malade au cours de sa seconde enfance ou de son adolescence, plus particulièrement au moment de sa puberté,

©Soc.pathol.
exo

parfois longtemps après avoir quitté le foyer contagieux de son milieu familial qui n'en constitue pas moins la véritable origine de son imprégnation lépreuse, durant les toutes premières années de sa vie.

Si la vaccination par le B. C. G. a fait ses preuves contre la tuberculose, elle semble devoir constituer également une mesure prophylactique pleine d'intérêt pour enrayer la lèpre dans le Département. Encore faut-il que l'administration de cette vaccination soit réalisée très précocement, dès la naissance de l'enfant, afin d'obtenir une prévention qui puisse se révéler réellement efficace à l'égard de la lèpre.

Une telle observation nous paraît suffisamment douée d'importance majeure pour que la campagne de vaccination par le B. C. G., rendue obligatoire législativement, soit pratiquée non seulement parmi les écoliers du territoire mais aussi systématiquement et en priorité chez les nouveau-nés natifs de Guadeloupe.

Summary

Observations on tuberculinic and leprolimic allergie in La Guadeloupe.

In anti-lepra prophylactic campaigns, vaccination with BCG has been applied. In La Guadeloupe such as a vaccination should be carried out not only in school children, but also routinely in newborn infants: leprous contamination may be observed between 0 and 4 years.

Travail de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe.

Bibliographie

Basset (A.) et Camain (R.). — La lèpre. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. *Maladies Infectieuses*, 1963, 8038 F 10, 1-4.

Coudert (J.), Basset (A.), Rousset (J.), Pradinaud (R.) et Lu-Huynh-Thanh. — A propos de la valeur immunologique de la réaction de Mitsuda. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 3, 337-345.

Languillon (J.) et Périer (H.). — La lépromino-réaction des sujets contacts en Afrique Occidentale. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 3, 337-345.

Périer (H.). — La lépromino-réaction de la population de cinq villages en région de Savane et de Forêt ou Congo-Brazzaville. Comptes rendus trimestriels de l'Institut Marchoux, avril-juin 1965, **6**, 2.

Thiers (H.). — Manuel d'Allergologie, Masson édit., 1964, 176, 309-313.

©Soc.pathol.
exo

RÉACTIONS CUTANÉES ALLERGIQUES, VIS-A-VIS DE *RICKETTSIA BURNETI* CHEZ DE JEUNES ADULTES. ÉVOLUTION SUIVANT LE TEMPS

Par J. G. BERNARD, M. CAPPONI et C. DISCAMP (*)

Les réactions allergiques permettent d'envisager l'état de prémunition des sujets.

Giroud a vu depuis longtemps que les réactions allergiques vis-à-vis des rickettsioses ne peuvent servir de tests de maladies en évolution. Il s'agit de réactions apparaissant tardivement, sauf chez des sujets qui ont reçu un antigène tué ; dans ces cas-là, on a toujours des réactions précoces.

Sudres en 1956 (8) a rapporté des réactions allergiques chez de jeunes enfants à Paris. P. Giroud avait pu depuis longtemps constater la rareté chez eux de réactions positives.

Par contre en 1952, cet auteur avait pu se rendre compte que tous les postiers de Moulins ayant fait des fièvres Q sérologiquement diagnostiquées et dont la sérologie n'était plus positive en micro-agglutination qu'une fois sur 2, répondaient tous sur *R. burneti*, lorsqu'on leur injectait l'antigène dans la peau.

D'autre part, des intradermo-réactions ont été faites sur des sujets exposés, de par leur profession, à la fièvre Q. En France, il n'a pas été possible de prospecter facilement jusqu'à présent ces milieux. Cependant chez un boucher de la Villette, la réaction a été très fortement positive. Elle l'était également, comme cela a été déjà signalé, chez le malade dont l'observation (7) a été rapportée.

En Algérie, P. Delatte, avec un antigène fait à Paris chez les bouchers et les éleveurs des régions de Constantine et de Bône, a trouvé 22 cas positifs sur 130 sujets.

En Afrique Équatoriale sur des Africains comportant des marchands de bestiaux, des pasteurs, des bouchers, Giroud avec Le Gac, Brizard et Laurent, a eu 91 réactions positives sur 131 sujets. Chez des sujets vivant sur une colline où avait sévi une épidémie de « fièvre Q », 9 sur 16 réagissaient positivement (Giroud et Jadin). Dans d'autres régions où les bovins sont absents, les réactions positives ont été beaucoup plus rares.

Aujourd'hui, ce sont les réactions cutanées de jeunes adultes vivant dans la région parisienne qui sont étudiées.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

L'antigène est fabriqué de la façon suivante : c'est celui qui est utilisé pour la micro-agglutination, et qui est fait à partir de la culture vitelline de la souche de *R. burneti*, souche C9. Les suspensions de la micro-agglutination sont centrifugées, reprises en eau physiologique phéniquée à 1 0/00, de façon à éliminer toute possibilité de réaction provoquée par une solution de formol à 2 0/00. Cet antigène est dilué 10 fois par rapport à l'antigène de micro-agglutination.

Il est bien entendu qu'on ne doit tenir compte que des réactions importantes ; ce sont seulement celles-là qui permettent d'affirmer ou de confirmer l'état de prémunition de ces sujets. Dans cette étude, on a noté toutes les réactions observées par rapport à un témoin négatif, ce qui permet d'arriver à des conclusions un peu différentes de ce que la véritable épidémiologie pourrait nous donner, car lorsque de tels sujets sont mis en contact avec de l'antigène *R. burneti*, de très nombreux peuvent se contaminer.

On a pu constater en Afrique du Nord, notamment, lorsque de jeunes sujets étaient en contact avec des animaux ou des produits infectés venant de ces animaux que beaucoup s'infectaient.

Le groupe de 274 sujets est relativement homogène en ce qu'il concerne de jeunes adultes, de sexe masculin, d'âge compris entre 20 et 25 ans, n'ayant jamais quitté la France métropolitaine.

Cependant, ils ne constituent pas un échantillonnage de la population française. Alors que nous ne disposons pas de renseignements suffisants pour 15 0/0, nous relevons :

6 0/0 d'agriculteurs,
11,5 0/0 d'ouvriers du bâtiment,
13,5 0/0 d'ouvriers de l'industrie,
23,5 0/0 d'employés de commerce ou de manœuvres,
30,5 0/0 de cadres.

L'habitat habituel confirme cette répartition :

8 0/0 sont insuffisamment renseignés,
21 0/0 habitent la campagne,
29 0/0 une ville de moins de 100.000 habitants,
42 0/0 une ville de plus de 100.000 habitants

(la plupart Paris et sa banlieue, du fait de la régionalisation du service militaire).

Tous sont en observation pour aptitude au service. Il s'agit surtout d'affections rénales (albuminurie), cardio-vasculaires (lésions valvulaires, hypertensives, neurotonie, etc.) ou digestives (troubles fonctionnels le plus souvent).

L'intradermo-réaction a été réalisée avec un antigène préparé

©Soc.pathol.
exo

à partir d'une souche de *Rickettsia burneti*. Les mêmes sujets ont été testés par ailleurs avec la toxoplasmine.

L'évolution de l'intradermo-réaction portant sur l'érythème et la papule nous montre que :

— *L'érythème*

1° n'est pas retenu pour 96 (35 0/0)
apparaît à la 4e heure pour 141 (51,5 0/0)
apparaît à la 24e heure pour 36 (13,25 0/0)
apparaît à la 48e heure pour 1 (0,25 0/0)

2° a un diamètre
inférieur à 5 mm. pour 126 (46 0/0)
compris entre 5 et 9 mm. pour 88 (32 0/0)
compris entre 10 et 15 mm. pour 40 (14,5 0/0)
supérieur à 15 mm. pour 20 (7,5 0/0)

3° a une durée
inférieure à 24 heures pour 153 (56 0/0)
comprise entre 24 et 48 heures pour 40 (14,7 0/0)
comprise entre 48 et 72 heures pour 38 (14 0/0)
comprise entre 72 et 96 heures pour 43 (15,3 0/0)

— *La papule*

1° n'est pas retenue pour 95 (35 0/0)
apparaît à la 4e heure pour 119 (43,5 0/0)
apparaît à la 24e heure pour 51 (18,5 0/0)
apparaît à la 48e heure pour 9 (3 0/0)

2° a un diamètre
inférieur à 5 mm. pour 135 (50 0/0)
compris entre 5 et 9 pour 101 (37 0/0)
compris entre 10 et 15 pour 36 (13,3 0/0)
supérieur à 15 mm. pour 2 (0,7 0/0)

3° a une durée
inférieure à 24 heures pour 171 (62,5 0/0)
comprise entre 24 et 48 heures pour 36 (13 0/0)
comprise entre 48 et 72 heures pour 33 (12 0/0)
comprise entre 72 et 96 heures pour 34 (12,5 0/0)

Compte tenu de ces faits nous avons admis comme positive une réaction présentant au moins les caractéristiques suivantes :

— *érythème débutant vers la 24e heure*, durant au moins jusqu'à la 72e heure et d'un diamètre supérieur à 10 mm., associé : *à une papule débutant à la 24e heure*, durant plus de 72 heures et ayant un diamètre supérieur à 10 mm.

Nous pensons utile d'éliminer de ce cadre les réactions précoces, qui sont habituellement de courte durée. En ceci nous admettons

©Soc.pathol.
exo

qu'elles correspondent à des réactions non spécifiques de libération de principes vaso-actifs par choc protidique local.

Nous admettons comme réactions douteuses celles qui ne présentent pas le tableau ci-dessus au complet. Cependant la valeur de la papule nous paraît supérieure à celle de l'érythème dans l'appréciation d'une réaction positive.

Nos résultats globaux sont :

négatifs pour 130 sujets	(47,4 0/0)
douteux pour 106	(39 0/0)
positifs pour 37	(13,4 0/0)
très positifs pour 1	(0,2 0/0)

N. B. — Absence de réactions focales ou systémiques dans tous ces cas.

Nous avons, 5 jours après l'intradermo-réaction, prélevé dans ce groupe 81 sérums qui ont été étudiés sérologiquement par la technique de micro-agglutination à *R. burneti*. Les résultats (+) concernent les taux supérieurs à 1/20, les résultats (±), les agglutinations limites à 1/20 et non observées aux dilutions supérieures. La correspondance entre l'intradermo-réaction et la sérologie est exprimée ci-dessous. Il aurait été intéressant d'avoir les résultats avant et après l'intradermo-réaction, mais cela n'a pas été possible.

Sérologie

		−	±	+
I. D. R.	− = 16	14	1	1
I. D. R.	± = 35	29	4	2
I. D. R.	+ = 29	25	2	2
I. D. R.	++ = 1	1	—	—
Total	= 81	69	7	5

Les 10 sujets ayant une sérologie ± ou + et une intradermo-réaction ± ou + se répartissent également en fonction des métiers et des raisons d'hospitalisation. Par contre nous relevons que 9 habitent la ville, contre 1 la campagne et qu'aucun n'avait d'animaux dans son entourage immédiat ou médiat.

Nous pouvons donc conclure que :

— selon les critères énumérés ci-dessus, 13,5 0/0 des sujets âgés de 20 à 25 ans étudiés présentent une intradermo-réaction positive à l'antigène de *R. burneti* ;

— sur un lot de 81 sérums examinés quelques jours après les tests

©Soc.pathol.
exo

allergiques, 5 présentent des réactions positives et 7 des réactions douteuses à cet antigène. Cette réaction est beaucoup moins positive que la précédente.

Nous pensons que les deux réactions sont spécifiques, mais qu'elles n'ont pas la même signification. L'intradermo-réaction est le souvenir d'une infection ancienne, ayant laissé place chez certains sujets à une sensibilisation cutanée. L'autre met en évidence des anticorps circulants, témoins d'une infection relativement récente et peut-être encore active.

Hôpitaux militaires Villemin
et du Val-de-Grâce.
Institut Pasteur.

Bibliographie

1. Giroud (P.) et Le Gac (P.). — Test d'hypersensibilité à l'antigène de la fièvre Q chez des sujets de l'Oubangui-Chari (Afrique Équatoriale Française) ayant présenté une affection exanthématique s'accompagnant d'adénopathies et de signes de stase pulmonaire. *C. R. Acad. Sc.*, 1950, **230**, 1803-1805.
2. Giroud (P.) et Jadin (J.). — Comparaison entre différents tests pour le diagnostic de la fièvre Q, réactions allergiques, fixation du complément et agglutination des rickettsies. *C. R. Acad. Sc.*, 1950, **230**, 2347-2348.
3. Giroud (P.). — Les rickettsioses en Afrique Équatoriale. *Bull. O.M.S.*, 1951, **4**, 535-546.
4. Giroud (P.), Le Gac (P.), Brizard (H.) et Laurent (C.). — Réactions allergiques à l'antigène *Rickettsia burneti* chez le personnel africain assurant le ravitaillement et l'alimentation en viande de l'Oubangui-Chari (A. E. F.). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1951, **44**, 165-169.
5. Giroud (P.), Le Gac (P.) et Le Hénaff (A.). — La diffusion de la fièvre Q en Oubangui-Chari est liée aux mouvements des troupeaux. *C. R. Acad. Sc.*, 1952, **234**, 1236-1238.
6. Giroud (P.), Le Gac (P.), Jadin (J.) et Gaillard (J. A.). — Les tests cutanés dans l'étude des cinq rickettsioses majeures : typhus épidémique, typhus murin, fièvres du groupe boutonneux pourpré, fièvre Q, fièvres du groupe oriental. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, **45**, 632-645.
7. Giroud (P.) et Goulon (M.). — Maladie de Derrick et Burnet ou fièvre Q. Étude clinique et épidémiologique. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1953, 29e année, nº 14.
8. Sudre (J.). — Contribution à l'étude de la maladie de Derrick et Burnet (Q fever) chez l'enfant. A propos de 2 observations. *Thèse Paris*, 1956.
9. Lackman (D. B.), Bell (J. F.), Larson (C. L.), Casey (M. L.) et Benson (W. W.). — An intradermal sensitivity test for Q fever in man. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1959, **36**, 557-569.
10. Giroud (P.) et Capponi (M.). — La fièvre Q ou maladie de Derrick et Burnet. Monographie Institut Pasteur (Éditions Médicales Flammarion, Paris, 1966).

©Soc.pathol.
exo

A PROPOS D'UN CAS D'HISTOPLASMOSE OSSEUSE GÉNÉRALISÉE

Par H. BROTTES et P. ETOUNDI ESSOMBA MANY (*)

L'Histoplasmose africaine dite à grandes formes, due à *Histoplasma duboisii* est maintenant une affection bien connue en Afrique tropicale et il n'est guère de pays où elle n'ait été signalée. Le premier cas authentifié au Cameroun date de 1962 : il s'agissait d'une ostéite costale simulant un abcès froid tuberculeux et étiqueté comme tel pendant plusieurs semaines.

La localisation osseuse ou ostéo-articulaire, comme l'écrit Peloux (7), est pratiquement l'apanage de l'histoplasmose africaine à *H. duboisii*. L'observation que nous rapportons ici n'a donc que l'intérêt de confirmer l'existence de cette mycose au Cameroun. En outre, la généralisation et la symétrie des atteintes osseuses est assez remarquable et le jeune âge de l'enfant ont permis de localiser de façon assez précise le lieu de la contamination et d'entreprendre une enquête épidémiologique.

Observation

L'enfant Tou... Isabelle, 19 mois, non sevrée, est hospitalisée le 18 août 1965 pour abcès osseux multiples dans le service du Docteur Atangana. L'interrogatoire des parents s'avère difficile ; l'histoire de la maladie peut se résumer ainsi : apparition d'un premier abcès quelques semaines auparavant au niveau de la région temporomaxillaire gauche qui fistulise et n'est l'objet que de soins locaux banaux, rapidement apparaissent des tuméfactions au niveau des os malaires, puis des tibias. Les abcès des régions malaires fistulisent spontanément, les tuméfactions des régions tibiales devenues fluctuantes sont incisées dans un dispensaire rural. Aucune tendance à la cicatrisation ne se manifeste pendant que l'état général de l'enfant s'altère.

A l'entrée, c'est une fillette amaigrie, révoltée par ses souffrances, littéralement cramponnée au sein maternel, l'examen est des plus difficiles et il faudra aller jusqu'à l'anesthésie générale pour pratiquer certaines radiographies.

Cette intensité des douleurs s'explique aisément à l'examen : fistules au niveau de l'articulation temporomaxillaire gauche, au niveau des deux os malaires, au niveau de la face antérieure des deux tibias, au niveau des deux cous-de-pied, au niveau de l'avant-bras droit. Des tuméfactions fluctuantes complètent le tableau de symétrie des atteintes osseuses au niveau de l'avant-bras gauche et au niveau des deux massifs carpiens.

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo



Fig. 1. — Histoplasmose :
lésions des tibias et des calcanéums.

©Soc.pathol.
exo

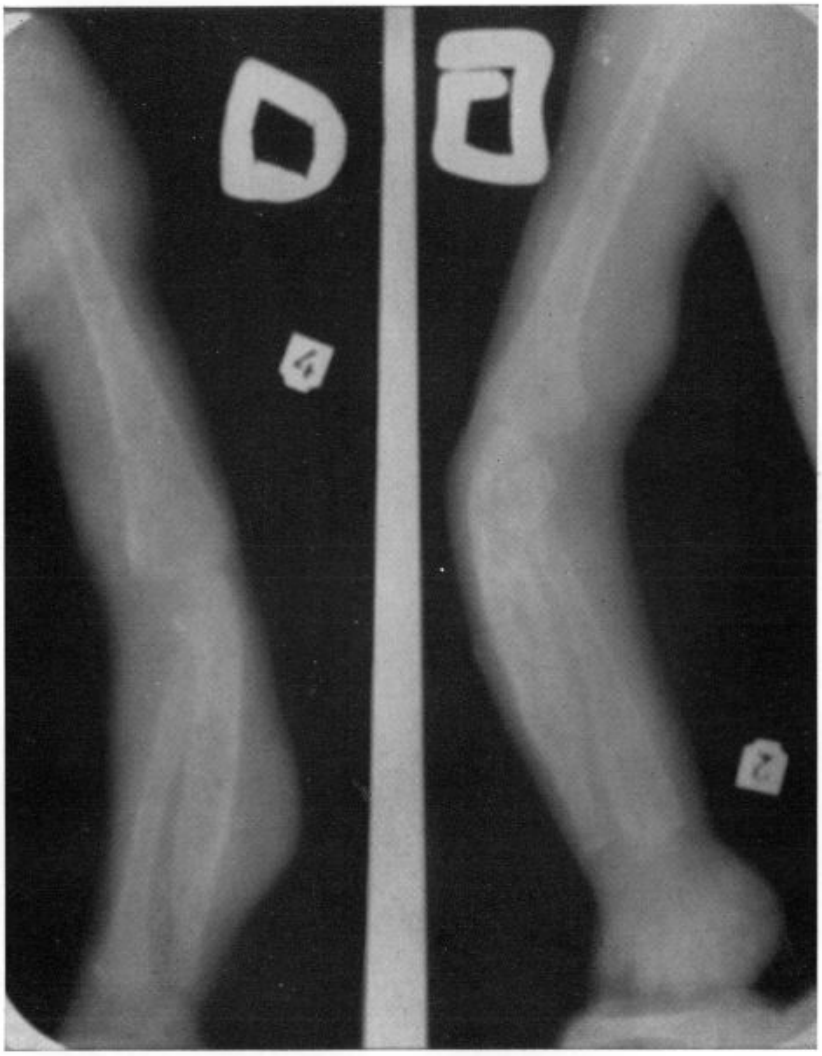


Fig. 2. — Histoplasmose :
lésions osseuses des membres supérieurs.

©Soc.pathol.
exo

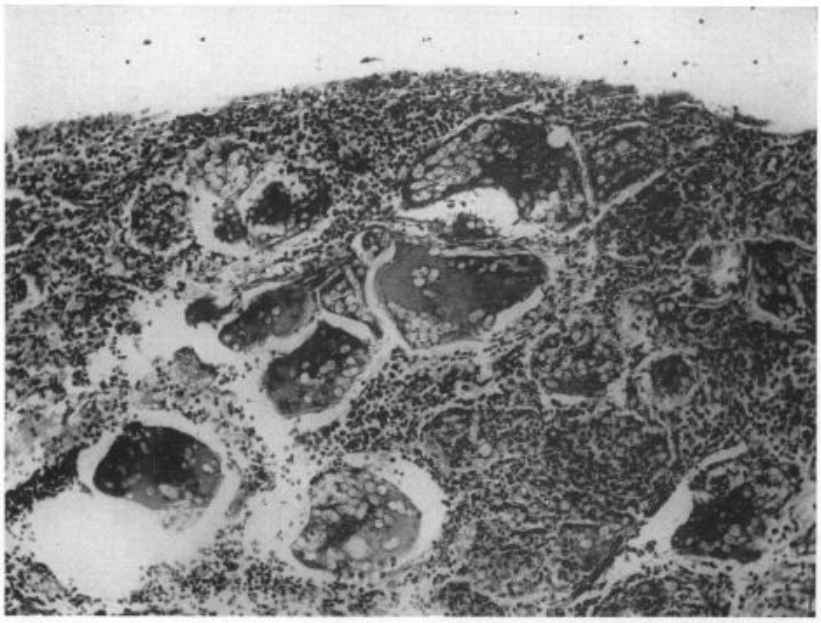


Fig. 3. — Éléments levuriformes d'*Histoplasma duboisii* dans les cellules géantes du péritoine de hamster *(Gr. 500 diam.)*.

©Soc.pathol.
exo

Les fistules sont mal délimitées, recouvertes d'une croûte décollée, sans inflammation périphérique, sans adénopathies satellites, laissant sourdre un peu de pus grumeleux assez fluide.

État subfébrile irrégulier, anémie clinique vérifiée par le laboratoire : 2.900.000 GR.

Ce tableau d'ostéomyélite généralisée, accompagnée d'anémie évoqua aussitôt une drépanocytose compliquée d'ostéite infectieuse.

En fait, la tare drépanocytaire existait sous forme hétérozygote AS et l'anémie pouvait se rapporter à un paludisme confirmé à *Plasmodium falciparum*, l'examen du pus établit rapidement le diagnostic : l'état frais révéla la pullulation de grandes levures, bourgeonnantes, à parois épaisses, contenant des enclaves réfringentes, à morphologie caractéristique de *Histoplasma duboisii*.

Les radiographies montrent des lésions qui ne peuvent se rapprocher ni des ostéites tuberculeuses ni des ostéomyélites microbiennes banales, interprétation du Docteur Douerin :

Aux membres inférieurs, lésions symétriques atteignant électivement les tibias et les calcaneums, caractérisées par un remaniement morphologique et structural important.

Les lésions tibiales intéressent les diaphyses. Elles respectent les épiphyses et les régions métaphysaires. Elles se traduisent par une raréfaction diffuse non homogène de la plage osseuse qui est parsemée de multiples images lacunaires pseudo-kystiques à bords nets, sans liséré de condensation périphérique.

Ces lacunes sont de taille variable et empiétant sur la corticale qui est amincie, discrètement soufflée par endroits. On ne note pas d'image de rupture du cortex. Les diaphyses sont engainées par un manchon d'appositions périostées réactionnelles, on est frappé par l'intégrité des astragales, contrastant avec l'importante altération des calcaneums qui présentent de nombreuses logettes pseudo-kystiques avec, à gauche, zone lytique assez étendue empiétant sur les contours osseux.

La symétrie des lésions est moins nette aux membres supérieurs : à droite, la diaphyse cubitale et la diaphyse humérale au 1/3 inférieur sont seules touchées. Importantes tuméfactions des parties molles de l'avant-bras au niveau des lésions osseuses.

A gauche, l'atteinte osseuse est plus marquée. Elle intéresse la 1/2 inférieure de la diaphyse radiale jusqu'au cartilage de conjugaison et la presque totalité du cubitus qui présente une importante soufflure avec lyse corticale.

Le 2e métacarpien gauche est également le siège de nombreuses images lacunaires qui soufflent les contours avec effraction de la corticale.

Le diagnostic d'histoplasmose fut confirmé par la culture et l'inoculation aux animaux de laboratoires.

Un traitement par perfusion intraveineuse d'amphotéricine B (*) à doses progressives fut entrepris. Malheureusement, la nécessité des dénudations veineuses, la lenteur des perfusions difficiles à administrer sous médication préanesthésique chez cet enfant, ont rapidement découragé les parents à psychologie fruste. La fillette ramenée au village est décédée peu de temps après.

(*) Nous tenons ici à remercier M. le Docteur Drouhet du Service de mycologie de l'Institut Pasteur à Paris qui nous a conseillé et nous a fourni le produit.

©Soc.pathol.
exo

Commentaires

L'installation rapide de ces multiples foyers osseux itératifs traduit l'allure septicémique de la maladie. Ce mode de généralisation a déjà été décrit par André et coll. (1). Il n'a pas été possible dans notre cas de mettre en évidence cliniquement une atteinte viscérale, l'histoplasme semble avoir cultivé électivement dans la moelle osseuse, on connaît par ailleurs son affinité pour ce tissu puisqu'on peut l'y retrouver parfois dans les formes localisées.

Le problème de la porte d'entrée reste entier.

La diffusion et la symétrie des lésions osseuses peut-elle être mise sur le compte de la drépanocytose même sous sa forme hétérozygote ?

L'intradermo-réaction à l'histoplasmine pratiquée à deux reprises fut négative, fait courant dans les cas de maladie généralisée aiguë anergique.

Étude mycologique

Il n'est pas inutile de souligner que le diagnostic fut établi d'emblée par l'examen du pus à l'état frais. Cette technique élémentaire est souvent oubliée dans la pratique bactériologique journalière et évite pourtant bien des pertes de temps...

La culture fut facilement obtenue directement à partir du pus sur milieux de Sabouraud additionnée d'une part d'antibiotiques, d'autre part d'actidione. En dix jours, les cultures duveteuses montrèrent les chlamydospores échinucléés caractéristiques.

L'inoculation par voie intrapéritonéale du pus émulsionné dans une solution physiologique additionnée d'antibiotiques fut pratiquée chez la souris et le jeune hamster. Aucun des animaux ne succomba spontanément malgré la quantité considérable d'histoplasmes injectés dont la viabilité était prouvée par la culture concomitante. A l'heure actuelle, 6 mois après l'inoculation une souris et un hamster restent encore en observation. Les animaux sacrifiés firent cependant la preuve de leur infection par les lésions histologiques observées et par la positivité des subcultures. Les feuillets péritonéaux des différents organes abdominaux contenaient de nombreuses et volumineuses cellules géantes bourrées d'*Histoplasma duboisii*.

Enquête épidémiologique

Le cas de cette fillette âgée de 18 mois seulement, n'ayant jamais quitté son village, permit de situer avec précision le lieu de la contamination.

©Soc.pathol.
exo

Le village de Melik situé à proximité de la localité d'Obala à 60 km. de Yaoundé est situé dans la zone de transition savane-forêt soumise au régime équatorial humide. Il est implanté dans une région qui exploite surtout la culture du cacao, la faune n'a rien de caractéristique, il n'existe pas, en particulier, une population dense de chauve-souris.

209 habitants du village furent testés à l'histoplasmine, les résultats sont consignés dans un tableau :

Age	Totaux	Négatifs	Positifs	Douteux	Pourcentage de positivité
0-5	64	64	0	0	0
5-10	12	12	0	0	0
10-15	13	11	2	0	15
15-20	8	6	2	0	25
20-30	34	29	5	0	14
30-40	42	36	3	3	14
40 et 50	36	25	10	1	30
Totaux	209	183	22	4	11

Il est à noter que les membres de la famille de la petite malade, vivant en contact intime avec elle, se sont tous révélés négatifs à l'intradermo-réaction.

On peut constater que le degré de positivité est grossièrement proportionnel à l'âge des sujets, il semble établi que la contamination s'effectue de façon tardive et, si origine tellurique il y a, la répartition du champignon dans le sol doit être pauvre ou bien localisée dans certains « gîtes ». Des échantillons de terre prélevés ont été adressés au Docteur E. Drouhet au Service de mycologie de l'Institut Pasteur de Paris en vue d'essais d'isolement. Jusqu'à présent *H. duboisii* n'a jamais pu être isolé de la nature.

L'index histoplasmique global de 11 0/0 obtenu est à rapprocher des résultats observés lors d'enquêtes similaires en Afrique et rapportés par Baylet et coll. (3), le taux se situant aux environs de 10 0/0 dans tous les pays de l'Afrique Centrale. Il n'y a donc pas lieu de considérer cette localité comme un foyer particulièrement actif sur ces seuls résultats.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

Un cas d'histoplasmose à gommes osseuses multiples chez une fillette de quelques mois est rapporté. L'accent a été mis sur la rapidité de l'installation et la symétrie des lésions osseuses. Compte tenu de son origine géographique certaine, une enquête épidémiologique a été entreprise.

Summary

A lethal case of systemic bone histoplasmosis in Cameroun.

The authors report a case of multiple gummata histoplasmosis in a 19 month old girl. They point out the rapidity of appearance of bone lesions and their symmetry. The histoplasmin test was negative in the members of the child's family.

Institut Pasteur du Cameroun
et Hôpital Central de Yaoundé.

Bibliographie

1. André (M.), Orio (J.), Depoux (R.) et Drouhet (E.). — Histoplasmose africaine à grandes formes à localisations osseuses multiples. Évolution favorable après intervention chirurgicale et amphotéricine B. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 345-352.
2. Audebaud (G.), Merveille (P.), Laluque (P.) et Depoux (R.). — Sur le premier cas d'histoplasmose en A. E. F. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 803-808.
3. Baylet (R.), Hubert et Quenum (C.). — Index histoplasmique en A. O. F. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 582.
4. Camain (R.), Berte (M.), Klefstad-Sillonville (F.), Mafart (J.), Vilasco (J. A.) et Drouhet (E.). — Sept nouveaux cas d'histoplasmose observés en A. O. F. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 83.
5. Drouhet (E.). — Sur les histoplasmoses à petites et à grandes formes. A propos de 4 souches d'*Histoplasma capsulatum* et 7 souches d'*Histoplasma duboisii* d'isolement récent. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1962, **39**, 291-308.
6. Gamet (A.), Brottes (H.), Chataigneau (P.) et Blouzon (J.). — Petite leçon d'humilité à propos des premiers cas d'histoplasmose dépistés au Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 229-232.
7. Peloux (Y.), Thévenot (P.) et Robert (H.). — L'Histoplasmose. *Méd. Trop.*, 1965, **25**, n° 4, 439-456.
8. Quenum (C.), Larivière (M.) et Hocquet (P.). — Histoplasmines et histoplasmose africaine. *Bull. Soc. méd. Afr. noire*, 1962, **7**, 451-453.

©Soc.pathol.
exo

LA RAGE CHEZ UNE CHAUVE-SOURIS INSECTIVORE (ROGHEESSA TUMIDA TUMIDA H-ALLEN)

Par Enrique CIFUENTES
Instituto Nacional de Virologia, Mexico (*)

En 1954, Venters (11) a démontré la présence de virus rabique chez les chauves-souris non hémophages qui s'attaquent spontanément à l'homme. Bell et coll. (2), Irons et coll. (6) signalent que lorsque ces animaux témoignent d'une attitude anormale, telle que de voler de jour, ou sont agressives, elles doivent être suspectées de rage. En République mexicaine, Malaga (7 et 8) a décrit ces attaques sporadiques de l'homme, et Campillo et coll. (3) ont confirmé par le laboratoire un cas de rage humaine provoqué par l'agression d'une chauve-souris dont l'espèce n'a pu être identifiée. Grimmes et coll. (5), en 1955, obtiennent l'isolement du virus rabique chez un chiroptère du genre *Chilonycterus psilotis* capturé dans les montagnes du Tuxtla, dans la province de Véracruz. Nous allons exposer comment une chauve-souris insectivore de l'espèce du genre *Rogheessa tumida tumida H-Allen* ayant la rage, avait attaqué et mordu en plein jour une fillette.

Observation et traitement

Le 13 avril 1965, à 10 heures du matin, R. A. M. âgée de 7 ans, qui pêchait sur la lagune de Catemaco, Vér., fut mordue au milieu de la main droite par une chauve-souris qui fut capturée et vécut encore deux heures. Après sa mort, la bête fut expédiée, dans la glace, à l'Institut National de Virologie, où elle parvint dès le lendemain matin. Sans attendre le résultat des examens virologiques le traitement fut institué immédiatement de la façon suivante : on pratiqua une inoculation par voie intra-musculaire de sérum hyperimmun, à raison de 0 ml. 5 par kilogramme de poids corporel, suivie quotidiennement, pendant 14 jours, d'une piqûre sous-cutanée de vaccin antirabique, de type Semple. On n'eut à constater, pendant toute la durée du traitement, ni symptômes pathologiques, ni complications d'aucune sorte et l'état de l'enfant resta normal.

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc. pathol. exo

Études virologiques

Le traitement prophylactique ayant paru hautement satisfaisant, ces études ne pouvaient porter que sur l'animal mordeur. L'on employa simultanément les trois méthodes couramment utilisées pour le diagnostic de la rage (10).

1° Microscopie (recherche des inclusions).
2° Immuno-fluorescence (méthode directe).
3° Inoculation par voie intracérébrale à des souris blanches.

Méthodes

On prit des décalques sur des coupes transversales du tiers postérieur du cerveau de l'animal. Aussi bien par la mise en évidence des corps de Negri avec la coloration de Sellers que par la recherche d'anticorps fluorescents obtenus par conjugaison d'isothiocyanate de fluorescéine avec les globulines spécifiques, les résultats furent également positifs. En même temps, une suspension de tissu cérébral à 20 0/0 dans l'eau distillée stérile additionnée de 2 0/0 de sérum de lapin fut centrifugée à 1.000 tours par minute pendant 10 minutes ; le surnageant fut réparti par doses de 0 ml. 5 dans des ampoules de verre neutre scellées à la flamme, et conservées dans la neige carbonique à — 70° C. Les épreuves de stérilité bactérienne furent pratiquées en mettant en présence 0 ml. 1 de surnageant avec du thioglycolate de sodium. Puis 0 ml. 01 du même surnageant à la dilution de 10 0/0 fut inoculé à 6 souris blanches nouveau-nées par voie intracérébrale, et 0 ml. 03 à 6 souris blanches de 6 semaines d'âge. Les souris nouveau-nées ont toutes fait une encéphalite rabique, vérifiée par la méthode de Sellers et par l'immuno-fluorescence ; au bout de 8 jours la réaction spécifique apparut chez les souris de 0 semaines dont 2 moururent le 14e jour et 3 le 27e jour. La réaction de séroneutralisation préconisée par le Comité des experts de la rage de l'O. M. S. a été mise en œuvre. Nous avons pris des suspensions de concentration variable de cerveau de chauve-souris de 1er passage sur souris ; nous avons ajouté d'une part, des quantités constantes de sérum de référence, d'autre part, des quantités constantes de sérum normal de la même espèce, et nous avons injecté 0 ml. 03 de chaque mélange par voie intracérébrale à 6 souris de 6 semaines d'âge. La différence de protection fut de 2 Log. Le Service de Mastozoologie (chiroptères) de l'Institut de l'Université Nationale Autonome de Mexico a identifié l'animal responsable ; il s'agit d'une chauve-souris insectivore non coloniale (Vespertilionidae) *Rogheessa tumida tumida H-Allen.*

©Soc.pathol.
exo

Commentaires

On a compté, dans la République mexicaine de 1951 à 1961, 39 cas de rage humaine transmise par les chiroptères (3) (4) (7) (8). La présente note relate un cas de contamination d'une fillette par une morsure de chauve-souris du genre *Rogheessa* qui ne semblait pas habituellement transmettre la maladie. Cependant il y a à présent suffisamment de preuves que l'infection peut être communiquée non seulement par *Rogheessa tumida tumida H-Allen* mais aussi par d'autres espèces de ces mammifères (12 et 13) ; et 46 espèces au moins ont été trouvées spontanément porteuses de virus au Mexique (Villa Bernardo : comm. pers.). Par l'isolement de virus dans des tissus non nerveux (glandes salivaires, rein) de chauve-souris ayant un comportement normal, et la technique de séro-neutralisation nous avons été conduits à la notion de réservoir de virus chez ces animaux. Dans la République mexicaine, la rage constitue un problème sanitaire important : elle existe dans les villes et les statistiques ne concernent d'ailleurs que les cas urbains (9) mais il faut souligner la gravité de cette enzootie chez le chien et la fréquence de la dissémination en milieu rural par les chiroptères et les animaux sauvages. A noter que le virus rabique chez les chauves-souris présente quelques caractéristiques qui lui sont propres, telles qu'une incidence plus faible de la mortalité et une probable transmission par les voies aériennes (1, 4).

Bibliographie

1. Atanasiu (P.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1965, **260**, 277-279.
2. Bell (J. F.), Moore (G. J.), Raymond (G. H.) et Tibbs (C. E.). — *Amer. J. Publ. Hlth.*, 1962, **52**, 1293-1301.
3. Campillo Sains (C.) et Malaga Alba (A.). — *Gac. Med.* (Mexico), 1957, **57**, 13-19.
4. Constantine (D. G.). — *Publ. Hlth. Rep.*, 1962, **77**, 277-279.
5. Grimes (J. E.), Ends (R. B.) et Irons (J. M.). — *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1955, **4**, 554.
6. Irons (J. V.), Eads (R. B.), Grimes (J. E.) et Conklin (A.). — *Tex. Rep. Biol. Med.*, 1957, **15**, 292-298.
7. Malaga Alba (A.). — *Monthly Rep. Pan Amer. Saint. Bureau*, mai 1961.
8. Malaga Alba (A.). — XIe Réun. ann. Ass. front. Mex. Estad. Salubr., El Paso, Texas, 1953 (résumé *Hlth. Bull.*, 1953, juin, 4).
9. Malaga Alba (A.). — *Bol. Ofic. Sanit. Panamer.*, 1962, **53**, no 2, 105-114.
10. Org. Mond. Santé. — Comité experts de la Rage, 1954, monog. no 23, 70-75.
11. Venters (H. D.), Hoffort (R.), Scatterday (E.) et Hardy (A. V.). — *Amer. J. Publ. Hlth.*, 1954, **44**, 182-185.
12. Villa (R. B.) et Alvarez (L. B.). — *Zoon. Rev.*, 1963, **2**, 77-82.
13. Villa (R. B.) et Alvarez (L. B.). — *Ciencia*, 1963, **22**, 137-140.

©Soc.pathol.
exo

BORRÉLIOSE EXPÉRIMENTALE DU RATON NOUVEAU-NÉ. ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Par J. C. LEVADITI, G. BALOUET, B. JUMINER et A. CORCOS (*)

Les travaux de E. SERGENT (5 et 6) puis d'HÉLÈNE SPARROW (7 et 8) ont montré que les rongeurs nouveau-nés, de même que les Lapereaux entre les mains de M. BALTAZARD (1), peuvent être un matériel de choix pour l'entretien et le passage des souches de *Borrelia*. Cette réceptivité, à un moment du développement où les phénomènes immunitaires n'existent pas encore, confère-t-elle un caractère spécial à la Borréliose expérimentale ? C'est à cette question que se propose de répondre notre étude histologique portant sur des Ratons nouveau-nés inoculés avec une souche de *Borrelia crocidurae* isolée à Tunis.

Technique.

L'expérimentation a été conduite à l'Institut Pasteur de Tunis, avec du matériel appartenant à cet Institut.

I. *La Souche :* Nous avons utilisé la souche Zmerli, isolée en 1958 à Tunis, par H. SPARROW d'un malade de ce nom hospitalisé dans le Service de l'un de nous à l'Hôpital Ernest-Conseil. Cette souche de *Borrelia crocidurae* entretenue sur malades mentaux traités par récurrentothérapie, puis sur Souriceau ou Raton, selon la technique de H. SPARROW (8) se caractérise par l'absence de sensibilité du Cobaye et du Lapin ; seuls les Rats et les Souris sont sensibles et permettent l'entretien de la souche. Elle est peut-être apparentée à l'espèce de *B. normandi* décrite par CH. NICOLLE, CH. ANDERSON et J. COLAS-BELCOUR et qui n'a plus jamais été retrouvée en Tunisie (4).

II. *Les Animaux :* Des Ratons de l'élevage de l'Institut Pasteur de Tunis, âgés de 3 à 5 jours ont été inoculés par voie péritonéale avec le sang du cœur d'un des animaux du passage précédent.

Entre les 177e et 184e passages, onze Ratons ont été choisis pour étude histologique, d'autres ont servi à transmettre la souche ou à vérifier la parasitémie ; l'existence de *Borrelia* dans le sang a été suivie chaque jour à l'ultramicroscope ainsi que sur des empreintes d'organes d'animaux morts ou sacrifiés, en vue de passages ultérieurs, de 3 à 5 jours après l'inoculation.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

III. *Technique histologique :* La parasitémie des animaux s'étant montrée toujours très élevée, il était indispensable, pour localiser les *Borrelia*, d'éliminer la cause d'erreur majeure constituée par l'écoulement du sang hors des vaisseaux lors de la nécropsie. Pour éviter l'existence de sang extravasé et par conséquent la dissémination des parasites lors des manipulations, certains Ratons sacrifiés au chloroforme ont été placés pendant 48 heures dans un congélateur à — 20° C. L'animal peut être alors sectionné et plongé aussitôt dans une solution formolée à 20 p. 100, qui coagule le sang au fur et à mesure de la décongélation. Après inclusion dans la paraffine, les coupes d'animaux entiers sectionnés selon un ou plusieurs plans obliques, en baudrier, permettent d'observer en place la totalité des organes. Les colorations cellulaires et tissulaires choisies pour la lecture des réactions cellulaires, ont été l'Hémalun-éosine-safran et le May-Grünwald-Giemsa. Au cours de la lecture des coupes il a bien entendu été tenu compte des artefacts inhérents au fait que les Ratons avaient été congelés avant leur fixation.

Résultats

I. *Pouvoir pathogène.* — Dès le lendemain de l'inoculation les *Borrelia* sont très nombreuses dans le sang. Tous les animaux qui n'ont pas été sacrifiés pour passage, sont morts entre le 5e et le 9e jour.

II. *Lésions histologiques.* — Les faits observés intéressent principalement l'appareil circulatoire.

Vaisseaux. — Les innombrables parasites dont la multiplication intra-vasculaire est véritablement explosive, sont situés dans les vaisseaux de tous les organes et tissus. Mais on les rencontre en majorité dans les vaisseaux pulmonaires, les veines caves, les veines sus-hépatiques et la veine porte, dans les sinus caverneux ou occipital, dans les vaisseaux périphériques des muscles même du derme des replis cutanés de la région cervicale. Situés dans les lumières vasculaires, ils sont toujours enchevêtrés, au contact ou à proximité des hématies, jamais accolés aux parois vasculaires et semblent prédominer dans les veines, les petits vaisseaux ou les sinusoïdes plutôt que dans les artères. La paroi de ces vaisseaux n'est altérée en aucun point. L'endothélium est normal de même que la média et l'adventice. Il ne paraît y avoir non plus d'altérations ou de modifications des cellules sanguines. Toutefois dans certains vaisseaux ou capillaires, la densité des hématies est extrêmement forte et cette hémoconcentration locale empêche sans doute d'y identifier les *Borrelia* qui pourraient s'y trouver.

Selon les organes, il existe par place des suffusions sanguines pro-

©Soc.pathol.
exo

venant des capillaires ou des sinusoïdes. Elles sont rarement situées dans le tissu interstitiel, mais le plus souvent dans les séreuses pleurale, péritonéale et méningée ; entre les hématies dispersées on voit les spirales de *Borrelia* libres ou enchevêtrées faciles à identifier surtout dans le liquide céphalo-rachidien.

Cœur. — La parasitémie intra-cardiaque est intense, affectant l'aspect d'énormes masses de plusieurs centaines de microns de dimensions et enserrant des hématies. Il n'y a aucune altération de l'endocarde ou des valvules, le myocarde est resté normal, bien que des *Borrelia* soient également visibles dans ses petits vaisseaux.

Poumons. — Les cloisons inter-alvéolaires élargies par l'hyperémie contiennent des hématies non altérées jointives, tassées par hémoconcentration, mais lorsqu'on a la patience de rechercher des zones dans lesquelles les hématies sont distantes les unes des autres, là encore des *Borrelia* sont nettement visibles (n° 2489). Il existe de plus, des zones de rupture des cloisons inter-alvéolaires mais presque jamais d'inflammation cellulaire réactionnelle sauf au cas où de petites plages d'infarcissement, d'origine vasculaire, sont visibles. Les lésions d'alvéolite sérofibrineuse avec réseau de fibrine, sans alvéolite hémorragique ni *Borrelia* identifiables dans la lumière de l'alvéole sont rares.

Foie. — Les *Borrelia* sont innombrables dans les branches de la veine porte et dans les veines sus-hépatiques, elles sont fréquentes dans les sinusoïdes élargis. Il n'en a pas été vu dans les branches de l'artère hépatique ; il existait chez deux Ratons quelques suffusions hémorragiques ou des îlots d'hépatocytes acidophiles pouvant même constituer de petits foyers de nécrose ischémique (n° 2495).

Rate. — De même que dans le poumon, les sinusoïdes presque toujours gorgés d'hématies ne permettent pas de voir les *Borrelia*. Chez un Raton, la rate contient elle aussi plusieurs foyers de nécrose

---

Légendes Planche IV :

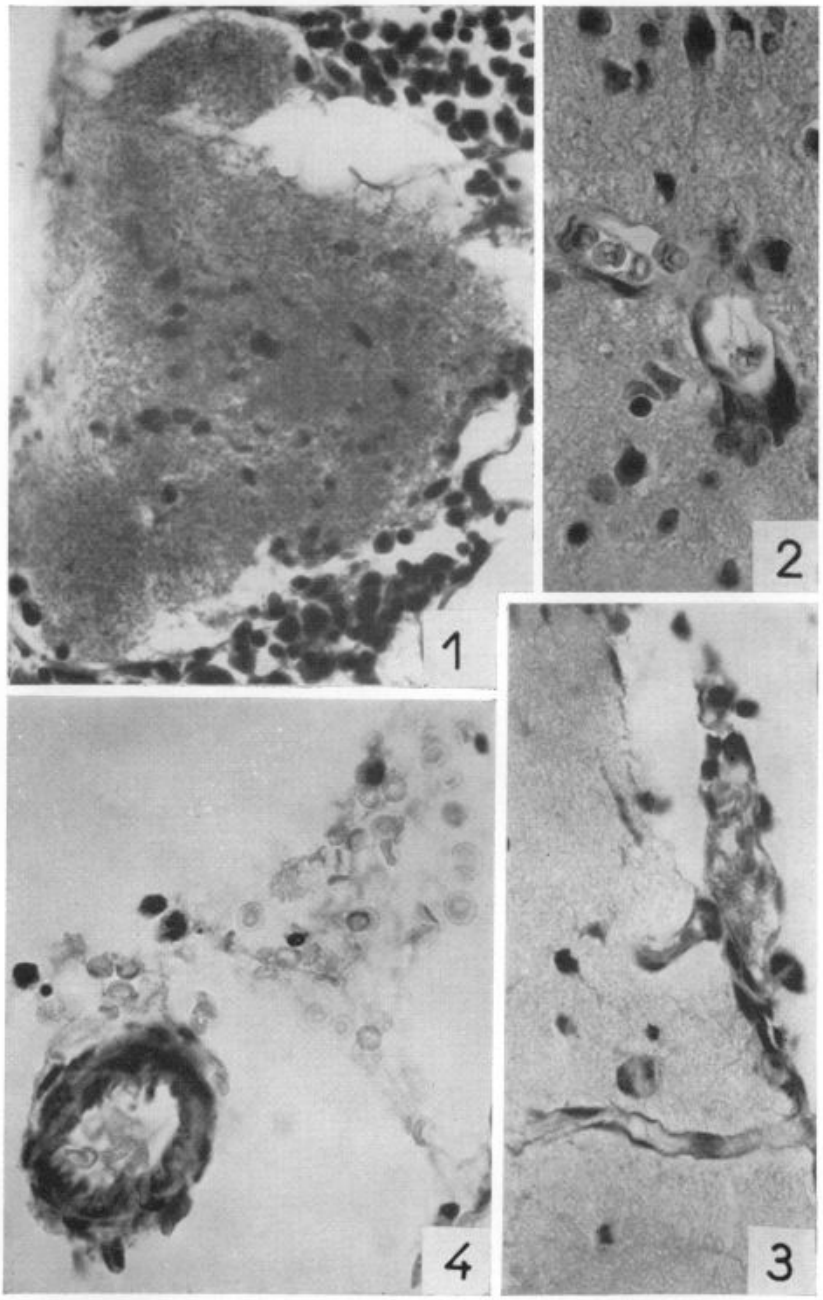
Fig. 1. — Borréliose expérimentale du Raton.
Vaste colonie de *Borrelia* enchevêtrées situées dans un sinusoïde élargi de la moelle osseuse. Absence d'infiltration cellulaire réactionnelle.
OC × 6, OB × 40 à sec (N° histo : 2478).

Fig. 2. — *Borrelia* visibles dans de petits vaisseaux cérébraux dépourvus de lésion de voisinage. OC × 6, OB × 50 immersion (N° 2404).

Fig. 3. — Très nombreuses *Borrelia* situées dans une veine méningée intacte. OC × 10, OB × 50 immersion (N° 2089).

Fig. 4. — *Borrelia* visibles dans une artériole méningée et dans le liquide céphalo-rachidien où elles sont dispersées entre des hématies extravasées. OC × 10, OB × 50 immersion (N° 2089).
(Colorations à l'hémalun-éosine-safran). Service Photomicrographique de l'Institut Pasteur

©Soc.pathol.
exo



(Voir légendes p. 312).

©Soc.pathol.
exo

ischémique acidophile homogène bien limités et dans ce cas il arrive que des *Borrelia* soient visibles entre les hématies des sinusoïdes.

Moelle osseuse. — Dans l'ensemble active, et sans modification des différentes lignées, la moelle contient des nappes de fibrine, des zones hémorragiques et fréquemment des plages de *Borrelia* situées soit, dans les sinusoïdes dilatés, soit et plus rarement dans le parenchyme même de la moelle. Des pelotons de *Borrelia* libres entre les hématies n'entraînent aucune réaction inflammatoire du tissu voisin (nº 2495 et nº 2498).

Organes lymphoïdes. — Si les vaisseaux du thymus contiennent bien des *Borrelia*, la structure de l'organe est cependant respectée, sauf en deux cas où il était le siège de petites hémorragies avec *Borrelia* visibles dans les suffusions sanguines. La structure des ganglions est en général respectée.

Rein. — Quelques lésions tubulaires intéressent la corticalité dont les cellules épithéliales peuvent être homogénéisées ou vacuolaires, mais leur noyau reste intact. Des *Borrelia* sont visibles dans les vaisseaux interstitiels mais pas dans le capillaire du floculus glomérulaire où se retrouve la même hémoconcentration que dans le poumon, la rate, et comme nous le verrons, l'encéphale.

Système nerveux. — Le névraxe de certains Ratons contient des foyers dispersés de cellules neuroganglionnaires en involution avec rétraction nucléaire et gliose diffuse, qui se retrouvent dans la corne d'Ammon et paraissent imputables aux troubles de la vascularisation que créent l'accumulation des hématies et les amas de *Borrelia* dans les vaisseaux. Il en est de même des vaisseaux méningés de la corticalité au voisinage desquels des hématies et des *Borrelia* de morphologie indiscutable sont libres dans les espaces sous-arachnoïdiens. Parfois même des *Borrelia* isolées sont visibles au loin comme si leur mobilité leur avait permis de s'écarter des hématies.

Cavités séreuses. — La plupart sont normales, mais des hémorragies parfois notables peuvent se produire dans la plèvre, le péricarde, le péritoine, voire dans le tissu sous-péritonéal ou la région rétrorénale, dispersant des *Borrelia* visibles avec les hématies libres dans la cavité. Leur existence chez les animaux congelés semble prouver qu'il ne s'agit pas là d'un phénomène *post mortem*.

Commentaire

La souche de *Borrelia crocidurae* utilisée a donc un pouvoir pathogène marqué pour les Ratons nouveau-nés ; l'intensité de la parasitémie, la dissémination des *Borrelia* dans l'organisme, les lésions

©Soc.pathol.
exo

histologiques en sont la preuve. Quelques points paraissent mériter discussion pour tenter de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie expérimentale.

1° *Siège et répartition des Borrelia dans l'organisme :* En théorie, les *Borrelia* sont facilement identifiables sur les coupes par leur morphologie particulière, leur aspect spiralé, leur teinte mauve due à l'hématéine sur les colorations de routine, ou bleu foncé à la coloration de Giemsa, sans parler des remarquables imprégnations argentiques dérivées de la méthode de C. Levaditi.

Dans les vaisseaux, les *Borrelia* sont parfois peu nombreuses et dans ce cas sont facilement reconnaissables ; plus souvent elles forment des amas enchevêtrés où seul l'aspect spiralé et granulaire permet l'identification. Ces amas sont tantôt purs, tantôt et plus souvent, mélangés aux éléments sanguins. Dans certains vaisseaux, les amas d'hématies sont tellement denses qu'il est impossible d'y distinguer des parasites, et qu'une erreur par défaut est alors possible.

Nous avons signalé dans les descriptions histologiques la présence de *Borrelia* libres en dehors des vaisseaux, ceci a été le cas de quelques zones sous-arachnoïdiennes. Il y a alors, irruption simultanée du sang et des *Borrelia* hors des vaisseaux, constituant de petites suffusions sanguines. Elles forment des hémorragies méningées microscopiques à l'occasion desquelles le liquide céphalo-rachidien est à son tour infesté. Ce processus intervient également dans les autres séreuses et vient là encore de la parasitémie avec hémorragies microscopiques dans les tissus voisins.

Lorsque, chez certains Ratons, les *Borrelia* sont très nombreuses dans la moelle osseuse, elles peuvent ne pas exister seulement dans les sinusoïdes, mais être visibles également dans les cordons médullaires parmi les cellules des différentes lignées hématopoïétiques.

2° *Lésions histologiques :* Il semble bien que, pour la plupart des auteurs, la Borréliose expérimentale aiguë, ne soit constituée que par un tableau septicémique qui peut être mortel, mais auquel l'organisme reste anatomiquement indifférent (Ch. Nicolle (3), H. Sparrow (8)). Effectivement, la pullulation intra-vasculaire est le signe majeur, et de nombreux organes apparaissent normaux. Il est cependant curieux de voir dans les travées de la moelle osseuse, des amas de *Borrelia* hors des sinusoïdes et auprès de cellules médullaires normales.

Les lésions histologiques viscérables, que leur localisation soit pulmonaire (densification des cloisons alvéolaires, blocs de condensation), hépatiques (congestion et foyers d'infarcissement), spléniques, ont en commun un déterminisme vasculaire : certains microfoyers d'infarcissement sont très nets, que peuvent expliquer la congestion vasculaire avec hématies agglutinées, ou thrombus borré-

©Soc.pathol.
exo

liens, ou encore oblitérations complexes par des réseaux de parasites entourant des hématies.

Un point paraît important chez tous les animaux ; c'est l'absence totale d'inflammation cellulaire réactionnelle dans les organes atteints ; seuls quelques polynucléaires ont été vus dans de petits foyers d'infarcissement hépatique.

3° *Corrélations physiopathologiques :* Les lésions qui viennent d'être décrites, tant intra-vasculaires que viscérales, sont certainement suffisantes pour expliquer la mort des animaux ; il y a parasitémie avec congestion active et passive, entraînant des arrêts circulatoires.

Enfin, si dans la moelle osseuse il est possible de constater la présence de parasites hors des sinusoïdes, en l'absence de toute hémorragie c'est à l'occasion de petits foyers d'érythrodiapédèse hors des vaisseaux des méninges ou de séreuses que les *Borrelia* sont libérées dans ces cavités et dans le liquide céphalo-rachidien.

La persistance de *Borrelia* dans la moelle osseuse peut fournir une explication du mécanisme des rechutes de la maladie au même titre que la longue survivance classique des *Borrelia* dans l'encéphale (C. Levaditi (2), E. Sergent (6)).

Résumé

Chez les Ratons de 3 à 5 jours la Borréliose expérimentale provoquée par *Borrelia crocidurae*, détermine une parasitémie uniquement intra-vasculaire. Ayant son maximum dans les veines, elle s'étend aux petits vaisseaux, aux capillaires et aux sinusoïdes y compris ceux de la moelle osseuse. C'est à l'occasion de petits foyers d'érythrodiapédèse des vaisseaux des méninges ou d'autres séreuses, que les *Borrelia* sont libérées dans ces cavités.

Aucune inflammation cellulaire réactionnelle des viscères ou des tissus n'accompagne cette parasitémie, hormis de petites plages de nécrose ischémique qui contrastent avec un enchevêtrement d'hématies et de parasites dans les capillaires de divers viscères capables de déterminer la mort par arrêt circulatoire.

Bibliographie

1. Baltazard (M.), Seydian (B.), Mofidi (Ch.) et Batmanyar (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1950, **43**, 176.
2. Levaditi (C.) et Anderson (T.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1928, **186**, 653 et *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, **100**, 1121.
3. Nicolle (Ch.). — Destin des Maladies Infectieuses. Félix Alcan, Éditeur, Paris, 1933.

©Soc.pathol.
exo

4. Nicolle (Ch.), Anderson (Ch.) et Colas-Belcour (J.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1927, **185**, 334 et *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1928, **17**, 1.
5. Sergent (E.) et Foley (H.). — *Annales Inst. Pasteur*, 1910, **24**, 337.
6. Sergent (E.) et Poncet (A.). — *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1961, **39**, 109.
7. Sparrow (H.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1956, **33**, 163.
8. Sparrow (H.). — *Bull. OMS*, 1958, **19**, 673.

RÉACTIONS SÉROLOGIQUES CROISÉES ENTRE *PLASMODIUM FALCIPARUM* ET *PLASMODIUM CYNOMOLGI BASTIANELLII*. APPLICATIONS AU SÉRO-DIAGNOSTIC, PAR IMMUNOFLUORESCENCE, DU PALUDISME HUMAIN A *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Par J. P. GARIN, M. REY et P. AMBROISE-THOMAS (*)
(avec la collaboration technique de Mlle A. RIGAUD et de Mme M. MINJAT)

L'existence de caractères antigéniques communs à plusieurs plasmodiums parasites des primates est aujourd'hui bien démontrée par l'immuno-fluorescence.

Particulièrement intéressantes nous ont paru les réactions croisées entre *Plasmodium cynomolgi bastianellii* et les hématozoaires de l'homme car, en dehors de leur importance épidémiologique (*P. cynomolgi bastianellii* est inoculable à l'homme) elles sont susceptibles d'intéressantes applications pratiques pour le séro-diagnostic du paludisme humain. Dans une étude antérieure (3), nous avions repris les travaux de Voller et ceux de Tobie et Coatney en ce qui concerne la très grande similitude antigénique de *P. vivax* et de *P. cynomolgi bastianellii* dont nous avons proposé l'utilisation pour l'étude sérologique des paludismes humains à *P. vivax* (nos résultats, en ce domaine, portent actuellement sur plus de 400 sérums humains).

Il restait cependant à démontrer qu'une communauté antigénique, également importante, existait entre cet hématozoaire du singe et les autres plasmodiums humains, en particulier *P. falciparum*. Deux études ont, jusqu'ici, été consacrées à ce sujet. Elles ont été réalisées par Kuvin et Voller (1963) et par Collins, Jeffery et coll. (1966).

Kuvin et Voller ont étudié les sérums de 26 anciens paludéens (paludisme à *P. falciparum*) en les faisant réagir avec *P. cynomolgi bastianellii* et *P. falciparum*. Les taux obtenus, dans chaque cas, n'ont pas montré de différences significatives et ces auteurs ont sug-

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

géré l'utilisation de *P. cynomolgi bastianellii* pour le séro-diagnostic du paludisme à *P. falciparum*.

L'étude de COLLINS, JEFFERY et coll. a porté sur les sérums de 11 patients impaludés, pour malariathérapie, avec *P. falciparum* (l'inoculation a été réalisée par l'anophèle ou par injection de sangs parasités). Ces sérums ont été testés avec, comme antigène, 3 plasmodiums de l'homme *(P. falciparum, P. malariae* et *P. vivax)* et 7 plasmodiums des singes *(P. fieldi, P. gonderi, P. inui, P. coatneyi, P. knowlesi, P. cynomolgi bastianellii* et *P. brasilianum)*. Des réactions croisées ont été observées dans tous les cas mais, pour *P. falciparum*, ces réactions croisées ont été plus intenses avec *P. fieldi* qu'avec *P. cynomolgi bastianellii*. Sans être opposées, ces deux séries de conclusions sont nettement divergentes encore que les conditions expérimentales n'aient pas été exactement les mêmes (en particulier les malades de COLLINS et JEFFERY avaient subi plusieurs impaludations successives avec, dans certains cas, *P. malariae, P. ovale* puis *P. falciparum*).

Il était donc intéressant de reprendre ce problème pour préciser si *P. cynomolgi bastianellii*, déjà utilisé pour le diagnostic sérologique du paludisme à *P. vivax*, pouvait être employé, dans les mêmes conditions pour l'étude immunologique de l'infection à *P. falciparum*.

C'est ce point que nous nous sommes efforcés de préciser en étudiant une cinquantaine de sérums humains anti-*P. cynomolgi bastianellii* et *P. falciparum*.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1° *Antigène.*

L'antigène est constitué par des étalements minces de sangs parasités. Il s'agit de :

. *sangs de singes Rhésus*, contenant 10 à 30 0/0 d'hématies parasitées par *P. cynomolgi bastianellii*. Prélevés du 8e au 15e jour suivant l'inoculation, ces sangs nous ont été adressés après addition d'héparine (*) ;

. *sangs humains, parasités* par *P. falciparum* (la parasitémie étant de 2 à 3 0/0 environ) et recueillis à Dakar. Nous avons effectué, à Lyon, des préparations à partir de ces sangs héparinés ou défibrinés ou bien nous avons utilisé des étalements directement réalisés à Dakar.

(*) Nous devons ces envois à l'amabilité du Professeur BENAZET des Laboratoires Rhône-Poulenc.

©Soc. pathol. exo

TABLEAU I. — *Neuro-paludisme.*

N° sérum	Date (*)	Age	Symptomatologie	Diagnostic	Évolution	Immuno-fluorescence	
						P. cynomolgi bastianellii	*P. falciparum*
538 A	2 jours	3 ans	convulsions, coma	GE ++ PBF +	guérison	640	320 (640)
640 A	2 jours	5 ans	convulsion, obnubilation	GE ++ PBF −	»	320 (640)	320 (640)
604 A	2 jours	3 ans 1/2.	coma	GE − PBF +	»	320 (640)	640
571 A	2 jours	1 an	coma	GE + PBF +	»	320 (640)	640
618 A	2 jours	3 ans	convulsions, tr. psychiques	GE ++ PBF +	»	20 (160)	640
667 A	3 jours	1 an 1/2	convulsions, rigidité	GE ++ PBF +	»	20	20 (160)
667 B	14 jours					640	160 (320)
635 A	1 jour	2 mois	convulsions, anémie	GE ++	»	160	160
635 B	16 jours		splénomégalie			160	20 (160)
642 A	5 jours	8 ans	déficit en G6 PD	GE − PBF +	guérison	20	20 (160)
642 B	14 jours					20 (160)	20 (160)
608 A	1 jour	10 ans	convulsions	GE − PBF +	»	160 (320)	
623 A	5 jours	8 mois	convulsions	GE − PBF +	»	640	
738 A	1 jour	4 ans	convulsions, coma vigil	GE ++	décès en 3 jours	20 (160)	160 (320)
718 A	1 jour	3 ans	convulsions, coma	GE +++	décès en 4 jours	160	160
725 A	1 jour	3 ans	Tr. psychique ++ hypertonie intense	GE ++	décès en 10 jours	160	640
1 093 A	3 jours	19 ans	bilieuse hémoglobinurique-déficit G6 PD	GE ++	décès en 3 jours	640	640
			Paludisme non neurologique				
Accès simple + s. viscéraux							
643 A	2 jours	2 ans	accès simple	GE + PBF −		160	160
677 A	3 jours	3 ans 1/2	palu-viscérol	GE +++		640	160 (320)
655 A	3 jours	1 an 1/2	» »	GE ++		160 (320)	640
636 A	6 jours	1 an 1/2	» »	GE ++		640	
584 A	3 jours	3 ans 1/2	accès simple	GE − PBF +		640	640
555 A	2 jours	28 ans	» »	GE − PBF +		640	
55 C						160	20 (160)
654 A	3 jours	44 ans	» »	GE +		160	(160)
649 A	2 jours	25 ans	» »	GE +		640	
648 A	2 jours	30 ans	» »	GF +		640	640
628 A	4 jours	20 ans	» »	GE +		160	640
626 A	4 jours	36 ans	» »	GE ++		640	640
621 A	8 jours	30 ans	palu-lèpre	GE +		160	160 (320)
Paludisme associé							
656 A	2 jours	3 ans	rougeole	GE +		160	160
630 A	2 jours	1 an	rougeole	GE +		20	20 (160)
519 A	10 jours	7 mois	laryngite	GE +		160	20 (160)
711 A	5 jours	3 ans	rougeole	GF +		160	160 (320)
			Enquête épidémiologique (sujet à GE négative)				
Enfants (saison sèche)							
435 A		2 ans	varicelle-rougeole			20 (160)	160 (320)
436 A		2 ans 1/2	fièvre typhoïde			20	20
438 A		5 ans	méningite purulente			20 (160)	
432 A		1 an	rougeole			160	160
430 A		1 an	herpès			20	160
425 A		3 ans	pneumopathie			20 (160)	20 (160)
Enfants (saison des pluies)							
554 A		4 ans	pneumopathie			640	
558 A		4 ans	diphtérie			20	20 (160)
552 A		2 ans	rougeole			160	20 (160)
540 A		1 an 1/2	diarrhée			640	
531 A		1 an	diphtérie			640	640
Adultes (saison des pluies)							
622 A		20 ans	méningite purulente			20	160
695 A		25 ans	bilharziose G. U.			160	160 (320)
550 A		28 ans	fièvre typhoïde			160	

(*) Prélèvement fait après traitement.

Nota : Tous les malades sont des Africains nés et demeurant en zone d'endémie (sauf le n° 555 : Libanaise née à Dakar).

©Soc.pathol.
exo

2° *Sérums étudiés.*

Les 55 sérums étudiés ont été prélevés à Dakar, chez des malades atteints de paludisme à *P. falciparum* et mis en ampoules sur place (service du Professeur Agrégé M. Rey). Prélevés pour la plupart durant l'année 1964, ces sérums ont été stockés sur place à — 20° C pendant un an environ, avant d'être expédiés à Lyon. Leur transport a entraîné une décongélation de deux jours. Leur conservation, à Lyon, a été assurée à + 4° C, pendant quelques jours ou à — 20° C pour ceux d'entre eux dont nous avons dû différer l'étude de quelques semaines.

3° *Conjugués fluorescents.*

Nous utilisons des produits commercialisés (antiglobulines fluorescentes B-D Merieux) dilués au 1/8, en moyenne, dans du tampon à pH 7,2.

4° *Installation microscopique.*

Notre installation comprend un microscope Reichert « Zetopan », équipé pour la fluorescence et le contraste de phase. Cet appareil est pourvu d'un stabilisateur de tension qui assure un éclairement rigoureusement constant en lumière ultra-violette. Nous utilisons un condensateur à fond clair, « à sec », un filtre BG 12/3 mm. (filtre d'émission) et des filtres CG 9/1 mm. et OG 1:1 mm. 5 comme filtres d'arrêt.

Mode opératoire

La technique demeure pratiquement identique à celle que nous avons précédemment décrite (2, 3, 5). La seule modification concerne le temps de fixation, dans l'acétone, des étalements de sang. Au lieu d'être réalisée pendant 30 minutes à — 20° C, cette fixation a été effectuée pendant 5 minutes à la température ordinaire. De même la deshémoglobinisation, par l'acide chlorhydrique, n'est plus pratiquée.

Résultats

Sur les 55 sérums considérés, nous avons éliminé 7 prélèvements très contaminés et donnant des résultats sans valeur. Sur les 48 sérums restants 40 ont été étudiés en parallèle, avec *P. falciparum* et *P. cynomolgi bastianellii*. Dans tous les cas les dilutions envisagées ont été : 1/20, 1/60, 1/320 et 1/640.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant où sont indi-

©Soc.pathol.
exo

qués les titres obtenus. Les chiffres entre parenthèses correspondent aux titres pour lesquels nous avons observé une très légère fluorescence traduisant une réaction douteuse.

Commentaire

Il est bien difficile, à partir de cette première série de résultats d'établir une correspondance entre les données de la sérologie et les formes cliniques observées. Il est de même impossible d'apprécier le niveau moyen des anticorps présentés par une population noire vivant en zone d'endémie. Nos résultats sont insuffisamment nombreux pour cela et de plus il aurait fallu, pour chaque sérum, poursuivre la réaction jusqu'à sa négativation totale, alors que nous nous sommes arbitrairement fixés comme limite supérieure le taux de dilution de 1/640. Il faut cependant souligner que tous les sérums en bon état de conservation sont positifs quel que soit l'âge du sujet ; en zone endémique, tous les individus sont porteurs d'anticorps fluorescents.

Par contre, notre étude permet de vérifier l'importance des réactions croisées entre *P. cynomolgi bastianellii* et *P. falciparum*. Pour les 40 sérums étudiés simultanément avec ces deux antigènes nous n'avons pas noté de différences bien significatives entre les deux séries de résultats. Les taux moyens sont en effet de 296 avec *P. cynomolgi bastianellii* et de 344 avec *P. falciparum*, ce qui indique bien l'importance de la fraction antigénique commune à ces deux protozoaires mais cependant la spécificité plus grande avec *P. falciparum*.

Ces notions apparaissent plus nettement si l'on considère la fréquence de distribution des titres obtenus avec les deux types de parasites et qui sont résumées dans le tableau II.

On voit ainsi que pour 15 sérums sur 40, il y a une stricte concordance entre les deux séries de résultats.

Pour 15 sérums on note une légère divergence : réaction positive, pour un taux de dilution avec un antigène et douteuse, pour le taux supérieur de dilution, avec l'autre antigène. Sur ces 15 sérums, 10 ont un titre légèrement plus élevé avec *P. falciparum* et 5 avec *P. cynomolgi*.

Enfin pour 10 sérums nous avons noté une discordance plus nette. 8 sérums ont un titre plus élevé avec *P. falciparum* et 2 avec *P. cynomolgi*. Dans l'ensemble ces différences semblent bien correspondre à ce qui est généralement observé dans toute réaction suivant que l'on utilise l'antigène spécifique ou un antigène de groupe. Les réactions croisées sont cependant suffisamment intenses pour que, en fonction de ces résultats et de ceux obtenus par Kuvin et Voller,

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU II

Réactions croisées entre Plasmodium falciparum (P. f.) *et* Plasmodium cynomolgi bastianellii (P. c.). *Titres obtenus dans l'étude de 40 sérums humains anti-*Plasmodium falciparum.

P. *f.* P. *c.*	Négatif	20	± 160	160	± 320	320	± 640	640
Négatif								
20		1						
± 160		4	2	4				
160		2		6				
± 320			2	4	0			2
320						0		
± 640							1	1
640			1	2	1		2	5

on puisse considérer que *P. cynomolgi bastianellii* est parfaitement utilisable pour le diagnostic sérologique des paludismes humains à *P. falciparum*.

Cette utilisation nous semble justifiée pour trois raisons :

1° *La sensibilité* de la technique n'est que relativement peu affectée par l'emploi de l'antigène simien.

2° *La spécificité* ne paraît en rien modifiée puisque tous les sérums témoins employés au cours de notre étude, ont été trouvés également négatifs avec l'un et l'autre antigène.

3° *La commodité d'emploi de P. cynomolgi bastianellii* est plus grande.

Comme nous l'avions déjà signalé à propos du paludisme humain à *P. vivax*, l'emploi de *P. cynomolgi bastianellii* peut être particulièrement précieux dans les pays situés en dehors des zones d'endémie et où les sangs humains pouvant servir d'antigène sont évidemment rares. En outre cette solution permet un approvisionnement régulier en sangs très parasités dans la mesure où l'on dispose d'une animalerie suffisante pour entretenir sur singes rhésus, la souche de *P. cynomolgi bastianellii*.

©Soc.pathol.
exo

Il faut de plus tenir compte des difficultés de lecture que nous avons rencontrées lorsque la réaction a été effectuée avec *P. falciparum*. Ceci semble tenir à plusieurs facteurs :

— *P. falciparum* a une allure plus grêle qui le rend plus difficile à distinguer en immuno-fluorescence.

— L'antigène pouvait avoir subi une altération du fait des délais de transport.

— Enfin, il est possible qu'une partie de l'activité antigénique des parasites ait été bloquée par les anticorps sériques présents dans les sangs utilisés pour faire les étalements.

Ces sangs ont en effet été collectés chez des Africains adultes vivant en zone d'endémie et présentant, au moment du prélèvement, un accès palustre avec parasitémie élevée à *P. falciparum*. Ces malades possédaient donc un taux élevé d'anticorps qui, s'ils ont été insuffisants pour assurer une protection face à des contaminations répétées, ont pu néanmoins se fixer sur les parasites déjà présents dans le sang circulant.

Cette hypothèse semble bien confirmée par ce que nous avons pu observer avec les étalements de sangs de singes.

Nous avons indiqué que ces sangs sont prélevés du 8e au 15e jour qui suit l'inoculation. En fait certains sangs prélevés plus tardivement se sont avérés inutilisables, comme le montre le tableau suivant :

TABLEAU III

Dates	Singes n°	Nombre de jours entre l'inoculation et le prélèvement	o/o d'hématies parasitées	Valeur antigénique
11-5-65	155	11	10	+
30-7-65	177	8	30	++++
5-10-65	188	13	2	+
21-10-65	202	15	0,1	+
5-1-66	240	19	1	−
3-3-66	254	7	5	++++
3-3-66	248	6	1	++++

Les meilleurs résultats sont donc obtenus avec les sangs d'animaux massivement infestés et chez lesquels le prélèvement a été assez précoce pour devancer l'apparition des anticorps, c'est-à-dire avant le 8e jour. Cette notion n'a pas, jusqu'ici, retenu l'attention. Elle paraît pourtant présenter une grande importance pratique et correspond à un phénomène assez général de « fragilisation », par le conflit antigène-anticorps, du matériel antigénique, tardivement prélevé (c'est par exemple ce qui est observé pour le test de lyse des toxoplas-

©Soc.pathol.
exo

mes, ceux-ci devant être prélevés dans les 48 heures qui suivent l'inoculation).

Il serait intéressant de le vérifier pour *P. falciparum* ou *P. vivax*, prélevés de plus en plus tard par rapport au 1er accès fébrile. Au fur et à mesure qu'on s'éloigne de ce premier accès on verrait sans doute baisser le titre de la réaction. C'est pour cela que tous les résultats exprimés sans tenir compte de cette notion, risquent d'être incomplets. Les discordances enregistrées par les différents auteurs trouvent probablement là leur explication. A l'avenir il faudrait connaître le niveau des anticorps du donneur d'antigène, qu'il soit homme ou singe, et ne retenir comme bons donneurs, que ceux dont le titre est le plus faible.

Pour pouvoir utiliser des sangs humains parasités par *P. falciparum*, il faudrait donc que les prélèvements soient effectués chez des malades récemment contaminés et n'ayant pas encore un taux élevé d'anticorps circulants. Venant s'ajouter à l'impératif absolu d'une parasitémie élevée, cette nouvelle nécessité complique encore l'utilisation de *P. falciparum*. Ce pourrait être une indication supplémentaire à l'emploi de *P. cynomolgi bastianellii* pour l'étude des paludismes de l'homme, car, dans ce cas, il est plus facile d'obtenir un antigène stable et connu ce qui facilite la reproductibilité de la réaction sans pour autant diminuer sa sensibilité et sa spécificité.

Résumé

Par la méthode d'immuno-fluorescence, les auteurs ont analysé 40 sérums humains anti-*P. falciparum*. Ces sérums ont été étudiés parallèlement avec, comme antigène, *P. falciparum* et *P. cynomolgi bastianellii*.

Les résultats confirment la très grande parenté antigénique de ces deux parasites. *P. cynomolgi bastianellii* semble donc pouvoir être régulièrement utilisé pour le diagnostic sérologique, par immuno-fluorescence, des paludismes humains à *P. falciparum*.

Laboratoire de Parasitologie et de Pathologie Exotique, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon. Clinique des maladies infectieuses de Dakar.

Bibliographie

1. Collins (W. E.), Jeffery (C. M.), Guinn (E.) et Skinner (J. C.). — Fluorescent antibody studies in human malaria. IV Cross-reactions betwenn human and simian malaria. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1966, **15**, 11-15.

©Soc.pathol.
exo

2. Coudert (J.), Garin (J. P.), Ambroise-Thomas (P.), Saliou (P.) et Lu Huynh Thanh. — L'Immuno-fluorescence dans le séro-diagnostic des paludismes humains expérimentaux et spontanés (A propos de 30 observations). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 188-207.
3. Coudert (J.), Garin (J. P.), Ambroise-Thomas (P.), Saliou (P.) et Mme Minjat. — Utilisation de *P. cynomolgi bastianellii* dans le séro-diagnostic par Immuno-fluorescence, des paludismes humains. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 630-639.
4. Digs (C. L.) et Sadun (E. H.). — Serological cross reactivity between *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* as determined by a modified fluorescent antibody test. *Exper. Paras.*, 1965, **16**, 217-223.
5. Garin (J. P.), Ambroise-Thomas (P.) et Saliou (P.). — Diagnostic sérologique du paludisme par la méthode des anticorps fluorescents. *Presse Médicale*, 1965, **73**, n° 32, 1847-1852.
6. Kuvin (S. F.) et Voller (A.). — Malarial antibody titres of West-Africans in Britain. *Brit. Med. J.*, 1963, **24**, 477-479.
7. Tobie (E. E.), Kuvin (S. F.), Contagos (P. G.) et Coatmey (G. R.). — Cross reactions in human and animal malaria. *J. Amer. Med. Ass.*, 1963, **184**, 945-947.
8. Voller (A.). — Fluorescent antibody methods and their use in malaria research. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1964, **30**, 343-354.

A PROPOS D'UN CAS DE BILHARZIOSE A *SCHISTOSOMA INTERCALATUM*

Par R. PAUTRIZEL, J. TRIBOULEY, J. GAUBERT, S. VERDAGUER et G. LOUISIA (*)

Classiquement les bilharzioses en Afrique, affectent chez l'homme deux formes cliniques distinctes : forme vésicale à *Schistosoma haematobium*, et forme intestinale à *Schistosoma mansoni*.

En 1934, Fischer devait individualiser une forme nouvelle de la maladie, de distribution restreinte, localisée à certaines régions de l'Afrique Équatoriale et caractérisée par l'élimination dans les selles d'œufs à éperon terminal. Les œufs du parasite sont de forme plus allongée que ceux de *S. haematobium* mais ils sont moins longs que ceux d'une autre espèce de schistosome à éperon terminal, *S. bovis* Sousino 1876 qui parasite les bovins. C'est afin de rappeler le caractère intermédiaire des œufs de l'espèce nouvellement identifiée que Fischer lui donna le nom de *S. intercalatum* (5).

Nous rapportons ici un cas de bilharziose à *S. intercalatum*, affection de distribution plus restreinte que les autres bilharzioses et par conséquent moins bien connue.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

Observation

Ron... Jean-Claude, né le 25 janvier 1953 à Tunis, est adressé au service de gastro-entérologie de l'hôpital militaire Robert-Picqué à Bordeaux, le 6 avril 1963, un mois et demi après son retour du Gabon. Il présente alors une baisse importante de l'état général (asthénie et amaigrissement) accompagnée d'un état fébrile et de troubles digestifs (anorexie et vomissements). Tous ces troubles sont apparus de façon progressive et remontent à un mois environ.

A l'examen on découvre un abdomen souple à la palpation, une hépatomégalie débordant de trois travers de doigt le rebord costal il n'y a pas de splénomégalie ; on note enfin une micropolyadénopathie surtout marquée au creux axillaire gauche. Le reste de l'examen est entièrement négatif.

Les résultats des examens complémentaires sont alors les suivants : ils montrent une anémie légère (3.950.000 G. R./mm³) accompagnée d'une forte hyperleucocytose avec hyperéosinophilie marquée (32.600 G. B./mm³ dont 62 0/0 de polynucléaires éosinophiles) la vitesse de sédimentation globulaire est très augmentée (75 mm. la 1re heure). L'analyse de selles effectuée simultanément montre dès l'examen direct la présence d'œufs à éperon terminal identifiables à *S. intercalatum*, ainsi que de nombreux cristaux de Charcot-Leyden tandis qu'après enrichissement on découvre des œufs d'ankylostomes d'ascaris et des larves de Strongles.

Les résultats des examens cliniques et cytobactériologiques des urines sont normaux. L'analyse électrophorétique des protides sériques montre une baisse du taux des albumines et une augmentation du taux des β et γ des globulines.

Des tests immunologiques sont enfin pratiqués : la réaction de fixation du complément exécutée à l'aide d'un antigène bilharzien purifié se révèle positive jusqu'à la dilution du 1/2, l'intradermo-réaction effectuée à l'aide du même antigène suivant la méthode de Pellegrino (18) donne un résultat négatif.

Un traitement antibilharzien est alors institué. Un dérivé de l'antimoine, le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique est administré par voie intraveineuse en perfusion lente pendant 6 jours consécutifs aux doses progressivement croissantes : 0 g. 10 le 1er jour, 0 g. 20 le 2e jour, 0 g. 30 du 3e jour au 6e jour, soit une dose totale de 1 g. 5 correspondant à une posologie de 50 mg./kg. de poids. Un antispasmodique, le 8102 CB administré parallèlement afin de prévenir les nausées et les vomissements fréquemment observés au cours de ce traitement ; dans ces conditions aucune manifestation d'intolérance n'est constatée. Seul le tracé électrocardiographique permet de déceler dès le 3e jour du traitement une inversion de l'onde T pour les dérivations V2 et V3.

Huit jours après la fin du traitement, l'état général s'améliore et les troubles digestifs régressent ; l'hépatomégalie diminue de deux travers de doigt tandis que la vitesse de sédimentation tend à se normaliser (17 mm. la 1re heure). Les modifications électrocardiographiques persistent ; trois mois après la fin du traitement l'état général est excellent ; l'hépatomégalie est encore décelable tandis que l'éosinophilie est tombée à 42 0/0. Les œufs de schistosome ont disparu des selles, les modifications électrocardiographiques ont aussi disparu.

Six mois plus tard, l'hépatomégalie a disparu, l'éosinophilie est de 15 0/0, les œufs de schistosome sont toujours absents dans les selles.

©Soc.pathol.
exo

Commentaires.

Individualisation de l'espèce *Schistosoma intercalatum*

C'est à la suite de l'observation par de nombreux auteurs dans les régions équatoriales de l'Afrique, d'une bilharziose dont les manifestations cliniques étaient uniquement intestinales et les œufs retrouvés dans les selles étaient à éperon terminal, que l'espèce *S. intercalatum* fut individualisée (23, 4, 10, 12, 13, 22). Mais ces observations ne sont pas elles seules suffisantes pour créer une nouvelle espèce. En effet, les œufs de l'espèce *S. haematobium* peuvent se retrouver dans des localisations erratiques comme le remarque Brumpt (1) si les femelles fécondées de *S. haematobium* se dirigent avant tout vers la vessie, elles peuvent aussi, bien que plus rarement, se diriger vers d'autres organes, tels le rectum ou les poumons ; dans les cas bénins, les lésions s'observent uniquement au niveau de la vessie tandis que dans les cas où l'infestation est plus intense, les lésions s'étendent vers la prostate, les uretères et dans des cas plus rares vers le rectum. C'est ainsi que la présence d'œufs à éperon terminal dans les selles de l'homme est connue depuis longtemps en Égypte.

C'est en se fondant sur des critères précis, morphologiques et biologiques que Fischer a été amené en 1934 à créer l'espèce *S. intercalatum* (5).

Critères morphologiques

Les cercaires étudiées par Van Den Berghe (23) l'adulte étudié par Fischer (5) ne sont nullement caractéristiques. La morphologie des œufs est par contre typique : plus effilés que ceux de *S. haematobium*, moins longs que ceux de *S. bovis*, ils affectent un aspect losangique et sont pourvus d'une épine terminale bien développée et caractéristique dont la longueur peut atteindre 20 µ. D'aspect intermédiaire entre *S. haematobium* et *S. bovis*, ils sont assez semblables aux œufs d'une autre espèce de *Schistosoma* : *S. matthei* (20).

Critères biologiques

L'étude de la spécificité parasitaire vis-à-vis de l'hôte définitif montre une grande similitude entre *S. intercalatum* et *S. matthei* : le mouton est réceptif vis-à-vis de *S. intercalatum* (5) et *S. matthei*

©Soc.pathol.
exo

tandis qu'il est réfractaire à *S. haematobium* (14). C'est en raison de ces ressemblances morphologiques et biologiques entre *S. matthei* et *S. intercalatum* que Sweitz a émis l'hypothèse que *S. intercalatum* pourrait être une adaptation à l'homme du parasite de l'animal, *S. matthei* (20). La localisation du ver adulte chez l'hôte définitif est aussi caractéristique. Chestermann, à l'occasion de l'autopsie d'un sujet atteint de bilharziose intestinale avec œufs à éperon terminal dans les selles, constate que le plexus vésical ne contient pas de parasite (2). L'infestation expérimentale du singe par Gillet et Wolfs a montré l'apparition dans les selles des animaux infestés d'œufs à éperon terminal tandis que le même animal infesté par *S. haematobium* présente une infestation urinaire (8). Le mollusque hôte intermédiaire de l'espèce *S. intercalatum* est du genre Physopsis. Dans la région de Stanleyville où existe une bilharziose intestinale avec élimination dans les selles d'œufs à éperon terminal, la bilharziose vésicale est rare (21). Cependant, on trouve de nombreux Physopsis et Fischer a pu infester des souris à l'aide des cercaires éliminées par certains de ces mollusques récoltés dans la nature ; les œufs éliminés par les souris ainsi infestés étaient caractéristiques de *S. intercalatum*. Mais il n'est pas parvenu à infester expérimentalement des Physopsis à l'aide des miracidium éclos de ces œufs. Schwetz devait y parvenir par la suite (20).

L'affection chez l'homme

La répartition géographique de la maladie est assez restreinte et se limite à l'Afrique Équatoriale. Le foyer du bassin du Congo est le plus anciennement connu ; il faut y ajouter le bassin du fleuve Oubangui et le Gabon, région où a vécu notre malade pendant six mois.

La fréquence de la maladie est variable suivant les foyers. Fischer (5) étudiant le foyer de Yakusu au Congo retrouve 72 à 79 0/0 de sujets infectés de 5 à 30 ans et 4 0/0 chez les sujets de plus de 30 ans dans une population constituée essentiellement de pêcheurs. Dans le foyer de Ponthierville sur le Malaba, foyer peu infecté, Gillet et Wolfs constatent que le pourcentage d'infestation varie peu avec l'âge 7,4 0/0 des sujets de plus de 30 ans, B 3 0/0 chez des sujets de moins de 30 ans (8). Une prospection effectuée parmi la population scolaire de Stanleyville en 1950 par les mêmes auteurs montre 88 cas sur 3.069 élèves ; soit un pourcentage de 2,8 0/0. Lalouel, sur 8.000 examens de selles pratiqués en 1953 à Libreville relève 61 examens positifs intéressant 30 malades.

©Soc.pathol.
exo

Signes cliniques

Les sujets examinés sont la plupart du temps des polyparasités et il est parfois difficile de faire la part qui revient aux Schistosomes dans les troubles observés.

Il semble cependant à la lumière des observations publiées que la bilharziose à *S. intercalatum* affecte chez l'homme une forme clinique habituellement légère (8, 19) constituée essentiellement par des manifestations intestinales diarrhéiques. Il faut remarquer à ce propos que le sujet dont nous relatons l'observation a au contraire présenté une forme relativement sévère ; la sévérité des signes observés peut être rapportée à l'infestation sans doute massive, au jeune âge de notre malade qui, par ailleurs d'origine européenne, se trouvait pour la première fois en contact avec le parasite. On a pu noter une importante hépatomégalie qui a regressé progressivement sous l'influence du traitement et l'absence de splénomégalie ; la splénomégalie signalée par d'autres auteurs relevant probablement d'autres causes, paludisme en particulier.

Signes biologiques

— *La recherche des œufs du parasite* dans les selles et leur identification grâce à leur éperon terminal et à leur forme losangique, associée à leur absence dans les urines permet d'affirmer le diagnostic. Ce fut le cas pour notre malade pour lequel l'examen des urines a donné des résultats parfaitement normaux. L'infestation de l'appareil urinaire par *S. intercalatum* est en effet exceptionnelle. Gillet et Wolfs (8) citent cependant le cas d'un homme de Stanleyville présentant de nombreux œufs de *S. intercalatum* dans les selles et quelques œufs du même type dans les urines (8).

— *Recherche des réactions de l'organisme au parasite.* Lorsque le parasite pénètre dans l'organisme, celui-ci réagit par des phénomènes tissulaires et humoraux dont la mise en évidence peut contribuer efficacement au diagnostic.

Les réactions cellulaires se traduisent en particulier par une écrinophilie sanguine dont l'évolution est bien connue au cours des helminthiases : après avoir atteint un maximum au début de l'affection, elle décroît ensuite de façon très lente. Chez le sujet dont nous rapportons l'observation le taux des éosinophiles le jour de l'hospitalisation atteignait 62 0/0 pour une leucocytose de 32.000 ; 3 mois plus tard l'éosinophilie était encore de 42 0/0, 6 mois plus

©Soc.pathol.
exo

tard de 15 0/0. Mais cette éosinophilie n'est nullement spécifique de la bilharziose et on peut envisager le rôle joué par les autres helminthes dont notre malade était porteur : ascaris — strongles — ankylostomes. L'étude des réactions humorales a montré une chute du taux des albumines et une augmentation du taux des globulines plasmatiques, déséquilibre d'observation banale au début de nombreuses parasitoses. Par contre, la mise en œuvre de différents tests immunologiques, nous a permis de déceler la présence d'anticorps spécifiques. La réaction de fixation du complément pratiquée à l'aide d'un antigène purifié à partir de vers adultes de *S. mansoni* s'est révélée positive. Ce test que nous avons pratiqué par ailleurs sur un grand nombre de sérums prélevés chez des sujets atteints de différentes bilharzioses et d'autres affections parasitaires, s'est toujours révélé d'une bonne sensibilité et d'une grande spécificité (16). Mais la spécificité observée est une spécificité de genre et non d'espèce : le test permet bien de déceler les anticorps bilharziens à l'exclusion de tout autre anticorps, mais il ne permet pas de distinguer entre eux les anticorps élaborés vis-à-vis des différentes espèces de Schistosomes ; en effet l'antigène utilisé préparé à partir de vers adultes de *S. mansoni* nous a permis de déceler également les anticorps présents dans le sérum de sujets atteints de bilharziose à *S. haematobium* ; on voit qu'il permet aussi de déceler les anticorps élaborés au cours de la bilharziose à *S. intercalatum*. L'intradermo-réaction pratiquée avec le même antigène bilharzien s'est par contre révélée négative ; il semble que ce résultat doive être attribué tout d'abord au jeune âge de notre malade, l'enfant et la femme étant réputés moins réactifs que l'homme adulte (9) d'autre part l'affection fut découverte à une phase précoce de son évolution, phase à laquelle l'intradermo-réaction est souvent négative ; elle ne devient positive que plus tard et le reste alors de longues années ainsi qu'en témoignent les fortes réactions positives observées chez des sujets très anciennement infestés.

Traitement

Il a été institué à l'aide d'un dérivé de l'antimoine, le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique préconisé d'abord par Friedheim (6, 7). Nous-mêmes avons traité plus de 80 sujets bilharziens à l'aide de ce dérivé (17) dont l'efficacité thérapeutique est certaine mais qui n'est pas dépourvue de toxicité ; plusieurs voies d'administration peuvent être utilisées : intramusculaire et intraveineuse en perfusion lente, cette dernière permettant semble-t-il de réduire au maximum les effets secondaires. C'est celle que nous avons utilisée

©Soc.pathol.
exo

chez notre malade. Aucun accident d'intolérance clinique ne fut observé, l'état nauséeux apparu au début ayant été rapidement calmé par la prise d'un antispasmodique. Seules, les modifications électro-cardiographiques propres aux dérivés stibiés furent constatées mais leur apparition n'a été que transitoire. Après traitement les signes cliniques se sont rapidement améliorés, les œufs du parasite ont disparu, confirmant ainsi l'efficacité dans le traitement de la bilharziose à *S. intercalatum*.

Résumé

Il s'agit de l'observation d'un enfant de 10 ans, ayant séjourné au Gabon et atteint de bilharziose à *S. intercalatum* ; le diagnostic de l'affection fut confirmé par la mise en évidence des œufs du parasite dans les selles. La réaction de fixation du complément pratiquée à l'aide d'un antigène purifié préparé à partir de vers adultes de *S. mansoni* s'est révélé positive. Le traitement de l'affection à l'aide d'un dérivé stibié, le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique, a amené une amélioration rapide des signes cliniques et plus particulièrement une régression de l'hépatomégalie accompagnée d'une disparition des œufs du parasite dans les selles ; six mois après la fin du traitement, cette disparition pouvait être toujours constatée.

Laboratoire d'Immunologie
et de Biologie parasitaire
Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux.
Hôpital Militaire Robert-Picqué de Bordeaux.

Bibliographie

(1) Brumpt (E.). — *Précis de parasitologie*, 6e éd., Masson édit., Paris, 1949.
(2) Chestermann (C. C.). — *Ann. Soc. belges Méd. trop.*, 1923, **3**, 73.
(3) Clapier (P.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1923, **16**, 559.
(4) Dupuy (L.). — *Ann. Soc. belges Méd. trop.*, 1925, **5**, 36.
(5) Fischer (A. C.). — *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1934, **28**, 277.
(6) Friedheim (E. A. H.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 1245.
(7) Friedheim (E. A. H.), Rodrigues Da Silva (J.) et Martins (A. V.). — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1954, **3**, 714.
(8) Gillet et Wolfs. — *Bull. Org. Mond. Santé*, 1954, **10**, 315.
(9) Kagan (I.), Pellegrino (J.) et Es Memoria (J. M. P.). — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1961, **10**, 200.
(10) Lagrange (E.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1920, **1**, 28.
(11) Lalouel (J.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 531.
(12) Léger (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1923, **16**, 143.

©Soc.pathol.
exo

(13) Léger (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1928, **21**, 773.
(14) MacHattie (C.) et Chadwick (C. R.). — *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1932, **26**, 147.
(15) Mouchet (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1918, **11**, 297.
(16) Pautrizel (R.), Tribouley (J.) et Duret (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1963, **104**, 503.
(17) Pautrizel (R.), Tribouley (J.) et Duret (J.). — *Bull. Soc. Path. exot.* (sous presse).
(18) Pellegrino (J.) et Macedo (D. G.). — *Rev. Brus. Malar.*, 1956, **8**, 499.
(19) Ravisse (P.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 327.
(20) Schwetz (J.). — *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1951, **45**, 92.
(21) Schwetz (J.). — *C. R. Soc. biol.*, 1951, **145**, 1257.
(22) Trenz (F.) et Nessmann (V.). — *Ann. Parasit. Hum. et Comp.*, 1928, **6**, 182.
(23) Van Den Berghe (L.). — *Mem. Inst. Roy. Bel.*, 1939, **8**, 153.

PROSPECTION COMPLÉMENTAIRE DE LA BILHARZIOSE URINAIRE DANS LA VALLÉE DU DRAA

Par R. DESCHIENS, P. FLYE SAINTE MARIE et Y. Le CORROLLER (*)

La prospection de la bilharziose urinaire (Index bilharzien de la population scolaire, identification des gîtes à mollusques vecteurs) dans la vallée du Draa, au cours des années 1962, 1963 et 1965, nous a permis de faire l'inventaire des gîtes à *Bulinus contortus* dans ces territoires et de situer le taux d'infestation (entre 6 et 70 0/0), par *Schistosoma haematobium* chez les populations qui y résident ou qui y nomadisent (1).

On sait que les écarts importants des taux d'infestation humains, relevés chez les populations des cités, casbahs, mejtas ou douars du Sud marocain, sont liés à la dispersion et à l'instabilité relative des collections d'eau, circonstances qui sont, elles-mêmes, en rapport avec un régime climatique pré-sahélien et avec des systèmes d'irrigation souvent non coordonnés. Une propension au déplacement des colonies de mollusques vecteurs *(Bulinus contortus)* et de leurs gîtes résulte de ces conditions régionales et explique l'irrégularité et le nomadisme de la répartition des foyers de contamination.

Au cours de notre campagne épidémiologique de 1965, il ne nous avait pas été possible, en raison des conditions régionales du moment, de contrôler la section du bassin du Draa située à l'aval de Mhamid et de Foum Zguid. Cette prospection a pu être menée à bien au cours

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

du mois de mars 1966, et la présente note rend compte des observations que nous avons pu faire à cette occasion.

Le cours du Draa, dans le territoire que nous avons contrôlé, s'étend sur, environ, 150 km. ; le fleuve reçoit sur cette étendue une dizaine de maigres affluents à régime torrentiel et intermittent ayant pour origine le Djebel Bani au Nord et les hauteurs de la Hammada du Draa, au Sud. Parmi ces affluents, se trouve le Zguid qui irrigue la palmeraie de Foum Zguid.

A 40 km., environ, du Sud-Est de Foum Zguid s'étend le Debaia, vaste plaine sableuse qui constitue, sous le nom de bassin de l'Irikit, une zone d'épandage du Draa et qui peut former, dans les années pluvieuses, un lac temporaire dont la surface est voisine de 600 km². Les tribus qui cultivent la Debaia sont nomades ; en dehors du poste de Foum Zguid, de sa casbah, de sa palmeraie et d'une zaouia (*) située à 20 km. au Nord-Est de l'Irikit, le territoire est inhabité.

Le contrôle des séguias de l'Oasis de Foum Zguid a permis de reconnaître la présence de *Bulinus contortus* ; celui des enfants des 150 élèves de l'école de la localité a conduit à dépister 8 cas de bilharziose urinaire, à *Schistosoma haematobium*, soit un taux infectieux de 5 0/0.

Le bassin de l'Irikit est surtout peuplé de colonies d'oiseaux (Échassiers, Ansériformes), de poissons (Barbots), de larves d'insectes aquatiques (Aechnes, Éphémères) ; les mollusques y sont très rares et nous n'y avons pas identifié de bulins. D'ailleurs, on ne se trouve certainement pas là en présence d'un foyer de contamination bilharzienne, en raison du caractère temporaire du lac, de l'environnement désertique et de l'extrême rareté des contacts humains avec l'eau.

En résumé, il résulte de nos informations complémentaires que la bilharziose urinaire, est endémique dans toute la vallée du Draa, mais que les risques de contamination y sont relativement faibles (taux infectieux moyen scolaire : 6 0/0), en raison de la dispersion et du nomadisme des gîtes à mollusques vecteurs et du caractère souvent temporaire des collections d'eau.

Institut Pasteur du Maroc.

SUMMARY

A complementary survey of urinary bilharziosis in the Draa valley.

The area of the Draa valley extending in 700 km. in southern Morocco and in the Sahel region, is contaminated by *Schistosoma haematobium*, agent of urinary bilharziosis. The infestation level in

(*) Monastère musulman.

©Soc.pathol.
exo

school children is between 6 to 70 o/o (mean level 8 to 10 o/o). Because of the pre-sahelian climate the vector molluscs *(Bulinus contortus)* are irregularly distributed in more or less temporary living places.

Référence bibliographique

(1) Deschiens (R.) et Le Corroller (Y.). — La répartition des gîtes de *Bulinus contortus*, vecteurs de la bilharziose urinaire, au Maroc. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 455-461.

ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ DU CIBA 32644 BA (AMBILHAR) DANS LA BILHARZIOSE VÉSICALE. ESSAI D'ÉRADICATION PROPHYLACTIQUE

Par G. RAFFIER (*)

La bilharziose vésicale est une endémie très répandue en Afrique. Dans les villages-foyers, le tiers à la moitié des habitants en sont atteints. Il s'agit donc d'un fléau social à incidence non négligeable sur le plan économique. Il apparaît donc utile de débarrasser ces malades de cette endémie et de faire en sorte qu'ils ne puissent pas se réinfester. Nous avons tenté de le faire dans un village des environs de Bouaké en République de Côte-d'Ivoire où nous contrôlons depuis un an des malades traités ainsi qu'une prophylaxie appliquée aux points d'eau contaminés.

Conditions de travail

Nous avons choisi un village de 428 habitants dont 180 étaient des bilharziens vésicaux (+ 1 bilharzien intestinal). A proximité nous avons trouvé des centaines de mollusques (Bullins) dans un marigot, servant au réavitaillement en eau du village, à la baignade et à la pêche. Chaque malade, pour la plupart des enfants, a subi un examen complet : état général, poids, urines, avant traitement : macroscopiquement et microscopiquement, nombre d'œufs dans le champ, test d'éclosion, albumine, sédiment. Puis dans le sang : taux d'hémoglobine, V. S., formule sanguine, enfin un examen de selles. Tous ces malades traités ont subi six contrôles en un an. Parallèllement un traitement prophylactique du marigot a été fait et contrôlé régulièrement.

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

Produits employés.

— Pour traiter nos bilharziens nous avons employé le CIBA 32644 BA qui se présente sous la forme de comprimés à 500Mg de couleur jaune et administrable par voie orale (CIBA 32644 BA-AMBILHAR).

— Pour l'action prophylactique sur le marigot nous avons employé le diméthyldithiocarbamate de zinc ou zirame de Rhône-Poulenc qui se présente sous forme de poudre micromisée titrant 90 0/0 de produit pur.

Conduite du traitement.

Pour pouvoir dégager et préciser une posologie minima efficace et, étudier la tolérance du produit nous avons fait plusieurs protocoles de traitement :

— 2 lots de 32 et 30 malades traités pendant *5 jours* : 25 mg./kg./jour en 1 ou 2 prises journalières.

— 2 lots de 30 malades traités pendant *7 jours* : 25 mg./kg./jour en 1 ou 2 prises.

— 2 lots de 30 et 28 malades traités pendant *10 jours* : 20 mg./kg./jour en 1 ou 2 prises.

Tolérance du médicament.

Tous les malades ont été traités individuellement et en notre présence. Un certain nombre ont présenté des malaises sans gravité : céphalées, nausées, vomissements, tachycardie, lipothymie, anxiété. Aucun traitement n'a été arrêté et ces malaises ont été combattus avec des tonicardiques, spasmolytiques ou antihistaminiques avec succès. De même nous avons usé de moyens de persuasion pour éviter les impressions subjectives contagieuses fréquentes dans une collectivité subissant un traitement de masse.

A. — Ces signes d'intolérance peuvent être groupés en :

1° *Signes organiques :* Vomissements (les plus fréquents), diarrhées, tachycardie, céphalées, lipothymies, asthénie.

2° *Signes subjectifs :* nausées, anxiété, douleurs diffuses.

B. — Ces phénomènes d'intolérance sont plus fréquents dans les protocoles à une seule prise journalière.

C. — Les délais d'apparition des malaises sont également plus fréquents dans les protocoles à une seule prise journalière.

©Soc.pathol.
exo

Résultats thérapeutiques et commentaires

Tous nos bilharziens, disposés au fur et à mesure par famille pour la commodité du traitement ont *tous* réagi favorablement au traitement par l'Ambilhar.

1. — Tous nos malades contrôlés à ce jour (avril 1966, 50 semaines après le traitement) à six reprises en un an ne présentent plus les signes cliniques et parasitologiques de la bilharziose vésicale, sauf deux enfants dont l'enquête a montré qu'ils s'étaient très vraisemblablement réinfestés ailleurs au cours des grandes vacances scolaires (traités à nouveau et contrôlés, ils sont actuellement négativés).

2. — Chez une centaine de nos bilharziens traités et *dès le 1er contrôle* (4 semaines après le traitement) nous n'avons retrouvé aucun signe parasitologique de bilharziose vésicale. Chez les autres (80) nous n'avons pas retrouvé d'œufs normaux (sauf chez un enfant hyperparasité : purée d'œufs) ; mais seulement des œufs détruits, détériorés et quelques hématies. Ils pouvaient être considérés comme très améliorés. Ils étaient tous négativés au contrôle suivant (7 semaines après le traitement).

3. — Nous avons obtenu, dans l'ensemble, des résultats semblables avec tous les protocoles 5, 7, 10 jours. Cependant, pour pouvoir recommander une posologie minima efficace rapide et complète dans ses effets en vue d'une campagne de masse, nous pensons que le protocole de 25 mg./kg./jour en 2 prises journalières et pendant 7 jours est bien toléré et le plus efficace. En effet les traitements de 5 jours 25 mg./kg./jour donnent des résultats moins rapides et moins francs. A l'inverse les résultats des traitements de 10 jours 20 mg./kg./jour sont similaires à ceux de 7 jours et ne semblent donc pas nécessaires surtout en campagne de masse avec les impératifs de temps et de dépense.

En résumé

L'efficacité du produit CIBA 32644 BA ou Ambilhar dans la bilharziose vésicale est très encourageante. Nous avons pu constater chez 180 bilharziens contrôlés depuis un an la disparition des signes cliniques et parasitologiques de cette grave endémie, en quelques semaines. L'efficacité et le peu de substance nécessaire incite à adopter une posologie à 25 mg./kg./jour pendant 7 jours consécutifs en 2 prises journalières et qui nous a donné de bons résultats, rapides et nets.

©Soc.pathol.
exo

Prophylaxie associée au traitement

Traiter les bilharziens avec la possibilité actuelle de les guérir est très bien, mais l'épidémiologie des maladies parasitaires et de la bilharziose en particulier nous enseigne que notre traitement serait illusoire et d'effet à court terme (à moins d'une remanence ou d'une immunité provoquée) si nous ne cherchions pas à éviter toute réinfestation. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes attachés à tenter d'éradiquer le foyer de bilharziose de ce village. L'épidémiologie de cette endémie est bien connue et les mollusques, hôtes intermédiaires, représentent le chaînon le plus vulnérable pour rompre la chaîne épidémiologique, si nous parvenons à les éliminer.

Nos moyens de lutte sont basés sur :

a) *Les mesures d'hygiène :* par l'éducation sanitaire des collectivités pour faire comprendre la nécessité d'éviter les marigots contaminés. Bien que difficile à appliquer encore en milieu rural on ne doit pas manquer d'expliquer aux habitants, aux responsables, aux maîtres d'écoles les précautions élémentaires pour éviter la contamination.

b) *Les travaux d'aménagement ruraux :* Par la création de puits (boisson, lavage), par assèchement des vasques, fondrières et des petites retenues d'eau, réservoirs de prédilection des mollusques.

c) *Destruction des mollusques :* En employant des molluscicides actifs si possible à dose faible et non dangereux pour l'homme et les animaux.

Nous procédons de la façon suivante :

Après une enquête très complète pour repérer *tous* les points d'eau (eau courante ou stagnante) aux environs du village, nous recherchons systématiquement les mollusques (bullins, planorbes), reportés au mètre carré et vérifions leur contamination pour les furcocercaires. Il s'agit d'un travail long et soigneux pour ne rien omettre et de ce fait il est nécessaire d'acquérir la confiance des habitants pour visiter tous les points d'eau (mares sacrées) sous peine de voir échouer une prophylaxie par molluscicide, parce que incomplète ou insuffisante.

L'opération proprement dite consiste ensuite à :

— *Calculer le volume d'eau* à traiter en calculant longueur, largeur et profondeur moyennes.

— *Épandre le molluscicide :* Nous avons employé le diméthyldithiocarbamate de zinc ou « zirame » de Rhône-Poulenc, épandage à la main ou avec des boîtes de 100 g., 500 g., 1 kg., 5 kg., car il s'agit (tout au moins dans nos régions) de petites étendues d'eau ou

©Soc.pathol.
exo

Lutte antimollusques au village de Kouassiblékro.

Noms des gîtes Traités	Volume ou importance en m³	Flore	Eau (pH)	Mollusques		Molluscicide employé, date de l'épandage	Quantité	Résultats
				Physopsis Bullins	Bullins sénaglensis			
ZN'UEBLE (Kouassiblékro) Traité début décembre 1964	L = 500 I = 10 P = 0,5 2.600 m³	Nénuphars par endroits, galeries forestières, arbustes. Mares n'existant qu'en saison des pluies. Épaisse couche d'humus résiduelle.	Trouble	100 au m² dans le 1er bief (le plus grand) 50 au m² dans le 2e bief (après l'étranglement)	très rares (2)	Ziramé Semaine du 7 au 12 décembre 1964	12 ppm 32 kg Ziramé	Après épandage 2.400 cadavres au bord et en surface en différents endroits ? Des contrôles ont été effectués tous les 2 mois environ. Seules des coquilles vides ont été retrouvées. Au contrôle d'avril 1966 soit 17 mois après l'épandage, aucun nouveau mollusque vivant.

©Soc.pathol.
exo

de petits cours d'eau. Nous n'avons pas eu besoin de poudreuses à main ou ventrales type Rotver qui deviennent nécessaires pour de grandes étendues d'eau.

Les doses de zirame peuvent varier de 3 à 15 ppm (partie pour million). Le produit est très diffusible, cependant dans les mares ramifiées nous les parcourons en entier pour augmenter le pouvoir de diffusion. Il est nécessaire de se mettre vent arrière pour éviter de recevoir la poudre très fine dans le nez et les yeux car elle provoque une irritation gênante. La meilleure saison pour l'épandage nous paraît être la fin de la saison des pluies, quelques semaines avant l'assèchement des mares. En effet les mollusques pullulent et ne cherchent pas encore à s'enfouir dans la vase. De plus le molluscicide n'est pas emporté comme il risque de l'être en début ou pendant la saison des pluies par les averses ou les tornades. Dans ce village nous avons procédé à des contrôles tous les deux ou trois mois et n'avons pas retrouvé de mollusques vivants à ce jour (épandage : décembre 1964, dernier contrôle : avril 1966). Nous n'avons pas éprouvé le besoin de refaire un autre épandage. Il n'en reste pas moins que le rythme d'épandage doit être adapté à chaque cas particulier selon les contrôles montrant ou non la présence de mollusques.

Conclusion

Nos essais de traitement de la bilharziose vésicale par le 32644 des Laboratoires CIBA (Ambilhar) ont été faits sur plusieurs séries de malades avec plusieurs protocoles d'administration ; 5, 7 ou 10 jours en 1 ou 2 prises journalières. L'expérimentation démontre que le protocole à 25 mg./kg./jour pendant 7 jours consécutifs en 2 prises journalières de 32644 CIBA est efficace et permet d'escompter que près de 100 0/0 de malades contrôlés ne présentent plus de signes cliniques et parasitologiques de bilharziose en quelques semaines. D'autre part, pour éviter la réinfestation des malades guéris, nous avons fait simultanément la prophylaxie, avec le « zirame » des Laboratoires Rhône-Poulenc. Nous avons constaté la destruction des mollusques et plus d'un an après l'épandage, aucun mollusque vivant n'a pu être trouvé à nouveau. Ces excellents résultats thérapeutiques et prophylactiques, nous permettent d'envisager sérieusement la possibilité d'obtenir l'éradication de cette endémie au cours d'une campagne de masse par :

1° La stérilisation du réservoir de virus en traitant les bilharziens (CIBA 32644 BA-Ambilhar).

2° La destruction des bullins hôtes intermédiaires au moyen de molluscicides (zirame de Rhône-Poulenc).

©Soc.pathol.
exo

Summary

We have been treating with CIBA 32644 Ba (Ambilhar), several series of vesical bilharzian patients, according to various formularies. The most effective is, no doubt, the formulary with 25 mg./kg. a day, during 7 following days, in 2 dailly doses. This has allowed us to obtain rapidely enough 100 0/0 of positively cured people. Besides, in order to avoid the reinfestation of the cured bilharzian people, we have together the prophylaxis of contaminated pools, wath a molluscicidal product, the « zirame » of the Rhône-Poulenc laboratories, in order to kill the bulinus coronatus. The excellent therapeutic and prophylaxis results we have obtained, allow us to think of a serious eradication of this great tropical endisease, thanks to the means of a mass-campaign, based upon: first: the treatment of the bilharzian patients with the Ambilhar, second: the destruction of the Bulinus Coronatus with a mulluxicided product, the « zirame ».

Le Docteur Raffier Gilbert, Médecin-Commandant des T. O. M. *Dans le cadre du Service de Lutte contre les grandes Endémies de République de Côte-d'Ivoire.* Directeur : Médecin-Lieutenant-Colonel Rives.

Bibliographie

1. Rapport sur le CIBA 32644 BA, Bâle (Suisse).
2. Expérimentation du 32644 dans la Bilharziose Vésicale des Docteurs Ducasse et Lacan (5e conférence de l'O. C. C. G. E., Bobo Dioulasso, mars 1965).
3. Grétillat (S.) et Lacan (A.). — Sur une opération pilote de prophylaxie antibilharzienne réalisée avec le zirame. *Revue d'élevage et de Médecine vétérinaire des pays tropicaux*, nº 2, 1963.
4. Lacan (A.). — La lutte contre la bilharziose vésicale en République du Sénégal. Rapport nº 1164/END du 19 février 1963.
5. Grétillat (S.). — Essai de la toxicité du zirame chez les ruminants. *Revue vétérinaire*, Dakar.
6. Hodge (H. C.), Maynard (E. A.) et coll. — *J. L. Amer. Pharm. Ass.*, 1962, **41**, 662 (toxicité zirame).
7. Raffier. — Note préliminaire sur l'activité du CIBA 32644 BA dans la dracunculose. *Acta tropica*, décembre 1965. *Médecine tropicale*, janvier 1966.
8. Raffier. — Prophylaxie et principes de lutte contre la dracunculose par le zirame. *Acta tropica*, *Médecine tropicale*. S. Méd. Côte-d'Ivoire, 1965.

©Soc.pathol.
exo

QUELQUES RÉFLEXIONS SUR LA MÉNINGITE A ÉOSINOPHILES A TAHITI

Étude clinique et biologique de 165 observations, à propos d'un cas atypique.

Par G. SCHOLLHAMMER, P. AUBRY et J. L. RIGAUD (*)

L'observation, en avril 1966, d'une forme atypique de Méningite à Éosinophiles traitée dans le Service de Médecine Générale de l'Hôpital de Papeete nous a amenés à reprendre l'étude clinique et clinico-biologique des Méningites à Éosinophiles à Tahiti.

Les caractères cliniques essentiels des Méningites à Éosinophiles ont été bien décrits en 1960, par Franco, Bories et Couzin (1) à propos de 142 cas, dont 11 cas Calédoniens et 131 cas Tahitiens. Ces 131 derniers cas se répartissaient ainsi :

— un cas en 1957 (le premier cas de Méningite à Éosinophiles à Tahiti a été constaté en mars 1957),

— 61 cas en 1958,

— 69 cas durant les trois premiers trimestres en 1959.

Nous avons repris les dossiers des malades admis dans le Service de Médecine Générale de l'Hôpital de Papeete, depuis octobre 1959 et avons réuni 165 observations.

Ces observations ne forment qu'une partie du dossier des Méningites à Éosinophiles observées pendant cette période à Tahiti. En effet, comparées aux statistiques du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital de Papeete — seul laboratoire du territoire à cette époque — elles représentent moins de 18 0/0 des cas.

Année	Total des cas de Méningites à Éosinophiles relevées au Laboratoire	Malades hospitalisés
4e trimestre 1959	25	3
1960	232	23
1961	253	48
1962	171	37
1963	95	23
1964	82	14
1965	43	11
1er semestre 1966	21	6
Total	922	165

(*) Séance du 14 décembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

Notre exposé comportera :

— *la relation de l'observation atypique,*
— *l'étude des 164 cas restants,*
— *des conclusions.*

I. — Relation d'une observation atypique

M. Tal..., Français Métropolitain, âgé de 28 ans, employé civil de l'Armée, est admis le 4 avril 1966 dans le Service de Médecine Générale de l'Hôpital de Papeete.

Le début de la maladie remonte au 15 mars 1966. Jusque-là en très bonne santé, le malade présente brusquement des céphalées accusées et des *paresthésies* à type de picotements localisées au flanc gauche et aux deux premiers doigts de la main gauche.

Le 18 mars, apparaissent une sciatalgie bilatérale paresthésique mais non parésiante, et une cervico-brachialgie de topographie C 6.

Le 1er avril il présente une dysarthrie avec difficulté aux mouvements de la langue, des troubles de la déglutition, une hypoacousie droite, des névralgies localisées à l'hémiface gauche, étendues du front au menton.

A l'examen d'entrée, le 4 avril 1966, on constate :

— une paralysie faciale droite n'intéressant que la partie inférieure de la face,
— une parésie du glosso-pharyngien droit,
— une paralysie du grand hypoglosse droit avec déviation unilatérale de la langue,
— une hypoacousie droite,
— une hypoanesthésie facio-brachiale gauche.

Il n'y a pas de syndrome méningé clinique, pas de déficit moteur, pas de modification des réflexes.

L'état général est bon, il n'y a pas de fièvre, le pouls bat à la fréquence de 80 pulsations/minute.

On retrouve dans les antécédents un taeniasis contracté, en 1960, en Algérie. Il n'y a rien de notable dans le passé familial.

A la *ponction lombaire* pratiquée dès l'entrée, le liquide céphalo-rachidien est hypertendu, clair. Il y a 60 éléments par millimètre cube, dont 25 0/0 de polynucléaires éosinophiles, 45 0/0 de lymphocytes et 30 0/0 de cellules endothéliales ; 0 g. 46 0/00 d'albumine, 7 g. 05 0/00 de chlorures, 0 g. 68 0/00 de glucose ; la réaction de Bordet-Wassermann est négative ; le Benjoin colloïdal est dévié vers la droite ; les recherches bactériologiques sont négatives.

L'hémogramme, par ailleurs normal, montre une éosinophilie à 13 0/0.

La vitesse de sédimentation des hématies est de 4 mm. pour la première heure et de 10 mm. pour la deuxième.

©Soc.pathol.
exo

L'examen des selles montre des œufs de trichocéphales.

Les recherches virologiques sont négatives.

Les radiographies du crâne sont normales.

L'évolution est favorable. L'état général reste bon. L'examen neurologique ne met pas en évidence de signe nouveau. On note seulement l'apparition de paresthésies au niveau de la cuisse gauche.

Le 21 mai 1966, le malade quitte le Service apparemment guéri cliniquement. L'évolution biologique suit avec retard cette normalisation clinique.

L. C. R.	Nombre d'éléments/mm³	Polynucl. Éosino. (o/o)	Lymphocytes (o/o)	Cellules endo. (o/o)
4-4-66	60	25	45	30
7-4-66	71	25	51	24
19-4-66	28	11	70	19
19-5-66	27	18	60	22

Dans le cadre des Méningites à Éosinophiles observées à Tahiti, cette observation nous est apparue comme *atypique*. C'est ce qui nous a amené à étudier les dossiers en notre possession et non encore publiés.

II. — Étude clinique et biologique des 164 cas restants

A) *Conditions d'apparition.*

1° *Répartition par années.*

	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966
Janvier		1	1	3	3	4	1	2
Février		1	2	1	1			
Mars		5	1	2	1		1	
Avril		7	1	4	5	3	1	
Mai		5	8	6	6		1	1
Juin		1	6	8	5		1	2
Juillet			4	4	1			
Août		1	10	1		1	2	
Septembre			8	7		2	3	
Octobre	1	1	7	1	1	2	1	
Novembre	1	1				1		
Décembre	1					1		

©Soc.pathol.
exo

Ce tableau montre que dans la distribution annuelle des Méningites à Éosinophiles, il n'y a pas une influence saisonnière nette (*).

2° *Répartition suivant le sexe.*

	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966
Hommes	1	10	19	12	12	7	8	3
Femmes	2	13	29	25	11	7	3	2

Les deux sexes sont également atteints.

3° *Répartition suivant la race.*

	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966
Polynésiens ou Métis . .	2	23	46	32	22	14	8	4
Européens	1		1	1			1	1
Chinois			1	4	1		2	

4° *Répartition suivant l'âge.*

	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966
10 à 20		1	10	4	3	4	1	
20 à 30	2	11	19	13	8	7	5	2
30 à 40	1	4	12	5	5		4	2
40 à 50		6	2	10	6	3		1
50 à 60		1	4	4	1		1	
60 à 70				1				

La Méningite à Éosinophiles affecte surtout les *adultes jeunes*.

(*) Saison des végétaux salades.

©Soc.pathol.
exo

B) *Caractères cliniques.*

Trois aspects cliniques sont essentiels :
— le syndrome méningé,
— l'atteinte des nerfs crâniens,
— les troubles subjectifs de la sensibilité, isolés ou associés entre eux.

Le tableau suivant montre la répartition de nos 164 cas :

	Syndrome méningé	Atteinte des nerfs crâniens		Troubles subjectifs de la sensibilité
		Facial	M. O. E.	
Isolé	106	6		
Associé . . .	52	14	4	34
Total . .	158	20	4	34

1° *Le syndrome méningé.*

C'est le plus habituellement rencontré : 97 0/0 des cas.
Il est le plus souvent isolé : 64 0/0 des cas.
Il réalise :
— soit une simple céphalée ;
— soit un syndrome méningé d'intensité modérée avec céphalées accusées, pyrexie inférieure à 38°, légère raideur de la nuque ;
— soit un syndrome méningé marqué, avec céphalées importantes, pyrexie entre 38° et 40°, photophobie, vomissements, raideur de la nuque, très inconstamment signe de Kernig.

2° *Les atteintes des nerfs crâniens.*

Elles intéressent :
— soit le nerf facial, réalisant une paralysie faciale périphérique passagère, isolée ou associée à un syndrome méningé ;
— soit le nerf moteur oculaire externe réalisant une diplopie toujours associée à un syndrome méningé.

3° *Les troubles subjectifs de la sensibilité.*

Révélés par l'interrogatoire, ils réalisent :
— soit des douleurs à type de brûlures,
— soit des paresthésies, le plus souvent à type de picotements.

©Soc.pathol.
exo

Ces troubles de la sensibilité sont caractérisés par :

— leur intensité : le plus souvent modérée,
— leur continuité : permanente, mais avec des paroxysmes le plus souvent nocturnes,
— leur mode d'apparition : spontanés, mais aussi provoqués par le toucher, mais non par la pression,
— leur siège : unilatéral le plus souvent, en superposition avec le territoire d'une racine, très rarement d'un nerf périphérique, essentiellement le sciatique.

Ces troubles subjectifs de la sensibilité sont toujours associés à un syndrome méningé.

La Méningite à Éosinophiles telle que nous l'avons observée réalise cliniquement un ensemble symptomatique relativement stéréotypé, puisque, en effet, elle peut se manifester par :

— soit un syndrome méningé d'intensité variable isolé,
— soit une paralysie faciale périphérique isolée,
— soit un syndrome méningé associé :

. à une paralysie faciale périphérique,
. à une diplopie,
. à des troubles subjectifs de la sensibilité.

C) *Caractères clinico-biologiques.*

1° *Le liquide céphalo-rachidien.*

Deux modifications sont essentielles :

a) *L'hypercytose :*

Elle est variable, le plus souvent entre 100 et 500 éléments au millimètre cube, avec des chiffres extrêmes de 31 et 3.050.

Densité cellulaire maximum	Nombre de cas
0 à 100 él./mm³	9
100 à 500 »	73
500 à 1.000 »	50
1.000 à 1.500 »	19
1.500 à 2.000 »	7
2.000 à 2.500 »	1
2.500 à 3.000 »	3
> 3.000 »	2

©Soc.pathol.
exo

b) *L'éosinophilie rachidienne :*

Elle aussi est variable, le plus souvent entre 30 et 60 0/0, avec des chiffres extrêmes de 4 et 93 0/0.

Pourcentage maximum d'éosinophiles	Nombre de cas
0 à 10	4
10 à 20	26
20 à 30	20
30 à 40	28
40 à 50	31 maximum de fréquence
50 à 60	24
60 à 70	23
70 à 80	6
80 à 90	1
90 à 100	1

c) *L'albuminorachie :*

Elle est modérément élevée, entre 0,40 et 0,70 0/00 le plus souvent, avec des chiffres extrêmes de 0,26 et 2,40 0/00.

Albuminorachie maximum	Nombre de cas
entre 0,20 et 0,30	1
» 0,30 et 0,40	10
» 0,40 et 0,50	28
» 0,50 et 0,60	14
» 0,60 et 0,70	49
» 0,70 et 0,80	10
» 0,80 et 0,90	6
» 0,90 et 1,00	17
» 1,00 et 1,50	23
» 1,50 et 2,00	3
> 2,00	3

2° *Le sang.*

Une modification essentielle : l'éosinophilie *sanguine; elle est quasi constante*, puisque inférieure à 5 0/0 dans 7 cas seulement.

Pourcentage maximum des éosinophiles sanguins	Nombre de cas
de 0 à 2	1
2 à 5	6
5 à 10	23
10 à 15	26
15 à 20	35
20 à 25	29
25 à 30	19
30	25

©Soc.pathol.
exo

III. — Conclusions

De l'étude des 164 cas de Méningites à Éosinophiles, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Il n'y a pas d'influence saisonnière nette.

2° Il n'y a pas de prédominance de sexe.

3° Il n'y a pas de prédisposition raciale, compte tenu de la disproportion des groupes ethniques et du fait que notre clientèle est essentiellement polynésienne.

4° Il y a une prédisposition d'âge : la Méningite à Éosinophiles est une maladie du jeune avec une prédominance entre 20 et 30 ans. A noter que le Service de Médecine Générale hospitalise à partir de 13 ans.

5° La Méningite à Éosinophiles se présente selon une symptomatologie relativement stéréotypée réalisant soit :

— un syndrome méningé isolé,
— une paralysie faciale périphérique isolée,
— un syndrome méningé associé à :

. une paralysie faciale,
. une diplopie,
. des troubles subjectifs de la sensibilité.

6° La Méningite à Éosinophiles se caractérise biologiquement par :

— une hypercytose rachidienne modérée,
— une éosinophilie rachidienne élevée,
— une albuminorachie modérée,
— une éosinophilie sanguine constante.

Ces conclusions sont semblables à celles de Franco et coll.

L'observation que nous avons rapportée diffère du tableau classique des Méningites à Éosinophiles observées à Tahiti par :

— la symptomatologie clinique où l'on note l'atteinte simultanée de cinq nerfs crâniens,

— la cytose rachidienne relativement basse : 60 éléments/mm³ à la première ponction lombaire,

— par contre, l'âge, l'évolution spontanée vers la guérison sont des caractères bien classiques de la maladie.

©Soc.pathol.
exo

Nous n'avons pas abordé ici l'étude étiologique de la Méningite à Éosinophiles. Cependant, nous insistons sur la *baisse constante du nombre des Méningites à Éosinophiles à Tahiti, depuis 1962.*

Travail des Services Médicaux
et du Laboratoire de Bactériologie
de l'Hôpital de Papeete.

Bibliographie

(1) Franco (R.), Bories (S.) et Couzin (B.). — A propos de 142 cas de Méningite à Éosinophiles observés à Tahiti et en Nouvelle-Calédonie. *Méd. trop.*, 1960, **20**, 41-55.

COMMENTAIRES RELATIFS A LA MÉNINGITE A ÉOSINOPHILES ANGIOSTRONGYLIENNE

Par R. DESCHIENS et J. COURDURIER (*)

Le problème nosologique, épidémiologique et parasitologique de la méningite à éosinophiles dans les territoires du Bassin Pacifique Sud offre un intérêt particulier. MM. Schollhammer, Aubry et Rigaud publient un mémoire (**) qui constitue une mise au point clinique et biologico-clinique des caractères de la maladie et qui enrichit beaucoup le dossier des connaissances que nous avons sur l'engagement abortif encéphalo-méningé, chez l'homme, de la larve d'*Angiostrongylus cantonensis*, Métastrongylidé du rat.

On sait que ce sont Nomura et Lin (2) qui, en 1945, ont décrit, à Formose, le premier cas de méningite à éosinophiles chez l'homme (***) (Les auteurs ont décrit la présence de Nématodes immatures dans le liquide céphalo-rachidien d'un sujet de 15 ans) et que C. Bailey, à Ponapé (îles Carolines), en 1948 (3), a observé 14 cas de syndrome méningé avec hyperéosinophilie du liquide céphalo-rachidien chez des marins américains, ces cas pouvant être imputés, rétrospectivement, à la méningite à éosinophiles angiostrongylienne.

C'est aux Membres du Corps de Santé d'Outre-Mer et de la Marine française, qui ont étudié, à Tahiti et en Nouvelle-Calédonie, de 1957 à 1965, plus de 400 cas (Tahiti : 307 cas ; Nouvelle-Calédonie : 147 cas) de méningites à éosinophiles et qui en ont identifié cinq

(*) Séance du 14 décembre 1966.
(**) Ce *Bulletin*, p. 341.
(***) Cas observé en 1944.

©Soc.pathol.
exo

fois plus, environ, que l'on doit une description clinique et une étude de biologie clinique quasi exhaustives de l'infestation.

Ici doivent être cités, en particulier, les travaux et les observations de FRANCO (4), de TRUBERT (5), de FRANCO, BORIES et COUZIN (6), de MASSAL (7), de GALLIARD (8) (9), de ROSEN, LAIGRET et BORIES (10), de LOISON, CAVALLO et VERVENT (11) (12), de SCHOLLHAMMER, AUBRY et RIGAUD *(loc. cit.)*.

De cette documentation, il ressort que la *symptomatologie* observée dans l'angiostrongylose méningée offre les aspects d'abord d'un syndrome méningé (97 0/0 des cas), isolé (67 0/0 des cas) ou associé à une atteinte des nerfs crâniens et à des troubles subjectifs de la sensibilité. L'évolution spontanée de la maladie en 2 à 3 mois est la règle ; cependant, des formes plus prolongées et des séquelles transitoires (céphalées, paresthésies) peuvent être notées.

Il existe des formes atténuées de la maladie, le syndrome méningé étant fruste, ou même, les symptômes se limitant à des manifestations parésiques paralytiques ou algiques, transitoires, sur le trajet des nerfs crâniens [SCHOLLHAMMER, AUBRY et RIGAUD *(loc. cit.)*].

Dans les cas de pauci-infestations, des formes cliniquement inapparentes existent, que le contrôle du liquide céphalo-rachidien ou les réactions immunologiques seraient probablement capables de dépister.

Sur le versant de la *biologie clinique*, la statistique, relative à 165 cas, apportés par SCHOLLHAMMER, AUBRY et RIGAUD fournit des informations précises : la densité cellulaire offre un maximum de fréquence de 100 à 500 éléments par millimètre cube (normale 1 à 2), bien que des chiffres plus faibles (31 et 35 cellules) puissent être notés ; le maximum de fréquence du taux des éosinophiles dans le liquide céphalo-rachidien est de 40 à 50 0/0, avec un minimum de 10 0/0 et un maximum de 90 à 100 0/0 ; l'albumine totale, dont le maximum de fréquence est de 0 g. 60 à 0 g. 70/l. (normale : 0,12 à 0,30) apparaît comme relativement modérée ; le taux des éosinophiles dans le sang offre un maximum de fréquence de 15 à 20 0/0, ce qui plaide en faveur d'une hyperéosinophilie plus tissulaire que générale.

Naturellement, la possibilité d'helminthiases éosinophilogènes contemporaines à l'angiostrongylose, si fréquentes en milieu tropical, peut, chez un sujet, susciter une hyperéosinophilie sanguine indépendante de celle due à la méningite à éosinophiles ; la prospection des malades dans ce sens (examen des selles, examen du sang) s'impose donc toujours.

Les signes biologiques et, en particulier, l'hypercytose, l'éosinophilie du liquide céphalo-rachidien et l'albuminorachie, semblent ne s'effacer qu'un certain temps après la cessation des manifestations

©Soc.pathol.
exo

cliniques ; cependant les informations, recueillies à cet égard, sont encore contingentes en raison de la difficulté que l'on éprouve — et cela se comprend — à obtenir que les malades acceptent les ponctions lombaires de contrôle de la convalescence.

Les *épreuves immunologiques* (intradermo-réaction, réaction de fixation du complément) peuvent concourir à l'identification de la méningite à éosinophiles et il n'est pas interdit de penser qu'avec un bon antigène spécifique, le diagnostic de la maladie pourra être établi sans avoir recours à des ponctions lombaires systématiques.

Dès 1961, l'Institut de Recherches de la Polynésie Française [Alicata et Brown (*in loc. cit.*, réf. 7)] et l'Institut Pasteur de Paris [Service de Parasitologie (13)] ont préparé des antigènes à base d'adultes d'*A. cantonensis* donnant des réactions positives dans les cas de méningite à éosinophiles, mais dont la spécificité n'était pas suffisante pour conclure valablement, en raison de la présence de fractions antigéniques communes avec d'autres espèces de Nématodes, dans l'informateur préparé. Depuis, de notables progrès, dans le sens de la purification, ont été réalisés et à l'Institut Pasteur, J. Courdurier et Jacqueline Bénex préparent et appliquent maintenant un antigène dont la sélectivité diagnostique mérite d'être poursuivie avec attention.

Sur le *versant épidémiologique*, la répartition de la méningite tropicale à éosinophiles dans le bassin du Pacifique Sud s'élargit, vers l'Asie du Sud-Est (Thaïlande), en particulier, soit du fait de prospections plus pertinentes, soit en raison de migrations des rats contaminés ou contaminables et de l'adaptation du parasite à de nouveaux biotopes ou climax, ouvrant, au complexe pathogène, des possibilités de cycles évolutifs nouveaux (nouveaux hôtes intermédiaires).

On sait que c'est, en même temps, à Rosen et coll. (*loc. cit.*, réf. 10, 14) ainsi qu'à Horio et Alicata (15) (16) et à Alicata et Brown (17), que l'on doit la découverte et la démonstration de la nature angiostrongylienne de la méningite tropicale à éosinophiles.

La méningite à éosinophiles a été signalée à Formose [Nomura et Lin, en 1945 *(loc. cit.)*], aux îles Carolines (Bailey, en 1948), en Nouvelle-Calédonie [Franco, en 1953 (*loc. cit.*, réf. 4)], à Tahiti [Blade, en 1959 (18) ; Franco, Bories et Couzin, en 1960 (*loc. cit.*, réf. 6)] ; aux îles Hawaii [Rosen, Chappell et coll., en 1964 (*loc. cit.*, réf. 14)] ; à Saïpan [Allison, en 1962 (19)] ; aux Nouvelles-Hébrides (Corfort, en 1962) ; aux îles Cook [Alicata et McCarthy, en 1964 (20)] ; aux îles Guam (Rosen, en 1963) ; au Vietnam [Jindrák et Alicata, en 1965 (21)] ; au Thaïlande [Khwanmitra, Bodhidatta et Punyagupta, en 1957 (22) ; Punyadasni et Punyagupta, en 1961 (23) ; Prommindaroj, Leelawongs et Pradatsun-

©Soc.pathol.
exo

DARASAR, en 1962 (24) ; TANTIBHEHDYANGUR, en 1963 (25) ; PUNYAGUPTA, en 1964 (26) et en 1965 (27) ; KETSUWAN et PRADATSUNDARASAR, en 1966 (28)].

En outre, A. M. SMIT, à Sumatra, en 1962 (29) (30) a réuni les observations de 8 cas de méningites à éosinophiles du type endémo-épidémique, devant probablement être rattachées à l'angiostrongylose.

Cependant l'affirmation de la présence du syndrome chez l'homme, dans ses relations avec l'infestation en engagement parasitaire abortif de la larve d'*A. cantonensis*, aussi bien dans les territoires actuellement inventoriés que pour de nouveaux domaines éventuels, doit être fondée sur quatre constatations :

1° La mise en évidence du syndrome clinique et de l'éosinophilie céphalo-rachidienne. 2° L'épreuve immunologique positive (intradermo-réaction, réaction de fixation du complément) avec un bon antigène. 3° L'infestation connue des rats ou des muridés, par *A. cantonensis*, dans le territoire. 4° L'identification de larves infectieuses d'*A. cantonensis*, chez des invertébrés, hôtes intermédiaires ou hôtes intercalaires, vivant dans la région.

Le diagnostic de certitude, par contrôle du parasite, en engagement abortif dans les lésions, dans la méningite à éosinophiles angiostrongylienne, ne pourrait être fondé, chez l'homme, que sur une constatation opératoire ou d'autopsie et, par conséquent, sur une circonstance fortuite, comme celle qui permit à ROSEN, CHAPPELL et coll. (*loc. cit.*, réf. 14) d'identifier la larve d'*A. cantonensis* dans le cerveau d'un sujet Philippin mort aux îles Hawaii ou, encore, celle qui révéla, au cours d'une autopsie, à JINDRÁK et ALICATA, en 1960 *(loc. cit.)*, la présence d'adultes immatures dans le cerveau et dans le cervelet d'une jeune fille de 18 ans, au Vietnam. De telles circonstances sont exceptionnelles, car on ne meurt pratiquement pas de méningite à éosinophiles ; aussi le diagnostic s'établit-il indirectement.

Sans doute, des cas sporadiques de méningites à éosinophiles d'étiologies diverses sont-ils rapportés dans la littérature mondiale [SMIT *(loc. cit.)*, COLONI (31)] et peuvent-ils être rattachés à l'infestation par différents helminthes (Ascaris, *Toxocara*, Ankylostomes, Filaires, Setaires, Cysticerques, Schistosomes, *Paragonimus*). Cependant, leur rareté, leur dispersion et leur prospection parasitologique permet, dans une large mesure, de les séparer, de la méningite à éosinophiles angiostrongylienne qui est endémo-épidémique et limitée actuellement au bassin du Pacifique Sud et à l'Asie du Sud-Est.

En ce qui concerne le *Cycle évolutif* de l'agent étiologique de la méningite à éosinophiles : *A. cantonensis*, certains hôtes intermédiaires avaient déjà été identifiés par MACKERRAS et SANDARS, en 1955 (32)

©Soc.pathol.
exo

(les Limaces comme *Agriolimax laevis* Syn. *Deroceas laeve, Limax arborum, Onchidium* sp.), en Australie.

La liste des hôtes intermédiaires *stricto sensu*, trouvés naturellement infestés par les larves infectieuses d'*A. cantonensis*, est actuellement la suivante :

Escargots terrestres : Achatina fulica [îles Hawaii, Ponapé, Saïpan (Alicata, en 1962 ; Alicata et McCarthy, en 1964) ; *Bradybaena similaris* [Tahiti, Nouvelle-Calédonie, Nouvelles-Hébrides, îles Hawaii, îles Cook, îles Loyauté, Ponapé, Saïpan (Alicata et Brown, en 1962 ; Alicata, en 1963 ; Alicata et McCarthy, en 1964)] ; *Macrochlamys resplendens* [Malaisie (Lie, en 1964, communication orale à Alicata (33))] ; *Opeas javanicum* [îles Hawaii (Alicata *(loc. cit.)* (33))] ; *Microparmarion malayanus* et *Sarika resplendens* [Malaisie (Heyneman et Lim, en 1966 (34))].

Limaces : Deroceras laeve (Syn. *Agriolimax laevis*) [Australie, Tahiti, Nouvelle-Calédonie, îles Hawaii, îles Cook (Mackerras et Sanders, en 1955 ; Alicata et Brown, en 1962 ; Alicata, en 1963 ; Alicata et McCarthy, en 1964)] ; *Girasia peguensis* [Malaisie (Lie, en 1964 : communication orale à Alicata (*loc. cit.*, réf. 33))] ; *Microparmarion malayanum* [Malaisie (Lie, en 1964, communication orale à Alicata)] ; *Vaginalus plebeius* [Tahiti, Nouvelle-Calédonie, Nouvelles-Hébrides, îles Cook, îles Loyauté, Ponapé, Saïpan (Alicata et Brown, en 1962 ; Alicata, en 1963 ; Alicata et McCarthy, en 1964)] ; *Veronicella alte* [Nouvelle-Calédonie, îles Hawaii (Alicata, en 1962 et 1963)].

Mollusques d'eau douce : Pila ampullacea [Thaïlande (Punyagupta, communication personnelle à Alicata, en 1964 (*loc. cit.*, réf. 33))].

Certains mollusques terrestres ou aquatiques peuvent être inoculés expérimentalement par les larves au premier stade d'*A. cantonensis* et développer des larves infectieuses ; les *mollusques terrestres* suivants sont réceptifs : *Euglandina rosea* [Louisiane (Ash, en 1962 (35))] ; *Helicina orbiculata* [Louisiane (Ash, en 1962)] ; *Mesodon thyroidus* [Lousiane (Ash, en 1962)] ; *Deroceras reticulatum* (*) [Weinstein et coll., en 1963 (36)] ; *Limax arborum* et *Onchidium* sp. [Australie (Mackerras et Sandars, en 1955)] ; *Limax flavus* [Louisiane, U. S. A. (Ash, en 1962)].

Sont, aussi, réceptifs expérimentalement les *Mollusques d'eau douce* ci-après : *Biomphalaria (Australorbis) glabratus* [Richards, en 1963 (37)] ; *Ferrissia tenuis* (Richards, en 1963) ; *Fossaria ollula* [îles Hawaii (Alicata et Brown, en 1962)].

Pour ce qui est des hôtes intercalaires ou paraténiques — hôtes qui sont les vecteurs passifs des larves infestantes qu'ils ont absorbées

(*) Limacidés.

©Soc.pathol.
exo

occasionnellement, mais chez lesquels les jeunes larves au premier stade ne peuvent évoluer — deux groupes sont actuellement connus, les crevettes d'eau douce du genre *Macrobranchium* (Tahiti) et des planaires terrestres comme *Geoplana septemlineata* (Nouvelle-Calédonie, Tahiti, îles Hawaii) ; là, encore, d'autres hôtes transitaires seront probablement identifiés.

Enfin, il n'est pas exclu que des végétaux consommés crus (salades, fraises, fruits tombés) pollués ou salis par des hôtes intermédiaires ou intercalaires, qui y ont cheminé et ont pu y laisser ou y répandre activement des larves infestantes, constituent des causes de contamination (Heyneman et Lim, en 1966).

On sait que, d'une manière générale, c'est à partir de l'ingestion de produits alimentaires consommés crus, soit à l'état naturel (fruits et salades pollués), soit sous la forme de préparations culinaires (« taioro » = broyats accommodés de crevettes d'eau douce à Tahiti), que s'effectue l'infestation.

Quelle est maintenant la place occupée par la méningite à éosinophiles à *A. cantonensis* de l'homme, dans le cadre des *interactions hôtes-parasites*.

L'engagement de la larve infestante (Larve L 3) d'*A. cantonensis*, chez l'homme, lui permet d'atteindre le cerveau, le cervelet ou les méninges et de réaliser, éventuellement, un stade pré-adulte toujours immature, ainsi que l'ont constaté, au cours d'autopsies, Nomura et Lin, comme Rosen, Chappell et coll. (*loc. cit.*, réf. 14), puis, expérimentalement : Alicata chez le « Squirrel Monkey », Loison, Cavallo et Vervent chez *Macacus rhesus* (*loc. cit.*, réf. 11) et Rosen (38).

Cependant, l'évolution du parasite ne se poursuit pas au-delà de ce stade topographique et ontogénique ; il succombe, dans le tissu nerveux, après un temps variable. Au contraire, chez le rat, hôte normal d'*A. cantonensis*, le passage de la larve par le cerveau — qui est obligatoire — la conduit ensuite à une émergence sous-arachnoïdienne, puis, par la voie sanguine, à son habitat électif, l'artère pulmonaire, où le ver devient adulte et où la fécondation et la ponte se réalisent, fermant le cycle évolutif.

La méningite tropicale à éosinophiles de l'homme apparaît ainsi comme une *maladie, par engagement parasitaire abortif*, une « impasse parasitaire », suivant la terminologie de Harant.

Sa fréquence relative, les manifestations pathologiques importantes qu'elle suscite, lui confèrent, d'ailleurs, un droit de cité en clinique humaine, au même titre que la Dermatite des nageurs ou « Water-Itch » provoquée par la pénétration transcutanée de cercaires de Trématodes d'oiseaux, la Dermatite vermineuse rampante ou

©Soc.pathol.
exo

« creeping eruption » d'origine le plus souvent ankylostomienne et l'Hépatite à *Larva migrans* suscitée, surtout chez l'enfant, par la migration hépatique de la larve de *Toxocara canis*, l'ascaris du chien.

Sur le versant bio-écologique, *Angiostrongylus cantonensis* apparaît comme un parasite relativement strict dans le choix de ses hôtes définitifs normaux, puisqu'il semble se limiter aux muridés. Le parasite, à son stade larvaire, se montre, au contraire, plus ubiquiste puisqu'il peut utiliser comme hôte intermédiaire des Hélicidés, des Lymneidés, des Planorbidés et des Limacidés, ainsi que des hôtes intercalaires comme les Planaires qui sont des Trématodes libres et des Crustacés comme les crevettes d'eau douce.

Pour terminer ce commentaire sur une considération de Médecine pratique, nous ajouterons : 1° que la méningite à éosinophiles guérissant pratiquement toujours et spontanément, la thérapeutique à engager vis-à-vis d'elle se limite à des traitements symptomatiques ou anti-inflammatoires généraux (corticoïdes) et à une bonne hygiène générale pendant l'évolution de la maladie ; 2° que la prophylaxie de l'infestation consiste à éviter la consommation d'aliments crus exposés à la pollution et particulièrement l'absorption des confections culinaires autochtones à base de crustacés ou d'invertébrés crus. La dératisation est, naturellement, une mesure préventive efficace.

Résumé

La symptomatologie de la méningite endémo-épidémique à *Angiostrongylus cantonensis*, bien définie par Franco, Bories, Couzin, Schollhammer, Aubry et Rigaud, consiste soit dans un syndrome méningé isolé ou associé à de la paralysie faciale, à de la diplopie, ou à des troubles parésiques et paresthésiques pouvant atteindre les 5 nerfs crâniens (Schollhammer).

Sur le versant de la biologie clinique, il est noté une augmentation notable de la densité cellulaire céphalo-rachidienne, une éosinophilie rachidienne élevée, une albuminorachie modérée.

L'hyperéosinophilie sanguine est pondérée.

Les épreuves immunologiques (intradermo-réaction, réaction de fixation du complément, réaction d'agglutination) peuvent concourir au diagnostic de la maladie en partant d'un antigène valable.

La maladie dont la distribution géographique intéresse le bassin du Pacifique Sud-Est a été signalée à Formose, aux îles Carolines, en Nouvelle-Calédonie, aux îles Marquises, aux Nouvelles-Hébrides, aux îles Cook et Guam, à Sumatra, en Malaisie, à Singapour, en Chine, au Japon, au Siam. Elle se relie à la présence sur les territoires contaminés de muridés parasités par un métastrongylidé du rat,

©Soc.pathol.
exo

A. cantonensis et d'invertébrés hôtes intermédiaires, ou paraténiques de ce parasite (Mollusques terrestres, ou dulcaquicoles, Crustacés, Planaires). Les possibilités d'extension de l'affection sont en rapport avec celles de la migration des muridés porteurs du parasite et avec celles d'ouverture de cycles évolutifs appropriés dans d'autres régions géographiques.

La méningite endémo-épidémique angiostrongylienne tropicale doit être séparée des cas de méningite à éosinophiles sporadiques relevés dans la littérature mondiale (Ascaridiose, Toxocarose, Ankylostomoses, Cysticercoses, etc.); l'affirmation de la maladie sur un territoire se fondera : 1° sur la constatation, du syndrome clinique et de l'éosinophilie rachidienne correspondante, 2° sur les épreuves immunologiques positives, 3° sur l'infection connue du rat par *A. cantonensis* dans le territoire considéré, 4° sur la présence des larves du ver chez des hôtes intermédiaires.

La contamination de l'homme est réalisée par la consommation d'aliments crus pollués (fruits, légumes, préparations culinaires indigènes).

La méningite angiostrongylienne, chez l'homme, est, sur le plan biologique, un *engagement parasitaire abortif larvaire* (impasse parasitaire).

La maladie évolue spontanément en quelques mois vers la guérison ; la thérapeutique est donc symptomatique ou anti-inflammatoire (corticoïdes) ; la prophylaxie consiste à éviter la consommation d'aliments crus et de préparations culinaires non cuites, en région d'endémie : la destruction des rats est une mesure préventive efficace.

Institut Pasteur, Service de Parasitologie.
Laboratoire d'Épidémiologie
de la Société de Pathologie Exotique.

Bibliographie

(1) Schollhammer (G.), Aubry (P.) et Rigaud (J. L.). — Quelques réflexions sur la méningite à éosinophiles à Tahiti (Étude clinique et biologique de 165 observations, à propos d'un cas atypique). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1966, **59**, n° 3, 341-349.

(2) Nomura (S.) et Lin (P. H.). — First case report of human infection with *Haemostrongylus ratti* Yokogawa (en japonnais). *Taiwan No Ikaï*, 1945, **3**, 589-592 (in P. C. Beaver and Leon Rosen : *Memorandum on the first report of* Angiostrongylus *in man*, by Nomura and Lin, 1945. *Amer. J. trop. Med.*, 1964, **13**, 589-590).

(3) Bailey (C. A.). — An epidemic of eosinophilic meningitis, a previously undescribed disease, occuring on Ponape, Eastern Carolines. *U. S. Naval Med. Res. Inst.*, 14 octobre 1948, *Project NM* 005 007, Report n° 7.

©Soc.pathol.
exo

(4) Franco (R.). — Méningites ou méningo-encéphalites spontanément curables avec éosinophilie rachidienne. *Ann. Inst. Gaston Bourret, Nouméa, Nouvelle-Calédonie*, 1953, nº 4.

(5) Trubert (E.). — Méningites aiguës, bénignes, de nature indéterminée, observées sous forme épidémique en Nouvelle-Calédonie. *Bull. Ass. méd., Nouvelle-Calédonie*, 6 décembre 1951, nº 4.

(6) Franco (R.), Bories (S.) et Couzin (B.). — A propos de 142 cas de méningite à éosinophiles observés à Tahiti et en Nouvelle-Calédonie. *Méd. trop.*, 1960, **20**, 41-55.

(7) Massal (E.). — Résumé et état actuel des recherches sur la « méningite à éosinophiles » en Polynésie française (Communiqué par l'Institut de Recherches médicales de la Polynésie française). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 734-738.

(8) Galliard (H.). — Métoeconématose ou métoeconémose. Parasitose humaine due à des nématodes d'animaux égarés ou erratiques. *Encyclopédie méd.-chir. (Maladies infectieuses et parasitaires)*, 1959, 8118, C 10.

(9) Galliard (H.). — Le syndrome tropical de méningo-encéphalite avec l'éosinophilie rachidienne. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 731-733.

(10) Rosen (L.), Laigret (J.) et Bories (S.). — Observations on an aoutbreak of eosinophilic meningitis on Tahiti, French Polynesia (avec *addendum*). *Amer. J. Hyg.*, 1961, **74**, 26-42.

(11) Loison (G.), Cavallo (A.) et Vervent (G.). — Étude expérimentale, chez le singe *Macacus rhesus*, du rôle de l'*Angiostrongylus cantonensis* dans l'étiologie des méningites à éosinophiles, observées chez l'homme dans certains territoires du Pacifique Sud. *Bull. Ass. méd. Nouvelle-Calédonie*, mai 1962, p. 1-15. *Ibid. Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 1108-1122.

(12) Loison (G.). — La méningite à éosinophiles dans le Pacifique Sud. *Bull. Pacifique Sud*, juillet 1962.

(13) Résumé et état actuel des recherches sur la « méningite à éosinophiles » en Polynésie française (Discussion R. Deschiens). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 738.

(14) Rosen (L.), Chappell (R.), Laqueur (G. L.), Wallace (G. D.) et Weinstein (P. P.). — Eosinophilic Meningo-encephalitis caused by a Metastrongylid Lung-Worm of rats. *J. Amer. Med. Association*, 1962, **179**, 620-624.

(15) Horio (S. R.) et Alicata (J. E.). — Parasitic meningo-encephalitis in Hawaii : a new parasitic disease of man. *Hawaii med. J. inter-Isl. Nurs. Bull.*, 1961, **21**, 139.

(16) Alicata (J. E.). — *Angiostrongylus cantonensis* as a causative agent of eosinophilic meningo-encephalitis of man, in Hawaii and Tahiti. *Canadian J. Zool.*, 1962, **40**, 5.

(17) Alicata (J. E.) et Brown (R. W.). — Observations on the method of human infection with *Angiostrongylus cantonensis* in Tahiti. *Canadian J. Zool.*, 1962, **40**, 755-760.

(18) Blade (Médecin-Chef de l'escorteur « La Confiance »). — Communication épistolaire, 1959.

(19) Allison (M. E.). — A meningo-encephalitis syndrome characterized by eosinophilia of the cerebrospinal fluid. Report of two cases. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1962, **11**, 238-240.

(20) Alicata (J. E.) et McCarthy (D. D.). — On the incidence and distribution of the rat lung-worm, *A. cantonensis*, in the Cook

©Soc.pathol.
exo

islands with observations made in New Zeeland and Western Samoa. *Canadian J. Zool.*, 1964, **42**, 605-611.

(21) JINDRÁK (K.) et ALICATA (J. E.). — A case of parasitic eosinophilic meningo-encephalitis in Vietnam probably caused by *A. cantonensis*. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 1965, **59**, 294-300.

(22) KHWANMITRA (S.), BODHIDATTA (A.) et PUNYAGUPTA (S.). — Eosinophilic meningitis. Report of four cases. *J. Med. Ass. Thaïland*, 1957, **40**, 5 (rédigé en thaïlandais, résumé en anglais).

(23) PUNYADASNI (V.) et PUNYAGUPTA (S.). — Two cases of eosinophilic meningitis following ingested raw snails possibly due to *Angiostrongylus cantonensis*. *Note présentée à la réunion de l'Association médicale de la Thaïlande*, 26 octobre 1961.

(24) PROMMINDAROJ (K.), LEELAWONGS (N.) et PRADATSUNDARASAR (A.). — Human Angiostrongyliasis of the eye in Bangkok. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1962, **11**, 759-761.

(25) TANTIBHEHDYANGUR (P.). — A family outbreak of eosinophilic meningitis most probably caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *J. Ped. Soc. Thaïland*, 1963, **2**, 77-96 (rédigé en thaïlandais, résumé en anglais).

(26) PUNYAGUPTA (S.). — Eosinophilic meningo-encephalitis in Thailand. *First med. Conf. Parasitic Diseases, SEATO, U. S. Army med. Research Laboratories, Bangkok*, 17 décembre 1964.

(27) PUNYAGUPTA (S.). — Eosinophilic meningo-encephalitis in Thailand : Summary of nine cases and observations on *Angiostrongylus cantonensis* as a causative agent and *Pila ampullacea* as a new intermediate host. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1965, **14**, 370-374.

(28) KETSUWAN (P.) et PRADATSUNDARASAR (A.). — Second case of ocular angiostrongyliasis in Thailand. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1966, **15**, 50-51.

(29) SMIT (A. M.). — Eosinophilic meningitis at Kisaran (Indonesia) and the problem of its aetiology. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 722-730.

(30) SMIT (A. M.). — Over eosinofilic bij worminfecties en eosinofiele meningitis. *Amsterdam, Klein Offset Drukkerij*, S. O. L., 1962, 125 pages.

(31) COLONI (FRANÇOISE). — A propos d'un cas de méningite aiguë à éosinophiles. Discussion étiologique et rappel des manifestations méningées des parasitoses. *Paris, Thèse Méd.*, 1964, 101 pages polycopiées.

(32) MACKERRAS (M. J.) et SANDARS (D. F.). — The life history of the rat lung-worm, *Angiostrongylus cantonensis* (CHEN) *(Nematoda : Metastrongylidae)*. *Australian J. Zool.*, 1955, **3**, 1-21.

(33) ALICATA (J. E.). — Biology and Distribution of the rat lungworm, *Angiostrongylus cantonensis*, and its relationship to eosinophilic meningoencephalitis and other neurological disorders of man and animals. *Advances in Parasitology*, Academic Press, London and New York, 1965, **3**, 222-248.

(34) HEYNEMAN (D.) et LIM (B. L.). — Discovery of a new mode of transmission of *Angiostrongylus cantonensis* in Malaya. *Laboratory Demonstration Royal Soc. trop. Med. Hyg. et Malaysian Soc. Parasitologists*, 13 août 1966, Science Faculty, University of Malaya (Document polycopié).

(35) ASH (L. R.). — The helminth Parasites of rats in Hawaii and the

©Soc.pathol.
exo

description of *Capillaria traverae*, SP. N. *J. Parasitol.*, 1962, **48**, 66-68.

(36) WEINSTEIN (P. P.), ROSEN (L.), LAQUEUR (G. L.) et SAWYER (TH. K.). — *Angiostrongylus cantonensis* infection in rats and Rhesus monkeys, and observations on the survival of the parasite *in vitro*. *Amer. J. trop. Med.*, 1963, **12**, 358-377.

(37) RICHARDS (C. S.). — *Angiostrongylus cantonensis* : intermediate host studies. *J. Parasit.*, 1963, **49** (5, Sect. 2), 46-47.

(38) ROSEN (L.). — Communication orale. In H. GALLIARD, notre réf. 9, p. 733.

ÉTUDE DES VARIATIONS DE L'ÉOSINOPHILIE SANGUINE CHEZ LE RAT INFESTÉ EXPÉRIMENTALEMENT PAR ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS

Par J. COURDURIER, R. DELGADO Y GARNICA (**), J. R. LOPEZ FERNANDEZ (***) et J. C. GUILHON (*)

Étant parvenu à entretenir de façon régulière le cycle évolutif d'*Angiostrongylus cantonensis* (Chen) (1), au laboratoire en utilisant le rat blanc d'élevage comme hôte définitif (2) et une Planorbe *Australorbis glabratus* comme hôte intermédiaire (travail non publié), nous avons pensé qu'il serait intéressant de suivre les variations de l'éosinophilie sanguine chez l'hôte définitif, pendant toute la durée du cycle évolutif du parasite, ce cycle comportant chez lui un rapide stade digestif et sanguin suivi d'un stade cérébral puis d'un stade pulmonaire (comme l'ont remarquablement précisé MACKERRAS et SANDARS (3)).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons utilisé des rats blancs (souche Wistar) provenant du même élevage et pesant en moyenne 250 g. Ils ont tous été placés dans les mêmes conditions d'élevage et nourris de façon identique pendant la durée des périodes d'observation.

Les rats ont été infestés par voie orale, selon la méthode que nous avons décrite (2) et que nous avons simplifiée depuis, en supprimant la légère anesthésie que nous donnions aux animaux avant l'infestation.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

(**) Adresse actuelle : Département de Microbiologie et Parasitologie. Faculté de Médecine U. N. A., Mexico.

(***) Adresse actuelle : Institut de Higiene. Avenue A. Navarro 3051, Montevideo, Uruguay.

©Soc.pathol.
exo

Première étude. — Elle a porté sur 5 rats infestés avec 20 larves chacun. Nous avons établi une formule leucocytaire tout de suite avant l'infestation, puis 11 autres (8 durant le stade cérébral et 3 pendant le stade pulmonaire). Les animaux furent sacrifiés le 41e jour, après que l'on eut pratiqué un examen coprologique pour rechercher la présence de larves (L 1) dans leurs déjections et rechercher la présence de formes adultes dans leurs vaisseaux pulmonaires.

Deuxième étude. — Compte tenu des renseignements fournis par les résultats de notre première expérience, nous avons entrepris une deuxième étude en apportant les modifications suivantes à notre protocole expérimental initial :

a) Nous avons infesté chaque rat avec un nombre nettement plus élevé de larves (90 au lieu de 20).

b) Nous avons établi trois formules leucocytaires préliminaires pour mieux préciser le taux moyen de l'éosinophilie normale de nos rats.

c) Nous avons pratiqué un examen coprologique avant l'infestation pour éliminer les possibilités d'une parasitose intestinale.

d) Nous avons prolongé la période d'observation jusqu'au 70e jour.

e) Nous avons établi 10 formules leucocytaires (5 durant le stade cérébral, 2 pendant le stade pulmonaire et 3 entre le 41e et le 70e jour d'observation).

Chaque fois, nous avons calculé deux pourcentages des éosinophiles :

i) l'un par rapport à 100 leucocytes ;

ii) l'autre par rapport à 100 granulocytes, ceci pour tenir compte de la formule sanguine du rat qui comporte un nombre plus élevé d'éléments mononucléés que polynucléés. Cette formule ayant selon Hoffmann (4) la composition suivante :

Polynucléaires Neutrophiles	= 18, 36 0/0
Polynucléaires Éosinophiles	= 1, 4 0/0
Lymphocytes	= 62, 75 0/0
Monocytes	= 1, 6 0/0

Nous avons alors tracé deux courbes traduisant les variations de ces pourcentages (fig. 1). Si dans l'ensemble ces deux courbes ont la même allure, on voit tout de suite que la courbe figurant les variations de l'éosinophilie par rapport aux seuls granulocytes rend beaucoup mieux compte de l'amplitude de ces variations.

f) Des examens coprologiques ont été pratiqués à trois reprises (45e, 48e et 70e jour) pour rechercher la présence de larves dans les déjections des rats.

g) Les rats ont été sacrifiés au 70e jour.

©Soc.pathol.
exo

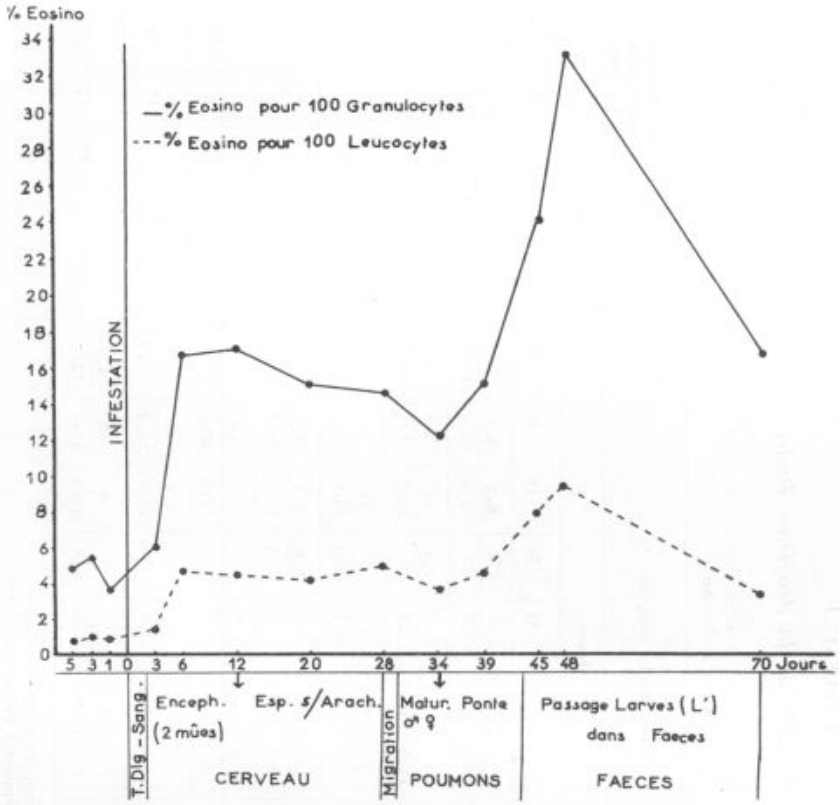


Fig. 1. — Courbes indiquant les variations de l'éosinophilie sanguine au cours des différentes étapes du cycle d'*A. cantonensis*.

A noter que nous n'avons eu aucune mortalité chez nos animaux au cours de ces deux études.

Les résultats de cette deuxième étude sont consignés dans le tableau I.

Résultats et commentaires

Première étude. — L'examen des résultats obtenus montre que les variations de l'éosinophilie sanguine furent peu marquées et irrégulières. Le seul fait à retenir est tout de même une légère augmentation du taux d'éosinophiles dans les premiers jours suivant l'infestation, le taux maximum étant atteint au 6e jour.

Ces résultats mal définis sont très probablement dus à la trop

©Soc. pathol. exo

TABLEAU I

Résultats détaillés de la deuxième étude.

Rats	Avant l'infection				Infection	Après l'infection										Présence de larves d'*A. cantonensis* dans les selles au 48e jour	Adultes dans les vaisseaux pulmonaires au 72e jour		
	Examen de selles	Éosinophilie sanguine (*)				Éosinophilie sanguine (*)											♀	♂	Total
		Jours				Jours													
		− 5	− 3	− 1		+ 3	+ 6	+ 12	+ 20	+ 28	+ 34	+ 39	+ 45	+ 48	+ 70				
1	Nég.	0,5 / 2,5	2 / 10	1 / 5		0,5 / 1,9	9,5 / 32,7	3,5 / 15,2	6 / 22,3	5 / 23,3	4,5 / 16,8	5,5 / 22	8,5 / 24,9	8,5 / 29,3	2,5 / 12,8	+	9	9	18
2	Nég.	1 / 5,5	1 / 5,8	1,5 / 4,5		1,5 / 5,8	3,5 / 11,3	4 / 13,4	4 / 13,6	3,5 / 10,5	3,5 / 12,8	2,5 / 8	14 / 29,8	6 / 27,3	2 / 11,7	+	3	3	6
3	Nég.	1 / 6,2	1,5 / 8,5	1 / 2,9		2 / 10,5	3,5 / 10,3	6 / 26,9	5 / 18,1	6,5 / 14,6	3 / 10,7	6 / 19,3	11 / 36,6	19 / 63,3	2 / 15,4	+	11	21	32
4	Nég.	1,5 / 7,6	1,5 / 10	0,5 / 2,6		1 / 6,8	3,5 / 14,8	4,5 / 16,3	4,5 / 18,8	5,5 / 15,7	2 / 8,6	4,5 / 16,3	5,5 / 11,4	6,5 / 29,5	2,5 / 14,2	+	3	2	5
5	Nég.	0,5 / 3,3	1 / 3,9	1 / 4,5		2,5 / 12,5	6 / 26,4	4 / 16,6	4,5 / 13,8	5 / 12,8	3,5 / 8,6	6 / 18,7	2,5 / 11,1	10 / 30,3	6 / 28,5	+	11	11	22
6	Nég.	1 / 5,7	0,5 / 2,7	0,5 / 3,1		0,5 / 1,8	3 / 10,9	4,5 / 16,7	3 / 13,6	3 / 9,8	5 / 12,6	5 / 18,8	5,5 / 21,1	6 / 21,4	4 / 16,6	+	3	11	14
7	Nég.	1 / 5,5	0,5 / 1,8	1 / 3,7		2,5 / 8,1	4 / 9,6	5 / 13,8	2,5 / 7,6	6,5 / 15,4	5 / 15,6	3 / 9,3	9 / 30,5	10 / 32,5	4,5 / 14,5	+	18	17	35

(*) Le 1er chiffre représente le % des éosinophiles par rapport à 100 leucocytes.
Le 2e chiffre représente le % des éosinophiles par rapport à 100 granulocytes.

page 382 sur 1110

©Soc.pathol.
exo

faible quantité de larves utilisées pour l'infestation, puisqu'en finale le cycle du parasite ne fut complet que chez un seul rat.

Deuxième étude. — Tout autre sont les résultats de notre deuxième étude (tableau I). Ayant porté le nombre de larves à 90 par rat, nous avons réussi à tous les infester, certains même se révélant porteurs d'un nombre élevé de formes adultes (mâles et femelles). C'est ce qui explique la netteté de nos résultats et nous permet d'interpréter les variations de l'éosinophilie en fonction étroite de la durée des stades successifs d'évolution du parasite chez son hôte définitif normal.

On voit que la courbe des éosinophiles commence à monter dès les premiers jours suivant l'infestation, c'est-à-dire durant la phase digestive et sanguine.

Cette courbe atteint un premier sommet au 6e jour. A ce moment-là les larves ont atteint le cerveau, se déplaçant activement entre le 11e et le 13e jour et vont y demeurer jusqu'au 28e jour. Durant cette période le taux des éosinophiles baissera lentement tout en restant nettement supérieur au taux normal.

Au 28e jour, le tracé de la courbe change brusquement. Il se redresse nettement pour atteindre son acmé au 46e jour. On peut considérer l'aspect de cette portion de courbe comme la traduction de la phase du cycle la plus active. En effet, à ce moment-là le parasite achève sa maturation sexuelle et s'accouple. Les femelles pondant alors un très grand nombre d'œufs qui, lancés dans le courant sanguin, iront s'emboliser dans le fond des alvéoles d'un ou plusieurs lobes pulmonaires, entraînant la distension de ceux-ci et provoquant au point de vue histologique une « réaction œdémateuse autour des artérioles et des bronchioles avec infiltration leucocytaire », ou justement ; « dominent les éosinophiles » (MacKerras et Sandars) (3).

Puis la courbe va amorcer une descente régulière à partir du 46e jour, le taux de l'éosinophilie sanguin restant tout de même bien au-dessus du taux de départ au moment où nous arrêterons notre étude (70e jour).

Toute cette période correspond à l'élimination de plus en plus marquée des larves (L 1) dans les déjections des rats.

On peut dire que la courbe figurant les variations de l'éosinophilie sanguine dans l'infestation expérimentale du rat blanc d'élevage par des larves d'*A. cantonensis* revêt un tracé caractéristique :

1° Il traduit tout d'abord une nette hyperéosinophilie pendant toute la durée du cycle.

2° Cette hyperéosinophilie évolue en deux phases bien définies :

a) Une première phase allant du jour de l'infestation au 28e jour

©Soc.pathol.
exo

et culminant au 6e jour (ceci aussi bien dans l'étude nº 1 que dans l'étude nº 2). Cette phase correspond au stade digestif, sanguin et cérébral du cycle.

b) Une deuxième phase allant du 28e jour au 70e jour (fin de notre étude). Au cours de cette phase qui correspond au stade pulmonaire puis à l'apparition des larves dans les déjections le taux des éosinophiles atteindra son taux maximum, largement supérieur au taux du 6e jour. Ce taux maximum sera enregistré le 46e jour.

Commentaires

Le seul travail pouvant être rapproché du nôtre, est celui de J. Guilhon et de A. de Gaalon, en signalant toutefois que les auteurs se sont servis du chien comme hôte définitif d'*A. cantonensis* (5).

Suivant régulièrement l'évolution de l'éosinophilie, ils ont eux aussi noté chez leurs sujets d'expérience une nette augmentation du taux de cette éosinophilie, se situant entre le 6e et le 9e jour. Mais cette augmentation fut de courte durée. Le pourcentage des éosinophiles redevenant rapidement normal et le restant jusqu'à l'achèvement du cycle, soit vers le 42 à 51e jour, moment où l'on retrouve des larves dans les déjections.

Ainsi dans nos deux études comme dans le travail de J. Guilhon et A. de Gaalon on enregistre, pour reprendre l'expression désormais classique de Lavier un « coup d'archet » se situant au 6e jour, traduisant l'infestation d'un organisme animal par un parasite, tandis que si l'on infeste un hôte définitif normal avec un nombre suffisant de larves d'*A. cantonensis*, on enregistre un deuxième « coup d'archet » beaucoup plus ample et correspondant à une période du cycle où le parasite est au maximum de ses possibilités de développement.

Résumé

Lorsqu'on infeste des rats par voie orale, avec un nombre suffisant de larves d'*A. cantonensis*, on note au cours du cycle évolutif du parasite, chez son hôte normal, une hyperéosinophilie caractérisée par deux phases : la première atteignant son maximum au 6e jour, et la seconde atteignant un taux nettement plus élevé au 46e jour.

Institut Pasteur
Service de Parasitologie.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

(1) Chen (H. T.). — Un nouveau Nématode pulmonaire : *Pulmonema cantonensis* n. sp., des rats de Canton. *Ann. Parasitologie Hum. Comp.*, 1935, **13**, 312-317.

(2) Courdurier (J.), Guilhon (J. C.), Malarde (L.), Laigret (J.), Desmoulins (G.) et Schollhammer (G.). — Réalisation du cycle d'*Angiostrongylus cantonensis* au laboratoire. Observations sur ce cycle et l'anatomo-pathologie causée par ce parasite chez divers animaux de laboratoire. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1964, **57**, 5, 1255-1262.

(3) Mackerras (M. J.) et Sandars (F. D.). — The life history of the rat lungworm, *Angiostrongylus cantonensis* (Chen) *(Nematoda : Metastrongylidae)*. *Australian J. Parasitology*, 1955, **13**, 1, 621.

(4) Hoffmann (G.). — *Les animaux de laboratoire*. Traduit de l'allemand et adapté par Labie (Ch.), 1963, Vigot frères Édit., Paris.

(5) Guilhon (J.) et de Gaalon (A.). — Éosinophilie sanguine et infestation expérimentale du chien par *A. vasorum* (Baillet 1866) et par *A. cantonensis* (Chen 1935). *C. R. Ac. Sciences*, 1966, **262**, série D, 8, 894-896.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE D'*ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS*

Par H. A. FLOCH, J. COURDURIER et J. C. JACOBI (*)

On sait qu'*Angiostrongylus cantonensis* a été mis en évidence pour la première fois, dans les vaisseaux pulmonaires du rat, à Canton par Chen en 1935 (12). Retrouvé depuis dans la plupart des îles de l'Océan Pacifique, il est de plus en plus considéré comme l'agent causal de la méningite à éosinophiles chez l'homme.

Depuis deux ans, de nombreux travaux ont permis de constater que l'aire de dispersion de ce parasite débordait largement le cadre de l'Océan Pacifique, puisqu'on pouvait le rencontrer dans la population murine de territoires situés dans l'Océan Indien (10), (6).

Le tableau suivant indique la répartition actuelle d'*A. cantonensis*.

En 1964, de Leon (14), ayant prospecté Porto Rico a conclu à l'absence d'*A. cantonensis*. Il nous a paru intéressant de savoir, si depuis cette date, le parasite n'avait pas réussi à s'établir dans un territoire tropical de l'Océan Atlantique Sud. Nous avons donc choisi de mener une enquête à Cayenne, chef-lieu de la Guyane française.

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Océan Indien	Sud-Est Asiatique	Océan Pacifique
Madagascar (10), (6) Maurice (6) Ceylan (6)	Ile d'Okinawa (Japon) (8) Ile d'Iriometo-Jima (Japon) (25) Canton (11) Taïwan (16) Philippines (13) Cambodge (22) Thaïlande (26) Nord Viet-Nam (15) Kuala-Lumpur (18) Selangor (18) Sarawak (18)	*Océan Pacifique Nord* Hawaï (4), (31) Mariannes (4), (31) Caroline (4), (31) Marshall (4), (31) *Océan Pacifique Sud* Australie (23) Salomon (22), (4) Nouvelles-Hébrides (4), (3) Nouvelle-Calédonie (1), (2) et Ile du Pin (22) Cook (7) Iles de la Société (3), (5), (31)

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre enquête a porté sur des rats et divers Mollusques. Elle a intéressé 106 rats (100 *R. norvegicus* et 6 *R. rattus*) et 1.418 Molluques (513 Mollusques dulcicoles (Pulmonés et Prosobranches), 704 Mollusques terrestres et 201 pulmonés limaciformes). Tous les *R. rattus* ont été capturés à l'intérieur des maisons de la zone urbaine de Cayenne, tandis que les *R. norvegicus* l'ont été, soit dans les cours et jardins de cette même zone (35 0/0), soit dans les cours et jardins des maisons de la banlieue (65 0/0). Une partie des Mollusques dulcicoles (*Australorbis glabratus* et *Tropicorbis kühnianus*) provient de petites collections d'eau (fossés d'écoulement, mare, canal) situées dans l'agglomération ou sa proche banlieue. L'autre partie (*Potamopyrgus (Lyrdes) cristallinus*, *Stenophysa marmorata* et *Pomacea (Pomacea) urceus guyanensis*) a été récoltée dans des ruisseaux coulant dans la zone rurale de l'Ile de Cayenne.

Enfin les pulmonés terrestres et limaciformes ont été trouvés dans les cours d'habitation, principalement dans la proche banlieue de Cayenne. Chez les rats les formes adultes ont été recherchées dans les vaisseaux pulmonaires. Chez les Mollusques les formes larvaires ont été recherchées dans le liquide de digestion où avaient séjourné pendant une heure à 37° C les divers exemplaires de Mollusques sectionnés en petits morceaux. C'est cette même technique qui a permis à l'un de nous d'obtenir des larves infestantes à partir de limaces en provenance de Tahiti (12).

©Soc.pathol.
exo

Résultats et commentaires

Précisons tout de suite que cette recherche d'*A. cantonensis* s'est révélée négative aussi bien chez le rat que chez les nombreux Mollusques examinés.

a) En ce qui concerne les rats, nous avons profité du matériel ainsi rassemblé pour préciser le degré et la qualité du parasitisme naturel des rats locaux.

Les résultats en sont consignés dans le tableau II :

Tableau II

Nombre de rats examinés : 106 (100 *R. norvegicus* et *R. rattus*)

Organes examinés	Parasites	Nombre de rats parasités	Pourcentage
Poumons	*A. cantonensis*	0	0
Estomac	*Mastophorus muris*	17	0,16
Intestin	*Gigantorhynchus moniliformis*	29	27
	Hymenolepis diminuta	43	40,5
Foie	*Taenia taeniformis*	9	8,5

b) En ce qui concerne les Mollusques, seuls se sont révélés infestés un certain nombre d'exemplaires d'*Euglandina surinamensis*, *Subulina octana* et *Veronicella linguaeformis* (Nous devons l'identification des pulmonés limaciformes à M. Chevallier, Assistant au Service de Malacologie du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris. Nous tenons à lui exprimer ici nos plus vifs remerciements).

On a trouvé chez eux une larve rhabditoïde possédant une extrémité postérieure assez longue et très effilée. Cette larve diffère nettement de la larve d'*A. cantonensis* dont l'extrémité postérieure est plus courte, plus trapue et présente sur sa face dorsale une petite encoche caractéristique. Elle en diffère également au point de vue de ses possibilités d'infestation expérimentale. On sait que si l'on fait ingérer des larves d'*A. cantonensis* (3e stade) recueillies chez des Mollusques, on retrouve dans les vaisseaux pulmonaires de ces rats après 45 jours d'observation des formes adultes, dont la présence traduit l'évolution du parasite chez son hôte définitif. Cela n'a pas été le cas pour deux rats infestés également par voie orale et avec un nombre suffisant de larves rhabditoïdes (50 environ) provenant pour un rat d'exemplaires de *Subulina octana* et pour l'autre de *Veronicella linguae-*

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU III

Résultats de la recherche de larves de Nématodes chez des Mollusques dulcicoles et terrestres de la Guyane française.

	Nombre de Mollusques examinés	Nombre de Mollusques reconnus infestés	Résultat d'essai d'infestation de rats blancs par les larves récoltées
1) MOLLUSQUES DULCICOLES (Pulmonés et Prosobranches) :			
— *Australorbis glabratus* (Say)	30	0	
— *Tropicorbis kühnianus* (Clessin)	184	0	
— *Stenophysa marmorata* (Guilding)	20	0	
— *Potamopyrgus* (Lyrodes) *cristallinus* (Pfeiffer)	191	0	
— *Pomacea* (*Pomacea*) *urceus guyanensis* (Larmarck)	88	0	
Total	513		
2) PULMONÉS TERRESTRES :			
— *Bulimulus tenuissimus* (d'Orbigny)	96	0	
— *Euglandina surinamensis* (Vernhout)	28	1 (3,5 0/0)	
— *Subulina octana* (Brugière)	580	226 (39,6 0/0)	1 rat infesté par voie orale avec 50 larves : résultat négatif.
Total	704		
3) PULMONÉS LIMACIFORMES :			
— *Veronicella linguaeformis* (Semper)	201	162 (80,1 0/0)	1 rat infesté par voie orale avec 50 larves : résultat négatif.
Total	201		
Total général	1.418	389	

©Soc.pathol.
exo

formis. Toutes les recherches pratiquées après 45 jours d'observation, au niveau des vaisseaux pulmonaires ont été négatives. Les résultats relatifs aux Mollusques figurent au tableau III.

Commentaires

On peut donc conclure, dans l'état actuel de nos connaissances qu'il n'existe pas en Guyane Française d'infestation naturelle des rats et des Mollusques par *A. cantonensis*.

Par contre, on doit noter la présence de deux Mollusques déjà reconnus dans le Pacifique comme d'excellents vecteurs du parasite. Il s'agit de *Subulina octana* et d'*A. glabratus*.

Les résultats de cette enquête sont à rapprocher de ceux enregistrés par L. de Leon (14) et auxquels nous faisions allusion au début de ce travail.

L. de Leon a lui aussi noté l'absence d'*A. cantonensis* chez les rats et les Mollusques de Porto Rico et il a noté également la présence de ces mêmes hôtes intermédiaires favorables : *Subulina octana* et *Australorbis glabratus*. Il a de plus réussi l'infestation expérimentale de *Bulinilis exilis*, Mollusque très commun dans cette île.

*
* *

En résumé, on peut donc dire que si *A. cantonensis* n'a pas encore fait son apparition dans cette partie du monde, les conditions de son développement y sont parfaitement réunies.

Institut Pasteur
de la Guyane Française.
Institut Pasteur
(Service de Parasitologie).

Bibliographie

(1) Alicata (J. E.). — The incidence of *A. cantonensis* (Chen) among rats and mollusks in New-Caledonia and surrounding islands and its relationship to eosinophilic meningitis. *S. Pac. Comm. Tech. Pap*, **139**, 1-9.

(2) Alicata (J. E.). — Observations on the occurrence of the rat lungworm *A. cantonensis* in New-Caledonia and Fiji. *J. Parasitology*, 1962, **48**, 595.

(3) Alicata (J. E.). — On *A. cantonensis (Nematoda, Metastrongylidae)* as a causative agent of eosinophilic meningo-encephalitis of man in Hawaï and Tahiti. *Canadian J. Zool.*, 1962, **40**, 5-8.

©Soc.pathol.
exo

(4) Alicata (J. E.). — Notes and observations on murine angiostrongylose and eosinophilic meningo-encephalitis in Micronesia. *Canadian J. Zool.*, 1965, **43**, 667-672.

(5) Alicata (J. E.). — Biology and distribution of the rat lung-worm *A. cantonensis* and its relationship to eosinophilic meningitis and others neurological disorders of man and animal. Advances in Parasitology (3), 1965, 223-246. Ben Dawes, Edit. Acad. Press, London et New York.

(6) Alicata (J. E.). — Occurrence of *A. cantonensis* in Madagascar, Mauritius, Ceylon and Sarawak. *J. Parasitology*, 1965, **51**, 937.

(7) Alicata (J. E.) and MacCarthy (D. D.). — On the incidence and distribution of the lung-worm *A. cantonensis* in the Cook Islands, with observations made in New-Zealand and Western Samoa. *Canadian J. Zool.*, 1964, **42**, 605-611.

(8) Alicata (J. E.) and Nishimura (K.). — On the presence of *A. cantonensis* among wild rats in Okinawa. *J. Parasitology*, 1965, **51**, 882.

(9) Ash (L. R.). — Observations on the Helminth parasites of rats in Hawaï. *J. Parasitology*, 1962, **48**, 66-68.

(10) Chabaud (A. G.) et Brygoo (E. R.). — Prospection de la faune malgache. Mise en évidence d'*A. cantonensis* chez *Rattus rattus* capturé à Ambavaniasy. *Arch. Institut Pasteur Madagascar*, 1965, **33**, 296.

(11) Chen (H. T.). — Un nouveau Nématode pulmonaire, *Pulmonea cantonensis* N. G. (N. sp.) des rats de Canton. *Ann. Parasit. Hum. et Comp.*, 1935, **13**, 312.

(12) Courdurier (J.), Guillon (J. C.), Malarde (L.), Laigret (J.), Desmoulins (G.) et Schollammer. — Réalisation du cycle d'*Angiostrongylus cantonensis* au laboratoire. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1964, **57**, 1255-1262.

(13) de Leon Delfin (D.) et Saulon (T. M.). — Occurrence of *A. cantonensis* in the brown rat *(Rattus norvegicus)* in Manila, P. E. *J. Parasitology*, 1965, **51**, 967.

(14) Harinasuta (C. L.), Setubasan (I.) and Radomyos (P.). — Observations of *A. cantonensis* in rats and molluscs in Thaïland. First. Med. Conf. Paras. Dis. U. S. Army, SEATO Med. Res. Labo. Bangkok.

(15) Jindrak (K.) et Alicata (J. E.). — A case of parasitic eosinophilic meningo-encephalitis in Viet-nam, probably caused by *A. cantonensis*. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1965, **59**, 294-299.

(16) Kuntz (R. E.) et Myers (B. J.). — The lung-worm *A. cantonensis* of rodents in Taïwan (Formose) and the offshore islands. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1964, **13**, 688-692.

(17) Leon (L.). — Helminths parasites of rats in San Juan, Porto Rico. *J. Parasitology* (Research Notes), 1964, **50**, 479.

(18) Lim (B. L.), Ow-Yang (C. K.) et Lie (K. J.). — Prevalence of *A. cantonensis* (Chen, 1935) in Malayan rats and some possible intermediate hosts (Laboratory demonstration). *Med. J. Malaya*, 1962, **17**, 89.

(19) Lim (B. L.), Ow-Yang (C. K.) et Lie (K. J.). — Further results of studies in *A. cantonensis* (Chen, 1935) in Malaya (Laboratory demonstrations). *Singapore Medical*, 1963, **4**, 179.

©Soc.pathol.
exo

(20) LIM (B. L.), OW-YANG (C. K.) et LIE (K. J.). — Natural Infections of *A. cantonensis* in Malayan rodents and intermediate hosts and preliminary observations in acquired resistance. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1965, **14**, 610.

(21) LINDQUIST (W. D.) et LI (S. Y.). — Some Nematodes of rats from GUAM M. I. and notes on species of *Rictularia tani* (Hoeppli, 1919). *J. Parasitology*, 1955, **41**, 194-197.

(22) LOISON (G.) et BRUMPT (V.). — Communication personnelle.

(23) MACKERRAS (M. J.) et SANDARS (D. F.). — The life history of the rat lung-worm *A. cantonensis* (Chen) *(Nematoda Metastrongylidae)*. *Australian J. Zool.*, 1955, **3**, 1-21.

(24) NISHIMURA (K.), KEWISHI et JOGORE (M. G. Jr.). — On the occurrence of the rat lung-worm *A. cantonensis* in rats in the Philippines. *J. Parasitology*, 1965, **51**, 928.

(25) NISHIMURA (K.), KAWASHINA (K.) et MIYAZAKI (J.). — On the occurrence of the rat lung-worm *A. cantonensis* (Chen, 1935) in Island Iriometo-Jima, the Ryukyu Islands. *Kyushu J. Med. Sc. Fukuoka*, 1964, **15**, 165-170.

(26) PUNYAGUPTA (S.). — Eosinophilic meningo-encephalitis in Thailand (Summary of nine cases and observations on *A. cantonensis* as a causative agent and *Pila ampullacea* as a new intermediate host). *a)* First Me. Conf. Paras. Dis., 1964, U. S. Army SEATO Med. Res. Lab. Bangkok (Document ronéotypé) ; *b) Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1965, **14**, 370.

(27) ROSEN (L.). — Eosinophilic meningitis and *A. cantonensis* in the Pacific area. 1er Congrès International de Parasitologie, Rome, 1964.

(28) SANDARS (D. F.). — Lung-worm from rats captured in Britain. *Nature*, 1957 (4450), 109-110.

(29) SCHACHER (J. F.) et CHEE-HOCK (C.). — Nematodes parasites of the three common house-rat species in Malaya, with notes on *Rictularia tani* (Hoeppli, 1929). *Malayan parasites*, XLVII. *Studies from Inst. Med. Res. Fed. Of Malaya*, 1960, **29**, 209-216.

(30) SMIT (A. M.). — Eosinophilic meningitis in Kisaran (Indonesia) and the problem of its aetiology. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 722.

(31) WALLACE (G. D.) et ROSEN (L.). — Studies in eosinophilic meningitis. 1-Observations on the geographic distribution of *A. cantonensis* in the Pacific area and its prevalence in wild rats. *Amer. J. Epid.*, 1965, **81**, 52-62.

Nous signalons que les publications référenciées sous les numéros (5) et (31) comportent un répertoire détaillé et des cartes précisant la répartition géographique d'*Angiostrongylus cantonensis*.

©Soc.pathol.
exo

ÉTUDE DES VARIATIONS DE L'ÉOSINOPHILIE SANGUINE CHEZ LE RAT INFESTÉ EXPÉRIMENTALEMENT PAR *TRICHINELLA SPIRALIS*

Par R. DELGADO Y GARNICA (*)

Par comparaison avec le travail réalisé à partir d'*A. cantonensis* (**), Helminthe correspondant à un Nématode présentant un cycle biologique compliqué, faisant intervenir un hôte intermédiaire et des migrations importantes dans l'organisme de l'hôte Vertébré, nous avons étudié les variations de l'éosinophilie sanguine chez *Trichinella spiralis*, autre Nématode ayant un cycle relativement simple, ne faisant intervenir qu'un seul hôte et se compliquant seulement d'une migration jusque dans les muscles.

Le protocole d'expérimentation a été pratiquement le même que pour *A. cantonensis*.

Les rats ont été contrôlés avant et après infestation par numération des éosinophiles et établissement d'un pourcentage par rapport aux leucocytes et au total des granulocytes.

L'infestation a été pratiquée de deux façons : soit par ingestion de petits fragments de muscles contaminés, soit par ingestion de larves après digestion dans la pepsine chlorhydrique. Chaque rat a reçu ainsi 20 à 25 larves.

Chaque animal a subi aussi trois contrôles hématologiques avant l'infestation, et dix contrôles après l'infestation.

L'ensemble des résultats a été rassemblé dans les courbes A, B, C, D (fig. 1).

Ces courbes présentent deux sommets :

1° L'un correspond au moment où les larves ingérées après s'être transformées en adultes, donnent naissance à d'autres larves qui traversent la paroi intestinale, passent dans la cavité générale et le sang, pour être véhiculées jusqu'aux organes où se produit l'enkystement. Ceci a lieu dans les deux ou trois jours suivant l'infestation, le maximum de l'éosinophilie étant atteint vers le 7e jour.

2° Après un plateau et une légère descente, l'éosinophilie remonte plus haut que précédemment et un deuxième sommet est atteint vers le 22e jour, c'est-à-dire au sommet où les larves sont les plus nombreuses dans les muscles.

Ensuite la baisse de l'éosinophilie s'amorce qui maintiendra son taux aux environs de 10 0/0.

(*) Séance du 6 juillet 1966.
(**) Ce *Bulletin*, page 359.

©Soc.pathol.
exo

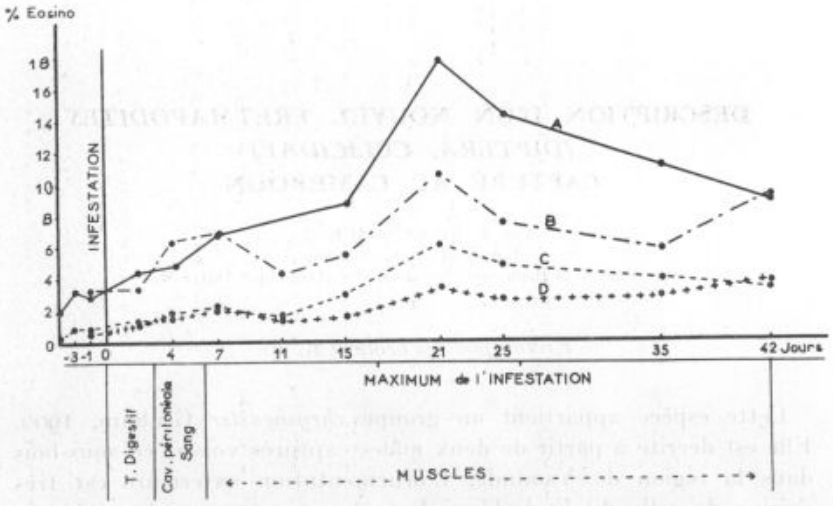


Fig. 1. — Courbes indiquant les variations de l'éosinophilie sanguine au cours des différentes étapes du cycle de *Trichinella spiralis*.

Commentaires

En somme l'examen des courbes montre dans leur ensemble les valeurs et les variations de l'éosinophilie sanguine rencontrées normalement dans les helminthiases, variations précisées par de nombreux auteurs, tout particulièrement par Lavier.

Mais dans cette étude expérimentale, chez le rat, ayant procédé à la numération des éosinophiles à des moments précis du cycle évolutif, nous sommes arrivés à tracer des courbes mieux définies que celles qui caractérisent les helminthiases humaines, où l'on voit un unique « coup d'archet » initial signant la phase d'invasion suivi d'un tracé régulièrement décroissant au fur et à mesure que s'installe l'infestation.

Institut Pasteur,
Service de Parasitologie.

Bibliographie

(1) Bernard (G. R.), Sudak (F. N.). — Experimental Trichinosis in Golden Hamster. *Amer. Heart J.*, 1960, **60**, 88.

(2) Kennedy (P. C.). — Experimental bovine trichinosis : an attempt to produce eosinophilic myositis of cattle. *Cornell. vet.*, 1955, **45**, 127-152.

(3) Lupasco (G. H.), Solomon (P.) et Hacig (A.). — Contribution à l'étude de l'infection expérimentale avec *Trichinella spiralis*. *Arch. Roum. Path. exp. microbiol.*, 1964, **23**, n° 4.

©Soc.pathol.
exo

DESCRIPTION D'UN NOUVEL *ERETMAPODITES (DIPTERA, CULICIDAE)* CAPTURÉ AU CAMEROUN

Par A. RICKENBACH (*)
Directeur de Recherches
de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer.

Eretmapodites brottesi n. sp.

Cette espèce appartient au groupe *chrysogaster* Graham, 1909. Elle est décrite à partir de deux mâles capturés volant en sous-bois dans la région de Yaoundé. L'ornementation extérieure est très voisine de celle de *E. haddowi* Van Someren, 1949 : le proboscis présente une ligne blanche à la face inférieure ; il existe une tache d'écailles argentées au-dessus de la coxa moyenne ; la couleur de fond du scutum est jaune ; ce dernier est recouvert d'un mélange uniforme d'écailles jaunes et noires ; les tarses postérieurs sont modérément pennés. Par contre les terminalia mâles sont très caractéristiques et ne peuvent être confondus avec ceux d'aucune autre espèce du groupe. *Terminalia mâles* (fig. 1) : Style épais portant quelques soies et des écailles. Coxite avec un rebord tergal proéminent portant à la partie supérieure une douzaine de fortes soies spiniformes et à la partie inférieure des soies fines. Lobe apical du coxite composé de cinq soies spiniformes. Lobe basal assez épais, finement velu, terminé par quatre feuilles larges accolées, l'une nettement plus courte que les autres. Claspette distale très longue et plate, finement velue dans sa partie basale élargie et terminée par une touffe de longues soies assez fortes portée par léger élargissement apical. La claspette proximale, triangulaire, porte huit longues soies fines.

La femelle, la nymphe et la larve sont inconnues.

Holotype mâle étiqueté 2071, capturé à Ayéné le 4 décembre 1964.

Paratype : 1 mâle : Ayéné, le 4 décembre 1964, étiqueté 2070.

Holotype et paratype seront déposés au Service de Faunistique de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer, 93-Bondy, France. Cette espèce est dédiée en amical hommage au Docteur Henri Brottes, Directeur de l'Institut Pasteur du Cameroun.

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

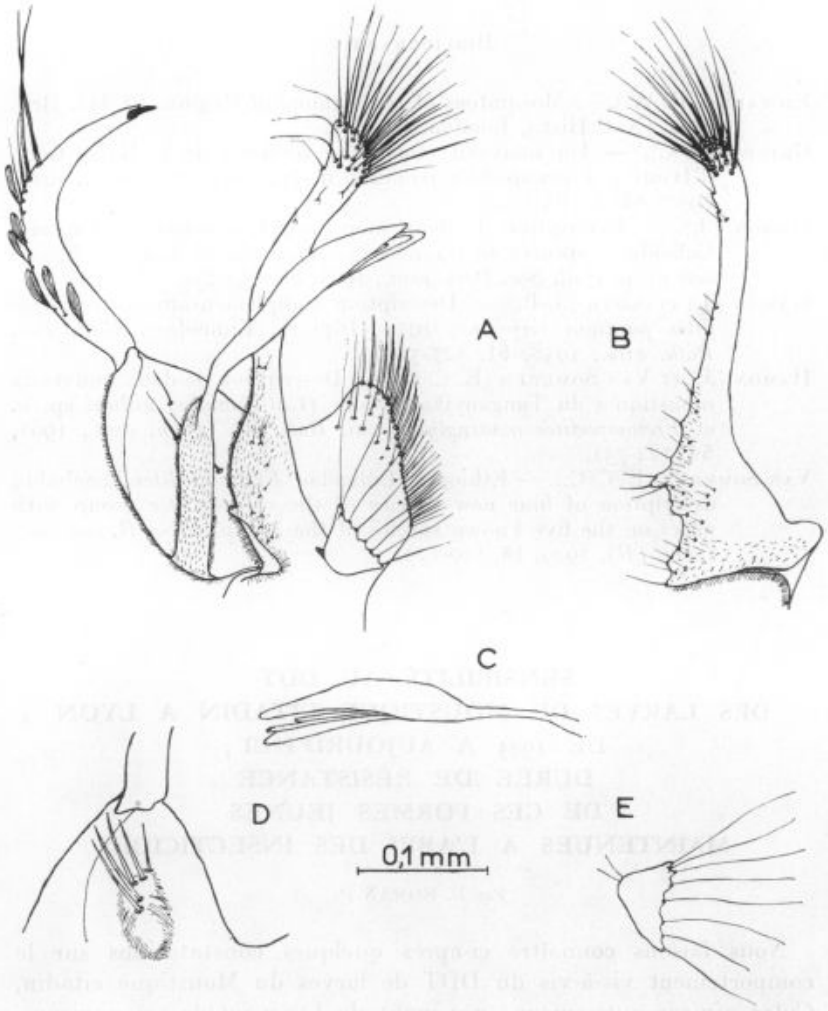


Fig. 1. — *Eretmapodites brottesi* n. sp. Terminalia mâles : A, vue d'ensemble du coxite et du style du paratype ; B, claspette distale vue de face de l'holotype ; C, extrémité du lobe basal de l'holotype ; D, lobe apical du coxite de l'holotype ; E, claspette proximale de l'holotype.

SUMMARY

A new *Eretmapodites* species of the *chrysogaster* group is described from Cameroon : *E. brottesi* n. sp.

Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer, Centre de Yaoundé.
Institut Pasteur du Cameroun.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Edwards (F. W.). — Mosquitoes of the Ethiopian Region. Pt III. Brit. Mus. (Nat. Hist.), London, 1941.

Grjebine (A.). — Un nouveau moustique forestier de la Basse Côte-d'Ivoire : *Eretmapodites pauliani* n. sp. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1950, **43**, 45-50.

Hamon (J.). — Description de deux nouveaux *Eretmapodites* (Diptera, Culicidae) capturés en Uganda : *E. vansomereni* n. sp. et *E. corbeti* n. sp. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 253-259.

Hamon (J.) et Adam (J.-P.). — Description complémentaire d'*Eretmapodites pauliani* Grjebine, 1950 (Diptera, Culicidae). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 527-529.

Hamon (J.) et Van Someren (E. C. C.). — Description de deux nouveaux moustiques du Tanganyika : *Culex (Culiciomyia) gilliesi* sp. n. et *Eretmapodites mattinglyi* sp. n. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, 724-731.

Van Someren (E. C. C.). — Ethiopian Culicidae. *Eretmapodites* Theobald : description of four new species of the *chrysogaster* group with notes on the five known species of the group. *Proc. R. ent. Soc. Lond. (B)*, 1949, **18**, 119-129.

SENSIBILITÉ AU DDT DES LARVES DU MOUSTIQUE CITADIN A LYON DE 1945 A AUJOURD'HUI ; DURÉE DE RÉSISTANCE DE CES FORMES JEUNES MAINTENUES A L'ABRI DES INSECTICIDES

Par E. ROMAN (*)

Nous faisons connaître ci-après quelques constatations sur le comportement vis-à-vis du DDT de larves du Moustique citadin, *Culex pipiens autogenicus*, provenant de Lyon ou de ses environs, d'où nous avons pu isoler d'assez nombreuses souches. Cette étude est basée sur la documentation réunie à l'occasion de la lutte anti-larvaire entreprise depuis 1946 par la ville de Lyon et son Bureau d'Hygiène, en employant tout d'abord le DDT (E. Roman, P. Poulain et E. Rinaudo, 1947, E. Roman, P. Violet et G. Dumarchey, 1963).

Plutôt que sur la CL 90, nos comparaisons sont, suivant l'exemple de H. Wharton (1955), basées sur la CL 50, concentration d'insec-

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

ticide tuant en 24 heures la moitié des individus éprouvés. Ces dernières années, nous avons calculé cette caractéristique d'après les instructions (1960, 1963) et avec les produits de l'O. M. S. ; ces évaluations seules sont mentionnées dans le texte ; lorsque les limites de confiance nous ont été utiles, nous avons, sur le conseil de notre collègue Site, fait appel à la méthode cumulative indiquée par P. Bonet-Maury, A. Jude et P. Servant (1954) ; les chiffres ainsi obtenus ne se trouvent que dans le tableau annexe. Nous appliquons les mêmes règles de calcul aux résultats de nos expériences plus anciennes exécutées un peu différemment, en vue surtout de rechercher les quantités de DDT détruisant toutes les larves ; dans chacun de ces cas, il était employé un plus grand volume d'eau (2 l.), additionné de parcelles nutritives ; en outre notre solution alcoolique du produit était introduite après les larves. Des essais effectués simultanément avec les deux manières de faire ont montré que, sauf lorsque l'insecticide frappe directement une notable proportion de larves, les résultats obtenus sont, dans les deux cas, peu différents. Les séries défavorables éliminées, nous admettons que nos résultats d'autrefois peuvent être rendus comparables à ceux calculés d'après les normes officielles en les diminuant de 1/8 ; dans ce qui suit, les chiffres d'autrefois, ne sont retenus qu'après correction. Il ne sera fait allusion, ce qui sera toujours spécifié, à des essais réalisés avec des émulsions commerciales de DDT que lorsqu'ils ont été publiés ou que nous considérons utile de les confronter avec d'autres plus régulièrement exécutés. Dans tous les cas, les concentrations sont indiquées en insecticide pur. Lorsque les quantièmes de générations des lots expérimentés n'ont pas pu l'être directement, nous les établissons d'après les évaluations de la longévité de chacune (37 à 40 jours suivant la souche) obtenues en fonction des intervalles séparant l'éclosion des larves du moment de leur nymphose. Dans ce qui suit, le terme « résistants au DDT » signifie simplement que des individus ne sont pas détruits, par des concentrations insecticides qui tuent ceux qui sont sensibles. Il ne veut pas dire que la CL 50 des larves testées est supérieure à 1 mg. par litre, comme l'indiquent les instructions précitées de l'O. M. S. Des CL 50 nettement plus faibles peuvent être l'objet de sérieuses préoccupations pour l'hygiéniste.

*
* *

En 1945 avec P. Poulain et E. Rinaudo, aujourd'hui disparus, nous avons publié nos constatations sur l'extraordinaire activité, de suite après la guerre, du DDT sur les larves de *Culex pipiens autogenicus* provenant d'une maison d'enfants; d'après les documents à notre disposition concernant les essais en question, la CL 50 peut

©Soc.pathol.
exo

être évaluée à 0 mg. 0006 par litre (moins de un pour un milliard). Ce chiffre est remarquablement bas par rapport à celui de 0 mg. 025 par litre donné en 1957 par G. R. Shidrawy, qui est considéré comme caractérisant des larves non résistantes. A cette époque des constatations de cet ordre étaient monnaie-courante ; par exemple, le 4 février 1946, en testant avec du « Neocide emulsion » une souche récemment isolée provenant d'un bâtiment administratif, la CL 50 (non corrigée) était de 0 mg. 002 par litre. Faute d'en saisir l'intérêt, nous n'avons plus conservé à l'état pur cette lignée à partir de 1947. Après la constatation par E. Mosna (1948) de DDT-résistance chez des adultes de *Culex pipiens autogenicus*, P. Violet, E. Rinaudo et nous-mêmes, avons (1954) signalé cette particularité chez les larves de ce Moustique. Parce que nous avions comparé nos formes jeunes à celles testées en 1945, nous avons, dans le mémoire en question, qualifié de « résistantes » à cet insecticide des souches, qui seraient aujourd'hui considérées comme sensibles. Les résultats, qui y sont consignés, ont été presque tous obtenus avec des émulsions commerciales. En dépit des critiques qui peuvent leur être adressées, ils paraissent indiquer qu'entre 1946 et 1953, alors que le DDT était employé pour le traitement des gîtes, la sensibilité à ce corps chimique des larves des Culex lyonnais a diminué d'une manière progressive. De toute manière, il nous semble intéressant de réexaminer les cas des deux dernières souches citées dans le mémoire en question. A la suite d'essais effectués avec du DDT en suspension alcoolique, la CL 50 de l'une d'elles a pu, le 13 novembre 1953, peu après son isolement, être évaluée à 0 mg. 022 par litre ; ce chiffre étant très peu différent de celui de G. R. Shidrawy, elle doit aujourd'hui être considérée comme sensible au DDT ; nous lui avions attribué un coefficient de résistance de 25 à 30 ! Avec les renseignements à disposition, nous ne pouvons pas calculer la CL 50 de l'autre, originaire d'un immeuble qui fut autrefois notre domicile, pour laquelle, le 7 décembre 1953, nous reconnaissions au même indice la valeur de 150; mais nous pouvons faire état d'une expérimentation interprétable concernant une souche de même provenance, mise en élevage postérieurement ; peu après son isolement, le 2 décembre 1954, sa CL 50 était de 0 mg. 09 par litre, ce qui représente le 1/150 de celle de la population testée en 1945 ; elle serait peut-être actuellement considérée comme trois fois moins sensible au DDT que la normale. Dans un travail paru en 1956, nous avions « un peu empiriquement » attribué un coefficient de résistance de 25 à une souche éprouvée peu après son isolement le 14 octobre 1954 ; au cours des essais en question, qui n'ont pas permis d'évaluer la CL 50, 45 0/0 des individus ont été tués à la concentration de 1 mg. par litre ; cette lignée apparaît un peu moins sensible au DDT que la précédente.

©Soc. pathol. exo

Depuis nous avons testé vis-à-vis de la même substance chimique plusieurs lignées de *Culex pipiens autogenicus*, mises en élevage entre 1961 et 1965, période où cet insecticide n'a pas été utilisé pour la lutte antilarvaire. Aucune ne s'est révélée aussi sensible au DDT que celles étudiées de suite après la guerre. Parmi celles isolées de 1956 à 1959, nous admettons que deux étaient résistantes ; leur comportement sera examiné ultérieurement ; les quatre autres provenant de différents points de la ville, qui présentaient peu après leur mise en élevage des CL 50 s'étageant entre 0,013 et 0 mg. 020 par litre (moyenne 0,014) doivent, d'après les normes actuelles, être considérées comme sensibles au DDT. Les CL 50 de trois lignées récentes sont très analogues aux précédentes ; celles de deux autres provenant d'un même quartier étaient de 0,033 et 0 mg. 035 par litre ; enfin celle de deux souches isolées en 1961 et en 1965 de deux autres points de la ville assez rapprochés entre eux, ont été évaluées à 0,058 et 0 mg. 075 par litre, ce qui aujourd'hui n'est pas regardé comme de la résistance. Les deux lignées les moins sensibles au DDT que nous avons élevées, V et T, ont été entretenues pendant plusieurs années et nous conservons encore actuellement la seconde ; elles provenaient d'un même groupe de bâtiments (établissement hospitalier). La souche V, isolée le 12 septembre 1959, présentait, deux générations après, vers le milieu de décembre, une CL 50 de 0 mg. 255 par litre ; elle était donc plus de 400 fois moins sensible au DDT que notre matériel de 1945. Nous l'avons ensuite testée 9 autres fois jusqu'en août 1964, époque où nous avons cessé de l'élever. Nous avons constaté ainsi que, maintenue à l'abri des insecticides, sa résistance a beaucoup diminué, ce qui a été vu par divers auteurs, notamment par D. Pimentel, H. H. Schwardt et J. E. Dewey (1953) en ce qui concerne les mouches domestiques adultes et par J. et R. Aldighieri, J. Fondarai et J. Sautet (1962) dans le cas des larves d'*Aedes aegypti*. Les différentes valeurs de la CL 50 de la lignée V, inscrites sur le tableau annexe, indiquent qu'à partir de la 17e génération cette caractéristique a été constamment proche de 0 mg. 030 par litre, chiffre très voisin de celui donné par G. R. Shidrawy ; cette souche a présenté depuis une sensibilité, qu'il faut considérer comme normale au plus tard 17 générations et 22 mois après son isolement, ce qui correspond assez bien avec les observations citées de l'équipe de D. Pimentel. Les recherches de divers auteurs (voir R. Metcalf, 1955, A. W. A. Brown, 1959) ont montré que, lorsque des insectes perdent leur sensibilité à un insecticide, leur résistance croît d'abord très lentement, puis de plus en plus vite au fur et à mesure qu'on se rapproche du taux limite. Or nous remarquons que la souche V a perdu cette particularité suivant un mode, qui peut être qualifié de symétrique par rapport à la montée qu'elle

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU

CL 50 successives des souches V et T
(en milligrammes par litre)

Souche V			Souche T		
Génération	CL 50 O. M. S.	CL 50 cumul.	Génération	CL 50 O. M. S.	CL 50 cumul.
2°	0,255	0,265	12°	0,210	0,220
10°	0,170	0,140	13°	0,017	0,017
17°	0,025	0,025	38°	0,020	0,019
24°	0,029	0,029	48°	0,023	0,023
28°	0,037	0,039	60°	0,030	0,026
31°	0,027	0,040	61°	0,022	0,021
33°	0,043	0,042	68°	0,048	0,048
35°	0,033	0,032	72°	0,052	0,050
42°	0,028	0,028	80°	0,050	0,040
44°	0,028	0,027	84°	0,052	0,056

a dû effectuer, l'ensemble de telles fluctuations décrirait ainsi une courbe du type Gauss. Bien que nous ayons des raisons de supposer qu'au moment de son isolement la lignée V avait une résistance diminuée, nous admettons qu'en portant en abscisses les quantièmes de générations et en ordonnées les CL 50 diminuées de 3 exprimées en centièmes de milligrammes par litre, sa perte de résistance suit effectivement le tracé d'une demi-courbe de Gauss normale ; en acceptant les limites de confiances évaluées comme indiqué plus haut, une table donnée dans le livre de M. LAMOTTE (1957) permet d'attribuer à cette figure un total de fréquences de 6 et un écart type de 0,1. La lignée T, isolée le 23 août 1957, a tout d'abord été testée avec une émulsion commerciale que nous n'avions pas essayée préalablement ; les résultats assez contradictoires obtenus en fin 1957 nous avaient fait croire que cette préparation était insuffisamment active et que la souche T était à ce moment sensible au DDT. Toutefois, comme l'indique le tableau, une CL 50 élevée, 0 mg. 21 par litre, a été trouvée

©Soc.pathol.
exo

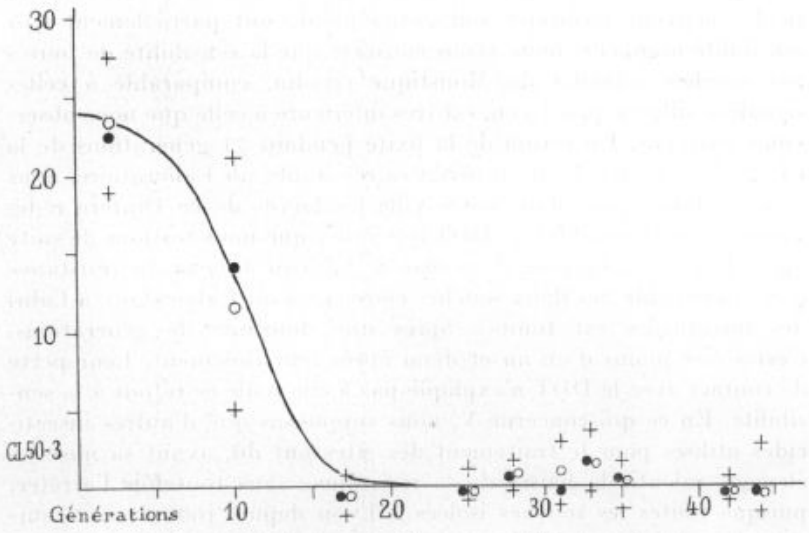


Fig. 1. — Courbe de perte de résistance au DDT de la souche V.
En abscisses : quantième de générations.
En ordonnées : CL 50 en centièmes de milligrammes diminuées de 3.
● (CL 50-3) évaluées suivant l'instruction de l'O. M. S.
o (CL 50-3) évaluées par la méthode cumulative.
+ Limites de confiance de ces dernières évaluations.

au cours d'essais mieux conduits réalisés le 30 novembre 1958 sur la 12e génération depuis l'isolement. Dès la génération suivante, cette caractéristique s'est abaissée au chiffre moyen d'environ 0 mg. 035 par litre, en sorte que la lignée T pouvait être considérée comme sensible à l'insecticide 16 mois après sa mise en élevage. En admettant que sa courbe de perte de DDT-résistance a été semblable à celle de V, sa CL 50 au moment de son isolement devait être de 0 mg. 44 par litre, en sorte qu'elle était à ce moment une fois et demie plus résistante que cette dernière.

* * *

En confrontant l'ensemble de ces données, nous remarquons qu'à Lyon les larves de *Culex pipiens autogenicus* étaient immédiatement après la guerre extrêmement sensibles au DDT et qu'à la suite de la lutte entreprise contre elles avec cet insecticide leur sensibilité a diminué peu à peu. Lorsqu'il n'a plus été employé, la résistance n'a pas cessé partout dès ce moment et une souche isolée trois ans plus tard présentait encore cette particularité. Alors que d'après des observations antérieures et celles qu'a faites lui-même J. Keiding (1965) les populations d'insectes devenues résistantes aux insec-

©Soc. pathol. exo

ticides peuvent recouvrer soit entièrement, soit partiellement leur sensibilité originelle, nous avons constaté que la sensibilité de toutes nos souches actuelles du Moustique citadin, comparable à celles signalées ailleurs qu'à Lyon, est très inférieure à celle que nous observions autrefois. En raison de la fixité pendant 71 générations de la CL 50 de la lignée T, qui a perdu sa résistance au Laboratoire, nous serions étonnés que dans notre ville les larves de ce Diptère redeviennent aussi sensibles au DDT que celles que nous testions de suite après la guerre. Comme le montre le tableau annexe, la résistance à cet insecticide des deux souches conservées au Laboratoire à l'abri des insecticides est tombée après une douzaine de générations, c'est-à-dire moins d'un an et demi après leur isolement. Leur perte de contact avec le DDT n'explique pas à elle seule ce retour à la sensibilité. En ce qui concerne V, nous supposons que d'autres insecticides utilisés pour le traitement des gîtes ont dû, avant sa mise en élevage, ralentir la baisse de sa résistance, sans toutefois l'arrêter, puisque toutes les souches isolées à Lyon depuis 1960 étaient, suivant les normes actuelles, sensibles au DDT.

S'il est facile d'expliquer l'apparition de la résistance au DDT du Moustique citadin et sa baisse après cessation de son action par une préadaptation et, concurremment à une sélection darwinienne, par la manifestation d'un caractère mendélien latent sans dominance (A. W. A. Brown, 1959, 1963, J. R. Busvine, 1958, O. M. S., 1964), la constatation d'une très grande sensibilité des souches d'autrefois, qu'une conservation prolongée des lignées récentes n'arrive pas à reproduire, est plus difficile à interpréter. Faut-il supposer qu'il existait à Lyon de suite après la guerre une majorité d'individus porteurs d'un gène d'extrême sensibilité au DDT, que les traitements insecticides ont entièrement anéantis et qui ne réapparaîtra plus dans les souches actuelles et à venir, même après entretien prolongé à l'abri de ces agents destructeurs ?

Résumé

Les principaux résultats d'observations prolongées faites à Lyon à l'occasion de la lutte contre *Culex pipiens autogenicus* sont les suivantes :

A la suite des traitements par le DDT, il a été constaté une baisse de sensibilité marquée des larves de ce Moustique à cet insecticide ; cette résistance a diminué postérieurement, lorsqu'il n'a plus été employé.

Des souches résistantes au moment de leur isolement sont devenues

©Soc.pathol.
exo

sensibles après une douzaine de générations en un an et demi environ, lorsqu'elles ont été élevées à l'abri des insecticides.

La sensibilité des larves d'autrefois était très supérieure à celle des souches actuelles ; ces dernières n'ont pas retrouvé la sensibilité originelle après entretien au Laboratoire pendant plusieurs années.

SUMMARY

The main results to prolonged observations carried out at Lyon on *Culex pipiens autogenicus* control are as follows:

After treatment with DDT a marked drop of this mosquitoe larvae sensitivity to this insecticide agent has been observed; this resistance decreased when the drug was no more in use.

Strains which were resistant at the time of their isolation became sensitive after about 12 generations, within about 1 1/2 year, when they have been grown in absence of insecticide agents.

Formerly the larvae sensitivity was much higher than that of the to-day strains; the latter have not reached their original sensitivity after several years' laboratory growth.

BIBLIOGRAPHIE

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**, nº 6, 970-974.

BONET-MAURY (P.), JUDE (A.) et SERVANT (P.). — La mesure statistique de la virulence et de l'immunité. *Rev. Immunol.*, 1954, **18**, nº 1-2, 21-49.

BROWN (A. W. A.). — Résistance des Arthropodes aux insecticides. O. M. S. Monographie 38, Genève, 1959.

BROWN (A. W. A.). — Review of present status of resistance. 7e Congr. internat. Med. trop., 1963, *Proc.*, **5**, 53-55.

BUSVINE (J. R.). — The importance of insecticide resistance in the fight against malaria. 6e Congr. internat. trop. Med., 1958, *Proc.*, **7**, 310-316.

KEIDING (J.). — Possible reversal of resistance. *Bull. O. M. S.*, 1965, **29**, suppl., 51-62.

LAMOTTE (M.). — Initiation aux méthodes statistiques en biologie. Paris, Masson, 1957.

METCALF (R.). — Insect resistance to insecticide. *Physiol. Rev.*, 1955, **35**, nº 1, 197-232.

MOSNA (E.). — *Culex pipiens autogenicus* DDT-resistenti e loro controllo con oktaklor e esaclorocicloesano. *Riv. Parassit.*, 1948, **9**, nº 1, 19-25.

O. M. S. — Résistance aux insecticides et lutte contre les vecteurs. Sér. Rapp. techn. nº 191, 10e Rapp. Comité d'experts des Insecticides, 1960.

©Soc.pathol.
exo

O. M. S. — Résistance aux insecticides. Sér. Rapp. techn. nº 265, 13e Rapp. Comité d'experts des Insecticides, 1963.

O. M. S. — Génétique des Vecteurs et Résistance aux Insecticides. Sér. Rapp. techn. nº 268, Rapp. groupe scientif. O. M. S., 1964.

Pimentel (D.), Schwardt (H. H.) et Dewey (J. E.). — Development and loss of insecticide resistance in the house fly. *Journ. econ. Entomol.*, 1953, **46**, nº 2, 295-298.

Poulain (P.), Roman (E.) et Rinaudo (E.). — Destruction des Moustiques dans les fosses compartimentées par le DDT. *Bull. Acad. Méd.*, 1945, 109e sér., **3**, nº 39-40-41, 682-684.

Poulain (P.), Roman (E.) et Rinaudo (E.). — La campagne anti-moustiques de 1946 à Lyon par les insecticides de synthèse. *Journ. Méd. Lyon*, 1947, **28**, nº 665, 293-299.

Roman (E.), Violet (P.) et Rinaudo (E.). — Existence à Lyon de Moustiques citadins à larves DDT-résistantes. *Lyon méd.*, 1954, **92**, nº 30, 89-92.

Roman (E.), Violet (P.) et Rinaudo (E.). — Destruction par l'EPN des larves du Moustique citadin, *Culex pipiens autogenicus*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, nº 4, 661-667.

Roman (E.), Violet (P.) et Dumarchey (G.). — La lutte contre le Moustique citadin à Lyon. *Lyon méd.*, 1963, **209**, nº 13, 749-757.

Shidrawy (G. R.). — Laboratory tests on Mosquito tolerance to insecticide and the development on resistance by *Aedes aegypti*. *Bull. O. M. S.*, 1957, **17**, nº 3, 377-411.

Wharton (H.). — The susceptibility of various species of mosquitoes to DDT, dieldrine and BHC. *Bull. entomol. res.*, 1955, **46**, nº 2, 301-309.

PRÉSENCE *DE CULEX (M.) VOMERIFER* KOMP 1932, *CULEX (M.) PORTESI* SENEVET ET ABONNENC 1941 ET *CULEX (M.) CAYENNENSIS* FLOCH ET ABONNENC 1945, EN GUYANE FRANÇAISE

Par Hervé FLOCH et René KRAMER (*)

Dans sa revue cataloguée des Culicidés de Guyane Française, P. Fauran (1) accepte l'opinion de Lane (2) suivant laquelle *C. (M.) portesi* Senevet et Abonnenc 41 (3) et *C. (M.) vomerifer* Komp 1932 (4) ne sont qu'une seule et même espèce. La figure que donne Lane de *C. (M.) vomerifer* représente bien d'ailleurs, indiscutablement, le Culex décrit par Komp. La première dénomination devait donc disparaître de la nomenclature entomologique et *C. (M.) vomerifer* Komp 1932 devait être aussi considéré comme existant en Guyane Française.

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

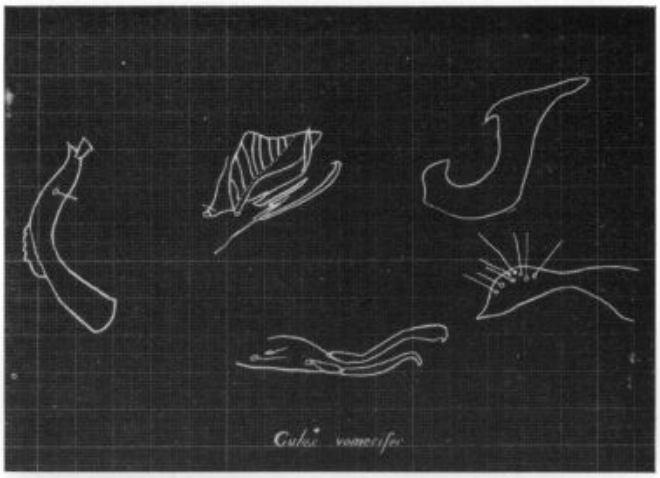


Fig. 1. — Armature génitale du mâle
de *Culex (Melanoconion) vomerifer* Komp 1932.

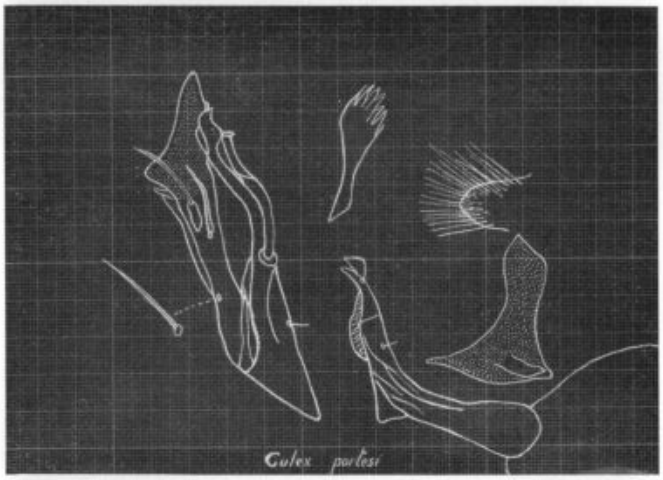


Fig. 2. — Armature génitale du mâle
de *Culex (Melanoconion) portesi* Senevet et Abonnenc 1941.

©Soc.pathol.
exo

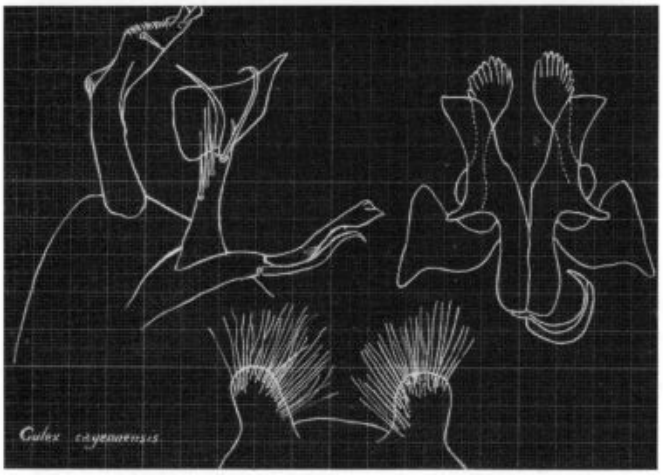


Fig. 3. — Armature génitale du mâle
de *Culex (Melanoconion) cayennensis* Floch et Abonnenc 1945.

©Soc.pathol.
exo

Mais la synonymie ci-dessus est inacceptable : *C. (M.) portesi* Senevet et Abonnenc 1941 est très différent de *C. (M.) vomerifer* Komp 1932. Ceci est manifeste lorsqu'on compare, notamment, les IX tergites : ils sont allongés avec quelques soies courtes seulement, chez *C. (M.) vomerifer* (fig. 1), en forme de saillies globuleuses recouvertes d'assez nombreuses soies fines et relativement longues, sur la partie interne, chez *C. (M.) portesi* (fig. 2).

Cela semblerait vouloir dire que nous devrions, cette fois, rayer *C. (M.) vomerifer* Komp 1932 de la faune culicidienne guyanaise et y conserver seulement *C. (M.) portesi* Senevet et Abonnenc 1941. Disons tout de suite que nous devons modifier cette conclusion car le véritable *C. (M.) vomerifer* existe bien dans notre Département Sud-Américain.

Examinant avec Thomas H. G. Aitken notre collection de Mélanoconions, nous avons, en effet, trouvé *C. (M.) vomerifer* sous la dénomination de *C. (M.) cayennensis*. Cet exemplaire avait été capturé à Bief (sur la Comté), le 26 mars 1941. Il s'agit d'un mâle absolument typique ; c'est lui que nous représentons figure 1. Nous ajouterons que, d'autre part, la décoration des thorax des femelles des deux espèces est différente ; nous avons en effet maintenant capturé, à l'aide de trappes nocturnes, des souris blanches servant d'appât, de nombreuses femelles de *C. (M.) portesi*. Sur *C. (M.) vomerifer* femelle, à l'état frais, on voit aisément (5) trois taches sombres sur les pleurae, taches que l'on ne retrouve pas chez *C. (M.) portesi* ni d'ailleurs chez *C. (M.) cayennensis* dont les pleurae sont entièrement pâles, ce que nous avons effectivement constaté.

* * *

D'autre part, nous avons décrit en Guyane Française un autre Mélaconion : *C. (M.) cayennensis* (6), mais, plus tard, nous avons cru devoir faire tomber cette dénomination en synonymie avec celle de *C. (M.) portesi* écrivant : « *C. (M.) portesi* Senevet et Abonnenc 1941 a été redécrit sous le nom de *C. (M.) cayennensis* Floch et Abonnenc 1945, en l'ignorance de la publication parue dans les Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie. Il a été capturé à l'état adulte sur les murs et dans les taillis, en peu d'exemplaires, pendant les mois de janvier et de mars, à Cayenne, à Régina (Approuague) et à Bief (Comté) » (7). Cette synonymie fut acceptée par Lane (2), par Fauran (1), comme aussi par Rozeboom et Komp (8). Mais, en 1964, lors d'une révision de la collection de Culex de l'Institut Pasteur de la Guyane Française, nous nous sommes rendus compte que *C. (M.) portesi* et *C. (M.) cayennensis* étaient, en réalité, différents l'un de l'autre et qu'il ne s'agissait pas là de moustiques de la

©Soc.pathol.
exo

même espèce. En effet, des caractères de l'hypopygium, notamment, les différencient ; en voici les principaux :

Culex (M.) portesi (fig. 2) : Le clasper est bulbeux à la base et présente une véritable bosse chitineuse sur sa partie médiane, juste au point où s'épanouit la lame interne ; la hure est allongée. La division externe du lobe du coxite est à base arrondie ; on y distingue la présence d'une feuille plus longue que large se présentant sous une forme triangulaire et de trois soies de longueur moyenne, insérées à des niveaux différents (une apicale, une préapicale, une basale).

Culex (M.) cayennensis (fig. 3) : La plaque du mésosome, de forme triangulaire, possède trois expansions pointues dont une basilaire et, sur son bord externe, une large échancrure à concavité modérée. Le Xe sternite porte à son extrémité un peigne de moins de huit dents. Le clasper, non renflé à la base, porte sur sa partie médiane une membrane anguleuse, formant une saillie assez peu prononcée avant le renflement de la hure qui, elle, est massive. La division externe du lobe du coxite a une base tronc-conique, sur laquelle s'insèrent une feuille quadrangulaire plus large que longue et six soies dont trois de longueur moyenne régulièrement échelonnées sur le bord externe et trois apicales dont deux longues, une de celles-ci ayant son extrémité recourbée en forme de crochet. La plaque du mésosome a nettement la forme d'une plaque rectangulaire qui présente vers son milieu une importante pointe et, sur le bord externe, une échancrure fortement concave, plus concave mais moins étendue que celle de *C. (M.) portesi* dont nous venons de parler. Le Xe sternite porte à son extrémité un peigne de huit à dix dents. Ces caractères de l'armature génitale nous semblent suffisants pour permettre de différencier *C. (M.) cayennensis* de *C. (M.) portesi* et de dire que nous sommes en présence de deux espèces différentes l'une de l'autre. Les localités types de ces deux espèces sont les suivantes ; *C. (M.) portesi* : Ile de Cayenne (Cabassou, Montagne Tigre) ; *C. (M.) cayennensis* : La Comté (Bief).

∴

En conclusion, nous admettons actuellement en Guyane Française, la présence de *Culex (M.) vomerifer* Komp 1932, *Culex (M.) portesi* Senevet et Abonnenc 1941 et *Culex (M.) cayennensis* Floch et Abonnenc 1945.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

(1) Fauran (P.). — Catalogue annoté des Culicidés signalés en Guyane Française. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*. Publication nº 465, février 1961.
(2) Lane (J.). — Neotropical Culicidae. *University of Sao-Paulo, Brazil*, 1953, 430-431.
(3) Senevet (G.) et Abonnenc (E.). — Les moustiques de la Guyane Française. Le genre Culex. Nouvelle espèce du sous-genre Mélanoconion. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, mars 1941, **19**, nº 1, 41-44.
(4) Komp (W. H. W.). — A new Culex, *Culex vomerifer*, from Panama. *Psych.*, **39**, nº 3, 79-82.
(5) Aitken (Thomas H. G.). — Communication personnelle, janvier 1965.
(6) Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Description de Culex nouveaux de la Guyane Française : *C. (M.) cauchensis* n. sp., *C. (M.) cayennensis* n. sp. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*. Publication nº 112, septembre 1945.
(7) Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Distribution des moustiques du genre Culex en Guyane Française. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*. Publication nº 146, janvier 1947.
(8) Rozeboom (I. E.) et Komp (W. H. W.). — A review of the species of Culex of the subgenus Melanoconion (Diptera, Culicidae). *Ann. Ent. Soc. America*, 1950, XLIII, nº 1, 75-114.

SUR LES PHLÉBOTOMES DU VENEZUELA : *P. LICHYI* FLOCH ET ABONNENC 1950, *P. VEXILLARIUS* FAIRCHILD ET HERTIG 1952 ET *P. FOLIATUS* MIRSA ET ORTIZ 1953

Par Hervé FLOCH et René KRAMER
(avec la collaboration technique de Guy CHATENAY) (*)

Nous avons, il y a une quinzaine d'années, pu étudier quelques phlébotomes du Venezuela (1) (2) (3). Si nous revenons aujourd'hui sur ce sujet, c'est que certains caractères morphologiques de *P. vexillarius* femelle décrit à Panama et retrouvé au Venezuela (1) ayant particulièrement attiré notre attention, étant donné leurs ressemblances avec ceux de la femelle de *P. lichyi* d'origine vénézuélienne (3), nous avons pensé qu'il pouvait, peut-être ne s'agir là que d'une synonymie. Pour en avoir le cœur net, nous nous sommes adressés à G. B. Fairchild et à I. Ortiz, le premier ayant décrit *P. vexillarius* à Panama et le second ayant identifié au Venezuela ce même

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

phlébotome, afin d'obtenir d'eux un matériel susceptible de nous permettre une comparaison fructueuse. Nous tenons d'abord à remercier ces deux auteurs d'avoir eu l'amabilité de nous faire parvenir ce matériel. Après examen minutieux des spécimens et échange de correspondance avec Ortiz et Fairchild, nous pensons pouvoir affirmer que la femelle de *P. vexillarius* décrite par Fairchild en 1952, aussi bien que celle identifiée comme telle par Ortiz, sont identiques au phlébotome femelle que nous avons décrit en 1950, sous le nom de *P. lichyi*.

*
* *

Nous donnons tout de suite, d'après nos propres examens, les descriptions faites par les auteurs ci-dessus et une documentation fournie en partie par eux-mêmes, les caractères communs à trois phlébotomes femelles : *P. vexillarius* de Panama, identifié par G. B. Fairchild, *P. vexillarius* du Venezuela, identifié par I. Ortiz et *P. lichyi* du Venezuela, décrit par H. Floch et E. Abonnenc.

Voici donc ces caractères morphologiques identiques :

1° exemplaires de grande taille : longueur totale moyenne : 2.716 mm. ; pilosité claire ;

2° longueur moyenne des ailes : 2.340 mm. ;

3° fémurs postérieurs inermes ;

4° V^e^ segment des palpes plus long que les segments II et IV, aussi long que les segments II + III + IV ; formule palpale 1-4-2-3-5 ;

5° cavité buccale armée de quatre dents principales horizontales, munies chacune d'une arête centrale et de deux dents latérales, également horizontales ; plage pigmentée marquée par de fines stries ;

6° épines géniculées relativement longues, n'atteignant pas l'extrémité distale du segment sur lequel elles sont insérées; prolongements postérieurs courts ;

7° troisième article antennaire arrivant à l'extrémité du proboscis, sans le dépasser ;

8° dernier article antennaire (XVI), beaucoup plus long que ceux immédiatement antérieurs ;

9° corps de la spermathèque annelé ou à bords crénelés ;

10° corps de la spermathèque, non compris le bouton terminal (tête) au moins aussi long que sa largeur, mais pas plus d'une fois et demie cette largeur ;

11° corps de la spermathèque conique, strié transversalement sur toute sa longueur ; bouton terminal bien développé ; conduit commun presque inexsistant.

Nos figures 1, 2 et 3 représentent et mettent en évidence, respectivement les caractères analogues des femelles de *P. lichyi* du Vene-

©Soc.pathol.
exo

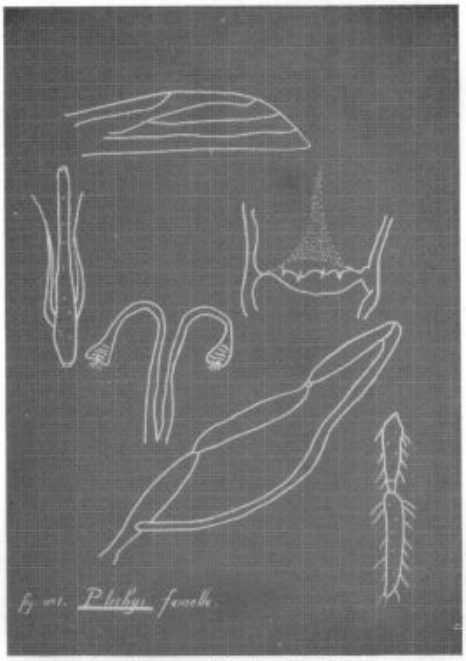


Fig. 1. — *P. lichyi* femelle.

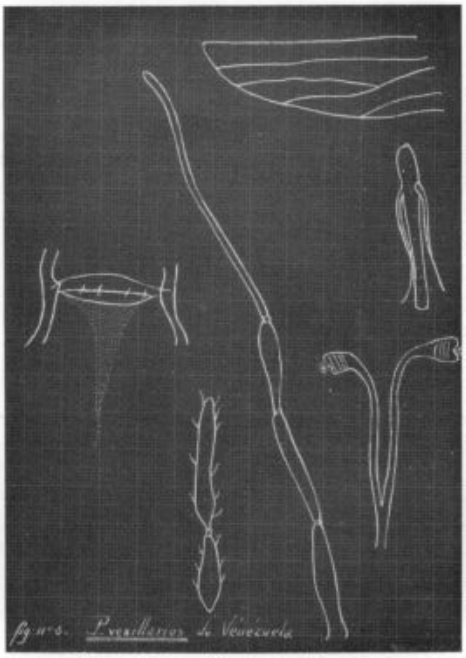


Fig. 2. — *P. vexillarius* du Venezuela.

©Soc.pathol.
exo

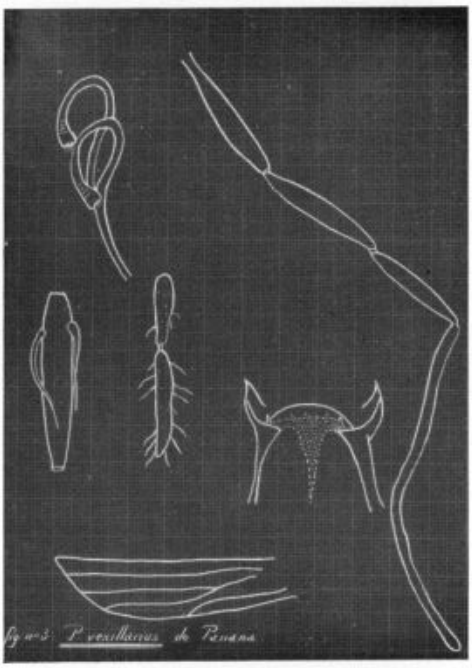


Fig. 3. — *P. verillarius* de Panama.

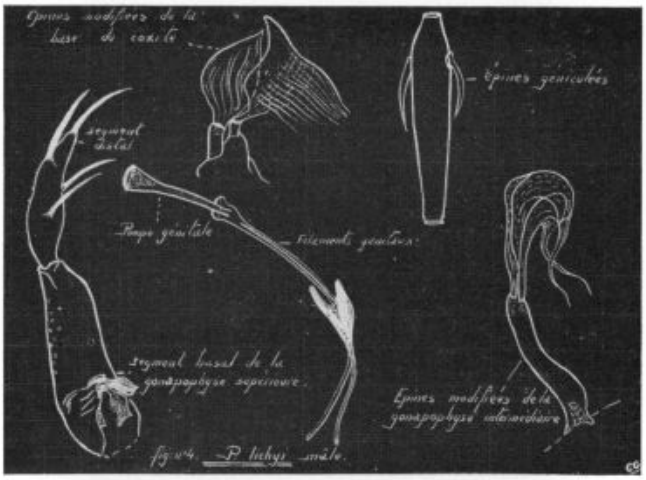


Fig. 4. — *P. lichyi* mâle.

©Soc.pathol.
exo

zuela, de *P. vexillarius* du Venezuela et de *P. vexillarius* de Panama (ailes, palpes, cavités buccales, segments antennaires XV et XVI, épines géniculées, spermathèques et conduits).

* * *

Nous ne pensons pas que *P. lichyi* puisse être classé dans le groupe *Shannoni* comme l'a fait FAIRCHILD (5), mais bien dans le groupe *Cruciatus*, qui lui convient parfaitement, ce groupe dans lequel FAIRCHILD classe d'ailleurs *P. vexillarius*.

En effet, pour le groupe *Cruciatus*, nous relevons, d'après cet auteur lui-même (5) : spermathèques lisses annelées ; conduit commun très court ; cavité buccale avec quatre dents principales horizontales ; plage pigmentée marquée de fines stries ; nous n'avons pas remarqué, comme nous le signale FAIRCHILD (6) : « the more slender pigmented path of *P. vexillarius* » ; *P. lichyi* répond bien, on le voit, à ces caractères. Par contre, pour le groupe *Shannoni*, nous relevons, toujours d'après FAIRCHILD : spermathèques en forme de saucisse ou globuleuses, rarement annelées ; conduit commun plus ou moins long ; ceci ne correspond guère à *P. lichyi*.

* * *

Nous avons, d'autre part, examiné quelques spécimens mâles provenant de Panama et du Venezuela, toujours sous l'étiquette *P. vexillarius*. Ces mâles ont bien une touffe de soie à la base du coxite, caractère facile à distinguer, et qui, notamment, permet de les classer dans le groupe *Cruciatus*. Pour faire entrer le mâle de *P. lichyi* dans le groupe *Shannoni*, comme le fait FAIRCHILD, il faudrait admettre que ce mâle n'a, en particulier, pas de touffe à la base du coxite. Or, pour notre part, nous n'avons décrit, jusqu'ici *P. lichyi* que par la femelle et, à notre connaissance, le mâle correspondant n'a pas été décrit... du moins sous le nom de *P. lichyi*.

* * *

Remarquons que dans sa publication sur les phlébotomes de Panama, FAIRCHILD (7) signale que *P. foliatus*, décrit au Venezuela par MIRSA et ORTIZ (8), n'est autre que *P. vexillarius* décrit par lui à Panama et que *P. foliatus* tombe en synonymie avec *P. vexillarius* du fait que la description de MIRSA et ORTIZ, datée d'avril-mai 1952, n'est parue qu'en juillet 1953. I. ORTIZ accepterait cette synonymie (5). Mais, en vérité, ces discussions de dates de descriptions premières sont superflues, car *P. foliatus* Mirsa et Ortiz, 1952 (ou 1953) et *P. vexil-*

©Soc.pathol.
exo

larius Fairchild et Hertig, 1953, ne sont autres que *P. lichyi* Floch et Abonnenc, 1950. Précisons que Fairchild a associé les sexes chez *P. vexillarius* à partir de bases morphologiques telles que la structure du pharynx et de la cavité buccale, ainsi que les similitudes entre les ailes et les mensurations des palpes (4). Mais, cependant, aucun doute n'est possible quant à la correspondance entre le mâle et la femelle de *P. lichyi* (= *P. vexillarius*), puisque C. F. Pifano, I. Ortiz et A. Alvarez les ont obtenus, au Venezuela, tous deux par élevage : « Le développement de *P. vexillarius* fut étudié au laboratoire à la température de 26 à 28° C ; les œufs demandent 11 à 14 jours pour éclore et la longévité est de 42 à 45 jours » (9).

*
* *

Donnons donc, maintenant, les caractères morphologiques principaux du mâle de *P. lichyi* d'après un exemplaire conservé dans l'alcool, en provenance du Venezuela, qui nous a été adressé par Ortiz (fig. 4) :

1° longueur de l'aile : 2 mm. à 2 mm. 1 ; α plus de deux fois la longueur de β ;

2° V^e^ segment des palpes presque aussi long que les segments II + III + IV ;

3e épines géniculées simples et courtes, mesurant environ le tiers de leur segment respectif ;

4° troisième segment antennaire long ; cinquième segment plus long que chez la femelle ;

5° cavité buccale à structure fortement chitinisée ; plage pigmentée très étroite ;

6° pharynx présentant postérieurement de fines stries ;

7° appareil génital :

A) Gonapophyse supérieure

a) Segment distal armé de quatre épines implantées à des niveaux différents, une terminale, une préapicale, une basale, située un peu en avant le milieu du segment, et une quatrième implantée sur un petit tubercule allongé, presque à égale distance entre la basale et la préapicale ; la terminale est la plus forte et la plus longue ;

b) Segment basal portant à la base deux soies modifiées en forme d'éventail ;

©Soc.pathol.
exo

B) Gonapophyse intermédiaire

Porte un appendice hérissé fortement scléreux, à la base, divisé en sa partie médiane, élancé apicalement et recourbé vers le bas ; 8º pompe génitale grosse ; filaments génitaux, un peu plus de deux fois la longueur de la pompe ; leurs extrémités sans particularité marquante.

En conclusion, *P. vexillarius* et *P. foliatus* ne sont autres que *P. lichyi*. Les deux premiers tombent donc en synonymie avec le dernier dont la validité est incontestable et reconnue d'ailleurs par Fairchild lui-même (5). Du point de vue distribution géographique, nous enregistrerons simplement que *P. lichyi* décrit au Venezuela par Floch et Abonnenc est abondant en ce pays (Ortiz), tandis qu'il est rare au Panama (Fairchild).

Institut Pasteur de la Guyane Française.

Bibliographie

(1) Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Phlébotomes du Venezuela I. Sur la femelle de *Phlebotomus cayennensis* (Floch et Abonnenc, 1941). *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, Publication nº 166, janvier 1948.

(2) Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Phlébotomes du Venezuela II. Description d'une espèce nouvelle et de deux espèces rencontrées pour la première fois. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, Publication nº 178, août 1948.

(3) Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Phlébotomes du Venezuela III. Description d'une espèce nouvelle. *Phlebotomus lichyi*. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, Publication nº 208, mai 1950.

(4) Fairchild (G. B.) et Hertig (M.). — Notes on the Phlebotomus of Panama IX. Description of seven new species. *Annals of the entomological Society of America*, décembre 1952, **45**, nº 4, 525-528.

(5) Fairchild (G. B.). — The relationships and Classification of the Phlebotominae. *Annals of the Entomological Society of America*, mai 1955, **48**, nº 3, 182-196.

(6) Communication personnelle, avril 1965.

(7) Fairchild (G. B.) and Hertig (M.). — Notes on the Phlebotomus of Panama XV. Four apparently new synonymies. *Proceedings of the Entomological Society of Washington*, octobre 1958, **60**, nº 5, 203-205.

(8) Mirsa et Ortiz (I.). — *Revista de Sanidad y Assistencia Social de Venezuela*, avril-mai 1952, **18**, nº 3-4, 249-252.

(9) Pifano (C. F.), Ortiz (I.) et Alvarez (A.). — Informe sobre la ecologia en condiciones naturales y de laboratorio, de algunas especies de Phlebotomus de la region de Guatopo, Estado Miranda, con especial referencia al *Phlebotomus panamensis* Shannon, 1926, transmisor de la leshmaniasis tegumentaria en Venezuela. *Rev. Venezol. Sanid. Assist.*, 1961, **26**, nº 1, 73-79.

©Soc.pathol.
exo

DEUX PUCES NOUVELLES DU GABON
(INS. SIPHONAPTERA)

Par J. C. BEAUCOURNU (*)

Nous avons reçu pour identification (**) un lot de Siphonaptères en provenance du Gabon. Malgré le petit nombre de spécimens (22), ce prélèvement se révéla très intéressant puisqu'il contenait, entre autres, deux espèces nouvelles appartenant à deux familles différentes. Cela ne doit pas d'ailleurs étonner lorsqu'on sait les lacunes existantes concernant la faune pulicidienne de l'Afrique occidentale. Nous donnons ci-après la liste des espèces identifiées.

Fam. Pulicidae.

Ctenocephalides felis strongylus (Jordan, 1925),

— sur *Hyemoschus aquaticus* 1 ♀, 8 mai 1963, Makokou ; 2 ♀, 31 juillet 1963, même endroit.

Fam. Pygiopsyllidae.

Stivalius smitianus sp. nova. (***).

Matériel : le ♂ holotype et la ♀ allotype récoltés en avril 1962 sur *Malacomys longipes* Milne Edwards *(Rod. Muridae)* à Makokou, Gabon ; 1 ♂, 2 ♀ paratypes sur *Praomys sp.*, août 1962, même endroit ; 1 ♂ paratype sur *Praomys* ou *Hylomyscus*, avril 1962, même endroit ; 2 ♂, 1 ♀ paratypes, sur *Praomys* ou *Hylomyscus*, avril 1962, Belinga, Gabon ; 1 ♀ paratype sur *Praomys* ou *Hylomyscus*, mai 1962, même endroit ; 2 ♀ paratypes sur *Praomys* ou *Hylomyscus*, juin 1962, même endroit.

Description : Cette espèce appartient au groupe *torvus* (Smit, 1958 *b*) : nous n'en énumérerons pas les caractères qui figurent dans le travail de cet auteur.

Peigne pronotal de 24 épines au total, celles-ci faisant la longueur du pronotum. Tergites II à V (II à IV chez de rares exemplaires)

(*) Séance du 11 mai 1966.

(**) De M. G. Dubost (Laboratoire d'Écologie, Muséum National d'Histoire naturelle) que nous tenons à remercier très vivement, et à qui nous sommes heureux de dédier l'une des espèces nouvelles ici décrites.

(***) Nous remercions bien sincèrement M. F. G. A. M. Smit (The Zoological Museum, Tring) de l'aide inappréciable qu'il a bien voulu nous apporter dans la diagnose de ces puces. Qu'il soit assuré de notre vive gratitude. Nous lui dédions l'une des deux espèces nouvelles à lui qui est l'auteur, entre autres, d'une récente révision des *Stivalius* africains.

©Soc.pathol.
exo

portant postérieurement une forte et courte épine (*). Tibia de la 3e paire de pattes portant, en général, 8 groupes de soies sur son bord dorsal.

Mâle : Tergite IX (fig. 1). L'apophyse fixe est du type classique chez *Stivalius*. Sa marge dorsale ne porte qu'une seule soie submarginale ; apophyse mobile comme dans la figure 1. *Sternite IX* (fig. 1) : Très voisin de celui de *S. cacuminis* Smit 1958 dont il semble

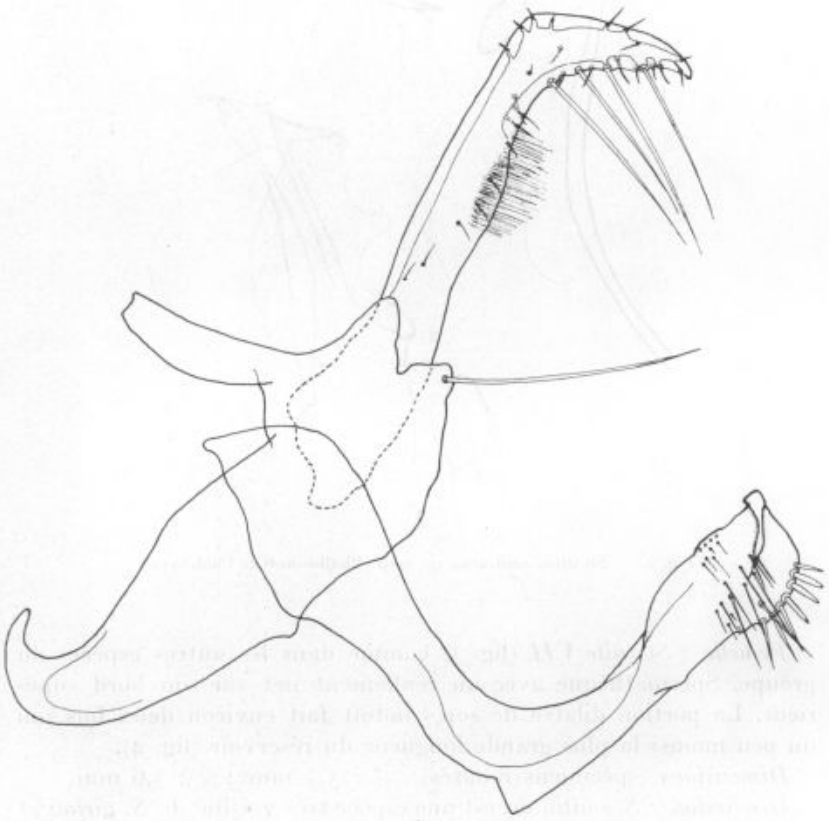
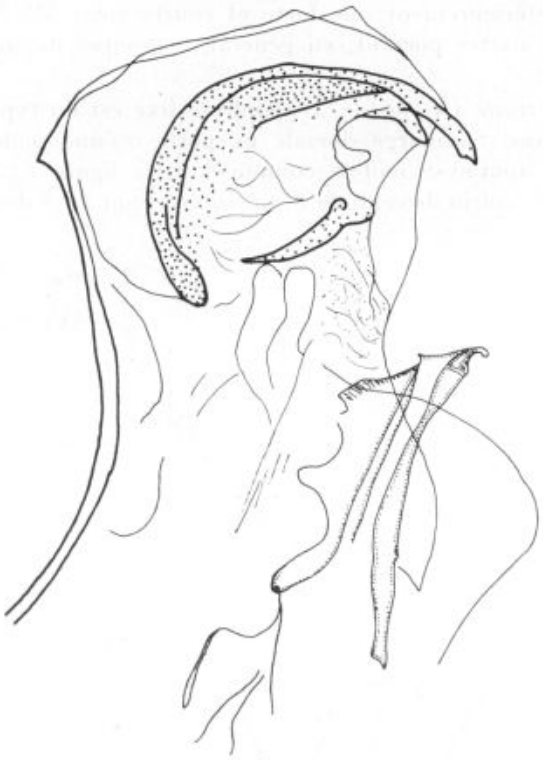


Fig. 1. — *Stivalius smitianus sp. nova.* Segments génitaux du ♂ holotype.

se distinguer par la taille des épines du bord postérieur de son apex. *Phallosome :* voisin de celui de *S. pirloti* Smit 1958 et *cacuminis* (fig. 2) ; tendons rétracteurs faisant presque toujours une circonvolution et demie.

(*) « Spinelet » des auteurs anglo-saxons.

©Soc.pathol.
exo



2

Fig. 2. — *Stivalius smitianus sp. nova.* Phallosome de l'holotype.

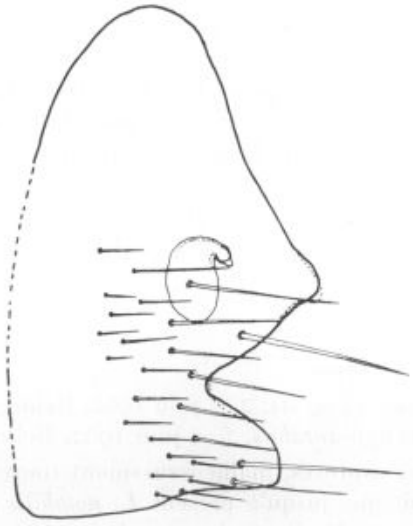
Femelle : Sternite VII (fig. 3) comme dans les autres espèces du groupe. Spermathèque avec un renflement net sur son bord supérieur. La portion dilatée de son conduit fait environ deux fois (ou un peu moins) la plus grande longueur du réservoir (fig. 4).

Dimensions (spécimens montés) : ♂ : 3,3 mm. ; ♀ : 3,6 mm.

Discussion : S. smitianus est une espèce très voisine de *S. pirloti* et de *S. cacuminis*. Elle partage avec *S. pirloti* la particularité de n'avoir qu'une soie sur la partie fixe de l'apophyse du tergite IX. Elle se sépare de cette espèce par l'absence de ctenidies abdominales. *S. cacuminis* se séparera de *S. smitianus* par la présence de deux soies sur le tergite IX et quelques détails dans la morphologie du phallosome et du sternite IX.

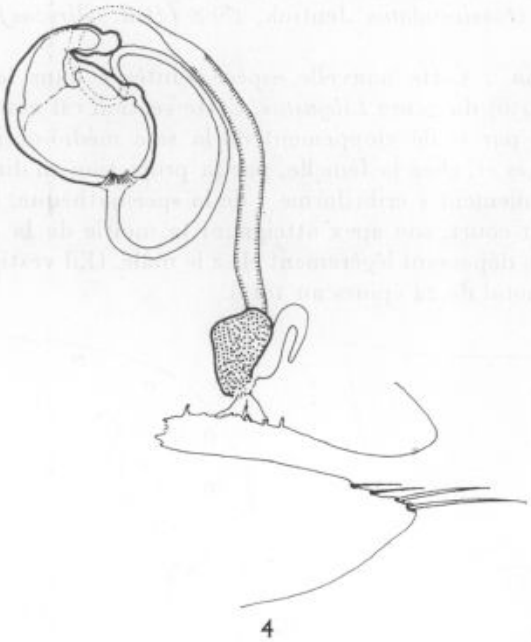
Holotype, allotype et paratypes sont déposés dans nos collections à l'exclusion d'une paire de paratypes (1 ♂, 1 ♀) offerts au British Museum (Natural History) et déposés à Tring.

©Soc.pathol.
exo



3

Fig. 3. — *Stivalius smitianus sp. nova.* Sternite VII et spermathèque de la ♀ allotype.



4

Fig. 4. — *Stivalius smitianus sp. nova.* Spermathèque et conduit séminal de l'allotype.

©Soc.pathol.
exo

Fam. Hystrichopsyllidae.

Dinopsyllus sp.

— sur *Praomys* ou *Hylomyscus*, 1 ♀, avril 1962, Makokou.
— sur *Malacomys longipes*, 1 ♀, mai 1962, Makokou.

Ces spécimens, voisins de *D. wansoni* Berteaux 1947 (*teste* Smit, *in litt.*, 20-XII-1965) décrit du Congo ex-belge, ne sont pas identifiables à une espèce connue en l'absence du mâle correspondant. *D. wansoni* fut collecté aux environs de Blukwa (N.-E. du Congo), soit à 900 km. de Makokou.

Fam. Ceratophyllidae.

Libyastus notabilis (Jordan, 1925).

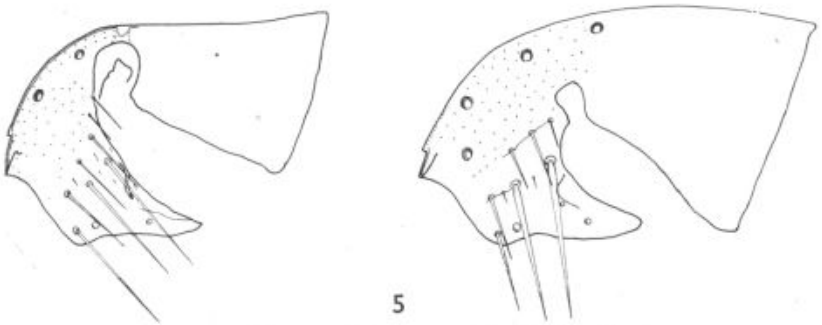
— sur *Aethosciurus poensis*, 2 ♀, juin 1962, Belinga.
— sur *Oenomys hypoxanthus*, 1 ♀, juin 1962, Belinga.

L'intérêt de ces captures, malheureusement toutes du même sexe, réside dans le fait que jusqu'à présent *L. notabilis* n'est connu que par l'holotype femelle décrit par Jordan, holotype capturé également au Gabon (Abanga R., octobre 1907, sur « *Sciurus* »).

Libyastus dubosti sp. nova.

Matériel : le ♂ holotype, la ♀ allotype récoltés en juin 1962 sur *Graphiurus crassicaudatus* Jentink, 1888 *(Rod. Gliridae)* à Belinga, Gabon.

Description : Cette nouvelle espèce s'intègre dans la section B (Jordan, 1936) du genre *Libyastus*. Cette section est essentiellement caractérisée par le développement de la soie médio-occipitale dans les deux sexes et, chez la femelle, par la projection en direction ventrale du renflement « cribriforme » de la spermathèque. Palpe labial relativement court, son apex atteignant la moitié de la *coxa* 1 chez la femelle, la dépassant légèrement chez le mâle. Œil vestigial (fig. 5). Peigne pronotal de 24 épines au total.



5

Fig. 5. — *Libyastus dubosti sp. nova.* Tête du ♂ et de la ♀.

©Soc.pathol.
exo

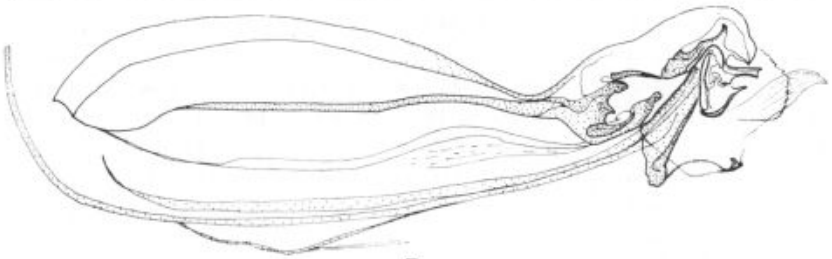
Mâle : Tergites I à V portant postérieurement une forte et courte épine (*) marginale de chaque côté. Celles des segments II et III sont de taille légèrement supérieure. *Tergite VIII* portant à son angle postéro-dorsal 5 longues soies, la 3e étant la plus développée. *Tergite IX* (fig. 6) : L'apophyse fixe du forceps est à contour régulier sans émargination postérieure. Deux fortes soies acétabulaires immédiatement au-delà de l'apex postéro-dorsal. En deçà de celui-ci, deux fines soies submarginales, la première étant plus longue que la seconde. L'apophyse mobile est longue et étroite, à bords sensiblement rectilignes et parallèles entre eux dans la partie distale, convexes dans la région proximale principalement au bord postérieur. L'apex de cette apophyse porte une saillie rétrograde nette à son angle antérieur. Le bord postérieur ne porte qu'une soie marginale de taille importante située immédiatement en dessous de l'angle postéro-dorsal. *Sternite IX :* L'extrémité distale est immédiatement caractérisée par une forme en S, large, son apex acuminé se rétré-



Fig. 6. — *Libyastus dubosti sp. nova*. Segments génitaux du ♂ holotype.

(*) « Spinelet ».

©Soc.pathol.
exo



7

Fig. 7. — *Libyastus dubosti sp. nova.* Phallosome de l'holotype.



8

Fig. 8. — *Libyastus dubosti sp. nova.* Sternite VII et spermathèque de la ♀ allotype.

©Soc.pathol.
exo

cissant graduellement et se dirigeant postéro-ventralement. *Phallosome :* Cf. fig. 7.

Femelle : Tergites I à IV portant chacun à leur marge postérieure une « spinelet », celles des segments II à III étant identiques entre elles et de taille légèrement supérieure à celles des tergites I et IV. *Sternite VII* (fig. 8) : porte une large concavité postéro-ventrale à son bord libre, cette concavité étant limitée dorsalement par un angle sortant bien développé et se projetant plus en arrière que l'angle ventral. *Spermathèque* (fig. 8) : comme dans les autres espèces de la section B du genre *Libyastus*. Elle semble de morphologie générale assez trapue.

Dimensions : (spécimens montés) ♂ : 1 mm. 7 ; ♀ : 2 mm. 3.

Discussion : La réunion des caractères décrits ci-dessus suffit à distinguer cette espèce très caractéristique des autres *Libyastus* décrits dans la même section, à savoir : *stratiotes* (Rothschild, 1905), *consobrinus* (Jordan, 1925), *notabilis* (J., 1925), *vates* J., 1936, *hopkinsi* J. 1943, *proximus* Smit 1958 et *cognatus* Smit 1958 (*).

Le ♂ et la ♀, objets de cette description, sont conservés dans nos collections.

Laboratoire de Parasitologie et Zoologie appliquée de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rennes. Professeur : J.-M. Doby.

Bibliographie

Johnson (P. T.). — A redescription of the flea genus *Libyastus* Jordan, 1936, with the description of a new species *(Ceratophyllidae : Ceratophyllinae). Bull. Brookl. Entom. Soc.*, 1957, **52**, 72.

Jordan (K.). — Dr. K. Jordan's expedition to South West Africa. *Nov. Zool.*, 1936, **40**, 82.

Smit (F. G. A. M.). — Three new fleas from West Africa. *Rev. Zool. Bot. Afr.*, 1958 *a*, **57**, 60.

Smit (F. G. A. M.). — The african species of *Stivalius*, a genus of Siphonaptera. *Bull. Brit. Mus. (Nat. Hist.) Entom.*, 1958 *b*, **7**, 41.

(*) Cf. Johnson, 1957, Smit, 1958 *a*.

©Soc.pathol.
exo

A PROPOS DE CINQUANTE CAS DE DÉFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DÉSHYDROGÉNASE OBSERVÉS EN MILIEU HOSPITALIER A TANANARIVE

Par G. CHARMOT, A. DODIN, J. M. KAUFFMANN, J. VOELCKEL, Cl. AUGER et C. MAILLOUX (*)

La glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G-6-P. D.) est l'enzyme qui oriente le catabolisme d'une partie (10 0/0) du glucose vers la voie des pentoses, au lieu de la voie principale d'Embden-Meyerhoff, transformant ainsi le triphosphopyridine nucléotide (T. P. N.) en triphosphopyridine nucléotide réduit (T. P. N. H.), sans production d'énergie.

Le T. P. N. H., donneur d'hydrogène, intervient dans la protection de l'érythrocyte contre les processus oxydatifs auxquels l'hémoglobine, molécule instable, est, paradoxalement, très sensible. C'est pourquoi, en cas de déficit en G-6-P. D., l'hématie pourra être détruite lors de sa pénétration par certaines molécules auxquelles elle aurait pu normalement résister par l'induction d'une production accrue de T. P. N. H., ici impossible à réaliser du fait de l'enzymopénie.

Ainsi, des aliments (fèves), des médicaments, des infections, peuvent être les facteurs déclenchants d'une crise hémolytique, au cours de laquelle les hématies âgées seront électivement lésées, puisque l'activité G-6-P. D., décroît en fonction de l'âge de l'érythrocyte. Mais, en l'absence d'agression, la durée de vie de la cellule rouge n'est pas sensiblement raccourcie, du moins dans la majorité des cas. Autrement dit, l'enzymopénie se traduit, classiquement, par une propension à faire des accidents hémolytiques *provoqués* par une cause précise, accidents entre lesquels aucune anémie n'est habituellement constatée.

On sait que le déficit en G-6-P. D., transmis comme un caractère dominant partiel par le chromosome sexuel X, est particulièrement répandu parmi les populations des régions inter-tropicales de l'Afrique et de l'Asie, sa fréquence pouvant atteindre 25 0/0. A Madagascar, ce taux est d'environ 15 0/0, aussi bien parmi les populations côtières que parmi celles des Plateaux.

Or, les développements de la chimiothérapie, particulièrement en traitement collectif, expliquent, d'une part l'intérêt qu'il convient de porter à ces enzymopénies érythrocytaires, d'autre part l'objectif essentiel en vue duquel elles doivent être étudiées.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

Aussi bien, est-ce l'utilisation d'amino-8 quinoléines dans la chimioprophylaxie du paludisme qui a permis la découverte de ces enzymopénies (Dern 1954, Beutler 1955, Carson 1956).

I. — Matériel et méthodes

Ce travail porte sur des malades hospitalisés dans les Services de médecine de l'Hôpital Girard et Robic (Tananarive). Chaque malade présentant une anémie d'origine non évidente faisait l'objet d'un prélèvement de sang, en vue du dosage de l'activité G-6-P. D. ; cet examen était pratiqué à l'Institut Pasteur de Madagascar (Directeur : Docteur Brygoo).

Dans un premier temps, l'activité G-6-P. D. était appréciée par la méthode semi-quantitative du spot-test ; cette technique consiste à déposer une goutte de sang sur un papier tampon-phosphate pH 7,2 ; on l'hémolyse par de l'eau distillée ; on ajoute une goutte d'une solution de T. P. N. (*), puis une goutte d'un sel de tétrazolium, qui sert d'indicateur. Normalement, le T. P. N. est réduit en T. P. N. H. et le tétrazolium est transformé en formazan. Il se produit alors, en moins de deux minutes, une coloration rouge-violet, qui est cotée ++ ou +++. Le déficit se traduit par la lenteur d'apparition d'une coloration peu intense (+) ou par l'absence de toute coloration (0).

Dans un deuxième temps, les déficits ainsi dépistés faisaient l'objet d'un dosage précis au spectrophotomètre en ultra-violet à 340 mμ ; on mesure l'augmentation de densité du T. P. N. H. produite pendant la réaction :

$$\text{glucose-6-phosphate} + \text{T. P. N.} \xrightarrow[\text{G-6-P. D.}]{} \text{6-phosphogluconate} + \text{T. P. N. H.}$$

Le T. P. N. a une densité optique de 0 à 340 mμ. L'unité de G-6-P. D. est la quantité d'enzyme donnant une augmentation de la D. O. de 1.000 à 340 mμ. Cette activité est rapportée parfois au nombre d'hématies, mais, habituellement, au gramme d'Hb ; la valeur moyenne normale est de 9,1 unités/minute/gm. d'Hb. On considère qu'il y a déficience pour des valeurs inférieures à 5,5.

Les examens étaient répétés, en principe, après réparation de l'anémie : en effet, les hématies âgées, les plus déficientes, sont lysées lors du raptus. Un dosage pratiqué à ce moment portera donc sur des globules jeunes, non ou peu déficients.

Parallèlement, le test d'Emmel était systématiquement pratiqué et un certain nombre d'électrophorèses d'Hb ont été réalisées.

(*) Spot-test Calbiochem.

©Soc.pathol.
exo

Dans un troisième temps, par l'étude minutieuse de l'observation, on cherchait à préciser quel avait pu être le facteur déclenchant.

Enfin, cette activité G-6-P. D. a également été recherchée chez des ictériques, puisque l'hépatocyte peut être aussi atteint par le déficit et, également, dans un certain nombre d'ictères néo-nataux.

2. — Résultats

Ils concernent 44 anémiques (dont 36 enfants) et 7 ictériques, soit 50 malades (1 malade étant à la fois ictérique et anémique).

Nous exposerons d'abord l'ensemble des données cliniques et hématologiques, puis nous rechercherons quels sont les facteurs étiologiques qui peuvent être incriminés.

2.1. — *Anémies transitoires.*

8 malades (6 enfants et 2 adultes, dont 6 de race Merina) ont présenté une anémie hémolytique aiguë grave de type Lederer-Brill. Nous donnons quelques détails sur ces observations.

Le 1er enfant, âgé de 4 ans, présentait une rougeole avec ictère, hépatosplénomégalie et hémoglobinurie et un taux d'hématies de 2.700.000 par millilitre ; le traitement avait consisté en injections de pénicilline et de streptomycine.

Après une amélioration rapide, et peut-être à la suite d'un traitement par chloramphénicol et amodiaquine, on a observé une nouvelle poussée hémolytique fébrile, avec chute globulaire à 1.900.000 G. R. par millilitre, nécessitant une transfusion. Cette fois-ci la guérison fut obtenue, le taux des hématies ne devant cependant jamais remonter au-dessus de 4.000.000 par millilitre, ce qui suggérait la persistance d'une discrète hémolyse permanente. L'activité G-6-P. D. au spot-test était nulle (0), à deux reprises.

Le 2e enfant, âgé de 13 ans, avait été hospitalisé pour une pneumopathie aiguë avec état infectieux sévère. Après quelques jours de traitement par quinine, aspirine et chloramphénicol, on a observé une poussée hémolytique aiguë avec chute globulaire à 2.000.000 par millilitre mais sans hémoglobinurie constatée. L'évolution devait se faire vers la réparation subtotale de l'anémie (3.940.000 globules rouges par millilitre). Là encore, l'activité G-6-P. D., évaluée par le spot-test, était, à deux reprises, cotée 0.

Le 3e enfant était un Européen âgé de 8 ans, issu d'une mère bretonne, et qui a présenté un accident de favisme absolument typique,

©Soc.pathol.
exo

avec hémoglobinurie et anémie à 1.940.000 G. R. L'activité G-6-P. D. était de 2,8 au spectrophotomètre. La guérison fut totale après une transfusion.

Le 4e enfant, malgache de 4 ans, a fait une poussée hémolytique aiguë fébrile, avec subictère, chute globulaire à 2.250.000 G. R., sans hémoglobinurie, sans cause infectieuse ou médicamenteuse décelée. G-6-P. D. = 0 au spot-test.

Le 5e enfant, métis franco-malgache de 11 mois, a été hospitalisé pour diarrhée avec anémie à 3.400.000 G. R. Après 48 heures de traitement par le nitrofuroxazide, on assiste à une hémolyse intravasculaire sévère avec hémoglobinurie et chute globulaire à 800.000 G. R. Après transfusions et réparation de l'anémie, l'administration de nitrofurazolidine entraîne une nouvelle hémolyse, mais modérée, avec taux globulaire à 3.300.000. L'activité G-6-P. D. a été trouvée égale à 4 U.

Enfin, 3 cas concernent 2 jeunes adultes et 1 enfant de 14 ans, atteints de fièvre typhoïde confirmée sévère et ayant présenté une hémolyse grave avec hémoglobinurie. Le déficit était total pour les 2 premiers malades, partiel pour le 3e. L'hémolyse est survenue avant tout traitement dans un cas, le lendemain de la prise de 0 g. 50 de chloramphénicol dans un autre, au 6e jour du thiamphénicol pour le 3e.

30 malades ont présenté des anémies hémolytiques modérées et passagères. Dans un certain nombre de cas il existait des signes cliniques tels que : pâleur, subictère (4), splénomégalie (7), hépatomégalie (7). Dans la plupart des cas, cependant, l'anémie a été objectivée par le ou les hémogrammes, régulièrement répétés chez tout malade hospitalisé.

Il s'agissait 24 fois d'enfants âgés de 2 mois à 10 ans et 4 fois d'adultes. Les maladies ayant motivé l'hospitalisation étaient les suivantes :

— rhinopharyngite infantile	3 cas
— entérite infantile	6 cas
— fièvre typhoïde	3 cas
— syndrome infectieux imprécis	2 cas
— bilharziose intestinale	1 cas
— divers	2 cas
— rougeole	5 cas
— pneumopathie	3 cas
— tuberculose aiguë	2 cas
— hépatite virale	1 cas
— intoxication par la cryogénine	1 cas

©Soc.pathol.
exo

Les médicaments prescrits avant l'hémolyse étaient, seuls ou associés :

— chloramphénicol.	8 fois	— pénicilline . .	3 fois
— streptomycine .	2 fois	— colimycine . .	3 fois
— I. N. H. . . .	1 fois	— éthionamide . .	1 fois
— aspirine . . .	1 fois	— quinine . . .	1 fois
— amodiaquine .	1 fois	— nitrothiazol . .	1 fois
— thiamphénicol .	1 fois	— cryogénine . .	1 fois

Les examens hématologiques ont montré un nombre d'hématies compris entre 2.800.000 et 3.800.000 par millilitre, avec une moyenne de 3.200.000.

Les autres données hématologiques ont fourni, en moyenne, les résultats suivants :

— réticulocytes	2,3 0/0
— volume globulaire moyen	89 $m\mu^3$
— diamètre moyen des hématies	8 μ
— temps d'hémolyse spontanée à l'étuve :	
absence d'hémolyse à la 48e heure . .	5 fois
hémolyse discrète	4 fois
— résistance globulaire normale	10 fois
— résistance globulaire légèrement augmentée .	2 fois
— résistance globulaire légèrement diminuée .	1 fois

Les enquêtes familiales ont porté sur 21 familles et ont testé 69 personnes chez lesquelles il a été dépisté 43 déficits. Parmi ceux-ci, les 27 sujets que nous avons pu examiner étaient cliniquement normaux ; 16 numérations pratiquées ont montré 6 anémies modérées (3.400.000 à 3.900.000 globules rouges). Les 10 autres examens hématologiques étaient normaux mais, dans deux cas, la réticulocytose était supérieure à 3 0/0, ce qui suggérait une hémolyse légère et compensée.

19 mères examinées par le spot-test ont montré une activité égale à :

+++ 2 fois ++ 2 fois + 10 fois 0 4 fois.

On sait qu'une mère peut n'être pas déficiente si le chromosome X est prépondérant par rapport au mutant X′, porteur de la tare.

2.2. — *Anémies permanentes.*

Un seul malade, âgé de 14 mois, dépisté à l'occasion d'une rougeole et suivi pendant 4 mois, a présenté une anémie modérée mais nette, pendant toute la durée de l'observation. Sans doute s'agissait-il

©Soc.pathol.
exo

d'un de ces cas de déficit en G-6-P. S. réalisant un tableau clinique voisin de celui de la maladie de Minkowski-Chauffard, mais s'en différenciant par l'absence de microsphérocytose, de fragilité globulaire et par l'inefficacité de la splénectomie.

Ces cas sont peut-être moins rares qu'on ne le pense. Nous avons vu en effet que 16 hémogrammes, pratiqués chez des sujets apparemment sains et dépistés par l'enquête familiale, ont révélé 6 anémies discrètes.

2.3. — *Déficits enzymatiques associés à une drépanocytose.*

Nous en avons recueilli 5 observations :

— La 1re concerne un Mauricien (enfant B...), âgé de 4 ans, présentant une anémie chronique avec splénomégalie. De nombreuses poussées de déglobulisation étaient notées dans les antécédents, dont plusieurs seraient survenues à l'occasion de prises de chloriguane ; la dernière en date, ayant entraîné une chute globulaire à 1.500.000 G. R., était apparue après un voyage en avion et après une prise de Nautamine, sans que l'on puisse préciser lequel, de ces deux facteurs, était en cause. Le déficit en G-6-P. D. était total au spot-test ; l'étude de l'hémoglobine (Docteur Lehmann) montrait la présence d'hémoglobine S associée à 20 0/0 d'hémoglobine F.

— La 2e observation concerne une enfant de race côtière, âgée de 3 ans, hospitalisée pour une crise douloureuse des extrémités, avec crise hémolytique sévère (960.000 G. R. par millilitre). L'électrophorèse d'hémoglobine était de type S. A. F. ; il s'agissait donc, probablement, d'une thalasso-drépanocytose. Le spot-test montrait un déficit partiel en G-6-P. D. (±) ; il n'y avait pas de splénomégalie. Cette enfant fut suivie pendant plusieurs mois, le taux d'hémoglobine oscillant entre 3.000.000 et 3.700.000 G. R. par millilitre.

— Les 3e, 4e et 5e observations concernent des enfants dont l'anémie était deux fois paroxystique et une fois permanente et présentant, d'une part une hémoglobinose AS, d'autre part un déficit en G-6-P. D. complet au spot-test. Bien entendu, c'est ce dernier, et non le trait drépanocytaire, qui était responsable de l'anémie.

2.4. — *Déficits en G-6-P. D. associés à un ictère.*

Dans deux observations, publiées par ailleurs (*Médecine Tropicale*, 1965, nº 6), il s'agissait d'ictères néo-nataux.

Le premier nouveau-né, non anémique, avait une bilirubinémie à 100 mg., dont 90 mg. de libre ; il s'agissait donc d'un ictère par

©Soc.pathol.
exo

défaut de conjugaison hépatique. Le deuxième, prématuré, né en état de mort apparente, présentait une anémie (2.600.000 G. R.) sans érythroblastose et une bilirubinémie à 80 mg., dont 36 mg. de libre ; il devait décéder rapidement d'une méningite d'étiologie non précisée.

Enfin, chez 5 malades, des hépatites virales épidémiques ont eu une évolution anormalement longue, caractérisée par un ictère intense et prolongé avec élévation remarquable de la bilirubine libre et par une évolution sclérogène dans deux cas.

2.5. — *Autres déficits enzymatiques érythrocytaires.*

Nous avons pu enfin observer 3 enfants présentant une anémie hémolytique avec subictère et splénomégalie. Chez chacun d'eux, l'activité G-6-P. D. était normale et l'hémoglobine était de type A ; le temps d'hémolyse spontanée à l'étude était sensiblement normal, ce qui éliminait un déficit en pyruvate-kinase. Sans doute s'agissait-il d'un défaut enzymatique autre que celui de la G-6-P. D., mais nous n'avons pas pu la préciser.

Chez un adulte présentant une anémie hémolytique avec splénomégalie, le raccourcissement considérable du temps d'hémolyse à l'étuve et sa correction par l'A. T. P. évoquait le déficit en pyruvate-kinase.

3. — Discussion

Elle se limitera aux points suivants :

3.1. — *Facteurs déclenchants.*

Dans la majorité des cas, l'étude de l'observation montre la co-existence, d'une part d'une maladie infectieuse, d'autre part d'une thérapeutique mono- ou polyvalente motivée par celle-ci. Ainsi, la première notion qui se dégage est qu'il est souvent difficile de préciser le ou les facteurs déclenchants, à l'inverse de ce qui se passe dans une mono-chimio-prophylaxie collective. En outre, des traitements ont souvent été prescrits avant l'hospitalisation, traitements que le malade est, pour la plupart du temps, incapable de préciser, ainsi que nous avons pu le constater lors des interrogatoires. De même, des facteurs déclenchants de type naphtaline ou D. D. T. sont tellement répandus dans la vie courante que l'on n'y prête, en général, aucune attention.

©Soc.pathol.
exo

Nous examinerons successivement le rôle de chacun des deux groupes de facteurs :

3.1.1. — *Maladies infectieuses.*

Un point original est le rôle du bacille d'Eberth : en effet, les travaux de l'un de nous, à l'Institut Pasteur de Madagascar, ont pu montrer que, sur 20 souches de *Salmonella typhi*, fraîchement isolées, 13 ont provoqué l'hémolyse d'hématies totalement déficientes en G-6-P. D. provenant de 5 sujets. Il est donc possible que certains des accidents hémolytiques survenant au cours de l'évolution de fièvre typhoïde soient en relation avec un déficit enzymatique ; d'ailleurs, la plupart des hémoglobinuries compliquant des fièvres typhoïdes ont été observées chez des Africains, des Israélites et des Chinois.

Le traitement par le chloramphénicol pose, dans ce cas, un problème difficile puisque la libération de toxines typhiques, du fait de la lyse microbienne thérapeutique, pourrait aggraver l'hémolyse. Il est évident que, dans les cas sévères, une exsanguino-transfusion serait le seul moyen de le résoudre.

Le bacille de Koch était deux fois en cause : il s'agissait, chaque fois, de tuberculose aiguë très évolutive, dont une avec méningite. Dans un des deux cas, le dosage de l'activité G-6-P. D., fait au cours de la poussée hémolytique, a montré un taux subnormal mais, répété deux mois après la réparation de l'anémie, il précisait le déficit à 3,5 unités. Ce fait montre que, lors de la poussée d'hémolyse, les hématies déficientes avaient, seules, été lésées, c'est-à-dire que l'hémolyse était en rapport avec l'enzymopénie. Comme le malade n'avait encore subi aucune thérapeutique, il semble bien que ce soit la toxine du B. K. qui ait été la cause de l'hémolyse.

Nous précisons par ailleurs que, dans aucun cas de tuberculose chronique, nous n'avons vu d'anémie pouvant être imputée à un déficit en G-6-P. D. coexistant.

La rougeole, nous l'avons vu, est assez souvent en cause parmi les malades du Service de Pédiatrie, mais, là, deux réserves sont à faire : d'une part, dans la majorité des cas, il existait des complications pulmonaires avec surinfections microbiennes diverses et, d'autre part, le traitement antibiotique avait généralement été entrepris lorsque l'anémie était constatée.

Dans un autre cas, le virus de l'hépatite endémique pouvait être incriminé, comme le suggèrent, par ailleurs, quelques publications.

La plupart des autres maladies ayant motivé l'hospitalisation

©Soc.pathol.
exo

étaient tout à fait banales ; cependant, dans un cas de rhino-pharyngite, l'anémie, apparue avant tout traitement, était sans doute en rapport avec l'infection.

3.1.2. — *Médicaments.*

Le fait qui se dégage est que le chloramphénicol était le plus souvent prescrit, ce qui suggère la réalité de sa nocivité pour les hématies enzymopéniques, d'ailleurs généralement admis. En outre, le rôle déclenchant de la phénylsemicarbazide et de dérivés nitrés apparaît comme certain. Pour les autres médicaments dont nous avons donné la liste, il n'existe dans nos dossiers aucun argument probant de leur rôle dans l'hémolyse.

Par exemple, nos observations ne nous ont jamais permis d'incriminer certains médicaments comme les amino-4 quinoléines (chloroquine, amodiaquine) ou les antituberculeux. Pour ces derniers, l'activité G-6-P. D. était systématiquement évaluée pour chacun des malades admis dans le Service de Phtisiologie ; or, nous n'avons jamais vu, ni le P. A. S., ni la streptomycine, ni l'I. N. H., ni l'éthionamide, entraîner une déglobulisation. Ce point nous paraît d'autant plus important à noter que le P. A. S. est cité parmi les produits mal tolérés par les sujets enzymopéniques. Nous pouvons dire que, au moins, il n'est pas régulièrement hémolytique.

3.2. — *Ictères.*

Panison a montré, en 1939, qu'un déficit en G-6-P. D. pouvait être la cause d'un ictère néo-natal à bilirubine libre. On sait maintenant que, étant donné la rareté du facteur de groupe Rh — parmi les populations intertropicales, la majorité des ictères néo-nataux observés dans ces régions relève probablement d'un déficit en G-6-P. D., comme le suggère la publication de Yue.

Le tableau clinique est, tantôt celui d'un ictère plus intense et plus prolongé que l'ictère physiologique, tantôt celui d'un ictère nucléaire, nécessitant alors une exsanguino-transfusion.

Enfin, à l'occasion de 5 hépatites virales ayant eu une évolution anormalement longue et prolongée, nous nous sommes demandé si le déficit enzymatique qui peut intéresser les hépatocytes ne conditionnait pas, d'une part, une sensibilité anormale du foie à certaines agressions médicamenteuses ou infectieuses, d'autre part une plus lente régénération hépatique après nécrose cellulaire. Choremis a récemment confirmé cette manière de voir.

©Soc.pathol.
exo

Il est probable que, d'une manière générale, le capital enzymatique des cellules du foie est un des facteurs conditionnant la sensibilité de cet organe aux diverses agressions.

3.3. — *Association avec la drépanocytose.*

Lewis, se basant sur des arguments statistiques, pense que cette association diminue la gravité de la maladie drépanocytaire : le cas que nous avons observé (enfant B...) ne s'inscrit pas en faveur de cette hypothèse mais, bien entendu, on ne saurait conclure d'un cas isolé.

D'un autre côté, il est probable que les accidents hémolytiques observés chez des hétérozygotes AS, à l'occasion de maladies infectieuses ou de prises médicamenteuses, relèvent, en réalité, d'un déficit enzymatique associé.

3.4. — *Favisme.*

Nous en avons vu un seul cas chez un enfant européen. Les fèves sont rarement consommées par les Malgaches et habituellement cuites, selon les renseignements que nous avons pu avoir. On a récemment émis l'hypothèse que, dans le favisme, il co-existerait une deuxième anomalie, qui serait l'absence d'un facteur plasmatique protecteur.

4. — Traitement

Le traitement curatif a consisté en transfusions, lorsque la gravité de l'hémolyse le justifiait ; il a été rarement nécessaire de les répéter.

Une de nos deux hémoglobinuries typhiques a nécessité une hémodialyse, qui s'est déroulée sans incident, mais le malade est décédé, 48 heures après, d'un collapsus total et irréversible. La catalase, administrable par voie intramusculaire, pourrait être prescrite, en théorie du moins, puisque le taux sanguin de cette enzyme est diminué en cas de déficit en G-6-P. D.

Le traitement préventif s'est borné à instruire le malade — ou ses parents — de la nature de l'affection et à remettre la liste des médicaments qu'il convenait d'éviter.

En outre, l'enquête familiale a été pratiquée chaque fois que possible et les mêmes conseils prophylactiques ont été donnés aux sujets enzymopéniques dépistés.

©Soc.pathol.
exo

Conclusion et résumé

Nous avons observé, à Tananarive, 50 malades présentant un déficit, partiel ou total, en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, soit 44 anémies hémolytiques et 7 ictères néo-nataux ou acquis (un malade étant à la fois ictérique et anémique). Les points suivants méritent, pensons-nous, d'être soulignés :

1° Parmi les médicaments ayant pu déclencher une hémolyse, le chloramphénicol est le plus souvent retrouvé dans nos observations (8 cas). Il s'agit, certes là, d'un argument d'ordre statistique, mais le rôle de cet antibiotique est admis. D'un autre côté, ont été identifiés comme facteurs d'hémolyse avec une quasi-certitude, la phényl-semicarbamazide dans 1 cas et les nitrofuranes dans 2 cas. Le P. A. S., les amino-4 quinoléines n'ont pas provoqué d'anémie chez nos malades enzymopéniques.

2° Parmi les agents infectieux, nous retiendrons *S. typhi*, qui peut être hémolysant chez les sujets totalement déficients en G-6-P. D. (2 cas certains et 1 possible) et le B. K. qui peut avoir le même effet dans les bacilloses hautement évolutives avec signes toxiques (2 cas). D'autres observations suggèrent le rôle du virus de la rougeole (5 cas) et celui de l'hépatite épidémique (1 cas).

3° Des ictères néo-nataux, avec ou sans hémolyse pathologique, peuvent être liés au déficit en G-6-P. D. (2 cas). Dans le groupe des ictères infectieux acquis, il n'est pas impossible qu'une absence complète de l'enzyme, intéressant aussi en ce cas les hépatocytes, conditionne une fragilité anormale des cellules du foie vis-à-vis du virus de l'hépatite épidémique (5 cas).

4° Le capital enzymatique est un des facteurs conditionnant la réponse de l'hôte à la présence de molécules étrangères, alimentaires, médicamenteuses, toxiques, microbiennes ou virales.

5° En pratique tropicale, étant donné, d'une part la fréquence des déficits en G-6-P. D. et, d'autre part, l'importance de la chimiothérapie et de la chimioprophylaxie, le médecin doit porter une attention particulière à la possibilité des accidents hémolytiques provoqués.

Travail de l'Hôpital Girard et Robic, Tananarive et de l'Institut Pasteur de Madagascar.

©Soc.pathol.
exo

MESURE DE L'ACTIVITÉ CHOLINESTÉRASIQUE PLASMATIQUE SUR LE TERRAIN AU MOYEN D'UN PAPIER TEST (**) (***)

Par B. HOLMSTEDT et J.-L. OUDART (*)

Avant de montrer combien est grand l'intérêt du dosage de l'activité cholinestérasique plasmatique, il est indispensable de rappeler quelques caractères essentiels de cet enzyme :

La cholinestérase plasmatique appartient au groupe des globulines alpha 2-bêta (12) et est en grande partie synthétisée par le parenchyme hépatique. L'activité cholinestérasique plasmatique est, pour chaque individu, d'une fixité parfaite comme l'a démontré CELICE en suivant régulièrement des sujets pendant 9 ans (2). Cette stabilité n'est en défaut que lorsqu'apparaît une notable modification du poids ou de l'état général. Les travaux de KALOW (8) et de ses collaborateurs ont permis de mettre en évidence deux types de cholinestérases plasmatiques : la cholinestérase plasmatique normale et une cholinestérase plasmatique atypique qui se différencie de la première par une résistance plus grande envers les composés possédant, comme l'acétylcholine, un atome d'azote chargé positivement : dibucaïne (cinchocaïne). Le groupe des insecticides organophosphorés, ne contenant pas d'azote chargé dans sa molécule, inhibe les deux variétés d'enzymes avec la même intensité. La synthèse de ces deux types est sous la dépendance de deux gènes allèles dont aucun n'est dominant. Les individus sains, à activité cholinestérasique faible, décelés par FORBAT et LEHMANN, sont en réalité porteurs d'une quantité normale de cholinestérase, mais de cholinestérase plasmatique atypique. Cette déficience mise en évidence d'abord chez un cypriote, a été également décelée chez 3,8 p. 100 des Canadiens puis en Europe et en Asie (9). L'intérêt de la détermination de l'activité cholinestérasique plasmatique est multiple :

(*) Séance du 11 mai 1966.

(**) Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à l'Organisation Mondiale de la Santé (Section Contrôle des vecteurs et Éradication du paludisme) pour l'aide financière qu'elle nous a apportée pour l'exécution de ce travail.

(***) Nous remercions le Docteur LACAN, Directeur du Service des Grandes Endémies du Sénégal et le Docteur MICHEL, Médecin-Chef du Service de Lutte antipalustre de leur précieuse collaboration.

©Soc.pathol.
exo

Intérêt diagnostic.

Bien que jouant un rôle dans la transmission de l'influx nerveux, sa détermination n'a rien apporté dans le diagnostic des maladies nerveuses, neuro-musculaires et mentales, mais par contre, en raison de son origine hépatique, sa détermination a montré des variations importantes chaque fois que la maladie avait un retentissement hépatique.

Hypocholinestérasémie.

Fortement abaissée dans les cirrhoses et les ictères par hépatite, elle n'est pas au début modifiée dans les ictères par obstruction ou rétention ; de ce fait, avec le test au thymol et le dosage de la phosphatase alcaline, elle peut contribuer au diagnostic différentiel de ces deux types d'ictères. De nombreuses maladies chroniques, entraînant un état cachexique, se traduisent par une hypocholinestérasémie : cancer, tuberculose, certaines anémies ; la malnutrition grave se traduit également par une hypoactivité.

Hypercholinestérasémie.

Comme le souligne D. Vincent (12), l'hypercholinestérasémie est un des éléments caractérisant la néphrose lipoïdique ; cette hyperactivité est en corrélation avec l'augmentation des alpha-2-globulines caractéristique de cette maladie ; dans la néphrite au contraire apparaît une hypocholinestérasémie.

Intérêt thérapeutique : contrôle des traitements.

Dans les myasthénies, dans certaines dystonies neurovégétatives digestives et enfin en ophtalmologie, des inhibiteurs de la cholinestérase sont administrés aux malades : ésérine, prostigmine, mestinon, mytelase, di-isopropylfluorophosphonate. Au contraire, dans les intoxications par les insecticides organophosphorés, les carbamates et les gaz de combat, des activateurs de la cholinestérase sont injectés. Le plus utilisé est l'iodométhylate de pyridoxine 3 aldoxime (P. A. M.); des dosages fréquents de l'activité cholinestérasique permettent de contrôler l'efficacité de ces traitements et d'éviter toute accumulation dangereuse de ces agents thérapeutiques.

©Soc.pathol.
exo

Tolérance à certains médicaments.

En 1953, Forbat, Lehmann et Silk (6) rapportaient les premiers le cas d'un cypriote en bonne santé qui avait présenté une apnée prolongée à la suite d'une administration de suxaméthonium. La cholinestérase plasmatique intervient comme agent de détoxification de certains médicaments, en provoquant leur hydrolyse ; la cholinestérase plasmatique atypique remplit ce rôle avec une efficacité moindre, expliquant ainsi les intolérances à certains médicaments chez les sujets porteurs de cette variété atypique. De tels accidents ont été constatés avec quelques anesthésiques locaux (procaïne, 2-chloroprocaïne) et certains relaxants musculaires comme le chlorure et l'iodure de succinyl-dicholine (suxaméthonium). Une détermination de l'activité cholinestérasique plasmatique avant administration permettrait d'éviter ces accidents.

Intérêt dans l'utilisation de certains toxiques.
Insecticides organophosphorés, carbamates, gaz de combat (sarin, tabun).

Le grand nombre des vecteurs, devenus résistants aux insecticides chlorés, rend nécessaire l'utilisation de nouveaux insecticides : organophosphorés et carbamates. Leur plus grande efficacité est associée à une toxicité très élevée qui oblige à une surveillance étroite de leurs fabrications, manipulations et épandages ; la principale cause de toxicité étant certainement leur action inhibitrice sur les cholinestérases, on comprend l'intérêt considérable que présente la mesure de l'activité de ces enzymes. En effet la mesure des activités cholinestérasiques permet de savoir :

1° Si un individu présente une activité cholinestérasique suffisante pour pouvoir être exposé sans risques accrus aux insecticides ; cette détermination permet d'éliminer tous les sujets ayant un anabolisme réduit de ces enzymes ; les déficients héréditaires en cholinestérase plasmatique normale, synthétisant de la cholinestérase plasmatique atypique, ne semblent pas devoir être écartés, les insecticides organophosphorés ayant une action inhibitrice comparable vis-à-vis de ces deux types d'enzyme.

2° Si un individu a été exposé même légèrement aux insecticides tels que les organophosphorés et les carbamates.

3° Si une population a atteint un degré d'exposition trop élevé.

4° Si le traitement des intoxications par le P. A. M. a été efficace.

5° Si l'ouvrier a récupéré une activité enzymatique suffisante pour pouvoir reprendre son travail.

©Soc.pathol.
exo

6° S'il y a eu, oui ou non, intoxication ou empoisonnement par un de ces produits.

La mesure de la seule activité cholinestérasique plasmatique est suffisante, dans bien des cas ; en effet cet enzyme est inhibé toujours avant ou, au plus tard, en même temps que la cholinestérase globulaire mais jamais après, et ceci a été vérifié pour tous les insecticides utilisés actuellement et même pour ceux en cours d'expérimentation, en vue de leur utilisation dans le futur. Cependant la détermination de la cholinestérase globulaire n'est pas dépourvue d'intérêt ; en effet cet enzyme est régénéré plus lentement que l'enzyme plasmatique, aussi permet-il le dépistage tardif des intoxications et le contrôle du rétablissement complet du sujet intoxiqué. Il est nécessaire de connaître les variations normales et les limites d'activités cholinestérasiques afin de pouvoir porter un jugement sur les cas d'intoxications ambiguës et les variations pathologiques ; d'autre part pour chaque individu, appelé professionnellement à être en contact avec des insecticides, il est indispensable d'établir préalablement ses activités cholinestérasiques exactes. Bien qu'il y ait déjà eu un grand nombre d'études chez des sujets européens et américains (1) (5), il n'existe à notre connaissance que peu de déterminations semblables chez les représentants des différentes ethnies d'Afrique noire.

Choix d'une méthode de mesure.

Désirant travailler « en brousse » directement sur le terrain, nous avons recherché une technique répondant aux critères suivants :

1° Ne nécessiter qu'une très faible quantité de sang pouvant être prélevée par piqûre au doigt. Les prélèvements de sang veineux au pli du coude sont longs et nécessitent un matériel important, d'autre part ce mode de prélèvement n'est pas bien accepté par les populations.

2° Être rapide afin de permettre de tester au moins une centaine d'individus par jour.

3° Ne nécessiter qu'un matériel léger, peu volumineux et incassable :

— remplacer toute la verrerie à laver par un matériel en plastique, peu onéreux, pouvant être jeté après usage ;

— supprimer tout le matériel nécessitant de l'électricité ou de l'eau courante ;

— la totalité du matériel doit pouvoir contenir dans une valise ou une petite cantine, pouvant être amenée sur le terrain à dos d'homme, s'il n'existe pas de voie d'accès carrossable. Une méthode, utilisant un papier-test comme celle décrite par Sailer et

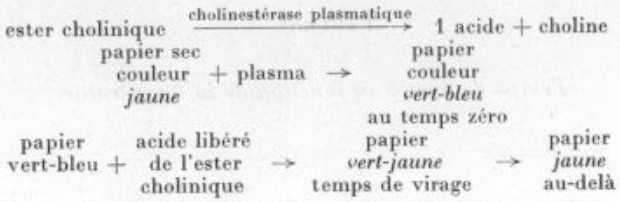
©Soc.pathol.
exo

H. Braunsteiner (11), semblait pouvoir être adaptée au travail en brousse, mais la réaction ne devant être effectuée que sur du plasma exempt de globules rouges, il était nécessaire de centrifuger le sang. Un instrument très simple a récemment été construit ; il permet la séparation, en microquantité, des globules du plasma, dans des tubes en polyéthylène. Une description détaillée a été publiée par l'un de nous dans la série des documents techniques de l'Organisation Mondiale de la Santé (7). Sommairement, il s'agit d'une ellipsoïde en nylon, perforée en son centre par quatre trous et portant sur sa surface huit gouttières, diamétralement opposées quatre à quatre, destinées à recevoir les tubes en polyéthylène contenant le sang à centrifuger ; ces tubes ayant été préalablement pliés en deux par leur milieu de telle façon que les deux extrémités soient au même niveau, un mouvement circulaire est imprimé au disque par une traction effectuée sur quatre cordons de térylène, liés à leurs extrémités et traversant le disque au niveau des quatre trous centraux. Après centrifugation, les deux fractions du tube en polyéthylène contenant le plasma sont séparées de celle contenant les globules par deux coups de ciseaux. Si le tube a été préalablement étalonné, la mesure de sa longueur permet de connaître le volume de plasma contenu.

Description de la méthode utilisée.

Principes et limites.

Le papier-test utilisé est imprégné d'un mélange d'ester de la choline hydrolysable par la cholinestérase plasmatique et d'un indicateur coloré de pH.



La teinte de virage vert-jaune est appréciée comparativement avec un papier-test témoin ne contenant pas de substrat et imprégné d'une même quantité de plasma. Le temps mis pour atteindre la zone de virage est chronométré ; il est inversement proportionnel à l'activité cholinestérasique plasmatique.

Dans une étude critique de cette méthode de dosage publiée par

©Soc.pathol.
exo

D. VINCENT et ses collaborateurs (13) ces auteurs ont souligné l'importance de deux facteurs :

1° *Le pH initial du sang.*

Si le pH du sang veineux à 37°, déterminé aussitôt après le prélèvement et à l'abri de l'air, ne varie, chez le sujet sain, qu'entre des limites très étroites (7,32 à 7,36), par contre le pH de sérums, conservés sans précautions spéciales dans le laboratoire, varie considérablement de 7,50 à 8,50 à 22°. L'utilisation comme teinte de référence de celle donnée par un papier-test témoin, ne contenant pas de substrat et imprégné dans les mêmes conditions d'une même quantité de plasma, et l'exécution de la détermination immédiatement après le prélèvement du sang semblent devoir éliminer l'influence du pH.

2° *Protidémie et le pouvoir tampon du sang.*

La vitesse d'abaissement du pH est fonction de la concentration en substances tampons du plasma ; les protéines ont, en raison de leur caractère amphotère, un pouvoir tampon considérable. L'hyperprotidémie entraînera une activité cholinestérasique apparemment diminuée alors que l'hypoprotidémie provoquera un raccourcissement du temps de virage ; en conséquence, il y aura lieu de tenir compte éventuellement de la protidémie dans l'interprétation des résultats. D'autre part Von R. RICHTERICH en 1962 (10) a mis l'accent sur l'importance de l'influence de la température ; une élévation de température accélère la réaction enzymatique et raccourcit le temps de virage et inversement. A partir de courbes qui nous ont été communiquées par le Docteur R. KILCHES, nous avons dressé le tableau de correction ci-dessous (tableau I) :

TABLEAU I

Temps de virage en fonction de la température.

t°	o/o du temps par rapport à 20° C	t°	o/o du temps par rapport à 20° C	t°	o/o du temps par rapport à 20° C	t°	o/o du temps par rapport à 20° C
20°	100,00	25°	86,62	30°	73,25	35°	59,87
21°	97,32	26°	83,95	31°	70,57	36°	57,20
22°	94,65	27°	81,27	32°	67,90	37°	54,52
23°	91,97	28°	78,60	33°	65,22	38°	51,85
24°	89,30	29°	75,92	34°	62,55	39°	49,17
						40°	46,5

©Soc.pathol.
exo

Matériel et réactifs

— Carrés de compresses hydrophiles d'environ 40 × 40 mm. ;
— alcool éthylique à 70° ;
— vaccinostyles stériles ;
— instrument pour aspiration du sang comprenant :
  — 1 embout avec piège à salive ;
  — 1 adapteur pour tube en polyéthylène conçu par l'un d'entre nous ;
  — 1 tube de caoutchouc souple de liaison entre les deux pièces ci-dessus (30 cm.) ;
— tubes de polyéthylène de 10 cm. de long préalablement calibré (*) ;
— 1 centrifugeuse à main Bo. Holmstedt décrite ci-dessus (**) ;
— 1 crochet permettant la mise en place des tubes de polyéthylène sur la centrifugeuse ;
— 1 pince à dissection fine droite ;
— 1 paire de petits ciseaux ;
— lames porte-objets ;
— pinces à linge ;
— papier-test (***) ;
— 1 compte-minutes totalisant 60 minutes.

Mode opératoire

La peau de la face interne d'un doigt est frottée énergiquement avec de l'alcool, essuyée avec soin et piquée avec un vaccinostyle ; la première goutte de sang est éliminée. Le sang est aspiré dans un tube en polyéthylène monté sur l'adapteur décrit ci-dessus ; le tube de polyéthylène est mis en place sur la centrifugeuse et centrifugé. Après centrifugation, la partie centrale du tube, contenant les globules, est éliminée de ceux coups de ciseaux. Au centre d'une lame porte-objet, 0 ml. 05 de plasma sans bulle d'air sont déposés, à l'aide de l'instrument ayant servi à l'aspiration du sang, dans le tube en polyéthylène. Le plasma est recouvert d'un rectangle de papier-test de façon telle que la goutte soit au milieu du papier réactif.

Le tout est recouvert d'une seconde lame porte-objet. L'ensemble est pressé fortement entre le pouce et l'index et est maintenu sous

(*) P. E. 60 Clay Adams, Inc., 141 East 25 th. Street-New York 10, New York.
(**) Ingenjörsfirman Instrumenttjä-nst, box 57, Sundbyberg 1, Sweden.
(***) « Acholest », Osterreichische Stickstoffwerke Aktiengesellschaft, Linz/Donau, Austria.

©Soc.pathol.
exo

pression par deux pinces à linge. Aussitôt le compte-minutes est déclenché. On mesure le temps mis par le papier-test en expérience pour prendre la teinte donnée par un papier témoin ne contenant pas de substrat et imprégné dans les mêmes conditions par une même quantité de plasma.

Expérimentations

1° *A Dakar.*

L'exécution de 37 tests nous a permis de faire les constatations suivantes :

— la température ambiante élevée (30-36°) accélère la coagulation du sang dans les tubes en polyéthylène. Après coagulation il n'est plus possible de séparer le plasma des globules. Cette difficulté nouvelle a été tournée par une héparinisation préalable des tubes avec une héparine ne contenant pas d'antiseptique, ces produits pouvant être des inhibiteurs de la cholinestérase plasmatique ;

— il est nécessaire de mesurer le volume de plasma utilisé (0 ml. 05), comme le demande la notice du papier-test. Pour ce faire, il suffit de déterminer le volume de liquide par unité de longueur des tubes, par pesée, et de couper la longueur de tube correspondant au volume désiré ;

— une série de huit tests s'est terminée par un échec en raison de la dessiccation complète du plasma avant la fin du virage de teinte. La température ambiante était de 30° C à l'ombre et de pourcentage d'humidité relative était inférieur à 30 p. 100 (mesuré avec un hygromètre à cheveux contrôlé).

Il est donc nécessaire que la réaction se produise dans une atmosphère contenant une humidité suffisante. Afin d'obtenir ces conditions nous avons utilisé une boîte en polyéthylène de section rectangulaire, fermée par un couvercle en plexiglas transparent, contenant des plaques d'éponges synthétiques imprégnées d'eau ; sur un plateau blanc, perforé de nombreux trous circulaires permettant la circulation de l'air et monté sur quatre pieds reposant sur le fond de la boîte, sont disposés un hygromètre, un thermomètre et les papiers-tests en expérience. Tous les tests exécutés après ces modifications techniques ont donné des résultats satisfaisants.

2° *A M'Betit Gouye (Sénégal).*

Le but de cette expérimentation était de savoir si la mesure de l'activité cholinestérasique plasmatique pouvait être exécutée sur le terrain, en brousse, à l'aide de la technique modifiée utilisant le papier-test, décrite ci-dessus. Cette expérimentation a été faite à

©Soc.pathol.
exo

M'Betit Gouye à 12 km. de Tataguine, localité située sur la route de M'Bour à Kaolack. Ce village avait été choisi en raison de la pureté ethnique de sa population sévère (300 habitants environ).

Les conditions climatiques lors de l'expérimentation furent les suivantes :

Température : 23 à 35° C à l'ombre.
Hygrométrie : 25-35 p. 100 d'humidité à l'extérieur.

En opérant selon la technique décrite plus haut, deux expérimentateurs formant une équipe réalisèrent 104 prélèvements et déterminations en 6 heures représentant 97 individus testés qui peuvent se répartir de la façon suivante :

Hommes adultes	$\geqslant$ 15 ans	= 33
Femmes adultes	$\geqslant$ 15 ans	= 32
Enfants des 2 sexes	< 15 ans	= 32

Résultats

1° *Correction en fonction du rapport volume de plasma/surface du papier-test.*

La surface du papier-test imprégné étant proportionnelle au volume de plasma déposé, à condition qu'une pression constante soit appliquée sur les deux lames porte-objets, nous avions pensé qu'il suffirait de déposer une goutte de plasma de taille suffisante et bien homogène, sans en mesurer le volume exact ; mais depuis cette expérimentation, le Docteur Kilches nous a communiqué une étude faite sur la variation des temps en fonction du rapport volume de plasma/surface du papier :

$$\frac{\text{papier-test de } 10 \times 20}{0 \text{ ml. } 05 \text{ sérum}}$$

donne à 20° une activité maximum se traduisant par un temps de 100 0/0.

Si, la surface du papier restant constante, le volume de plasma diminue, le temps de virage augmente. Le Docteur Kilches, en conservant une surface de papier toujours égale à 200 mm² et en déposant 0 ml. 0125 et 0 ml. 0250 de différents sérums et mélanges de sérums, a obtenu à 20° C des temps de virage représentant 142 à 150 p. 100 du temps obtenu en utilisant 0 ml. 05 de sérum. Comme nous avions déposé des volumes de plasma voisins de 0 ml. 025 sur des papiers-tests de 20 × 10 mm. nous avons adopté le coefficient de 146 p. 100 et avons divisé tous les résultats obtenus par 1,46.

©Soc.pathol.
exo

2° *Correction en fonction de la température.*

Les temps de virage ont été ramenés à leur valeur à 20° C en utilisant le tableau de correction donné plus haut. L'activité cholinestérasique plasmatique est inversement proportionnelle au temps de réaction. L'ensemble des résultats a été représenté sous forme de deux tableaux (tableaux I et II) et d'un graphique (fig. 1) comprenant quatre parties :

A. — Totalité des individus
B. — Individus de sexe masculin ⩾ 15 ans
C. — Individus de sexe féminin ⩾ 15 ans
D. — Enfants des deux sexes < 15 ans

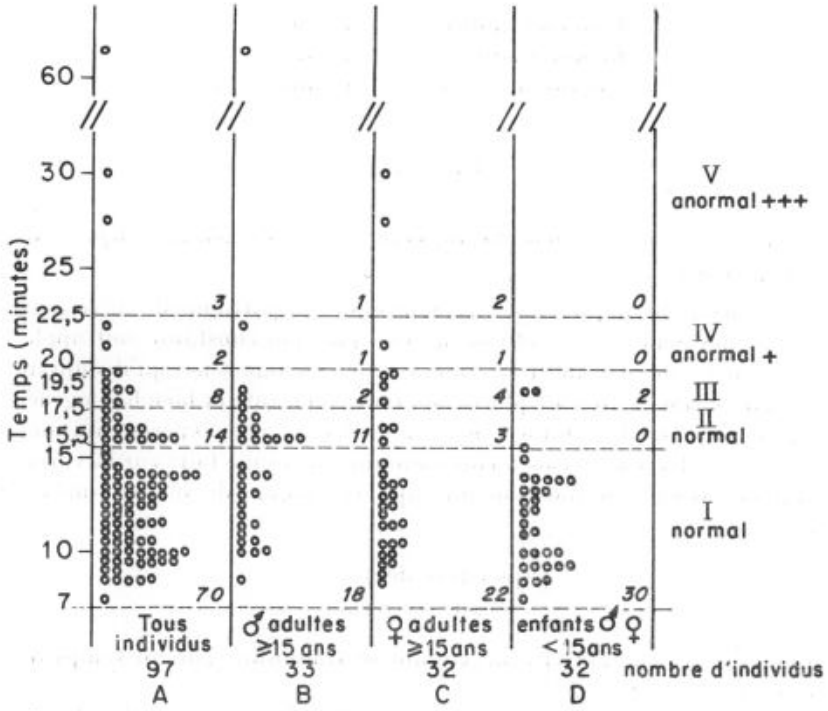


Fig. 1. — Expérimentation à *M'Betit Gouye sur 97 Sérères* ethniquement purs.

D'après le graphique (fig. 1) et le tableau II, le début du domaine de l'hypocholinestérasémie pathologique semble correspondre aux temps de virage suivants :

Au-dessus de 18 minutes chez les adultes.
Au-dessus de 16 minutes chez les enfants.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I. — *Résultats et données statistiques sur 94 sujets* (*).

	Moyenne (*)	Variance v	Ecart type σ	Coefficient de variations V	Erreur standard de la moyenne m	Intervalle de confiance 95 o/o
94 sujets	13,1	10,55	3,25	24,8 o/o	0,33	13,10 ± 0,67 = 12,43 — 13,77
62 sujets H et F ⩾ 15 ans	13,75	10,7	3,3	23,80	0,42	13,75 ± 0,85 = 12,9 — 14,6
32 masculins ⩾ 15 ans	14,1	9,0	3,0	21,2 o/o	0,54	14,1 ± 1,1 = 13 — 15,2
30 féminins ⩾ 15 ans	13,33	12,1	3,5	26,0 o/o	0,64	13,3 ± 1,3 = 12 — 14,6
32 enfants < 15 ans	11,85	7,6	2,75	23,3	0,50	11,85 ± 1,0 = 10,85 — 12,85

(*) Moyennes exprimées en minutes et dixièmes de minutes.

TABLEAU II. — *Répartition des sujets en fonction du temps de virage.*

Classes des temps à 20° C	97 sujets	33 ♂ ⩽ 15 ans	32 ♀ ⩽ 15 ans	♂ 32 enfants et ♀ < 15 ans
I. 7,50 à 15,5 minutes inclus.	70	18 de 8,50 à 14,50 minutes normaux	22 de 8,50 à 14,50 minutes normaux	3 de 8,50 à 15,50 minutes normaux
II. 16,0 à 17,5 minutes inclus.	14	11 de 16 à 17,50 minutes normaux	3 de 16' à 16,50 minutes normaux	o
III. 18,0 à 19,5 minutes inclus.	8	2 de 18 à 19,50 minutes douteux	4 de 18' à 19,50 minutes douteux	2 à 18,50 minutes anormaux +
IV. 20 à 12 minutes inclus.	2	1 de 20 à 22 minutes anormal +	1 de 20 à 22 minutes anormal +	o
V. Supérieur à 22,5 minutes.	8	1 supérieur à 22,5 minutes anormal +++	2 supérieurs à 22,5 minutes anormaux +++	o

(*) 3 résultats hautement pathologiques ont été éliminés (> 25 minutes).

©Soc.pathol.
exo

Commentaires et discussions

Les temps moyens des hommes étant supérieurs à ceux des femmes, on aurait pu penser que l'activité cholinestérasique plasmatique de ces dernières était supérieure à celle des hommes mais l'étude statistique de cette différence a montré qu'elle n'était pas significative. L'activité cholinestérasique plasmatique des enfants est supérieure à celle des adultes (temps moyens respectifs : 11,85 et 13,75 minutes) ; cette différence s'est révélée hautement significative statistiquement. Les temps des sujets non pathologiques (94 sur 97) sont compris entre 7 minutes 30 secondes et 22 minutes et le temps moyen est de 13,10 minutes. Ces résultats sont comparables à ceux des 99 Européens étudiés par S. Sailer et H. Braunsteiner (11) :

— limites normales : 5 à 19 minutes ;
— moyenne : 12,8 minutes.

Si les activités cholinestérasiques plasmatiques des Africains sont comparables à celles des Européens étudiés par Sailer et Braunsteiner elles diffèrent cependant dans leur répartition.

Tableau III

Répartition comparée des temps des Européens et Africains.

Sailer-Braunsteiner à 18-22° C	Nos résultats à 20°
1 à 5 minutes	0
4 de 7 à 8,0 minutes	1 à 7,5 minutes
93 de 8,5 à 17 minutes	83 de 8,5 à 17,5 minutes
1 à 19 minutes	6 de 18 à 19 minutes 7 de 19 à 61,5 minutes

Nous avons : 1 sujet au lieu de 5 au-dessous de 8 minutes 30 secondes ; 13 sujets au lieu de 1 au-dessus de 17 minutes 30 secondes.

Les différents facteurs liés à la technique et à son mode d'exécution, température, hygrométrie, rapport volume plasma/surface papier-test ayant été éliminés, soit lors des déterminations, soit par le calcul, ces différences semblent être imputables aux sujets testés ; le lot des sujets examinés par nous est moins homogène que celui étudié

©Soc.pathol.
exo

par Sailer et Braunsteiner ; un certain nombre de facteurs, soit individuels, soit collectifs, peuvent expliquer la moindre homogénéité constatée :

— déficience génétique héréditaire ;
— alimentation-malnutrition ;
— protidémie ;
— hématocrite ;
— affections diverses à retentissement hépatique.

a) *Déficience génétique héréditaire.*

Certains sujets porteurs d'un gène allèle du gène normal synthétisent un enzyme appelé cholinestérase plasmatique atypique au lieu de la cholinestérase plasmatique normale, différente de celle-ci par une activité moindre vis-à-vis des substrats habituels ; seule la détermination du « dibucaïne number » permettrait une mise en évidence certaine des sujets déficients (8). La fréquence de cette tare est de l'ordre de 3 p. 100 chez les Canadiens mais il n'est pas exclu que cette fréquence soit supérieure chez les sujets noirs.

b) *Alimentation-malnutrition.*

Sur le plan collectif les populations de la région de notre expérimentation sont soumises à une sous-alimentation saisonnière accompagnée d'un déséquilibre permanent dû à une insuffisance d'apport protidique ; d'autre part sur le plan individuel les cas de kwashiorkor et de prékwashiorkor sont fréquents chez les noirs de l'Afrique de l'Ouest. L'influence de ce facteur semble certaine, les travaux de Waterlow, du groupe de McCance et d'Édozien, J. C. (4) ont montré qu'il y avait hypocholinestérasémie plasmatique chez l'homme dénutri.

c) *Protidémie.*

Dans un travail non publié exécuté par l'un d'entre nous, la protidémie chez le noir de l'Afrique de l'Ouest a été comparée à celle de l'Européen. Il y a hyperprotidémie totale due à une augmentation des globulines et principalement des gamma-globulines :

Européen : 72-73 g. de protides totaux par litre dont 17 ± 3 p. 100 de gamma-globulines.

Africain : 80 ± 1 g. 4 de protides totaux par litre dont 27,7 ± 0,8 p. 100 de gamma-globulines.

Comme le souligne D. Vincent, les protéines par leur caractère amphotère ont un pouvoir tampon considérable susceptible de ralentir les modifications de pH lors de la réaction du plasma sur le papier-test et de ce fait d'augmenter le temps de virage. En conclusion il

©Soc.pathol.
exo

est possible que l'activité de la cholinestérase plasmatique soit partiellement masquée par l'augmentation du pouvoir tampon du plasma liée à l'hyperprotidémie.

d) *Affections diverses à retentissement hépatique.*

La cholinestérase plasmatique étant synthétisée au niveau du parenchyme hépatique, toute diminution d'activité ou toute altération de celui-ci doit entraîner une hypocholinestérasémie. Non seulement les affections hépatiques proprement dites (cirrhoses, hépatites, cancers du foie) mais des affections à localisations non hépatiques ayant soit sous la forme aiguë soit sous la forme chronique un retentissement hépatique (tuberculose, cancer, dénutrition, kwashiorkor) se traduisent par une baisse de l'activité cholinestérasique plasmatique ; ces affections très fréquentes chez les noirs de l'Afrique de l'Ouest constituent vraisemblablement un des facteurs essentiels de l'hétérogénéité du groupe de sujets apparemment sains que nous avons examinés ; d'ailleurs différents examens pratiqués sur le sang du sujet mâle dont le temps de virage était de 61 minutes 30 secondes ont tous prouvé une insuffisance grave du parenchyme hépatique.

Conclusion et résumé

L'évaluation de l'activité cholinestérasique plasmatique au moyen d'un papier-test après séparation du plasma des globules à l'aide de la microcentrifugeuse à propulsion manuelle du Professeur Bo. Holmstedt donne d'excellents résultats sur le terrain, en brousse, à condition de respecter un certain nombre de précautions.

1° Éviter la dessiccation en utilisant une chambre humide.

2° Noter la température de la réaction.

3° Mesurer le volume de plasma et travailler avec un rapport constant volume de plasma/surface de papier-test $= \frac{10 \times 20 \text{ mm.}}{0 \text{ ml. } 05}$

4° Préhépariniser les tubes de polyéthylène devant recevoir le sang (avec une héparine sans inhibiteur de la cholinestérase).

5° Utiliser le plasma immédiatement après le prélèvement.

Sa simplicité doit permettre de la faire exécuter par un personnel non spécialisé après une courte période d'entraînement.

Sa rapidité d'exécution et de réponse, son prix de revient peu onéreux permettent la réalisation d'un grand nombre de tests.

©Soc.pathol.
exo

Son intérêt est multiple :

a) *En pratique clinique*

diagnostic des insuffisances hépatiques, cirrhoses ;

diagnostic différentiel des ictères par hépatite et des ictères par obstruction ;

diagnostic différentiel des néphroses et des néphrites ;

contrôle du traitement des myasténies par les inhibiteurs de la cholinestérase ;

contrôle des malades avant administration en anesthésie pré-opératoire du suxaméthonium (succinylcholine), relaxant musculaire.

b) *Dans l'industrie*

contrôle des ouvriers employés à la fabrication des toxiques (insecticides, gaz de combat) après détermination de l'activité individuelle.

c) *Dans l'utilisation des insecticides*

contrôle de masse des populations des régions soumises à des traitements par insecticides : organophosphorés et carbamates ;

contrôle individuel des équipes d'épandage d'insecticides après détermination préalable de l'activité individuelle et contrôle du traitement des intoxications par le P. A. M. (pyridine aldoxime méthiodid).

Nous avons testé l'activité cholinestérasique de 97 Africains apparemment sains appartenant à l'ethnie sérère ; l'activité cholinestérasique des enfants est supérieure à celle des adultes ; bien que les taux moyens trouvés soient comparables à ceux obtenus par Sailer et Braunsteiner sur 99 Européens, nous avons détecté un nombre élevé de sujets anormaux. Recherchant les causes de ces cas d'hypocholinestérasémie plasmatique nous avons principalement retenu la malnutrition et l'insuffisance hépatique fréquentes dans l'Afrique de l'Ouest.

Summary

Evaluation of plasma cholinesterase activity by means of a test-paper.

Extemporaneous evaluation of this activity by means of a test-paper after separation of plasma and red cells in a hand micro-centrifuge, yields good results in field studies, provided the following conditions are fulfilled: humid chamber in order to avoid desiccation, correction according to temperature, evaluation of the plasma

©Soc.pathol.
exo

volume, heparin treatment of the tubes which shall receive the blood, immediate use of plasma. The study of plasma cholinesterase level is important in certain clinical cases (hepatic insufficiency, cirrhosis, icterus, nephrosis and nephritis).

Le Département de Toxicologie du Centre National de la Recherche médicale, Karolinska Institutet Stockholm 60, Suède et Le Laboratoire de Biochimie Médicale de l'Institut Pasteur de Dakar, Sénégal. Directeur : Docteur L. CHAMBON.

BIBLIOGRAPHIE

(1) AUGUSTINSSON (K. B.). — *Acta physiol. scand.*, 1955, **35** (1), 40-52.
(2) CELICE (J.). — *Bull. Académie Médecine*, 1959, **143**, 30.
(3) CLARA (C.). — Dosage de l'activité cholinestérasique dans 149 sérums de sujets cancéreux. Th. Doc. Méd. Tours, 1963.
(4) EDOZIEN (J. C.). — *Pediatrics*, 1961, **27** (2), 325.
(5) FLEISCHER (J. H.). — *Arch. Indust. Hyg.*, 1954, **9**.
(6) FORBAT (A.), LEHMANN (H.) et SILK. — *Lancet*, 1963, II, 1067.
(7) HOLMSTEDT (Bo.). — Manual propulsion microcentrifuge. Organisation Mondiale de la Santé. Séries des documents techniques. WHO/MAL/486-65.
(8) KALOW (W.) et GENEST (K.). — *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1957, **35**, 339.
(9) LEHMANN (H.) et LIDDELL (J.). — Transmission héréditaire de la pseudocholinestérase sérique. *Méd. et Hyg.*, 1962, **20**, 961-963.
(10) VON RICHTERICH (R.). — Bestimmung der Serum cholinesterase mit Hilfe eines indikatorpapers. *Schweitz. Med. Wschr.*, 1962, **92**, 263.
(11) SAILER (S.) und BRAUNSTEINER (H.). — *Klin. Wschr.*, 1959, **18**, 986.
(12) VINCENT (D.). — Les cholinestérases chez l'homme. *Rev. Path. Gén.*, 1961, **61**, 1217-1248.
(13) VINCENT (D.), SEGONZAC (G.) et MARQUES-VINCENT (Mme M. C.). — Sur la détermination de la cholinestérase sérique par la méthode au « papier réactif ». *Ann. Biol. Clin.*, 1963, **21** (5-6), 481-490.

©Soc.pathol.
exo

ANOMALIES DES HÉMOGLOBINES CHEZ MILLE MÉLANO-AFRICAINS ÉTUDIÉS A PARIS

Par P. M. DE TRAVERSE, G. JAEGER, M. L. COQUELET, J. G. HENROTTE (*) et L. C. BRUMPT (**)

Pendant l'année scolaire 1964-1965, un millier d'Africains et Malgaches ont été soumis, à Paris, à une recherche systématique des anomalies de l'hémoglobine.

Populations

Les sujets étaient tous étudiants ou stagiaires de la Coopération. L'origine ethnique était ici représentée par l'appartenance à 19 pays dont certains, pour la simplification des calculs, ont été groupés (Sénégal, Mauritanie, Mali-Haute-Volta, Guinée, Côte-d'Ivoire-Togo, Dahomey-Niger, Tchad-Rwanda, Burundi-Madagascar, Comores) en raison de leur similarité ethnique et géographique. L'origine ethnique de chaque sujet a été déterminée. En raison du nombre insuffisant de sujets dans chaque tribu représentée nous avons provisoirement adopté la classification de Pales et Tassin de Saint-Péreuse basée sur la stature, l'indice céphalique et l'indice cormique, en : *Soudanais* (Bambara, Bobo, Dagari, Djerma, Gourounsi, Lobi, Mangawa, Toucouleur, Wolof...), *Soudano-Guinéens* (Gourma, Haoussa, Malinké, Minianka, Sarakolé, Sérère...), *Guinéens* (Adja, Baoulé, Baliba, Bété, Dida, Fon, Gouro, Guéré, Nago, Yakoba...), *Guinéo-Camerounais* (Agni, Atié, Ewé, Bamiléré, Bassa, Eton...), *Peul*. Les autres sujets étant groupés en : *Congolais* (Kongo, Luba, Mongo, Téké, Vili...), *Tutsi*, *Malgaches Merina*, *Malgaches non-Merina*.

Méthodes

Les solutions d'hémoglobine ont été préparées selon la technique habituelle : hémolyse, en présence d'eau distillée et de toluène, des hématies préalablement lavées trois fois avec du sérum physiologique.

Sur tous les hémolysats nous avons pratiqué les examens suivants :

1° Électrophorèse en tampon véronal de force ionique 0,02 et à

(*) Chercheur qualifié au F. N. R. S.

(**) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

pH 9,2 sous 200 volts pendant 16 heures sur feuilles de papier Whatman 3 permettant la migration simultanée de 10 échantillons. La coloration des feuilles à l'amido-schwartz permet la mise en évidence des augmentations des fractions mineures A_2 et A_3.

2° Dosage de la fraction alcalino-résistante (Hb F). Nous considérons qu'il y a augmentation anormale de la R. D. A. à partir de 1,5 0/0. Habituellement cette fraction ne dépasse pas 0,5 0/0.

Dans tous les cas où les techniques précédentes ont révélé une anomalie les examens complémentaires suivants ont été pratiqués :

— Électrophorèse sur acétate de cellulose gélatineux (cellogel) en tampon véronal à pH 9,2 permettant de doser les fractions hémoglobiniques observées, en particulier la fraction A_2. Cette technique de dosage donne des chiffres ne dépassant normalement pas 3 0/0.

— Électrophorèse en gélose en tampon citrate à pH 6,2 permettant de différencier Hb C de Hb E ou Hb S de Hb D.

— Étude de la solubilité de l'hémoglobine réduite en tampons phosphates 2,24 M permettant de caractériser Hb S (Brumpt, de Traverse, Coquelet, 1957 ; de Traverse et coll., 1959).

Résultats

Ces diverses techniques ont été pratiquées sur 1.090 sujets. Les hémoglobinoses ont été classées selon divers critères et mises en quatre tableaux.

Le tableau I donne les résultats de l'ensemble de la population et montre une différence très nette entre les sexes pour l'augmentation dHb F, plus fréquente chez les femmes. Cette différence n'est pas significative eu égard au petit nombre de femmes présentes dans notre série, et pourrait être due à une composition ethnique différente du groupe féminin. Il nous a donc paru préférable de séparer les résultats des deux sexes, et les tableaux II, III, IV, ne concernent que les 1.032 hommes.

La classification par pays (tableau II) montre une forte proportion de porteurs d'Hb S (16 0/0) et la grande diversité des répartitions des hémoglobines S et C et des R. D. A. élevées. L'hémoglobine S est particulièrement fréquente dans les pays équatoriaux notamment au Congo et au Gabon.

L'hémoglobine C, fréquente surtout au Togo-Dahomey, se trouve également en Haute-Volta, Guinée et Côte-d'Ivoire ainsi qu'au Sénégal, Mauritanie et Mali. C'est également au Togo-Dahomey que l'élévation de la R. D. A. est rencontrée le plus fréquemment.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Classification par sexe.

Groupes	Nombre de sujets examinés	o/o Types d'Hb					o/o Hb F augmentées
		A	AS	AC	AD	SC	
Hommes . .	1.032	80,62	16,08	3,00	0,09	0,18	3,19
Femmes . .	58	79,66	15,51	3,38	0,00	0,00	6,89
Total. . .	1.091	80,56	16,05	3,02	0,09	0,18	3,39

TABLEAU II

Classification par pays ou groupes de pays.

	Nombre de sujets examinés	o/o Types d.Hb					o/o Hb F augmentées
		A	AS	AC	AD	SC	
Sénégal, Mauritanie, Mali	103	80,6	14,6	4,8	0,0	0,0	1,9
Haute-Volta, Guinée, Côte-d'Ivoire . .	97	86,6	6,2	6,2	0,0	1,0	4,1
R. C. A.	32	87,5	12,5	0,0	0,0	0,0	3,1
Togo-Dahomey.	124	64,5	20,2	13,7	0,8	0,8	8,9
Niger, Tchad	100	85,0	14,0	1,0	0,0	0,0	0,0
Gabon	41	70,7	29,3	0,0	0,0	0,0	2,4
Cameroun	143	76,2	22,4	1,4	0,0	0,0	5,6
Congo-Brazza.	54	64,8	35,2	0,0	0,0	0,0	3,7
Congo-Léo.	75	78,7	21,3	0,0	0,0	0,0	1,3
Rwanda, Burundi.	33	93,9	6,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Madagascar, Comores.	230	90,9	9,1	0,0	0,0	0,0	1,3
Total	1.032	80,6	16,1	3,0	0,1	0,2	3,2

La classification par ethnie est donnée dans le *tableau III*. Le nombre total des sujets est inférieur à celui du tableau précédent en raison des sujets non classés ou d'élimination de petits groupes : Comoriens, Méditerranéens, Peuls, etc. Le point le plus intéressant de cette classification est la différence observée entre Malgaches Hova et Malgaches non-Hova relative à la répartition des Hb S. Chez les Merina on ne trouve que 3,1 o/o d'Hb S alors qu'il y en a 16,5 o/o chez les non-Merina. Cette différence est très significative ($P < 0{,}001$). Dans le groupe des Mélano-Africains la fréquence de l'hémoglobinose S est encore plus élevée. Le pourcentage de porteurs du trait S (hétéro-

©Soc.pathol.
exo

zygotes AS et SC) est de 22,4 0/0 ; il n'est cependant pas significativement différent des non-Merina. En revanche, la fréquence de l'ensemble des hémoglobines S, C et D, est significativement plus grande chez les Mélano-Africains que chez les non-Merina ($P < 0,05$).

TABLEAU III

Classification par groupes ethniques.

Ethnies	Nombre de sujets examinés	o/o Types d'Hb					o/oHbF augmentées
		A	AS	AC	AD	SC	
Mélano-Africains							
Soudanais	160	84,4	10,0	5,0	0,0	0,6	1,9
Soudano-Guinéens	46	67,4	30,4	2,2	0,0	0,0	2,2
Guinéens	69	76,8	10,1	10,1	1,4	1,4	4,3
Guinéo-Camerounais	121	52,1	38,8	9,1	0,0	0,0	11,6
Congolais	156	73,7	26,3	0,0	0,0	0,0	2,6
Tutsi	24	95,8	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Total	576	72,9	21,9	4,7	0,2	0,3	4,2
Malgaches (1)							
Merina	128	96,9	3,1	0,0	0,0	0,0	0,8
Non-Merina	97	83,5	16,5	0,0	0,0	0,0	1,0
Total	225	91,1	8,9	0,0	0,0	0,0	0,9

(1) Sans les Comores.

Entre les groupes Mélano-Africains, les différences sont très prononcées ; cette classification met donc en valeur une hétérogénéité génétique plus considérable encore que la précédente.

La répartition des élévations de la R. D. A. selon les Hb normales ou anormales est donnée dans le *tableau IV*. Dans ce tableau comme dans les précédents, seules les augmentations modérées d'Hb F, de 1,5 à 10 0/0, sont considérées. Les sujets porteurs d'une Hb F augmentée présentent une hémoglobinose dans 51,5 0/0 des cas. Cette association est connue depuis longtemps. Plus intéressant et démonstratif est le fait que parmi les sujets porteurs de la seule Hb A, 16 d'entre eux, soit 1,9 0/0, ont aussi une augmentation de l'Hb F.

Ces examens systématiques nous ont permis en outre d'observer quelques cas particuliers qui feront l'objet d'études plus approfondies :

— Deux Togolais étaient porteurs d'une proportion importante d'Hb F. L'un présentait 16 0/0 d'Hb F accompagnée d'Hb A,

©Soc.pathol.
exo

l'autre montrait la formule hémoglobinique S F (F = 35 o/o) avec absence complète d'Hb A. Ces augmentations de la R. D. A. n'étant accompagnées d'aucune autre anomalie hématologique ou clinique nous pensons qu'il s'agit de persistance héréditaire d'Hb F. Le deuxième sujet étant doublement hétérozygote Hb S « Hb F persistante ».

TABLEAU IV

Répartition des porteurs d'hémoglobine en fonction de la présence d'une Hb F normale ou augmentée.

	Nombre de sujets examinés	o/o Types d'Hb				
		A	AS	AC	AD	SC
Hb F normale . . .	999	81,7	15,3	2,8	0,1	0,1
Hb F augmentée . . .	33	48,5	39,4	9,1	0,0	3,0
Total	1.032	80,6	16,1	3,0	0,1	0,2

— Un sujet du Congo-Léo, qui nous a par ailleurs permis une étude familiale complète, présentait une hybridation *in vivo* entre Hb S et Hb Dα (DE TRAVERSE, COQUELET, JAEGER, 1963).

— Un autre sujet du Congo-Léo, présentait l'association Hb A Hb S mais dans des proportions inhabituelles, celle d'Hb S étant supérieure à celle d'Hb A, ce qui pour certains auteurs indiquerait une association S-Thalassémie.

— Cinq sujets d'origine malienne, dahoméenne, voltaïque et togolaise, avaient une proportion d'Hb A_2, très nettement augmentée, 5 à 8 o/o.

COMMENTAIRES

La classification par groupes ethniques que nous avons adoptée doit être considérée comme provisoire, chaque groupe étant très hétérogène du fait du nombre important de tribus qui le composent. Un travail en cours portant sur un nombre beaucoup plus important de sujets, permettra l'étude de la répartition des hémoglobines selon les tribus, ce qui constitue déjà une unité génétique plus valable. Au point de vue anthropologique il est important de constater que les pourcentages d'hémoglobinoses des Malgaches non-Merina sont intermédiaires entre celui des Mélano-Africains et des Malgaches Merina. Cette observation est en accord avec celle de SAUGRAIN sur la

©Soc.pathol.
exo

répartition de la drépanocytose à Madagascar et confirme les données préliminaires déjà publiées à ce sujet (JAEGER, HENROTTE, 1966).

Le problème de la Thalassémie chez les Mélano-Africains est posé par le nombre relativement élevé de porteurs de R. D. A. augmentée dont certains ont une fraction A_2 normale (16 sujets), et 5 autres une fraction A_2 augmentée. Une étude complète de cette question ne peut être faite ici. Cependant ces sujets, qui ne présentent aucun autre stigmate clinique ou hématologique, doivent être distingués des porteurs d'Hb A_2 et d'Hb F élevée que nous avons observé en Méditerranée et dans le Sud-Est Asiatique. Dans ces cas, le rapport de fréquence $\frac{\text{Hb } A_2 \text{ élevé}}{\text{Hb F élevé}}$ est nettement en faveur d'Hb A_2. L'élévation de cette fraction représentant toujours le signe d'un trait thalassémique avec souvent présence d'un ou plusieurs cas de maladie de Cooley dans la famille. Chez les Mélano-Africains la situation est très différente, la présence d'Hb A_2 élevée ne semblant pas, malgré sa relative fréquence, due à la Thalassémie. Nous réservons donc notre opinion sur la signification de ces deux caractères biochimiques (Hb A_2 et Hb F) relativement à la Thalassémie. Si cette dernière existe en Afrique, elle doit être assez différente de la Thalassémie eurasiatique. D'ailleurs les auteurs Anglo-Saxons ne s'y sont pas trompés qui ont créé le terme de « Thalassemia-like syndrome ».

RÉSUMÉ

Les porteurs d'hémoglobine S sont en forte proportion — 16 0/0 — dans l'ensemble des Mélano-Africains. Dans cette première statistique leur nombre est particulièrement élevé au Congo et au Gabon. L'hémoglobine C présente un centre de diffusion élevé au Togo et au Dahomey. La répartition des porteurs d'Hb S à Madagascar en montre l'absence chez les Merina de race pure. Les non-Merina montrent une proportion d'Hb S se rapprochant des Mélano-Africains tout en restant inférieure. La répartition d'Hb F et d'Hb A_2 élevées soulève le problème de la « Thalassémie des Africains » ayant peu de manifestations pathologiques, essentiellement différente de la Thalassémie eurasiatique.

SUMMARY

Hemoglobin anomalies observed in thousand Melano-Africans studied in Paris.

16 0/0 of the Melano-Africans are carriers of S hemoglobin; their number is particularly high in Congo and Gabon. Togo and Dahomey are important diffusion centers of C hemoglobin. In Madagascar,

©Soc.pathol.
exo

the Merina people, when of pure race, do not possess S hemoglobin. In non-Merina people the percentage of S hemoglobin is about the same as, although somewhat lower than in Melano-Africans. The distribution of F and A_2 hemoglobins raises the question of « thalassemia » in African people who do not present many pathological symptoms ; it is essentially different from eurasiatic thalassemia.

Institut de Biologie Clinique de l'Université de Paris.
Centre Eurafricain de Biologie Humaine, Paris.
Laboratoire de Biométrie Humaine du C. N. R. S.

Bibliographie

Brumpt (L. C.). — L'anémie de Cooley : Thalassémie ou Sinémie ? *Bull. Ac. de Méd.*, 1955, **139**, 20, 333.

Brumpt (L. C.), de Traverse (P. M.) et Coquelet (M. L.). — Détection des dystrophies globulaires et des hémoglobines anormales. *Ann. Biol. Clin.*, 1957, **15**, 10-12, 567-582.

Brumpt (L. C.), de Traverse (P. M.) et Coquelet (M. L.). — La pseudo-Thalassémie des Africains : les porteurs sains d'hémoglobine fœtale. *C. R. Soc. Biol.*, 1961, **155**, 2, 246-248.

de Traverse (P. M.), Biget (P.), Coquelet (M. L.) et Senelar (R.). — Diagnostic des anémies génotypiques. *Le Pharmacien biologiste*, II, 1959, 15, 145-150.

de Traverse (P. M.), Coquelet (M. L.) et Jaeger (G.). — Hybridation héréditaire entre deux hémoglobines anormales dans une famille congolaise. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1963, **257**, 2208-2211.

Jaeger (G.) et Henrotte (J. G.). — Résultats d'une enquête médico-biologique effectuée sur un groupe d'étudiants africains et malgaches à Paris. *Rev. Hyg. et Méd. soc.*, 1966, **14**, n° 2, 123-144.

Lancastre (F.). — Thalassémie et pseudo-Thalassémie des africains. *Thèse Doct. Méd. Paris*, 1964.

Pales (L.) et Tassin de Saint-Pereuse (M.). — Raciologie comparative des populations de l'Afrique Occidentale. *Bull. Mém. Soc. Antropol. Paris*, 1953, **4**, 183-497.

Saugrain (J.). — Nouvelles recherches sur la drépanocytose à Madagascar. *Bull. Soc. Path. exot. Paris*, 1957, **50**, 480-485.

©Soc.pathol.
exo

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE

SÉANCE DU LUNDI 23 MAI 1966

SÉANCE MÉDICALE CONSACRÉE A LA FIÈVRE JAUNE

A. — *Fièvre jaune.*

— *Étude d'ensemble de l'épidémie sénégalaise de 1965*, par I. WONE, M. CORNET, CIRE LY, M. LARIVIÈRE, R. MICHEL, SIDI-GUISSE et P. BRES.

— *Étude virologique et sérologique*, par Y. ROBIN et P. BRES.

— *Histopathologie des foies amarils prélevés* post mortem *et par ponction-biopsie hépatique au cours de l'épidémie de Diourbel, Sénégal (novembre-décembre 1965)*, par R. CAMAIN et D. LAMBERT.

— *Un foyer de fièvre jaune en milieu rural*, par M. REY, Y. ROBIN, R. CAMAIN, I. DIOP MAR, J. L. DUDART, Y. GANGUE et C. LY.

B. — *La vaccination.*

— *La campagne de vaccination. Conditions et résultats*, par H. BA, L. CHAMBON, G. CAUSSE, CIRE LY et M. SECK.

— *De l'influence des revaccinations antiamariles sur la virémie ; intérêt épidémiologique*, par M. CASTETS, Y. VEZARD et H. BOIRON.

©Soc.pathol.
exo

— *Recherches sur l'immunité anti-amarile de quelques habitants d'un quartier de Dakar*, par Y. Vezard, E. N. Moyen et H. Boiron.

C. — *Les méningo-encéphalites vaccinales.*

— *Aspects épidémiologiques et cliniques des encéphalites consécutives à la vaccination anti-amarile (sur 244 cas observés dans 4 services hospitaliers de Dakar à la suite de la campagne de 1965)*, par M. Rey, P. Satge, H. Collomb, A. Guicheney, I. Diop Mar, I. Niang et C. Berne.

— *Syndromes neuropsychiques au cours des encéphalites post-vaccinales (vaccination anti-amarile)*, par H. Collomb, J. Bert, M. Rey, M. Dumas et C. Berne.

— *Histopathologie de l'encéphalite consécutive à la vaccination anti-amarile par le vaccin de l'Institut Pasteur de Dakar*, par G. Lemercier, M. Guérin et H. Collomb.

— *Étude virologique. Considérations étiopathogéniques*, par P. Bres et Y. Robin.

— *Réactions vaccinales observées en dehors de Dakar*, par M. Sankalé, F. Wade et A. Bourgeade.

SÉANCE DU LUNDI 6 JUIN 1966

Communications.

— *Qu'en est-il en Afrique de l'Ouest de la « phlébite tropicale » ?*, par A. Carayon, M. Picca et L. J. Courbil.

— *Syndrome de type Wipple (Jéjunite œdémateuse, sprue, dénutrition) avec obstacle lymphatique sous diaphragmatique et reflux mésentérique du chyle*, par A. Carayon, R. Colomar et N. Issa.

— *Mycoses cérébro-méningées à Dakar (A propos de deux observations)*, par H. Collomb, C. Giordano et M. Dumas.

©Soc.pathol.
exo

— *Formes cliniques particulières de maladie d'Hodgkin dans le domaine O. R. L.*, par C. Vaillant et R. Souvestre.

— *Pancréatite calcifiante*, par M. Payet, M. Sankalé, B. Diop, V. Frament, L. Cave, J. Gombert et R. Rahmi.

— *Tolérance de* P. falciparum *à la pyriméthamine, au Proguanil et au C. I. 501 dans la région des Niayes au Sénégal*, par R. Michel, P. Pene et R. O. Courtney.

— *Sur un cas de collagénose aiguë chez une petite africaine. Forme de transition entre lupus et périartérite noueuse*, par I. Niang, C. Quénum et P. Satge.

— *Hémagglutinines à froid et agglutinines antigallus au cours des infections à virus influenzae A et B*, par R. Baylet et C. Barthe.

— *II. Pneumopathies et infections ornithosiques à Dakar*, par R. Baylet.

— *Le traitement ambulatoire du diabète sucré en milieu africain dakarois*, par M. Sankalé, J. Cros et S. Signaté.

SÉANCE DU LUNDI 20 JUIN 1966

Communications.

— *A propos des lésions arthrosiques d'origine filarienne*, par J. Chabal et A. Diop.

— *Indications chirurgicales dans le traitement des éléphantiasis des membres inférieurs... d'origine filarienne (?)*, par A. Diop et J. Chabal.

— *112 manifestations pathologiques attribuées à la filariose lymphatique. Réévaluation des preuves étiologiques, diversité pathologique, recherches pathogéniques*, par A. Carayon et C. d'Almeida.

— *Apport de la lymphographie dans la filariose lymphatique*, par A. Carayon, J. L. Courbil et R. Colomar.

©Soc.pathol.
exo

— *Éosinophilie et filariose lymphatique*, par M. Sankalé et A. M. Sow.

— *Les manifestations neuropsychiques des filarioses lymphatiques*, par H. Collomb et M. Dumas.

— *Données sur l'épidémiologie de la filariose de Bancroft en Afrique Noire*, par M. Larivière.

SÉANCE DU LUNDI 4 JUILLET 1966

Présentations de malades.

— *Présentation d'un jeune garçon opéré d'un spina bifida, en 1957. Recul de 9 ans. Problème de l'incontinence d'urines*, par L. J. Courbil.

— *Succès thérapeutique au cours d'une dermatomyosite grave*, par M. Dumas, A. Bellosi et Y. Pares.

Communications.

— *Les aspects sanitaires du pèlerinage à La Mecque pour les pélerins Sénégalais*, par I. Wone et C. Ly.

— *Traitement médical et physiothérapique des algo-paralysies sciatiques après injections médicamenteuses intrafessières. A propos de 30 cas suivis*, par P. Bourrel, R. Souvestre et M. Jabiol.

— *Le diabète sucré en milieu hospitalier dakarois*, par M. Sankalé et F. Wade.

— *Zone d'influence d'un dispensaire rural (arrondissement de Niakhar, Sénégal)*, par P. Cantrelle.

— *Un cas de lymphosarcome traité par radiothérapie et chimiothérapie : évolution de deux ans et demi*, par R. Souvestre, M. Jabiol, P. Daney et M. Rousselot.

— *Le tétanos à Dakar. Moyens et résultats thérapeutiques. Intérêt du Diazepam et du Gamme-Hydroxybutyrate de sodium*, par M. Rey, C. Dao, I. Diop Mar, M. Guérin et A. Nouhouayi.

©Soc.pathol.
exo

INFORMATION

En raison des dépenses d'impression, la Société de Pathologie Exotique se trouve dans l'obligation de porter le prix de la *page excédentaire* des communications publiées dans ses *Bulletins* à 76 F.

Il est rappelé que le nombre des pages composées, attribuées aux auteurs de communications, à titre gracieux, est de quatre (6 pages dactylographiées environ).

ERRATUM

Deschiens (R.), Floch (H.) et Floch (Thérèse). — Recherches sur l'action molluscicide du laurate de trioctylétain, du chlorure de trioctylétain et du tétraphénylétain. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, n° 6, 1058-1066.

On doit lire, p. 1066 (Summary : « Studies on the molluscicid activity of tin trioctyl chloride and tetraphenyl) :

« These three insoluble salts have been tried for the control of bilharziosis. Very high concentrations are necessary to be applied against the vector molluscs. The three compounds cannot be used by means of impregnation of traps (discs, etc.) surfaces. »

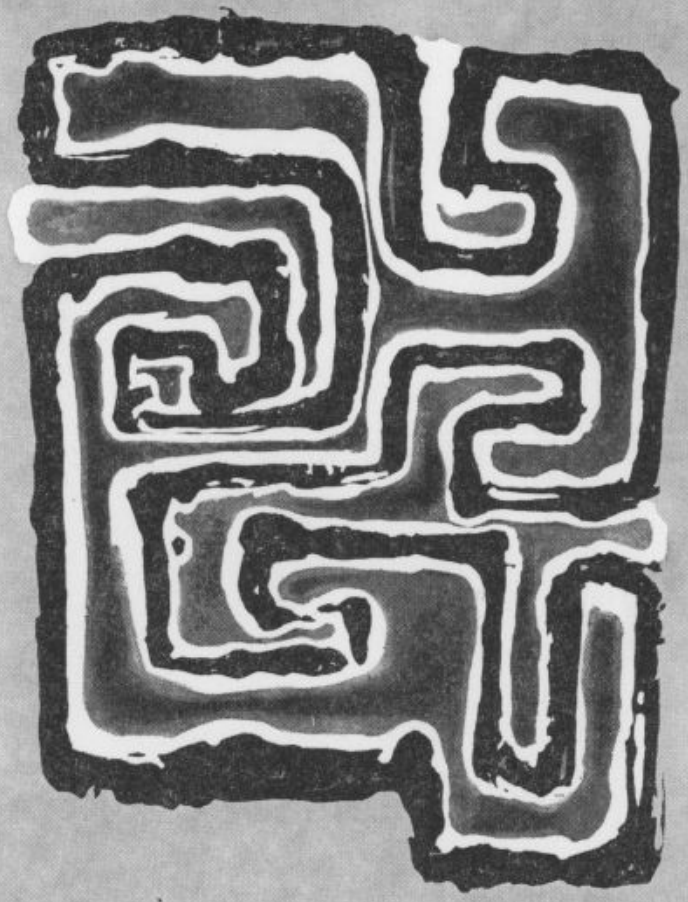
Le Directeur de la Publication : Georges MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1966, 2e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4267, MASSON ET Cie ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 5432. — 3-1967.

©Soc.pathol.
exo

SANDOZ

Intestopan



réalise l'antisepsie intestinale

2 à 3 comprimés dosés à 200 mg de broxyquinoléine et 40 mg de brobenzoxaldine, 3 fois par jour. — *Flacons de 25 comprimés. — S.S. — Prix Cl. 4*

LABORATOIRES SANDOZ S.A.R.L. 6 RUE DE PENTHIÈVRE PARIS 8

©Soc.pathol.
exo

WILD
HEERBRUGG



microscopes

de recherche,
de laboratoire,
et tous accessoires







WILD paris

86, route de St Cloud
92 - RUEIL-MALMAISON
Tél : 967-71-00 (+) et 967-73-00 (+)

DÉPÔT LÉGAL : 1966, 1er TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4267, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A., LAVAL, N° 5360. — 11-1966.

©Soc. pathol. exo

T. 59 1966 N° 4 (Juillet-Août)

AE 8 sup. 1640

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : **R. DESCHIENS** ET **A. RIVOALEN**

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 4

RÉUNIONS D'INFORMATION SUR LE PALUDISME 44

ÉLOGE DE CHARLES NICOLLE 44

REMISE DE LA MÉDAILLE D'OR DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE AU PROFESSEUR ALBERT DUBOIS, ALLOCUTION DE M. FRANÇOIS BLANC 45

SÉANCES DE TRAVAIL DES RÉUNIONS D'INFORMATION 45

SECTION I. — *Épidémiologie générale du paludisme* 45

BRUCE-CHWATT (L. J.). — L'épidémiologie du paludisme 45

HAMON (J.) et COZ (J.). — Épidémiologie générale du paludisme humain en Afrique occidentale. Répartition et fréquence des parasites et des vecteurs et observations récentes sur quelques-uns des facteurs gouvernant la transmission de cette maladie 46

VINCKE (I. H.), JANSSENS (P. G.) et BAFORT (J.). — Aspects de l'épidémiologie et de la lutte antipaludique en Afrique tropicale 48

GRAMICCIA (G.). — Le problème de l'éradication du paludisme (*Discussion :* J.-M. DOBY) 49

CAMBOURNAC (F. J. C.). — Le besoin des études épidémiologiques dans la campagne d'éradication du paludisme en Afrique 50

SECTION II. — *Pathogénie et anatomie pathologique du paludisme* 51

JADIN (J.), VINCKE (I. H.), DUNJIC (A.), DELVILLE (J. P.), WERY (M.), BAFORT (J.) et SCHEEPERS-BIVA (M.). — Rôle des *Pseudomonas* dans la sporogonie de l'hématozoaire du paludisme chez le moustique (*Discussion :* L. LAMY) 51

FLETCHER (K. A.) et MAEGRAITH (B. G.). — Some aspects of the pathogenesis of malaria 52

DESTOMBES (P.) et CAMAIN (R.). — Anatomie pathologique du paludisme 53

LEMERCIER (G.), REY (M.) et COLLOMB (H.). — Lésions cérébrales dans le paludisme de l'enfant . . . 53

SECTION III. — *Immunité dans le paludisme* 54

GARNHAM (P. C. C.). — Immunity against the different stages of malaria parasites 54

COUDERT (J.), GARIN (J. P.), AMBROISE-THOMAS (P.), Mme MINJAT et Mlle RIGAUD (Lyon). — Perspectives nouvelles sur l'immunologie paludéenne (à propos de 565 examens effectués par la technique des anticorps fluorescents) 55

DESCHIENS (R.) et BÉNEX (J.). — Immunité naturelle, prémunition et immunité résiduelle dans le paludisme 57

SCHINDLER (R.). — Further investigations on resistance and immunity in mice against an infection with *Plasmodium berghei* 58

YOELI (Meir). — Patterns of immunity and resistance in rodent malaria infections 59

FABIANI (G.). — Le rôle de la rate dans l'immunité antipaludéenne (*Discussion :* J. LEVADITI) . . . 60

SECTION IV. — *Expressions cliniques du paludisme* 64

BLANC (F.) et NOSNY (Y.). — Expressions cliniques actuelles du paludisme en France 64

JANSSENS (P. G.), VINCKE (I. H.) et BAFORT (J.). — Le paludisme d'Afrique centrale. Son influence sur la morbidité et la mortalité des enfants 66

MOHR (W.). — Observations cliniques et thérapeutiques dans le paludisme à *Plasmodium falciparum*, en particulier, le développement d'une résistance contre le « résochin » (*Discussion :* M. G. CHARMOT) 66

ZUIDEMA (P. J.) et MEUWISSEN (J. H. E. Th.). — Malaria ovale ; some clinical and serological observations 66

PAYET (M.), PENE (P.) et SANKALÉ (M.). — Expressions cliniques et immunologiques du paludisme au Sénégal. 67

REY (M.), NOUBOUAYI (A.) et DIOP MAR (I.). — Les expressions cliniques du *Plasmodium falciparum* chez l'enfant noir Africain 68

©Soc.pathol.
exo

Cinquante-neuvième année 1966 N° 4

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

RÉUNIONS D'INFORMATION SUR LE PALUDISME

Paris, 7 et 8 juin 1966

La Société de Pathologie exotique a tenu à Paris, à l'Institut Pasteur, les 7 et 8 juin 1966, sous la présidence du Médecin Général des Troupes de Marine François Blanc, Professeur à la Faculté de Médecine de Marseille, des réunions d'information sur le Paludisme.

En mettant à l'ordre du jour de ses réunions, le Paludisme, la Société de Pathologie exotique a répondu à une préoccupation sanitaire qui reste majeure et à laquelle se relie le problème de l'éradication du Paludisme, éradication qui est au programme des activités de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les rapports et les communications ont été présentés dans quatre sections :

1° Épidémiologie générale du paludisme.
2° Pathogénie et Anatomie pathologique du paludisme.
3° Immunité dans le paludisme.
4° Expressions cliniques du paludisme.

Au cours de la séance solennelle qui eut lieu au grand Amphithéâtre de l'Institut Pasteur, il fut procédé à la remise de la Médaille d'Or de la Société de Pathologie Exotique au Professeur A. Dubois (Anvers), et l'éloge de Charles Nicolle fut prononcé par le Professeur Paul Giroud (Paris).

©Soc.pathol.
exo

— Sur le plan *épidémiologique* et *prophylactique*, l'éradication du paludisme, maladie sociale, est possible mais elle n'est pas facile, notamment en Afrique, et elle ne peut être conçue à l'échelle mondiale, qu'étalée sur plusieurs générations d'épidémiologistes.

Les problèmes que l'éradication du paludisme doit résoudre sont d'abord d'ordre administratif et financier, leur solution dépend de la possibilité d'améliorer la structure administrative et sanitaire, ainsi que des ressources d'origine nationale, internationale ou bilatérale, des pays affectés.

Techniquement, les moyens épidémiologiques et prophylactiques dont disposent les corps sanitaires se révèlent satisfaisants (insecticides, médicaments antipaludiques à action prolongée) et permettent d'escompter l'épuisement des principaux foyers actuels et la préservation des territoires vulnérables, mais de telles applications doivent, évidemment, être fondées sur des ressources financières appropriées.

— Certains *aspects pathogéniques* de l'infection palustre et leurs conséquences histo ou *anatomo-pathologiques* qui peuvent être explicitées par le microscope électronique et par les techniques biochimiques ont été l'objet de l'attention du symposium. Il en fut ainsi pour les altérations des mitochondries et des cellules parenchymateuses et spécialement pour l'inhibition du métabolisme oxydatif des cellules hépatiques ; ces lésions biochimiques du type anoxique peuvent entraîner d'importantes modifications circulatoires locales, résultant de l'altération de l'endothélium vasculaire, en particulier au niveau du foie, du rein et du cerveau.

Une autre notion récente est celle de l'incidence de la flore digestive bactérienne des anophèles sur l'évolution des plasmodium humains, au cours de la sporogonie, chez l'insecte.

— Dans le domaine de l'*immunité* du paludisme, des données nouvelles ont été précisées :

La séparation doit être faite, chez l'hôte définitif, entre l'immunité naturelle (complète ou relative) et l'immunité acquise qui est, normalement, un état de prémunition durable (immunité co-infectieuse) ou, fortuitement, une immunité résiduelle (immunité post-infectieuse) de courte durée.

Il existe, dans le sérum des paludéens des « anticorps protecteurs » et des « anticorps informateurs » qui bien qu'élaborés parallèlement peuvent être différents ; les anticorps protecteurs (7 S gammaglobulines) exercent des effets inhibiteurs sur la parasitémie, chez les paludéens en évolution.

L'immuno-électrophorèse est une bonne méthode d'appréciation de la quantité d'anticorps informateurs et peut-être protecteurs présents dans le sang des paludéens ; l'immuno-fluorescence est une

©Soc.pathol.
exo

technique valable de recherche des anticorps informateurs. Le rôle de la rate dans l'immunité antipaludéenne est variable selon les hôtes et selon les parasites mais, de toute manière, important.

Du côté des vecteurs (stade sporogonique) il n'y a pas d'immunité acquise du moustique, mais une immunité naturelle à côté de laquelle se place une immunité de souche (*Anopheles gambiae* accepte les souches africaines de *P. falciparum* mais refuse les souches européennes).

— La *clinique du paludisme*, bien que traditionnellement et précisément fixée, offre des modalités qui, particulièrement en Europe, dans le cadre de la pathologie tropicale d'importation (main-d'œuvre exotique importée, voyages, déplacements et échanges de populations, multipliés et accélérés entre les zones tempérées et les pays chauds et tropicaux) ont un aspect relativement nouveau et intéressent au premier chef les médecins praticiens et les services hospitaliers.

Le paludisme est, en effet, de toutes les maladies tropicales importées, celui qui pose le plus fréquemment au praticien des problèmes diagnostiques de première urgence, tantôt il s'agit d'Européens contaminés outre-mer (prophylaxie défectueuse), parfois au cours d'un voyage rapide de quelques jours (voyageurs aériens, personnel navigant), qui présentent un paludisme grave (53 cas à l'Hôpital Claude-Bernard en 3 ans) et de façon non rare du type pernicieux *(P. falciparum)*, ou d'intensité moyenne *(P. vivax)*, tantôt on est en présence de malades d'origine exotique (le plus souvent Nord-africains, métis, sujets de race noire) qui se présentent aux consultations.

L'attention est appelée sur le fait que le Noir africain adulte dont l'immunité est extraordinairement solide, présente exceptionnellement un paludisme clinique.

Une notion importante a été confirmée dans le cadre de la section clinique des réunions : la fréquence d'une symptomatologie nerveuse dans le paludisme de l'enfant à *P. falciparum* en région intertropicale (30 0/0 des cas au Sénégal).

Aux assises de la Société de Pathologie exotique dont le Modérateur était le Médecin Inspecteur Général M. Vaucel, l'Organisation Mondiale de la Santé fut représentée par MM. L. J. Bruce-Chwatt et G. Gramiccia ; l'Angleterre par le Professeur P. C. C. Garnham (Londres) et par le Professeur K. A. Fletcher (Liverpool) ; l'Allemagne par le Professeur W. Mohr (Hambourg) et par le Professeur R. Schindler (Hambourg) ; la Belgique par le Professeur A. Dubois (Anvers), le Professeur P. Janssens (Anvers) et le Professeur J. Jadin (Anvers) ; les États-Unis d'Amérique par le Professeur

©Soc.pathol.
exo

M. Yoeli (New York) ; la Hollande par le Professeur J. Meuwissen (Nimègue) et par le Professeur P. J. Zuidema (Amsterdam) ; le Portugal par le Professeur J. Cambournac (Lisbonne).

Les rapporteurs français étaient MM. F. Blanc et Y. Nosny (Marseille) ; R. Camain et P. Destombes (Dakar-Paris) ; H. Collomb (Dakar) ; J. Coudert, J. P. Garin, P. Ambroise-Thomas, M. Minjat et A. Rigaud (Lyon) ; R. Deschiens et J. Bénex ; G. Fabiani (Grenoble) ; J. Hamon (Bobo-Dioulasso) ; M. Payet, P. Pène et M. Sankalé (Dakar) ; M. Rey (Dakar).

R. D.

ÉLOGE DE CHARLES NICOLLE

Par Paul GIROUD

Le 28 février 1936, à deux heures quinze de l'après-midi, un Maître illustre disparaissait à Tunis, dans cet Institut Pasteur qu'il avait bâti et rendu célèbre.

* * *

Si aujourd'hui je présente l'éloge de Charles Nicolle, c'est parce qu'au moment où il fut nommé Professeur au Collège de France, mes patrons Pasteur Vallery-Radot et Legroux m'avaient choisi pour être son préparateur, ce qui fit de moi un de ses derniers élèves, et si j'ai pu quelquefois réussir, je le dois sans doute au souvenir de mon Maître et à l'enthousiasme qu'il sut si bien répandre autour de lui.

Lorsque nous tous l'avons connu au Grand Cours de l'Institut Pasteur de Paris où, chaque année, il nous ramenait de Tunis des faits nouveaux, nous aimions l'entendre présenter ses constatations sur le typhus, sur les récurrentes et exposer ce qu'il avait vu.

A l'Institut Pasteur de Paris, comme au Collège de France, il se présentait toujours en redingote avec une cravate à large nœud et un col cassé. Il était très grand, la moustache blanche, courte et épaisse, le front lumineux, l'œil malicieux et brillant. Sa voix, d'un timbre particulier, prenait bien l'auditoire et l'on vivait avec lui les expériences qu'il avait faites.

Son installation au Collège de France ne comportait aucun laboratoire dans l'illustre maison, en dehors d'une pièce poussiéreuse

©Soc.pathol.
exo

que nous avions visitée, car il n'avait pas voulu interrompre les recherches de d'Arsonval, son prédécesseur dans la chaire de Médecine expérimentale. Aussi avait-il décidé, d'accord avec M. Roux, que le laboratoire du Collège de France siégerait dans les locaux qu'avait occupés Delezenne au 25 de la rue Dutot. Mais il ne connut, du local qui lui fut attribué, qu'une simple cuisine où nous avions entassé le matériel le plus divers.

Notre installation ne se fit pas sans péripéties et ce n'est qu'au bout d'un certain temps que nous eûmes tout un sous-sol à notre disposition pour nos animaux et enfin un grand laboratoire. Nous avions comme voisins à ce moment, d'un côté Edouard Pozerski et de l'autre, Amédée Borrel, un maître lui aussi incomparable.

Ce laboratoire que Nicolle et ses élèves ont occupé en 1933 était plutôt bien rempli. Dans quelques mètres carrés se côtoyaient des cages d'animaux servant à la conservation des souches de typhus ; il y eut même à certain moment un singe, une sorbetière, une glacière, des dessiccateurs. Heureusement que pendant toute une période je fus indisponible ; je venais de faire un typhus et un peu d'espace était ainsi libéré. Il y avait là alors Paul Durand, Roger Durand et Maggid Rahal le fidèle préparateur du Maître, à qui Hélène Sparrow avait appris la technique de Weigl et qui la réussissait d'une façon parfaite. Mais les séjours parisiens de Nicolle étaient surtout centrés sur les conférences admirables qu'il fit au Collège de France.

Ce qui nous donne une idée plus réelle de ce qu'il a été, ce sont les prospections qu'il aimait à faire sur le terrain, dans des régions où le typhus et la récurrente sévissaient et où nous cherchions dans les terriers des rongeurs sauvages les parasites qui pouvaient les transmettre. L'examen des sols des terriers était ensuite minutieusement fait. On peut songer au danger de telles prospections.

Je n'ai, quant à moi, connu la Tunisie que l'été, période pendant laquelle ce pays présente son vrai caractère. Au cours de ces prospections, j'ai toujours vu notre Maître habillé de façon semblable, longue jaquette d'alpaga, large cravate, gilet blanc, pantalon blanc ou sombre, coiffé d'un panama, son microphone à la main. Cette image était si familière aux Tunisiens, qu'ils l'appelaient « le toubib au téléphone ». Ces surnoms étaient fréquents ; ainsi, du fait de mes recherches sur les rongeurs, j'avais été appelé moi-même, Zazar-el-firane « le boucher des rats ».

*
* *

C'est au n° 5 de la rue du Cordier à Rouen qu'il naquit le 21 septembre 1866. Il était le second des trois fils d'Eugène Nicolle,

©Soc.pathol.
exo

médecin des hôpitaux et professeur de la chaire d'Histoire naturelle de l'École des Sciences et Arts de la ville. Il rêvait d'une carrière scientifique pour ses fils et détermina le choix des deux aînés ; le dernier échappa à cette influence.

Sa mère, ALINE LOUVRIER, fille d'un horloger de Bayeux, dut pourvoir, devenue veuve de bonne heure, avec de modestes ressources, aux études et à l'installation de ses trois fils dont elle fit des hommes remarquables.

CHARLES NICOLLE fit ses études secondaires au Lycée Corneille, à Rouen, et de très brillantes études médicales à Rouen et à Paris où il retrouve son frère MAURICE « qui l'entraîna par la contagion de l'exemple ». Tous les deux abandonnent la filière des Hôpitaux et de la Faculté, MAURICE entre à l'Institut Pasteur et CHARLES, qui réussit du premier coup le concours de l'Internat des Hôpitaux de Paris, est admis en même temps comme préparateur de l'anatomo-pathologiste GOMBAULT ; il ne le reste guère et entre lui aussi à l'Institut Pasteur. FÉLIX MESNIL nous le montre comme « un grand jeune homme au teint pâle, qui venait chaque après-midi occuper une des cellules du second étage du vieux bâtiment de la rue Dutot. Autant MAURICE était exubérant, autant CHARLES était réservé ». « Né imaginatif et observateur », il sut conjuguer harmonieusement la féérie des idées de METCHNIKOFF et la froide et lumineuse logique de M. ROUX.

Les deux frères vont ensuite partir au loin. MAURICE va fonder l'Institut Pasteur de Constantinople et CHARLES accepte en 1902, après huit années à Rouen, « qu'il lui a fallu quitter un jour de déchirement pour courir l'aventure africaine », de prendre la direction de l'Institut Pasteur de Tunis, alors simple service de vaccination antirabique et de fermentation.

Pendant trois années, il établit des liens avec les médecins de Tunis et les divers milieux de la Régence et entreprend la construction d'un institut.

***

Il s'attache méthodiquement à prospecter son nouveau champ d'action pour utiliser et convertir « la richesse presque ignorée de la pathologie de la terre d'Afrique en bienfaits et en guérisons ». Nous allons essayer de mettre en relief ceux de ses travaux qui nous semblent avoir ajouté davantage à la connaissance et abouti aux applications les plus utiles.

Ce sont tout d'abord des parasites qui l'intéressent. La découverte du chien comme réservoir de l'agent de la leshmaniose fut « un modèle d'intuition et d'association d'idées » disait G. BLANC. Elle venait

©Soc.pathol.
exo

après l'isolement et la culture de *Leishmania tropica* qu'il avait réussis un an auparavant dans l'oasis de Tozeur, en plein Sud, bien loin de Tunis, dans des conditions particulièrement difficiles. Il avait appliqué déjà, ce qu'il appellera « l'expérimentation en action » si nécessaire pour mener à bien une œuvre nouvelle dans un pays neuf.

Avec tous nos moyens modernes de transport, avec nos conservateurs réglés au 1/10 de degré, nous pouvons nous rendre compte des difficultés qu'il eut à surmonter pour conserver et transporter des cultures si fragiles. Cette découverte des liens qui unissent les maladies canines et humaines fut confirmée rapidement partout.

* * *

Au retour de l'un de ses séjours à Djerba où il avait passé neuf mois pour étudier la lèpre en l'inoculant aux poissons, et où il subit comme il se plaisait à le dire « le plus bel échec du monde », il découvre encore un protozoaire. Ce séjour dans l'île ne fut pas inutile ; passant par le canon de Toujane pour revenir à Tunis, il capture des gondis et, en octobre 1908, il annonce, avec L. Manceaux, la découverte, sur des frottis de foie et de rate de ce petit rongeur, d'un parasite intracellulaire qu'il appelle *Toxoplasma gondi*. Un insuccès éclatant lui valut une nouvelle victoire. Les toxoplasmes chez les animaux étaient ainsi mis en évidence pour la première fois.

Il faut attendre 1913 et Castellani pour que le premier cas humain soit décrit à Ceylan. Mais ce n'est qu'à partir de 1937 que la maladie humaine toxoplasmique est reconnue. Depuis 1950, la toxoplasmose n'est plus seulement représentée par des lésions chroniques d'hydrocéphalie chez les nouveau-nés, par des encéphalomyélites ou des léisons oculaires, elle l'est aussi par une forme aiguë exanthématique, évoluant comme une infection typhique, ou encore sous une forme de fièvre ganglionnaire.

Depuis la découverte de Nicolle et Manceaux, le problème de la toxoplasmose s'est totalement modifié ; d'un élément ignoré jusqu'alors et découvert fortuitement, on est arrivé à un parasite extrêmement répandu et reconnu dans le monde entier, puisque dans bien des pays presque tous les adultes répondent sur cet antigène.

C'est encore à Nicolle qu'on doit l'inoculation péritonéale du toxoplasme chez la souris. Elle détermine une ascite transmissible en série et, aujourd'hui encore, c'est la méthode la plus sûre de conservation de la souche.

On était loin de soupçonner en 1908 les rapports existant entre la toxoplasmose et les rickettsioses. Ces deux affections donnent des syndromes comparables, des localisations identiques, se conservent

©Soc.pathol.
exo

le plus souvent de façon latente et, justement, la découverte capitale suivante de NICOLLE aura trait à la maladie majeure du deuxième groupe : le typhus.

*
* *

Le typhus exanthématique est assurément une des maladies les plus anciennes de l'humanité. C'est le *Morbus lenticularis* depuis FRACASTOR en 1546. Cependant, déjà en 253, SAINT-CYPRIEN, évêque de Carthage, en avait donné un tableau symptomatique. Dans la Régence, on parlait de *Mard el Schems*, maladie du soleil, en raison de la céphalalgie violente et subite par laquelle débute le mal et qui donne, en effet, l'impression d'un coup de soleil.

CHARLES NICOLLE nous rapporte que dix jours après son arrivée en Tunisie, dès le début de janvier 1903, il est mis en contact immédiat avec le typhus. Il en observait quelques cas chez les indigènes de la banlieue de Tunis. Il est convaincu du rôle du pou dès avant 1906, mais tous les essais qu'il entreprit avec les animaux de laboratoire habituels, y compris les singes inférieurs, échouent.

Dans une lettre écrite de Ceyzerieu (Ain) le 24 août 1906, M. ROUX répond à CH. NICOLLE : « Je reçois votre lettre où vous me mettez au courant de vos travaux sur le typhus. Vous craignez de perdre votre virus qui, dites-vous, s'épuise par les passages. Est-ce par passage direct de bonnet chinois à bonnet chinois, le suivant étant inoculé avec le sang du précédent ? Avez-vous des expériences en train pour savoir combien de temps le virus reste vivant chez les poux ? Peut-être ces insectes pourraient-ils conserver le virus, si vous avez le moyen de les entretenir en dehors de leur habitat ordinaire. Le virus pousse-t-il dans l'œuf et les poux de 2e génération sont-ils contaminés » ?

Il lui faut attendre juin 1909, avec l'arrivée du chimpanzé qu'il a demandé à M. ROUX, pour que la transmission de la maladie puisse être faite, ce qui montre bien les difficultés inhérentes à l'époque, qui étaient dues surtout à la lenteur des transports et puis, nous savons aussi que, dans des régions très infestées de paludisme, on peut prendre pour un typhus une éruption présentée par des sujets porteurs d'hématozoaires.

Dans sa note fameuse du 12 juillet 1909 où il rapportait avec COMTE et CONSEIL que : « l'étude des récentes épidémies de typhus exanthématique qui ont sévi dans la Régence, en particulier à Tunis, Metlaoui, Redeyef et aux îles Kerkenah, nous a amenés à considérer un insecte comme l'agent probable de transmission de la maladie ». Il avait limité son hypothèse au pou, puisque le typhus n'est contagieux ni dans une maison propre, ni dans les salles d'un hôpital bien

©Soc.pathol.
exo



CHARLES NICOLLE à Carthage en 1930.

©Soc.pathol.
exo

Quelques faits nouveaux relatifs au Kala azar infantile

par M. Charles Nicolle

Nous ne croyons pas sans intérêt de tenir au courant nos collègues de quelques petits faits nouveaux que nous avons pu noter dans nos recherches en cours sur le Kala azar infantile.

— Dix observations humaines ont été actuellement recueillies en Tunisie ; le diagnostic dans tous les cas a été établi par l'examen microscopique du sang de la rate.

Les symptômes constants de la maladie sont : la fièvre, irrégulière, pouvant présenter plusieurs maxima dans une même journée, la pâleur, l'amaigrissement général contrastant avec l'augmentation de volume de ventre, l'hypertrophie de la rate, les œdèmes. La pâleur est un signe capital ; nous avons pu porter nous-mêmes le diagnostic clinique de Kala azar confirmé ensuite par la microscopie sur un enfant paludéen en nous basant sur la pâleur extrême du malade.

Les deux cas de Kala azar tunisien concernent uniquement de tout jeunes enfants ayant tout de quelques mois à 5 ans au plus à l'époque de leur infection. La maladie s'affirme donc ainsi comme le nom différent du Kala azar indien lequel frappe adultes et enfants, c'est pourquoi nous lui donnons désormais le nom de Kala azar infantile.

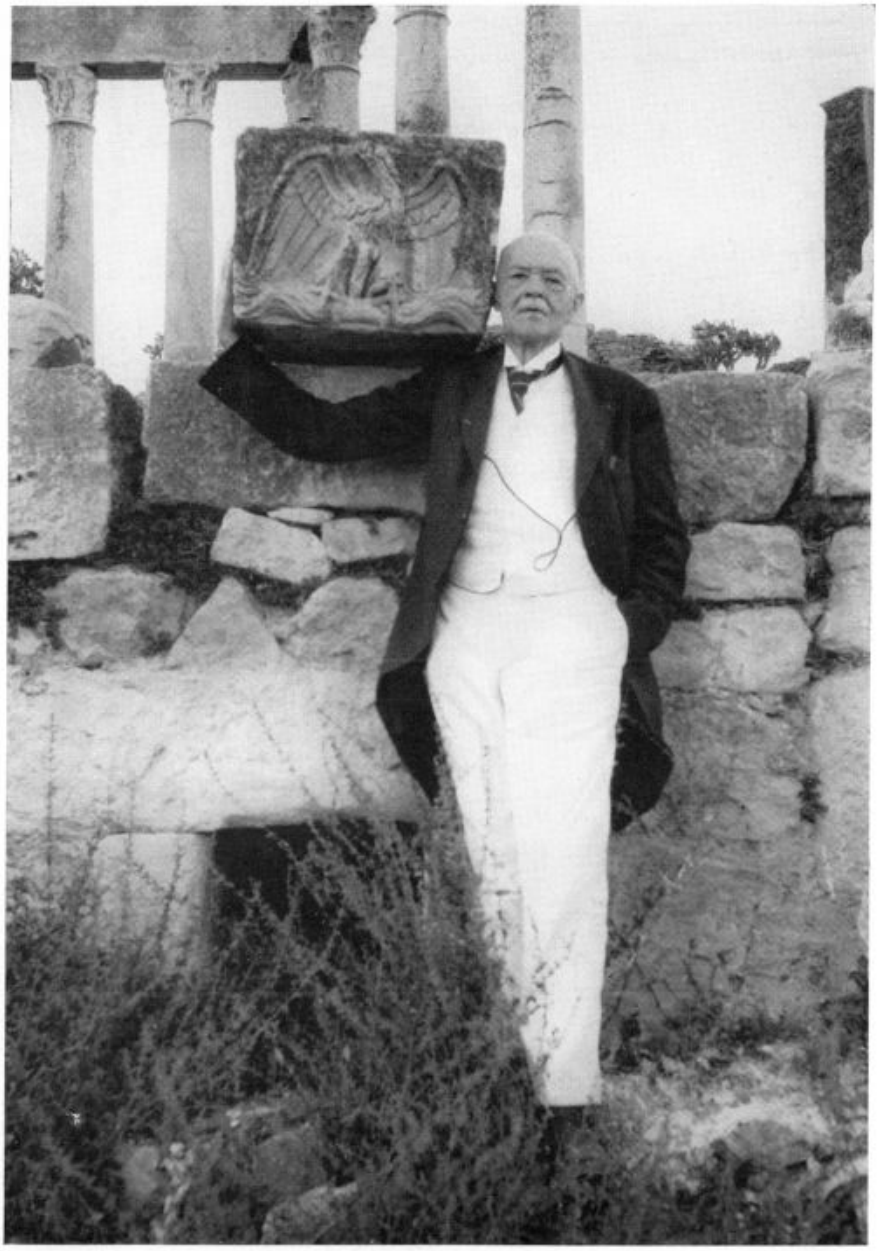
En dehors de Tunis, la maladie s'est rencontrée à la Goulette, Halouane, Ferryville, Oued Zarga rend jusqu'à une distance de Kil. de la capitale.

Un des cas nouveaux nous a fourni une seconde autopsie confirmant exactement les résultats de la première et un second virus en cours d'expérimentation.

Fig. 1 et 2. — Manuscrit d'une communication présenté par CHARLES NICOLLE à la Société de Pathologie Exotique en 1908 (1908, I, 602-603).

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo



CHARLES NICOLLE à Carthage en 1930.

©Soc.pathol.
exo

tenu et que, malgré la présence ou l'absence de punaises ou de puces, le typhus ne se transmettait pas ou se transmettait. La transmission expérimentale par le pou de singe à singe trancha la question et sa note conclut que « les mesures à opposer au typhus devront avoir pour but la destruction des parasites ; elles viseront principalement le corps, le linge, les vêtements et les objets de couchage des malades ».

Dans les *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, il écrivait en 1911 « Les notions nouvelles apportées par ces faits devront servir désormais de base à la prophylaxie du typhus exanthématique. Le jour où les progrès de l'hygiène auront amené la disparition du pou, le typhus ne sera plus sur le globe qu'une maladie historique. »

Cette découverte eut sa première application au cours de la Première Guerre Mondiale. Et, en 1919, Lénine, dans son discours au Conseil des Commissaires du Peuple, proclamait : « Et voici le troisième fléau qui s'approche, le pou qui, avec le typhus, fauche notre armée. Ici, camarades, il est impossible d'imaginer l'horreur qui règne dans les contrées infestées par le typhus exanthématique, quand la population est affaiblie, épuisée et sans ressources. Toute la vie sociale disparaît. Nous nous adressons à vous, camarades. Soyez vigilants... » C'est ce que rapportait le Professeur Pavlovsky à Pierre Nicolle, fils de notre Maître.

Dans sa conférence sur les travaux qui lui ont valu en 1928 le Prix Nobel de Médecine, Charles Nicolle conclut : « Et voici la leçon la plus haute que nous apporte la connaissance du mode de transmission du typhus ; l'homme porte sur sa peau un parasite, le pou. La civilisation l'en débarrasse. Que l'homme se dégrade, qu'il se fasse semblable à la brute primitive, le pou se multiplie de nouveau et il traite, comme elle le mérite, la brute humaine. »

Mais, cet agent virulent dont il venait de démontrer, d'une façon magistrale, le mode de transmission dans le typhus, c'est un autre pastorien, Edmond Sergent, le Directeur de l'Institut Pasteur d'Alger, qui le met en évidence en 1914 le premier dans le pou et ses crottes, avant que Da Rocha Lima lui donne son nom définitif de *Rickettsia prowazeki*, car lui aussi étudiait le pou comme propagateur d'infection.

*
* *

Ses recherches sur la maladie classique ont ouvert aussi un chapitre nouveau, celui de la « *sous-pathologie*, sans doute très étendu et où presque tout est à découvrir »... Il ne croyait pas si bien dire. En effet, cette sous-pathologie est notre préoccupation majeure et constitue la base de nos recherches actuelles, mettant en évidence une étiologie rickettsienne pour des affections vasculaires, cardiovascu-

©Soc.pathol.
exo

laires ou nerveuses, jusqu'à présent cryptogénétiques et succédant à des maladies inapparentes ou bénignes.

Charles Nicolle disait « La notion nouvelle des infections inapparentes que j'ai introduite en pathologie est, sans doute, la plus importante des constatations qu'il m'a été donné de faire. Elle oblige à tenir compte dans les expériences sur le typhus, de l'existence toujours possible d'une forme inapparente de l'infection en cas de résultat négatif au thermomètre. Nous verrons qu'elle seule explique la conservation du virus dans la nature et la réapparition des épidémies saisonnières. J'ai étendu cette notion nouvelle à la rougeole, à certains spirochètes. »

« On savait depuis longtemps qu'une première atteinte de typhus confère à l'homme, dans la presque totalité des cas, une immunité qui dure toute la vie. J'ai constaté une immunité analogue chez les animaux de laboratoire, mais j'ai montré aussi qu'elle était moins durable qu'on avait tendance à le croire, avant la découverte des typhus inapparents de seconde atteinte. Quoique bénin, le typhus inapparent laisse, lui aussi, à sa suite une certaine immunité. »

C'est cette maladie inapparente totale que les expérimentateurs recherchent encore pour la maîtrise complète de toutes les infections virulentes.

Le rôle joué sur le fœtus par les infections inapparentes de la mère est actuellement démontré. Elles peuvent provoquer des malformations, des arrêts de développement et même des avortements, comme nous nous sommes particulièrement attachés, mon frère et moi, à le démontrer. Chaque jour davantage, le rôle des infections inapparentes est mis en évidence.

D après Nicolle, la forme inapparente de la maladie a dû constituer une étape, soit de début, soit de déclin, dans la « destinée » de la maladie.

Jean Rostand écrit « Toutes ces vues, à qui l'on trouvait assez volontiers un air de roman quand elles furent énoncées pour la première fois, sont aujourd'hui reçues par les spécialistes... » Il envisageait déjà que « certaines fièvres de l'homme pourront être ainsi transmises et peut-être conservées par passages sur des espèces animales qui, jusqu'à présent, leur ont paru réfractaires. Peut-être aussi s'apercevra-t-on que telles de ces maladies nous viennent d'animaux de notre entourage, chez lesquels elles évoluent sans qu'aucun symptôme en instruise notre attention ».

Étudiant le typhus classique, il est amené à constater l'inefficacité des sérums de convalescents. Et, cependant, bien des années plus tard, il cherche la neutralisation de l'intoxication rickettsienne de souches différentes en faisant injecter du sérum d'un typhique murin

©Soc.pathol.
exo

à la fin de sa maladie à un homme dans un coma dû à une fièvre pourprée. Le témoin de ces faits était M. Roux.

Il montre, par contre, que le sérum des malades convalescents ou celui des animaux guéris, présente des propriétés préventives vis-à-vis de l'inoculation ultérieure des virus.

C'est la connaissance des propriétés préventives du sérum des malades convalescents de typhus qui l'a conduit avec Conseil, à l'emploi, pour la prévention de la rougeole, du sérum des enfants guéris de cette maladie. Ici, c'est le Professeur Robert Debré qui fut l'apôtre de cette méthode et l'on sait quels merveilleux résultats il a obtenus, car la rougeole, comme il le dit, est « une maladie très redoutable pour le petit enfant et pour l'enfant délicat ».

L'étude du typhus devait amener Ch. Nicolle à l'étude des fièvres récurrentes mondiales. C'est à la fin des épidémies de typhus qu'on voit apparaître les cas de récurrentes. Ed. Sergent et H. Foley avaient montré que l'inoculation de poux broyés, nourris quelques jours auparavant sur des malades atteints de récurrente, provoquait l'infection. Mais ces mêmes auteurs avaient échoué dans la transmission par piqûre de pou.

C'est alors que Nicolle et Blaizot examinèrent systématiquement à l'ultra-microscope des poux nourris sur des malades. Les agents disparaissaient du corps de l'insecte puis, au huitième jour, de très fins spirochètes réapparaissaient. Le pou se prêtait à l'évolution même du spirochète et en dehors de son tube digestif. La piqûre se montrait donc inoffensive. Le grattage intervenait, les doigts souillés par le pou écrasé provoquaient l'infection de l'homme. Ainsi Nicolle apportait le premier la preuve de la haute virulence des petites formes invisibles et du peu de virulence des grosses. On assistait donc dans le pou à la disparition des spirochètes et à la naissance de formes plus petites qui, elles, représentaient l'agent virulent même.

Intrigué par le comportement des spirochètes sur le pou, il va chercher si d'autres invertébrés n'ont pas précédé le pou dans cette transmission. Avec Anderson et Colas-Belcour, il étudie la fièvre hispano-africaine, les parasites du sang des mammifères sauvages et les tiques qu'ils portent. Il constate que c'est par les nymphes que se fait surtout la transmission.

Il a démontré l'importance et les possibilités de transmission de la fièvre de Malte « maladie d'avenir », dont l'étude fut prolongée pendant des années, ce qui permit de réaliser des vaccinations et à Étienne Burnet de donner une méthode pratique pour établir le diagnostic avec sa réaction d'hypersensibilité.

Beaucoup d'autres maladies furent aussi étudiées, en premier

©Soc.pathol.
exo

lieu le trachome. Il put le reproduire avec A. Cuénot et L. Blaizot chez le chimpanzé et certains petits singes.

Le problème des vaccinations l'a souvent retenu ; il l'a amené à inventer de nombreux vaccins microbiens dont l'utilisation s'est bien réduite depuis l'ère des antibiotiques. Il avait mis au point un vaccin du chancre mou et réalisé avec E. Conseil et P. Durand des guérisons par une méthode de choc spectaculaire provoquée par l'inoculation intraveineuse de cultures mortes de bacille de Ducrey, mais le vaccin qui retenait son attention était celui du typhus.

Il avait cherché avec Hélène Sparrow à utiliser des doses infra-infectantes de virus typhique représenté par le cerveau de cobaye. Il avait choisi pour cet essai des enfants qui font toujours des maladies inapparentes ou bénignes, mais il suffit alors qu'une tornade ait abaissé la température pour que fussent déclenchés chez eux des typhus.

Lorsque G. Blanc et ses élèves, Noury, Baltazard et Bruneau utilisèrent pour la vaccination le virus murin considéré comme moins pathogène, Nicolle reprit avec Laigret ce procédé qui fut cependant abandonné du fait des variations de virulence des souches et des sensibilités trop différentes des individus ; de plus, le dosage n'était guère appréciable sur l'animal qui est beaucoup moins sensible que l'homme. Ce fut une des raisons qui amenèrent ses disciples Durand et Giroud à rechercher une méthode de production importante d'un antigène que l'on pouvait utiliser tué, vaccin qui fut très employé lors de la deuxième guerre mondiale, aussi bien en Europe qu'en Afrique et même en Russie par Zdrodowski.

Lorsque des possibilités de contrôle furent offertes par les antibiotiques, nous avons pu dire au Congrès International de Médecine tropicale à Washington en 1948 que, de nouveau maintenant, on pouvait recourir aux vaccinations avec antigène vivant, ce qui fut fait...

En 1930, la découverte du typhus murin par H. Mooser dans le monde américain l'amena à le comparer au typhus humain. C'est là qu'il se lie d'amitié avec Hermann Mooser dont vous connaissez tous la haute figure et les hauts faits expérimentaux.

Ces deux typhus, l'historique et le murin sont « deux étrangers l'un à l'autre ». Mais Nicolle admet que les premières rickettsies, agents de maladies animales transmises par les tiques, s'adaptent aux rongeurs et à leurs parasites, ensuite à l'homme et à ses parasites propres, ce qui revient à faire l'unité des rickettsies dans l'évolution des êtres ; cette possibilité a été contrôlée expérimentalement par Weyer qui a adapté aux poux les souches habituellement transmises par les tiques. Ces faits ont encore une base sérologique, comme nous l'avons montré avec Jean Jadin, un élève aussi de Charles

©Soc.pathol.
exo

Nicolle, puisque les animaux domestiques couverts de tiques répondent sur la souche épidémique, et qu'ainsi nous sommes arrivés à nous demander si ces animaux n'intervenaient pas dans la conservation de la souche épidémique.

*
* *

Charles Nicolle eut besoin d'évasion lorsque sa surdité l'isola ; comme il fut toujours attiré par les lettres, il écrivit des contes, des romans, des nouvelles. Déjà au cours de ses études à Paris, il était, avec son frère Maurice, un habitué des jeudis d'Alphonse Daudet. Mais son œuvre littéraire est une œuvre de philosophie biologique.

En 1930, il publiait son merveilleux livre *Naissance, vie et mort des Maladies infectieuses*. Il voulait aller plus loin et avoir une école qui lui fut propre. Il voulait attirer à la médecine expérimentale de jeunes médecins. Chaque année, on l'écoutait avec passion au grand Cours de Microbiologie de l'Institut Pasteur que dirigeait alors M. Legroux, dans ce Cours où brillaient Borrel, Calmette, Bordet, Sergent, Veillon, Morax, Sabouraud, Levaditi.

Au cours de ses séjours parisiens, il allait dans les différents laboratoires exposer ses constatations, ses déductions. C'était, comme le dit son fils, Pierre Nicolle, « un diseur intarissable, un conteur vivant d'anecdotes vraies, spirituelles, émouvantes ou cocasses ». Il n'était en rien conformiste. Mon ami R. Deschiens me rappelait une discussion de Nicolle et Mesnil au sujet de Vercingétorix. Mesnil magnifiait l'action de Vercingétorix, défenseur des Gaules, et Nicolle, qui avait compris l'importance des guérillas dans les guerres de libération, lui rétorquait : « Ce n'est qu'un imbécile, il a rassemblé ses troupes pour se faire battre par César. »

Charles Nicolle a consacré un temps considérable à la préparation de ses leçons.

C'est dans les amphithéâtres du Collège de France, rénovés depuis peu, qu'il expose « l'Introduction à la carrière de la médecine expérimentale », « Le Destin des Maladies infectieuses », « L'expérimentation en médecine », « Les Responsabilités de la médecine ». Il est suppléé dans ses leçons surtout par René Leriche, Robert Debré et Étienne Burnet.

Son activité a toujours été intense. Sous son impulsion, l'Institut Pasteur de Tunis fut un centre d'attraction pour les expérimentateurs des maladies infectieuses et parasitaires. Parmi ces savants nous citerons : Brumpt, Weinberg, Wollman, Joyeux, Langeron, Larrousse, Yakimoff, Reenstierna, Zdrodowski, Huddelson, Cowdry, Noury, Marcandier, Le Chuitton, Pirot, Jadin, Delville.

©Soc.pathol.
exo

Hans Zinsser, qui l'a revu au déclin de sa vie, était alors professeur d'échange à Paris chez Robert Debré et travaillait dans le laboratoire parisien de Nicolle. C'est lui qui disait que, s'il pouvait profiter d'une vie future, il reviendrait en Afrique mineure étudier les maladies infectieuses dans leur paradis.

Nicolle fut un exceptionnel entraîneur d'homme. Il a su attirer à lui des collaborateurs d'une rare valeur. A ceux déjà notés, ajoutons L. Balozet, H. Diacono, Paul Durand qui fut Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis et Roger Durand, le collaborateur de Jean Laigret. Mais les principaux ont été Ch. Lebailly, E. Chatton et Georges Blanc dont il disait : « Il est de tous, le plus semblable à moi. » Vous l'avez connu, il était un maître de la lignée de Nicolle.

Son école était vivante, très personnelle ; il conseillait aux jeunes un travail courant donnant un résultat certain à côté d'un travail de plus longue haleine qui pouvait ne jamais réussir. Il voulait aussi qu'on fasse un travail pratique qui permette d'envisager par de nouvelles recettes des expériences jusque-là impossibles. L'État, providence des laboratoires, n'était pas encore né, ni la Recherche scientifique qui distribue partout des fonds importants.

Mon ami Noury me rappelait sa haute silhouette sortant de son petit bureau dont l'ordre méticuleux me laissait rêveur. Je l'opposais dans ma pensée à celui de Félix Mesnil son ami, si encombré de papiers.

Il quittait ce sanctuaire, la tête un peu penchée sur l'épaule droite, tenant de la main gauche l'écouteur collé au pavillon de l'oreille ; la démarche lente, régulière, il faisait la visite de ses différents collaborateurs, Laigret qu'il aimait comme un fils, Paul Durand dont il connaissait le caractère difficile, mais qu'il estimait tant comme clinicien que comme expérimentateur. Après avoir vu Lucien Balozet, il se rendait au Service de la rage où régnait Charles Anderson, puis il revenait et jetait un coup d'œil sur les préparations à l'ultra-microscope de son fidèle Maggid Rahal.

Il avait su comprendre l'importance pour la recherche et les chercheurs de la stabilité que devait leur offrir leur fonction. Les Chefs de laboratoire de l'Institut Pasteur de Tunis étaient fonctionnaires et alignés sur les plus hauts fonctionnaires de la Régence. Il voulait que les travailleurs scientifiques reçoivent ce qui leur était dû et puissent profiter d'une existence décente. Son petit personnel l'adorait. Il avait su lui donner aussi la sécurité et l'aisance.

Il savait comprendre ses interlocuteurs. Il était, même avec les plus humbles, d'une politesse exquise. A tous, comme l'a dit Robert Debré, « il apparaissait à la fois pensif et souriant ».

* * *

©Soc.pathol.
exo

Sa résistance physique était extraordinaire. Il partait toujours aux premières heures du jour et ne craignait pas les marches difficiles. Je n'oublierai jamais ce défilé de la Hache où nous nous sommes aventurés un jour d'août 1934, après avoir travaillé dans un camp de typhus. NICOLLE s'était mis en tête de descendre dans un ravin. Je réussis cependant à l'en dissuader.

Ce qui m'a toujours étonné, c'est que M. NICOLLE, qui avait un cœur à rythme très rapide, puisse supporter de pareilles expéditions. Étant à Paris, il consolait JULES VIALA, le dernier préparateur de M. ROUX, qui se plaignait de son cœur en lui faisant sentir le sien. VIALA était tout réconforté car le rythme du cœur de M. NICOLLE était vraiment incomparable.

Les prospections de 1934 furent les dernières. Il recherchait les cas inapparents dans les contacts des typhiques.

C'est au cours d'une de ces prospections qu'il contracta une fièvre exanthématique qui amena chez lui une insuffisance cardiaque irréductible.

Il devait survivre plus d'une année, il avait bien compris que son Destin était accompli et donnait ses derniers conseils. Il voulait que les cours du Collège de France continuent. Il désigna pour le suppléer son ancien collaborateur ÉTIENNE BURNET qui devint dans la suite Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis, puis RENÉ LERICHE qui lui succéda au Collège de France.

Il avait demandé à reposer dans cet Institut fruit de son labeur, comme les prêtres du Moyen-Age dans leurs cathédrales. Son désir a été réalisé. Il voulait que ses « cendres perpétuent l'œuvre de ses jours ».

« Ne plaignons pas les hommes de génie, si lourde qu'ait été leur tâche. Ils ont vécu l'aventure la plus merveilleuse que la destinée offre à des hommes.

Ils ont fait un rêve immortel. »

©Soc.pathol.
exo

REMISE DE LA MÉDAILLE D'OR DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE AU PROFESSEUR ALBERT DUBOIS, DIRECTEUR HONORAIRE DE L'INSTITUT DE MÉDECINE TROPICALE D'ANVERS

ALLOCUTION

de M. François BLANC

Monsieur le Professeur,
Très Honoré Maître,
Très Honoré Collègue,

Dans sa Séance du 9 juin 1965, le Conseil de la Société de Pathologie exotique a décidé de vous décerner sa Médaille d'Or.

En furent les bénéficiaires avant vous : Sir Arnold Theiler (1927), Edm. Sergent (1929), J. Rodhain (1931), E. Roubaud (1933), A. W. Sellards (1935), G. Blanc (1937), Sir Léonard Rogers (1956), G. Girard (1959), N. H. Swellen-Grebel (1962), M. L. R. Montel (1964).

Votre vie, vos titres, vos travaux imposaient cette distinction.

Vous êtes né le 2 février 1888 à Gand où votre père enseignait la Chimie. Dès vos premières années d'école à l'Institut Saint-Boniface de Bruxelles vous avez montré ce goût très vif pour les Sciences de la nature qui ne vous a jamais quitté.

A 16 ans vous entrez à l'Université de Louvain. La Chimie, dont l'armature est par trop mathématique, sans être reléguée au second plan, le cède à la Zoologie, science vivante, que vous étudiez sous la conduite du Professeur Gilson. Vous entreprenez des recherches océanographiques en Mer du Nord. Une carrière universitaire, scientifique s'ouvre à vous, le Doctorat ès sciences est à l'horizon mais de douloureuses circonstances de famille vous orientent vers la Faculté de Médecine et, à 22 ans, vous êtes reçu Docteur en Médecine, Chirurgie et Accouchements. Votre amour de la Biologie, votre désir d'horizons nouveaux vous dirigent naturellement vers les cours préparatoires de Médecine Tropicale, préface nécessaire à ce Congo dont vous rêvez.

A Léopoldville et à Matadi, dans le laboratoire de Broden, vous

©Soc.pathol.
exo

étudiez la Maladie du Sommeil. De cette époque datent 5 notes importantes que vous avez publiées tantôt seul, tantôt en collaboration avec VAN DEN BRANDEN et MOUCHET. A cette Maladie du Sommeil vous consacrerez par la suite près de 50 communications ; mais si le Trypanosome est un but de passionnantes recherches, le sommeilleux est, lui, une réalité tangible et pitoyable et alors s'éveille votre vocation profonde de Clinicien. Après le laboratoire le lazaret, l'hôpital.

Une affectation dans le Bas-Uélé vous met au contact d'une autre maladie redoutable, l'Onchocercose. Vous en étudiez les nodules, les lésions cutanées, l'éléphantiasis. Et ce sont vos deux premières communications à notre Société en 1916 et en 1917.

Le Clinicien interne devient alors Chirurgien et de quelle Chirurgie, acrobatique et athlétique : opérations des lésions colossales de l'éléphantiasis scrotal, pièces opératoires de 10 à 15 kg. Vous en opérez 16 cas la première année sans mortalité, 55 cas la deuxième année dont 22 sous rachi-anesthésie et ceci se passait en 1917. Là vous déplorez un cas mortel.

Dans ces régions du Bas-Uélé vous allez rencontrer la Lèpre. Son étude vous passionnera toute votre vie. L'Organisme de lutte que vous vous efforcez de créer ne sera réalisé qu'en 1931. Plus de 50 publications de Clinique, d'Anatomo-Pathologie, de Biologie seront consacrées par vous à ce sujet. Des dizaines d'études sur d'autres bacilles acido-résistants que le bacille de Hansen verront le jour (bacille de Koch, bacille de Stephansky, bacille de Kédransky). Comment ne pas citer ici la remarquable plaquette, aide-mémoire de première valeur, sur la Lèpre et son traitement dont la vente permit l'érection du monument au Père DAMIEN.

A la Grande Guerre, vous regagnez votre pays par le Haut-Uélé et le Nil et en 1917 vous vous retrouvez sur l'Yser radiologue et chirurgien.

La guerre finie, vous êtes chargé d'un Service de Dermato-Syphiligraphie à l'Hôpital Militaire de Bruxelles.

De 1920 à 1922 c'est le retour au Congo à la Concession Minière de la Forminiaire Tshikapa. L'aspect social de la Médecine d'Outre-Mer vous préoccupe. Le Biologiste-Clinicien devient un Organisateur.

Un état de santé qu'une vie aussi active a quelque peu ébranlé ne vous permet plus la continuation permanente d'une carrière tropicale, mais vous resterez toute votre vie fidèle au Congo.

Dans la Métropole vous entrez à l'Institut de Bactériologie et vous serez chargé de l'enseignement des Missionnaires Étudiants de l'Université de Louvain.

Le 3 novembre 1928 vous serez Professeur à l'École de Médecine tropicale de l'État.

©Soc.pathol.
exo

Malgré vos occupations multiples, vos charges importantes, vous continuez vos travaux de Biologiste et de Pathologiste avec le Professeur BRUYNOGHE et ce seront plus de 20 études sur les Borrelias et le Sodoku.

En 1926 voyage au Black-Belt des États-Unis. Là vous rencontrez une population Noire plongée minoritaire dans une communauté Blanche en pleine ascension et je ne puis que répéter les réflexions que vous suggère cette rencontre : « faire de meilleurs Africains n'est qu'une chimère, en tout cas une civilisation temporaire. L'idéal c'est de faire un homme accédant aux formes de civilisation de la race Blanche ; un fait est certain : 10 millions de Noirs Africains sont devenus des Américains purement et simplement et vivent de la civilisation Blanche ».

Il est possible aujourd'hui après 40 ans de recul de ne pas souscrire intégralement à de telles conclusions, mais, ne faut-il point le faire à la légère et être soi-même aussi éclairé que vous l'êtes sur les problèmes sociaux Africains pour avancer une opinion sérieuse dans un domaine où les sentiments dominent trop souvent la raison ? Les faits expérimentaux vérifiés sont plus valables que les chimères démagogiques.

En 1931 vous êtes Membre Fondateur de la Croix-Rouge au Congo et vous créez en 1934 le laboratoire de Léprologie de Pawa.

Mais les circonstances commandent toujours dans la vie d'un Tropicaliste et vous le démontrez en étudiant l'Épidémie de Typhus Exanthématique qui ravageait alors le Rwanda-Urundi.

En 1938, voyage aux Indes où vous rencontrez les Léprologues Anglo-Indiens dans les grands Instituts de Médecine Tropicale de Calcutta, de Madras, de Bombay.

Dans la relation de cette Mission, le style, la clarté, la concision sont ceux des écrits que nous ont laissés les voyageurs éclairés « honnêtes hommes » du XVIIIe siècle. Tout est passé en revue, tout est l'objet de réflexions : géographie, faune, flore, agriculture, linguistique, religions.

La deuxième Grande Guerre Mondiale ne ralentira pas vos activités. Vos publications d'alors sont de grandes revues générales : Pian, Schistosomoses, Envenimations, Amibiase, Filarioses, Éléphantiasis, Trypanosomoses où, l'évocation méditée des souvenirs vécus, les recollections minutieuses réalisent les mises au point les plus remarquables et comme vous le dites dans l'introduction de votre monographie sur la chimiothérapie des Trypanosomoses : « ces pages ont été écrites pendant l'occupation Allemande et ce travail a eu le mérite de m'aider à supporter les tristesses et les malheurs de ces années ».

La Guerre finie vous retournez au Congo remettant en état

©Soc.pathol.
exo

l'Organisation anti-lépreuse (Léopoldville, Kizantu, Élizabethville).

En 1947 vous publiez avec Louis Van Den Bergh votre ouvrage : « Les maladies des pays chauds » et vous êtes nommé Directeur de l'Institut de Médecine Tropicale où vous succédez à feu le Professeur Rodhain. Cette haute fonction amènera avec elle de très nombreuses Missions, Administrateur de l'IRSAC, de l'INEAC, des Parcs Nationaux, Secrétaire du Comité de Préparation au Ve Congrès de Médecine Tropicale et Malaria d'Istambul, Congrès de la Lèpre à la Havane, voyage d'étude aux U. S. A. (1948), Président de la Section de Pathologie Tropicale au VIe Congrès de Médecine et Malaria de Lisbonne (1952), Congrès de la Lèpre de Madrid (1953), Congrès de la Lèpre de Léopoldville (1958).

J'ai probablement oublié quelques moments importants de votre existence professionnelle mais ils sont si nombreux que vous voudrez bien, Monsieur le Professeur, m'en excuser comme vous me pardonnerez d'avoir mis votre modestie à l'épreuve.

Mesdames, Messieurs, mes Chers Collègues,

La vie et l'œuvre du Professeur Dubois ont été fécondes et efficaces suivant des étapes au déroulement harmonieux.

Naturaliste de tendance, Biologiste de vocation, le Professeur Dubois a été nécessairement amené à étudier au laboratoire les maladies parasitaires des pays chauds où la plus remarquable d'entre elles, la Trypanosomose, est à la première place. Puis, au contact du malade, l'homme de laboratoire devient un Clinicien mais ne cessera pas d'être un Biologiste. Les deux Disciplines sans s'opposer jamais se complètent et, ainsi, par la voie de la Clinique et de la Biologie, tous les sujets de la Pathologie Africaine, parasitaire, microbienne, virale, seront l'objet d'études complètes et quand l'action à l'hôpital, sur le terrain ou au laboratoire devra se ralentir, le Professeur Dubois méditera son œuvre et fera la recollection de ses activités. C'est alors que la connaissance des maladies des pays chauds, que nous lui devons, sera précisée, synthétisée, clarifiée, présentée sous une forme didactique impeccable.

En achetant, en 1948, le *Traité de Médecine Tropicale* du Professeur Dubois, j'avais quelque scepticisme. Un ouvrage de plus sur des sujets tant débattus ! Très vite je me rendis compte que cet ouvrage était d'une facture particulière, objectif, précis, pratiquement impossible à résumer dans sa concision élégamment mathématique, que je ferais souvent appel à lui et qu'il ne représenterait pas, comme tant d'autres, une tombe de plus dans ce cimetière des bibliothèques où l'on apporte si rarement des fleurs.

Telle est l'œuvre Mesdames, Messieurs, mes Chers Collègues, du Professeur Dubois.

©Soc.pathol.
exo

Monsieur le Professeur et Très Honoré Maître,

Vous avez bien servi la Médecine Tropicale, votre Pays, l'Humanité.

La Société de Pathologie exotique vous décerne sa plus haute distinction : la Médaille d'or, frappée à l'effigie de son fondateur Alphonse Laveran, que j'ai l'honneur et le plaisir de vous remettre.

©Soc.pathol.
exo

SÉANCES DE TRAVAIL DES RÉUNIONS D'INFORMATION

SECTION I

ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉRALE DU PALUDISME

L'ÉPIDÉMIOLOGIE DU PALUDISME

Par L. J. BRUCE-CHWATT (*)

Les problèmes d'épidémiologie sont si intimement liés à toutes les activités concernant la lutte contre le paludisme ou son éradication qu'il est évidemment impossible d'en donner un aperçu complet.

Je me propose donc de choisir un sujet plus restreint, c'est-à-dire la description des nouvelles méthodes de l'évaluation quantitative du paludisme dans la collectivité humaine au cours des programmes d'éradication du paludisme ainsi que des recherches scientifiques liées à cette activité opérationnelle.

Il est convenu que le taux de morbidité paludéenne est rarement mesurable, même dans les pays développés. Le taux de mortalité due au paludisme est aussi difficile à déterminer que le taux de morbidité. Ces deux indices ne peuvent pas être employés dans les régions à forte endémicité où le diagnostic est difficile et les statistiques sanitaires déficientes même lorsqu'elles existent.

L'enquête paludologique traditionnelle a pour but de déterminer le degré de l'endémicité ou de l'épidémicité dans une collectivité ou sur un territoire donné. Le terme d'enquête paludométrique a pris récemment un sens plus précis car il désigne la mesure du paludisme par la détermination des indices spléniques et des indices plasmodiques dans les échantillons de la population.

L'indice splénique a été employé depuis plus de 100 ans pour mesurer le paludisme et en dresser la carte. Cet indice fournit une bonne mesure collective du degré d'endémicité du paludisme et est également utile dans des conditions épidémiques.

L'indice plasmodique donne une mesure de l'impaludation d'une collectivité ou d'un territoire. Les deux indices ont des avantages et

(*) Chef, Recherches et Informations Techniques, Division de l'Éradication du Paludisme, Organisation Mondiale de la Santé, Genève.

©Soc.pathol.
exo

des désavantages qui sont bien connus. Leur valeur dépend du choix de l'échantillon pris dans la collectivité quand celle-ci ne peut pas être examinée entièrement. Les difficultés techniques de ces deux méthodes sont dues au fait que la palpation de la rate n'est pas aussi facile qu'on se l'imagine. D'autre part un examen unique du sang ne permet pas de dépister toutes les infections à un moment donné.

Dans une étude paludométrique complète il faut déterminer non seulement l'indice splénique et l'indice plasmodique par groupe d'âge, mais aussi la densité parasitaire ainsi que la fréquence et la répartition des diverses espèces d'hématozoaires en cause.

Ceci est particulièrement important si l'on tient compte que les indices paludométriques s'appliquent aussi bien à l'*incidence* de la maladie qu'à sa *prévalence*. L'incidence désigne le nombre des nouveaux cas de maladie ou d'infection qui se sont produits dans une population au cours d'une période déterminée. On entend par prévalence le nombre total des cas de maladie ou d'infection existant dans la population à un moment donné. La distinction entre ces deux concepts est d'une importance considérable. En ce qui concerne les deux indices paludométriques on peut dire que l'indice splénique donne une meilleure idée de l'incidence de la maladie car il témoigne de la présence d'une infection depuis un certain temps tandis que l'indice parasitaire reflète l'idée de la prévalence car il indique l'existence de la parasitémie. Pour avoir une meilleure notion de l'incidence du paludisme par recours à l'indice parasitaire, des examens répétés de la population sont nécessaires.

Néanmoins l'emploi de l'enquête paludométrique ne donne, en général, qu'une mesure de la prévalence, sauf quand cette enquête est non seulement périodique et régulière mais quand elle couvre aussi une bonne partie de la population.

L'épidémiologie du paludisme en voie de disparition présente des caractères particuliers qui ont été mis en lumière depuis quelques années. Pour évaluer les résultats de campagnes parvenues aux stades avancés, c'est-à-dire à la deuxième moitié de la phase d'attaque et pendant toute la phase de consolidation il a été nécessaire de modifier les méthodes paludométriques classiques trop grossières et d'introduire de nouvelles techniques.

Les méthodes d'enquête paludométrique qui n'utilisent que les indices splénométriques et l'indice plasmodique ne donnent plus une image exacte de la situation à partir du moment où les effets de la phase d'attaque se font sentir. Il faut dès lors trouver des techniques plus fines et plus exactes pour rechercher les cas de paludisme parmi la population en effectuant des examens microscopiques du sang de toute personne présentant un accès fébrile.

©Soc.pathol.
exo

Ceci nous amène aux principes et méthodes de l'une des activités les plus importantes dans les programmes d'éradication du paludisme : la surveillance. Selon la terminologie officielle cette activité a pour but de dépister tous les cas de paludisme, de les traiter et guérir et d'en rechercher les causes afin d'éliminer avec certitude tous les foyers résiduels de transmission et tous les réservoirs du virus.

Le dépistage forme la partie princeps de l'opération de surveillance. Il diffère essentiellement de l'enquête paludométrique. Cette dernière obtient des données par sondage des populations ou de groupes entiers. Par contre le dépistage a pour but de trouver les individus et représente un triage basé sur les symptômes cliniques soit sur des indications épidémiologiques précises. Il exige qu'on étudie non pas un échantillon de la population mais la population tout entière (couverture totale). Le triage est basé sur une ou plusieurs méthodes (examen hématologique des cas fébriles) utilisées de façon continuelle.

Au point de vue opérationnel on peut distinguer deux formes de dépistage : actif et passif. Le dépistage actif est la recherche des cas de paludisme effectuée à domicile à intervalle régulier par le personnel spécialisé et mobile. Le dépistage passif est le repérage des cas de paludisme grâce à la notification par le personnel médical ou paramédical existant ou établi à cet effet.

Le dépistage actif des cas suppose en général des visites mensuelles de toutes les habitations par les agents de surveillance. Lorsqu'on craint une transmission élevée, on fait des visites tous les quinze jours ou même plus souvent. Cependant il est rare qu'on parvienne à réaliser pour tous les programmes la couverture totale qui serait nécessaire dans l'espace et dans le temps !

Le dépistage passif des cas complète le dépistage actif et en assure la continuité. Toutefois, son efficacité est limitée car au-delà d'une certaine distance d'un poste sanitaire les habitants ne s'y rendront pas. Dans quelques programmes on a pu accroître le nombre des postes de dépistage en faisant appel à des collaborateurs bénévoles. Dans d'autres programmes on a « activé » le dépistage passif en employant des agents de surveillance spécialement affectés aux hôpitaux et dispensaires. On insiste de plus en plus sur la responsabilité des services de santé généraux dans l'exécution d'un programme d'éradication du paludisme et sur leur développement, particulièrement aux stades avancés de l'éradication.

Le nombre et la répartition des lames de sang recueillies pendant les opérations de surveillance ont une grande importance pour l'évaluation épidémiologique des programmes d'éradication du paludisme. Dans un programme bien conduit, la proportion des lames

©Soc.pathol.
exo

de sang recueillies et examinées ne doit pas être inférieure à 1 0/0 du chiffre total de la population pour chaque mois de la période de transmission, ni inférieure à 10 0/0 par an. Lorsque la proportion des lames de sang examinées descend au-dessous de ce taux ou lorsque la façon dont elles sont recueillies est inégale et n'assure pas une couverture régulière de toute la zone impaludée, la qualité des opérations de surveillance ne peut pas être considérée comme satisfaisante.

L'intensité du paludisme dans une région s'exprime par le nombre de cas dépistés au cours d'une année parmi la population exposée à l'infection, ce qui représente la fréquence annuelle des nouveaux cas.

Il était nécessaire d'avoir des critères épidémiologiques quantitatifs pour déterminer le moment où les pulvérisations d'insecticides peuvent être interrompues. On a proposé de fixer à 0,5 0/00 le taux limite supérieur de la fréquence annuelle de nouveaux cas. L'expérience des dernières années a obligé l'O. M. S. à baisser le niveau à 0,1 0/00. Pour être valable ce critère doit être établi selon des règles bien définies. Tout d'abord le dépistage des cas doit couvrir toute la région considérée. Par ailleurs le nombre annuel minimum de lames prélevées et d'examens microscopiques effectué par le dépistage actif et passif doit atteindre au moins 10 0/0 du chiffre de la population.

L'évaluation des résultats de la phase d'attaque a comme but de mesurer la réduction de la transmission qui marque le pas vers son interruption, faute de quoi la réalisation de l'éradication n'est pas possible. Trois normes sont employées à cet effet : *a)* La décroissance des indices parasitaires successifs ; *b)* L'indice parasitaire des nourrissons et *c)* La proportion des infections intenses par rapport au total des infections.

L'application quantitative de ces trois normes est basée sur les principes suivants : *a)* Les indices parasitaires enregistrés successivement dans un groupe d'âge au-dessus de 3 ans doivent s'abaisser progressivement en un an à une valeur inférieure à 22 0/0 du chiffre initial, le niveau idéal étant de 16 0/0. *b)* L'indice parasitaire des nourrissons nés depuis le début du programme doit être nul, ou ne doit pas dépasser 10 0/0 de l'indice parasitaire général. *c)* La proportion des infections intenses (c'est-à-dire celles qui donnent une numération parasitaire supérieure à 1.000 hématozoaires par millimètre cube) ne doit pas dépasser 7 0/0.

Ces normes ne constituent qu'un guide provisoire mais il est souhaitable que leur emploi se généralise ne serait-ce que pour vérifier leur valeur ou les perfectionner.

Elles ne s'appliquent qu'aux opérations d'attaque dépourvues de

©Soc.pathol.
exo

traitement médicamenteux de masse, pour lesquelles d'autres normes sont en préparation.

L'emploi de normes entomologiques dans l'évaluation du progrès de l'éradication au stade avancé du programme est difficile. On est d'accord sur le fait que les méthodes entomologiques seules ne permettent pas d'apporter la preuve de l'interruption de la transmission du paludisme. Néanmoins ces méthodes permettent d'élaborer des probabilités et peuvent jouer un rôle considérable surtout dans les programmes où la chimiothérapie de masse réduit la validité des indices hématologiques. Une nouvelle technique entomologique d'évaluation de la capacité vectorielle vient d'être mise au point et pourra rendre des services sur le terrain. La capacité vectorielle est définie comme étant le nombre moyen de piqûres infectantes faites à l'homme à partir d'un autre cas de paludisme. Pour obtenir cet indice il faut connaître le taux d'agressivité du moustique envers l'homme, la fréquence avec laquelle l'espèce vectrice s'alimente sur l'homme et la durée probable de l'infectivité du vecteur pour l'espèce d'hématozoaire en question.

L'application des techniques entomologiques à l'évaluation épidémiologique se heurte à quelques difficultés d'ordre technique et statistique (méthodes de collection, échantillonnage) mais il n'y a pas de doute qu'elle mérite d'être essayée sur le terrain.

Une des caractéristiques des recherches stimulées, coordonnées et soutenues par l'O. M. S. dans le domaine du paludisme est leur souplesse et la rapidité de leur adaptation aux événements nouveaux souvent inattendus qui se produisent sur le terrain. Il est évident que les problèmes d'épidémiologie du paludisme ont suscité un intérêt croissant. Parmi les sujets d'épidémiologie auxquels l'Organisation a porté une attention particulière on peut citer les suivants.

La mise au point d'une méthode rapide et facile pour repérer les plasmodiums dans les frottis de sang est une des principales nécessités pratiques.

On a essayé de recourir à la coloration par fluorescence, mais sans obtenir de meilleurs résultats qu'avec les méthodes courantes de coloration et d'examen de gouttes épaisses. Certaines techniques d'enrichissement par centrifugation promettent d'améliorer les résultats de la technique courante et d'augmenter les chances de trouver les hématozoaires dans les cas où la parasitémie est très faible. Il est possible que le développement d'un instrument électronique capable de déceler la présence d'hématozoaires dans le frottis permettra de remplacer le microscopiste, ne serait-ce que pour faire le triage préliminaire des lames négatives.

Les recherches sur la parasitologie, l'immunologie et l'épidémiologie du paludisme ont pour objectif d'accroître la rapidité et la

©Soc.pathol.
exo

sûreté des techniques de détection des parasites du paludisme dans le sang et de mettre au point des méthodes d'examen sérologique pour dépister l'infection paludéenne, différencier les diverses espèces de parasites et obtenir confirmation de la guérison radicale. Bien qu'aucune solution définitive de ces problèmes ne soit encore en vue, la recherche a fait de grands progrès. Les tests aux anticorps fluorescents sont de plus en plus utilisés au laboratoire pour différencier certaines espèces de parasites et il est probable que l'on parviendra à accroître leur précision et à les simplifier de façon à les utiliser sur le terrain. Cette technique est maintenant employée avec profit dans le dépistage des éventuels porteurs d'infection parmi les donneurs de sang. Elle permettrait aussi d'identifier l'espèce de sporozoïtes responsable de l'infection des glandes salivaires chez le moustique. La culture *in vitro* des formes érythrocytaires de parasites du paludisme a acquis une certaine importance, car elle permet d'obtenir des quantités d'antigènes nécessaires aux études immunologiques.

On continue les recherches expérimentales visant à améliorer la technique de l'épreuve d'hémagglutination et des progrès sensibles ont été réalisés avec l'emploi du test de précipitation sur gel pour déterminer la composition des anticorps protecteurs.

L'identification des espèces d'hématozoaires et de leurs souches par la technique des anticorps fluorescents, la culture *in vitro* et les travaux sur le rôle des gamma-globulines dans le paludisme, ainsi que l'isolement d'une fraction de gamma-globuline dont l'activité plasmodicide a été reconnue, justifient l'espoir d'obtenir un jour un « vaccin antipaludique ».

La présence de porteurs asymptomatiques de parasites du paludisme revêt dans la pratique une importance considérable, surtout pendant les dernières phases des programmes d'éradication. Les méthodes immunologiques présentent des possibilités qui sont étudiées sur le terrain, mais les petits échantillons des enquêtes ne permettent pas encore de tirer des conclusions précises.

Dans les pays où le paludisme a été éradiqué et dans ceux où les programmes d'éradication ont atteint la phase de consolidation, les infections paludéennes sont fréquemment imputables à une précédente transfusion sanguine. L'étude de ces infections, généralement dues à *P. malariae*, et occasionnellement à *P. vivax* et *P. falciparum*, a permis de constater dans plusieurs pays que si cette forme de recrudescence n'est pas rare, les risques d'infection des moustiques à partir de cas de paludisme provoqué sont toutefois peu importants.

On sait depuis un certain temps que l'infection paludéenne chez les femmes africaines enceintes provoque souvent une infection

©Soc.pathol.
exo

intense du placenta. Bien que cela puisse paraître paradoxal, le paludisme congénital est extrêmement rare chez le nouveau-né africain, mais les travaux accomplis en Afrique ont confirmé que l'insuffisance du poids à la naissance et la mortalité périnatale élevée sont liées à l'infection du placenta par *P. falciparum*.

L'étude de la fréquence de certains facteurs génétiques et de ses rapports avec l'infection paludéenne revêt une importance accrue. Il est avéré, en effet, qu'il existe un lien entre la distribution des divers types d'hémoglobine dans les régions tropicales, d'une part, et, d'autre part, le nombre et la gravité des cas de paludisme. Il semble que la présence de l'hémoglobine S confère une certaine protection contre l'infection à *P. falciparum ;* mais on ne possède pas encore de preuve décisive sur l'effet protecteur d'autres anomalies de l'hémoglobine, bien qu'une étude intensive entreprise en Thaïlande et au Vietnam montre que le type HbE est surtout fréquent dans les zones impaludées et que cette hémoglobine semble avoir un effet protecteur sur les nourrissons. L'accord n'est pas général quant à la protection attribuée à la carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) et de nombreux travaux se poursuivent sur ce sujet. Tandis que les études faites précédemment en Afrique occidentale et orientale allaient dans le sens de cette hypothèse, les informations récentes en provenance d'Afrique occidentale ne la confirment pas. Du point de vue pratique, la carence en G-6-PD présente une certaine importance car les risques d'hémolyse sont plus grands chez les malades atteints de cette carence lorsqu'ils absorbent de la primaquine et d'autres amino-8-quinolines ainsi que des sulfones.

Des travaux considérables sur une dizaine de nouvelles espèces d'hématozoaires du paludisme simien ont été effectués au Brésil, à Ceylan, en Inde, en Malaisie et à Taïwan (Chine). A Ceylan et en Malaisie, plusieurs nouvelles espèces de parasites du paludisme ont été découvertes chez le singe, et, dans ce dernier pays, il semble que certaines espèces d'anophèles (par exemple le groupe *A. leucosphyrus*) soient à la fois des vecteurs des plasmodiums humains et des plasmodiums simiens. Bien que l'on ait récemment découvert un cas d'infection naturelle de l'homme à partir de *P. knowlesi* originaire de Malaisie, rien de prouve qu'il y ait là un obstacle à l'éradication du paludisme. Au Brésil on a trouvé dernièrement que *P. simium* peut être transmis à l'homme par *A. (kerteszia) cruzi*. La réalisation d'une transmission expérimentale de *P. berghei* et *P. chabaudi* par des anophèles vecteurs et l'étude des stades tissulaires primaires de ces parasites ouvrent de nouvelles et importantes possibilités à la chimiothérapie expérimentale.

Je serais heureux si ce résumé, bien incomplet, des travaux de l'O. M. S. donne une idée non seulement de l'importance de la tâche de

©Soc.pathol.
exo

notre Organisation mais aussi les difficultés qu'elle comporte. Pour assurer la réussite du programme mondial d'éradication du paludisme, il faut en premier lieu que les gouvernements aient la volonté de poursuivre les opérations d'éradication jusqu'au succès final et de maintenir la vigilance nécessaire pour empêcher que la maladie ne reprenne pied.

Les années à venir nous doteront peut-être d'armes nouvelles plus efficaces et utilisables là où les problèmes techniques et la situation économique contrecarrent la réalisation des programmes actuels. Mais pour achever notre tâche, il importe que les organismes internationaux et autres fournissent l'assistance technique et financière indispensable.

ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉRALE DU PALUDISME HUMAIN EN AFRIQUE OCCIDENTALE. RÉPARTITION ET FRÉQUENCE DES PARASITES ET DES VECTEURS ET OBSERVATIONS RÉCENTES SUR QUELQUES-UNS DES FACTEURS GOUVERNANT LA TRANSMISSION DE CETTE MALADIE

Par J. HAMON (*) et J. COZ (*)

I. — Introduction

Lors de la Première Conférence interafricaine du Paludisme, tenue à Kampala il y a une quinzaine d'années, les données disponibles sur le paludisme humain et ses vecteurs en Afrique occidentale étaient déjà relativement abondantes mais extrêmement éparses et hétérogènes, comme en témoignent éloquemment l'étude de Bruce-Chwatt (1951) sur le paludisme au Nigeria et celle d'Holstein (1951) sur l'épidémiologie de la maladie en Afrique occidentale francophone. En outre beaucoup de données n'avaient jamais été publiées et devaient être recherchées dans des rapports dactylographiés ou ronéotypés à diffusion très restreinte.

Les campagnes et projets pilotes de lutte antipaludique puis d'éradication du paludisme ont entraîné l'exécution systématique de nombreuses enquêtes sur cette maladie et ses vecteurs. Les difficultés rencontrées dans les projets d'éradication ont suscité, en divers points, l'organisation de recherches détaillées dont certaines continuent encore actuellement.

(*) Entomologiste médical de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer.

©Soc.pathol.
exo

L'analyse mathématique de l'épidémiologie du paludisme humain à *Plasmodium falciparum*, publiée par MACDONALD en 1957, et condensant de nombreuses études antérieures, a parfaitement mis en lumière l'importance relative des principaux facteurs gouvernant la transmission et notamment du taux de survie quotidien moyen des vecteurs, de la fréquence des repas pris sur l'homme, de la durée du cycle extrinsèque du parasite, etc. La diffusion hors d'U. R. S. S., au cours des années suivantes, des méthodes de détermination de l'âge physiologique des anophèles mises au point par les entomologistes médicales russes (DETINOVA, 1962) a permis de penser qu'il devenait aisé de mesurer l'intensité de la transmission, ou mieux des risques de transmission, avant et pendant le déroulement des campagnes de contrôle du vecteur et/ou du parasite.

Ces études ont stimulé l'exécution de nombreuses recherches visant à déterminer sur le terrain les paramètres entrant dans les équations de MACDONALD, tant en Afrique orientale (DETINOVA et GILLIES, 1964 ; GILLIES et WILKES, 1965) qu'en Afrique occidentale (CHOUMARA *et al.*, 1959). Ces recherches, ainsi que de très nombreuses autres études partielles que nous citons en bibliographie, ont permis de recueillir des informations abondantes ; elles ont aussi mis en évidence combien il était difficile de déterminer avec précision le taux de survie, les préférences alimentaires, et même la densité des vecteurs.

Pendant la même période l'on a prouvé que le nom d'un des principaux vecteurs africains, *Anopheles gambiae* Giles, recouvrait en fait un complexe d'espèces jumelles (DAVIDSON, 1964), c'est-à-dire morphologiquement identiques bien que génétiquement distinctes, avec toutes les difficultés que cela entraîne pour l'étude de la transmission (PATERSON, 1963). D'autres observations ont remis en cause, au moins en Afrique, les données couramment admises sur la longévité de *P. falciparum* dans l'organisme humain (VERDRAGER, 1964) et sur la fréquence des souches immunologiquement distinctes de ce parasite (BRAY *et al.*, 1962). La résistance des vecteurs aux insecticides et des parasites aux médicaments antipaludiques est enfin un sujet en évolution constante et d'une importance pratique considérable.

Nous allons passer ces différents points en revue en limitant notre exposé à des observations récentes faites en Afrique tropicale et, plus particulièrement, en Afrique occidentale.

2. — IDENTITÉ ET RÉPARTITION DES VECTEURS

Les recherches entreprises depuis quelques années sur l'âge physiologique moyen des anophèles ont confirmé qu'en Afrique occidentale, en dehors du complexe *A. gambiae*, les vecteurs majeurs du

©Soc.pathol.
exo

paludisme humain sont *A. funestus* Giles, *A. moucheti* Evans et *A. nili* Theobald (Hamon, 1963 ; Brady, 1963 ; Hamon *et al.*, 1962 et 1965 ; Coz *et al.*, 1966).

A. funestus joue un rôle important dans les savanes soudanaises et guinéennes (Choumara *et al.*, 1959 ; Hanney, 1960), dans certaines régions de mosaïque forêt-savane (Hamon *et al.*, 1962), ainsi que dans les régions sahéliennes les moins sèches (Bruce-Chwatt, 1954 ; Cavalie et Mouchet, 1961 ; Hamon *et al.*, 1965) ; dans toutes ces zones sa fréquence alterne souvent avec celle des membres du complexe *A. gambiae* et il joue un rôle majeur dans la transmission en fin de saison des pluies et en début de saison sèche (Holstein, 1951 ; Hamon *et al.*, 1956 ; Service, 1963). *A. funestus* est aussi parfois un vecteur important dans les zones montagneuses (Mouchet et Gariou, 1960). Le cycle de développement larvaire de cet anophèle est très long, ce qui explique que les populations d'*A. funestus* ne se reconstituent que très lentement lorsqu'elles ont été décimées (Smith, 1966).

A. moucheti est un vecteur important le long des grandes rivières et de certains cours d'eau secondaires, dans la forêt guinéenne inférieure ; *A. nili* a une répartition plus vaste (Hamon *et al.*, 1966) mais ne joue apparemment un rôle vecteur important que dans des zones localisées, à proximité des grands cours d'eau, lorsque sa densité est élevée (Hamon et Mouchet, 1961). Il semble d'ailleurs probable que le nom d'*A. nili* couvre plusieurs espèces distinctes (Gillies, 1965, comm. pers.) mais l'étude écologique et biologique de ce complexe reste à faire.

A. pharoensis Theobald a déjà été trouvé infecté en Afrique tropicale et a été soupçonné à plusieurs reprises d'être un vecteur appréciable dans les régions subdésertiques ainsi que dans certaines zones littorales à eaux saumâtres. Toutefois *A. pharoensis* est largement zoophile, sa longévité semble toujours très réduite et la preuve de son importance épidémiologique reste à faire (Farid, 1963 ; Gillies, 1964 ; Hamon *et al.*, 1964 *a*, 1964 *b* et 1965).

Le complexe *A. gambiae* occupe presque toutes les zones écologiques d'Afrique tropicale, de la mangrove littorale aux régions subdésertiques (Holstein, 1952). Sur les cinq espèces connues de ce complexe trois sont présentes en Afrique occidentale : *A. melas* Theobald dans les zones de mangrove, *A. gambiae* « *A* » et *A. gambiae* « *B* » dans les zones à eaux douces ou légèrement saumâtres. Ces trois espèces sont génétiquement distinctes bien qu'elles soient presque identiques morphologiquement ; les hybrides naturels, quoique présents (Marchal, 1959 ; Coz et Hamon, 1964), semblent très rares. L'identification des formes d'eau douce n'est possible que par croisement avec des souches de référence, les critères morpho-

©Soc.pathol.
exo

logiques proposés (Coluzzi, 1964) s'étant avérés inutilisables en Afrique occidentale ; l'identification spécifique devient ainsi une opération délicate et très lente mais probablement aussi très importante. On sait en effet qu'en Afrique orientale les différentes espèces d'eau douce appartenant au complexe *A. gambiae* n'ont pas la même biologie (Paterson, 1963 et 1964) et une situation identique existe peut-être en Afrique occidentale bien que cela n'ait pas encore pu être prouvé (Hamon *et al.*, 1964 *b* et 1964 *c*). On a déjà constaté que les préférences écologiques des espèces « *A* » et « *B* » sont différentes, l'espèce « *A* » occupant les régions forestières, les savanes guinéennes et soudanaises et au moins certaines zones sahéliennes, tandis que l'espèce « *B* » est confinée aux régions sahéliennes, aux savanes soudanaises et probablement à la bordure nord des savanes guinéennes (Hamon *et al.*, 1966). Là où deux espèces du complexe coexistent l'étude épidémiologique du paludisme humain devient très difficile, chaque espèce ayant probablement ses caractéristiques propres en matière de longévité, préférences trophiques, pouvoir vecteur intrinsèque, etc. (Burgess, 1960 ; Coz *et al.*, 1966 ; Pringle, 1962).

3. — La détermination des paramètres de Macdonald liés aux vecteurs

La détermination des paramètres de Macdonald liés aux vecteurs pose à la fois des problèmes de méthode et des problèmes d'échantillonnage. Enfin certains facteurs semblent avoir été négligés dans l'élaboration des formules mathématiques de Macdonald.

3.1. — *Méthodologie.*

Les problèmes de méthodes sont généralement au point. Seule la détermination de l'âge physiologique exact des vecteurs soulève encore de grosses difficultés. La méthode la plus précise, découverte par Polovodova (*in* Detinova, 1962), semble applicable aux principaux anophèles africains (Detinova et Gillies, 1964) mais exige une dextérité manuelle et visuelle rarement rencontrée (Brady, 1963 ; Hamon, 1963 ; Gillies et Wilkes, 1965). Giglioli (1965 *b*) estime d'ailleurs que la structure des ovaires de certaines espèces, comme *A. melas*, ne permet pas l'emploi de la méthode de Polovodova.

La comparaison des indices oocystiques et sporozoïtiques, ou celle des indices sporozoïtiques immédiats et retardés, permettent d'estimer la longévité d'une espèce de façon fort précise, sous réserve que les indices puissent être mesurés avec précision. Ce n'est prati-

©Soc. pathol. exo

quement jamais le cas dans les zones soumises à des traitements insecticides ainsi que dans les régions où les indices sporozoïtiques sont normalement très faibles.

La seule détermination des femelles pares, qui reste toujours possible, permet aussi de calculer la longévité de l'espèce étudiée sous réserve de connaître la durée des cycles gonotrophiques successifs (Coz *et al.*, 1961) et dans la mesure où le taux de mortalité quotidien moyen est indépendant de l'âge des individus. Or Gillies et Wilkes (1965) ont récemment montré, en Tanzania, que le taux de survie quotidien, chez *A. gambiae* et *A. funestus*, varie avec l'âge des femelles, contrairement aux hypothèses de Macdonald ; les écarts entre les fréquences observées et escomptées de chaque groupe d'âge sont cependant réduits et n'affectent probablement pas de façon sensible le calcul du taux de survie quotidien moyen. C'est d'ailleurs la conclusion à laquelle est parvenu Vincke (1965) lors de son étude sur *A. gambiae* au Kivu (Congo-Kinshasa).

3.2. — *Échantillonnage.*

Les problèmes d'échantillonnage sont très importants, chaque méthode de capture influençant les résultats en ne fournissant qu'une fraction sélectionnée de la population à étudier.

La densité anophélienne varie de façon importante selon que l'on capture les anophèles sur appâts ou dans leurs lieux de repos (Choumara *et al.*, 1959). Elle varie encore selon le type de capture sur appât (Service, 1963 ; Service et Boorman, 1965) et selon l'emplacement des lieux de repos dans un même village (Service, 1964 *c*). L'évaluation d'une densité anophélienne n'est donc pas une opération simple comme beaucoup l'imaginent.

La fréquence des femelles pares varie légèrement selon les méthodes de capture chez *A. gambiae* et de façon beaucoup plus importante chez *A. funestus*. On observe notamment toujours un déficit de femelles nullipares chez les femelles prises au repos le jour dans les habitations (Gillies et Wilkes, 1965) et, au moins chez *A. funestus*, un excédent très marqué de femelles nullipares dans les lieux de repos extérieurs (Escudie *et al.*, 1962). Lors des captures de nuit sur appât humain la fréquence des femelles pares d'*A. funestus* varie également en fonction de l'heure de capture (Hamon, 1963 ; Hamon *et al.*, 1964 *b*), ce qui impose de travailler par nuits entières pour obtenir un échantillonnage satisfaisant.

Il apparaît encore plus difficile de déterminer les préférences alimentaires exactes des anophèles vecteurs. La nature du sang ingéré par les femelles varie dans une certaine mesure en fonction des

©Soc.pathol.
exo

hôtes présents, en dépit du déterminisme génétique des préférences trophiques (GILLIES, 1964 *a*). C'est ainsi que les femelles capturées dans les maisons contiennent généralement du sang humain, tandis que celles capturées au repos dans les abris extérieurs ou dans les étables contiennent fréquemment du sang d'animaux (BRUCE-CHWATT, 1954, 1955, 1956 et 1957 ; BRUCE-CHWATT *et al.*, 1960 ; CHOUMARA *et al.*, 1959). L'attraction comparée par différents appâts humains et animaux n'indique par ailleurs que les tendances générales d'une espèce car il est impossible de reproduire la variété des choix possibles dans les conditions naturelles (SERVICE, 1964 *b* ; HAMON *et al.*, 1964 *c*).

Devant les difficultés rencontrées pour mesurer indirectement la transmission il paraît plus simple d'estimer directement le nombre moyen mensuel et annuel de piqûres infectantes par habitant ou l'indice mensuel de contamination nouvelle des nourrissons (CHOUMARA *et al.*, 1959). Malheureusement la première de ces possibilités nécessite de gros moyens tant en matériel qu'en personnel, tandis que la seconde présente aussi quelques désavantages (PRINGLE *et al.*, 1960).

3.3. — *Autres facteurs.*

L'étude mathématique de l'épidémiologie du paludisme entreprise par MACDONALD laisse d'assez nombreux phénomènes inexpliqués soulignant ainsi la nécessité d'entreprendre des recherches complémentaires. Nous ne rappellerons ici que quelques phénomènes récemment observés en Afrique tropicale.

Le taux observé de contamination nouvelle des nourrissons, dans les régions holoendémiques, est considérablement inférieur à celui calculé à partir des densités anophéliennes et des indices sporozoïtiques des vecteurs (BRUCE-CHWATT, 1958 ; CHOUMARA *et al.*, 1959). Ce phénomène est fonction de l'immunité transmise de la mère au nouveau-né, mais on comprend mal pourquoi elle protège mieux certains enfants que d'autres.

Le taux d'infection des anophèles est souvent supérieur à celui escompté d'après la fréquence des porteurs de gamétocytes dans la population (GILLIES et WILKES, 1965). En outre malgré des taux de survie presque identiques et des préférences trophiques peu différentes *A. gambiae* et *A. funestus* ont des indices sporozoïtiques différents, la seconde espèce étant toujours moins infectée que la première (BRADY, 1963 ; HAMON, 1963 ; HAMON *et al.*, 1962 ; SERVICE, 1965) et ses infections étant moins intenses (SHUTE *et al.*, 1965). Ce dernier phénomène est probablement dû au fait qu'*A. gambiae* ingère plus de sang, et donc plus de gamétocytes, qu'*A. funestus*,

©Soc.pathol.
exo

lors de son repas, mais il serait opportun de vérifier cette hypothèse.

Enfin *A. melas*, quoique meilleur vecteur naturel et expérimental de filariose de Bancroft qu'*A. gambiae* « *A* », est un moins bon vecteur du paludisme humain, ce qui montre la nécessité de s'intéresser à la sensibilité intrinsèque des vecteurs aux parasites transmis, domaine qui reste encore fort peu étudié.

4. — Les hématozoaires présents

Plasmodium falciparum est de loin l'espèce dominante en Afrique occidentale, représentant couramment plus de 80 0/0 des lames de sang positives. *Plasmodium malariae* vient second ; il est généralement présent, seul ou en association, dans moins de 20 0/0 des lames positives mais dans des zones limitées peut-être plus fréquent que *P. falciparum*, au moins de façon temporaire (Bruce-Chwatt, 1951 ; Escudie et Hamon, 1961 ; Languillon, 1957 ; Larivière *et al.*, 1961 ; Anonyme, 1963 *a*, *b*, *c*, *d* et *e* ; Grebaut *et al.*, 1964).

P. vivax semble extrêmement rare, même le long de la bordure sud du Sahara (Barbie et Rouamba, 1964) ; les habitants du littoral de l'Afrique occidentale semblent par ailleurs peu réceptifs à ce parasite. *P. ovale* a été observé dans presque tous les états de l'Afrique de l'Ouest, avec une répartition par taches ; il est généralement peu abondant (Lacan, 1963 ; Hocquet *et al.*, 1964 ; Lacan, 1965 ; Nemirovskaja *et al.*, 1965).

Au point de vue épidémiologique nous devons souligner que Macdonald a estimé que la durée de la parasitémie à *P. falciparum* chez des sujets non immuns était de 200 jours en moyenne, tandis que les gamétocytes n'étaient guère présents que pendant 80 jours. C'est à partir de ces valeurs qu'il a établi sa formule du taux de reproduction du paludisme à *P. falciparum*. En fait en Afrique tropicale la majorité des habitants sont au moins semi-immuns et les observations publiées par Verdrager (1964) ainsi que celles faites en Afrique du Sud sur les travailleurs des mines d'or provenant de régions impaludées laissent supposer que la durée moyenne d'une parasitémie à *P. falciparum* est beaucoup plus longue que 200 jours. Cela augmente d'autant le taux de reproduction de la maladie. Il avait aussi été admis que l'immunité acquise vis-à-vis de *P. falciparum* était de type local ou régional, du fait de l'existence de nombreuses souches immunologiquement distinctes de ce parasite ; tout individu voyageant loin de son domicile pouvait alors être considéré comme localement non immun ; les observations et expérimentations récentes de McGregor (1964) et de Bray *et al.* (1962) montrent qu'il n'en est rien en Afrique. Les travaux de Bruce-

©Soc.pathol.
exo

Chwatt (1962 et 1965) ont par ailleurs montré qu'en Afrique occidentale la majorité des adultes semi-immuns sont en fait des porteurs asymptomatiques de *P. falciparum*. L'ensemble de ces observations remet en cause les bases mêmes des méthodes de détection des individus parasités prévues par l'O. M. S. dans les dernières phases des campagnes d'éradication du paludisme.

Nous devons souligner également qu'en Afrique de l'ouest *P. malariae* est un parasite relativement abondant. Or cet hématozoaire est connu pour sa très grande longévité dans l'organisme humain, les individus parasités étant généralement asymptomatiques. Il est peu probable que les campagnes d'éradication, telles qu'elles sont prévues par l'O. M. S., puissent l'éliminer à court terme (Gramiccia, comm. pers., 1963). Il conviendrait donc de préciser qu'en Afrique occidentale les campagnes d'éradication du paludisme, dans un premier temps, ne viseront que *P. falciparum*.

5. — Les niveaux d'endémicité

Les niveaux d'endémicité ne sont pas toujours faciles à évaluer. La classification de Kampala, basée sur les indices spléniques, donne généralement satisfaction ; toutefois l'évaluation des indices spléniques est affectée d'un coefficient personnel difficile à éliminer totalement et le paludisme n'est pas la seule maladie causant des splénomégalies. La classification de Metselaar et Van Thiel (1959) est basée sur les indices parasitaires et paraît très séduisante ; cependant les parasites sont plus fugaces que les splénomégalies et les indices parasitaires basés sur une seule enquête risquent d'être très inférieurs aux taux d'infection réels (Choumara *et al.*, 1959 ; Escudie *et al.*, 1961 ; Bruce-Chwatt, 1962 ; Dowling et Shute, 1965 *a* et *b*).

L'endémicité du paludisme, telle qu'elle apparaît à travers les enquêtes publiées les plus récentes (Anonyme, 1963 *a*, *b*, *c*, *d* et *e* ; Barbie et Rouamba, 1964 ; Bruce-Chwatt, 1951 et 1954 ; Cavalie et Mouchet, 1961 ; Escudie et Hamon, 1961 ; Escudie *et al.*, 1962 ; Foll et Pant, 1965 ; Grebaut *et al.*, 1964 ; Harris, 1961 ; Languillon, 1957 ; Languillon *et al.*, 1956 ; Larivière *et al.*, 1961 ; Mouchet et Gariou, 1960), semble atteindre son maximum dans les régions de savanes guinéennes et de savanes soudanaises humides, correspondant à la coexistence d'au moins deux, sinon trois ou quatre, vecteurs majeurs : *A. gambiae* « *A* », *A. gambiae* « *B* », *A. funestus* et *A. nili*. C'est d'ailleurs dans ces régions que les projets pilotes d'éradication du paludisme en zone rurale ont donné les moins bons résultats. Le paludisme est ainsi holo- ou hyperendémique

©Soc.pathol.
exo

dans les régions de savanes humides et son incidence diminue dans les savanes soudanaises sèches et dans les zones sahéliennes, ainsi que dans les régions forestières et littorales. C'est à la fois dû à une diminution du nombre d'espèces vectrices et de leur fréquence et, dans les zones sèches, à la présence d'hôtes alternatifs possibles autres que l'homme.

6. — Fréquence et intensité de la transmission

Dans la majeure partie de l'Afrique occidentale la transmission du paludisme est pérenne, mais avec des variations saisonnières très marquées ; la transmission maximum est généralement enregistrée pendant la saison des pluies, ou immédiatement après.

Même dans les régions soudanaises et sahéliennes, pourtant très homogènes d'aspect, les variations saisonnières de transmission et la fréquence relative des vecteurs ne sont pas uniformes dans tous les villages (Choumara *et al.*, 1959 ; Hamon *et al.*, 1965). Les écarts par rapport à la moyenne sont encore plus considérables dans les régions de forêt, notamment en fonction de la proximité des grandes rivières et de la nature de leur lit ; là où le lit est rocheux, ou lorsque des bancs de sable émergent, les basses eaux créent souvent de très nombreux gîtes à *A. gambiae* et correspondent au pic annuel de transmission (Mouchet, 1962 ; Coz *et al.*, 1966). Les généralisations doivent donc être faites avec la plus grande prudence.

L'évaluation du nombre de piqûres infectantes reçues en moyenne par habitant et par an a été faite dans plusieurs régions d'Afrique occidentale (Bruce-Chwatt, 1954 ; Choumara *et al.*, 1959 ; Escudie *et al.*, 1962 ; Service, 1963 ; Hamon *et al.*, 1965 ; Coz *et al.*, 1966). Il semble n'exister qu'une relation extrêmement discrète entre l'intensité réelle de la transmission et les niveaux d'endémicité, des indices spléniques et parasitaires très voisins correspondant en un point à quelques piqûres infectantes par habitant et par an et en un autre point ou région à quelques centaines. C'est là un phénomène très important car les difficultés que rencontreront les campagnes d'éradication seront, dans une certaine mesure, plus liées à l'intensité réelle de la transmission qu'au niveau apparent d'endémicité.

7. — Le contrôle de la transmission

Les possibilités de contrôle de la transmission dépendront non seulement de l'intensité de cette dernière, mais aussi du comportement des vecteurs et des habitants, du type d'habitation, du climat,

©Soc.pathol.
exo

des coutumes agricoles, de la fréquence de la grande faune domestique et sauvage, etc. Il ne nous est pas possible de discuter ici de l'influence de ces différents facteurs mais nous souhaitons souligner leur importance par un exemple. L'exophagie des vecteurs, considérée par certains comme la cause majeure d'échec des campagnes antipaludiques basées sur les traitements insecticides, a été observée aussi bien en forêt (Mouchet et Gariou, 1957) qu'en savane (Choumara *et al.*, 1959 ; Dodge, 1965) ; en forêt elle a peu d'importance car les habitants sont pratiquement toujours dans leurs habitations aux heures d'activité des vecteurs, tandis que la grande faune est très rare ; en savane au contraire elle peut jouer un rôle important car les habitants dorment souvent une partie de la nuit à l'extérieur durant les périodes chaudes de l'année tandis qu'une grande faune abondante fournit des hôtes autres que l'homme facilitant la survie des vecteurs jusqu'à un âge épidémiologiquement dangereux en dépit des traitements insecticides.

Avant de terminer nous devons rappeler que la sélection de populations d'*A. gambiae* et d'*A. funestus* résistantes à la dieldrine (Coz et Hamon, 1963 ; Service, 1964 *a*) ainsi que de *P. falciparum* résistantes à la pyriméthamine (Bruce-Chwatt, 1965) et, peut-être, à la chloroquine (Lasch et N'Guyen, 1965) n'interfère pas avec l'épidémiologie du paludisme en équilibre naturel. Elle acquiert cependant une grande importance lorsque l'on tente d'interrompre la transmission de façon durable.

8. — Conclusions

Les recherches entreprises depuis une quinzaine d'années en Afrique occidentale ont fait considérablement progresser nos connaissances sur l'épidémiologie du paludisme humain à *Plasmodium falciparum*. Ces progrès ont cependant mis en lumière des lacunes dans nos connaissances et notre méthodologie que nous ne soupçonnions pas auparavant. Certaines de ces lacunes devront absolument être comblées avant que l'on puisse entreprendre à nouveau des campagnes d'éradication du paludisme dans cette partie du monde avec des chances raisonnables de succès.

9. — Remerciements

Nous tenons à remercier tout particulièrement M. le Médecin Général Inspecteur P. Richet, Secrétaire général permanent de l'O. C. C. G. E., qui nous a suggéré de présenter cette note aux

©Soc.pathol.
exo

Réunions d'Informations sur le Paludisme de la Société de Pathologie exotique.

Nos remerciements vont également à M. L. J. Bruce-Chwatt, Chef de la Section des Recherches de la Division de l'Éradication du Paludisme de l'O. M. S., pour toute l'aide qu'il nous a apportée depuis que nous travaillons en Afrique occidentale.

Nous ne saurions enfin oublier M. P. Grenier, du Laboratoire d'Entomologie médicale de l'Institut Pasteur de Paris, qui nous a aidé de ses conseils lors de la rédaction de cette note, ni nos collègues médecins et entomologistes médicaux de l'O. C. C. G. E. et de l'O. R. S. T. O. M. sans les recherches et prospections desquels nous n'aurions pu rédiger ce travail.

10. — Summary

Human malaria incidence and vectors were very poorly known in West Africa fifteen years ago. Almost no data were available from the hinterland. The organisation of various types of malaria control or eradication projects, generally W. H. O. sponsored, has widely increased our knowledge on malaria epidemiology. Several research programmes were undertaken, either to cover non-surveyed areas, or to discover the origins of failures encountered in malaria control activities, and some of them are always continuing.

In all biogeographic zones, except the Lower Guinean forest where *A. moucheti* also is a malaria vector, human malaria transmission depends mainly, if not only, on the presence and frequency of *A. funestus* and of three sibling species belonging to the *A. gambiae* complex. *A. nili* is of a more restricted importance. By far the most common plasmodium is *P. falciparum*, immediately followed by *P. malariae*. The highest malaria endemicity levels, corresponding to holo- or hyperendemicity, are encountered in humid savannah areas, where *A. funestus*, *A. gambiae* « *A* », and often also *A. gambiae* « *B* » and *A. nili* coexist. Sahelian and dry sudanese areas, as well as high forest and coastal zones correspond generally to lower endemicities, reaching hypoendemicity on the southern fringe of the Sahara desert.

The mathematical analysis of malaria epidemiology can be very useful for assessing the malaria transmission potentialities during the consecutive phases of an eradication programme. But this involves a thorough knowledge of the main factors ruling the malaria transmission, such as daily survival rate, trophic preferences, length of the gonotrophic cycle of the vector — length of the extrinsic cycle of the plasmodium — natural recovery rate of infected humans

©Soc.pathol.
exo

and so on... Accurate measurement of theses parameters is not easy, and our mosquito population sampling methods as well as our sibling species identifications within the *A. gambiae* complex should be improved.

Results of the preliminary investigation in this field, carried out in several african countries, show furthermore that we have underestimated in the past some factors such as the size of the blood-meal, the intrinsic susceptibility of each vector species to the parasite, and so on. Moreover there is a lack of correlation between the observed and computed contamination rate in babies, as well as between the total annual computed contamination rate and the endemicity indices, parasite rates and splenic rates.

During the planning and development of malaria control, or eradication, activities it would be worthwhile to take into account not only the endemicity indices, but also the total contamination rate, which is the most accurate measure for the transmission intensity. Moreover it must not be forgotten that many other factors are to be taken into account, such as inhabitant and vector behaviour, cattle and big game prevalence, type of housing, farming traditions, and so on... The situation, in West Africa, is further complicated by the wide occurence of dieldrin-resistant vector populations, and of pyrimethamine-resistant parasites.

Mission Entomologique de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer auprès de l'Organisation de Coopération et de Coordination pour la lutte contre les Grandes Endémies, Bobo-Dioulasso, Haute-Volta.

Bibliographie

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.

Anonyme. — Rapport sur les sondages paludométriques effectués dans la région de Natitingou, en Atakora, République du Dahomey, du 5 au 25 mars 1963. Document ronéotypé, O. C. C. G. E., Bobo-Dioulasso, 1963 *a*, 18 p.

Anonyme. — Rapport sur les sondages paludométriques effectués dans les régions de Pita, Labé, Dalaba, République de Guinée, du 9 avril au 3 mai 1963. Document ronéotypé, O. C. C. G. E., Bobo-Dioulasso, 1963 *b*, 18 p.

Anonyme. — Rapport sur les sondages paludométriques effectués dans le massif de l'Atakora, région de Natitingou, République du Dahomey, du 29 août au 22 septembre 1963. Document ronéotypé, O. C. C. G. E., Bobo-Dioulasso, 1963 *c*, 18 p.

©Soc.pathol.
exo

ANONYME. — Rapport sur les prospections paludométriques effectuées dans la région de Soubré-Sassandra, République de Côte-d'Ivoire. Document ronéotypé, O. C. C. G. E., Bobo-Dioulasso, 1963 *d*, 35 p.

ANONYME. — Rapport sur les enquêtes effectuées dans la région de Dori, République de Haute-Volta, en 1961-1962. Document ronéotypé, O. C. C. G. E., Bobo-Dioulasso, 1963 *e*, 37 p.

ANONYME. — Comité O. M. S. d'experts du paludisme. Onzième rapport. *Org. mond. Santé, Sér. rapp. techn.*, 1964, **291**, 50 p.

ANONYME. — L'éradication du paludisme en 1964. *Chronique OMS*, 1965, **19**, 373-389.

BARBIE (Y.) et ROUAMBA (T.). — Notes sur le paludisme en République Islamique de Mauritanie. *Méd. trop.* (Marseille), 1964, **24**, 427-436.

BRADY (J.). — Results of age-grouping dissections on four species of *Anopheles* from Southern Ghana. *Bull. Org. mond. Santé*, 1963, **29**, 147-153.

BRAY (R. S.). — The susceptibility of Liberians to the Madagascar strain of *Plasmodium vivax*. *J. Parasitology*, 1958, **44**, 371-373.

BRAY (R. S.), GUNDERS (A. E.), BURGESS (R. W.), FREEMAN (J. B.), ETZEL (E.), GUTTUSO (C.) et COLUSSA (B.). — The inoculation of semi-immune africans with sporozoïtes of *Laverania falcipara (Plasmodium falciparum)* in Liberia. *Riv. Malariol.*, 1962, **41**, 3-14.

BRENGUES (J.) et EYRAUD (M.). — Rapport sur la mission effectuée dans le massif de l'Atakora, région de Natitingou, Nord-Dahomey, du 29 août au 22 septembre 1963. Document ronéotypé, O. C. C. G. E., Bobo-Dioulasso, 1963, 33 p.

BRUCE-CHWATT (L. J.). — Malaria in Nigeria. *Bull. Org. mond. Santé*, 1951, **4**, 301-327.

BRUCE-CHWATT (L. J.). — Report on pre-control malaria surveys on the Western Sokoto area in 1953. Document ronéotypé, Malaria Service, Yaba-Lagos, 1954, 27 p.

BRUCE-CHWATT (L. J.). — Malaria control pilot project in Western Sokoto, Northern Nigeria. First Annual Report 1954-1955. Document ronéotypé, Malaria Service, Yaba-Lagos, 1955, 81 p.

BRUCE-CHWATT (L. J.). — Malaria control pilot project in Western Sokoto, Northern Nigeria. Second Annual Report 1955-1956. Document ronéotypé, Malaria Service, Yaba-Lagos, 1956, 48 p.

BRUCE-CHWATT (L. J.). — Malaria control pilot project in Western Sokoto, Northern Nigeria. Third Annual Report 1956-1957. Document ronéotypé, Malaria Service, Yaba-Lagos, 1957, 55 p.

BRUCE-CHWATT (L. J.). — A longitudinal survey of natural malaria infection in a group of West African adults. *WHO/Mal/369*, Genève, 1962, 81 p.

BRUCE-CHWATT (L. J.). — Malaria research for malaria eradication. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1965, **59**, 105-144.

BRUCE-CHWATT (L. J.), GOCKEL (C. W.) et WEITZ (B.). — A study of blood-feeding patterns of *Anopheles* mosquitos through precipitin tests. *Bull. Org. mond. Santé*, 1960, **22**, 685-720.

BURGESS (R. W.). — Comparative susceptibility of *Anopheles gambiae* Giles and *Anopheles melas* Theo. to infection by *Plasmodium falciparum* in Liberia, West Africa. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 1960, **9**, 652-655.

©Soc.pathol.
exo

CAVALIE (P.) et MOUCHET (J.). — Les campagnes expérimentales d'éradication du paludisme dans le Nord de la République du Cameroun. Les vecteurs et l'épidémiologie du paludisme dans le Nord-Cameroun. *Méd. trop.* (Marseille), 1961, **21**, 847-870.

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 ORSTOM*, Paris, 1959, **1**, 17-123.

COLUZZI (M.). — Morphological divergences in the *Anopheles gambiae* complex. *Riv. Malariol.*, 1964, **43**, 197-232.

COZ (J.), GRUCHET (H.), CHAUVET (G.) et COZ (M.). — Estimation du taux de survie chez les anophèles. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, 1353-1358.

COZ (J.) et HAMON (J.). — Importance pratique de la résistance aux insecticides en Afrique au Sud du Sahara pour l'éradication du paludisme dans ce continent. *Cahiers ORSTOM, Sér. Ent. méd.*, Paris, 1963, **1**, 27-37.

COZ (J.) et HAMON (J.). — Le complexe *Anopheles gambiae* en Afrique occidentale. *Riv. Malariol.*, 1964, **43**, 233-244.

COZ (J.), HAMON (J.), SALES (S.), EYRAUD (M.), BRENGUES (J.) et SUBRA (R.). — Études entomologiques sur la transmission du paludisme humain dans une zone de forêt humide dense, la région de Sassandra, République de Côte-d'Ivoire. *Cahiers ORSTOM, Sér. Ent. méd.*, Paris, 1966, **7**, 13-42.

DAVIDSON (G.). — The five mating types in the *Anopheles gambiae* complex. *Riv. Malariol.*, 1964, **43**, 167-183.

DETINOVA (T. S.). — Age-grouping methods in Diptera of medical importance with special reference to some vectors of malaria. *Monogr. Ser. World Hlth. Org.*, 1962, **47**, 216 p.

DETINOVA (T. S.) et GILLIES (M. T.). — Observations on the determination of the age composition and epidemiological importance of populations of *Anopheles gambiae* Giles and *Anopheles funestus* Giles in Tanganyika. *Bull. Org. mond. Santé*, 1964, **30**, 23-28.

DODGE (J. S.). — Outdoor malaria transmission in a DDT-sprayed area of Western Sokoto, Northern Nigeria. *WHO/Mal/520.65*, Genève, 1965, 13 p.

DOWLING (M. A. C.) et SHUTE (G. T.). — The value of routine thick film examination in the diagnostic of scanty parasitaemias in the adult, semi-immune African. *WHO/Mal/485.65*, Genève, 1965 *a*, 11 p.

DOWLING (M. A. C.) et SHUTE (G. T.). — Thick and thin blood films : a comparative study. *WHO/Mal/513.65*, Genève, 1965 *b*, 37 p.

ESCUDIE (A.) et HAMON (J.). — Le paludisme en Afrique occidentale d'expression française. *Méd. trop.* (Marseille), 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, **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.* (Marseille), 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

©Soc.pathol.
exo

région de Bobo-Dioulasso. *Méd. trop.* (Marseille), 1962, **22**, 269-288.

Eyraud (M.), Diallo (B.) et Ouedraogo (V. K.). — Prospections entomologiques faites dans les régions de Labé, Pita, Dalaba, en République de Guinée, octobre-novembre 1963. Document ronéotypé, O. C. C. G. E., Bobo-Dioulasso, 1964, 18 p.

Eyraud (M.), Diallo (B.), Ouedraogo (V. K.) et Badji (B.). — Rapport sur la mission effectuée dans les régions de Pita, Labé, Dalaba, République de Guinée, du 9 au 28 avril 1963. Document ronéotypé, O. C. C. G. E., Bobo-Dioulasso, 1963, 20 p.

Farid (M. A.). — The role of *Anopheles pharoensis* in Africa North and South of the Sahara. *Proc. 7th. Int. Congr. trop. Med. Malaria*, Rio de Janeiro, 1963, **5**, 176-177.

Foll (C. V.) et Pant (C. P.). — The conditions of malaria transmission in Katsina Province, Northern Nigeria, and a discussion of the effects of dichlorvos application. *WHO/Mal/487.65*, Genève, 1965, 21 p.

Giglioli (M. E. C.). — The age composition of *Anopheles melas* Theobald (1903) populations collected simultaneously by different methods in Gambia, West Africa. *Cahiers ORSTOM, Sér. Ent. méd.*, Paris, 1965 *a*, **3-4**, 11-26.

Giglioli (M. E. C.). — The problem of age determination in *Anopheles melas* Theo., 1903, by Polovodova's method. *Cahiers ORSTOM, Sér. Ent. méd.*, Paris, 1965 *b*, **3-4**, 157-177.

Gillies (M. T.). — Selection for host preference in *Anopheles gambiae* Giles. *Nature* (Lond.), 1964 *a*, **203**, 852-854.

Gillies (M. T.). — The role of secondary vectors of malaria in North-East Tanganyika. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1964 *b*, **58**, 154-158.

Gillies (M. T.) et Wilkes (T. J.). — Observations on nulliparous and parous rates in a population of *Anopheles funestus* in East Africa. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1963, **57**, 204-213.

Gillies (M. T.) et Wilkes (T. J.). — A study of the age composition of *Anopheles gambiae* Giles and *A. funestus* Giles in North-eastern Tanzania. *Bull. ent. Res.*, 1965, **56**, 237-262.

Grebaut (S.), Ouedraogo (A.) et Diallo (A. I.). — Rapport sur les sondages paludométriques effectués dans les régions de Dalaba, Pita, Labé, République de Guinée, du 9 octobre au 19 novembre 1963. Document ronéotypé, O. C. C. G. E., Bobo-Dioulasso, 1964, 27 p.

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.), Coz (J.), Sales (S.) et Ouedraogo (C. S.). — Études entomologiques sur la transmission du paludisme humain dans une zone de steppe boisée, la région de Dori (République de Haute-Volta). *Bull. I. F. A. N.*, 1965, **17** (sér. A), 1115-1150.

©Soc.pathol.
exo

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, **24** (sér. A), 854-879.

HAMON (J.), MAFFI (M.), OUEDRAOGO (C. S.) et DJIME (D.). — Notes sur les moustiques de la République Islamique de Mauritanie (1re partie). *Bull. Soc. ent. France*, 1964 *a*, **69**, 233-253.

HAMON (J.) et MOUCHET (J.). — Les vecteurs secondaires du paludisme humain en Afrique. *Méd. trop.* (Marseille), 1961, **21**, 643-660.

HAMON (J.), SALES (S.), ADAM (J. P.) et GRENIER (P.). — Age physiologique et cycle d'agressivité chez *Anopheles gambiae* Giles et *A. funestus* Giles dans la région de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta). *Bull. Soc. ent. France*, 1964 *b*, **69**, 110-121.

HAMON (J.), SALES (S.), COZ (J.), ADAM (J. P.), HOLSTEIN (M.), RICKENBACH (A.), BRENGUES (J.), EYRAUD (M.) et SUBRA (R.). —Contribution à l'étude de la répartition des anophèles en Afrique occidentale. *Cahiers ORSTOM, Sér. Ent. méd.*, Paris, 1966, **6**, 13-70.

HAMON (J.), SALES (S.), COZ (J.), OUEDRAOGO (C. S.), DYEMKOUMA (A.) et DIALLO (B.). — Observations sur les préférences alimentaires des moustiques de la République de Haute-Volta. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1964 *c*, **57**, 1133-1150.

HANNEY (P. W.). — The mosquitos of Zaria Province, Northern Nigeria. *Bull. ent. Res.*, 1960, **51**, 145-171.

HARRIS (R.). — Ecology and malaria in the Niger delta. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1961, **55**, 337-342.

HOLSTEIN (M. H.). — Note sur l'épidémiologie du paludisme en Afrique occidentale française. *Bull. Org. mond. Santé*, 1951, **4**, 463-473.

HOLSTEIN (M. H.). — Biologie d'*Anopheles gambiae*. Recherches en Afrique occidentale française. *Org. mond. Santé Sér. Monographies*, 1952, **9**, 176 p.

HOCQUET (P.), LARIVIÈRE (M.), CAMERLYNCK (P.) et DIALLO (S.). — Présence de *P. ovale* au Sénégal oriental et en Basse Casamance. *Bull. Soc. méd. Afr. noire langue fr.*, 1964, **9**, 393-397.

LACAN (A.). — Le *Plasmodium ovale* dans les territoires d'expression française. *Bull. Org. mond. Santé*, 1963, **29**, 415-417.

LACAN (A.). — *Plasmodium ovale* Stephens, 1922. Sa distribution en Afrique. *WHO/Mal/525.65*, Genève, 1965, 52 p.

LANGUILLON (J.). — Carte épidémiologique du paludisme au Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, **48**, 242-269.

LANGUILLON (J.), MOUCHET (J.), RIVOLA (E.) et RATEAU (J.). — Contribution à l'étude de l'épidémiologie du paludisme dans la région forestière du Cameroun. Paludométrie, espèces plasmodiales, anophélisme, transmission. *Méd. trop.* (Marseille), 1956, **16**, 347-378.

LARIVIÈRE (M.), HOCQUET (P.) et ABONNENC (E.). — Résultats d'une enquête palustre dans la République du Sénégal. Indices plasmodiques chez les enfants en milieu rural. *Bull. Soc. méd. Afr. noire langue fr.*, 1961, **6**, 386-404.

LASCH (E. E.) et N'GUYEN (T. L.). — Observations on an apparent chloroquine-resistant strain of *Pl. falciparum* in West Africa. *Brit. med. J.*, 1965, **2**, 1219.

©Soc.pathol.
exo

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.

MACDONALD (G.). — *The epidemiology and control of malaria.* Oxford University Press. London, 1957, 252 p.

MARCHAL (E.). — Variation de la population anophélienne d'une mare à salinité variable de la région de Konakri (Guinée française). *Bull. I. F. A. N.*, 1959, **21** (sér. A), 180-203.

MCGREGOR (I. A.). — Studies in the acquisition of immunity to *Plasmodium falciparum* infections in Africa. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1964, **58**, 80-92.

MEILLON (B. DE). — Species and varieties of malaria vectors in Africa and their bionomics. *Bull. Org. mond. Santé*, 1951, **4**, 419-441.

METSELAAR (D.) et VAN THIEL (P. H.). — Classification of malaria. *Trop. Geogr. Med.*, 1959, **11**, 157-161.

MOUCHET (J.). — Influence des fleuves sur la biologie d'*Anopheles gambiae* pendant la saison sèche dans le Sud-Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 1163-1171.

MOUCHET (J.) et GARIOU (J.). — Anophélisme et paludisme dans le Département Bamiléké. *Recherches et Études camerounaises*, 1960, **1**, 92-114.

MOUCHET (J.) et GARIOU (J.). — Exophilie et exophagie d'*Anopheles gambiae* Giles, 1902, dans le Sud-Cameroun. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, **50**, 446-461.

NEMIROVSKJA (A. J.), PAVLOVA (E. A.), STEPENKO (A. S.) et GLUSHKOVA (M. R.). — Détection de *Plasmodium ovale* à Moscou chez des personnes infectées en Afrique occidentale (en russe). *Med. Parasit.* (Mosk.), 1965, 83-91.

PATERSON (H. E.). — The species, species control and antimalarial spraying campaigns, implications of recent work on the *Anopheles gambiae* complex. *South Afr. J. med. Sci.*, 1963, **28**, 33-44.

PATERSON (H. E.). — Direct evidence for the specific distinctness of forms A, B and C of the *Anopheles gambiae* complex. *Riv. Malariol.*, 1964, **53**, 191-196.

PRINGLE (G.). — Experimental malaria infections in « saltwater » and « freshwater » *Anopheles gambiae* from East Africa. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1962, **56**, 379-382.

PRINGLE (G.). — A count of the sporozoïtes in an oocyst of *Plasmodium falciparum*. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1965, **59**, 289-290.

PRINGLE (G.), DRAPER (C. C.) et CLYDE (D. F.). — A new approach to the measurement of residual transmission in a malaria control scheme in East Africa. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1960, **54**, 434-438.

SALES (S.). — Rapport sur la mission effectuée dans la région de l'Atakora, République du Dahomey, du 5 au 25 mars 1963. Document ronéotypé, O. C. C. G. E., Bobo-Dioulasso, 1963, 25 p.

SERVICE (M. W.). — The ecology of the mosquitos of the Northern guinea savannah of Nigeria. *Bull. ent. Res.*, 1963, **54**, 601-632.

SERVICE (M. W.). — Dieldrin-resistance in *Anopheles funestus* Giles from an unsprayed area in Northern Nigeria. *J. trop. Med. Hyg.*, 1964 *a*, **67**, 190.

SERVICE (M. W.). — The attraction of mosquitoes by animal baits in the Northern guinea savannah of Nigeria. *J. ent. Soc. sthrn. Afr.*, 1964 *b*, **27**, 29-36.

©Soc.pathol.
exo

SERVICE (M. W.). — An analysis of the numbers of *Anopheles gambiae* Giles and *A. funestus* Giles in huts in Northern Nigeria. *Bull. ent. Res.*, 1964 *c*, **55**, 29-34.

SERVICE (M. W.). — Some basic entomological factors concerned with the transmission and control of malaria in Northern Nigeria. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1965, **59**, 291-296.

SERVICE (M. W.) et BOORMAN (J. P. T.). — An appraisal of adult mosquito trapping techniques used in Nigeria, West Africa. *Cahiers ORSTOM, Sér. Ent. méd.*, Paris, 1965, **3-4**, 27-33.

SHUTE (P. G.), MARYON (M. E.) et PRINGLE (G.). — A method for estimating the number of sporozoïtes in the salivary glands of a mosquito. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1965, **59**, 285-288.

SMITH (A.). — Malaria in the Taveta area of Kenya and Tanzania. Part IV. Entomological findings six years after the spraying periode *E. Afr. med. J.*, 1966, **43**, 7-18.

VERDRAGER (J.). — Observations on the longevity of *Plasmodium falciparum* with special reference to findings in Mauritius. *Bull. Org. mond. Santé*, 1964, **31**, 747-751.

VINCKE (I. H.). — Les indices sporozoïtiques et oocystiques dans la vallée de la Ruzizi. *Cahiers ORSTOM, Sér. Ent. méd.*, Paris, 1965, **3-4**, 115-117.

ASPECTS DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE LA LUTTE ANTIPALUDIQUE EN AFRIQUE TROPICALE

Par I. H. VINCKE, P. G. JANSSENS et J. BAFORT

L'épidémiologie et la lutte antipaludique en Afrique tropicale ont été dans le passé l'objet de nombreuses publications et de controverses passionnées. A la conférence de Kampala (1950) il ne s'est pas dégagé d'unanimité pour décider de l'utilité d'une mesure quelconque dans une région où les Africains bénéficiaient d'un très haut degré d'immunité. Cependant il a été admis que cette immunité était atteinte au prix d'une énorme mortalité infantile. L'évolution de l'infection paludéenne doit être appréciée correctement. Les tableaux de CHRISTOPHERS (1924) et de DAVIDSON (1955) fournissent des bases chiffrées pour une représentation de ce qui se passe réellement. Après une période de début pendant laquelle les enfants sont relativement peu touchés, il se présente un état critique où la parasitémie atteint son point culminant. Plus tard, les enfants qui ont survécu, présentent une diminution de la densité parasitaire qui, conjointement à un relèvement du seuil fébrile lié au degré de tolérance acquise, limitera la fréquence et la gravité des accès cliniques. Les périodes de parasitémie deviennent de plus en plus courtes et de plus en plus espacées.

©Soc.pathol.
exo

Le pourcentage des enfants infectés reste stable pendant longtemps alors que déjà la parasitémie décroît, à partir de la 3e année elle se stabilise vers 1.000-2.000 parasites/mm³ et ce jusque vers l'âge de puberté, où elle décroît nettement comme nous le voyons ci-dessous :

Changes in parasite density in relation to duration of period of exposure to infection.

(Data from Christophers, S. R. *Indian J. med. Res.*, 1924, **12**, 273).

Period of residence	Percentage infected	Average parasites per mm³
under 1 year	74	4,688
1 »	92	10,659
2 years	100	7,124
3 »	87	1,082
4 »	89	726
5 »	94	810
6-10 »	96	1,070

Relation of density of falciparum schizonts and gametocytes to age in a community subject to holo-endemic malaria.

(Data from Davidson, G. *Trans. Roy. Soc. Med. Hyg.*, 1955, **49**, 339).

Age	Percentage positive	Mean density of shizonts per mm³	Percentage showing gametocytes	Percentage showing over 100 gametocytes per mm³
2 weeks	66	7,000	41	13
4 months	83	15,000	44	3
6 »	90	13,000	51	2
9 »	99	13,000	44	3
12 »	98	10,000	44	2
18 »	98	11,000	36	2
24 »	97	5,000	35	0
5 years	94	2,000	28	1
10-15 »	88	1,000	15	0
over 15 years	31	100	5	0

Finalement l'équilibre s'établit entre l'hôte et le parasite. Mais l'obtention de cet équilibre coûte cher et il en résulte qu'une attitude interventionniste est recommandée. Celle-ci pourra viser l'éradication, se contenter d'une lutte conventionnelle ou à leur défaut se limiter à des mesures tendant à faciliter le passage de l'état critique à celui de l'équilibre.

©Soc.pathol.
exo

Avant de préconiser telle voie plutôt qu'une autre, nous voudrions rappeler et décrire les aspects que revêt le paludisme en Afrique tropicale et quelles sont les applications pratiques que l'on peut en tirer pour le moment.

1) L'état d'endémicité a été classé en différentes catégories, d'après les index plasmodiques ou spléniques, chez des enfants de 2 à 10 ans.

	Index plasmodique (Metselaar-Van Thiel, 1959)	Index splénique (Conférence de Kampala 1950)
Malaria hypo-endémique .	En dessous de 10 %	de 10 %
Malaria méso-endémique .	de 11 à 50 %	de 11 à 50 %
Malaria hyper-endémique .	au-dessus de 50 %	constamment au-dessus de 50 % accompagné d'un index splénique élevé chez l'adulte.
Malaria holo-endémique .	au-dessus de 75 % dans le groupe d'enfants âgés de moins d'un an.	au-dessus de 75 % et accompagné d'un index splénique élevé chez l'adulte.

2) Par ailleurs, MacDonald (1957) a introduit la notion de malaria stable et de malaria instable. Ses caractéristiques principales sont les suivantes :

Malaria stable. — Causes déterminantes :

a) transmission par un vecteur qui pique fréquemment l'homme ;
b) la longévité du vecteur est élevée ;
c) la régularité de la transmission provoque une immunité stable ;
d) la densité anophélienne nécessaire pour maintenir la transmission est très faible.

Par conséquent, la réponse aux mesures prises sera plus lente et moins nette.

Malaria instable. — Causes déterminantes :

a) transmission par un vecteur moins en contact avec l'homme (zoophilie élevée) et souvent aussi de l'exophilie ;
b) la longévité du vecteur faible, peut-être en raison de l'exophilie ;
c) l'immunité sera variable ;
d) la densité critique des anophèles sera élevée.

La réponse aux mesures antipaludiques sera plus rapide et n'importe quelle intervention peut entraîner un résultat favorable.

Il est généralement admis que toute l'Afrique Centrale connaît un état de malaria stable, sauf dans les régions marginales et les zones de haute altitude. Toutefois il y a lieu d'apporter quelques précisions à ces notions générales.

©Soc.pathol.
exo

a) Les index plasmodiques ou spléniques sont établis uniquement sur les résultats d'une étude transversale (prévalence). Ces données classiques changent si notablement, lorsqu'on les recompose sur la base d'une étude longitudinale, qu'on serait amené à conclure à une situation différente.

Cela résulte clairement de l'observation de Bruce-Chwatt (1963) qui a examiné un groupe d'adultes pendant deux ans. La moyenne pour l'étude transversale est de 14,7 %, alors que l'étude longitudinale pour ce même groupe est de 91,5 %.

Il va de soi que ces variations ne sauraient pas être aussi marquées pour les nourrissons et enfants en zone holo-endémique : pour un groupe de 44 nourrissons examinés mensuellement pendant 7 mois consécutifs, l'index d'infection établi à 81,6 % par une étude transversale passe à 90,5 % (Janssens, 1950, inédit).

b) Du point de vue distribution géographique de la malaria stable et instable, il y a également des réserves à faire.

Dans les vallées d'altitude du Rwanda et du Burundi, où le paludisme était sans doute de nature instable, il s'est créé depuis longtemps une situation favorable à la pullulation d'anophèles *gambiae* et *funestus*. La cause évidente en est le système de drainage et d'irrigation de ces vallées et il n'est donc pas impossible que dans cette région la malaria se soit stabilisée par endroits.

Toutefois un sondage effectué sur l'ensemble des deux pays en 1956, par l'un d'entre nous, n'a donné que 29 échantillons positifs sur 783 prélèvements répartis sur les 2 sexes et tous les groupes d'âge, soit 3,7 % : les plasmodia *(P. falciparum)* étaient peu abondants et la majorité des sangs positifs appartenait à des hommes et femmes adultes (19/29). Ces données ont été confirmées par l'étude systématique des cas fébriles de Butare : 27 cas de paludisme sur 297 fiévreux, soit 9,1 %.

Par contre, à l'intérieur de la cuvette centrale, malaria présumée stable, il doit y avoir d'énormes étendues forestières où la malaria est instable à cause du faible nombre d'anophèles vecteurs. Vers les années 1936, nous avons eu l'occasion d'étudier l'anophélisme dans les réserves forestières de l'INEAC aux environs de Yangambi (Afrique équatoriale-Province de Stanleyville) sans y trouver ni *A. funestus* ni *A. gambiae*. En outre, des prospections dans des villages à l'intérieur de la forêt près d'Irangi (1′53″ lat. sud et 28′30″ long. est) n'ont pas permis de trouver des anophèles vecteurs (Laarman, 1958 ; Bafort, 1964, inédit) et l'incidence du paludisme était anormalement basse (Vincke, inédit).

Enfin, nous avons étudié la forêt vierge dans la région de Manguregipa (0°-1° lat. sud, 28°-29° long. est). Les observations furent faites

©Soc.pathol.
exo

dans des camps miniers anciens et nouveaux (VINCKE, 1938, inédit). Dans les camps nouveaux nous n'avons trouvé ni *A. gambiae* ni *A. funestus*, alors que dans les camps anciens ces deux espèces abondaient.

Il est donc clair qu'il existe dans la forêt vierge des zones étendues sans anophélisme vecteur. C'est l'intervention de l'homme qui, créant des conditions favorables pour les anophèles vecteurs, y amène des conditions de transmission hautement favorables et une pathologie paludéenne souvent explosive mais toujours sérieuse. SCHWETZ (1933, 1934) et JADIN (1938) ont trouvé chez les pygmées nomades, qui eux ne bouleversent pas la nature, un parasitisme presque inexistant.

c) Il ne faudrait pas cependant croire que la présence des deux vecteurs *A. gambiae* et *A. funestus* dans des régions basses de la zone tropicale soit toujours le signe d'une haute transmission. Nous avons, en effet, prospecté deux fois la vallée de la Ruzizi (aux environs de 3° lat. sud et 29° long. est) : en 1950, il y avait un anophélisme anormalement élevé (jusque 1.500 anophèles *funestus* et *gambiae* par chambre) et un index sporozoïtique anormalement bas (glandes salivaires *A. funestus* disséquées : 558, positive 0 ; glandes salivaires *A. gambiae* disséquées : 497, positive 1) (VINCKE, 1964).

d) Les considérations qui précèdent ne concernent que les deux vecteurs dont la répartition géographique est plus générale. Il existe cependant deux autres vecteurs importants, *A. moucheti* et *A. nili*. Ils vivent dans des gîtes larvaires naturels et leur répartition géographique dépend de ces gîtes. Ceux-ci sont les rives herbeuses des grosses rivières ainsi que des îles. Ces deux anophèles, mais surtout l'*A. nili*, se trouvent aussi le long des cours d'eau ombragés sans végétation herbeuse.

e) A l'intérieur des zones à malaria stable, le tribut payé par les enfants varie certainement d'après l'intensité de la transmission. Nos observations dans une exploitation minière (Manono, Congo, environ 7°-8° lat. sud et 27°-28° long. est, 1947) sont très significatives à ce sujet. L'anophélisme était très intense, les index sporozoïtiques élevés ainsi que les index plasmodiques (FEUILLAT, PARENT, PEETERS et VINCKE, 1953).

Le tout révélait un état de malaria stable et hyperendémique.

Néanmoins, il y avait une mortalité infantile effroyable se traduisant par la présence continue, dans un hôpital d'importance moyenne, de plusieurs enfants moribonds souffrant d'une anémie extrême : il n'était pas rare de trouver moins de 700.000 éythrocytes/mm³. Trois ans plus tard, en 1950, l'hyperendémie palustre n'avait pas été influencée par l'application du D. D. T. domiciliaire, elle ne le

©Soc.pathol.
exo

sera qu'en 1952, mais par contre la gravité anormale du paludisme chez les enfants avait été efficacement combattue par la lutte anti-anophèle. Une étude approfondie et systématique a également été faite par P. G. Janssens (1955) dans la région de Mongbwalu (Ituri, 2° lat. sud et 30° long. est).

L'auteur était arrivé à des conclusions semblables car la mortalité infantile totale était tombée de moitié, et ceci à nouveau en se limitant à des mesures ne visant pas l'éradication.

Ce qui précède nous permet de dire que les classifications proposées sont trop simplifiées et que la position à prendre au sujet des mesures antipaludiques doit être nuancée.

Nous possédons déjà le fruit d'un certain nombre d'expériences de mesures antimalariennes prises soit dans des zones pilotes, soit dans des zones plus étendues.

1) Une des plus anciennes campagnes de lutte, si pas la première, a été lancée au Katanga le 1er-9-1947 (Feuillat, Parent, Peeters et Vincke, 1953). Ce travail de pionnier est tombé depuis quelque peu dans l'oubli. Il ne visait pas à l'époque à l'éradication du paludisme. La première action fut de protéger Élisabethville par une ceinture de 30 km. et celle-ci fut progressivement étendue aux grands axes routiers ainsi qu'à tous les centres de quelque importance. La couverture totale est restée à l'état de projet. Le résultat fut extrêmement encourageant.

Pendant plusieurs années, notamment à Élisabethville, malgré toutes les méthodes de capture possible, pas un seul anophèle ne fût trouvé. Il y a lieu de signaler en outre qu'à ce jour, malgré la dégradation progressive de l'organisation antipaludique depuis 1952, Élisabethville n'a connu aucun retour offensif du paludisme (Bafort, 1965, inédit).

2) Plus tard des zones pilotes furent constituées dans un bon nombre d'endroits. Le bilan de 14 années de lutte a été établi par J. Hamon et coll. (1963).

Des succès furent obtenus dans la région forestière du Sud-Cameroun, dans la région forestière plus ou moins dégradée du centre Libéria et dans la zone d'altitude de 900-1.300 m. de l'Uganda.

Par contre des échecs furent enregistrés dans les zones de savane d'Afrique occidentale et orientale, dans les zones côtières d'Afrique orientale et à Madagascar.

Les auteurs invoquent « la résistance de *A. gambiae* à la dieldrine, l'efficacité insuffisante du D. D. T. et parfois de la dieldrine vis-à-vis de l'anophèle *gambiae*, la résistance de *P. falciparum* à la pyriméthamine et la trop brève protection fournie par les autres antipaludiques utilisables en campagne de masse ».

©Soc.pathol.
exo

La couverture totale en insecticides, comme en antipaludiques est d'ailleurs de plus en plus difficile à réaliser quand les zones traitées s'étendent.

3) Il est important de souligner les résultats favorables obtenus dans les zones de savane entre autres du Swaziland et de la Rhodésie du Sud.

De ces résultats on peut dégager les considérations suivantes :

1) Les succès semblent avoir été obtenus essentiellement dans des régions où l'anophèle était le plus vulnérable en raison de sa faible densité naturelle, d'une saison de pullulation plus courte et de l'absence de résistance physiologique.

2) Toutes ces zones pilotes offrent le désavantage d'être trop petites et de ne pas être protégées par des barrières naturelles. Il en résulte nécessairement une importation constante de cas de paludisme.

Il existe cependant des zones parfaitement isolées par des hautes montagnes ou par des lacs, telles la vallée de la Ruzizi (s'étendant du lac Kivu au lac Tanganyka) et la vallée de la Rutshuru (entre le lac Edouard, le lac Kivu, et la zone désertique du Parc national).

Il serait hautement souhaitable qu'un effort sélectif soit porté sur des biotopes variés, correspondant aux diverses formes écologiques propres au paludisme africain, mais bien protégées contre des réinvasions.

— Les recherches au sujet de l'épidémiologie du paludisme ont été très poussées en Afrique, bien plus loin que dans beaucoup d'autres pays. C'est sans doute la raison qui porte à adopter vis-à-vis des mesures antipaludiques une attitude nuancée et prudente ; une pareille attitude évitera des escalades insensées et coûteuses.

Les organismes d'exécution réclament pourtant des directives claires. Il est d'ailleurs temps d'agir car la situation actuelle ne permet pas d'attendre le moment où les chercheurs auraient dit leur dernier mot.

— L'éradication du paludisme, qui reste le but ultime ailleurs, ne nous paraît guère possible pour toute l'Afrique dans l'état actuel de nos connaissances et de l'infrastructure des pays. Elle nous paraît par contre possible dès maintenant dans les zones marginales influencées favorablement par la latitude ou par l'altitude. Pour les autres régions, l'éradication ne pourra être utilement entreprise que lorsque les résultats de recherches inlassablement poursuivies auront fourni des indications valables et sûres. Ces territoires ne doivent pas pour autant être abandonnés à leur triste sort : une lutte antipaludique conventionnelle peut procurer des résultats tels qu'il faut la continuer ou même l'entamer sans autre délai. L'optique éradicative a fait perdre de vue la valeur des procédés moins ambitieux.

©Soc.pathol.
exo

Cette lutte peut revêtir les aspects les plus divers dans la mesure où elle est réalisable. Il faut se méfier des plans mirifiques destinés aux oubliettes des archives et dont l'établissement absorbe le plus clair de l'énergie et des finances d'une machine administrative tournant à vide, malgré l'apport continuel de techniciens et d'experts. Il faut avoir le courage d'admettre que dans bien des cas même la simple réduction du paludisme à un niveau suffisamment bas que, pour ne plus constituer un problème de santé publique, ne saurait être le substitut valable pour une éradication irréalisable, mais qu'il importera tout simplement de porter remède à une situation qui pourra être effroyable ou catastrophique. La détérioration de l'hygiène générale ne provoquera pas uniquement une résurgence du paludisme, qui ne constituera qu'un des aspects de la pathologie surtout infantile. Le paludisme comme tel ne pourra pas nécessairement se prévaloir d'un droit de priorité, mais la lutte antipaludique devra être intégrée dans un ensemble de mesures destiné à améliorer la santé publique et individuelle.

Il est bien difficile d'indiquer des méthodes précises mais tout naturellement on songera à la chimiothérapie ou prophylaxie. L'effet de très faibles doses de chloroquine sur des rats infectés de *P. berghei* a été constaté et au surplus elles permettent d'obtenir un état d'équilibre entre le parasite et l'hôte vertébré et parfois une guérison radicale. De 20 ratons fortement infectés de *P. berghei* et traités avec trois doses de 0 mg. 1 de chloroquine, 13 ont guéri cliniquement. Ceci représente 65 % de guérisons alors que généralement la mortalité atteint presque 100 % chez le raton blanc. Onze de ces animaux présentant des frottis négatifs ont été suivis par subinoculation de sang à des rats frais : le sang de 6 rats, soit 54 %, est resté infectant parfois jusqu'à 6 mois après la guérison clinique.

Transposé à la malaria humaine, il ne semble pas dénué de bon sens de traiter les cas cliniques même à une posologie réduite et unique du type de celle préconisée par Covell (1956) pour le traitement des malades de dispensaires et reprise ci-dessous :

Traitement par une dose unique
des malades de dispensaire

Dose (en mg.) administrée d'après l'âge.

Médicament	Adultes	+ de 12 ans	6-12 ans	3-6 ans	1-3 ans	moins d'1 an
Chloroquine base	600	450-600	450	300	225	37-75
ou						
Amodiaquine base	600	400-600	400	300	200	100-150

©Soc.pathol.
exo

Devant l'hécatombe des nourrissons et des enfants africains, nous optons délibérément pour une position intermédiaire entre celle de l'éradication et de la mise au frigidaire. Tout système de protection antipaludique peu coûteux et praticable vaut mieux que de laisser tomber les bras en attendant la campagne d'éradication de l'avenir.

En conclusion, nous croyons que l'éradication du paludisme reste toujours le but ultime, mais pour beaucoup de régions des recherches plus approfondies sont nécessaires et l'infrastructure sanitaire doit être établie ou tout simplement reconstruite.

Nous estimons que l'état d'urgence doit faire admettre n'importe quelle mesure. Et même si un plan d'ensemble ne peut être fait, toute réduction dans la transmission du paludisme sera bénéfique et diminuera la gravité des cas et aidera les enfants à franchir les années critiques.

Résumé

L'épidémiologie du paludisme revêt des aspects divers : d'une part dans les zones marginales on peut considérer la malaria comme étant plutôt instable et il en est de même dans les zones d'altitude élevée ; d'autre part à l'intérieur des zones de malaria stable il doit y avoir de larges étendues où la malaria ne se maintient que difficilement. Enfin, dans les zones de malaria stable et même holo-endémique, il doit y avoir une énorme différence de gravité de la malaria clinique d'après l'intensité de la transmission. Il en résulte qu'il y aurait moyen d'obtenir l'éradication du paludisme dans certaines régions et que pour d'autres on doit être beaucoup moins optimiste. Nous pensons, en attendant mieux, qu'il est indispensable de prendre des mesures telles que les enfants arrivent à franchir les années difficiles afin qu'ils obtiennent un état d'équilibre avec le parasite. Cet équilibre serait le mieux obtenu et le moins cher si l'on avait recours à la chimiothérapie.

Bibliographie

Bruce-Chwatt (L. J.). — A longitudinal Survey of natural malaria infection in a group of west African adults, 1963, *W. A. Med. J.*, XII, 4.

Covell (G.), Coatney (G. R.), Field (J. W.) et Jaswant (Sing.). — La chimiothérapie du paludisme. O. M. S., 1956.

Feuillat (F.), Parent (M.), Peeters (E. M. E.) et Vincke (I. H.). — Progrès récents dans la lutte antimalarienne au Katanga. *Ann. Soc. Belges Méd. trop.*, 1953, **33**, 621-674.

©Soc.pathol.
exo

Hamon (J.), Mouchet (J.), Chauvet (G.) et Lumaret (R.). — Bilan de quatorze années de lutte contre le paludisme. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 5, 933-971.
Jadin (J.). — Aperçu sur l'état sanitaire des Pygmées de l'Ituri. *Anthropologie*, Prague, 1938, XVI, 69-83.
Janssens (P. G.). — *Kon. VI. Ac. Geneesk. Belg.*, 1955, **17**, 1-2.
Laarman (J. J.). — *Acta leidensia*, 1958, **28**, 94-98.
MacDonald (G.). — *The Epidemiology and control of malaria*. London, Oxford University Press, 1957.
Metselaar (D.) et Van Thiel (P. H.). — Classification of Malaria. *Trop. Georgr. Med.*, 1959, **11**, 157-161.
Schwetz (J.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1933, **26**, 269.
Schwetz (J.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1934, **26**, 266.
Vincke (I. H.). — *Cahiers de l'ORSTOM.*, **3**, 4, 1964, 115.

LE PROBLÈME DE L'ÉRADICATION DU PALUDISME

Par G. GRAMICCIA (*)

Je voudrais me permettre d'ajouter deux petits « s » au titre proposé pour mon exposé. L'éradication du paludisme n'est pas, en effet, un problème en soi, mais sa réalisation pose évidemment *des* problèmes. On n'a jamais prétendu que l'éradication du paludisme soit une tâche facile. Les difficultés et les problèmes qui se sont présentés au cours des campagnes d'éradication ont été analysés par le Comité d'Experts du Paludisme de l'OMS et, lors de sa prochaine réunion qui aura lieu en septembre 1966, le Comité procédera à une évaluation globale de la campagne d'éradication. Il ne faut pas oublier qu'une campagne globale d'éradication d'une maladie répandue particulièrement dans les pays en voie de développement est une expérience nouvelle où presque tout reste à apprendre. Cependant un total de 905 millions de personnes, soit 57 0/0 de la population des territoires originairement impaludés, se trouvent à présent libérées des risques du paludisme endémique. Ce chiffre inclut, bien entendu, certains pays où le paludisme avait été éliminé depuis plusieures années.

Problèmes non techniques

Une brève analyse des problèmes les plus communs qui retardent dans plusieurs pays l'achèvement de l'éradication démontre que les plus importants et les plus fréquents sont de nature *administrative*

(*) Chef de la Section de l'Évaluation épidémiologique, Division de l'Éradication du Paludisme, Organisation mondiale de la Santé, Genève.

©Soc.pathol.
exo

et *financière*. Par exemple, dans plusieurs pays d'Amérique centrale, des insuffisances budgétaires empêchent l'application d'un programme ayant le niveau requis. Les méthodes de gérance du personnel ne permettent souvent pas la sélection d'un personnel ayant les qualités requises et l'application de la discipline qui s'impose dans un programme où chacune des activités doit être minutieusement exécutée et contrôlée. Le personnel adéquat fait souvent défaut dans le pays et la formation de ce personnel, malgré les efforts consentis tant au niveau international que national, ne peut réussir si le matériel de base est rare et les conditions d'emploi insuffisamment intéressantes. Les zones de Turquie où il reste encore du paludisme sont justement celles où, depuis plusieurs années, il n'a pas été possible d'y affecter des médecins chefs de zone.

Les problèmes *politiques* jouent aussi un rôle prépondérant en retardant la marche des programmes d'éradication. Dans plusieurs pays, à cause de guerres ou d'insécurité, le gouvernement n'a plus le contrôle administratif d'une partie souvent importante du territoire. Ailleurs, une dévaluation immodérée de la monnaie crée une confusion considérable dans plusieurs services gouvernementaux.

L'éradication du paludisme ne peut pas se faire là où, pour une raison ou pour une autre, il n'existe pas une *organisation administrative et sanitaire*, *la sécurité* et la *stabilité gouvernementale*, ainsi que des *voies de communication*, aussi rudimentaires soient-elles.

Problèmes techniques

Bien que la grande majorité des difficultés s'opposant à l'achèvement de l'éradication du paludisme doivent être attribuées aux causes sus-mentionnées, il existe néanmoins des problèmes techniques dont certains ont eu le temps de se développer à cause de délais dans l'exécution de la campagne d'éradication causés par des insuffisances administratives et financières.

Parmi les problèmes techniques, il faut distinguer ceux ayant trait à la direction et à la gestion techniques et ceux se rapportant à des facteurs épidémiologiques ou techniques proprement dits. Parmi les premiers, il faut reconnaître qu'il y a eu des programmes où la *planification* n'a pas été parfaite. Il en découle, par exemple, une délimitation incomplète de l'aire du paludisme endémique, l'adoption de méthodes d'attaque insuffisantes pour venir à bout de la transmission dans les conditions locales, une insuffisance ou un retard des méthodes d'évaluation qui n'ont pas permis de se rendre compte rapidement des échecs, surtout dans les zones particulièrement difficiles. Des échecs se sont produits aussi dans certains programmes

©Soc.pathol.
exo

du fait que les *standards épidémiologiques* bien définis par le Comité d'Experts du Paludisme pour interrompre la phase d'attaque et passer en phase de consolidation n'ont pas été respectés ; d'autres échecs, plus rares, sont dus au fait qu'on a terminé un programme et confié le maintien de l'éradication aux *services généraux de santé publique* sans tenir compte que ces derniers n'étaient pas suffisamment développés pour assurer la vigilance épidémiologique requise pour empêcher l'apparition des cas secondaires à des cas importés. Des raisons budgétaires et politiques étaient souvent à la base de ces décisions prématurées.

Parmi les problèmes techniques proprement dits, il faut citer :

a) *les problèmes découlant de l'écologie humaine :*

— migrations,
— nomadisme,
— maisons bâties avec des matériaux capables d'absorber ou de détruire l'insecticide,
— rebadigeonnage des maisons,
— habitations ne possédant pas de parois pouvant être pulvérisées,
— habitants dormant à la belle étoile.

b) *Les problèmes découlant de l'écologie des vecteurs :*

— exophilie/exophagie,
— résistance des vecteurs aux insecticides, y compris l'irritabilité et l'évitement.

c) *Les problèmes découlant de la résistance des parasites aux médicaments.*

A l'exception de l'Afrique tropicale, où d'ailleurs des programmes d'éradication du paludisme n'ont pas encore commencé, sauf à Zanzibar, l'étendue des zones problèmes où l'éradication se heurte à des difficultés techniques ne représentent que 1 0/0 des populations intéressées à ce jour par les programmes d'éradication. Bien entendu, l'importance opérationnelle et psychologique de ces « zones-problèmes » est hors de proportion avec leur étendue et des recherches intensives sont en cours tant sur les différents facteurs qui empêchent l'interruption de la transmission que sur les moyens d'y remédier. Là où des problèmes d'ordre administratif ou financier et de développement général du pays ne s'ajoutent pas aux problèmes techniques sus-mentionnés, l'application de nouveaux insecticides et les traitements médicamenteux de masse conjoints à l'application des insecticides pendant la phase d'attaque ne laissent aucun doute quant à la solution favorable de l'achèvement de l'interruption de la transmission.

En ce qui concerne la résistance des parasites aux médicaments,

©Soc.pathol.
exo

l'existence d'un certain nombre de cas d'infections à *P. falciparum* qui ne répondent pas complètement aux amino-4 quinoléines, tout en répondant à d'autres médicaments, ont été constatés dans certaines régions limitées d'Asie et d'Amérique du Sud. De graves doutes subsistent toutefois quant à la réalité de l'existence d'une résistance telle qu'indiquée dans des rapports concernant d'autres pays et régions et surtout l'Afrique, car des contrôles bien conduits au Libéria et en Haute-Volta n'ont permis d'observer qu'une réaction normale des cas à *P. falciparum* aux amino-4 quinoléines.

Le problème africain

On peut bien parler ici du « problème » africain car dans la région tropicale de ce continent se trouvent réunis pratiquement tous les problèmes techniques et non techniques qui peuvent entraver l'éradication du paludisme et c'est justement cette pluralité de problèmes qui crée *le* problème de l'éradication en Afrique. Aux problèmes plus particulièrement techniques, à la stabilité du paludisme, à l'indice de propagation très élevé, à une transmission pratiquement ininterrompue pendant toute l'année s'ajoutent les inconnus de facteurs épidémiologiques sur lesquels nous ne possédons pas encore de renseignements suffisants. Il suffirait de citer, entre autres :

— la durée des infections à *P. falciparum* ;

— le rôle de l'immunité dans les territoires hyper-endémiques et holo-endémiques, surtout en ce qui concerne la tolérance des populations vis-à-vis des parasites ;

— les modalités d'emploi des médicaments qui devront forcément être associés aux pulvérisations d'insecticides pendant la phase d'attaque dans la plupart de ces territoires ;

— les méthodes de surveillance ayant pour but l'extinction du réservoir résiduel de l'infection devant être employées au sein d'une population dont les infections sont pour la plupart du temps asymptomatiques ;

— l'importance des infections à *P. malariae*, dont la proportion est souvent très élevée, dans le maintien ou le rétablissement de l'endémicité palustre ;

— les besoins d'une coordination très étroite de la campagne d'éradication entre plusieurs pays voisins en raison des grands brassages de population, typiques de cette région.

Rien que cette liste peut donner une idée du travail de recherche technique et opérationnelle nécessaire avant de lancer une campagne d'éradication en Afrique équatoriale et cela sans tenir compte des

©Soc.pathol.
exo

problèmes non techniques mais administratifs, politiques et financiers qui existent dans ce continent à grand ferment de développement.

L'OMS a dans son programme l'établissement de projets pilotes pour l'étude des facteurs épidémiologiques et opérationnels pour définir les possibilités et les modalités techniques de l'éradication du paludisme en Afrique. Le rôle de l'épidémiologie dans ces études est d'une importance fondamentale car il ne s'agit pas seulement de mesurer la distribution et la prévalence de l'infection et les différents facteurs qui déterminent le mode et le taux de sa propagation, mais il s'agit aussi de vérifier à chaque instant et dans chaque endroit de tout territoire, où s'applique un programme d'éradication ou un projet pilote, la marche du programme en établissant une relation entre la situation épidémiologique et l'étendue et la qualité des opérations qui ont déterminé les variations de la situation épidémiologique telle qu'elle se présente à l'instant.

Le rôle de l'épidémiologie dans l'éradication du paludisme

L'épidémiologie, dans son ensemble, traite des raisons de la prévalence de la maladie, de la nature et des causes des variations qui se produisent. Il est évident qu'avant le début d'une campagne d'éradication, les observations épidémiologiques doivent traiter surtout des faits naturels concernant la biologie et les relations dans le temps et dans l'espace des trois éléments de la chaîne : l'homme, le vecteur et le parasite, entre eux et avec le milieu dans lequel ils existent. Mais une fois récoltés tous les éléments de base nécessaires pour planifier scientifiquement et avec un espoir de succès fondé sur des faits suffisamment prouvés dans les conditions locales, l'épidémiologie se doit de tenir compte de l'efficacité des mesures adoptées, de l'extension et de la qualité de leur application, car ces mesures deviennent alors la cause fondamentale des variations dans la prévalence du paludisme.

Dans une campagne d'éradication, la tâche de l'épidémiologiste doit donc inclure l'évaluation des opérations et la vérification de la validité des plans adoptés. Le service d'épidémiologie doit assumer de ce fait un rôle opérationnel direct car, au cours de la surveillance, et particulièrement pendant la phase de consolidation, l'individualisation des réservoirs d'infection dans la population et leur élimination par les médicaments ou par d'autres mesures applicables au foyer d'infection ne peuvent que revenir à ce service. De même, au cours de la phase d'attaque, il est responsable de l'individualisation, aussi précoce que possible, de zones particulières — s'il y en a — où

©Soc.pathol.
exo

les mesures adoptées ne produisent pas l'effet voulu ; l'étude des facteurs responsables de cet état de choses et l'indication des mesures les plus aptes à remédier à cette situation est une des tâches du service épidémiologique.

Il ressort qu'en raison de ces responsabilités opérationnelles et de la nature même d'une campagne d'éradication où le succès n'est réalisé que quand l'indice d'infection est devenu nul, les méthodes d'évaluation épidémiologique basées sur un échantillonnage au hasard ne peuvent satisfaire que les phases préliminaires et initiales d'exécution d'une campagne d'éradication.

Pendant ces phases, l'évaluation épidémiologique par un échantillonnage stratifié de zones écologiquement homogènes suffit à indiquer les perspectives qui s'offrent, à en juger par l'indice parasitaire établi à des intervalles de 6 ou 12 mois, ainsi que par l'indice parasitaire des nourrissons nés après le début des opérations d'attaque et par la proportion des infections intenses par rapport au total des infections. Ces trois critères recommandés par le Comité d'Experts du Paludisme de l'OMS sont basés, et surtout le premier, sur des modèles mathématiques fondés sur la guérison spontanée des infections à prédominance de *P. falciparum* une fois la transmission interrompue, ou réduite à des niveaux si bas de l'indice de propagation que l'interruption est prévisible à très courte échéance. Ils correspondent aux observations faites dans des zones à *P. falciparum* et paraissent s'appliquer également aux zones où *P. vivax* est prédominant. L'évaluation des programmes d'éradication dans leurs phases initiales devrait donc être faite en suivant cette méthode qui s'applique à un échantillon de population choisi au hasard, après stratification en zones écologiquement homogènes. La méthode peut aussi bien servir pour l'évaluation de l'efficacité des méthodes proposées pour obtenir l'interruption de la transmission dans les zones problèmes, ainsi que pour l'évaluation de l'efficacité des mesures d'attaque dans les projets pilotes.

D'autres modèles mathématiques, basés eux aussi sur l'indice de propagation de MacDonald et l'évaluation des différents facteurs épidémiologiques et curatifs observés sont à l'étude et seront bientôt vérifiés sur le terrain, surtout dans la région de savane en Afrique, pour indiquer les variations théoriques que l'on peut attendre de l'application simultanée des insecticides résiduels et de la chimiothérapie appliquée à certains intervalles, à dose unique ou répétée, suivant l'indice de propagation originel de la région. Ces modèles, après vérification sur le terrain, pourront servir non seulement à une évaluation précoce des résultats des mesures d'attaque complémentaires par les médicaments et à indiquer la possibilité d'aboutir à l'interruption de la transmission et à l'extinction des infections

©Soc.pathol.
exo

résiduelles, mais aussi à donner une indication générale sur la fréquence du traitement médicamenteux nécessaire pour espérer aboutir à l'interruption de la transmission.

Mais quand l'indice parasitaire a baissé au-dessous d'un certain niveau (entre 2 et 3 0/0), la méthode des enquêtes de masse n'a plus la sensibilité suffisante pour enregistrer les variations ultérieures avec un degré de confiance acceptable.

Il faut alors avoir recours à la surveillance épidémiologique basée sur le dépistage actif et passif des cas, tout en assurant une couverture « totale » dans le temps et dans l'espace. La « totalité » de la couverture, ainsi que celle requise pour les insecticides pendant la phase d'attaque, est sujette à diverses interprétations. Relativement à l'espace, elle veut dire que chaque maison ou abri, même temporaire, occupé par des hommes qui y passent la nuit doit être visité dans la limite des zones originairement endémiques de paludisme ; quant aux occupants, ce ne sera qu'une sélection de ces derniers qui fera l'objet d'une prise de sang, notamment ceux qui ont de la fièvre ou des malaises ou qui en ont souffert dans l'intervalle de deux visites et ceux qui se sont tout récemment établis dans l'endroit. Relativement au temps, elle veut dire que des visites de porte à porte doivent être faites régulièrement, à des intervalles qui ne devront pas être supérieurs à un mois, et plus fréquemment dans les aires où l'indice de propagation était élevé, et que les services de santé rurale assurent chaque jour un dépistage « passif » de tous les cas de fièvre qui se présentent aux consultations.

En plus d'un dépistage ainsi conçu et basé sur un service de laboratoire bien organisé, la surveillance comprend aussi l'administration du traitement présomptif à toute personne faisant l'objet de la prise d'une lame de sang, le traitement radical à tout cas confirmé, l'enquête épidémiologique de chaque cas confirmé avec enquête de masse, l'application de mesures correctives et l'examen suivi pendant quelques mois de chaque cas confirmé. Il est ainsi possible non seulement d'accélérer et de confirmer la disparition finale du paludisme, mais aussi d'individualiser tous les foyers résiduels qui auraient pu échapper aux enquêtes par échantillonnage pendant la phase d'attaque. Il est estimé que, dans la plupart des circonstances, les pulvérisations peuvent être interrompues (sauf dans les foyers localisés éventuels) et la surveillance peut à elle seule aboutir à la disparition finale du réservoir de l'infection quand l'incidence parasitaire annuelle de la zone est descendue au-dessous de 0,1 0/00. L'expérience dans les pays à transmission saisonnière, même prolongée, montre que ce concept est valable.

Dans les pays où le paludisme est holo-endémique et la transmission permanente, en particulier en Afrique équatoriale, l'expérience

©Soc.pathol.
exo

de la validité de ce concept est toutefois incomplète. Le concept même de la surveillance épidémiologique, basé sur l'examen hématologique des cas de fièvre, devra aussi probablement être modifié, car, dans ces pays, les cas de paludisme asymptomatique sont excessivement nombreux, surtout parmi les adultes. Le Comité d'Experts du Paludisme de l'OMS, lors de sa prochaine réunion, portera son attention sur ce problème. L'importance de la recherche visant à indiquer une méthode rapide et sûre de dépistage des cas, surtout asymptomatiques, qui échapperaient à un examen microscopique même prolongé ne saurait être trop soulignée.

Plus les conditions sont difficiles, plus l'indice de propagation est élevé, plus il est nécessaire d'obtenir une couverture totale par les mesures d'attaque et par la surveillance. La possibilité pratique d'obtenir dans les circonstances locales un standard parfait d'application constitue en soi une réalité qui doit être prise en considération comme un des facteurs de base d'une campagne qui doit se dérouler dans ces territoires.

Résumé et conclusions

Comme il a été dit et répété par nombre de paludologues, l'éradication du paludisme est possible, mais n'est pas facile. Dans maints pays tropicaux, et plus spécialement en Afrique, elle est particulièrement difficile. Dans certains de ces pays et sous certaines conditions, il a été démontré que l'interruption de la transmission — premier échelon fondamental de la série qui doit aboutir à l'éradication — est possible, mais l'application sur une large échelle des mesures qui se sont révélées efficaces se heurte à des difficultés financières et d'application qu'il serait dangereux de sous-estimer. Dans d'autres zones, et plus particulièrement en savane, les méthodes d'attaque qui pourraient être employées avec espoir de succès font encore l'objet de recherches opérationnelles. Cela indique clairement que l'extension du programme d'éradication aux zones tropicales d'Afrique demande encore beaucoup de temps et de recherches.

Les problèmes que l'éradication du paludisme rencontre dans les autres continents où des programmes sont en cours sont surtout d'ordre administratif et financier. Leur solution dépend de la possibilité d'améliorer l'infrastructure administrative et sanitaire et d'augmenter les ressources nationales, internationales ou bilatérales des pays en question. Les problèmes techniques sont limités dans l'espace et ne montrent pas de tendance à s'étendre. Même dans l'état actuel des moyens techniques que nous possédons, ils peuvent être résolus, mais évidemment à un coût plus élevé et au prix d'une concentration des efforts. Les recherches en cours, portant sur les insecticides

©Soc.pathol.
exo

et les médicaments à action prolongée, augmentent l'espoir de venir à bout des zones problèmes, actuelles ou potentielles.

Les résultats positifs, et notamment la libération des risques de paludisme pour plus de la moitié des populations vivant dans les aires originellement endémiques, montrent clairement que nous sommes sur la bonne voie et que l'effort déployé a été pleinement justifié. Il ne faut pas oublier que le paludisme a toujours été reconnu comme une maladie sociale. En effet, comme si elle pouvait remplacer l'indice de revenu annuel des peuples des différents pays, la ligne de démarcation entre pays souffrant encore de paludisme et ceux qui s'en sont libérés suit presque régulièrement celle de l'indice du revenu annuel. Une seule exception peut être citée à titre d'exemple : celle de l'Inde, ou presque les 4/5 de la population est aujourd'hui libérée du paludisme. C'est une exception et un exemple, car elle montre à quel point la volonté de réussir, une planification solide et une administration consciencieuse peuvent suppléer aux déficiences économiques et aboutir à un résultat qui eût paru impensable il y a dix ans.

Discussion

M. J.-M. Doby. — « Il est regrettable qu'un certain pessimisme apparaisse actuellement souvent dans les comptes rendus de résultats obtenus au cours des campagnes d'éradication du Paludisme. M. Gramiccia lui-même a fait allusion dans son exposé à la tendance de certains à mettre ce problème « au frigidaire ».

Certes, l'avènement des insecticides de synthèse avait permis de croire à une solution très rapide de la question du Paludisme et l'éradication totale avait été envisagée en quelques années seulement. Il est par ailleurs très humain de désirer voir de son vivant le plein succès de ce qui a été entrepris. Le caractère souvent partiel des résultats a été mis sur le compte d'une insuffisance de moyens techniques et de l'incompréhension de certains pourtant directement intéressés par la question, c'est-à-dire des dirigeants des États encore sous la menace du Paludisme.

Nous manquons surtout de patience. Le problème doit être posé à l'échelle de l'histoire de l'humanité et une éradication obtenue sur plusieurs générations humaines doit suffire à combler toutes nos espérances.

D'ailleurs, le temps travaille en faveur de l'homme dans sa lutte contre le Paludisme. Il n'est pas inutile de rappeler qu'aux XVIIe et XVIIIe siècles, en France par exemple, le Paludisme constituait un problème médical majeur dans certaines provinces (Flandres, Charente, Dombes, Alsace, etc.). Or, il a disparu sans campagnes

©Soc.pathol.
exo

antipaludiques particulières. Il n'est pas question bien sûr d'attendre sans rien faire une éventuelle disparition spontanée du Paludisme que l'on peut espérer voir s'effectuer du fait de la simple évolution sociale, économique, et sanitaire des pays actuellement atteints.

L'allusion à notre manque de patience n'est pas une considération purement théorique et philosophique. En effet, les mêmes chiffres peuvent souvent être présentés comme un résultat positif ou comme un échec. Selon leur présentation, ils peuvent entraîner une attitude diamétralement opposée de personnes non complètement averties du problème et tenter certains de mettre, comme cela a été dit plus haut, la question du Paludisme « au frigidaire ».

Le pessimisme précité peut donc être extrêmement préjudiciable sur le plan pratique.

LE BESOIN DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DANS LA CAMPAGNE D'ÉRADICATION DU PALUDISME EN AFRIQUE

Par F. J. C. CAMBOURNAC (*)

Je considère un grand privilège l'honneur que vous me faites en me donnant la possibilité de prendre part aux travaux de votre Société. Je saisis cette opportunité qui m'est offerte pour rendre l'hommage le plus chaleureux à la Société de Pathologie exotique, institution connue dans le monde entier par la contribution, à tous égards remarquable, qu'elle a apportée durant si longtemps — depuis sa fondation en 1908 — aux progrès de la Médecine Tropicale, de la plus haute importance pour la santé, pour le bien-être et pour le développement des régions chaudes de notre Planète.

Je saisis également cette occasion pour rendre un humble et respectueux hommage au fondateur et premier Président de cette institution, le grand savant Alphonse Laveran, également fondateur de la paludologie, en décrivant pour la première fois l'agent étiologique du paludisme, sans doute une des découvertes les plus importantes dans l'histoire de la Médecine. Je rappellerai aussi ce que la paludologie doit aux savants français tels que Brumpt, Roubaud, Vaucel, Galliard, Sergent, Morin, Deschiens et beaucoup d'autres ; encore ce matin, hommage a été rendu à l'École de Bobo-Dioulasso ici si bien représentée par M. Hamon, par leur contribution à la résolution des problèmes concernant le paludisme et son éradication.

(*) Directeur de l'Institut de Médecine Tropicale, Lisbonne.

©Soc.pathol.
exo

Monsieur le Président, c'est pour moi un agréable devoir de vous remercier très vivement ainsi que le Conseil d'Administration de la Société de Pathologie exotique de l'honneur que vous me faites en me donnant l'occasion d'apporter, en cette séance de votre Société, une modeste contribution sur l'épidémiologie générale du paludisme en Afrique.

D'après les publications récentes de l'OMS, une des préoccupations majeures de cette Organisation demeure la lutte contre les maladies transmissibles, vu leur importance dans la plupart des pays. Parmi ces maladies, le paludisme est encore une des plus importantes pour l'humanité, surtout pour le continent africain, où plus de 90 0/0 de la population est encore exposé à cette infection et où l'on pense que 500.000 enfants environ meurent chaque année du paludisme.

Malgré les efforts mis en œuvre déjà depuis longtemps par les pays de cette région, où j'ai eu l'occasion d'apprécier, à plusieurs reprises, le remarquable travail réalisé par les savants français et, malgré l'aide considérable de l'OMS, la situation, en ce qui concerne l'éradication du paludisme, demeure presque sans changement et s'est révélée très difficile, du point de vue technique et administratif, dans la plupart de ses régions.

Le Docteur Bruce-Chwatt, a indiqué en 1962 que « dans le programme pour éliminer le paludisme du monde entier, l'Afrique est, de loin, le continent le plus difficile. Les habitudes de l'*Anopheles gambiae*, l'incidence très élevée de la maladie et l'état primitif des services de santé compliquent les problèmes techniques et administratifs ».

Le Directeur Général de l'OMS, dans son rapport sur les activités de cette Organisation, en 1965, souligne : C'est dans la région africaine que se trouvent les plus vastes territoires et les populations les plus nombreuses qui, pour des raisons à la fois administratives et techniques, ne sont pas encore protégées par des programmes d'éradication.

Pour pouvoir être décelés et résolus, les problèmes posés exigent encore des études très poussées et c'est compte tenu de cette nécessité que nous avons jugé utile de vous soumettre quelques considérations, sur « le besoin des études épidémiologiques dans la campagne d'éradication du paludisme en Afrique ».

Il n'est pas possible, dans le temps réservé à cette communication, de tenter de présenter des solutions pour la plupart des problèmes en question.

L'objet de ce travail n'est pas non plus de discuter les méthodes statistiques pour l'analyse des résultats que Ross a commencé à utiliser en 1910 et qui, plus récemment, ont été si bien étudiés sur-

©Soc.pathol.
exo

tout par MacDonald ; mais d'attirer l'attention sur la nécessité de chercher les facteurs qui interviennent, et qui déterminent notamment le comportement des populations intéressées : l'Homme, l'*Anopheles* et le Parasite.

Ce qui importe, c'est de souligner l'importance des études épidémiologiques pour pouvoir choisir les méthodes adéquates, afin d'éviter les échecs, et toutes leurs conséquences, de la perte de prestige des services au gaspillage d'énergie, de temps et d'argent. Plus tard nous connaîtrons les méthodes à utiliser, plus grandes seront les pertes qui en résulteront.

Depuis longtemps, nous fondant sur les résultats de travaux personnels et de beaucoup d'autres chercheurs, dans plusieurs régions du monde, nous avons la conviction que, ce n'est que par hasard que l'on pourra réussir dans la lutte contre le paludisme si l'on travaille dans l'empirisme et sans avoir des connaissances précises sur l'épidémiologie de cette maladie.

En 1948, nous avons écrit à propos de l'utilisation des insecticides à effet rémanent : Le paludisme, en dépit de tout, continue à être un problème local et seule la connaissance détaillée de tout ce qui concerne son épidémiologie, dans chaque région, pourra nous conduire à son éradication.

Pour montrer l'importance des études épidémiologiques même dans la situation présente, il y a peut-être intérêt à passer en revue, très brièvement, ce que l'on a fait, les méthodes utilisées et les résultats acquis.

Depuis les temps très reculés, l'homme a tenté de se débarrasser de cette maladie ou, du moins, d'en minimiser les ravages ; mais ce n'est que depuis les travaux de Laveran, de Ross et de Grassi que l'on a eu la possibilité de développer une lutte fondée sur les connaissances de son épidémiologie.

Drainage, colmatage, larvicides, quelquefois la lutte biologique, étaient les méthodes presque toujours utilisées et l'on est même parvenu à éradiquer l'*Anopheles gambiae* dans quelques régions du Brésil (1940), de l'Égypte (1945) et de certaines îles de l'archipel du Cap-Vert (1951). La quinine, même utilisée en large échelle, ne parvenait qu'à réduire la mortalité.

Étant donné les difficultés qui se présentaient presque partout, on tentait d'approfondir les études épidémiologiques, dans l'espoir de trouver des points faibles, surtout dans le cycle évolutif des vecteurs, qui donneraient la possibilité d'une réussite.

En 1939, avec la découverte du DDT comme insecticide et, tout de suite après, des autres insecticides à effet rémanent, une nouvelle période dans l'histoire de la lutte contre le paludisme commence et

©Soc.pathol.
exo

l'on a même pensé, qu'il ne serait pas très difficile d'exterminer tous les anophèles de la surface de la terre.

Néanmoins, les échecs des tentatives de leur éradication surtout en Sardaigne et dans l'île de Chypre, donnaient la mesure des difficultés pour réussir dans cette entreprise.

Considérant le succès obtenu dans l'éradication de l'*A. gambiae* au Brésil et en Égypte, l'on devait, même penser que l'*A. gambiae*, dans ces pays, était un anophèle dépaysé, tandis que l'*A. labranchiae* et l'*A. superpictus*, respectivement, en Sardaigne et en Chypre, étaient des Anophèles du pays même, et par conséquent, plus difficiles à éliminer.

Un homme célèbre au Portugal, avait coutume de dire, pour démontrer le pouvoir que chacun a chez soi, qu'un homme est si puissant, quand il est chez lui, que même après sa mort, il faut quatre hommes au moins pour l'en faire sortir.

Toutefois, les résultats obtenus par le traitement des parois intérieures des maisons dans plusieurs pays d'Europe, des Amériques et à Ceylan, montraient déjà que, s'il est très difficile d'éradiquer les anophèles, il est, comparativement, facile d'éliminer le paludisme, et que, ce qu'on doit tenter, c'est d'éradiquer la maladie et d'établir ainsi un état d'anophélisme sans paludisme, là où il est difficile de s'attaquer à l'éradication des vecteurs. Les résultats de cette nouvelle ligne de conduite ne se firent pas attendre, et l'on conclut également qu'il n'était pas nécessaire de continuer l'application des insecticides dès que l'on parvenait à interrompre la transmission et que l'éradication de la maladie était atteinte ; il suffisait d'une surveillance pour consolider et maintenir les résultats acquis.

L'intensité endémique décline alors considérablement dans beaucoup de régions d'Europe et des Amériques et l'élimination de l'endémie est presque atteinte. L'on pense que les insecticides à effet rémanent peuvent tout faire pour l'extinction du paludisme.

Mais, de pair avec cet enthousiasme, un cri d'alarme vient de Grèce, en 1954, où l'*A. sacharovi* est devenu résistant au DDT.

Pour libérer l'humanité du fléau du paludisme et éviter les nouvelles difficultés qui surgiraient si les anophèles devenaient résistants aux nouveaux insecticides, l'Assemblée Mondiale de la Santé décida que l'OMS devait modifier ses activités vis-à-vis du paludisme et employer tous ses efforts pour éradiquer cette maladie du monde entier, le plus tôt possible.

Dès lors, de grandes campagnes se développent, pour la plupart avec l'assistance de l'OMS et les résultats sont, en général, très encourageants. A présent, la situation, en ce qui concerne le paludisme dans les différentes parties du monde, à la fin de 1964, peut se résumer sur le tableau suivant :

©Soc.pathol.
exo

Nombre d'habitants par zone
(fin de 1964).

Total dans le monde	Zones où le paludisme autochtone n'existe pas ou a disparu sans mesures anti-paludiques	Zones où le paludisme existait sous la forme endémique	Zones où l'éradication du paludisme a été réalisée (maintenant dans la phase d'entretien)	Zones où les programmes d'éradication sont en cours	Zones où les programmes d'éradication n'ont pas encore été commencés
2.510.338.000	949.932.000	1.560.406.000	444.439.000	723.352.000	392.615.000
Région de l'Afrique					
207.178.000	16.260.000	190.918.000	3.551.000	2.523.000	184.844.000

Le Rapport du Directeur Général de l'OMS sur l'activité de cette Organisation en 1965, indique que le nombre d'habitants des zones où l'on est parvenu à l'éradication a augmenté d'environ 20 0/0 par rapport à ceux indiqués pour 1964.

Les campagnes se développent ainsi de plus en plus et l'éradication est un fait dans des zones extrêmement vastes du globe. Néanmoins on a dû recommencer les opérations insecticides dans plusieurs régions y inclus à Ceylan.

Dans certaines régions, et surtout en Afrique, des difficultés d'ordre très divers ont été bien mises en évidence et constituent toujours des obstacles presque insurmontables pour aboutir à une réussite.

Il semble que ce fut CHAPIN qui, en 1881, pour la première fois, a indiqué que si l'on peut combattre une maladie avec succès on parviendra à l'éradiquer. Dès lors, l'éradication d'une maladie transmissible pourrait être admise lorsqu'on avait réussi à éliminer complètement et globalement son agent infectieux.

Le Comité d'Experts du Paludisme de l'OMS a bien souligné à plusieurs reprises que l'éradication du paludisme doit être conçue comme une opération limitée dans le temps et visant à éliminer complètement du monde entier les parasites du paludisme de l'homme.

Puisque l'état d'anophélisme sans paludisme peut être réversible, ce qui est absolument nécessaire, c'est d'éviter la réintroduction de parasites dans les zones où l'éradication a été atteinte, et de ce fait il est également nécessaire d'obtenir l'élimination globale des parasites, afin d'en terminer complètement avec cette éventualité.

©Soc.pathol.
exo

L'éradication des vecteurs n'est pas nécessaire, pourvu que la transmission soit interrompue pendant une période plus longue que la durée de la maladie, mais il faut que la durée de la campagne soit la plus courte possible, pour éviter le développement d'une résistance des vecteurs aux insecticides.

La tâche n'est pas facile, du moins dans certaines régions, et les méthodes d'analyse pour l'évaluation épidémiologique des programmes deviennent de plus en plus complexes, au fur et à mesure que l'infection approche de son éradication.

Dans la récente édition de la publication de SWAROOP « Méthodes statistiques dans l'éradication du paludisme » (révisée par GILROY et UEMURA), les auteurs soulignent que les programmes d'éradication du paludisme ont une base quantitative, et que leur progrès peut seulement être estimé par les informations rassemblées, enregistrées, analysées et cataloguées dans tous les états et, par conséquent, dans toutes les phases de leur développement.

Des techniques très précises sont nécessaires pour rassembler, analyser et interpréter les résultats.

Étant donné que l'éradication du paludisme implique l'étude d'une maladie en voie de disparition, plus sa réduction est substantielle, et plus proche l'interruption de sa transmission, plus exactes doivent être les techniques statistiques à employer.

D'autre part, les données rassemblées pendant le développement des programmes sont toujours relationnées conjointement à trois populations différentes :

L'homme, l'anophèle et le parasite du paludisme.

Ces populations, d'ailleurs très variables, peuvent être affectées ou affecter les influences du milieu ou autres, connues ou inconnues, d'où la grande complexité du problème.

Le traitement statistique des données recueillies, est essentiel pour connaître l'importance des facteurs et de leur interdépendance.

La méthode statistique dépend ainsi de l'obtention de données portant sur des facteurs très variés qui sont intimement liés à l'écologie des trois populations mentionnées.

Les entités biologiques sont si complexes qu'il est impossible de choisir à la fois plus qu'une petite fraction de tous les facteurs qui peuvent être considérés comme importants.

MUENCH signale que dans l'application des mathématiques à la science, le but principal est la création d'un « modèle » mathématique ou représentation, qui contient les relations essentielles à l'étude.

D'autre part, l'existence des facteurs qui confèrent à chaque unité biologique son caractère propre doit être cherchée avec le plus grand soin, et la recherche et l'examen des facteurs concernant l'écologie des populations considérées, sont essentiels pour arriver à connaître

©Soc.pathol.
exo

les particularités épidémiologiques permettant de choisir les méthodes adéquates à appliquer, et qui doivent conduire à l'éradication.

En ce qui concerne la population humaine on n'insistera jamais assez sur la nécessité d'en connaître l'écologie, le comportement selon les circonstances et surtout les particularités biométéorologiques.

Le manque de renseignements de cette nature peut conduire à des situations confuses et à des échecs certains.

Le type d'habitation, les lieux choisis pour passer la nuit, les migrations ou déplacements sont des facteurs parfois décisifs, empêchant l'interruption de la transmission.

Tout récemment, PROTERO a bien fait noter les particularités des migrations des populations qui d'ailleurs en Afrique se produisent dans presque toutes ses zones, portant sur des distances plus ou moins longues selon les circonstances.

Non moins importantes sont les études concernant les parasites, leurs particularités, leurs cycles évolutifs et leurs réactions aux médicaments.

Il suffit de rappeler que ce n'est que récemment que l'on s'est aperçu qu'au moins certaines souches de *P. falciparum* de l'Afrique donnaient lieu à une maladie d'une durée beaucoup plus longue que celle qui avait été soupçonnée, à partir des observations faites sur des malades infectés par des souches trouvées dans d'autres continents. D'autre part, les réactions d'immunité sont, quelquefois, un peu négligées, ce qui a donné lieu à des difficultés en relation aux porteurs asymptomatiques de parasites.

Quant aux médicaments, il est intéressant aussi de mentionner qu'il leur a fallu longtemps pour accréditer les avantages de leur utilisation systématique dans les campagnes d'éradication, soit à titre curatif dans la phase d'entretien, soit à titre suppressif pendant la phase d'attaque. On ne soulignera jamais assez, vu les avantages et l'économie qui peuvent en résulter, que la durée de cette phase est réduite par leur utilisation.

La nécessité de nouveaux médicaments se fait réellement sentir, non seulement à cause du développement des souches parasites résistantes, même concernant déjà les 4-aminoquinoléines, mais encore vu la nécessité d'utiliser des médicaments peu toxiques, d'administration facile, et pouvant soit constituer de vrais prophylactiques causals, soit permettre de prévenir la parasitémie pendant des périodes suffisamment longues.

Malheureusement, les possibilités de développement d'une résistance vis-à-vis des médicaments du type Camolar ont fait perdre beaucoup des espoirs qu'on avait mis en leurs qualités.

Indispensables dans toutes les phases de la campagne, sans distinc-

©Soc.pathol.
exo

tion, on a eu, même, la possibilité d'éliminer le paludisme dans certaines zones en les utilisant de manière exclusive.

Les possibilités d'infection de l'homme par les parasites des singes, surtout les singes supérieurs, ont préoccupé déjà les experts qui toutefois ont, généralement, affirmé que ces possibilités ne sont pas réelles, vu le petit nombre d'espèces qui peuvent infecter l'homme ; leur répartition géographique indiquant qu'elles se trouvent seulement dans des zones relativement limitées.

Plusieurs espèces doivent être considérées, telles que *P. knowlesi*, *P. cynomolgy* et sa variété *bastianellii*, *P. inui*, *P. schwetzi*, *P. reichnowi*, *P. simium*, pour ne citer que les plus importantes.

C'est dire que les réservoirs de parasites autres que l'homme ne sont pas suffisamment étudiés.

Et, en Afrique, on a trouvé, à plusieurs reprises, des parasites dans le sang humain qui n'ont pas été complètement identifiés avec les espèces dites parasites de l'homme. Tout récemment Garnham a bien souligné l'importance des études sur la distribution des parasites des singes.

Bruce-Chwatt indique qu'autrefois les zones à singes correspondaient à la distribution des zones de haute endémicité du *P. vivax*. Le même auteur signale que les plasmodiums des singes sont très éclectiques en ce qui concerne leurs hôtes vertébrés ; mais sont très strictes par rapport aux hôtes invertébrés, qui sont constitués presque exclusivement par des moustiques sylvestres.

Récemment, encore, Bruce-Chwatt a bien indiqué que, vraisemblablement, l'Afrique est le berceau du paludisme des primates. A-t-on suffisamment étudié ce fait quant à l'origine possible des plasmodiums des primates et aux difficultés plus grandes, auxquelles ont s'est heurté pour éradiquer le paludisme dans ce continent ?

Cockburn, après avoir discuté des possibilités d'éradiquer le paludisme, arrive à la conclusion que l'éradication sera possible seulement dans les régions où il n'y a pas un grand nombre de singes et que, dans les zones où ces animaux sont très nombreux, l'éradication, telle qu'elle a été définie, ne sera pas possible, en utilisant les techniques connues à présent. Dans ce cas, on ne parviendra pas à réaliser ce qu'on appelle l'éradication globale du paludisme.

Nous croyons que cette façon de voir le problème est, peut-être, un petit peu exagérée, mais ce qui n'est pas douteux c'est que l'auteur attire l'attention sur un point dont l'importance ne peut être négligée.

Bruce-Chwatt a très bien exposé les recherches encore nécessaires dans l'état actuel de nos connaissances sur les parasites du paludisme ; c'est pourquoi nous croyons qu'il n'est pas nécessaire d'en parler ici en détail.

©Soc.pathol.
exo

La population des vecteurs est peut-être la plus importante du point de vue de notre étude.

Non pas que, théoriquement, l'une des trois populations, énumérées plus haut, puisse être plus importante que les autres, du point de vue épidémiologique. Mais parce que c'est certainement dans le domaine du rôle joué par les vecteurs qu'on a cru avoir les armes les plus fortes et sur lesquelles on a établi presque toute l'action pour tenter l'éradication, du moins jusqu'à ces derniers temps.

Depuis longtemps qu'on a pensé que le vecteur constitue la partie la plus vulnérable pour tenter de rompre la chaîne épidémiologique du paludisme.

Darling, qui a accordé une très grande importance aux problèmes de caractère entomologique, avait déjà signalé, depuis longtemps, que : si l'on veut savoir comment lutter contre les moustiques, il faut d'abord savoir penser comme un moustique.

Plusieurs auteurs depuis Ross se sont également penchés sur les problèmes concernant les vecteurs, surtout après la découverte du rôle des anophèles dans l'épidémiologie du paludisme, et quelques-uns ont même apporté une grande attention à l'état d'anophélisme sans paludisme, tels que Grassi, Wesenberg-Lund et Roubaud.

Mais c'est Roubaud qui, le premier, a éclairci le problème avec ses études sur le comportement des anophèles à l'égard de l'homme et des locaux choisis par ces moustiques pour piquer et pour se reposer.

C'est dans ce sens qu'il a bien établi l'anthropophilisme et le zoophilisme et l'endo- et l'exophagisme, indiquant que des formes biologiques pouvaient constituer des groupes à comportement très différent.

Ses études sur les races biologiques du *complex maculipennis* ainsi que celles de Missiroli, Hackett et Martini ont eu, certainement, une grande influence sur la façon d'étudier les anophèles d'autres parties du monde. Ils ont notamment souligné que pour réussir dans la lutte il faut savoir ce que font les anophèles.

Les études biométéorologiques concernant les vecteurs sont encore d'une actualité pertinente. Si, en un moment donné, on les avait poursuivies, au lieu de se concentrer presque exclusivement sur la façon de traiter les murs des maisons avec des insecticides, peut-être, aurait-on pu progresser plus rapidement.

Les vecteurs dits secondaires ont été négligés pendant longtemps, et nous nous rappelons encore d'entendre des entomologistes affirmer, que leur rôle n'avait pas d'importance, puisqu'ils n'avaient pas la possibilité de transmettre le paludisme, si les vecteurs dits principaux ne pouvaient plus maintenir la transmission. Nous croyons que la théorie de la « species sanitation », de Malcon Watson, est encore très valable, mais à condition de tenir compte de tous les

©Soc.pathol.
exo

anophèles qui jouent le rôle de vecteurs principaux ou secondaires. Si l'on avait pensé dès le début qu'il fallait étudier l'épidémiologie du paludisme pour pouvoir travailler en connaissance de cause, l'on aurait considéré des zones difficiles depuis très longtemps et l'on aurait peut-être déjà eu la possibilité d'y trouver des solutions. Mais, l'on a préféré affirmer qu'il n'y avait pas de zones plus difficiles et que les résultats dépendaient surtout de la bonne organisation administrative des services.

N'oublions pas le grand intérêt, par exemple, de la connaissance des types d'*A. gambiae* qui pourront expliquer beaucoup de situations difficiles et donneront la possibilité de choisir des méthodes adéquates pour résoudre les problèmes qui en résultent.

La connaissance des locaux de repos des vecteurs est, bien sûr, un des détails les plus importants pour savoir où appliquer les insecticides, surtout si on les considère en rapport avec les études biométéorologiques pour diminuer le coût des campagnes. Nous les avons utilisés avec succès et obtenu une réduction substantielle des dépenses réalisées.

Le Directeur Général de l'OMS dans le Rapport sur les activités de cette organisation en 1965, a bien indiqué : Mais la réalisation de tels programmes dans les pays intéressés d'Afrique ne pourra commencer sans une assistance financière à long terme de source extérieure.

Il est ainsi d'une urgence très grande d'étudier la possibilité de réduire le coût des campagnes qui demeure encore très élevé ; seulement la recherche dans le domaine de l'épidémiologie pourra indiquer la façon de conduire les travaux dans ce sens.

Enfin, les études sur la génétique des vecteurs pourront certainement résoudre beaucoup de problèmes d'ordre épidémiologique et aider énormément à développer une lutte peu coûteuse et efficace pour mener à bien des programmes d'éradication.

La recherche épidémiologique, c'est-à-dire l'étude des facteurs qui déterminent l'incidence de la maladie, est essentielle pour parer à la difficulté la plus grande, qui consiste à localiser les derniers malades porteurs de parasites dans le sang circulant périphérique.

En 1942, nous avons décrit les réactions obtenues en faisant piquer des enfants, dotés d'une forte immunité acquise, par des anophèles dont les glandes salivaires étaient pleines de sporozoïtes.

Après une période d'incubation, il s'agissait, généralement, d'une apparition ou augmentation du nombre des parasites dans le sang périphérique, d'une augmentation du volume de la rate et le plus souvent sans fièvre ; des cas semblables sont entrain de créer des difficultés dans beaucoup de régions.

©Soc.pathol.
exo

Nous croyons que ce que nous avons dit est suffisant pour montrer la nécessité, qui existe encore de poursuivre les études sur l'épidémiologie du paludisme, compte tenu des problèmes qui restent à résoudre et dont l'importance ne saurait être trop soulignée.

Sans doute, l'étude des populations mentionnées donnera-t-elle les bases sur lesquelles nous pourrons fonder le choix d'une méthodologie adéquate, et tous les efforts déployés par les paludologues et par les entomologistes ne seront pas vains, si l'on s'efforce de découvrir les facteurs et si on les analyse en utilisant les méthodes statistiques requises.

Nous ne parlerons pas des méthodes à utiliser pour résoudre tous ces problèmes, puisqu'il n'est pas dans nos intentions de les détailler dans un exposé de ce genre ; mais des indications pourraient être trouvées, du moins concernant certains aspects, dans ce qui a été dit jusqu'à présent.

Néanmoins, on ne doit pas laisser sans référence tout ce qui concerne les médicaments, les insecticides, la résistance des vecteurs, les larvicides si longtemps oubliés, la lutte génétique, la lutte biologique et tout ce qui a trait à la physiologie des métarmorphoses larvaires.

Tout ce qui pourra diminuer la densité des vecteurs facilitera les travaux pendant la phase d'entretien et contribuera à libérer les populations intéressées de tous les ennuis dus à la présence des moustiques.

Mais rien ne pourra être fait si l'on n'a recours à du personnel bien préparé et entraîné ; les difficultés sont dues maintes fois au manque de personnel qualifié. Surtout les paludologues doivent avoir une expérience suffisante concernant les activités de tous les membres de l'équipe.

Et que dire de la nécessité de l'éducation sanitaire, à tous les titres, indispensable pour obtenir la coopération des groupes des populations ?

Si nous adoptons une ligne bien définie et des idées claires sur le concept de l'éradication, on sera à même de réussir, à condition de ne pas chercher de solutions précipitées mais, au contraire, de travailler avec enthousiasme et persévérance, en fondant le choix des méthodes sur des connaissances bien acquises.

A notre avis, les campagnes d'éradication du paludisme doivent être conçues comme des programmes dynamiques d'expansion continue qui ne peuvent être considérés comme terminés avant que tous les parasites aient été éliminés d'une zone qui s'étend jusqu'aux barrières naturelles de l'endémicité paludique.

La coordination des programmes dans les pays de la zone considérée est ainsi essentielle pour réussir.

©Soc.pathol.
exo

Il convient de rappeler, toutefois, que le succès de tout programme dépend non seulement du choix d'une bonne méthode, mais encore de son application judicieuse sur le terrain.

Résumé

Après avoir fait une brève allusion à l'évolution de la lutte contre le paludisme surtout depuis la grande découverte de ses parasites, par Laveran, l'auteur indique la grande importance de considérer, d'une façon précise et constante, les études épidémiologiques sur lesquelles doivent se baser les méthodes à utiliser pour réussir à éradiquer le paludisme. Autrement, travaillant dans l'empirisme, on ne peut avoir des réussites que par hasard et l'auteur réfère les faillites qui se sont suivies aux tendances de concentrer les efforts presque exclusivement sur la façon d'appliquer les insecticides à l'intérieur des maisons ; l'enthousiasme se concentrant sur une action ayant apparemment indiqué qu'il n'y avait plus besoin de mieux connaître l'épidémiologie du paludisme. En conséquence, on n'a pas prévu les difficultés qui allaient se présenter et ce n'est que très récemment qu'on a reconnu l'existence de zones dites « difficiles ». D'autre part, l'utilisation des méthodes statistiques pour ramasser, enregistrer et analyser les données recueillies et évaluer l'importance des facteurs en jeu et en tirer des conclusions, a été faite de façon judicieuse. Bien que l'épidémiologie étant une science qui étudie des groupes au lieu des individus est essentiellement de nature statistique, il faut d'abord chercher et connaître les facteurs qui interviennent tels que les particularités écologiques des populations (l'homme, les vecteurs, les parasites) dont l'analyse peut alors indiquer leur importance et le choix des méthodes à utiliser pour l'éradication. L'utilisation des méthodes statistiques est essentielle dans toutes les phases des campagnes sans oublier que l'épidémiologie est la science qui étudie les facteurs qui déterminent la fréquence et la distribution des processus infectieux et qu'il faut d'abord connaître ces mêmes facteurs, de façon à pouvoir déterminer leur rôle et leur importance. D'autre part, les études biométéorologiques indispensables pour réussir à comprendre les particularités épidémiologiques du paludisme dans une région donnée doivent toujours être pris en considération. Surtout pour une maladie en voie de disparition les statistiques peuvent bien nous indiquer qu'il y a des facteurs qui ne sont pas encore connus, mais seulement la recherche pour les déceler. L'auteur après avoir fait des considérations sur ces sujets arrive à la conclusion qu'il sera possible de résoudre les problèmes qui se posent encore aujourd'hui si l'on entreprend les recherches et l'expérimentation nécessaires

©Soc.pathol.
exo

pour mieux comprendre comment le paludisme se maintient et se développe, et pouvoir choisir les méthodes adéquates pour parvenir à son éradication.

Bibliographie

Boyd (Mark F.). — *Malariology*, Philadelphia, 1949.
Bruce-Chwatt (L. J.). — Malaria Eradication in Africa. *New Scientist*, nº 293, June 1962.
Bruce-Chwatt (L. J.). — Paleogenesis and Paleo-Epidemiology of Primate Malaria. *Bull. OMS*, 1965, vol. **32**, nº 3.
Bruce-Chwatt (L. J.). — Malaria Research for Malaria Eradication. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1965, vol. **59**, nº 2.
Cambournac (F. J. C.). — *Sobre a epidemiologia do sezonismó em Portugal*, Lisboa, 1942.
Cambournac (F. J. C.). — Modernos processos de combate ao Sezonismo. *Anais do Instituto de Medicina Tropical*, 1948, vol. V, Lisboa.
Cambournac (F. J. C.). — Sobre a epidemiologia e a luta antisezonática em Portugal. *Anais do Inst. Med. Trop.*, 1952, vol. IX, nº 2, Lisboa.
Cambournac (F. J. C.) et Meira (M. T. V.). — Contribuição para o estudo do Sezonismo em Cabo Verde. *Anais do Inst. Med. Trop.*, 1952, vol. IX, nº 2, Lisboa.
Cockburn (Aidan). — *The evolution and eradication of infectious diseases*, Baltimore, 1963.
Davidson (G.). — Anopheles gambiae, a complex of species. *Bull. OMS*, 1964, vol. **31**, nº 5.
Garnham (P. C. C.). — Distribution of Malaria Parasites in various Hosts. *The Journal of Parasitology*, 1963, vol. **49**, nº 6.
Gray (Harold Farnsworth). — An analysis of the eradication concept. *Mosquito News*, 1960, vol. **20**, nº 1.
Hinman (E. Harold). — How much control of communicable diseases ? *Am. J. of Trop. Med. and Hyg.*, 1966, vol. **15**, nº 2.
Lewallen (L. L.). — Effects of Farnasol and Ziram on mosquito larvae. *Mosquito News*, 1964, vol. **24**, nº 1.
MacDonald (G.). — *The epidemiology and control of Malaria*, London, 1957.
Muench (Hugo). — *Catalytic Models in Epidemiology*, Cambridge, Mass., 1959.
OMS, Actes Officielles nº 147, Activités de l'OMS en 1965. Rapport Annuel du Directeur Général, Genève, 1966.
Protero (R. Mansell). — *Migrants and Malaria*, London, 1966.

©Soc.pathol.
exo

SECTION II

PATHOGÉNIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU PALUDISME

ROLE DES PSEUDOMONAS DANS LA SPOROGONIE DE L'HÉMATOZOAIRE DU PALUDISME CHEZ LE MOUSTIQUE

Par J. JADIN (*), I. H. VINCKE (*), A. DUNJIC (**), J. P. DELVILLE (***), M. WERY (*), J. BAFORT (*) et M. SCHEEPERS-BIVA (*)
avec la collaboration technique de E. WILLAERT

Depuis la mise en évidence de la transmission du paludisme par RONALD ROSS (1895) et la description du cycle sporogonique des plasmodiums humains par GRASSI, BIGNAMI et BASTIANELLI 1898, les chercheurs n'ont progressé que fort peu dans la connaissance du mécanisme intime qui préside à la formation des sporozoïtes.

Après la formation de l'oocyste dans la paroi de l'estomac de l'anophèle, les divisions successives conduisent à la formation des sporozoïtes qui migrent vers les glandes salivaires, mais on connaît mal les causes favorisantes de ces transformations successives.

La découverte du *Plasmodium berghei* par VINCKE et LIPS en 1948 a fourni aux chercheurs un matériel d'étude remarquable. Malgré des essais nombreux poursuivis depuis seize années, les auteurs ne parvenaient cependant pas à assurer au laboratoire la transmission cyclique de ce parasite par piqûre d'anophèles. YOELI et WALL (1951-1952), PEREZ-REYES (1953), RAMAKRISHNAN et ses coll. (1963), puis RODHAIN, WANSON et VINCKE (1951-1955) observaient des sporozoïtes dans les oocystes et parfois quelques sporozoïtes dans les glandes salivaires, qui pouvaient par inoculation à la seringue transmettre le paludisme aux rongeurs, mais ils n'obtenaient pas une transmission cyclique régulière.

Ainsi que YOELI et MOST l'ont établi dans les conditions des expériences menées en 1960 de très nombreux oocystes se développent

(*) Institut de Médecine Tropicale « Prince Léopold », Anvers. Directeur P. G. JANSSENS.
(**) Institut du Cancer. Université Catholique de Louvain.
(***) Directeur du Laboratoire Médical du Lubumbashi (Congo).

©Soc.pathol.
exo

dans la paroi de l'estomac, mais le plus grand nombre dégénèrent et seulement quelques sporozoïtes parviennent à se maintenir dans les glandes salivaires. En 1965, cependant, ces mêmes auteurs avec Boné se basant sur l'observation faite au niveau des galeries forestières de la Kasapa au Katanga par Yoeli qui releva la température existant à l'endroit même où se maintiennent les *Anopheles dureni* infectés, vont montrer que pour obtenir une sporogonie complète du *P. berghei*, il faut garder les anophèles infectés à une température comprise entre 18° et 22° C. Rappelons à cet égard, que dès 1952 Rodhain et Vincke se demandaient, dans une revue critique de la question, si la température ne jouait pas un rôle dans l'évolution de la sporogonie des *P. berghei*. Divers auteurs, I. Vincke et ses collaborateurs (1965) notamment, purent rapidement vérifier l'exactitude de l'observation de Yoeli, mais il s'agit maintenant de rechercher la raison de cette influence de la température sur le processus évolutif du parasite chez l'anophèle.

En identifiant les germes contenus dans l'intestin des anophèles transmetteurs du *P. berghei*, notamment d'un lot de 100 *A. dureni* en provenance du Katanga, récoltés dans les galeries forestières de la Kasapa et de la Kisanga par Bafort, nous (Jadin, 1965) constatons que chez 33 de ceux-ci se retrouvent des bactéries qui appartiennent au groupe des pseudomonas (*) et plus spécialement aux bactéries pourprées. Ces bactéries possèdent une hémoprotéine avec un spectre comparable à celui des hémoglobines. Ce nouveau type d'hémoprotéine est extractible comme une protéine à deux hèmes solubles (Kamen, 1963). Elle existe notamment dans les extraits à l'acide trichloracétique préparés à partir des suspensions de germes photohétérotrophes facultatifs *Rhodospirillum rubrum* et *Rhodpseudomonas spheroides* ainsi que Vernon et Kamen l'ont établi (1961).

Or Yoeli, Most et Boné (1965) ont montré que c'est uniquement en maintenant une température déterminée que l'évolution favorable de la sporogonie s'accomplit. La température a donc un rôle déterminant dans cette évolution et nous pensons que le fait de retrouver chez ces anophèles des germes qui peuvent intervenir dans le métabolisme du plasmodium éclaire ce problème d'un jour singulier.

En effet, la température favorise le développement d'une bactérie plutôt que d'une autre et le sporozoïte pour atteindre son complet développement doit trouver dans le milieu où il se développe les

(*) Afin de nous assurer de la nature des germes isolés, nous avons soumis une série des souches isolées au Professeur Thibault, directeur du Cours à l'Institut Pasteur qui a confirmé la nature *Pseudomonas* de plusieurs souches qui ont été étudiées dans ce travail ; nous tenons à l'en remercier.

©Soc.pathol.
exo

éléments essentiels à sa formation. Vernon et Kamen (1954) ont établi que l'hémoprotéine des bactéries photosynthétiques contenait des phosphopyridine-nucléotides et un cytochromoïde. Le groupement prosthétique des cytochromes est très semblable à celui de l'hème qui est une combinaison de protoporphyrine et de fer à l'état ferreux. Les cytochromes jouent un rôle de premier plan dans les processus d'oxydation cellulaire, ils assurent le transport des électrons.

Ces éléments essentiels à la vie du plasmodium à son stade sporogonique peuvent être fournis par les germes mêmes qui parasitent l'intestin de l'anophèle. Bien que le repas infectant apporte au moustique l'hémoglobine indispensable au premier développement du parasite, l'achèvement du cycle peut parfaitement s'accomplir sans que l'anophèle fasse un second repas sanguin. Il suffit de l'alimenter avec de l'eau glucosée, le supplément nécessaire au métabolisme sera fourni par la flore bactérienne de l'anophèle. La quantité de protéines dont a besoin un ookynète pour donner naissance au nombre élevé de sporozoïtes qui vont naître à partir de l'oocyste formé est considérable et lorsqu'il y a des centaines d'oocystes en formation, on conçoit l'importance pondérale des acides aminés nécessaires.

C'est peut-être une des raisons qui explique pourquoi une partie seulement des sporozoïtes formés dans les oocystes parviennent à maturité, cette maturation dépendant des acides aminés comme de l'hémoglobine ingérée. Le pourcentage d'anophèles porteurs de sporozoïtes dans les glandes salivaires peut être faible ou même nul alors que celui des porteurs d'oocystes dans l'estomac est élevé.

Yoeli avait signalé qu'il obtenait un plus grand pourcentage d'anophèles porteurs de sporozoïtes lorsqu'il nourrissait les anophèles avec des solutions glucosées additionnées d'antibiotiques. Ce mélange d'antibiotiques agit sur les coques et divers contaminants, mais est dépourvu d'action vis-à-vis des pseudomonas isolés à partir des moustiques où s'accomplit normalement l'évolution des sporozoïtes ainsi que les tests de sensibilité aux antibiotiques nous l'ont appris.

Nous avons en outre pu observer à l'insectarium d'Anvers que des lots d'*Anopheles quadrimaculatus* avec oocystes dégénérés avaient une flore intestinale dépourvue de pseudomonas, mais riche en staphylocoques. En examinant un lot de 30 *A. quadrimaculatus* nourri sur hamsters porteurs de *P. berghei*, mais chez lesquels la sporogonie n'a pas évolué, nous isolons 18 fois des coques. Pour un autre lot, comportant 16 anophèles dont 12 sont porteurs de sporozoïtes dans les glandes salivaires, nous isolons 12 fois des pseudomonas.

Wanson et coll. avaient pour leur part observé la présence de pigment bleu autour des glandes salivaires et dans toute la mus-

©Soc.pathol.
exo

culature thoracique d'*Anopheles moucheti* et il attribuait à ce pigment une action nocive, capable d'empêcher l'évolution des sporozoïtes chez les nullipares, plus riches en ce pigment.

A Coquilhatville, avec HENRARD nous n'avions trouvé aucun porteur de sporozoïtes parmi les 1.100 moustiques disséqués alors que dans d'autres régions africaines cet anophèle est considéré comme un bon transmetteur du paludisme. Nous n'avions pas réussi à infecter expérimentalement des *A. moucheti* fraîchement éclos qui avaient pris un repas sanguin sur des porteurs de gamétocytes extraflagellants de *Plasmodium falciparum* et de *Plasmodium vivax*.

En cherchant à établir la disparition du paludisme dans les polders, RODHAIN (1943) a insisté sur le fait que le drainage et la création des canaux avaient modifié la salaison des eaux stagnantes, ce qui a entraîné une modification de la flore qui parasite les larves et qui est à l'origine de la flore bactérienne des anophèles. Ainsi nous voyons le rôle que peut jouer cette flore dans le cycle sporogonique du paludisme et plus particulièrement l'importance de celui joué par les bactéries photosynthétiques, bactéries que l'on retrouve dans toutes les eaux stagnantes et boueuses.

Afin de fournir une base à cette hypothèse séduisante, nous avons réalisé une série de recherches destinées tout d'abord à montrer que :

1° les pseudomonas pouvaient être isolés chez les anophèles depuis le stade larvaire jusqu'au stade adulte ;

2° que ces pseudomonas n'entravaient nullement le développement du plasmodium dans sa sporogonie ;

3° qu'au moyen des isotopes radioactifs, on pouvait marquer les acides aminés constituant les pseudomonas et les localiser chez l'anophèle.

I. — ÉVOLUTION DES PSEUDOMONAS DU STADE LARVAIRE AU STADE ADULTE

Des bacs d'élevage en plastique neufs garnis de paillasson en plastique neuf sont ensemencés au moyen de culture de 24 heures en bouillon avec trois souches de pseudomonas à partir d'anophèles capturés dans la galerie forestière de la Kasapa et de la Kisanga au Katanga et ramenés vivants en Europe par BAFORT.

On dépose quelques centaines d'œufs d'*A. quadrimaculatus* dans ces bacs et on ajoute de l'eau au fur et à mesure de l'évaporation. Ces larves sont maintenues à 25° C. On ajoute tous les 2 ou 3 jours un peu de « Farex » de Glasco (mélange de lait écrémé, de poudre d'os, de citrate de fer et de levure) ainsi que de la levure de bière (GIST).

©Soc.pathol.
exo

Des larves sont prélevées après 8 jours et après lavages répétés à l'eau physiologique stérile, elles sont broyées et ensemencées sur gélose nutritive en boîte de Petri. Cet ensemencement donne lieu à un développement de nombreuses colonies, dont le plus grand nombre sont cytochromes-oxydases positives et possèdent les caractères des pseudomonas. La subculture de ces colonies donne naissance à des cultures pures de germes qui sont parfaitement agglutinés au moyen de sérums spécifiques obtenus par l'inoculation répétée des mêmes germes au lapin. Nous avions donc réisolé à partir de ces larves le germe que nous avions introduit dans l'eau des bacs où s'étaient développées les larves.

La même recherche fut répétée après 12 jours lorsque ces larves eurent atteint le stade de nymphe, avec un résultat absolument comparable.

Enfin la même étude fut effectuée au moyen du broyat du tube digestif des anophèles lorsqu'ils eurent atteint le stade adulte. Ces anophèles étaient porteurs du même germe.

2. — Sporogonie et pseudomonas

Au cours d'un nouvel essai, des anophèles adultes furent alors mis à nourrir sur des ratons impaludés. Après 8 jours, bien que l'estomac fût riche en pseudomonas, de nombreux sporozoïtes furent dénombrés dans les oocystes de la paroi de l'estomac. Entre 15 et 20 jours après le repas infectant, nous pûmes observer des sporozoïtes dans les glandes salivaires qui se sont montrés infectants chez les animaux piqués par ces anophèles. Les pseudomonas n'avaient donc pas entravé la sporogonie.

3. — Germes marqués aux isotopes

Nous avons tout d'abord essayé de marquer deux souches de pseudomonas Kasapa 9 et Kisanga 21 au moyen d'Adénine C14 et Kisanga 21 au moyen de Fe59.

a) Nous avons ajouté 1 cm^3 d'une dilution de sulfate d'Adénine 8C14 préparée par le Centre radiochimique d'Amersham (Angleterre), contenant 10 µCi de produits actifs à des tubes contenant 10 ml de bouillon B. H. I. Difco. Après 48 heures d'étuve à 37° C, le bouillon est centrifugé à 3.000 tours pendant 15 minutes et le culot est lavé à trois reprises à l'eau physiologique. Nous conservons l'eau de chaque lavage et chacun de ces échantillons ainsi que le culot sont examinés dans un appareil à scintillation liquide (Pakaerd).

©Soc.pathol.
exo

Après quelques essais préliminaires, nous avons réussi à marquer très fortement les bactéries ainsi qu'on pourra le constater dans le tableau I.

TABLEAU I

C14 Scintillateur naphtalène	Moyenne de deux canaux
Bouillon surnageant : Ka9 adénine : 6.325 coups par minute pour 0,1 ml.	
1er lavage	374 coups par minute
2e lavage	86 »
3e lavage	13 »
Culot.	10.0003 »
Bouillon : Ki 21 adénine.	
3e lavage	74 coups par minute
Culot	22.759 »

Ceci nous montre que les germes ont métabolisé l'adénine marqué. Le culot de centrifugation de la souche Kasapa fournit 10.003 coups par minute et celui de la souche Kisanga 21 fournit 22.759 coups par minute.

L'examen des larves et des moustiques adultes qui se sont développées dans des bacs ensemencés avec ces germes marqués nous apprend que le broyat des larves fournit 911 coups par minute avec la souche Kasapa 9 et 224 coups par minute avec la souche Kisanga 21.

Quant aux glandes salivaires des moustiques adultes lorsqu'on a utilisé la souche Kasapa 9, nous n'obtenons que 11 coups, mais avec Kisanga 21 nous obtenons 130 coups, tandis que lorsque nous examinons l'estomac de ces mêmes moustiques, nous obtenons 297 coups par minute pour les anophèles qui ont été au contact de Kasapa 9 et 15 coups seulement pour ceux qui avaient été au contact de Kisanga 21.

Il faut bien noter ici que les germes marqués ont été dilués dans les bacs d'élevage contenant plusieurs litres d'eau et qu'on a renouvelé cette eau au fur et à mesure de l'évaporation. Il n'en reste pas moins que les larves et les adultes étaient marqués par ces produits radioactifs.

b) Le même essai est réalisé au moyen du Fe29 avec la souche de pseudomonas Kisanga 21 à l'aide d'un compteur à scintillation comportant un cristal NaI (à puits) et nous en donnons les résultats dans le tableau II.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU II

Bouillon surnageant .	103.390	coups par minute
1er lavage	3.556	»
2e lavage	479	»
3e lavage	66	»
Culot.	12.803	»

Le résultat indique que les germes sont bien marqués au Fe59 puisque l'examen du culot fournit 12.803 coups par minute.

Les larves qui s'étaient développées dans des bacs ensemencés au moyen de ces germes fournissaient après 8 jours 187 coups et les adultes de 8 jours 88 coups, ceux de 36 jours 39 coups. Cette chute d'activité provient de la dilution successive du culot initial.

Ces résultats confirmaient ceux que nous avions obtenu par l'isolement direct des pseudomonas à partir du tube digestif des anophèles et nous montraient que la radioactivité originairement liée aux acides aminés persistaient dans l'organisme de l'anophèle.

c) Autoradiographie. — Nous devions encore établir que les acides aminés marqués ou le C14 se retrouvaient dans les organes de l'anophèle et si possible dans les sporozoïtes au cours de la sporogonie.

Dans ce but, nous avons eu recours à l'autoradiographie. Cette fois nous avons utilisé la glycine qui appartient aux chaînons des hémoprotéines tel que KAMEN et ses collaborateurs l'ont reconnu chez les pseudomonas.

Le bouillon ensemencé avec la souche Kisanga 21 est maintenu à 37° C pendant 72 heures. Après centrifugation, le culot est lavé à trois reprises en eau physiologique. Le liquide surnageant fournissait à l'appareil à scintillation 179.544 coups par minute ; le liquide de 1er lavage 17.077 coups par minute pour 0 ml. 1, celui de 2e lavage 2.585 coups par minute, celui de 3e lavage 310 coups par minute. Le culot est remis en suspension dans 10 ml. d'eau physiologique et nous ajoutons 1 ml. de cette suspension à 20 ml. d'eau glucosée contenue dans des flacons garnis de rouleaux d'ouate comprimée. On ajoute régulièrement tous les 2, puis tous les 3 jours ces germes marqués à l'eau glucosée. Ces flacons sont posés dans des cages contenant des *Anopheles stephensi* et des *Anopheles gambiae*.

Après 16 jours nous prélevons des anophèles et après dissection le contenu intestinal est ensemencé sur gélose. Nous réisolons aisément les mêmes germes que ceux qui avaient servi à nourrir les anophèles. Ils sont cytochromes-oxydases positifs et sont agglutinés par les sérums anti-pseudomonas Kisanga 21. D'autres anophèles seront mis à nourrir sur Hamster qui feront une infection massive à *P. ber-*

©Soc.pathol.
exo

Bull. Société de Pathologie Exotique.

TOME LIX
PLANCHE V
Communication :
P. JADIN, I.-H. VINCKE, A. DUNJIC,
J.-P. DELVILLE, M. WERY,
J. BAFORT et M. SCHEEPERS-BIVA.

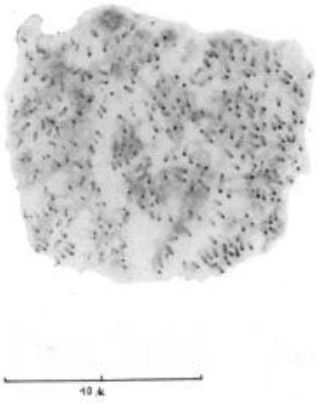


Fig. 1.



Fig. 2.

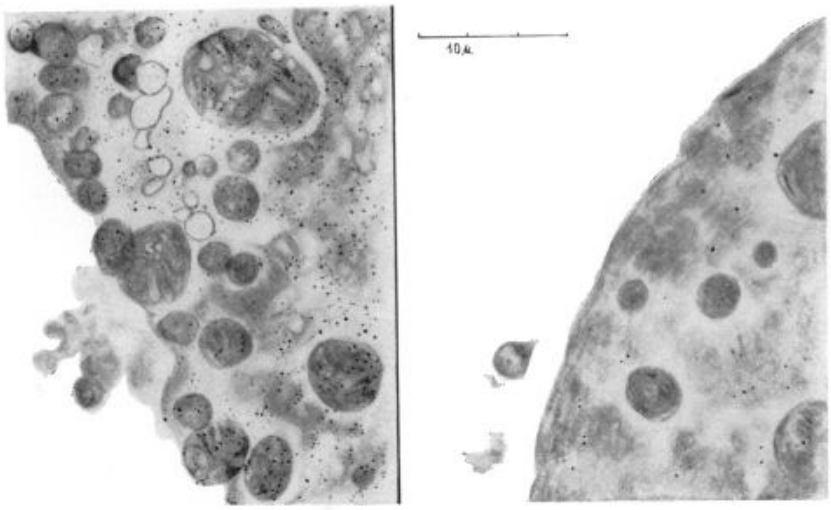


Fig. 3.

Fig. 1. — Pseudomonas marqués.

Fig. 2. — Oocystes avec grains noirs.

Fig. 3. — Étalement d'un estomac d'*Anopheles stephensi* porteurs d'oocystes avec grains noirs et d'un estomac dépourvu d'oocystes.

©Soc.pathol.
exo

Communication :
P. Jadin, I.-H. Vincke, A. Dunjic,
J.-P. Delville, M. Wery,
J. Bafort et M. Scheepers-Biva.

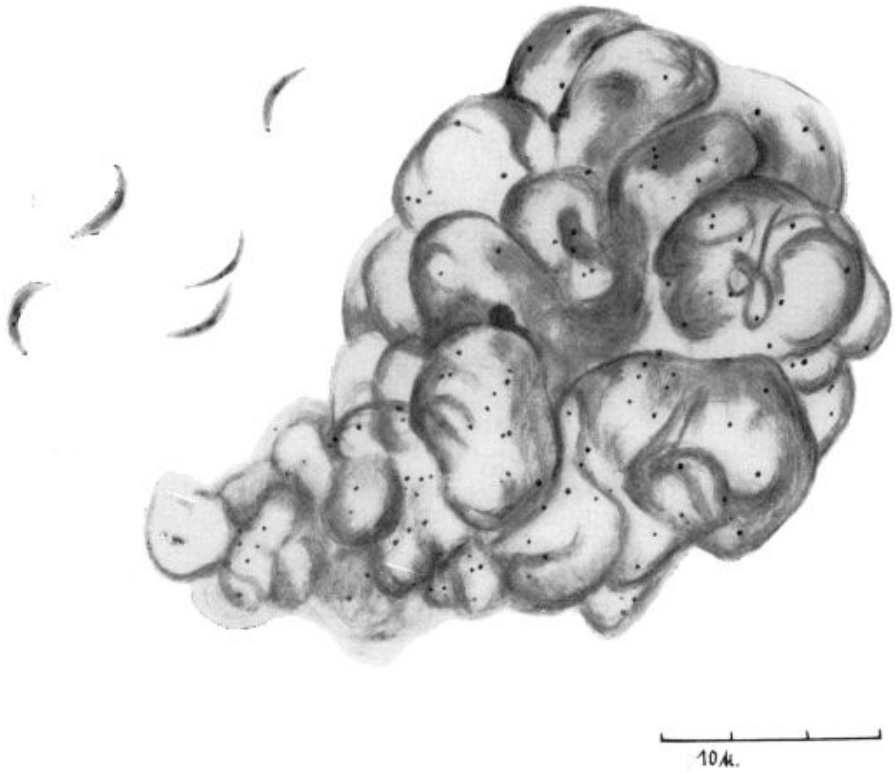


Fig. 4.

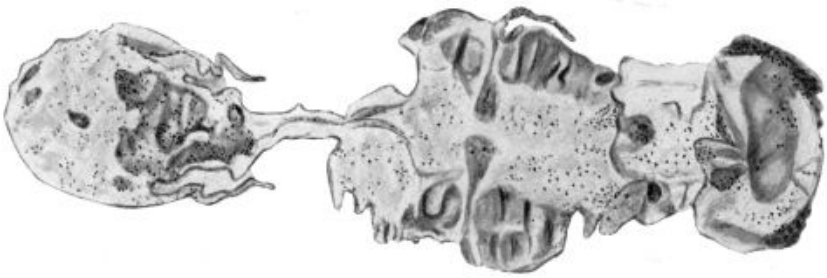


Fig. 5.

Fig. 4. — Glandes salivaires d'un *A. stephensi* parasité et qui a absorbé des bactéries marquées au C14 (gross. 500 ×). Présence dans ces mêmes glandes de sporozoïtes marquées (gross. 1.200 ×).

Fig. 5. — Coupe frontale d'un *Anopheles stephensi* nourri avec microbes marqués.

©Soc.pathol.
exo

ghei. Au cours de cet essai, des anophèles sont disséqués et on trouvera des oocystes dans l'estomac et plus tard des sporozoïtes dans les glandes salivaires.

Par ailleurs, nous avons recherché préalablement, si les germes provenant de ces cultures marquées au C14 pouvaient être repérés par autoradiographie. A cet effet, les strippings films Kodak, suivant la technique de Laytha (1954) sont appliqués sur les étalements des germes marqués à la glycine C14 et sont exposés dans des boîtes étanches garnies de silicagel pendant 10 à 20 jours ; puis révélées à l'aide du révélateur Kodak D 19 *b* pendant 4 minutes. Les plaques sont alors fixées, lavées et séchées. On colore les frottis secs au Giemsa pendant quelques minutes, puis on les lave à l'eau courante.

Après séchage et montage, on peut retrouver superposés aux amas microbiens, des grains noirs, qui indiquent la présence des acides aminés marqués (fig. 1).

Au cours d'essais ultérieurs après avoir infecté des anophèles *stephensi* et *gambiae* qui avaient été nourris avec du bouillon glucosé contenant des germes marqués, au moyen de *P. berghei*, nous avons recherché si l'on pouvait déceler le produit marqué au niveau des oocystes et des sporozoïtes.

Les préparations traitées nous ont permis effectivement de déceler les granulations nettement visibles au niveau des sporozoïtes contenus dans les oocystes. On pourra constater la présence de ces grains au niveau des oocystes (fig. 2) dans la paroi de l'estomac d'un *A. stephensi*.

L'étalement d'un estomac d'anophèle où l'on a retrouvé des germes Kisanga 21 dans l'estomac, germes marqués au C14 et qui était porteur de nombreux oocystes, révèle la présence de nombreuses ponctuations, alors que l'estomac d'un anophèle du même lot qui n'est pas porteur d'oocystes ne montre pas les mêmes granulations. C'est ce qu'on peut observer sur la figure 3.

L'examen des glandes salivaires d'anophèles traités de la même manière nous a permis de déceler ces mêmes granulations dans les sporozoïtes, ainsi que le montre la figure 4. L'étalement de cette glande salivaire va nous révéler la présence des granulations qui témoignent de la présence du C14.

Nous pouvions ainsi conclure que les acides aminés des pseudomonas étaient métabolisés par l'anophèle et que l'on retrouvait les produits radioactifs au niveau des sporozoïtes.

Afin de préciser la localisation de la substance marquée dans l'anophèle et afin d'établir que les constituants microbiens intervenaient bien dans le métabolisme, nous avons fait ingérer à des anophèles des germes marqués et nous avons préparé des coupes du moustique entier. Après exposition pendant 15 jours dans le froid, nous avons

©Soc.pathol.
exo

obtenu des autoradiographies qui montrent bien que des échanges s'opèrent depuis les germes qui se développent dans l'intestin et les organes de l'anophèle.

Nous ajouterons encore que tous les germes ne sont pas favorables à la sporogonie. Ainsi, dès nos premières recherches nous avons observé que les coques entravaient la sporogonie et plusieurs lots d'*A. quadrimaculatus* contaminés par des coques ne fournissaient pas de sporozoïtes.

Plus récemment Yoeli nous a fait parvenir des frottis d'intestin d'anophèles qui mouraient 48 heures après le repas infectant. Les frottis contenaient de nombreux germes encapsulés comparables à des *Klebsiella*. Quatre lots d'*A. gambiae* et *stephensi* de l'insectarium d'Anvers qui mouraient après les repas infectant chez des rats porteurs de *P. berghei* nous ont permis d'observer dans les frottis des germes comparables. La culture de l'intestin de 55 de ces moustiques provenant de ces quatre lots d'*A. gambiae* et d'*A. stephensi* nous a permis d'isoler 40 fois des *Klebsiella*. Un sérum de lapin inoculé avec les germes isolés nous a fourni un sérum agglutinant ces germes, ainsi que quelques souches de *Klebsiella* isolées en Afrique.

Un essai d'infection effectué avec les germes isolés à partir des anophèles malades, nous a montré que ces germes étaient pathogènes pour le moustique adulte surtout lorsque le moustique avait fait un repas sanguin.

4. — Présence de pseudomonas dans l'eau prélevés près gites larvaires d'*A. dureni*

Afin de vérifier si l'eau de la Kisanga contenait effectivement des pseudomonas, nous avons demandé à notre collègue J. P. Delville d'analyser l'eau de cette rivière où l'on trouve des gîtes larvaires d'*A. dureni*. Delville a isolé des pseudomonas à partir des eaux de cette rivière et nous les a fait parvenir. Ces pseudomonas étaient agglutinés par les sérums préparés avec le sérum des lapins immunisés avec les souches isolées à partir d'*A. dureni*.

Commentaires

Ces diverses recherches avaient comme but de montrer que la flore bactérienne des anophèles avait une importance primordiale non seulement dans l'évolution des plasmodiums chez l'anophèle au cours de la sporogonie, mais que certains germes pouvaient avoir un rôle pathogène vis-à-vis de l'anophèle, et ainsi entraver la dispersion du paludisme.

©Soc.pathol.
exo

Nous avons tout d'abord fait ressortir que des germes favorables à la sporogonie, ceux du groupe des pseudomonas étaient fréquemment représentés chez les anophèles capturés dans la nature. Nous avons tenté de montrer que ces germes pouvaient être retrouvés depuis l'état larvaire jusqu'au stade adulte chez *A. stephensi, quadrimaculatus, gambiae ;* nous les avions décelés au stade adulte chez l'*A. dureni.*

Nous avons essayé d'établir que les acides aminés de ces germes, groupés en hémoprotéines, comprenant des nucléoprotéines et des cytochromoïdes jouaient un rôle dans le métabolisme de l'anophèle et qu'il pouvait entrer dans la constitution des sporozoïtes. Les acides aminés marqués au C14 se retrouvent dans les autoradiogrammes aussi bien dans les oocystes que dans les sporozoïtes.

Enfin, nous constatons que les coques et les klebsiella sont capables d'entraver la vie normale des anophèles et d'empêcher l'évolution de la sporogonie.

D'autres germes existent dans le tube digestif des anophèles. A côté des pseudomonas, nous avons isolé des *enterobacteriacae coliformes*, des *Camomonas*, des *Serratia marcescens* non pigmentés aussi bien chez *A. dureni* que chez *A. gambiae, stephensi* et *quadrimaculatus*, mais les germes prédominants et toujours les plus nombreux étaient des pseudomonas. Notons encore que non seulement des cytochromoïdes ont été trouvés chez divers pseudomonas, notamment chez *Rhodopseudomonas palustris* (De Klerk, Bartsch, Kamen, 1965) mais aussi chez *Escherichia coli* (Fujita et Sato, 1963).

Conclusions

1) La flore bactérienne des anophèles joue un rôle dans le métabolisme général de cet insecte.

2) La flore bactérienne est susceptible de jouer un rôle dans la sporogonie chez les anophèles porteurs de plasmodium.

Résumé

En se basant sur les recherches de Yoeli sur l'importance de la température lors de la sporogonie chez l'anophèle vecteur du paludisme et sur la présence de pseudomonas dans l'intestin de ce transmetteur, les auteurs tentent d'établir le rôle joué par ces bactéries dans la formation des sporozoïtes. Ils suivent l'évolution des anophèles élevés dans un insectarium et infectés volontairement avec cette bactérie. Ils ont recours aux isotopes pour marquer ces bactéries.

©Soc.pathol.
exo

Ils s'efforcent de démontrer la présence des antigènes bactériens marqués dans les sporozoïtes qui se sont développés chez l'anophèle contaminé par ces germes.

Enfin les auteurs établissent le rôle néfaste des coques et des klebsiella dans l'évolution des hématozoaires au cours de la sporogonie.

Bibliographie

Fujita (T.) et Sato (R.). — Soluble cytochromes in *Escherichia coli*. *Biochim. biophys. Acta*, 1963, **77**, 690-693.

Grassi (B.), Bignami (A.) et Bastianelli (G.). — Ulteriori ricerche sul ciclo dei parassiti malarici umani nel corpo del zanzarone. *Atti. R. Accad. Lincei Rendic*, 1898, 5 ser., **8**, 21.

Jadin (J.). — Les bactéries photosynthétiques pourpres peuvent-elles jouer un rôle dans la sporogonie des plasmodiums ? *Bull. Acad. Nat. Méd. Paris*, 1965, **149**, 470.

Kamen (M. D.). — *Acta chem. Scand.*, 1963, **17**, S-41.

Kamen (M. D.) et Vernon (L. P.). — *Biochem. Biophys. Acta*, 1955, **17**, 10.

Klerk (H. de), Bartsch (R. G.) et Kamen (M. D.). — Atypical soluble haem proteins from a strain of *Rhodopseumonas palustris* sp. *Biochim. Biophys. Acta*, 1965, **97**, 275-280.

Laytha (L. G.). — Technique de Stripping film. *J. Phot. Sci.*, 1954, **2**, 130.

Perez-Reyes (R.). — *Anopheles aztecus* (Hoffman, 1935) a new definitive host for the cyclical transmission of *Plasmodium berghei*. Vincke and Lips, 1948. *J. Parasit.*, 1953, **39**, 603-604.

Ramakrishnan (S. P.), Satya Prakash, Krishmaswami (A. K.) et Mohan (B. N.). — Studies of *Plasmodium berghei*, Vincke et Lips, 1948. A critical analysis of experimental mosquito transmission. *Ind. J. Malariology*, 1953, **7**, 67-81.

Rodhain (J.). — Soc. Médicale, 1945, **1**, 1.

Rodhain (J.) et Vincke (I. H.). — Essai d'évolution de *Plasmodium berghei* Vincke et Lips chez *Anopheles maculipennis* (var. *athroparvus*). *Ann. Soc. Belg. Méd. trop.*, 1951, **31**, 197-301.

Rodhain (J.) et Vincke (I. H.). — Note au sujet de l'évolution du *Plasmodium berghei* chez *Anopheles maculipennis*, var. *athroparvus*. *Ann. Soc. Belge Méd. trop.*, 1942, **32**, 165-167.

Rodhain (J.), Wanson (M.) et Vincke (I. G.). — Essai de transmission cyclique de *Plasmodium berghei*, 1955, **55**, 219-224.

Ross (R.). — The crescent-sphere-flagella metamorphosis of the malaria parasite in the mosquito. *Trans. S. Indian Brach. Brit. Med. Assoc.*, 1895, **6**, 334.

Vernon (L.) et Kamen (M. D.). — *J. Biol. Chem.*, 1954, **211**, 643.

Vincke (I. H.) et Lips (M.). — Un nouveau plasmodium d'un rongeur sauvage du Congo : *Plasmodium berghei*. *Ann. Soc. Belges Méd. trop.*, 1948, **28**, 97.

Wanson (M.), Wolfs (J.) et Lebied (B.). — Comportement de l'*Anopheles (Myzomyia) moucheti* Evans. *Rec. trav. Sci. Méd. Congo belge*, 1947, **6**, 39.

Yoeli (M.) et Wall (W.). — Complete sporogonie development of *Plasmodium berghei* in experimental by infected anopheles. *Nature*, 1951, **168**, 1078.

©Soc.pathol.
exo

YOELI (M.) et MOST (H.). — The biology of a newly isolated strain of *Plasmodium berghei* in a rodent and in experimental mosquito vectors. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1960, **54**, 549-555.

YOELI (M.), MOST (H.) et BONÉ (G.). — *Plasmodium berghei* cyclical transmission by experimental infected *Anopheles quadrimaculatus*. *Science*, 1965, **144**, 1580-1581.

YOELI (M.), MOST (H.) et BONÉ (G.). — The natural history of *Plasmodium berghei* in the field and under experimental condition. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1965, **45**, 267-274.

Discussion.

L. LAMY. — Nous avons été très intéressé par la communication de M. le Professeur JADIN. Nous avions déjà eu nous-même l'occasion de discuter de cette question en 1964 avec M. YOELI lors du Colloque d'Anvers consacré à *P. berghei*.

L'influence des bactéries au cours du cycle biologique des *Plasmodium* est sûrement très importante et ne constitue, en fait qu'un cas particulier d'un problème de biologie générale, que l'on peut résumer ainsi :

Il existe chez l'Homme et les animaux, des protozoaires vivant en milieu stérile, dans le sang par exemple ; d'autres vivant en présence d'une flore bactérienne plus ou moins complexe et importante, par exemple dans l'intestin. Toutefois il n'existe aucun Protozoaire qui à un moment donné de son cycle ne retrouve une flore bactérienne associée. C'est le cas en particulier pour les *Plasmodium* qui se retrouvent associés aux bactéries dans le tube digestif du Moustique. De même que les amibes arrivant dans l'intestin après éclatement du kyste, ont besoin des bactéries intestinales, de même les *Plasmodium* doivent profiter directement ou indirectement de l'activité de la flore bactérienne du tube digestif de l'Insecte.

Comme le dit M. JADIN certaines bactéries semblent défavorables au développement des *Plasmodium* chez le Moustique, cela est tout à fait comparable à ce qui se passe chez les protozoaires vivant en association permanente avec des bactéries. Certains complexes bactériens ne permettent pas l'installation des amibes dysentériques après éclatement des kystes, d'autres au contraire sont favorables.

©Soc.pathol.
exo

SOME ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF MALARIA

By K. A. FLETCHER and B. G. MAEGRAITH (*)

For a number of years we have been investigating various pathogenic processes which summate to produce the clinical and pathological picture of malaria. Obviously, the disease process is set in motion by parasitization of the erythrocyte, and the end-product of infection is often evidenced by the host dying in general circulatory failure with abundant signs of organ dysfunction and damage. Our main efforts over the past few years have been in finding and identifying the initiating factors of the disease processes which build up as the infection proceeds, particularly the pathogenic links between the parasite itself and the host-tissue damage.

We have made a good deal of progress in our search for these initiating factors in malaria and some of our findings, with particular reference to the biochemical and cellular lesions occuring in the liver, are presented here. Most of the work described here has been performed in acute *P. knowlesi* and *P. berghei* malaria in rhesus monkeys and mice respectively.

MAEGRAITH in 1948 first suggested that cell dysfunction and degeneration, which if allowed to progress results in cell death as exemplified by centrilobular necrosis in the liver, might arise as a result of anoxia.

It was considered that tissue metabolism might be affected by impairment of oxygen transport in the erythrocytes and discharge at the tissue face i. e. by anoxic anoxia. Investigations showed that in the mammalian malarias infection of the erythrocytes did not cause any changes in oxyhaemoglobin dissociation characteristics (JONES *et al.*, 1951). It was also demonstrated that oxygen usage by the parasites themselves did not influence host-tissue respiration by direct competition. Further work in human *P. falciparum* malaria confirmed these findings and indicated that pulmonary oxygenation was proceeding normally (MAEGRAITH, 1959).

Again, anaemic anoxia, as a result of either conversion of haemoglobin into non-functional malarial pigment or the extensive haemolysis of infected and non-infected cells which is a frequent phenomenon in the disease, is unlikely to be an important factor in producing tissue damage except in the terminal stages of malaria.

(*) School of Tropical Medicine, Liverpool.

©Soc.pathol.
exo

We next examined the possibility that the tissue cells were being damaged in such a way that they are unable to utilize efficiently the apparently adequate oxygen available in the blood, in other words a state of histotoxic anoxia. Our biochemical studies have shown that in mammalian malarias there is active inhibition of cellular respiration and oxidative phosphorylation (or energy production). These processes take place in the cell mitochondria and we have confined our attention to suspensions of these particles isolated from the liver. Further biochemical studies suggested that the structural characteristics of the membranes of the mitochondria were affected in malaria allowing leakage of essential co-factors (RILEY and MAEGRAITH, 1962 ; MAEGRAITH, RILEY and DEEGAN, 1962).

Electron microscopy of liver tissue in *P. knowlesi* and *P. berghei* malarias has shown that the mitochondria of the parenchymal cells are the first structures to show evidence of damage.

In the malaria-infected mouse, cell changes are readily discernable on the fourth day of a five-day fatal infection. The mitochondria are swollen and their normally smooth outline is undulated. The double membrane, however, is still, intact. There is often a peri-mitochondrial arrangement of the endoplasmic reticulum which in many cells has proliferated. The cytoplasm is generally more granular, while crenation of the nuclear membrane is a frequent feature.

Similar changes but of a lesser degree are visible in the liver cells of infected monkeys on the fifth day of a seven-day infection.

The mitochondrial lesion develops as the infection progresses leading to degeneration and eventual disintegration of the particles with the production of cellular vacuolation. Further cell damage in the form of vacuolation is believed to arise as a result of the disruption of lysosomes, as indicated by electron microscopy and by histochemical demonstration of acid phosphatase activity. It is believed that lysosomes increase in number probably to scavenge the cellular debris, and may be disrupted by anoxia or circulating toxic factors (FLETCHER and MAEGRAITH, 1962 *a* ; MAEGRAITH, FLETCHER, ANGUS and THURNHAM, 1963, 1966). The liberated hydrolytic enzymes then appear to cause cell lysis. This particular type of cellular damage is considered to occur only in the late stages of the disease.

More lately we have been able to demonstrate the presence of soluble substances in the plasma of infected animals, and in some cases of human *P. falciparum* malaria, which will inhibit the respiration and oxidative phosphorylation of isolated normal liver-cell mitochondria (RILEY and MAEGRAITH, 1961 ; MAEGRAITH *et al.*, 1963, 1966). These inhibitory factors or toxins damage the particles in a manner similar to that shown by mitochondria isolated from the

©Soc.pathol.
exo

infected host. We believe that the factors may be specific to the disease and are possibly produced directly by the parasite i. e. a specific pathogenic link. Moreover, it seems possible that these toxic substances are at least some of the factors actually initiating the pathophysiological responses in the host, but confirmation of this point will have to await their purification.

Ultrafiltration of sera, particularly, from monkeys, demonstrating toxic properties shows that large molecular weight compounds such as haemoglobin, fats, proteins and polysaccharides, and absorbed substances such as bilirubin and non-esterified fatty acids can be removed without losing the active fractions. Further micro-ultrafiltration through an acetylated membrane shows that the toxic compounds are relatively small with molecular weights of probably less than 1,000. The latest work shows that the fractions contain little nitrogen and emerge from Sephadex-gel chromatography columns as two compact peaks, one shortly after the inorganic phosphate fraction and the second with the carbohydrate fraction (Thurnham, 1966).

Changes in the lipid constitutents of the blood occur in malaria and we have been making a particular study of the lipids in *P. knowlesi*-infected monkeys. Total lipids rise 30-100 % in the liver while increases above normal occur in all the major lipids components of the plasma including the phospholipids, although no specific changes have been detected in the latter. However, rises in free (or non-esterified) fatty acids to as high as five times the normal level have been detected in the advanced stages of infection, often following schizogony (Angus, 1966). Although the exact identities of the fatty acids are not at present known, we consider this is an important finding particularly since cis-vaccenic acid, first demonstrated in *P. knowlesi* malaria by Laser (1948), and other closely related 18-carbon fatty acids such as linoleic acid inhibit mitochondrial oxidative metabolism. Moreover, fatty acids at the concentration found in the plasma of infected monkeys greatly potentiate the effects of inhibitory sera, far beyond a mere additive effect. Here again, it is possible that these increased fatty acids are specific pathogenic links between the parasite and the host-tissue damage, since it has been known for some years that there is an accumulation of fatty acids in infected erythrocytes (Laser, 1948 ; see McKee, 1951). The role of fatty change and deposition in the liver could also be significant in this respect. Moreover, it is only slowly being appreciated that the fatty acids may have some important pharmacological effects (see Jacques, 1959).

We believe, as Maegraith (1966) has clearly pointed out, that although the processes outlined may represent some of the impor-

©Soc.pathol.
exo

tant initiating factors in malaria, other most probably non-specific pathophysiological mechanisms develop and summate to produce the pathological picture of malaria. These mechanisms produce effects which no doubt influence and are influenced by the biochemical lesions. Amongst these mechanisms are local (in addition to general) circulatory changes in organs such as the liver and kidneys and alterations in the permeability of the capillary endothelium.

In regard to the latter phenomenon, we have had, until very recently, only indirect evidence that pharmacologically active polypeptides, such as bradykinin, play a role in the pathogenesis of malaria (Tella and Maegraith, 1963). We now know that in advanced stages of *P. knowlesi* malaria the concentration of active kinins increases in the circulation where they no doubt exhibit their characteristic physiological effects, such as increasing capillary permeability and producing peripheral vasodilatation. Attempts have been made to see if any specific links between the malaria parasite and the kinin activating mechanisms can be found, but so far we have not been unsuccessful. We do know, however, that bradykinin has no effect on tissue respiration.

Circulatory changes in organs such as the liver and kidneys have long been suspected of giving rise to the cell damage and necrosis seen so frequently in acute malaria (Maegraith, 1948). This has clearly been demonstrated in the late stages of *P. knowlesi* infection in the monkey (Skirrow *et al.*, 1964), in which liver angiography has revealed marked constriction of the portal tree with poor perfusion of the sinusoidal bed. This impedance of blood flow, which apparently is brought about by sympathetic hyperactivity, is likely to cause local stasis of blood flow, particularly in the centrilobular regions, often resulting in cellular necrosis i. e. by stagnant anoxia.

Parallel measurements of blood flow through the liver has been measured by Grayson's technique (1952) of internal calorimetry. A reduced flow is observed in *P. knowlesi* malaria, the exceptions being monkeys in which extensive lysis in the late stages of the infection so reduces the viscosity of the blood that the flow is increased, although vasoconstriction is present (Chongsuphajaissidhi, 1966). It seems likely in these cases that relative anaemic anoxia contributes to liver-cell damage at this stage.

The factors initiating the vasoconstriction demonstrated in the liver and kidneys are not yet known. It may be that hypovolaemia caused by substances such as the plasma kinins is important. Again, bradykinin, or even the plasma factors found to be toxic to tissue metabolism, may have a direct stimulatory effect on the adrenal medulla. All these possibilities are under study at the present time.

We think that it is important to remember that although there

©Soc.pathol.
exo

may very well be specific initiating factors which will by themselves produce visible effects, it is the resultant non-specific phenomena which intensify and produce the typical clinical and pathological patterns of the disease. Another relevant point which should be stressed is that the combination of pathogenic factors can summate to produce effects which far exceed the sum of the separate effects. We suggest that this is the situation occuring in the malarial liver where there is superimposition of anoxia caused by dynamic vascular phenomena on cell damage due to circulating soluble toxins.

This concept of the pathogenic processes involved in malaria, with particular reference to the liver, may seem an oversimplification of the case, but we have found that it is a useful working hypothesis on which to base our current and future experimental work.

Summary

The pathogenesis of malaria is discussed in this paper with particular reference to the lesions occuring in the liver.

One of the principal factors involved in cell damage is anoxia and biochemical evidence has been produced to show that one of the ways in which anoxia arises is through an active inhibition of the cellular processes concerned with respiration and energy production i. e. a state of histotoxic anoxia.

Electron microscopy of liver tissue in mammalian malarias has shown that the mitochondria of the parenchymal cell are damaged leading eventually to cell degeneration. Further cell damage is thought to arise through lysosomal disruption.

Serum from malaria-infected animals has been shown to inhibit the oxidative metabolism of control liver-cell mitochondria and progress has been made in the isolation of the factors involved.

Other pathophysiological processes develop during the progress of the malarial infection and produce effects which influence and may be influenced by the biochemical lesions. Among these are local circulatory changes in organs such as the liver and kidney and alterations in the permeability of the capillary endothelium. The role played by pharmacologically active substances such as the polypeptide kinins is clearly of importance in the pathogenesis of the disease and is currently under investigation.

It is considered that the inhibitory factor or « toxin » circulating in the plasma in malaria may be a specific pathogenic link between the parasite and the host. The factor may also be one of the agents initiating the pathophysiological responses of the host leading to the disease state. The associated circulatory disturbances represent

©Soc.pathol.
exo

non-specific physiological responses produced probably by active circulating substances such as the plasma kinins.

The tissue damage seen in malaria, therefore, represents the end-product of the combination of specific and non-specific effects which may initially be reversible, but later irreversible.

Références

Angus (M. G. N.). — Personal Communication, 1966.

Chongsuphajaissidhi (Tan). — Personal Communication, 1966.

Fletcher (K. A.) et Maegraith (B. G.). — Electron micrographs of liver-cell changes in malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1962, **56**, 6.

Grayson (J.). — Internal calorimetry in the determination of thermal conductivity and blood flow. *J. Physiol.*, 1952, **118**, 54.

Jacques (R.). — Arachidonic acid, an unsaturated fatty acid which produces slow contractions of smooth muscle and causes pain. Pharmacological and biochemical characterisation of its mode of action. *Helv. Physiol. Acta*, 1959, **17**, 255.

Jones (E. S.), Maegraith (B. G.) et Sculthorpe (H. H.). — Pathological processes in disease. III. The oxygen uptake of blood from albino rats infected with *Plasmodium berghei*. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1951, **45**, 244.

Laser (H.). — Haemolytic system in the blood of malaria-infected monkeys. *Nature*, 1948, **161**, 560.

Maegraith (B. G.). — *Pathological processes in malaria and blackwater fever*, Blackwell, Oxford, 1948.

Maegraith (B. G.). — Some pathophysiological aspects of malaria. *Triangle*, 1959, **4**, 91.

Maegraith (B. G.). — Pathogenic processes in malaria. *4th Symp. Brit. Soc. Parasit.*, Blackwell, Oxford, 1966.

Maegraith (B. G.), Fletcher (K. A.), Angus (M. G. N.) et Thurnham (D. I.). — Further observations on the inhibition of tissue metabolism in malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1963, **57**, 2.

Maegraith (B. G.), Fletcher (K. A.), Angus (M. G. N.) et Thurnham (D. I.). — Further studies on the pathogenesis of malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1966, **60**, 1.

Maegraith (B. G.), Riley (M. V.) et Deegan (T.). — Changes in the metabolism of liver mitochondria of monkeys infected with *Plasmodium knowlesi*, and their importance in the pathogenesis of malaria. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1962, **56**, 483.

Mckee (R. W.). — Biochemistry of *Plasmodium* and the influence of antimalarials, in *Biochem. Physiol. Protozoa*, 1. Ed. A. Lwoff, Academic Press, New York, 1951.

Riley (M. V.) et Maegraith (B. G.). — A factor in the serum of malaria-infected animals capable of inhibiting the *in vitro* oxidative metabolism of normal liver mitochondria. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1961, **55**, 489.

Riley (M. V.) et Maegraith (B. G.). — Changes in the metabolism of liver mitochondria of mice infected with rapid acute *Plasmodium berghei* malaria. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1962, **56**, 473.

©Soc.pathol.
exo

Skirrow (M. B.), Chongsuphajaissidhi (Tan) et Maegraith (B. G.). — The circulation in malaria II. Portal angiography in monkeys *(Macacca mulatta)*, infected with *P. knowlesi* and in shock following manipulation of the gut. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1964, **58**, 502.

Tella (A.) et Maegraith (B. G.). — Further studies on bradykinin involvement in *P. knowlesi* malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1963, **57**, 1.

Thurnham (D. I.). — Personal Communication, 1966.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU PALUDISME

Par P. DESTOMBES et R. CAMAIN

Résumé

A l'aide d'une importante iconographie les auteurs présentent les lésions qui s'offrent à l'examen histologique. P. Destombes (Institut Pasteur, Paris) s'attache d'abord au principal témoin de la maladie, le pigment malarique (hémozoïne) qui s'accumule dans le système réticulo-histiocytaire. Après avoir distingué ce pigment de la mélanine il le situe dans la série des pigments dérivés du noyau pyrrol et le différencie du pigment bilharzien par son insolubilité dans l'huile d'aniline. Le paludisme d'invasion, les accès pernicieux puis le paludisme viscéral évolutif sont ensuite étudiés sur du matériel nécropsique (Vietnam, 1952-1955).

R. Camain expose alors quelques aspects du paludisme qui lui ont été révélés depuis plus de quinze ans, à l'Institut Pasteur de Dakar par la pratique des ponctions-biopsies du foie : associations pathologiques (Fièvre jaune-Kwashiorkor), aspects particuliers de l'infestation à *P. malariae* (néphropathies), évolution des dépôts pigmentaires dans l'espace (migration vers les espèces portes) ou dans le temps (disparition entre 12 et 15 ans).

©Soc.pathol.
exo

LÉSIONS CÉRÉBRALES DANS LE PALUDISME DE L'ENFANT

Par G. LEMERCIER, M. REY et H. COLLOMB (*)

Les lésions cérébrales dans le paludisme ont été décrites depuis longtemps. B. MAEGRAITH consacre un important chapitre de son livre à cette question [*Pathological Processes in Malaria and Blackwater-Fever* (9)]. Il y a peu à ajouter aux descriptions précises des différents auteurs (1, 4, 5, 6, 10, 11, 14, 15).

Notre but visait une confrontation anatomo-clinique et électro-encéphalographique qui aurait pu éclairer la pathogénie encore obscure de l'accès pernicieux et répondre à l'importante question des séquelles lointaines. Le paludisme grave, auquel la plupart des enfants africains ne peut échapper, laisse-t-il des traces ? Des anomalies durables de l'électroencéphalogramme le laissaient supposer dans quelques cas.

Pendant la période d' « hivernage » (août, septembre, octobre) on observe à Dakar de nombreux cas de paludisme grave chez les enfants africains. Ce sont ces cas qui ont été étudiés. Bien entendu, il s'agit toujours de paludisme à *P. falciparum*.

Les résultats rapportés ici sont encore partiels. Ils donnent cependant un aperçu de ce que l'on peut attendre d'une telle confrontation : peu de réponses et surtout des questions. Ni l'histo-pathologie, ni l'électro-encéphalographie n'éclairent de façon satisfaisante la pathogénie et la clinique de l'accès pernicieux. Ce ne sont peut-être pas les lésions visibles qui sont l'élément le plus important. Il faudra utiliser d'autres moyens pour atteindre les perturbations biochimiques.

I. — Matériel

Le matériel nécropsique comporte 24 cerveaux d'enfants dont l'âge moyen est de 4 ans. Tous sont décédés de paludisme pernicieux dont le tableau est caractéristique : troubles de la conscience, perturbations neuro-végétatives graves, crises d'épilepsie généralisées ou partielles (états de mal très fréquents). Accessoirement certains présentaient d'autres manifestations neuro-psychiques : troubles psychiques, modifications du tonus, parésies motrices, syndrome cérébelleux, syndrome méningé. Dans chaque cas le diagnostic de

(*) Travail effectué avec l'aide d'une subvention de l'INSERM.

©Soc.pathol.
exo

paludisme à *Plasmodium falciparum* était vérifié par le laboratoire. La possibilité d'une autre affection, non reconnue, n'était cependant pas exclue. Les cas douteux ont été écartés.

L'encéphale a été fixé au formol à 10 0/0. L'inclusion en celloïdine n'a été possible que pour deux cas (pour les autres inclusions en paraffine). Les préparations ont été colorées à l'hémalun-éosine et à la coloration de Loyez.

Dans huit cas l'autopsie a pu être pratiquée moins de 6 heures après la mort. Dans ces cas, le parasite a été recherché sur des empreintes de cerveau colorées au May-Grunwald-Giemsa et sur des fragments de cerveau fixés au liquide de Carnoy (inclusion en paraffine, coloration hémalun-éosine).

Sur 24 cas, 19 ont fait l'objet d'un examen anatomique sommaire, centré surtout sur la recherche du parasite : cortex frontal, temporal, occipital.

Dans cinq cas il a pu être fait une étude topographique des lésions.

II. — Résultats

A) Macroscopie

Les méninges et le cerveau apparaissent en général congestifs, parfois œdémateux. La coloration « mine de plomb » n'a été observée que dans un petit nombre de cas.

A la coupe, l'hyperhémie est habituelle et diffuse. Dans les cinq cas qui ont fait l'objet d'une étude topographique, la substance blanche est parsemée d'un piqueté hémorragique plus ou moins dense, plus ou moins étendu.

B) Microscopie

1) *Parasites.*

La recherche des parasites intra-érythrocytaires sur les préparations histologiques a été positive dans quinze cas. Le parasite lui-même n'a pu être observé que lorsque l'autopsie était suffisamment précoce. Il s'agissait presque toujours de schizontes souvent mêlées d'un petit nombre de corps en rosace. Les frottis de tissu cérébral et les fragments fixés au Carnoy sont particulièrement favorables à sa mise en évidence (fig. 3). Souvent on doit se contenter de la présence d'un amas pigmentaire intra-érythrocytaire, seule trace du parasitage (fig. 1 et 2).

©Soc.pathol.
exo

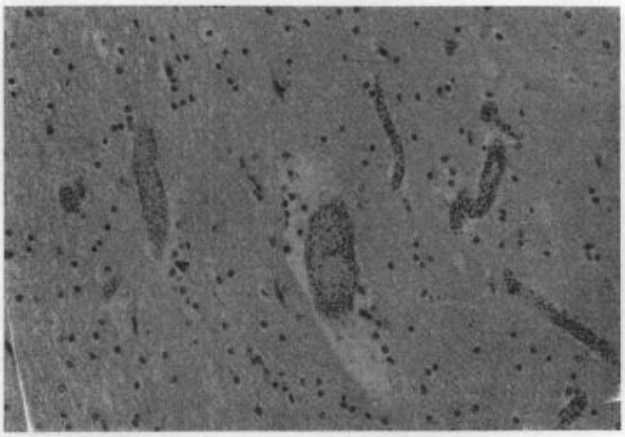


Fig. 1. — Cas D... M... Hémalun-éosine × 160. Parasitage massif des capillaires. Margination des hématies parasitées dans une veinule (axe blanc cortical).

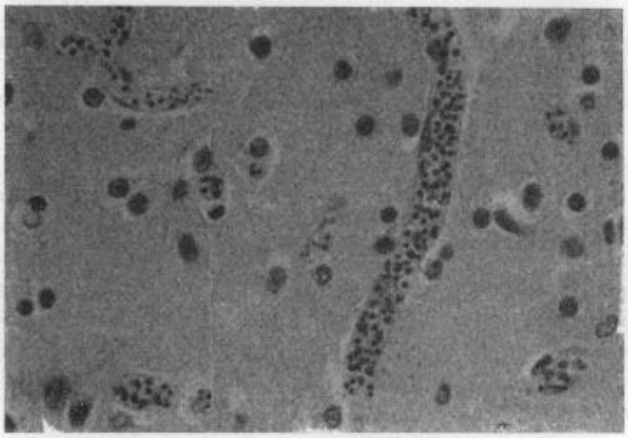


Fig. 2. — Cas D... M... Hémalun-éosine × 400.
Toutes les hématies sont parasitées. On devine à peine le corps du parasite.

La densité du parasitage varie d'un cas à l'autre, d'un étage du névraxe à l'autre, d'un secteur à l'autre d'une même structure. Il n'apparaît pas que la substance grise soit plus intensément parasitée que la substance blanche. Mais on observe constamment que la densité parasitaire est en raison inverse du diamètre des vaisseaux : dans les capillaires et segments précapillaires, tous les globules rouges sont parasités ; dans les vaisseaux plus gros, la proportion de globules

©Soc.pathol.
exo

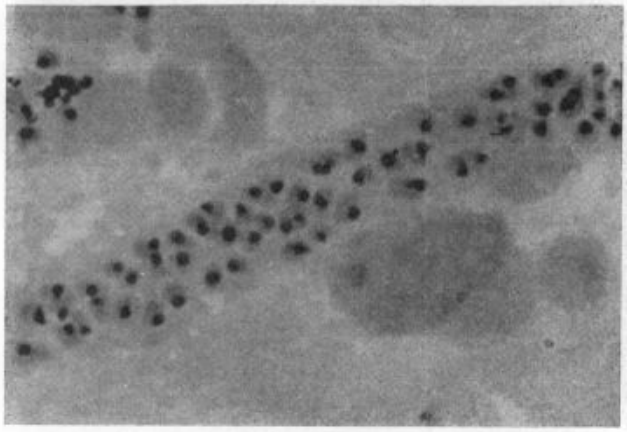


Fig. 3. — Cas D... M... Frottis de cerveau. May-Grünwald-Giemsa × 1.000.
Le cytoplasme des parasites (ici des schizontes âgés) se distingue bien autour de l'amas pigmentaire.

rouges parasités diminue et l'on observe généralement une margination des hématies parasitées.

Les cellules endothéliales contiennent rarement du pigment malarique.

Par contre, on rencontre avec une certaine fréquence des macrophages sanguins chargés de pigment malarique. Parmi nos neuf cas pour lesquels la recherche de parasites dans le tissu nerveux a été considérée comme négative, dans trois cas ces macrophages chargés de pigment malarique étaient assez nombreux. On peut se demander si la thérapeutique n'avait pas, dans ces neuf cas, amené la disparition des parasites dans les vaisseaux cérébraux avant la mort des malades, les macrophages sanguins participant alors à la résorption des débris parasitaires.

2) *Lésions périvasculaires.*

Elles s'observent dans la substance blanche.

Les lésions sont constituées par des formations arrondies ou ovalaires, péricapillaires ou périprécapillaires, des dimensions restreintes, de 100 μ à 1 mm., 300 μ en moyenne. Ces formations arrondies, micronodulaires, ont une structure histologique variable : hémorragique, nécrotique, soulignée parfois par une réaction névroglique et une aire de démyélinisation restreinte. Ces lésions élémentaires affectent, lorsqu'elles s'associent, un aspect de cocarde.

©Soc.pathol.
exo

a) *Les petits vaisseaux qui centrent les lésions.*

Les cellules endothéliales apparaissent souvent vacuolaires, nécrotiques, parfois elles sont rares ou absentes ; les limites du vaisseau se confondent alors avec celles de son contenu et celles des lésions qui l'entourent.

Le contenu de ces vaisseaux est constitué :

— soit par un conglomérat d'hématies parasitées étroitement accolées,

— soit par une masse homogène, anhiste, éosinophile, dans laquelle on peut distinguer quelques hématies et des grains de pigment. Cet aspect a souvent fait parler d'obstruction vasculaire, de thrombose ou d'embolie (fig. 5).

b) *Les phénomènes extravasculaires.*

Les hémorragies sont parfois intra-adventicielles et dans ce cas, isolées ; le plus souvent, elles sont péri-adventicielles, soit isolées, soit associées à la nécrose et à la réaction gliale. On peut trouver un petit nombre d'hématies extravasées parasitées.

La nécrose n'est jamais observée isolément ; elle est peu étendue, toujours directement périvasculaire, soit entourée d'un anneau hématique, soit plus ou moins mêlée d'hématies (fig. 4 et 5).

La réaction gliale annulaire, de siège périphérique, peut accompagner une hémorragie, une aire de nécrose, ou plus souvent une lésion associant une nécrose centrale avec un anneau périphérique hémor-

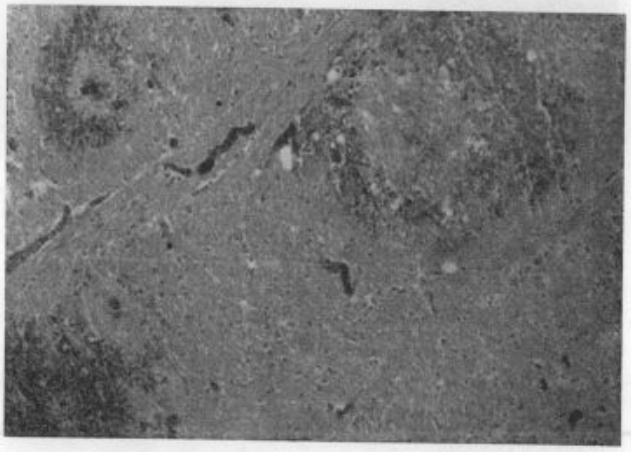


Fig. 4. — Cas P... D... Hémalun-éosine × 100.
Nodules nécrotiques avec anneau hémorragique (substance blanche centrale du cervelet).

©Soc.pathol.
exo

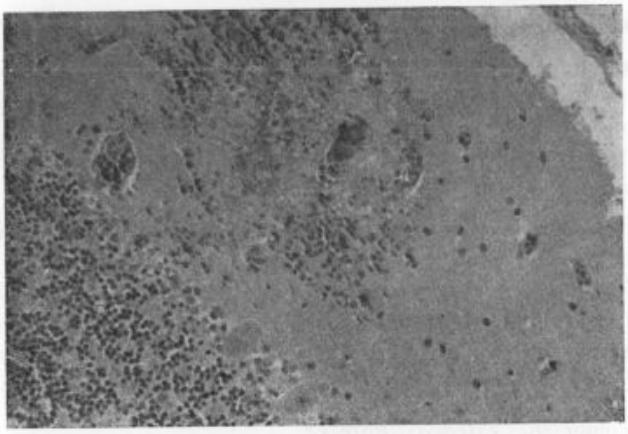


Fig. 5. — Cas P... D... Hémalun-éosine × 160.
Nodule nécrotique avec couronne hémorragique. Le capillaire central paraît thrombosé (couche moléculaire du cervelet).

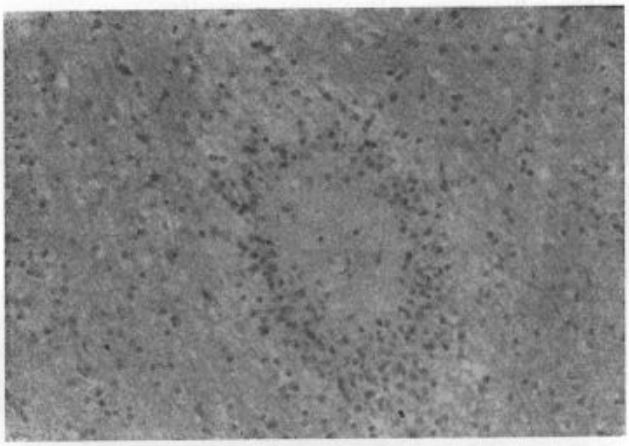


Fig. 6. — Cas P... D... Hémalun-éosine × 160.
Nodule nécrotique, anneau glial. La couronne de pâleur myélinique est peu visible (substance blanche centrale du cervelet).

ragique. C'est ce que Dürck a appelé le granulome malarique, terme probablement impropre, car l'appellation de granulome est réservée à des processus inflammatoires. Elle est parfois, elle-même, cernée d'un mince anneau de démyélinisation, bien observé avec la coloration de Loyez (fig. 6).

La prolifération gliale peut être restreinte, constituée par une ou deux couches de cellules, ou plus importante, les cellules affectant

©Soc.pathol.
exo

parfois une disposition assez régulièrement concentrique ; vers le centre, il s'agit surtout de microglie en bâtonnet ou réniforme ; vers la périphérie les cellules sont plus arrondies : il s'agit vraisemblablement aussi de cellules microgliales. Rarement, on observe de petits nodules microgliaux purs qui paraissent sans rapport avec un capillaire.

Une aire arrondie et limitée de démyélinisation peut parfois s'observer isolément autour d'un vaisseau ; plus souvent elle contient quelques hématies, ou borde une hémorragie ou un nodule de Dürck.

3) *Lésions neuronales.*

Elles n'ont pas de rapport direct avec les lésions périvasculaires, puisque ces dernières intéressent la substance blanche.

On observe par contre dans le cortex cérébral, le cortex cérébelleux et d'autres formations grises des lésions qui semblent pouvoir être rapportées à l'anoxie.

Il s'agit :

— soit d'une rétraction neuronale, avec aspect irrégulier du noyau et du contour cellulaire, disparition du nucléole, hyperbasophilie du cytoplasme et du noyau ;

— soit d'une homogénéisation éosinophile du cytoplasme et du noyau avec rétraction ;

— soit d'une disparition des neurones.

Ces lésions s'observent à des degrés divers dans quatre des cinq cas qui ont fait l'objet d'une étude topographique. Elles atteignent dans l'ordre décroissant :

— la corne d'Ammon au niveau du secteur de Sommer (secteur H_1) et des secteurs H_4-H_5 ;

— les cellules de Pürkinje du cervelet ;

— les couches profondes du cortex cérébral ;

— le noyau dentelé du cervelet ;

— le thalamus.

Ces lésions sont dans l'ensemble restreintes.

C. — Topographie des lésions périvasculaires

Ces lésions affectent la substance blanche avec une intensité et une diffusion variables (fig. 7 à 11).

©Soc.pathol.
exo

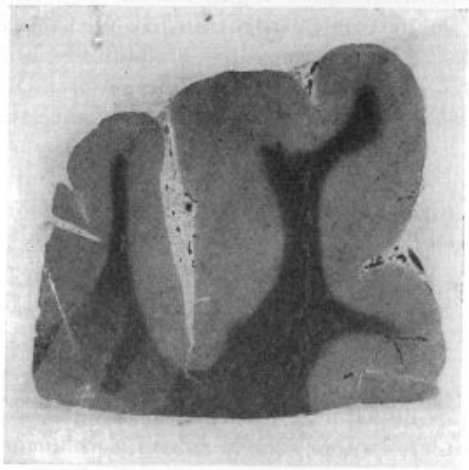


Fig. 7. — Cas N... D... Loyez, × 2,5.
Coupe vertico-frontale de la frontale ascendante droite.
Le piqueté blanchâtre dans les axes blancs correspond aux « nodules » de nécrose péricapillaire.

1) *Formations constamment atteintes.*

Les lésions sont en général marquées dans :

— le centre ovale ;

— les axes blancs des circonvolutions, où l'on observe parfois un renforcement sous-cortical des lésions ;

— le corps calleux ;

— la capsule interne ;

— la substance blanche centrale du cervelet ;

— les pédoncules cérébelleux moyens ;

— les axes blancs de lamelles cérébelleuses.

2) *Formations moins régulièrement atteintes et souvent avec une moindre intensité.*

— le trigone ;

— la commissure blanche antérieure ;

— la lame médullaire interne du thalamus ;

— la capsule externe ;

— la capsule du noyau rouge ;

— l'entrecroisement du pédoncule cérébelleux supérieur ;

©Soc.pathol.
exo

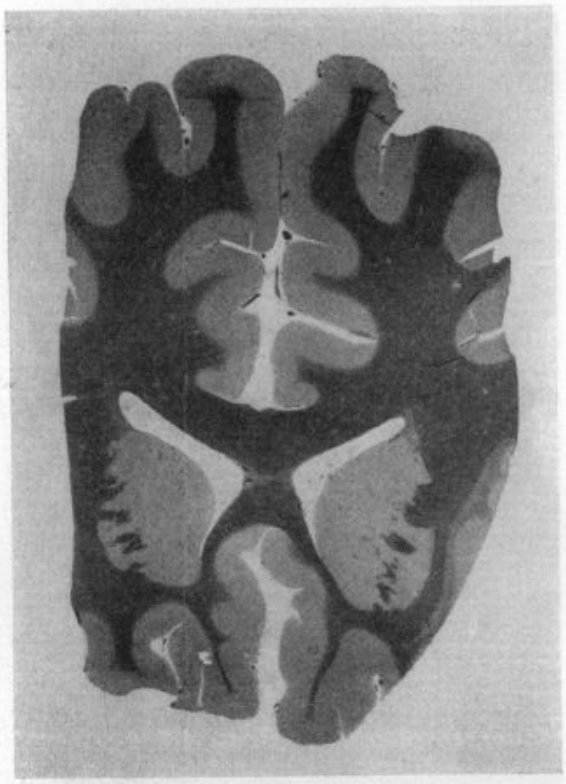


Fig. 8. — Cas N... D... Loyez, × 2 environ.

Coupe vertico-frontale passant par l'extrémité antérieure du corps strié.
Le corps calleux et le centre ovale sont particulièrement atteints par la nécrose péricapillaire.

— le pied du pédoncule ;
— les bandelettes optiques.

3) *Enfin, une place à part doit être faite à la présence de lésions du cortex cérébelleux.*

— Assez fréquentes dans la couche moléculaire ;
— plus rares dans la couche des grains, alors que les lésions du cortex cérébral sont très rares.

Un cas avec lésions typiques, malgré un parasitage discret, est détaillé :

©Soc. pathol. exo

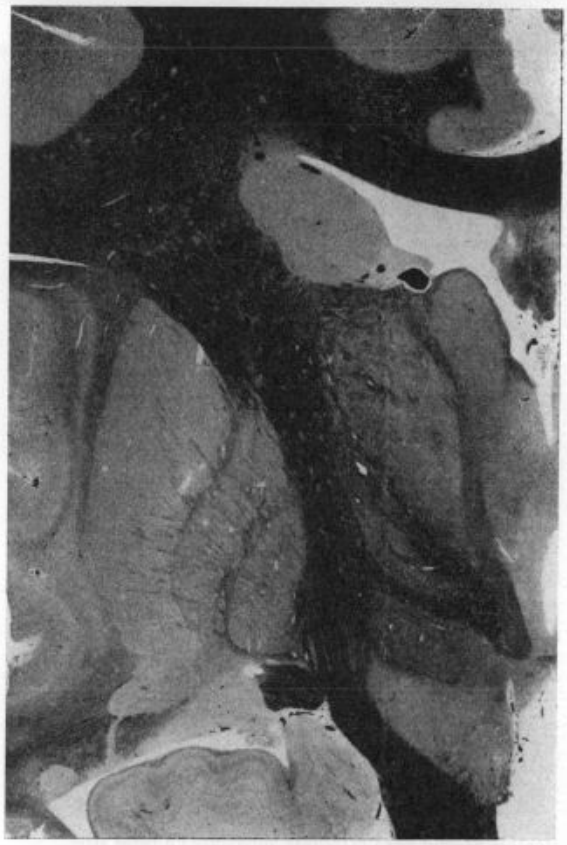


Fig. 9. — Cas N... D... Loyez, × 2,5.

Coupe vertico-frontale de l'hémisphère droit passant par la partie moyenne du noyau lenticulaire et la partie antérieure du thalamus. Lésions punctiformes du centre ovale, du corps calleux, de la capsule interne.

— *Clinique.*

N. D., garçon de 3 ans, entre le 11 décembre 1964 pour un coma fébrile avec convulsions généralisées, tension artérielle à 8/6.

L'évolution durera 3 jours et 1/2 avec des signes neurologiques variables : alternance de rigidité de décérébration et d'hypotonie, trismus permanent, signe de Babinski bilatéral (forme qualifiée de tétanoïde). L'anémie modérée au début, devient plus intense (trois millions de globules rouges), l'enfant est transfusé.

Goutte épaisse positive : premier jour (+++), deuxième jour (+++), troisième jour (++), quatrième jour (+). Il reçoit

©Soc.pathol.
exo

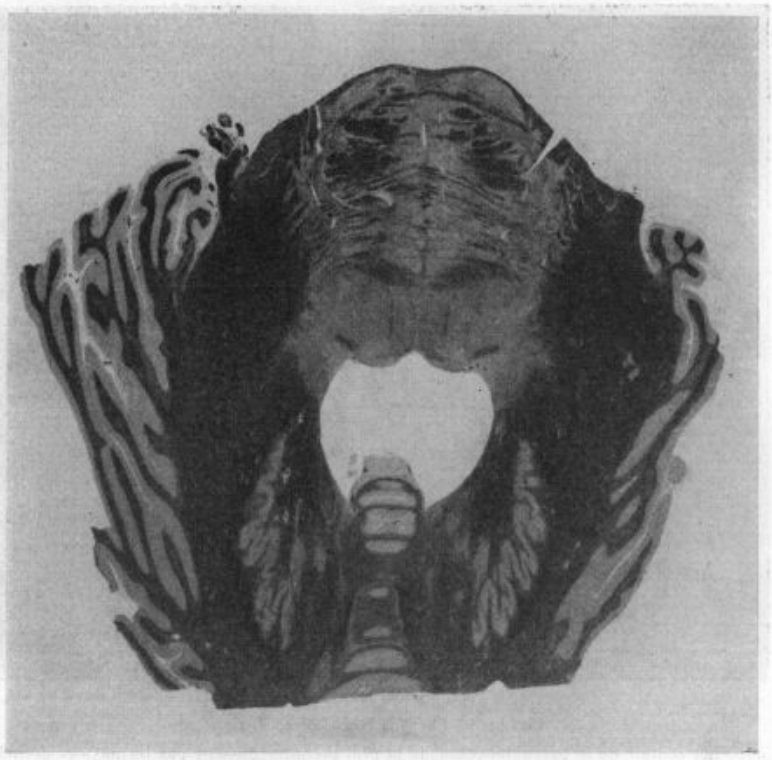


Fig. 10. — Cas N... D... Loyez, × 2,5.
Coupe vertico-frontale passant par la partie postérieure du noyau lenticulaire, la partie moyenne du thalamus, le corps genouillé externe.

du quinoforme pendant 3 jours et meurt avec encombrement bronchique, mais sans collapsus.

— *Électro-encéphalographie.*

E. E. G. du 11 décembre 1964 : tracés constitués par des ondes delta à 1,5-2 c/s, diffuses sur toute la surface du scalp, avec un maximum dans les régions frontales. Ces ondes delta tendent à se grouper en bouffées continues ; elles sont surchargées de quelques ondes théta à 4-5 c/s. Dans le cours de l'enregistrement, avec la baisse de la vigilance, la fragmentation de ces ondes delta devient plus évidente.

Conclusion : très importante souffrance cérébrale diffuse.

E. E. G. du 12 décembre 1964 : tracés constitués par les mêmes éléments que lors du dernier examen, mais avec l'apparition de faibles

©Soc.pathol.
exo



Fig. 11. — Cas N... D... Loyez, × 2,5.
Coupe horizontale de la partie moyenne de la protubérance passant par les noyaux dentelés. Lésions punctiformes des pédoncules cérébelleux moyens et de la substance blanche centrale du cervelet.

bouffées d'activités à 13-15 c/s dans les régions antérieures et une augmentation de l'importance des ondes théta.

Conclusion : dans l'ensemble ce tracé paraît très discrètement amélioré par rapport au premier examen.

— *Anatomie pathologique.*

1) *Viscères* (Professeur Agrégé Quenum). — *Foie :* grosses lésions de paludisme subaigu avec importantes lésions de portite scléro-inflammatoire extensive et une hépatite fibreuses peu inflammatoire. En des territoires assez limités et notamment dans les régions sous-capsulaires, les lésions prennent un aspect pré-cirrhotique avec existence de cellules hépatiques volumineuses à cytoplasme clair.

Rein sans grosses lésions apparentes ; *surrénale :* épuisement partiel ; *rate* palustre avec des phénomènes hémorragiques très importants ; *pancréas* normal ; *poumon*, sans grosses lésions en dehors de foyers d'atélectasie ; *cœur* congestif ; *appareil digestif* sans lésions.

©Soc.pathol.
exo

2) *Système nerveux central.* — Les prélèvements suivants ont été effectués, inclus en celloïdine, colorés par la méthode de Loyez, et l'hémalun-éosine : cortex temporo-pariétal, cortex occipital, noyaux gris centraux en coupe vertico-frontale sur trois plans (extrémité antérieure du corps strié, partie moyenne du noyau lenticulaire, extrémité postérieure du noyau lenticulaire), cervelet et protubérance à la partie moyenne de cette dernière, bulbe à la partie moyenne des olives bulbaires en coupes horizontales.

a) *Lésions élémentaires :* La composante hémorragique est relativement discrète, tandis que s'observent avec une plus grande fréquence et une plus grande intensité les lésions nécrotiques souvent entourées d'une réaction névroglique particulièrement marquée. Il est important de noter que le parasitage des hématies est relativement discret ; il manque sur des zones étendues réparties très irrégulièrement.

b) *Topographie des lésions périvasculaires* (fig. 7 à 11).

. *Cortex cérébral :* axes blancs temporo-pariétaux et occipitaux très atteints, de même que le centre ovale.

. *Commissures blanches :* le corps calleux est intensément atteint, le trigone plus discrètement.

. La *capsule interne* est surtout touchée dans sa partie supérieure, la capsule externe est discrètement atteinte.

. Quelques lésions dans les *bandelettes optiques.*

. Les *faisceaux de substance blanche* qui limitent ou croisent les noyaux gris centraux sont intacts ou très peu touchés.

. *Noyaux gris sous-thalamiques :* quelques lésions à la partie supérieure de la capsule du noyau rouge.

. *Cervelet :* atteinte assez diffuse de la substance blanche centrale, avec un renforcement à la périphérie du noyau dentelé ; atteinte des pédoncules cérébelleux moyens. Dans les lamelles on observe un petit nombre de lésions dans les axes blancs, dans la couche moléculaire, et plus rarement dans la couche des grains.

. *Protubérance :* une petite lésion dans le faisceau central de la calotte.

. Dans le *bulbe moyen* les lésions sont très discrètes.

c) *Lésions neuronales :* Des lésions de raréfaction et de rétraction hyperbasophiles s'observent dans des zones limitées du secteur de Sommer et dans le secteur H_5.

Dans les lamelles cérébelleuses, un petit nombre de cellules de Pürkinje présentent un aspect d'homogénéisation éosinophile avec rétraction du corps cellulaire.

Dans le cortex cérébral et les noyaux gris centraux, les neurones sont normaux.

©Soc.pathol.
exo

III. — Discussion

1) Le bilan des lésions s'établit de la façon suivante :

a) Lésions périvasculaires ou vasculaires, intéressant les éléments anatomiques de la microcirculation, essentiellement les précapillaires et les capillaires. Ces lésions sont de type varié : congestion, modification des parois vasculaires (altérations de l'endothélium), hémorragies périvasculaires, plages de démyélisation et de nécrose avec ou sans réaction gliale annulaire périphérique.

Ces lésions ont une topographie particulière : elles sont localisées à la substance blanche, diffuses dans toute la substance blanche, centre ovale, axes blancs, commissures interhémisphériques, substance blanche du cervelet en particulier, mais aussi dans les lames de substance blanche intrathalamiques, dans la capsule du noyau rouge. Les lésions importantes et typiques apparaissent toujours associées à la présence du parasite.

b) Lésions anoxiques qui ont le caractère et la topographie habituels de ce type de lésions rencontrées dans d'autres conditions étiologiques.

c) Absence de lésions (des réserves sont à faire ici, l'examen n'ayant porté que sur des prélèvements et non sur la totalité du cerveau).

2) Les différents aspects anatomiques n'ont pas de parallélisme clinique ni électro-encéphalographique.

— Le tableau clinique est toujours monomorphe et correspond au tableau bien connu : coma fébrile et convulsions dont l'analyse a été détaillée par Gallais (7).

— Les tracés électro-encéphalographiques, dans l'ensemble, montrent :

a) Des anomalies lentes, le plus souvent importantes, de même type que dans les encéphalites à virus, soit polymorphes, soit sinusoïdales.

b) Des éléments paroxystiques constitués soit par des décharges de pointes-ondes généralisées ou plus souvent localisées (souvent associées), soit par des périodes de désynchronisation.

La confrontation électro-clinique n'est pas éclairante, pas plus que la confrontation anatomo-clinique.

3) Il n'apparaît pas possible, actuellement, de faire une synthèse satisfaisante des mécanismes de l'accès pernicieux.

a) La localisation des lésions vasculaires et périvasculaires dans la substance blanche n'a pas reçu d'explications. Il existe bien des différences anatomiques entre la circulation corticale et la circulation de la substance blanche, différences portant à la fois sur les vaisseaux distributeurs et les éléments de micro-circulation (zone avasculaire

©Soc.pathol.
exo

dans la substance blanche entre les deux régions de distribution périphérique et centrale, plus grande richesse en capillaires de la substance grise). Mais, ces différences anatomiques ne sont pas suffisantes pour expliquer le comportement différent de la micro-circulation dans ces territoires. Les petits vaisseaux sont soumis à des influences provenant des tissus qu'ils irriguent, médiateurs vaso-actifs formés dans les tissus modifiés par les processus pathologiques (13). Le même problème se pose à propos des lésions cérébrales de l'embolie graisseuse qui sont identiques et ont la même topographie (2).

b) Les lésions anoxiques sont généralement discrètes. Elles ne correspondent pas aux images observées dans d'autres conditions anoxiques (8).

Lorsqu'il n'est pas observé de lésions, la mort peut être due à d'autres défaillances viscérales. Des expérimentations animales ont montré que les centres nerveux, quoique très sensibles à l'anoxie, sont longtemps défendus par la vaso-constriction périphérique. Les perturbations hémo-dynamiques se font d'abord sentir au niveau du foie, des reins et du cœur (12). Mais il est possible que des processus biochimiques altèrent les fonctions nerveuses et soient responsables de la mort.

Maegraith estime qu'il y a dans le sang des paludéens atteints de tierce maligne un facteur non spécifique qui inhibe la phosphorylation oxydative dans les cellules, par action toxique sur les mitochondries. Son effet est augmenté par les acides gras libérés au moment de l'éclatement des sporozoïtes. Il rappelle que dans les formes comateuses, la circulation cérébrale peut être obstruée alors que le sang ne contient pas de grandes masses de parasites, ce qui contredit la théorie classique des embols parasitaires. Par ailleurs, il a montré des modifications de la barrière hémato-encéphalique en relation avec le métabolisme du fer dans le paludisme.

4) En conclusion, les variations histopathologiques, les discordances et l'absence de parallélisme anatomo-clinique et électro-encéphalographique montrent que la théorie classique mécanique de l' « envasement vasculaire » est insuffisante pour rendre compte des faits. Mais pour aller plus avant il faut faire appel à la biochimie et à une meilleure connaissance de la micro-circulation cérébrale en fonction des différents territoires.

Chaire de Neuro-Psychiatrie
(Professeur H. Collomb).
Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
(Professeur Agrégé C. Quenum).
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Dakar.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Bareau (J. M.). — Les lésions anatomo-pathologiques de l'encéphale dans le paludisme pernicieux. Thèse Bordeaux, 1932.
2. Bergouignan (M.), Castaing (R.), Vital (C.) et Bourgeois (M.). — Sur la neuropathologie des embolies graisseuses cérébrales post-traumatiques : étude anatomo-clinique de deux cas. *Revue Neurologique*, 1965, **112**, 1, 5-13.
3. Cherfa (M.). — Accès pernicieux palustre. Thèse Médecine, Alger, 1940.
4. Dudgeon (L. S.) et Clarcke (C.). — Une contribution à l'histologie microscopique du paludisme. *Lancet*, 1917, **2**, 133-156.
5. Durck (K. H.). — Die pathologische Anatomie der Malaria. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1921, **68**, 2, 33-37.
6. Edington. — Cerebral Malaria in the Gold Coast African. 4 autopsy reports. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1954, **48**, 1, 300.
7. Gallais (P.). — Les aspects neurologiques du paludisme. *Médecine Tropicale*, 1945, **1**, 3-53.
8. Lapresle (J.) et Milhaud (M.). — Lésions du système nerveux central après arrêt circulatoire. *Presse Médicale*, 1962, **70**, 9, 429-432.
9. Maegraith (B.). — *Pathological Processes in Malaria and Blackwater*, Fever. 1948, 1 vol., Blackwell scientific publications Oxford.
10. Marchiafava (E.). — Paludisme pernicieux. *American Journal of Hygiene*, 1931, **13**, 1.
11. Photakis (B. I.). — Ueber die pathologisch-anatomische Diagnose der Nervensystemveränderungen bei Malaria. *Archiv für Schiffs u. Tropen Hygiene*, 1929, **33**, 5, 267-269.
12. Necovsky (V. A.), Gourvitch (A. M.), Zolotokrylina (E. S.) et Romana (N. P.). — *Agressologie*, 1960, **2**, 33-41.
13. Policard (A.). — La conférence de Jérusalem sur la microcirculation. *Presse Médicale*, 1966, **74**, 7, 327-328.
14. Rigdon (R. H.). — Pathological lesions in the brain in Malaria. *Southern Medical Journal*, 1944, **37**, 687-694.
15. Russel and coll. — *Practical malariology*. Oxford University Press, New York, 1963.
16. Thiodet (J.). — Le paludisme pernicieux de l'adulte. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1951, **27**, 1168-1173.

©Soc.pathol.
exo

SECTION III

IMMUNITÉ DANS LE PALUDISME

IMMUNITY AGAINST THE DIFFERENT STAGES OF MALARIA PARASITES

By P. C. C. GARNHAM

The study of malarial immunity in the first half of this century was chiefly devoted to its cellular basis, as interpreted by Aschoff and Landau (1913), Dubois (1934) and Taliaferro and Mulligan (1937). The tide then turned, the rôle of the reticulo-endothelial system became minimized, and humoral immunity is now the fashionable subject. Nevertheless, the antibodies emanate from the cells, and a one-sided approach is just as inappropriate for the serologist as for the histologist.

But there is still another aspect of malarial immunity which has been almost entirely neglected by the malariologist, who has confined his attention to the blood stages of the parasite in the vertebrate host; yet of more fundamental importance in the life history of the organism, are its sporogonic and exoerythrocytic stages.

I have been particularly interested in the relationship of immunity to the tissue forms of the parasite, and I propose to devote the chief part of my paper to this subject, which has a direct bearing on the still controversial question of persistent exoerythrocytic schizogony as the cause of relapses. I shall then briefly review the humoral response to the asexual and sexual stages of the parasite in the blood of the host.

Sporogonic stages

But first a word on the effect of acquired and natural immunity on the sporogonic stages of *Plasmodium* spp. in mosquitoes. Briefly it may be said that acquired immunity is completely absent in the mosquito as was first shown by Etienne Sergent, but all degrees of natural immunity exist in relation to the oocyst and sporozoite. Beyond *host* specificity there is *strain* specificity, applying both to the parasite and mosquito, thus *A. maculipennis* is immune to the African strain of *P. falciparum*, though susceptible to the European (Shute, 1940), while *Culex pipiens* is made up of a mixed population,

©Soc.pathol.
exo

part of which is highly resistant, and the other part highly susceptible to *P. cathemerium* (HUFF, 1934). I do not intend to pursue this subject here, beyond to point out that, firstly, natural immunity may be due to either an absence of the correct metabolites for the parasites (TERZIAN *et al.*, 1952) or to the presence of a lethal substance in the haemocoelomic fluid of the mosquito (TOUMANOFF, 1940), and that biochemical research is needed for progress in this direction, while, secondly, experimental work on the lines of WEATHERSBY (1954) and WARD (1963) may eventually provide the clue to the genetic background.

Sporozoites: When living sporozoites are introduced into a mammal, they circulate in the blood, until within an hour or less, they invade the parenchyma cells of the liver. Although we are not quite certain, the sporozoites appear to provoke no immune response, *either* because they are present in the circulation for too short a time, *or* because the unlucky ones which are phagocytosed before reaching the liver are too few to provide a sufficient quantity of antigen to stimulate the production of antibodies.

The evidence for this is of three kinds: 1) Sporozoites of *P. cynomolgi* develop normally and in approximately the expected numbers as exoerythrocytic schizonts in the liver of monkeys previously immunised by a sporozoite-induced infection (GARNHAM and BRAY, 1956), 2) sporozoites, incubated for 20 minutes with immune serum and then inoculated into a monkey, were capable of developing into normal tissue forms, followed by parasitaemia and 3) sporozoites, exposed *in vivo* in the circulation of sporozoite-immunized monkey and removed after 15 minutes are viable to infect a non-immune monkey. I have just completed the last experiment, which was carried out as follows: A rhesus monkey was infected with sporozoites of *P. cynomolgi bastianellii* from 100 salivary gland of *Anopheles labranchiae atroparvus* on December 13th, 1965. Numerous exoerythrocytic schizonts were found in a liver biopsy and a heavy parasitaemia developed 8 days later. A crisis occurred and parasites disappeared from January 20th 1966 and remained absent. A full course of primaquine (15 mg. per kilo daily for 7 days) was given on March 25th. A deliberate attempt to immunize this monkey was then made with dead sporozoites, obtained from 242 infected glands, and suspended in 0.1 0/0 formalin and an equal quantity of Freund's adjuvant (incomplete); the mixture was inoculated subcutaneously into 4 places on the monkey's back. Nineteen days later this monkey was challenged intravenously with a heavy suspension of living sporozoites obtained from 200 salivary glands and samples of the animal's blood were removed at various intervals after inoculation, for subinoculation into clean rhesus monkeys (see Table I).

©Soc.pathol.
exo

A liver biopsy was performed on the immunized monkey, 8 days after the inoculation of sporozoites, and exoerythrocytic schizonts of normal morphology were found in a high density in the sections. The control (susceptible) monkey also showed exoerythrocytic schizonts, on the eighth day, in comparable numbers. The blood of

TABLE I

Subinoculation into clean monkeys of blood from (a) *immune monkey and* (b) *susceptible monkey both of which had received intravenous sporozoites.*

Time of Subinoculation of Blood	Result of Subinoculation from immune monkey	Result of Subinoculation from susceptible monkey (control)
5 minutes before SPOROZOITES	negative	—
5 minutes after »	positive on 8th day	—
15 minutes after »	positive on 11th day	—
50 minutes after »	negative	positive on 14th day

the immune animal became parasitized on this day and remained positive for 4 days, when the parasites abruptly disappeared; on the other hand, the parasitaemia in the control persisted for the usual course of a sporozoite-induced infection.

Sporozoites of *P. c. bastianellii* were exposed *in vitro* to the inactivated serum of the immune monkey and were agglutinated up to titres of 1/320, while no agglutination occurred in the serum of normal monkeys.

These experiments clearly indicate that no lethal anti-sporozoite substances were present in the blood of the immune animals. On the contrary, dead sporozoites in an unsuitable host, e. g. *P. gallinaceum* in a rabbit — were shown by CORRADETTI *et al.* (1963) to give rise to a strong immune response, as demonstrable by the fluorescein antibody test. More recently, RICHARDS (1966) immunized chicks with formalinized sporozoites of *P. gallinaceum* and showed that the antiserum had the power of agglutinating homologous sporozoites up to a titre of 1/100,000; moreover, the administration of antiserum was able to protect chicks which were bitten by infected mosquitoes, but such serum was ineffective against the blood forms of the parasite. Agglutination of sporozoites of *P. gallinaceum* by immune serum was first demonstrated by RUSSELL, MOHAN and MULLIGAN in 1941, and

©Soc.pathol.
exo

it is curious that this important aspect should, only now, be investigated further. *Living* sporozoites in a susceptible host are apparently non-antigenic, presumably because they enter tissue cells to continue the life cycle, and their antigen is never set free. Nevertheless, probably in nature, however, non-viable sporozoites of human malaria parasites are constantly introduced into man; these may provoke an agglutinin or lysin response and such immunity might be one of the many factors which contribute to the mildness of the disease in the indigenous population of holoendemic localities.

Exoerythrocytic schizonts.

Mammalian malaria: Once inside the liver of an immune monkey, or man, we see the sporozoites develop entirely normally as primary exoerythrocytic schizonts, and it may be assumed that the parenchyma cells are devoid of antibody.

One might ask if exoerythrocytic schizonts ever exhibit morphological changes in unfavourable environments, and it will be recalled that HAWKING and THURSTON (1952) demonstrated degenerate schizonts when a monkey infected with *P. cynomolgi* was given 8-amino quinolines: the schizonts became heavily vacuolated, the cytoplasm less dense and the nuclei reduced in number or abnormal in staining reaction.

It is more interesting to observe the appearance of late exoerythrocytic schizonts, the so-called relapse bodies, produced after several months in the course of untreated infection, after immunity has become established, and is then temporarily lost. At this stage, the secondary exoerythrocytic schizont of *P. cynomolgi* is usually enclosed in a wrinkled envelope, but is otherwise similar in structure to the primary form. In other species of malaria parasites, the late tissue forms may show profound changes, e. g. in natural infections of rodent malaria, Madame LANDAU (1966) described bodies with a thick cyst wall and large, spherical nuclei, sparsely distributed in the cytoplasm. These forms are so different from the primary exoerythrocytic schizont of *P. berghei* that it is just possible that they may belong to the cycle of another and unrecognised parasite.

Let us now try to consider the mechanism of the relapse in primate malaria, in order to try to understand the reason for the breakdown in immunity resulting in a relapse. There are four principal theories (fig. 1-4) as follows:

(1) The classical or Italian theory supposes that small numbers of erythrocytic parasites persist in the internal organs or deep vascular spaces where they escape destruction by drugs or immunity; they

©Soc.pathol.
exo

become shut off in the capillary bed e. g. of liver or lungs and multiply when immunity declines.

(2) The first theory has been extended by Brown and Brown (1965) who showed that « relapse variants » arise in the course of blood-induced *P. knowlesi* malaria, and that each variant stimulates the production of specific agglutinins. The « relapses » appear at intervals of a few weeks in monkeys treated with subcurative does of antimalarial drugs. It might thus be assumed that in the natural untreated disease, the parasite would likewise be able to persist by periodically mutating and giving rise to such « relapse variants ». While this theory may be partly true, it does not explain how the parasite survives during the long intervals between relapses, when the blood is completely non-infective, nor why the schizontocidal drugs, like quinine, are unable to sterilise a sporozoite-induced infection, but easily cure a blood-induced attack.

(3) The third theory assumes the existence of a persisting exoerythrocytic cycle, protected from the effects both of immunity and drugs. Shortt and I (1948) suggested that there is a continuous succession of generations of secondary exoerythrocytic schizonts arising from the original ones produced by sporozoites; each generation was thought to give rise to a very small number of histotropic merozoites, which entered new parenchyma cells; the more numerous haemotropic merozoites, on the other hand, were immediately killed by the immunity developing in the host, until the time came, when the immunity declined sufficiently for the merozoites to multiply in the circulation and a relapse ensued.

A major difficulty in this interpretation lies in the fact that the invasion of the blood by a constant stream of merozoites from the host should maintain immunity at a high level, the animal would never become susceptible and relapses would be impossible. Nor does this theory account for delayed primary infections- either of natural origin (as in *P. vivax hibernans*) or after suppression by schizontocidal drugs; the continual production of histotropic exoerythrocytic schizonts would soon deprive the animals of its entire liver tissue, while Tobie (1964) has shown that, under the umbrella of drugs, the fluorescent antibody test does not become positive until after the drugs are stopped—yet the blood, according to this theory is being invaded by merozoites throughout the infection.

(4) The fourth theory assumes the existence of a latent stage, either of the sporozoite itself or of the primary exoerythrocytic schizont. There is scarcely any direct evidence in support of this theory, but it certainly accords with the facts of the life cycle of the parasite, especially in relation to immunity, and I feel that here lies the true explanation of the phenomenon.

©Soc.pathol.
exo

Exoerythrocytic schizonts in avian malaria: Before leaving the subject of immunity to the tissue forms of parasites, it is desirable to compare the effect of immunity on the exoerythrocytic schizont of primate and avian malaria parasites. Corradetti (1959) demonstrated that chicks infected with *P. gallinaceum* only harbour tissue forms of the parasite in the brain up to the sixth week of the infection, after which time the cerebral endothelium becomes immune. This completely different behaviour of an avian parasite is remarkable, but I wonder if it could be better explained on the assumption that the phenomenon is due to the immunity of increasing age, occurring in the course of the experiment, rather than to acquired immunity, for exoerythrocytic schizogony is rare in chicks, 6 weeks of age or older. In a recent experiment, I inoculated two groups of chicks (3 days and 21 days old respectively) with blood containing *P. gallinaceum*, the older birds receiving ten times as many parasites. The younger group and half of the older group were given quinine. The younger ones were dead or dying 21 days later and their brains all showed profuse exoerythrocytic schizogony; the older ones (although the untreated became infected in the blood) all remained well and showed no tissue forms in the brain. Thus, age, rather than acquired immunity, may be the factor influencing the production of these stages.

Humoral immunity

Humoral immunity is clearly of the greatest importance in malaria, and to-day, the subject has advanced in two important directions — in the elucidation of the role of immune gamma globulin, and in the application of the fluorescent antibody test for the quantitative assessment of immunity. Unfortunately, none of this work casts any light on the fundamental question of the *origin* of antibodies, which are glibly assumed to come from plasma cells; and an attack on this problem, to my mind, is urgently required.

Serological reactions: The fluorescent antibody test (FAT) provides a good method of watching the rise and fall of certain antibodies, but it should not be forgotten that Pautrizel *et al.* (1958) many years earlier, had demonstrated, just as precisely, a similar pattern, using the complement fixation reaction in *P. berghei* malaria.

Kuvin *et al.* (1962) showed how the FAT became positive within a few days of the parasites' multiplication in the blood, reached a height just after the crisis and slowly declined for months, the titre rising abruptly at each relapse, or after a challenge.

Voller (1962) and El Nahal *(in press)* in my laboratory studied

©Soc.pathol.
exo

the whole spectrum of cross immunity of different species by the FAT, and showed that the parasites may be grouped as follows:

(1) The primate parasites, including *P. vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. cynomolgi bastianellii*, *P. gonderi*, *P. knowlesi*, *P. inui*, *P. shortti* and *P. coatneyi* give rise to antibodies which react strongly and almost equally as well with a *bastianellii* antigen slide as with the homologous antigen. At best, they may be distinguished from each other by a 1 or 2 fold difference in titre of the respective sera.

(2) The four rodent species comprise a separate group, reacting only with each other, *P. chabaudi* and *P. vinckei* being practically identical in reactions, and *P. berghei* with its subspecies *yoelii*.

(3) The avian parasites of the subgenus *Haemamoeba (P. relictum* and *P. gallinaceum)* form a third distinct group.

(4) The avian parasites of the subgenus *Novyella (P. juxtanucleare* and *P. rouxi)* comprise the fourth group, to be distinguished by the FAT.

There are practically no cross reactions between these four groups. The fluorescent antibody reaction is given most strongly by the cytoplasm of the parasite, and is absent in the nucleus and pigment. The infected erythrocyte is fluorescent at the site of the lesions represented by the characteristic stippling, as seen after Romanowsky staining; such a reaction is absent in *nucleated* erythrocytes, infected with avian parasites.

All stages of the parasites react with the fluorescein tagged antibody, including gametocytes which, in the form of crescents, are particularly well seen in this test. Fluorescing gametocytes of *P. berghei* may be recognised in antigen films and the identification can be confirmed by circling them with a diamond object marker after removal of the coverslip and staining with Giemsa's stain. The gametocytes of *Hepatocystis kochi* also react, up to a titre of 1/320, with the homologous serum but only to 1/40 with *bastianellii* antigen.

The haemagglutination test of Stein and Desowitz (1964) and as modified by Bray and El Nahal (1966) provides another method of determining the antibody response of the host to malaria parasites; it is remarkably sensitive, but at present gives such conflicting results, that further improvement in technique will be necessary before the adoption of this test for routine purposes.

Protective effect of inoculation of immune serum: A special study of the protective antibodies has been made by Cohen and McGregor

©Soc.pathol.
exo

(1961). These workers showed that the antibody is present in the 7 S component of gamma globulin fraction of serum of Gambian Africans, highly immune to malaria (*P. falciparum*, *P. malariae* and *P. ovale*). When purified and given in large enough doses (2 g. 5), the gamma globulin is able to abolish fulminating parasitaemia in children, reducing the asexual parasite density to less than 1 0/0 in 4 days. The effect appears to be on the parasite at the late stage of nuclear division, or possibly when the merozoites lie free in the plasma; it is not antitoxic, for fever persists until the parasites have disappeared. McGregor *et al.* (1963) showed that immune gamma globulin obtained from West Africans was almost equally effective in abolishing parasitaemia in East Africa, where different strains of the parasites might be thought to exist.

At present, workers in many places (Israel, London, Washington, etc.) are attempting to identify the antigens responsible for the different antibodies produced in malaria, but these investigations are in too preliminary a stage to discuss here. I would only stress that the application of laboratory findings to the field should be made most guardedly. We need only think of the entirely different response, both to the FAT and to the production of gamma globulin, of children in holoendemic areas of Africa, and of volunteers in the U. S. A. In the former, it takes a year or years for high values to be established; in the latter, the values reach a peak after the infection has lasted little more than a week and the titre remains high, if the individual receives occasional challenging doses.

Cross immunity demonstrated by challenge : We must realise that the antibodies revealed by complement fixation, fluorescent antibody and haemagglutination tests are not necessarily identical with protective antibodies. Different strains, subspecies, or species may give the same reaction with the FAT, but animals immune to one parasite usually show a complete absence of cross immunity to the others, on challenge. Voller, Targett and I (1966) however showed that a few species appear to possess a sufficiently wide spectrum of antigens to enable them to produce protective antibodies against other parasites. *P. knowlesi* is probably the best known example, and the Rumanian worker (Ciuca, 1955) pointed out how people, who had previously suffered from malaria, were immune to *P. knowlesi*. Two other oriental parasites of monkeys—*P. coatneyi* and *P. fragile*—react similarly. Incidentally, these 3 species are the only parasites which prove fatal to rhesus monkeys, but I do not know the significance, if any, of this coincidence.

Department of Parasitology
London School of Hygiene and Tropical Medicine.

©Soc.pathol.
exo

References

Bray (R. S.) et El Nahal (H. M. S.). — *Nature*, 1966.

Brown (K. N.) et Brown (I. N.). — *Nature*, 1965, **208**, 1286.

Ciuca (M.). — Contributü experimentale la studiul imunitatii in malarie. Edit. Acad. Rep. Pop. Romaine, 1955.

Cohen (S.) et Mcgregor (I. R.). — In immunity to Protozoal Diseases. Blackwell, Oxford, 1960.

Corradetti (A.). — *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1955, **49**, 311.

Corradetti (A.), Verolini (F.), Sebastiani (A.), Proietti (A. M.) et Amati (L.). — Fluorescent Antibody Testing with Sporozoites of Plasmodia. *Bull. Org. mond. Santé*, 1964, **30**, 747.

Dubois (A. H.). — Physiologie et physiopathologie du système réticulo-endothélial, Paris, 1934.

Garnham (P. C. C.). — The comparative pathogenecity of protozoa in their vertebrate and invertebrate hosts. Fith Symposium Soc. gen. Microbiol., 1955.

Garnham (P. C. C.) et Bray (R. S.). — *Bras. Malariol.*, 1956, **8**, 151.

Hawking (F.) et Thurston (J. P.). — *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1952, **46**, 293.

Huff (C. G.). — *Amer. J. Hyg.*, 1934, **19**, 123.

Kuvin (S. F.), Tobie (J. E.), Evans (C. B.), Coatney (G. R.) et Contacos (P. G.). — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1962, **11**, 429.

Landau (I.) et Chabaud (A. G.). — *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1965, **260**, 230.

Mcgregor (I. A.), Carrington (S. P.) et Cohen (S.). — *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1963, **57**, 170.

Pautrizel (R.) et Nien (N. V.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **46**, 671.

Richards (W. H.). — *Nature*, 1966.

Russell (P. F.), Mulligan (H. W.) et Mohan (B. N.). — *J. Mal. Inst. India*, 1941, **4**, 311.

Shute (P. G.). — *J. trop. Med. Hyg.*, 1940, **38**, 1.

Shortt (H. E.) et Garnham (P. C. C.). — *Brit. Med. J.* 1948, 1225.

Stein (B.) et Desowitz (R. S.). — *Bull. Wld Hlth Org.*, 1964, **30**, 45.

Taliaferro (W. H.) et Mulligan (H.). — *Ind. Med. Res. Memoirs*, 1937, **29**, 138.

Terzian (L. A.), Stadler (N.) et Ward (P. A.). — *J. Infect. Dis.*, 1952, **48**, 116.

Tobie (J. E.). — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, **13**, 195.

Toumanoff (C.). — *Rev. Méd. France, d'Extrême-Orient*, 1940, **4**, 173.

Voller (A.). — *Bull. Org. Mond. Santé*, 1962, **27**, 283.

Voller (A.), Garnham (P. C. C.) et Targett (G. A.). — *J. trop. Med. Hyg.*, 1966 *(in press)*.

Voller (A.) et Cox (F.). — *Amer. trop. Med. Parasit.*, 1966 *(in press)*.

Ward (R. A.). — *Expl. Parasit.*, 1963, **13**, 328.

Weathersby (A. B.). — *Expl. Parasit.*, 1954, **3**, 538.

©Soc.pathol.
exo

PERSPECTIVES NOUVELLES SUR L'IMMUNOLOGIE PALUDÉENNE

(A propos de 565 examens effectués par la technique des anticorps fluorescents)

Par J. COUDERT, J. P. GARIN, P. AMBROISE-THOMAS
Mme MINJAT et Mlle RIGAUD (Lyon)

Nous désirons exposer au cours de cette communication l'ensemble des résultats de nos travaux concernant la recherche des anticorps fluorescents au cours du paludisme humain. Une partie de ces résultats a déjà été exposée dans la thèse de P. SALIOU (Lyon, 1964). Nous devons aussi remercier ici le Docteur BRUCE-CHWATT de l'Organisation Mondiale de la Santé pour l'aide matérielle qu'il nous a apportée.

Nous ferons tout d'abord un bref rappel de la technique :

a) L'antigène utilisé est représenté par des frottis de *P. cynomolgi bastianellii*. La souche est passée sur singe indonésien (*Macaca mulata* Rhesus). Le prélèvement de sang hépariné est effectué entre le 6e et le 8e jour, la densité parasitaire se situe entre 500 et 6.000 parasites par 50.000 hématies. Les frottis de sang, à la température du congélateur à — 20°, — 30° se conservent environ 6 semaines. Si le prélèvement est pratiqué au-delà du 10e jour, la lecture de la réaction devient douteuse ou impossible. Nous devons cet antigène à l'amitié du Professeur agrégé BÉNAZET.

Nous avons montré précédemment qu'il y avait une très grande similitude des résultats, que l'on utilise *P. cynomolgi bastianellii* ou *P. vivax* comme antigène, à partir de sérum humain à *P. vivax* ou de sérum simien à *P. cynomolgi bastianellii*. Il en est de même entre *P. cynomolgi bastianellii* et *P. falciparum*.

Du fait de cette bonne correspondance, tous les résultats dans cette étude ont été obtenus sur frottis de *P. cynomolgi bastianellii*.

b) En ce qui concerne les autres éléments de la réaction, nous rappellerons que nos sérums ne sont pas décomplémentés, qu'ils sont dilués en solution tamponnée, la première dilution étant le plus souvent le 1/40. Les anti-gamma globulines humaines sont d'origine commerciale et proviennent soit de l'Institut Pasteur de Paris, soit des Laboratoires B. D. Mérieux. Elles sont extraites l'une et l'autre de lapins hyperimmunisés. Quant au microscope optique, il s'agit du « Zetopan » de Reichert.

Nos résultats vont être exposés dans une série de 12 tableaux, commentés les uns après les autres.

©Soc.pathol.
exo

Tableau I

Immunofluorescence et paludisme

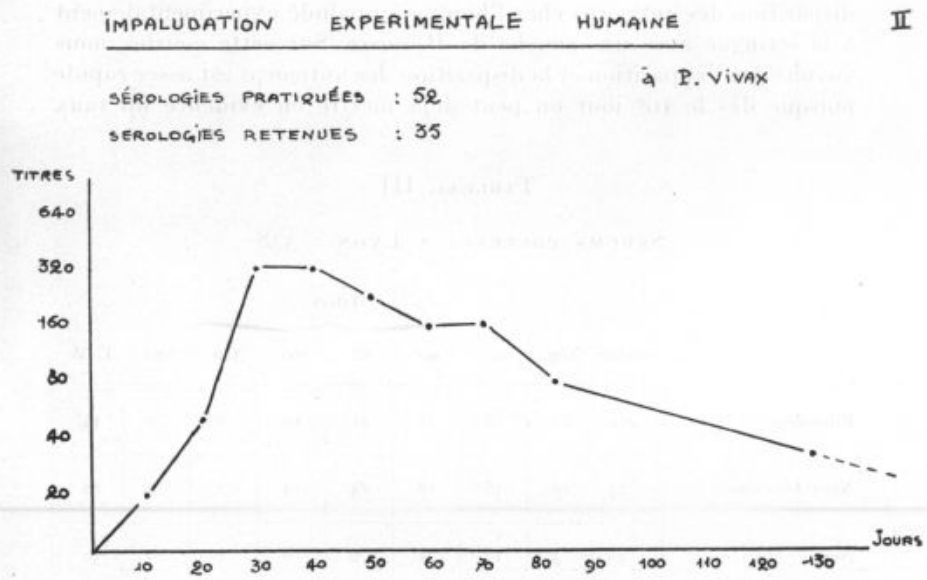
Résultats globaux

Nombre d'examens pratiqués : 565.
Nombre d'examens retenus : 506.

— Impaludation expérimentale humaine	35
— Européens examinés à Lyon	210
— Nord-Africains examinés à Lyon	75
— Noirs examinés à Lyon	53
— Sérums en provenance de Constantine (Algérie)	25
— Européens, sérums prélevés à Dakar	4
— Noirs, sérums prélevés à Dakar	104

Ce tableau montre l'ensemble de nos résultats à partir des sérums recueillis pendant plus de deux ans. Nous avons dû éliminer un certain nombre de sérums parvenus en mauvais état de conservation et ceux correspondant à des prélèvements simiens.

Tableau II



©Soc.pathol.
exo

Bien que n'ayant pas la valeur d'une enquête épidémiologique on voit déjà que nos sérums correspondent à des catégories ethniques différentes, européens, nord-africains (Algériens), noirs. De même les prélèvements ont été effectués soit à Lyon, soit à Constantine (Algérie) soit à Dakar (Sénégal).

Cela permettra des comparaisons fructueuses entre ces différentes catégories de population et les pays où elles vivent habituellement.

Le tableau II a trait à l'impaludation expérimentale.

Celle-ci s'était donnée deux buts :

a) se procurer de l'antigène. Mais nous avons essuyé là un double échec :

— sur singe, malgré 12 injections sur *Macaca irus cynomolgus* gracieusement mis à notre disposition par les Laboratoires Mérieux, et d'origine asiatique, avec la souche que nous avait procurée le Professeur agrégé Bénazet, nous n'avons jamais pu obtenir de parasitémie suffisante. Cela tient, à notre avis, à ce que dès avant l'injection ces singes étaient déjà porteurs d'anticorps anti-paludéens;

— sur homme : nous avons là aussi obtenu un échec. La souche de *P. vivax* inoculée était celle qui nous avait été procurée à l'Hôpital psychiatrique du Vinatier. Elle n'était pas assez virulente. Là aussi chez des sujets impaludés soit pour affection mentale, soit pour maladie de Burger, nous n'avons jamais obtenu une parasitémie susceptible de nous donner un antigène valable ;

b) cependant nous avons pu établir la courbe d'apparition et de disparition des anticorps chez l'homme impaludé expérimentalement à la seringue avec une souche de *P. vivax*. Sur cette courbe, nous voyons que l'apparition et la disparition des anticorps est assez rapide puisque dès le 10e jour on peut déjà mettre en évidence un taux

Tableau III

Sérums prélevés a Lyon : 338

	Nombre	Nég.	Titres 20	40	80	160	320	640	T. M.
Européens	210	63	56	48	21	16	6	0	44
Nord-Africains	75	10	16	18	14	14	1	2	80
Noirs	53	5	13	21	6	6	0	0	50

©Soc.pathol.
exo

faible d'anticorps. Le maximum au 320 est atteint vers le 30e jour, et après un court plateau, le titre des anticorps baisse lentement pour se retrouver à un taux du 40 vers le 4e mois. Cette courbe est tout à fait comparable à celle obtenue par Tobie et Kuvin à l'occasion de paludisme expérimental de l'homme transmis non plus par la seringue, mais par la piqûre d'anophèle.

Il s'agit de 338 sérums prélevés à Lyon.

a) En ce qui concerne les 210 sérums concernant des européens, il s'agit bien entendu uniquement de sujets qui ont présenté soit dans leurs antécédents un accès de paludisme certain, soit un séjour plus ou moins lointain en pays impaludé. Enfin un certain nombre de ces sérums d'européens ont été prélevés en plein accès de paludisme.

b) Le titre moyen (T. M.) correspond à la moyenne arithmétique de la somme des titres divisée par le nombre total de sérums. Ce calcul n'est certes pas l'expression mathématique exacte de l'ensemble des titres obtenus, mais il est facile à calculer, et de toute façon, ce sont surtout les comparaisons avec les autres titres moyens qui sont intéressantes à considérer.

c) On s'aperçoit que les titres moyens des sérums prélevés à Lyon, soit chez les Européens, soit chez les Nord-Africains, soit chez les Noirs sont assez comparables. Cependant, on s'aperçoit que le titre des sérums de Nord-Africains est plus élevé (80) que celui des Européens et surtout des Noirs. Pour expliquer la différence avec un titre plus bas obtenu chez les Noirs, on peut émettre l'hypothèse que pour ces derniers le délai de retour depuis qu'ils ont quitté leur pays d'origine est plus long que celui des Nord-Africains qui retournent plus souvent en Algérie.

Tableau IV

Sérums prélevés a Constantine : 25

Nombre	Nég.	Titres 20	40	80	160	320	640	T. M.
25	5	3	0	6	6	3	2	150

Il concerne les sérums prélevés à Constantine. C'est une zone d'endémie modérée à *P. vivax*. Nous devons ces sérums à l'amabilité du Docteur Fabre.

La série de 25 sérums est beaucoup trop petite pour établir un titre moyen valable. Pourtant on s'aperçoit qu'il est plus élevé (150)

©Soc.pathol.
exo

pour les Nord-Africains vivant dans cette région que pour les Nord-Africains vivant à Lyon depuis un certain temps (80).

On peut voir aussi sur ce tableau qu'il existe un hiatus entre les sérums négatifs et les sérums positifs. Il n'y a que très peu de sérums faiblement positifs.

Le tableau V concerne les sérums prélevés à Dakar et qui nous ont été expédiés par notre ami, le Professeur agrégé M. Rey.

a) Les quatre sérums d'Européens concernent des sujets qui n'ont jamais fait d'accès de paludisme, qui sont irrégulièrement soumis à la Nivaquine, et qui sont pourtant infestés. En effet, leur titre est assez élevé : 160, cela correspond à une sorte de paludisme latent.

b) Les sérums de Noirs qui sont beaucoup plus nombreux ne le sont pourtant pas suffisamment, pour que cela corresponde à une véritable enquête épidémiologique. Il s'agit seulement de malades hospitalisés. Si bien que les différents groupes d'âges ne sont pas

Tableau V

Sérums prélevés a Dakar : 108

		N. B. Nég.	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	T. M.
Européens		4				4						160
Noirs	0-6 mois	8			2		4		2			275
	6 mois-2 ans	24		4			4	1	8	3	2	2	965
	2- 5 ans	47		2	1		11		15	11	3	4	1142
	5-15 ans	12		1	1		2	1	1	4		2	1392
	15-25 ans	4					1		2	1			680
	+ 25 ans	9		1			4		4				357

homogènes. Il y a très peu d'enfants de moins de 6 mois, et très peu d'adultes.

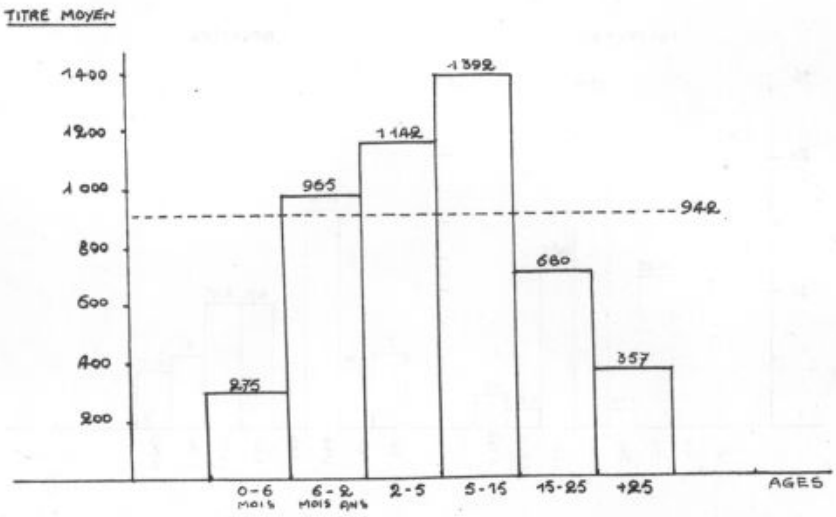
Les titres moyens montrent déjà qu'il y a une variation selon l'âge.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU VI

SÉRUMS DE NOIRS PRÉLEVÉS À DAKAR : 104

ÉVOLUTION DES TITRES MOYENS D'ANTICORPS EN FONCTION DE L'AGE



Il s'agit de l'évolution des titres moyens d'anticorps en fonction de l'âge.

a) Dans un pays d'endémie, comme la région de Dakar, on voit que l'évolution des titres d'anticorps selon l'âge est tout à fait évidente. Les titres sont bas avant 6 mois, puis ils s'élèvent à un maximum autour de 1.400 entre 5 et 15 ans, puis ils décroissent lentement ensuite. Le taux moyen de ces 104 sérums est de 942.

b) Cette évolution du titre moyen des anticorps en fonction de l'âge se superpose tout à fait à la courbe obtenue en Gambie par MACGREGOR. Cependant le trop petit nombre de sérum prélevé entre 0 et 6 mois ne nous a pas permis de mettre en évidence la possibilité d'anticorps transmis par la mère à la naissance, comme ce dernier auteur avait pu le montrer.

Ce tableau nous montre qu'en pays d'endémie, lorsqu'on considère les seules sérologies d'enfants de moins de 5 ans, il existe une différence de réponse entre ceux qui ont fait un accès de paludisme ou qui ont des hématozoaires dans leur sang, et ceux qui n'ont pas fait d'accès

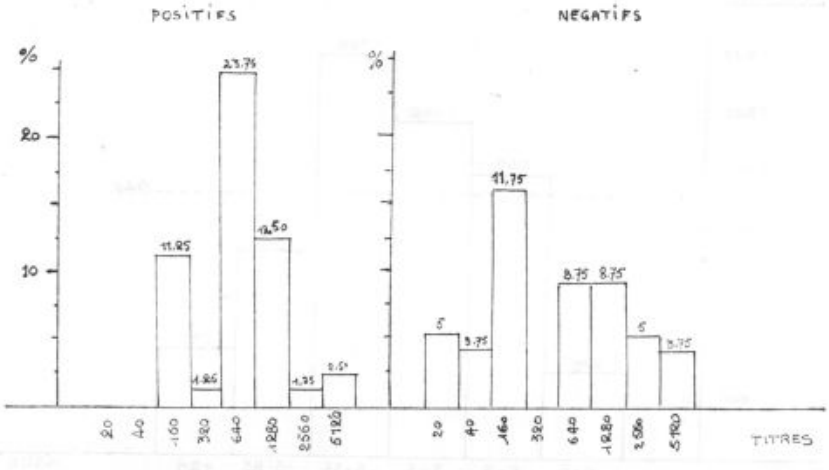
©Soc.pathol.
exo

TABLEAU VII

DISTRIBUTION DES TITRES EN FONCTION DE LA PARASITEMIE

ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS

SÉRUMS PRÉLÉVÉS À DAKAR : 79



de paludisme et qui n'ont pas d'hématozoaires sur le frottis sanguin. Lorsque la parasitémie existe, les titres sont dans l'ensemble beaucoup plus élevés puisque dans ce groupe d'enfants, près de 24 0/0 d'entre eux ont un titre de 640. Alors que chez ceux qui n'ont pas de parasitémie, le lot le plus important qui n'atteint que 12 0/0 a un titre qui n'est que de 160.

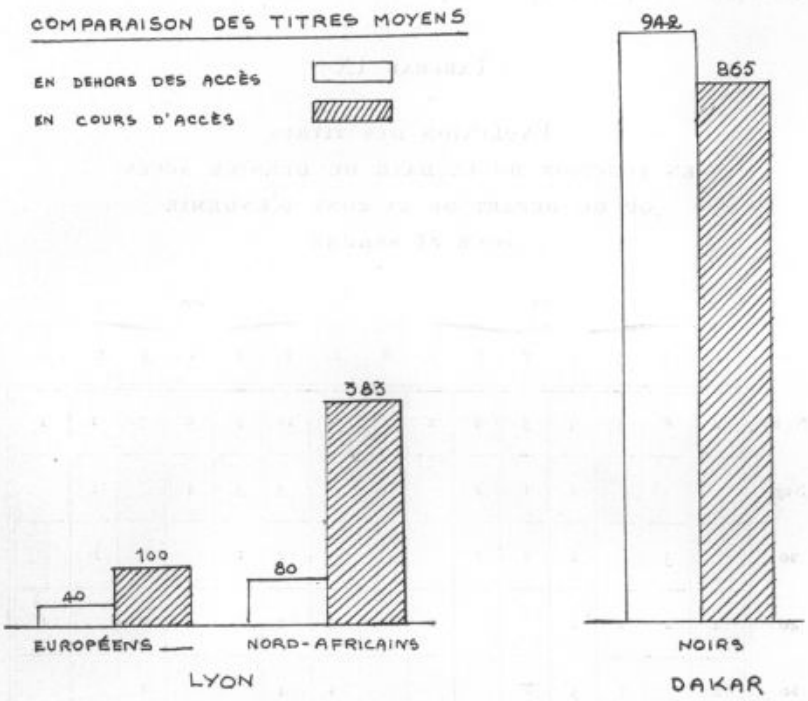
Ceci rejoint tout à fait les constatations de MACGREGOR en Gambie. On peut dire que la valeur diagnostique de la sérologie en pays d'endémie n'existe que pour les enfants de moins de 5 ans. Une sérologie à un titre faible, dans ces conditions, peut éliminer un accès de paludisme, tandis qu'une sérologie à un titre élevé est en faveur d'un accès palustre bien que ce ne soit pas obligatoire.

Le tableau VIII montre l'intérêt diagnostique de cette méthode. Elle est basée sur 52 malades. Les réponses des sérologies de ces sujets en cours d'accès palustres ou en dehors de ces accès palustres nous montrent :

a) En pays non endémique : par exemple Lyon : pour 8 maladest le titre moyen de la sérologie est plus du double chez ceux qui fon,

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU VIII



un accès palustre, il y a une différence nette et on la retrouve aussi chez les Nord-Africains où le titre moyen chez les sujets qui n'ont pas fait d'accès de paludisme est de 80, tandis que chez les sujets qui sont en plein accès palustre, le titre moyen est de près de 400. On peut donc dire qu'en pays non endémique, le taux de la sérologie au cours d'un accès fébrile a une valeur diagnostique et étiologique.

b) Par contre, en pays endémique surtout chez l'adulte, la différence entre les taux pendant les accès palustres et ceux en dehors de ces accès est beaucoup trop minime pour que cela ait une valeur.

Cette dernière colonne concernant les sujets noirs dont le sérum a été prélevé à Dakar est basée sur l'examen de 44 sérums.

c) Dans l'ensemble le taux moyen de ces 52 malades ayant présenté un accès palustre est de 782.

Dans les tableaux IX, X et XI, nous avons voulu rechercher l'évolution des titres anti-paludéens chez des sujets qui ne sont plus soumis à des réimpaludations, qui ont été impaludés et qui vivent

©Soc.pathol.
exo

en pays non endémique depuis un certain temps. C'est en somme le temps de disparition du titre des anticorps depuis le dernier accès ou depuis le départ du pays impaludé...

Tableau IX

Évolution des titres en fonction de la date du dernier accès ou du départ de la zone d'endémie pour 81 sérums

	Mois								Ans						
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	9
N. B.	4	8	5	9	5	4	2	1	10	11	7	5	7	2	1
Nég.				2	1	2		1	5	3	3	4		1	
20		3		2	2	2				2	1		4	1	
40	1	2	2	2			2		2	2	2		2		1
80	2		1	3	2				1	4			1		
160		2	2						1		1	1			
320	1	1													

Nous avons trouvé 80 sérums rentrant dans cette catégorie. Ces sérums concernent soit des Européens, soit des Nord-Africains, soit des Noirs. La courbe a été établie de 0 à 12 mois et de 6 mois à 9 ans. Sur la courbe de 0 à 12 mois, nous prenons à titre indicatif le titre moyen des 52 malades en cours d'accès de paludisme, à Lyon comme à Dakar : ce titre est de 782. Il va tomber très rapidement et se maintient autour du 100 pendant les trois premiers mois puis ensuite stationne autour du 40.

De 6 mois à 9 ans, on s'aperçoit que ce titre persiste très longtemps toujours vers ce taux du 40, puisque dans la neuvième année, nous avons retrouvé un sérum qui présente encore un titre de 40. La persistance de ces anticorps peut laisser supposer la persistance

©Soc.pathol.
exo

Tableau X

ÉVOLUTION DES TITRES MOYENS EN FONCTION DE LA DATE DU DERNIER ACCÈS OU DU DÉPART DE LA ZONE D'ENDÉMIE. DE 0 À 12 MOIS

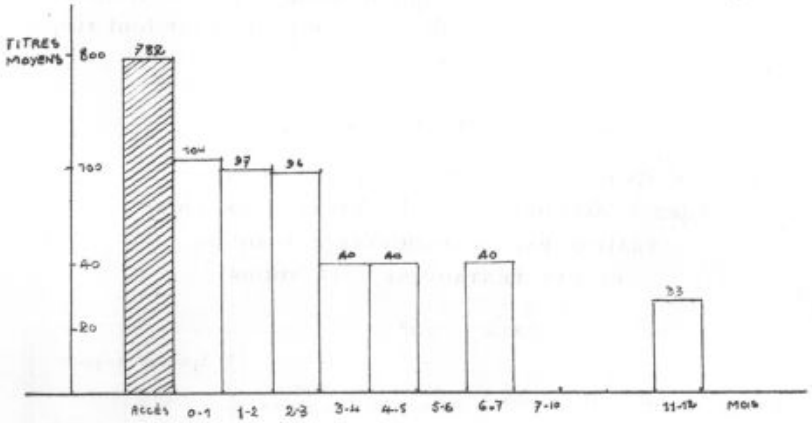
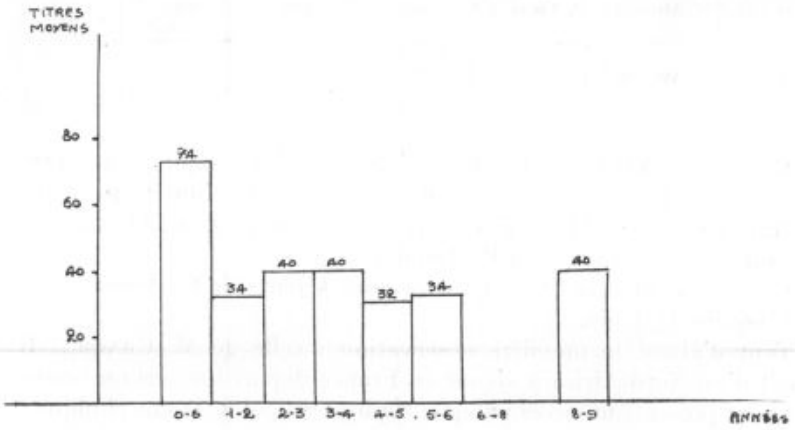


Tableau XI

ÉVOLUTION DES TITRES MOYENS EN FONCTION DE LA DATE DU DERNIER ACCÈS OU DU DÉPART DE LA ZONE D'ENDÉMIE — DE 6 MOIS À 9 ANS



©Soc.pathol.
exo

de parasites dans les tissus et ceci bien au-delà de la deuxième ou troisième année comme on l'admettait jusqu'à présent. Bien entendu, il est impossible d'affirmer que ces parasites soient encore vivants et capables de réamorcer un cycle érythrocytaire.

Cependant, cette persistance si tardive des anticorps dans le sérum des anciens paludéens peut expliquer la possibilité de poussées fébriles frustes ou de manifestations cliniques bâtardes, très tardives, même en l'absence de parasitémie. Ce qui nécessite aussi de traiter ces malades par des anti-paludéens de synthèse pour éviter tout risque de rechute.

Tableau XII

ÉVOLUTION DU TITRE DES ANTICORPS CHEZ 5 PALUDÉENS A « P. VIVAX » EN CRISE TRAITÉS PAR CHLOROQUINE : 5 JOURS ET PAR PENTAQUINE : 15 JOURS

N°	Origine	Hématozoaire	Avant chloroquine	Après chloroquine	Après pentaquine	
					Immédiat	1 mois
Chach	N. Africain	*P. Vivax* o	160	40	o	
22.985	Français	*P. Vivax* +	160	320		
23.109	N. Africain	*P. Vivax* +	320	80		
24.081**	N. Africain	*P. Vivax* +	160	160	80	o
24.104	N. Africain	*P. Vivax* +	320	160		

Le tableau XII relate les titres d'anticorps de 4 sujets ayant présenté des accès palustres et dont on a suivi le titre d'anticorps avant le traitement à la Chloroquine, après le traitement à la Chloroquine, et après un traitement à la Pentaquine.

Le traitement à la Chloroquine a duré 5 jours, le traitement à la Pentaquine 15 jours.

Tout d'abord la première observation : celle de M. CHACH... Il s'agit d'un Nord-Africain vivant en France depuis un certain temps et ayant présenté un accès palustre typique au point de vue clinique :

©Soc.pathol.
exo

recrudescence thermique toutes les 48 heures, 3 fois de suite ; présence d'un foie et d'une rate augmentés de volume. Pourtant trois examens de sang faits à l'acmé de la fièvre, observés pendant un temps suffisamment long, par des observateurs entraînés et différents, n'ont permis la mise en évidence d'aucun hématozoaire sur le frottis de sang périphérique. La sérologie paludéenne était positive au 1/160 avant le traitement à la Chloroquine, au 1/40 après celui-ci et la sérologie s'est annulée après 15 jours d'un traitement à la Pentaquine.

Cette observation est intéressante à deux points de vue :

1° Un sujet peut faire un accès de paludisme typique et certain, sans qu'il y ait d'hématozoaires sur son sang périphérique.

2° La Chloroquine ne permet pas d'annuler le titre des anticorps, chose que permet la Pentaquine.

Les 4 observations suivantes sont des observations d'accès palustres typiques où l'on a pu mettre en évidence dans le sang périphérique *Plasmodium vivax ;* on voit sur ce tableau que la sérologie n'a été que peu ou pas modifiée par le traitement à la Chloroquine, tandis que le traitement à la Pentaquine, pour l'observation 24.081, a permis 1 mois après ce traitement de voir la sérologie se négativer.

L'ensemble de ces documents permet à notre avis les *conclusions suivantes :*

I. — *En pays non endémique*, la sérologie du paludisme par immunofluorescence présente un grand intérêt :

a) elle présente une valeur diagnostique :

— négative, elle exclue le paludisme,

— positive, à titre élevé (80 ou plus), à l'occasion d'un épisode fébrile elle permet le diagnostic de paludisme même si les frottis de sang périphérique ne montrent pas d'hématozoaires ;

b) elle présente une valeur de contrôle thérapeutique. Après un accès palustre traité, la sérologie paludéenne montre que :

— le titre des anticorps s'abaisse peu avec les médicaments de type schizonticides (Quinine-Chloroquine),

— que l'on peut par contre obtenir une disparition complète du taux des anticorps avec les anti-paludéens tissulaires comme la Pentaquine (nous n'avons pas de contrôle pour la Rhodopréquine).

La guérison parasitologique du paludisme est ainsi vérifiée ;

c) elle apporte pour la première fois une base à ceux qui pensaient que le paludisme peut évoluer beaucoup plus longtemps que les 2 ou 3 ans habituellement reconnus, puisqu'après 9 ans, les anticorps peuvent encore être décelés. Cela indique la persistance probable du

©Soc.pathol.
exo

parasitisme tissulaire auquel nous nous intéressons à Lyon depuis 1942 (J. COUDERT).

d) à l'occasion d'un accès palustre, les variations du titre des anticorps sont rapides.

II. — *En pays endémique*, la sérologie du paludisme montre que :

1° Cette sérologie présente une valeur épidémiologique. Ce test peut compléter les autres moyens d'enquête :

a) le titre des anticorps est proportionnel à l'importance de l'endémie ;

b) le titre des anticorps varie avec l'âge. Il croît de 6 mois à 15 ans pour redescendre ensuite.

2° Cette sérologie présente une valeur diagnostique moindre :

— négative : elle élimine là aussi le paludisme,

— positive, même à un titre élevé, elle indique seulement que le malade est impaludé, mais rien de plus. En effet, en cours d'accès, le titre n'est pas nettement supérieur à celui habituellement rencontré, sauf chez le petit enfant de moins de 5 ans.

3° Elle ne présente pas de valeur pronostique puisque la présence d'un titre d'anticorps élevé ne veut pas dire : mise certaine à l'abri de nouveaux accès où même de formes graves.

(Laboratoire de Parasitologie et Pathologie Exotique
Faculté de Médecine de Lyon).

IMMUNITÉ NATURELLE, PRÉMUNITION ET IMMUNITÉ RÉSIDUELLE DANS LE PALUDISME

Par R. DESCHIENS et J. BÉNEX

DÉFINITIONS

Dans le cadre des infestations parasitaires, en général, et du paludisme en particulier, l'*immunité naturelle* apparaît comme un état de résistance, totale ou relative d'un organisme à des espèces parasites qui lui sont inoculées naturellement (vecteurs naturels) ou expérimentalement (inoculations de sang à sang).

L'*immunité acquise*, ainsi que l'établissent les faits d'observation et d'expérimentation, correspond à deux catégories d'états : la prémunition et l'immunité résiduelle ou immunité vraie.

©Soc.pathol.
exo

La *prémunition* correspond, soit à une infestation latente, tolérée et contenue par l'élaboration d'anticorps protecteurs ou antagonistes par l'hôte, soit à la persistance, après la guérison clinique d'une maladie parasitaire, de rares parasites ou de foyers d'infestation localisés créant un état de maladie atténuée et bien tolérée. L'état de prémunition confère à l'hôte parasité une résistance à des réinfestations homologues.

L'*immunité résiduelle* ou immunité vraie est liée à l'état réfractaire, vis-à-vis d'un parasite défini, d'un sujet guéri cliniquement et parasitologiquement d'une infestation antérieure ; un tel sujet contient, dans ses tissus et dans ses humeurs, des anticorps résiduels protecteurs.

Précisons, dès maintenant, que la discrimination, entre l'état de prémunition et l'état d'immunité résiduelle vraie peut être contingente.

Immunité naturelle dans le paludisme

L'immunité naturelle ou immunité constitutionnelle peut être contrôlée expérimentalement dans le paludisme des mammifères et des oiseaux ; elle peut être appréciée dans le paludisme de l'homme.

Immunité naturelle complète.

L'immunité naturelle complète d'un hôte défini, vis-à-vis de Plasmodies, parasites d'espèces hétérologues est facile à mettre en évidence. Cet état de refus relève, pour partie, de la présence d'anticorps naturels (anticorps normaux de Bordet), d'élaborations hormonales (Hormone corticotrope et somatotrope, hormones thymiques), ou enzymatiques (conflit enzyme-anti-enzyme) et cellulaires, neutralisants (opsonines, gamma-globulines). C'est, par exemple, l'état réfractaire de l'homme vis-à-vis de l'inoculation naturelle (vecteurs hôtes intermédiaires), ou de sang à sang, par *Plasmodium reichenowi* (type *P. falciparum*) du Chimpanzé et par *Hepatocystis kochi (P. kochi)*, hématozoaire dont les schizontes sont viscéraux et les gamètes intra-globulaires et qui est un parasite des Cercopithèques.

Un autre exemple peut être pris dans l'état réfractaire vis-à-vis de *P. vivax* et de *P. falciparum* des singes Rhésus (1).

Dans le paludisme des rongeurs, enfin, on sait que le cobaye, *Cavia porcellus*, est totalement réfractaire à l'infection par *Plasmodium berghei* et qu'il en est de même pour la gerbille, *Diprodillus campestris*.

©Soc.pathol.
exo

Immunité naturelle relative.

Dans l'immunité naturelle relative, vis-à-vis d'un parasite, la possibilité d'infection par celui-ci d'un hôte convoité existe, mais l'évolution du parasite est entravée ou, même, atypique et la maladie transmise est, le plus souvent, modérée, bénigne ou, même, inapparente.

Paludisme des rongeurs.

Prenons un premier exemple, dans le paludisme à *P. berghei* des petits rongeurs ; cet hématozoaire provoque une infection mortelle chez la souris à laquelle il est inoculé (sauf exception liée à la souche ou à l'hôte, modifiés), mais si on s'adresse au rat blanc d'élevage jeune, on voit que cet animal ne contracte un paludisme à *P. berghei* que dans 85 o/o des cas, environ, et que ce paludisme n'est pas le plus souvent mortel. Voici donc deux rongeurs voisins qui se comportent de façon différente vis-à-vis d'un même parasite ; l'un est très réceptif, l'autre en état d'immunité relative [Sergent et Poncet, en 1951 (2), Box et Gingrich, en 1958 (3), Rodhain, en 1953-1954 (4)].

Dans une foulée voisine, on sait que le lapin adulte est réfractaire à l'infection par *P. berghei* mais que le lapin nouveau-né est susceptible (5) (*).

Comme dans l'immunité naturelle complète, on est, ici, en présence d'affinités et de processus divers inhérents à l'hôte, concourant à sa défense contre les agressions et induits par des activités cellulaires biochimiques.

Paludisme de l'Homme et des Singes.

Un second exemple plus suggestif encore d'immunité naturelle relative dans le paludisme peut être pris dans le comportement réciproque de l'homme et des singes vis-à-vis des hématozoaires des uns et des autres.

Nous avons vu que l'homme était réfractaire à l'inoculation de *P. reichenowi* et de *H. kochi* (immunité naturelle complète) ; il se montre, cependant, sensible à l'inoculation par *P. knowlesi*, plas-

(*) La non-susceptibilité d'un hôte peut provenir du fait que le parasite ne rencontre pas, chez celui-ci, les éléments nutritifs appropriés. Maegraith, en 1952 (6), a montré que *P. berghei* ne peut se développer chez les rats soumis au régime lacté ; Bray et Garnham, en 1953 (7), rapportent les mêmes effets envers *P. cynomolgi* et *P. knowlesi*, chez les singes Rhésus.

©Soc.pathol.
exo

modie qui provoque chez *Macacus rhesus* un paludisme grave. Néanmoins cet hématozoaire n'offre chez l'homme qu'une évolution abortive et ne provoque qu'une maladie atténuée ou, même inapparente (8). Autre exemple, la souche classique de *P. cynomolgi* des singes du genre *Macacus* est difficilement transmissible à l'homme, bien que son pouvoir pathogène puisse être relevé par des passages successifs ; cependant, la souche *Bastianelli* du même *P. cynomolgi*, qui offre une parenté immunologique avec *P. vivax*, est beaucoup plus facilement transmissible, soit par son hôte vecteur naturel : *Anopheles freeborni*, soit de sang à sang, bien qu'il ne donne qu'une maladie atypique ou atténuée (9) ; notre regretté collègue, J. Schneider (10) a montré, en effet, que *P. cynomolgi bastianelli* ne pouvait remplacer *P. vivax* en malariathérapie en raison de la bénignité des symptômes qu'il provoque chez l'homme.

Sur le versant de l'inoculabilité des hématozoaires de l'homme, au singe — ceci toujours dans le cadre de l'immunité naturelle relative — il a été établi [Mesnil et Roubaud (11), W. H. Taliaferro et L. G. Taliaferro (12), Rodhain et Jadin (13)] que le Chimpanzé et un singe *Alouatta* d'Amérique Centrale pouvaient présenter (injection de sang à sang) une infection bénigne à symptomatologie fruste avec *P. vivax* (Chimpanzé), *P. faciparum (Alouatta)* et *P. malariae* (Chimpanzé) ; toutefois, certaines interventions antécédentes à l'inoculation, comme la splénectomie peuvent rendre le Chimpanzé beaucoup plus sensible [Rodhain et Jadin (*loc. cit.*, réf. 13), Bray (14)] à *P. falciparum*, à *P. vivax* et à *P. ovale* (inoculation par moustiques contaminés ou de sang à sang) et entraîner, chez lui, une infection aiguë sévère.

Il a été mis en évidence, récemment, que le refus d'acceptation, ou l'acceptation, du parasite, pouvait se faire à différentes étapes de ses stades évolutifs et de ses localisations viscérales. C'est ainsi que *P. falciparum* et *P. ovale* qui peuvent infecter le foie du Chimpanzé normal sous la forme exoerythrocytaire n'atteignent pas le sang [Bray en 1957 (*loc. cit.*, réf. 14)] et que *P. vivax* qui se développe, lui aussi, chez le Chimpanzé, n'atteint le sang que sous une forme atypique [Rodhain en 1956 (15)].

L'*immunité naturelle de certaines races humaines* — de la race noire, en particulier — vis-à-vis des agents du paludisme chez l'homme a été considérée.

Il est démontré qu'à la naissance, tous les jeunes sujets sont réactifs quelle que soit la race à laquelle ils appartiennent.

Sans doute les observations cliniques mettent-elles en évidence que les sujets adultes de race noire montrent une résistance singulière vis-à-vis des différentes espèces d'hématozoaires et de *P. falciparum*,

©Soc.pathol.
exo

en particulier [souches de *P. falciparum* d'Extrême-Orient (GALLAIS, 1953)] mais cette immunité relative s'explique par des réinfections successives subies depuis l'enfance dans les territoires africains d'hyperendémie ; elle est acquise par la maladie antécédente. Le comportement différent des sujets de race noire et de race blanche, noté au cours des essais de malariathérapie avec *P. malariae* et *P. vivax* aux États-Unis et au Brésil (16), (17) ne porte que sur le degré de parasitémie — qui est plus faible chez les noirs — mais ne conduit pas à une discrimination péremptoire. Il semble qu'il n'y ait, là, qu'une différence subalterne de terrain.

L'*âge* a une incidence sur la résistance à l'infection en fonction du développement de l'équipement immunologique — qui est parallèle à la concentration du sérum en gamma-globulines — faible chez l'enfant jusqu'à deux ans puis s'enrichissant jusqu'à l'âge adulte (18), (19).

Il n'est pas exclu que des altérations des constantes biologiques (glucose-6-phosphate-déshydrogénase), des infections concomitantes, des carences et des états nutritionnels aient une incidence subalterne sur l'immunité naturelle relative dans le paludisme et c'est, ici, le lieu de rappeler que MAEGRAITH et ses collaborateurs (*loc. cit.*, réf. 6) ont montré que *P. berghei* est inacapable de se développer chez les rats élevés au régime lacté, que BRAY et GARNHAM (*loc. cit.*, réf. 7) rapportent les mêmes effets envers *P. cynomolgi* ainsi que *P. knowlesi* chez le singe Rhésus, et que FABIANI (20) a montré qu'un tel régime agit par une carence en fer et par une réduction du taux des réticulocytes.

Enfin, on sait que l'*origine géographique* des souches de plasmodium peut avoir une incidence sur leur virulence et il est possible que ce soit, pour partie, dans ce sens que puisse être interprétées les observations de BRAY, en 1957 (*loc. cit.*, réf. 14) sur la non-susceptibilité des populations du Libéria à une souche de *P. vivax* provenant de Madagascar.

S'intriquant avec l'immunité naturelle relative, existent des situations (engagements abortifs parasitaires, impasses parasitaires) dans lesquelles un parasite (généralement au premier stade ou larvaire) pénétrant dans un hôte convoité qui n'est pas son hôte spécifique, évolue néanmoins pendant un certain temps, mais, à cause du terrain rencontré, ne peut effectuer son évolution, puis meurt et disparaît, non sans avoir pu provoquer un état pathologique. Les infections qui n'aboutissent pas à la formation de gamétocytes et les maladies abortives provoquées, par exemple, chez l'homme, par *P. knowlesi*, chez le Chimpanzé par *P. vivax*, chez le jeune lapin par *P. berghei*, s'inscrivent probablement dans le cadre des impasses parasitaires liées à une immunité relative.

©Soc.pathol.
exo

Immunité acquise dans le paludisme

L'immunité acquise, lorsqu'elle se présente dans le paludisme naturel ou expérimental peut revêtir deux aspects biologiques : 1° *Une « prémunition », immunité « co-infectieuse », contemporaine d'une infection tolérée ou d'une maladie inapparente ; 2° Une immunité résiduelle qui est le résultat d'une guérison parasitologique et clinique suivie d'une immunité « post-infectieuse ».*

L'immunité acquise correspond à la présence dans l'organisme d'anticorps protecteurs ; ceux-ci doivent être distingués des anticorps réactionnels ou révélateurs du type de ceux qui sont issus des allergènes ou des haptènes polysaccharidiques et des fractions antigéniques de groupe ; il n'est pas établi que tous les anticorps mis en évidence sérologiquement (21), (22), (23) soient protecteurs, bien que leur élaboration puisse être parallèle à celle d'anticorps protecteurs.

Prémunition.

La « prémunition » définie par Ed. Sergent (Synonymie : immunité de tolérance, tolérance relative, immunité, immunité co-infectieuse, immunité concomitante, « Dumb infection »), offre deux caractères essentiels qui la définissent :

a) Un sujet en état d'infection latente bien tolérée par un *plasmodium* (prémunition) résiste à une surinfection par un *plasmodium* de même espèce.

b) Lorsque l'état d'infection latente (prémunition) cesse, le sujet guéri parasitologiquement et cliniquement redevient, après un temps variable, mais, le plus souvent, court, sensible à une réinfection.

Ces deux caractères fondamentaux valables pour le paludisme expérimental ou clinique comportent des corollaires et des aspects complémentaires.

La vaccination prémunitive ne peut être conférée que par l'inoculation de parasites vivants ; c'est plus une variolisation qu'une vaccination dont un exemple peut être pris dans la vaccination des veaux contre la piroplasmose à *Babesia bovis*, qui est obtenue soit par piqûres de tiques pauci-infectées, soit par inoculation de sang de convalescents contenant de rares parasites, en des points peu vascularisés.

La durée de l'état de prémunition protectrice est variable suivant les espèces et les parasites en cause ; elle peut atteindre plusieurs années dans le paludisme du singe Rhesus par *P. gonderi* et *P. inui*,

©Soc.pathol.
exo

dans le paludisme de la poule à *P. gallinaceum*, ainsi que dans les piroplasmoses à *Babesia bovis ;* elle est de plusieurs mois chez le rat prémuni contre *P. berghei* (sans réinoculations nouvelles).

Chez l'homme, l'état de prémunition a pu être apprécié à deux ans dans le paludisme à *P. falciparum* et à un temps plus long encore, dans les paludismes à *P. vivax* et à *P. malariae*. La durée de l'état de prémunition dépasse, habituellement, celle de l'immunité résiduelle consécutive à la guérison clinique et parasitologique d'une infection ; celle-ci est de 15 jours dans le paludisme à *P. relictum* du canari, de 2 à 3 mois dans le paludisme du singe à *P. knowlesi* ; elle durerait toute la vie chez le rat infesté à *P. berghei*, selon Corradetti et Verolini (24), mais là des réserves sont à faire.

L'état de prémunition peut être d'une stabilité relative ; s'il est souvent protecteur, il ne l'est pas toujours et on peut observer, sous l'influence d'épisodes écologiques divers, des réveils de l'infection active ; ceux-ci ne se traduisent d'ailleurs généralement que par des incidents pathologiques atypiques et fugaces. L'ablation de la rate (Prémunition du Chimpanzé par *P. falciparum* ; prémunition du rat par *P. berghei*) est une cause endogène de la rupture d'équilibre prémunitaire.

La prémunition d'un hôte par une espèce de *Plasmodium* peut être protectrice non seulement contre cette espèce (immunité homologue) mais, aussi, vis-à-vis d'espèces différentes (immunité hétérologue) non éloignées. C'est ainsi que Ciuca, en 1955 (25) a montré, dans le cadre des actions malariathérapiques chez l'homme, que d'anciens paludéens *(P. vivax)* étaient résistants à l'inoculation de *P. knowlesi* du singe et que ce plasmodium présentait donc une certaine communauté antigénique avec les Plasmodiums humains. Dans le paludisme des oiseaux, une immunité hétérologue est donnée chez la poule par *P. gallinaceum* vis-à-vis de *P. lophurae*, mais la réciproque n'est pas vraie (26).

L'identification d'un état de prémunition est habituellement faite par la mise en évidence, au moins périodique, de formes érythrocytaires et, expérimentalement, par ablation de la rate. Cependant, il n'est pas impossible qu'un sujet prémuni ne présente, au moment de l'examen, que des formes exoérythrocytaires beaucoup plus difficiles à prospecter et qu'il faut rechercher. En outre, dans l'état de prémunition, le sérum contient des anticorps protecteurs correspondant, dans une certaine mesure, à une concentration élevée de gamma-globulines (7 S. gamma-globulines) (*).

(*) On peut obtenir une réduction considérable de la parasitémie chez les enfants africains infectés par *P. falciparum*, en les traitant par des 7 S. gamma-globulines provenant de sérums d'Africains prémunis.

©Soc.pathol.
exo

Le tableau ci-après montre les caractères communs et séparatifs de l'état de prémunition et de l'immunité résiduelle dans le paludisme à *P. berghei*.

Prémunition	Immunité résiduelle
— Refus de réinoculation.	— Refus de réinoculation.
— Contrôles hématologiques et viscéraux *positifs*.	— Contrôles hématologiques et viscéraux *négatifs*.
— Présence d'anticorps sériques.	— Présence d'anticorps sériques.
— Réactivation après ablation de la rate.	— Non-réactivation après ablation de la rate.
— Réinoculations positives du sang aux animaux neufs.	— Impossibilité de réinoculation aux animaux neufs.

Un rapprochement peut être fait entre la prémunition dans les infestations parasitaires et celle qui est réalisée dans la tuberculose.

Le plus souvent, dans les infestations parasitaires, la solidité et la durée de l'immunité sont beaucoup moindres que celles observées dans des maladies infectieuses bactériennes — comme la fièvre typhoïde et la variole — dans lesquelles l'immunité peut durer toute une vie.

Ceci est particulièrement vrai dans les maladies parasitaires à métazoaires (bilharzioses, filarioses, distomatoses), et cela s'explique dans une certaine mesure par le fait que : 1° les parasitoses ont généralement une évolution chronique, ce qui correspond à un pauciparasitisme relatif ; 2° que les revêtements (périplaste, cornéine) des parasites correspondent à des organisations tissulaires déjà bien différenciées limitant leurs contacts — et, par conséquent, leurs échanges antigéniques — avec les tissus et les humeurs de l'hôte. Il en résulte une élaboration réduite d'anticorps informateurs et « d'anticorps » protecteurs, en particulier, qui ne confère qu'une protection relative à l'organisme infecté.

Dans certaines circonstances, sous l'influence de lyses parasitaires médicamenteuses (filarioses lymphatiques traitées par la Pipérazine, bilharzioses urinaires traitées par le Nitrothiazol), on peut assister à un relèvement du taux des anticorps allergisants et protecteurs mais il s'agit, là, d'artifices surajoutés.

Ce qui est vrai pour de nombreuses infestations parasitaires ne l'est cependant pas pour certaines protozooses et pour le paludisme en particulier : Dans le paludisme évolutif, l'importance de la parasitémie, les cycles de formation et de libération des mérozoïtes réalisent des émissions antigéniques considérables auxquelles répondent des élaborations proportionnelles d'anticorps dont le pouvoir protecteur semble d'ailleurs limité.

Le mécanisme cellulaire de l'immunité (phagocytose des schizontes

©Soc.pathol.
exo

exoérythrocytaires hépatiques, constitutions de granulomes) a été contrôlé par SHORTT et GARNHAM (27) pour *P. cynomolgi* et *P. vivax*.

L'importance des facteurs humoraux dans l'immunité palustre a été bien établie depuis les travaux de COGGESHALL et KUMM, en 1937, et de EATON en 1939. On sait qu'une étroite relation existe entre la quantité de gamma-globulines (surtout 7 S gamma-globulines) présente dans le sang et le degré d'immunité acquise dans le paludisme et on sait que le traitement d'enfants de race noire paludéens, par des injections de sérums de noirs africains, riches en 7 S gamma-globulines a une incidence réductrice majeure sur la parasitémie de ces enfants, ce qui indique que l'on est en présence d'anticorps protecteurs [MCGREGOR, CARRINGTON et COHEN, en 1963 (28)].

D'autre part, la réaction de fixation du complément [PAUTRIZEL et NGUYEW-VINH-NIEN (29)] et l'immuno-fluorescence (30, 31) permettent de mettre en évidence des anticorps palustres spécifiques. De tels anticorps que l'on pourrait appeler informateurs ou sérologiques ne sont pas nécessairement identiques aux anticorps protecteurs.

Immunité résiduelle.

L'immunité résiduelle ou « immunité stérile » est, bien entendu, distincte de la prémunition dans laquelle la présence de parasites explique celle d'effets protecteurs ; ceci bien que les anticorps protecteurs puissent être les mêmes dans les deux états.

L'établissement de l'immunité résiduelle est consécutive à une guérison clinique et parasitaire, à la fois.

Sur le plan pratique, on peut admettre que les anticorps protecteurs et que les anticorps informateurs sont élaborés conjointement et qu'ils sont présents aussi bien dans l'état de prémunition que dans l'immunité résiduelle.

Comment dans ces conditions : 1° séparer l'état de prémunition et l'immunité résiduelle et apprécier le moment où la prémunitio nlaisse place à l'immunité résiduelle ; 2° fixer la durée de l'immunité résiduelle.

L'expérimentation permet d'affirmer qu'il existe une immunité protectrice distincte de l'état de prémunition par virus vivant : THOMSON, FREUND, SOMMER et WALTER, en 1947 (32), ont obtenu, chez le singe, un état d'immuno-protection d'une durée de plusieurs mois, vis-à-vis de *P. knowlesi* en utilisant un vaccin préparé à partir de schizontes tués de ce plasmodium ; ils ont enregistré des résultats similaires chez le canard, relativement à *P. lophurae* (33) ; nous-mêmes, avec F. PICK en 1949 (34), avons obtenu une immunité protectrice (3 mois) de la poule vis-à-vis de *P. gallinaceum*, en pra-

©Soc.pathol.
exo

tiquant des vaccinations avec un antigène associant des schizontes tués par formolisation, du B. C. G. vivant et du Tween 80.

Néanmoins, en présence d'un sujet ayant présenté un état paludéen (état expérimental ou clinique) et réfractaire de l'inoculation d'un hématozoaire homologue, il est souvent difficile de dire si l'on est en présence d'un prémuni ou d'une immunité stérile post-infectieuse ; il y a, d'ailleurs, continuité dans le temps entre les deux états, dans lesquels les facteurs responsables de l'établissement de l'attitude réfractaire sont les mêmes.

Expérimentalement, les critères qui permettent de dire que l'on est en présence, chez un sujet réfractaire à une inoculation, d'un état de prémunition (paludisme du singe à *P. knowlesi*, paludisme des rongeurs à *P. berghei*) sont : les examens hématologiques et viscéraux positifs, la présence d'anticorps sériques, l'apparition d'une parasitémie après ablation de la rate.

Ceux qui définissent une immunité stérile sont la non-réactivation après ablation de la rate, la négativité des examens hématologiques et viscéraux, la présence d'anticorps sérologiques révélés par la réaction de fixation du complément, l'immuno-électrophorèse ou l'immuno-fluorescence.

Au surplus, il faut être attentif au fait que l'âge du sujet considéré peut être une cause d'immunité naturelle qui explique un état réfractaire. Il en est ainsi dans l'immunité naturelle des rats adultes vis-à-vis de *P. berghei* alors que les jeunes rats sont sensibles ; il en est encore ainsi dans le cas du lapin, toujours vis-à-vis de *P. berghei*, les nouveau-nés étant sensibles et les adultes réfractaires.

Corradetti (*loc. cit.*, réf. 24) (35), lorsqu'il postule, après avoir mené à bien des recherches sur 60 animaux splénectomisés, que les rats blancs qui survivent à une première attaque de *P. berghei*, éliminent leurs parasites en moins de 50 jours et développent, ensuite, une immunité stérile pendant toute leur vie, est-il réellement à l'abri de la possibilité d'une persistance d'un foyer résiduel de prémunition (formes exoérythrocytaires) ou d'une immunité naturelle qui s'est établie en fonction de l'âge.

Il est possible de fixer la durée de l'immunité résiduelle dans le cadre du paludisme expérimental. Dans l'immunité stérile (vaccination par antigène tué) obtenue chez la poule avec *P. gallinaceum*, chez le canard avec *P. lophurae* et chez le singe avec *P. knowlesi*, elle peut atteindre de 2 à 6 mois. Dans le paludisme des oiseaux à *P. relictum*, elle ne dépasse pas 15 jours.

Chez l'homme, le problème de l'établissement d'un état d'immunité stérile dans le paludisme, de la durée de cet état et, même, de la mise au point d'un vaccin stérile et synthétique sont l'objet de recherches actuelles, mais il est prématuré de prendre une position solide, à cet égard.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

L'*immunité naturelle* — état de résistance complète, ou relative, d'un organisme à des espèces parasites, qui lui sont inoculées (naturellement ou expérimentalement) — peut s'observer dans le paludisme. Une *immunité naturelle complète* existe, par exemple : 1° chez l'homme vis-à-vis de *Plasmodium reichenowi* du chimpanzé et d'*Hepatocystis kochi (P. kochi)* des cercopithèques ; 2° chez les singes macaques vis-à-vis de *P. vivax* et de *P. falciparum* de l'homme ; 3° chez le cobaye *(Caviae porcellus)* et la gerbille *(Diprodillus campestris)* vis-à-vis de *P. berghei* des petits rongeurs.

Une *immunité naturelle relative* — possibilité de transmission, mais infection abortive — peut être mise en évidence : 1° chez l'homme vis-à-vis de *P. knowlesi* et, dans une certaine mesure, de *P. cynomolgi* des singes macaques ; 2° chez le chimpanzé vis-à-vis de *P. vivax* et de *P. malariae* ; 3° chez le rat et chez le lapin vis-à-vis de *P. berghei*.

L'*immunité naturelle apparente de certaines races humaines* (race noire) vis-à-vis des hématozoaires du paludisme humain s'explique par l'acquisition d'une immuno-prémunition réalisée depuis l'enfance par des inoculations itinérantes dans les régions d'hyperendémie.

L'*impasse parasitaire* (engagement abortif parasitaire) est une modalité de l'immunité naturelle relative.

L'*immunité acquise* offre deux aspects :

1° L'*état de prémunition* (immunité co-infectieuse, « Dumb infection ») est un état de résistance à une surinfection, qui est contemporain d'une infection latente ou inapparente mais qui cesse avec la disparition des parasites : la prémunition des singes macaques contre *P. berghei* et *P. inui*, la prémunition du rat contre *P. berghei*, la prémunition de la poule contre *P. gallinaceum*, la prémunition de l'homme contre *P. malariae* en sont des exemples typiques. La durée de la prémunition peut atteindre plusieurs années dans les paludismes du singe rhésus à *P. gonderi* et à *M. inui* et dans les paludismes humains à *P. falciparum*, à *P. vivax* et à *P. malariae*.

La prémunition croisée *(P. vivax-P. knowlesi)* semble possible.

Dans l'état de prémunition, le sérum contient des anticorps protecteurs (7 S. gamma-globulines) et des anticorps informateurs (réaction de fixation du complément, immuno-électrophorèse, immuno-fluorescence).

2° L'*état d'immunité résiduelle* (immunité post-infectieuse, immunité stérile) est consécutif à une guérison à la fois clinique et parasitaire. La possibilité d'un état d'immunité stérile est péremptoirement

©Soc.pathol.
exo

établi par la possibilité de vacciner un animal, contre un plasmodium auquel il est sensible, avec un antigène tué (singe : *P. knowlesi* ; canard : *P. lophurae*, poule : *P. gallinaceum*).

Cependant la discrimination entre la prémunition et l'immunité résiduelle qui lui succède peut être laborieuse.

L'état de prémunition peut être mis en évidence par : 1° L'état réfractaire à une réinoculation. 2° La constatation de la persistance d'une parasitémie discrète sans signes cliniques. 3° La présence de formes exoérythrocytaires. 4° La rechute de la maladie à l'issue d'une splénectomie. 5° La présence d'anticorps sériques. 6° La positivité de l'inoculation du sang à des sujets normaux.

La démonstration de l'état d'immunité résiduelle se fonde sur l'état réfractaire du sujet à la réinoculation, l'absence de parasites sanguins et viscéraux, la non-réactivation après ablation de la rate, la présence d'anticorps sériques, la négativité de l'inoculation du sang à des sujets normaux.

L'attention est appelée sur le fait que les anticorps protecteurs et les anticorps informateurs (réaction de fixation du complément, immuno-électrophorèse, immuno-fluorescence) bien qu'élaborés parallèlement peuvent être différents.

La durée de l'état d'immunité stérile, dans le cadre du paludisme expérimental semble varier de 15 jours (*P. relictum* du canaris) à 6 mois (*P. knowlesi* des macaques). Dans le cas de *P. berghei*, il faut être en garde pour fixer les limites probables de l'immunité résiduelle, chez le rat — comme chez le lapin —, contre le fait que le vieillissement de l'animal peut entraîner un état réfractaire naturel.

SUMMARY

Natural immunity: state of full or relative resistance of an organism to parasite species with which it has been inoculated (either naturally or experimentally)—may be observed in malaria. *A full natural immunity* occurs, for example: (1) In man towares *Plasmodium reichenowi* of chimpanzees, and *Hepatocystis kochi (P. kochi)* of cercopitheceae. (2) In monkeys towards *P. vivax* and *P. falciparum* of man. (3) In guinea pigs *(Cavia porcellus)* and gerbil *(Diprodillus campestris)* towards *P. berghei* of small rodents.

A relative natural immunity: possibility of transmission, but abortive infection—can be demonstrated. (1) In man towards *P. knowlesi* and to some extent, *P. cynomolgi* of Macacus monkeys. (2) In chimpanzees towards *P. vivax* and *P. malariae*. (3) In rats and rabbits towards *P. berghei*.

©Soc.pathol.
exo

The apparent natural immunity of certain human races (black race) towards human malaria hematozoa is due to the acquisition of an immuno-premunition realized in infancy through repeated inoculations in hyperendemic areas.

The parasity impasse (parasitary abortive engagement) is a form of relative immunity.

Acquired immunity presents two aspects:

(1) The state of premunition (co-infectious immunity, dumb infection): state of resistance to a superinfection, which is contemporary of a latent or inapparent infection. But which comes to an end with the disappearance of Macacus monkeys against *P. gonderi* and *P. inui*, rat premunition with *P. berghei*.

The premunition of chicken against *P. gallinaceum*, that of man against *P. malariae*, are typical examples. The premunition duration may reach several years in malaria of *M. rhesus* due to *P. gonderi* and *P. inui*, and in human malaria due to *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*.

Crossed premunition *(P. vivax-P. knowlesi)* seems to be possible.

In the state of premunition, the serum contains protective (7 S γ-globulins) and informative antibodies (complement fixation test, immunoelectrophoresis, immunofluorescence).

(2) *The state of residual immunity* (post-infectious immunity, sterile immunity) follows a clinical and parasitary recovery. The possibility of a state of sterile immunity is clearly demonstrated by the possibility of immunizing an animal against a *Plasmodium* to which it is sensitive by means of a killed antigen (monkeys: *P. knowlesi;* ducks: *P. lophurae;* chicken: *P. gallinaceum).*

However, a differentiation between premunition and residual immunity which follows it may be difficult.

The state of premunition can be demonstrated by: (1) A refractory state towards a reinoculation. (2) Persistence of a discreet parasitemia, without any clinical symptom. (3) Presence of exo-erythrocytary forms. (4) Relapse of the disease following splenectomy. (5) Presence of serum antibodies. (6) Positive inoculation of blood into normal people.

The demonstration of the state of residual immunity is based on the resistance of individuals to reinoculation, absence of blood and organ parasites, non-reactivation after splenectomy, presence of serum antibodies, negative inoculation of blood into normal people.

The following fact is pointed out: protective and informative antibodies (complement fixation text, immunoelectrophoresis, immunofluorescence), although formed at the same time, may be different.

©Soc.pathol.
exo

In experimental malaria, the duration of sterile immunity seems to vary from 15 days (*P. relictum* in canary) to 6 months (*P. knowlesi* in *Macacus*). In the case of *P. berghei*, ageing of the animal may provoke a natural refractory state, and one should take this fact into account to fix the probable limits of residual immunity in rats (as in rabbits).

Institut Pasteur,
Service de Parasitologie.

Bibliographie

(1) Jeffery (G. M.). — Inoculation of human malaria into a simian host, *Macaca mulatta*. *J. Parasit.*, 1961, **47**, 90.
(2) Sergent (Ed.) et Poncet (A.). — De la « résistance innée » du cobaye au paludisme des rongeurs à *P. berghei*. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1951, **29**, 273-276.
(3) Box (E. D.) et Gingrich (W. D.). — Acquired immunity to *Plasmodium berghei* in the white mouse. *J. infect. Dis.*, 1958, **103**, 291-300.
(4) Rodhain (J.). — Essai d'adaptation du *Plasmodium vinckei* au rat blanc. *Ann. Soc. belges Méd. trop.*, 1954, **34**, 217-228.
(5) Deschiens (R.) et Lamy (L.). — Infection expérimentale du lapin par *Plasmodium berghei*, Vincke et Lips, 1948. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1951, **44**, 405-409.
(6) Maegraith (B. G.), Deegan (T.) et Jones (E. S.). — Suppression of malaria (*P. berghei*) by milk. *Brit. med. J.*, 1952, **2**, 1382-1384.
(7) Bray (S. R.) et Garnham (P. C. C.). — Effect of milk diet on *P. cynomolgi* infections in monkeys. *Brit. med. J.*, 1953, **1**, 1200-1201.
(8) Knowles (R.) et Das Gupta (B. M.). — A study of monkey malaria, and its experimental transmission to man (A preliminary report). *Indian med. Gaz.*, 1932, **67**, 301-320.
(9) Eyles (Don E.), Coatney (G. R.) et Getz (M. E.). — Vivax type malaria parasite of macaques transmissible to man. *Science*, 1960, **131**, 1812-1813.
(10) Schneider (J.). — *P. cynomolgi bastianelli* : hématozoaire du singe transmissible à l'homme. Essai d'impaludation thérapeutique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, 7-11.
(11) Mesnil (F.) et Roubaud (E.). — Sur la sensibilité du chimpanzé au paludisme humain. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1917, **165**, 39-41.
(12) Taliaferro (W. H.) et Taliaferro (L. G.). — The transmission of *Plasmodium falciparum* to the howler monkey, *Alouatta* sp. I. General nature of the infections and morphology of the parasites. *Amer. J. Hyg.*, 1934, **19**, 318-334.
(13) Rodhain (J.) (†) et Jadin (J.). — La transmission du *Plasmodium falciparum* au chimpanzé splénectomisé. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1964, **44**, 531-535.
(14) Bray (R. S.). — Studies on malaria in chimpanzees. IV. *Plasmodium ovale*. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1957, **6**, 638-645.
(15) Rodhain (J.). — Paradoxical behaviour of *Plasmodium vivax* in the chimpanzee. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1956, **50**, 287-293.

©Soc.pathol.
exo

(16) Mayne (B.). — Note on experimental infection of *Anopheles punctipennis* with quartan malaria. *Pub. Health Report*, 1932, **47**, 1771-1773.

(17) Boyd (M. F.) et Stratman-Thomas (W. K.). — Studies on benign tertian malaria. 4. On the refractoriness of negroes to inoculation with *Plasmodium vivax*. *Amer. J. Hyg.*, 1933, **18**, 485-489.

(18) McGregor (I. A.) et Gilles (H. M.). — Studies on the significance of high serum gamma-globulin concentrations in Gambian Africans. II. gamma-globulin concentrations of Gambian children in the fourth, fifth and sixth years of life. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1960, **54**, 275-280.

(19) McGregor (I. A.). — Consideration of some aspects of human malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1965, **59**, 145-152.

(20) Fabiani (G.). — Quelques enseignements apportés par l'étude expérimentale du paludisme des Rongeurs. *Méd. Hyg.* (Genève), 1963, nº 584, p. 176-177.

(21) Collins (W. E.), Jeffery (G. M.) et Skinner (J. C.). — Fluorescent antibody studies in human malaria. I. Development of antibodies to *Plasmodium malariae*. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1964, **13**, 1-5.

(22) Collins (W. E.), Jeffery (G. M.) et Skinner (J. C.). — Fluorescent antibody studies in human malaria. II. Development and persistance of antibodies to *P. falciparum*. *Amer. J. trop. Med.*, 1964, **13**, 256-260.

(23) Coudert (J.), Garin (J. P.), Ambroise-Thomas (P.), Saliou (P.) et Lu Huynh Thanh. — L'immunofluorescence dans le sérodiagnostic des paludismes humains expérimentaux et spontanés (A propos de 39 observations). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 188-207.

(24) Corradetti (A.) et Verolini (F.). — Dimostrazione che l'immunita' acquisita del ratto albino al *Plasmodium berghei* e' una immunita' assoluta. *Riv. Parasit.*, 1957, **18**, 65-68.

(25) Ciuca (M.). — Contributii experimentale la studiul imunitatii in malariae. *Edit. Acad. Republique pop. romaine*, 1955.

(26) Taliaferro (W. H.) et Taliaferro (L. G.). — Active and passive immunity in chickens against *Plasmodium lophurae*. *J. infect. Dis.*, 1940, **66**, 153-165.

(27) Shortt (H. E.) et Garnham (P. C. C.). — The pre-erythrocytic development of *Plasmodium cynomolgi* and *Plasmodium vivax*. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1948, **41**, 785-795.

(28) McGregor (I. A.), Carrington (S. P.) et Cohen (S.). — Treatment of East African *P. falciparum* malaria with West African human γ-globulin. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1963, **57**, 170-175.

(29) Pautrizel (R.) et Nguyen-Vinh-Nien. — Mise en évidence d'anticorps chez le rat parasité par *Plasmodium berghei* à l'aide d'antigène préparé avec du sang de rat impaludé. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 671-673.

(30) Tobie (J. E.) (†). — Detection of malaria-antibodies-immunodiagnosis. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1964, **13**, 195-203.

(31) Voller (A.). — Fluorescent antibody methods and their use in malaria research. *Bull. Org. mond. Santé*, 1964, **30**, 343-354.

(32) Thomson (K. J.), Freund (J.), Sommer (H. E.) et Walter (A. W.). — Immunization of ducks against malaria by means of killed

©Soc.pathol.
exo

parasites with or without adjuvants. *Amer. J. trop. Med.*, 1947, **27**, 79-105.

(33) FREUND (J.), THOMSON (K. J.), SOMMER (H. E.), WALTER (A. W.) et PISANI (T. M.). — Immunization of monkeys against malaria by means of killed parasites with adjuvants. *Amer. J. trop. Med.*, 1948, **28**, 1-22.

(34) DESCHIENS (R.) et PICK (F.). — Action de certains antagonistes de l'acide pantothénique sur le paludisme aviaire à *Plasmodium gallinaceum*. *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 1949, **143**, 662-664.

(35) CORRADETTI (A.). — Relapses and immunological course in *Plasmodium* infections. *Proc. 6th. inter. Congr. trop. Med. and Malaria*, 1958, **7**, 27-33.

FURTHER INVESTIGATIONS ON RESISTANCE AND IMMUNITY IN MICE AGAINST AN INFECTION WITH *PLASMODIUM BERGHEI* (*)

Par R. SCHINDLER

We infected 100 mice of the NMRI strain with *Plasmodium berghei* and treated them with the sulfonamid « Fanasil » of the Hoffmann La-Roche Company, Bâle.

From all mice which died during the treatment or thereafter we investigated thin blood-smears and considered only those animals with a high parasitæmia as victims of the infection. 41 days after the infection we took blood for a complement-fixation test (CFT) with a soluble *P. berghei*-antigen and for a microscopical investigation. 69 days after the infection the serological investigation was repeated. One day thereafter all mice became challenged. At the same time we infected 50 animals as a control. 33 days after the first challenge we repeated the serological and 43 days thereafter the serological and microscopical investigation.

Out of the 100 experimental-animals 18 died during the treatment or thereafter, but before challenge due to a *P. berghei*-parasitæmia. 29 animals died by other causes during the whole observation period. There were 53 animals left for a final examination. The observations made on these animals are summarized in table I.

Out of the 53 experimental animals 34 or 64.2 o/o died 5 to 19 days after the challenge. The arithmetical mean of their time of survival was 8.47 $\pm$ 1.7 days. The 50 animals used as a control

(*) I am pleased to acknowledge generous support received from the World Health Organization.

©Soc.pathol.
exo

died 6-27 days after the infection. The arithmetical mean of their time of survival was 9.9 ± 1.9 days.

These 2 groups of animals are actually not comparable because the 34 experimental animals are selected according to their reaction after the challenge, whereas the animals used as a control are selected at random. But I believe nevertheless that the fact that there is no significant difference in the time of survival between these two animal-populations allows us to assume that the 34 experimental animals were not immune at the time of the challenge. The serological investigation carried out one day before the challenge (69 days after the infection) showed that 31 of the non-immune mice had a low concentration of CF-antibodies in their serum, whereas only 3 had higher titers at this time.

3 mice (numbers 35 to 37) died after a prolonged time of survival and 7 mice (numbers 38 to 44) survived the challenge, but their CF-titers rose afterwards. All these 10 mice had high CF-titers before challenge.

We believe that the prolongation of the time of survival is a symptom of an increased defence-mechanism and that the rise of the CF-titer reflects a multiplication of parasites. Therefore we may conclude that these 10 mice (18.9 0/0 of our experimental-animals) developed an incomplete immunity which was not able to restrain the multiplication of parasites entirely and could not prevent death in 3 cases.

The mice, numbers 45 to 50, survived the challenge without a rise in titer. These animals (11.3 0/0) apparently developed a complete immunity. After the first infection the geometric mean (Mg) of the CF-titers of these mice, was higher than the geometric mean of the CF-titers observed in the group of incompletely immune mice (*).

In the blood of fully immune mice as well as in the blood of fully susceptible mice we did not find parasites either before or after challenge, whereas out of 10 mice with an incomplete immunity had parasites in the blood before and/or after challenge.

There were still 3 animals which could not be classified in any one of the groups of susceptible, incompletely or completely immune mice. Their CF-titers were low after the first infection but they did not die after the challenge as the other animals did in which we found a weak serological reaction.

The microscopical examination of blood of these mice yielded a negative result before challenge. After the challenge we found parasites in the blood of one animal.

(*) Statistical analysis with the Wilcoxon test, probable error $2\alpha < 0{,}05$.

©Soc.pathol.
exo

TABLE I

Result of the 1. Challenge		Microscopical and serological investigations before the challenge			Microscopical and serological investigations		
		41 days after the infection		69 days after the infection	33 days after the 1. Challenge	76 days after the 1. Challenge	
Numbers of the mice	Time of survival (days)	Parasites	CF-Titer	CF-Titer	CF-Titer	CF-Titer	Parasites
1-12 †	6 — 16 $\bar{X}$ = 8.5	—	(*)	—			
13 †	6	—	5	—			
14 †	6	—	5	—			
15 †	6	—	5	—			
16 †	8	—	5	—			
17 †	6	—	10	—			
18 †	6	—	10	—			
19 †	7	—	10	—			
20 †	15	—	40	—			
21 †	6	—	20	10			
22 †	13	—	40	10			
23 †	7	—	40	10			
24 †	5	—	80	20			
25 †	6	—	5	5			
26 †	6	—	10	10			
27 †	7	—	—	5			
28 †	19	—	—	10			
29 †	8	—	5	10			
30 †	7	—	20	40			
31 †	6	—	20	40			
32 †	19	—	20	320			
33 †	11	—	40	320			
34 †	12	—	640	1,280			
35 †	36	+	640	1,280	2,560		
36 †	48	—	640	640	1,280		
37 †	87	—	—	320	1,280	160	+
38 Survived		+	40	320	2,560	640	+
39 Survived		+	160	160	2,560	640	+
40 Survived		—	320	640	1,280	160	—
41 Survived		—	80	80 Mg *367.7*	1,280 Mg *1,689.0*	1.280	—
42 Survived		—	320	640	1,280	370	—
43 Survived		—	640	320	2,560	320	—
44 Survived		—	80	320	1,280	160	—
45 Survived		—	160	320	320	160	—
46 Survived		—	320	640	640	160	—
47 Survived		—	640	640 Mg *640.0*	640 Mg *570.2*	320	—
48 Survived		—	320	640	320	80	—
49 Survived		—	320	1,280	1,280	320	—
50 Survived		—	320	640	640	320	—
51 Survived		—	40	—	160	320	+
52 Survived		—	20	10	320	160	—
53 Survived		—	10	5	80	320	—

(*) < 5.

©Soc.pathol.
exo

In a former experiment (SCHINDLER and MEHLITZ 1965 *a*) we observed that the majority of mice which had survived a *P. berghei* infection with the help of a milk-diet, developed an immunity and complement-fixing antibodies. But 6 mice survived the first infection under the protection of the milk-diet and a second infection with a low concentration of parasites without a serological reaction. They died however after a 3rd infection with a high dosage of parasites. These observations induced us to assume that mice which survive a modified or weak *P. berghei*-infection without an immunological reaction have a higher level of natural resistance than the majority of NMRI-mice. We were also able to assume that this resistance is apparently able under certain circumstances to check the multiplication of parasites so perfectly, that the animals develop neither CF-antibodies nor immunity. It may be that this higher level of natural resistance is sometimes connected with a decreased ability to develop an immunological reaction, because among the control-animals of this experiment we found one mouse which survived two heavy infections without a serological reaction and died 10 days after a third.

In order to obtain information about the distribution of a resistance against *P. berghei* among mice of the NMRI-strain we made an analysis of the outcome of the infection in the control-groups of the present and two former experiments, taking the time of survival as a parameter (table II).

We found marked differences in the duration of the time of survival. The distribution of the time of survival in these mouse-populations after an infection with *P. berghei* was checked by the sign-test. The sign-test is a test to prove the symmetry. Samples which do not stand a test of symmetry descend not from a normal distributed population (Documenta Geigy (*)).

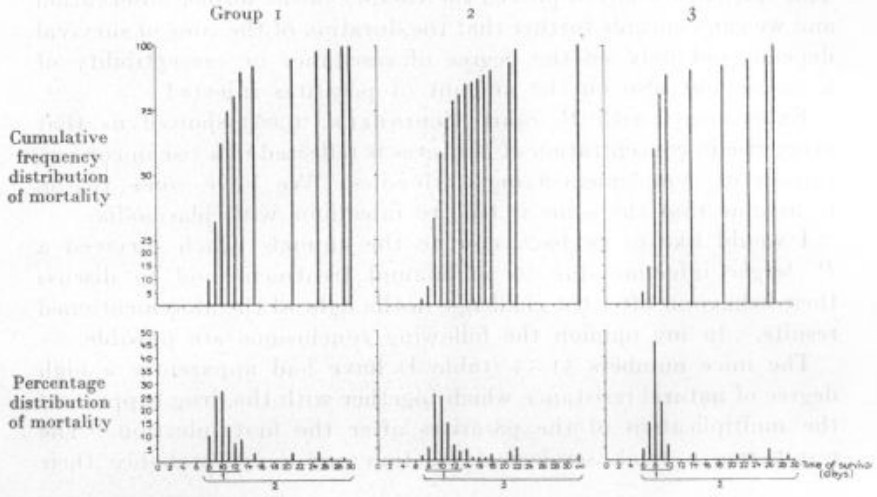
In NMRI-mice the distribution of the time of survival after an infection with *P. berghei* was with a probable error $2\alpha = 0.01$ not a normal one. But when we confined the statistical analysis on those 81 mice of group 1 and 2 which died between 8 and 12 days (group 1) or 8 and 13 days (group 2) we found a normal distribution.

Therefore we have to assume that in approximately 81 0/0 of the NMRI-mice the degree of resistance fluctuates in the scope of a normal biological variability and that in 19 0/0 of the animals the degree of natural resistance is higher. Among the animals of group 2 the resistance of two mice was so high that they survived. We believe that there are no qualitative but only quantitative differences between prolongation of the time of survival and sur-

(*) Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage.

©Soc.pathol.
exo

TABLE II



Result of the sign-test :

	1	2	3
1.	N = 81 M = 10,0 $\overline{X}$ = 9,91 N(−) = 33 $2\alpha > 0{,}05$	N = 81 M = 10'0 $\overline{X}$ = 9,80 N(−) = 34 $2\alpha > 0{,}05$	N = 44 M = 8,0 → $\overline{X}$ = 8,18 N(−) = 30 $2\alpha > 0{,}01$
2.	N = 98 M = 10,0 $\overline{X}$ = 11,39 N(−) = 72 $2\alpha < 0{,}01$	N = 100 M = 10,0 $\overline{X}$ = 11,35 N(−) = 75 $2\alpha < 0{,}01$	N = 50 M = 8,0 $\overline{X}$ = 9,90 N(−) = 41 $2\alpha < 0{,}01$

viving. The duration of the time of survival found in group 3 was much shorter than in group 1 or 2. The explanation for this difference is a rise in virulence of our *P. berghei*-strain which occured in the interval between the infection of the mice of group 1 and 2 and group 3. Therefore mice of group 1 (and of group 2 also) received an infection with approximately 10^2 dosis letalis media, whereas the animals of group 3 received nearly 10^4 dosis letalis media.

In a former experiment (SCHINDLER and MEHLITZ, 1965 *b*) we found already a relationship between the dosage of parasites and the duration of the time of survival. But at this time we did not realize that the NMRI-strain of mice is not a normal distributed population. Therefore we repeated this experiment. The result is summarized in table III. In this cases we selected by chance

©Soc.pathol.
exo

mostly those mice, whose resistance were in the scope of the normal biological variability. The outcome of this experiment was checked with the distribution-free method of Wilcoxon for two samples. This statistical analysis proved the validity of the former observation and we can conclude further that the duration of the time of survival depends not only on the degree of resistance or susceptibility of a mouse but also on the amount of parasites injected.

Experiments with *B. canis* (SCHINDLER, 1966) showed us that every rise in concentration of parasites is reflected in a rise in concentration of complement-fixing antibodies We have some reason to assume that the same is true to infections with plasmodia.

I would like to go back now to the animals which survived a *P. berghei*-infection due to sulfonamid treatment and to discuss their behaviour after the challenge in the light of the aforementioned results. In my opinion the following conclusions are possible:

The mice numbers 51-53 (table I) have had apparently a high degree of natural resistance which together with the drug suppressed the multiplication of the parasites after the first infection. The result was a weak serological reaction and most probably their

TABLE III

Group	A	B	C	D	E	F
Dilution of the *P. berghei* containing blood injected into mice	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
Time of survival (days) of the infected mice	5	5	7	9	9	10
	5	5	7	9	10	11
	5	6	7	10	10	11
	5	6	7	10	11	11
	5	6	8	11	12	13
	5	6	8	11	12	13
	6	6	9	11	13	13
	6	6	9	11	13	13
	6	7	10	11	13	14
	6	7	11	13	19	Survived (*)
$\bar{X}$	5.4	6.0	8.3	10.6	12.2	12.1 (**)
M	5.0	6.0	8.0	11.0	12.0	13.0 (**)
Results of the Wilcoxon-Test	A < B A < C ; B < C ; C < D			D < E ($2\alpha > 0{,}05$) ($2\alpha < 0{,}01$)		

(*) 61 days after first infection this mouse received a second infection and died 8 days there after: *P. berghei-parasitaemia.*
(**) The surviving mouse was omitted.

©Soc.pathol.
exo

immunity was weak or even absent, but the animals survived the challenge in spite of that because their natural resistance alone was sufficient to prevent death. But because after the second infection no drug was used the multiplication of the parasites was more intensive than after the first and this is reflected by a strong increase in the concentration of CF-antibodies.

The behaviour of the mice numbers 1-34 (table I) is more difficult to understand. It may be that some of these animals had a lower degree of natural resistance which could save them only with the support of the sulfonamid-treatment. But these mice must have also had an insufficient ability to develop an immunity. The result was, that at the time of challenge neither immunity nor natural resistance was able to prevent death. But some mice of this group died so quickly after the challenge that we cannot attribute the slightest degree of immunity or natural resistance to them.

The absence or low degree of immunity is reflected in the low concentration of complement-fixing antibodies in the majority of these animals. But 3 mice (numbers 32-34) had high titers but died without a marked prolongation in their time of survival. In the former experiment (SCHINDLER and MEHLITZ, 1965 *a*), which I have already mentioned, we observed that a small percentage of NMRI-mice survived the *P. berghei*-infection with the help of a milk-diet and developed high CF-titers but no immunity. We have to assume the same dissociation of these 2 qualitis for the mice numbers 32-34 of this experiment.

The opinion that a serological reaction can occur independently from the development of an immunity is supported by two other experiments. In these experiments we injected a soluble antigen prepared from *B. canis* into dogs (SCHINDLER, WOKATSCH and SCHRÖDER, 1966) and an antigen prepared from *P. berghei* into mice (SCHINDLER and MEHLITZ, 1966). In both cases the production of CF-antibodies was stimulated without causing immunity.

The fact that we found among the immune mice animals with a strong and long lasting parasitæmia proves that the degree of immunity does not depend alone on the duration and intensity of the parasitæmia but also on the ability of an individuum to respond to an antigenic stimulus.

182 days after the infection or 112 days after the first challenge all surviving animals received a second challenge. The result was summarized in table IV. Three mice died 8, 15 and 22 days after the second challenge. Two of these animals belonged to that group of mice (numbers 45 to 50) which proved to be fully immune 42 days ago and one mouse belonged to the group of the resistant animals. This observation shows that the duration of the immunity was

©Soc.pathol.
exo

short in these 3 mice and that the susceptibility increased with the increase of age in the animal which was resistant before. But of the group of mice which had an incomplete immunity (numbers 38 to 44) at the time of the first challenge not any animal died after the second challenge. Between the first and the second challenge we made 3 investigations with the complement-fixation-test (table I and IV). The geometrical means of the CF-titers of the mice numbers 38 to 44 were always higher than the titers of the mice numbers 45 to 50. Before the first challenge the ratio of titers was inverse between these two groups of animals. The first challenge has apparently had a booster-effect for the incomplete immune animals numbers 38 to 44 only. But in spite of that, one animal of this group (number 44) was the only one in which we found parasites 33 days after the second challenge.

The whole pattern of reaction of mice after an infection with *P. berghei* seems to be very wide. In order to explain this result we have to assume the presence of a high degree of natural resistance in a small percentage of NMRI-mice, a difference in the ability to

TABLE IV

Numbers of the mice	112 days after the 1. Challenge CF-Titer	Result of the 2. Challenge Time of survival (days)	Microscopical and serological investigations 33 days after the 2. Challenge	
			CF-Titer	Parasites
38/	160	survived	640	–
39/	80		320	–
40/	80		640	–
41/	160 Mg (1) *107.7*		1,280 Mg *640*	–
42/	160		640	–
43/	160		320	–
44/	40		1,280	+
45/	80	survived	640	–
46/	20	† 8	320	–
47/	80 Mg (2) *56.6*		Mg *538.2*	
48/	40			
49/	40	† 15	640	–
50/	160	survived	640	–
51/	40	survived	320	–
52/	40	† 22		
53/	80	survived	320	–

Ration of Geometric mean of the CF-Titers : Mg (1) > Mg (2).
Significance level (Wilcoxon-test) : $\alpha < 0.05$.

©Soc.pathol.
exo

respond to an antigenic-stimulus and the possibility of serological reaction without the development of an immunity. The duration of the immunity against *P. berghei* seems to be short at least in some cases and a reinfection has a booster-effect only when an imcomplete immunity allows a multiplication of the parasites.

Our attempt to explain the different reactions of these mice after an infection with *P. berghei* is of course preliminary. But I dare say, that it seems to be not unlikely that there is a certain degree of similarity between the immunological reaction of a population of men after a plasmodial infection and the reaction we observed in mice after an infection with *P. berghei*. This model can therefore perhaps help us to explain some immunological phenomena of malaria-research which we do not understand up to now.

Bibliographie

Schindler (R.) and Mehlitz (D.). — Untersuchungen über die Bedeutung komplementbindender Antikörper für die *Plasmodium berghei*-Infektion der Maus. *Z. Tropenmed.*, 1965 *a*, **16**, 30.

Schindler (R.) and Mehlitz (D.). — Untersuchungen über den Einfluss der Infektionsdosis auf die Ueberlebenszeit bei der *Plasmodium berghei*-Infektion der Maus. *Z. Tropenmed.*, 1965 *b*, **16**, 49.

Schindler (R.) and Mehlitz (D.). — Weitere Untersuchungen über die Bedeutung komplementbindender Antikörper für die *Plasmodium berghei*-Infektion der Maus. *Z. Tropenmed.*, 1966, **17**, 294.

Schindler (R.), Wokatsch (R.) and Schröder (G.). — Immunität und serologische Reaktion gegen *Babesia canis* bei Hunden nach Infektion mit lebenden Parasiten und nach Immunisierung mit einem löslichen Antigen. *Z. Tropenmed.*, 1965, **17**, 226.

Schindler (R.). — Weitere Untersuchungen über serologische Reaktion und Immunität bei Hunden nach Infektion mit *Babesia canis*. *Z. Tropenmed.* (in Präparation).

PATTERNS OF IMMUNITY AND RESISTANCE IN RODENT MALARIA INFECTIONS

By Meir YOELI

Introduction

The concepts of immunity in infectious diseases, brought forth on the wave of discoveries, in the early years of this century, and postulated with great *elan vital*, bypassed malaria research. The clash of great minds that followed; the confrontation of two powerful

©Soc.pathol.
exo

schools of thought, each endeavoring to bring into its own camp, all the observed phenomena of resistance, and to interpret them by a single theory of cellular or humoral origin—all this only faintly echoed in the field of malariology.

Malaria, many thought at the time, was a discipline all by itself; a vast and global problem, involving many millions of lives ; complicated by a multitude of factors, by race and climate, by vectors and plasmodial species. The malaria fevers posed a thousand questions, each demanding its own solution. To paraphrase the eloquent words of Swellengrebel: Each key opened only a single door to a single solution, and no golden master key to open all the doors was anywhere in sight.

It was obvious, therefore, that most of the efforts in malaria were to be spent, on what was thought to be, the weakest link in the chain—the mosquito vector.

It is to Maître Edmond Sergent, that we owe a debt of gratitude for having brought the immunological aspects of plasmodial infections unto solid ground. His work which has proceeded uninterruptedly for over half a century, has given many splendid harvests. It introduced the concept of premunition and outlined the experimental methods for its demonstration.

In the period spanning the two world wars, and much belated when compared with the progress achieved in other fields of microbial immunology, notable advances were also made in studies of immunity in malaria. The contributions came from three directions: From field studies on populations in highly endemic malaria areas; from clinical experience of therapeutic malaria in general paretics; and from experimental research in simian and avian malaria.

It would indeed be impossible to name all those who have brought their share in the gathering of this knowledge, though one would greatly wish to do so, to-day and in this noble place, to call the roll of honor. For to many field malariologists of the past generation, studies on immunity were not their daily bread; a task alloted or encouraged. It was the wine of their dreams; frowned upon by superiors, ridiculed by many sitting in comfortable chairs in cool laboratories, often objected and interfered. We wish to remember especially those who, from historical and scientific perspective, were first among their equals, who ploughed deeper and left their mark upon this field.

The essence of our knowledge of the immune processes before the introduction of rodent malaria in 1948, could be summarized briefly and in a few lines: The demonstration in human malaria and in other plasmodial infections of a species and a strain specific immunity, acquired by a natural not interfered course of the infection, by

©Soc.pathol.
exo

prolonged exposure in nature to sporozoites, but also under experimental conditions to the blood forms (trophozoite) of the malaria parasites. The specific immunity was shown to be closely connected with a primary phagocytic alertness and its duration greatly depended on the function of the spleen as a major organ of phagocytosis and the highly activated reticulo-endothelial system. In the late stages of a malaria infection, humoral factors were also found to intervene (Ciuca), and their presence in some plasmodial infections could be demonstrated by passive immune transfer.

In a stricter sense, this immunity, as defined by SERGENT (and more recently for rodent malaria by DESCHIENS) is dependent on the presence of parasites in the chronic and latent stages of the infection, which act as a permanent source of antigen stimulating phagocytic activity. Such an immunity differed in its mechanism and expression from the long lasting resistance induced by certain viral or bacterial infections, in which a sterilizing immunity ensues. Malaria immunity was defined, therefore, by some authors as *immunite tolerance*.

Studies on *Plasmodium knowlesi* in man revealed for the first time the importance of the host species in the course of a malarial infection and in the modification of the immune response. A number of serological reactions were described during this period: Complement fixing antibodies, specific agglutinins to sporozoites and to trophozoites, and opsonins. However, the significance of these serological reactions, as indicators of protective immunity, was far from clear and the interpretation subject to doubt.

The limitations of immunological studies in malaria were clearly recognized. The International Congress for Tropical Medicine and Malaria in 1948 in Washington, paid little attention to them. One may simply say: It largely ignored them. For those were still the hey days of insecticides and little was known of drug resistance of plasmodia.

IMMUNITY STUDIES IN RODENT MALARIA

The group of rodent malaria parasites *P. berghei*, *P. vinckei*, and the recently discovered *P. chabaudi* represent a most useful model for the study of host-parasite relationships in plasmodial infections and for investigations on immune phenomena in malaria.

In reviewing the accumulated literature of the last eighteen years on immunity in rodent malaria, two lines of research were noted. In the first group, phenomena, previously studied in avian, in simian, and in human malaria, were traced in the rodent malaria infections,

©Soc.pathol.
exo

and their presence or absence and their variations described. The second group of studies endeavored to use rodent plasmodia for the elucidation of phenomena in malaria, which could not be reproduced under field conditions, or were difficult, perhaps impossible to demonstrate or carry out in simian or human malaria.

I will concentrate on the second line; for in the studies of this group, rodent malaria achieved its usefulness, its special biological importance; one may even say, its eminence. I will mention only those studies which have impressed me as of major scientific interest and significance, being aware that I hold personal views, preferences and prejudices, and that other reviewers may radically change the order of importance, add others, remove some, exalt or ignore.

It is the privilege of the scientist to do so, for we look at life and at phenomena of life from different points of view and through different prisms. Scientific curiosity like love has a very wide spectrum.

1) A strong and clearly evidence natural resistance against *Plasmodium berghei*, developing with the age and growth of the animal, has been demonstrated in the albino rat. This remarkable change in the natural, immune responses of an animal to a protozoan infection, which modifies completely the outcome of a disease from an invariably fatal and fulminant course to a very mild, chronic, latent, and inapparent infection is among the most noteworthy phenomena observed.

2) The evidence of transplacental immunity in *P. berghei* infections and the demonstration of the protective effect of antibodies present in mother milk of pre-immune rats. This work, which has been started by Bruce Chwatt, confirmed by Sergiev and Demina has recently been summarized by Bruce Chwatt (1965) and the significance of the experimental findings in the interpretation of immune phenomena in human populations of endemic areas made clear.

3) The demonstration of the effect of factors inherent in the diet (milk, meat) on the course of rodent malaria; attenuation of infections by diet and its effect upon the issuing immune response of the host (Macgraith, Adler).

4) The significance of the hemopoetic response of the host to rodent malaria infections and its importance as an immune mechanism in the fate of the disease and its host (Fabiani, Zuckerman, Corradeti).

5) Studies on the spleen, as a primary organ of defense, and immune protection in rodent plasmodial infections.

From this vast material of published works, one comprehends the great complexity of the immune mechanisms in a plasmodial infection. They cannot be explained in simple terms nor brought into

©Soc.pathol.
exo

the orbit of a single theory. For it involves factors inherent in the host species and in the genetic structure of a strain; it's connected with age of the animal, its nutrition, its specific immune reaction and the nonspecific responses of its systems. Furthermore, the course of an infection and its outcome may depend from the power of invasiveness of the parasite—the natural virulence or that induced experimentally. It is well to pause and contemplate more of the parasite and of the weakness of experimental methods which bring such strange results.

The rodent malaria parasites have been submitted to prolonged blood transfers. In the course of this experimental, syringe induced survival, many strains of this plasmodia have lost their inate rhythm, their biological memory, their capacity to produce gametocytes—the most important expression of their evolutionary development and have reversed to their primitive archaic state, greatly increasing their virulence. In many ways these parasites bring to our mind, and remind us of neoplastic cells which have under the pressure of certain external or internal factors lost their inner rhythm, the genetically controlled sense of order as individual cells within a cell community and have returned to an archaic form of existence knowing only the urge to multiply.

Contemplating the vast structure of immune mechanisms and the results achieved by many in single facets of this complexity; and the « little truths » achieved, one goes back to some of the thoughts and to the lines of Charles Nicolle: « Nous n'y rencontrerons pas l'inébranlable Vérité, parce qu'elle ne saurait s'y trouver; mais des aspects des petites vérités, à la fois infimes et fugaces, fantômes ou lueurs, bien peu de choses pour nos trophées. »

Viewing the problems of immunity in malaria, I have asked myself, if there exists a single target in the life of a plasmodium in its mammalian host, upon which a specific or nonspecific immune mechanism could best be applied, resulting in the protection of the host. We have observed in albino rats which have recovered from a sporozoite or trophozoite induced infection and have become resistant, that re-inoculation with sporozoites will produce new pre-erythrocytic schizonts in the parenchyma cells of the liver. Liver biopsies taken 48 hours after sporozoite inoculation showed mature and apparently normal, mature tissue schizonts ready to burst, some in the process of bursting. But no invasion of the red cells has been observed, even if half a million sporozoites are injected. This would indicate that an acquired immunity to *P. berghei* (originating from sporozoite or trophozoite induced infections) does not extend to the sporozoites. They are able to develop in the liver. But there exist, what one could tentatively call, a hemohepatic barrier, which prevents inva-

©Soc.pathol.
exo

sion of erythrocytes by the formed merozoites, or strikes at them at this stage.

This target is perhaps worth while studying for it seems that at this stage the plasmodium is more vulnerable.

Studies on resistance to *P. vinckei* in white mice harboring chronic or latent *P. chabaudi* infections

P. vinckei and *P. chabaudi* are two related species, geographically distinct and producing in the white mouse two different patterns. *P. vinckei*, has according to Vincke been passed by blood transfers over seven hundred times since its isolation, produces in the mouse a fulminant and mortal infection within 5-6 days after an inoculation of one million parasitized cells with terminal parasitemias of 70 0/0-90 0/0. *P. chabaudi* is a chronic infection and may run for over a year. After the acute period, it is usually suppressed, showing parasitic recrudescence from time to time. Mortality from the infection is about 15 0/0 to 20 0/0.

We have endeavored to explore if the state of resistance induced by the chronic and latent *P. chabaudi* will protect against the fatal *P. vinckei* infection. The work which was carried out in collaboration with Dr. Ruth Nussenzweig and Professor Harry Most gave interesting results. It was found that *P. chabaudi* infected mice are

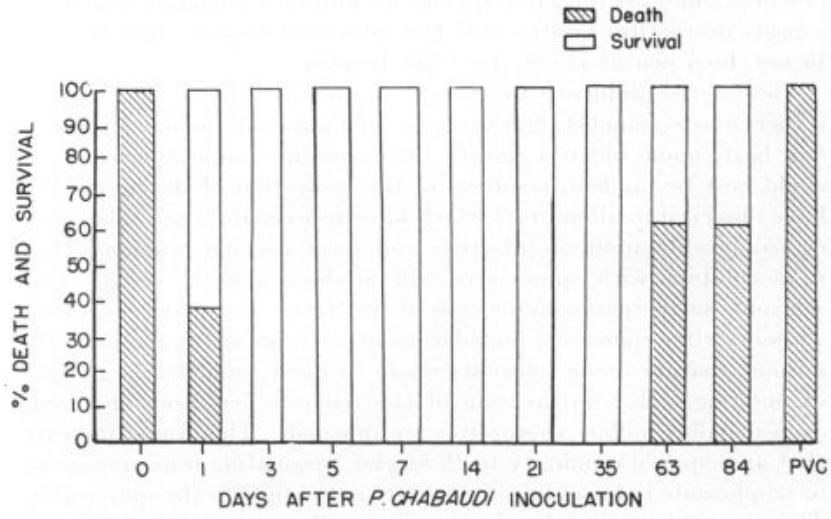


Fig. 1. — Protective effect of *P. chabaudi* against fulminant and fatal *P. vinckei* infections in white mice.

©Soc.pathol.
exo

able to overcome massive inocula of *P. vinckei*. The parasitemia which ensues is very light and transient; in many instances, it does not materialize. The protective mechanism starts early in the course of *P. chabaudi* infection, by the end of the first week. It remains active for 9-10 weeks. It will protect all animals inoculated with one million *P. vinckei* infected cells, and the majority of mice inoculated with 100 million or even one billion infected cells (See Table 1 and fig. 1). The magnitude of this protection can only be envisaged if one realizes that ten thousand *P. vinckei* infected cells will produce a mortal infection in the white mouse within seven to nine days. The early appearance of the protective mechanism in the *P. chabaudi* infected animals, against a virulent and fatal plasmodial species, indicates perhaps a phenomenon of a different nature, distinct from those described hitherto in malarial infections. The disappearance of this protective mechanism 9-10 weeks after the beginning of the overt infection can, at present, not easily be explained. For at this period of its evanescence, parasites can readily be demonstrated by blood subinoculation.

The disappearance of resistance in a plasmodial infection at a time of presence of the stimulating live antigen seems somehow contrary to the postulation of premunition. However, much more study has to be done. It is also possible that the reason may lie in the changed antigenic structure of the parasite during the prolonged chronic state of the *P. chabaudi* infection, as has been recently shown by Brown (1966) for relapse strains of simian plasmodia.

Non-specific protective action of adjuvants

I was, in recent months, greatly intrigued by trying to induce a non-specific, primary phagocytic alertness in rodent hosts as a protective mechanism against virulent *P. vinckei* infections.

I should like to bring to your attention our preliminary results on the temporary protective effect of Freund's complete adjuvant against fatal inocula of *P. vinckei*. Table 2 and figure 2 summarize the findings. It will be noted that administration of Freund's complete adjuvant prolonged the incubation period from 3 days to 6 days or 7 days. Twenty five percent of the animals did not develop infection. In the others, in which the plasmodial infection broke through, survival was prolonged by 4 or 5 days.

It was also interesting to observe that Freund's adjuvant had no effect in stimulating the exhausted immune mechanism against *P. vinckei* in chronic mice in which the *P. chabaudi* latent infection proceeded over 12 weeks. This clearly shows the primary effect

©Soc.pathol.
exo

TABLE I

Resistance of P. chabaudi *Infected White Mice to a Challenge Inoculation of 1 million Infected* P. vinckei *RBC's.*

Day of *P. vinckei* Inoculation	# of Fatal Infect. / total # mice Inoc.	o/o Fatal Infections	Maximal Parasit. o/o Infected RBC's		Day of Death	
			Mean	Range	Mean	Range
Simultaneously	8/8	100	81.7	74.5-88.0	5.6	5-6
Day + 1	3/8	37.5	56.5	49.0-61.0	7	—
Day + 3	0/8	0	45.5	41.0-51.0	—	—
Day + 5	0/8	0	39.2	32.2-46.5	—	—
Day + 7	3/16	18.7	44.4	15.4-68.0	6.0	5-7
Day + 14	0/8	0	8.9	3.6-22.8	—	—
Day + 21	0/8	0	7.1	0.9-25.0	—	—
Day + 35	1/8	12.5	28.1	< 1-86.0	—	19
Day + 63	3/5	60	37.4	0.7-85.5	10.3	8-13
Day + 84	3/5	60	28.7	0-68.5	9.3	7-13
P. vinckei only controls	40/40	100	77.3	75.0-94.0	6.8	6-8

©Soc.pathol.
exo

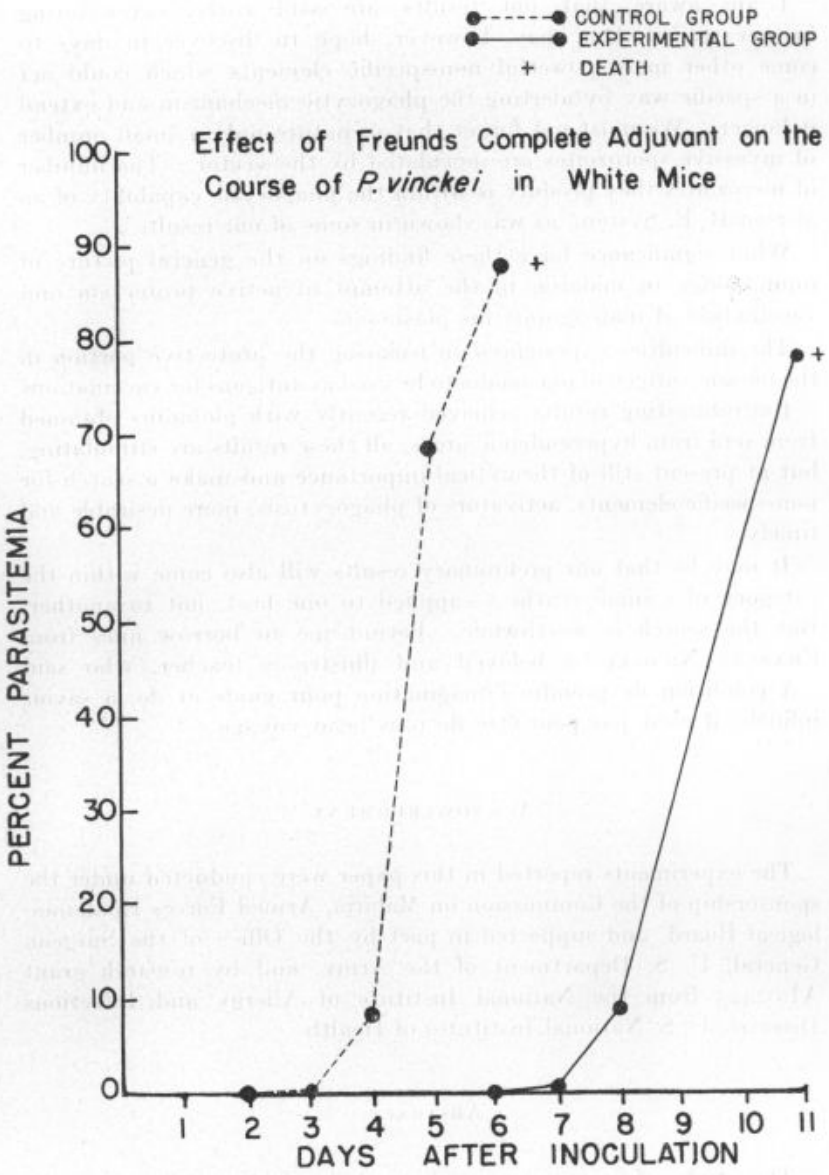


Fig. 2.

of the adjuvant on an intact reticulo-endothelial system and its failure to act on an overstimulated or exhausted protective mechanism.

©Soc.pathol.
exo

I am aware that our results are still early, necessitating further study. One may, however, hope to discover in days to come other more powerful non-specific elements which could act in a specific way by alerting the phagocytic mechanism and extend it longer. We must not forget that in nature only a small number of invassive sporozoites are inoculated by the vector. The number of merozoites they produce is within the phagocytic capability of an alerted R. E. System, as was shown in some of our results.

What significance have these findings on the general picture of immunology in malaria, in the attempt of active protection and vaccination of man against his plasmodia.

The difficulties experienced in isolating the protective portion in the mosaic antigen of plasmodia to be used as antigens for vaccinations —the interesting results achieved recently with globulins obtained from sera from hyperendemic areas; all these results are stimulating, but at present still of theoretical importance and make a search for non-specific elements, activators of phagocytosis, more desirable and timely.

It may be that our preliminary results will also come within the category of « small truths »—applied to one host, not to another. But the search is worthwhile. Permit me to borrow lines from Charles Nicolle, a beloved and illustrious teacher, who said « A condition de prendre l'imagination pour guide et de la savoir infidèle, il n'est pas peut-être de plus beau voyage ».

Acknowledgment

The experiments reported in this paper were conducted under the sponsorship of the Commission on Malaria, Armed Forces Epidemiological Board, and supported in part by the Office of the Surgeon General, U. S. Department of the Army, and by research grant AI-02423 from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, U. S. National Institutes of Health.

Abstract

The study of immunity in plasmodial infections, based in the past on field observations in endemic areas and on therapeutic malaria of general paresis, has been greatly enhanced by experimental research on simian and avian plasmodia.

The introduction of the rodent plasmodia, *P. berghei*, *P. vinckei* and *P. chabaudi* has given new impetus and scope and has opened

©Soc. pathol. exo

Table II

Course of P. vinckei *in White Mice Inoculated with Freund's Complete Adjuvant and Specific* P. vinckei *Antigen, Freund's Complete Adjuvant, Paraffin Oil and* P. vinckei *Controls.*

Groups of Animals	# Patent		Incubation period-days		Incubation Parasitemia p. 100		Day of Maximal Parasitemia		Day of Death	
	Total	p. 100	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range
0.2 cm³ Complete Freund's Adjuvant I. P. Day — 3, — 2, — 1, 0 0.1 cm³ *P. vinckei* Specific Antigen I. P. Day — 2, — 1, 0 100,000 *P. vinckei* Inf. RBC's I. P. Day 0	7/8	87.0	6.9	6-10	81.4	68.0-88.0	11.0	10-12	12.0	11-13
0.2 cm³ Complete Freund's Adjuvant I.P. Day — 3, — 2, — 1, 0 100,000 *P. vinckei* Infected RBC's I. P. Day 0	6/8	75.0	7.0	6-10	74.6	43.0-90.0	6.7	10-12	11.8	11-13
0.2 cm³ *P. vinckei* Specific Antigent I. P. Day — 3, — 2, —1, 0 100,000 *P. vinckei* Infected RBC's I. P. Day 0	8/8	100	3.0	—	85.4	73.5-91.5	7.0	—	8.0	—
0.1 cm³ Paraffin Oil Sub. Cut. Day — 3, — 2, 0 100,000 *P. vinckei* Infected RBC's I. P. Day 0	4/4	100	3.0	—	92.5	85.0-98.0	7.0	—	8.0	7-9
100,000 *P. vinckei* Infected RBC's I. P. Day 0	4/4	100	3.0	—	86.1	78.0-92.5	7.0	—	8.5	7-9

©Soc. pathol. exo

new avenues for fundamental research in all aspects of immunity in malaria.

In the elucidations of these fundamental problems, different courses have been pursued. The susceptibility of many rodent species to *P. berghei* and the different clinical course which the infection assumes in them has enabled a thorough study on the role of the host species as a primary factor in resistance. The importance of genetic strains in the susceptibility and resistance to plasmodial infections has also been brought to light, and the effect of age of the host upon the invading parasites clearly demonstrated. The role of transplacental immunity and resistance acquired by the lactating young, has been shown in valid experimental results.

A different approach to the study of immunity in malaria has been the study of the cellular responses of the host to plasmodial invasion. The haemopoetic reaction, the flooding effect of young erythrocytes, as primary shielding mechanisms has been well demonstrated in studies on *P. berghei* and *P. chabaudi*. The effect of host nutrition upon the plasmodia and on the course and outcome of the infection have been revealed for the first time in studies on rodent malaria.

In investigations on immune mechanisms in plasmodial infections, a clearer understanding has been gained of true protective, immune reactions and of serological reactions, of a non-protective nature. From these manifold studies, a deeper insight into the complexity of host-parasite relationship in malarial infections has emerged, which has brought these phenomena into a closer orbit of classical immunity, cellular and humoral, as observed in bacterial and viral infections.

In personal studies on sporozoite induced infections of *P. berghei*, the author has been able to demonstrate the absence of protective mechanisms inhibiting sporozoites from invading the liver of immune albino rats. Sporozoites in animals which have acquired a state of pre-immunity are able to invade parenchyma cells and develop into normal pre-erythrocytic schizonts. However, a haemo-hepatic barrier blocks the invasion of the merozoites originating from the tissue schizonts and prevents parasitemia.

The immunological relationship of the two geographically distinct species *P. chabaudi* and *P. vinckei* has been investigated by the author and his colleagues. The existence of cross immunity and of a specific protective factor enabling *P. chabaudi* infected white mice to resist and overcome massive and usually fatal *P. vinckei* inoculations has been clearly shown.

The protective factor appearing early in the *P. chabaudi* animals within the first week of the overt infection, remains active for eight

©Soc.pathol.
exo

weeks. The occurrence points to an early awakened immune mechanism in a plasmodial infection, different from the past postulated concepts of the necessity of prolonged antigenic stimulation and phagocytic alertness in the establishment of pre-immunity in malaria.

Finally, in a study on the effect of non-specific immune stimulants on the course of a malarial infection, adjuvants have been found to have a marked suppressive action on blood induced *P. vinckei*.

The possibility is brought to light of employing non-specific elements enhancing phagocytosis in achieving active temporary protection against malaria infections in nature.

LE ROLE DE LA RATE DANS L'IMMUNITÉ ANTIPALUDÉENNE

Par Georges FABIANI

« Quel est le rôle de la rate chez les malades atteints de paludisme ? Cette question qui intéresse à la fois la pathologie générale et la pathologie spéciale du paludisme n'a été traitée jusqu'ici que d'une manière indirecte par les auteurs qui se sont occupés du paludisme ou des fonctions de la rate ; il m'a semblé qu'elle méritait d'être reprise et étudiée de plus près ». Ces phrases, qui ont été prononcées par Laveran à l'Académie de Médecine en 1897 (96), sont encore d'actualité. Le problème n'a jamais été traité que de façon fragmentaire, probablement parce que le rôle de la rate dans l'immunité antipaludéenne n'a été admis ni très vite ni très facilement.

Pendant longtemps, l'étude du paludisme s'est bornée à la maladie de l'Homme. Elle apprenait que la splénomégalie est constante dans l'infection paludéenne et que la proportion des « grosses rates » est une excellente mesure de l'endémicité malarique dans une région ; elle révélait aussi les lésions spléniques importantes à l'autopsie de malades morts d'accès pernicieux et les énormes splénomégalies de la cachexie palustre. De plus, la mise en évidence fréquente de l'hématozoaire dans la rate faisait penser qu'elle était surtout un repaire pour ce parasite. Rien ne laissait supposer que cet organe pouvait exercer un rôle utile dans l'immunité antipaludéenne, et cette dernière notion elle-même était bien mal établie et, malgré l'autorité de Koch (90), ne fut acceptée que tardivement.

On comprend donc que Laveran, résumant l'opinion générale, ait pu écrire en 1907 : « la rate n'a pas un rôle spécial de défense ; elle donne asile au contraire aux hématozoaires qui s'y multiplient

©Soc. pathol. exo

et peuvent y vivre longtemps à l'état latent, et c'est pour cela qu'elle présente des altérations constantes et profondes » (97). Il remarquait toutefois qu'après ablation de la rate, « les opérés ne sont pas à l'abri du paludisme ».

Et pourtant, dès 1887, METCHNIKOFF avait pensé que la phagocytose devait avoir un effet bénéfique dans le paludisme, et il décrivait ce phénomène dans le foie des paludéens et aussi dans la rate (105). Mais, trop de faits, les seuls connus alors, suggéraient que la participation splénique dans cette infection se bornait à des lésions et à des conséquences pathologiques, donc fâcheuses, pour que l'opinion commune puisse changer.

Ce ne sont donc pas les cliniciens qui, partant de l'analyse de la maladie humaine, ont découvert le rôle de défense de la rate. Il fallut attendre que des expérimentateurs, à la suite d'observations sur les piroplasmoses et les bartonelloses, étudient à cet égard les infections plasmodiales des animaux. Et c'est en 1909 que von BERENBERG-GOSSLER constata pour la première fois que, chez le Singe, la splénectomie provoquait la rechute de l'infection à *Plasmodium kochi*. Ces recherches ont été poursuivies sur divers paludismes simiens d'abord par GONDER, BOUNIOL, JOYEUX, LÉGER, puis par KRISHNAN, KNOWLES, MALAMOS, dont les investigations systématiques ont établi de façon indiscutable en 1934 les faits essentiels de l'immunologie splénique dans le paludisme (aggravation de la primo-infection, absence de guérison ou rechute de l'infection latente après splénectomie, moindre efficacité du traitement, influence de l'hyper-immunisation sur les conséquences de la splénectomie). A partir de 1936, l'étude de la rate dans le paludisme aviaire commença avec BRUMPT et montra le caractère général des observations qui avaient été faites chez les Singes. Enfin, la découverte du paludisme des Rongeurs en 1948 allait permettre l'analyse méthodique et minutieuse du rôle de la rate, car les expériences ont pu porter sur un très grand nombre d'animaux placés dans des conditions identiques. En effet, comme il n'y eut pendant longtemps qu'une seule technique d'étude, l'ablation de la rate, il était nécessaire qu'elle soit pratiquée dans des circonstances diverses, mais très bien précisées pour que soient révélées et distinguées les fonctions complexes de la rate.

Maintenant, ce rôle défensif de la rate lors du paludisme est admis et peut être résumé simplement, comme l'a fait GARNHAM : « l'ablation de la rate prive l'animal de sa résistance naturelle et acquise » (69). Il est même possible d'entrer dans le détail, en étudiant chacune des étapes de l'infection, pour y rechercher dans quelle mesure la rate est responsable des mécanismes de défense. Une telle analyse est indispensable, car l'immunité antipaludéenne ne se présente pas

©Soc.pathol.
exo

comme un phénomène simple. La définition qu'en a donnée le Comité de Terminologie du Paludisme, nommé par l'Organisation Mondiale de la Santé, le rappelle : « l'immunité est un état de résistance créé par l'ensemble des processus qui préviennent l'infection, la surinfection ou la réinfection, qui contribuent à la destruction des plasmodiums ou en limitent la multiplication, ou encore qui remédient aux effets de leur invasion » (115).

Nous envisagerons donc successivement le rôle de la rate dans la résistance naturelle, la guérison, l'infection latente et la résistance aux réinfections, en étudiant, pour chacune de ces rubriques, le paludisme des Mammifères (Singes, Rongeurs), puis celui des Oiseaux. La synthèse de ces données expérimentales permettra alors d'interpréter les observations faites dans le paludisme de l'Homme.

I. — Étude expérimentale des paludismes animaux

Les expériences ont été nombreuses, bien que s'inspirant presque toutes d'un même principe : *rechercher l'influence de la splénectomie sur l'infection*. Elles ont consisté essentiellement dans l'ablation de la rate soit avant l'inoculation, soit, si l'infection était déjà apparue, à un stade variable de son évolution, soit, enfin, avant une réinoculation ; parfois, l'action d'autres facteurs (âge, régime, chimiothérapie, immun-sérum) a été étudiée en même temps.

Leur résultat a été apprécié par l'observation clinique des animaux et surtout par l'étude de la parasitémie (apparition, intensité, évolution...) ; en général, dans la mesure où il a été possible de disposer d'un nombre suffisant de sujets d'expérience, la comparaison a été faite avec des témoins intacts, c'est-à-dire non splénectomisés, mais soumis à part cela aux mêmes conditions expérimentales. Malgré la simplicité, la monotonie, pourrait-on dire, des protocoles de recherches, les renseignements ont été importants et ont permis des conclusions qui par leur portée dépassent même la seule intervention de la rate dans le paludisme. Une particularité de cette maladie en est la cause. Parmi toutes les infections septicémiques, le paludisme est la seule où il soit facile de déterminer avec précision l'intensité de l'infection sanguine et de juger ainsi l'action d'un facteur nutritionnel, chimiothérapique ou immunologique. Il est même possible, en connaissant la durée d'une schizogonie et le nombre « moyen » de mérozoïtes libérés, de comparer ce que devrait être la progression « théorique » de la parasitémie et sa progression réelle ; la différence mesure l'action de la résistance de l'organisme.

Mais, il convient, dans ce fait global, de distinguer autant que pos-

©Soc.pathol.
exo

sible l'action de deux ordres de phénomènes dont la signification est différente : la résistance naturelle et l'immunité acquise.

La *résistance naturelle*, non spécifique, est, comme dans toutes les autres infections, responsable non seulement de l'état réfractaire absolu, inné, mais aussi de « l'inégale réceptivité des espèces et des individus » (9), et, quand l'infection peut se développer, elle intervient encore, évidemment, plus ou moins efficace, pendant toute la durée de la maladie. Comme elle est seule en jeu après l'inoculation et au début de l'infection patente, c'est donc alors, avant l'apparition de l'immunité spécifique, qu'on peut le mieux l'apprécier.

L'*immunité spécifique, acquise*, se manifeste habituellement en général à partir de la deuxième semaine de l'infection sanguine et, se superposant à la résistance naturelle, en renforce considérablement les effets. Cette immunité présente des caractères qui sont communs à toutes les infections, mais aussi des particularités qu'il convient de rappeler. Elle se manifeste d'abord par l'arrêt de la progression parasitémique. C'est souvent après une « crise parasitolytique » que le nombre des hématozoaires décroît rapidement, et, en quelques jours, la guérison « clinique » survient. Mais, l'infection n'est pas disparue ; elle persiste souvent, latente, pendant un temps qui, selon les espèces, est de quelques semaines, de quelques mois ou de quelques années. Pendant cette période, la *prémunition*, ainsi que l'a nommée Ed. Sergent (133, 134), représente cet état d'immunité qui s'oppose au réveil de la virulence plasmodiale et au succès des surinfections. Des rechutes spontanées peuvent se produire, parfois importantes, quoique toujours moins sévères que la primo-infection, plus souvent discrètes, simples « accès de prémunis » avec parasitémie légère et brève. Puis, l'infection latente elle-même finit par disparaître.

La prémunition existe dans d'autres maladies infectieuses. Mais, pour le paludisme, il faut tenir compte d'une singularité de cette infection : l'*existence d'un cycle de son agent pathogène*, qui, chez l'hôte vertébré, est constitué par des formes exo-érythrocytaires, tissulaires, puis par des formes érythrocytaires, ou endomoglobulaires. Peut-être, est-ce ce qui explique parfois que l'infection latente ait, malgré l'immunité, une si longue durée, les formes tissulaires étant, dans les cellules hépatiques, à l'abri des réactions immunitaires. Les formes érythrocytaires peuvent, elles aussi, persister longtemps, même plus longtemps que les formes tissulaires, en particulier chez les Oiseaux. On ignore si la multiplication de l'hématozoaire est alors arrêtée ou simplement ralentie, ou si les mérozoïtes libres sont seuls détruits.

Le rappel de ces notions générales et de ces inconnues fait comprendre la diversité des problèmes dans lesquels il conviendra de rechercher l'intervention de la rate.

©Soc.pathol.
exo

A. — *Rate et résistance naturelle.*

1) *Paludisme des Singes.*

L'exemple du paludisme de *Macacus cynomolgus* à *P. knowlesi* est très évocateur de l'influence que peut avoir la splénectomie : cette infection à développement lent, discrète et toujours bénigne, est transformée en une infection foudroyante et généralement mortelle (89, 94, 101, 110) ; il en est de même quand ce Singe a été inoculé avec *P. inui* (93). Chez *M. rhesus*, cet hématozoaire détermine régulièrement une maladie aiguë, très grave ; après splénectomie, elle est encore plus intense d'emblée (94). Aggravation aussi pour l'infection de *M. rhesus* avec *P. cynomolgi* (142), de *Silenus sinicus* avec *P. knowlesi* (108), de *M. cynomolgus* avec *P. inui* (93). Le traitement par la quinine est alors inefficace et n'empêche plus la mort (93).

Autre fait significatif, découvert par Garnham et par Bray : la possibilité de faire apparaître le paludisme chez le Chimpanzé splénectomisé, après inoculation d'hématozoaires humains. Quand ce Singe est inoculé avec un hématozoaire de l'Homme, la parasitémie ne survient pas, s'il s'agit de *P. falciparum* (17, 126), ou bien elle est très faible, s'il s'agit de *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* (13, 15, 71, 125), et cela, ainsi que nous le verrons plus loin, bien que les sporozoïtes aient pu produire dans le foie le développement de formes exo-érythrocytaires. Mais, s'il y a eu splénectomie avant l'inoculation, l'infection sanguine apparaît toujours, et peut être sévère. Rodhain et Jadin ont aussi provoqué, par injection de sang humain parasité, un accès pernicieux mortel à *P. falciparum* chez un Chimpanzé (126). Il est intéressant de remarquer, car ce fait démontre bien le rôle de la rate, qu'un autre animal, intact, recevant le sang du Singe infecté, n'a pas contracté le paludisme.

Toutefois, l'ablation de la rate ne peut pas toujours vaincre la résistance innée : si l'on recourt, non plus à un anthropoïde, mais à un Macaque, *M. rhesus*, il n'est pas possible d'obtenir, malgré la splénectomie, le développement de l'infection à *P. vivax* (94). Ou bien, la splénectomie n'abaisse guère la résistance naturelle déjà faible : chez *Silenus sinicus*, impaludé avec *P. cynomolgi*, la parasitémie n'est qu'à peine augmentée (108).

2) *Paludisme des Rongeurs.*

a) *Infection à* Plasmodium berghei : La splénectomie augmente considérablement l'intensité de l'infection chez le Cotton Rat (122), et chez la Chauve-Souris *Roussettus leachi* (158) ; et l'infection, de gravité très diverse, du Campagnol devient constamment sévère (164). Mais, la résistance innée du Cobaye n'est pas supprimée (3), pas plus

©Soc.pathol.
exo

que celle qui apparaît chez le Lapin à l'âge adulte (38) : cet état réfractaire est dû, non pas à la phagocytose, mais à un facteur humoral qui provoque la mort des hématozoaires (55).

Quand il s'agit d'espèces naturellement très sensibles, l'infection première n'est pas aggravée par l'ablation de la rate, et même la parasitémie s'élève moins rapidement que chez les témoins, ou reste stationnaire. Cette constatation inattendue, que nous avons faite chez le Rat blanc (48) et chez la Souris (51), a été confirmée par plusieurs chercheurs (20, 35, 92, 165) et répétée chez le Hamster (21). Ce paradoxe s'explique facilement si l'on tient compte du fait que *P. berghei* parasite électivementt les hématies jeunes, ou réticulocytes, et que les variations de la réticulocytose commandent l'importance de la parasitémie (46). Sous l'influence de la splénectomie, qu'elle agisse par la suppression des foyers érythroblastiques spléniques (138), ou plutôt par un arrêt de stimulation de la moelle osseuse, le taux des réticulocytes ne s'élève plus, et la parasitémie ne peut donc atteindre les mêmes valeurs élevées que chez l'animal intact, où la réticulocytose sanguine provoquée par la destruction globulaire devient considérable. D'ailleurs, il suffit de recourir à un artifice pour constater qu'ici encore la rate détruit les hématozoaires : si l'on a suscité une forte réticulocytose immédiatement avant la splénectomie et l'inoculation d'une forte quantité de parasites, la parasitémie progresse rapidement et, au troisième jour, le nombre des hématozoaires est dix fois supérieur à celui des témoins partiellement traités mais non splénectomisés (51). Le rôle de défense de la rate est donc réel chez ces Rongeurs, mais il est trop faible dans les conditions naturelles pour apparaître d'emblée.

b) *Infection à* Plasmodium vinckei : Le Cotton Rat et le Hamster, qui ne sont pas réceptifs, le deviennent après splénectomie (123). Adler a même pu obtenir, par passage sur des Hamsters splénectomisés, une souche de *P. vinckei* qui provoque régulièrement une forte infection chez ces animaux, mais sans être pour cela devenue virulente pour le Hamster intact (1). Rodhain a observé que le Rat adulte, qui est résistant à cet hématozoaire, présente une faible réceptivité à la suite de la splénectomie (124) ; dans ces mêmes conditions, nous avons constaté régulièrement l'apparition d'une infection élevée (61).

3) *Paludisme des Oiseaux.*

En général, la splénectomie préalable ne modifie guère le développement initial de la parasitémie. Si ce n'est pas surprenant quand l'infection est toujours très sévère (Canari et *P. cathemerium*) (25), cette constatation est plus significative quand l'infection naturelle est très discrète (Poulet et *P. circumflexum*) (79), ou même quand elle

©Soc.pathol.
exo

a une gravité moyenne, comme celle de la Poule par *P. gallinaceum* (145), *P. juxtanucleare* (2), ou *P. lophurae* (156) et du Canard par *P. circumflexum* (103). Et les observations très précises de Taliaferro ont montré que la parasitémie progresse exactement comme chez les témoins (147).

Cependant, dans le paludisme du Canari à *P. rouxi*, le temps de prépatence est réduit après ablation de la rate, et le nombre des érythrocytes parasités est plus élevé (29, 32). Et la résistance à *P. elongatum* qui, chez le jeune Canard, apparaît après le vingtième jour, est également supprimée (103). Une autre observation instructive doit être citée, car à la splénectomie s'associe le blocage probable du système réticulo-endothélial : l'infection du Canari par *P. relictum* peut être plus importante si, après splénectomie, cet oiseau est inoculé avec des érythrocytes parasités provenant d'une autre espèce, le Canard (25).

B. — *Rate et guérison.*

1) *Paludisme des Singes.*

Dans la majorité des cas, la splénectomie s'oppose à l'apparition de la guérison : l'infection devient intense et aboutit à la mort. C'est le cas bien connu du paludisme à *P. knowlesi* chez *M. cynomolgus* (89, 94, 101, 110) ; il en est de même chez *M. sinicus* (108) et chez *M. cyclopis* avec *P. inui* (106). Ou bien, la crise parasitolytique survient, mais elle n'est plus suivie de la disparition de la parasitémie : la guérison est incomplète, et l'infection sanguine reste élevée pendant des mois. Dès 1910, Gonder l'a constaté : l'impaludation de *Cercocebus fuliginosus* par *P. kochi (= Hepatocystis kochi)* produit, s'il y a eu splénectomie, une infection sanguine élevée et prolongée (76). Bouniol en a cité un autre exemple avec *M. cynomolgus* et *P. cynomolgi* (8). Ou encore, c'est une rechute immédiate, après une diminution brève de la parasitémie, dans le cas de *M. rhesus* et *P. cynomolgi* (129).

La paludisme expérimental des Chimpanzés par les hématozoaires humains, rendu possible par l'ablation de la rate, montre aussi tous les degrés de cette moindre aptitude à la guérison : infection plus prolongée, ce qui signifie guérison retardée, avec *P. ovale* (15), rechute pendant plusieurs mois avec *P. vivax* (13), évolution pernicieuse et mort avec *P. falciparum* (126).

Signalons toutefois que, dans certains paludismes, la guérison peut survenir exactement comme chez les témoins, après une infection que la suppression de la rate n'a que peu aggravée *(Silenus sinicus* et *P. cynomolgi)* (108), ou même qu'elle a rendue plus sévère *(M. rhesus* et *P. inui)* (113).

©Soc.pathol.
exo

2) *Paludisme des Rongeurs.*

a) *Infection à* P. berghei : Le plus souvent, en l'absence de la rate, l'immunité n'apparaît pas : la crise ne se produit pas et la paarsitémie reste élevée jusqu'à la mort. Les exemples en sont nombreux : paludisme du Rat blanc (20, 48, 67, 118, 119), du Campagnol (164, 165), du Cotton Rat (122) et de *Roussettus leachi* (158). Ces deux derniers cas sont particulièrement intéressants puisqu'il s'agit de paludismes qui chez les animaux intacts, ne produisent qu'une infection faible et très brève. Chez le Rat blanc, nous avons constaté que, si la splénectomie est faite avant l'inoculation ou pendant les premiers jours de la période patente, la crise ne survient pas ; si la splénectomie est faite lors de la crise, la parasitémie décroît les jours suivants, mais une rechute se produit, rapide et mortelle ; enfin, la splénectomie faite lors de la défervescence provoque une nouvelle élévation de la parasitémie et la mort (48).

Le paludisme de la Souris peut aussi en fournir un autre exemple. Si, en général, l'infection est toujours mortelle, la souche NMRI, étudiée par KRETSCHMAR, peut guérir spontanément, mais à la condition que la rate n'ait pas été enlevée : dans ce cas, la guérison ne se produit jamais (92).

Il y a cependant quelques exceptions à cette règle générale : elles ont été signalées chez le Rat blanc adulte (67, 143, 165).

b) *Infection à* P. vinckei : Comme nous l'avons vu, le Rat adulte, normalement réfractaire à *P. vinckei*, devient non seulement réceptif après splénectomie, mais présente même une infection grave, le plus souvent mortelle (chez 27 animaux sur 35) ; et si la guérison survient, elle n'est pas complète, et la parasitémie persiste, chronique. Remarquons que, dans cette dernière éventualité, le délai entre la splénectomie et l'impaludation avait été d'au moins une semaine, ce qui laisse supposer que des suppléances ont eu le temps de s'établir (64).

3) *Paludisme des Oiseaux.*

L'analyse de la résistance naturelle au paludisme a montré que les Oiseaux se comportent en général différemment des Mammifères, car chez eux la rate n'intervient que rarement au stade initial. Il en est parfois de même pour l'apparition de l'immunité spécifique : la guérison survient, malgré la splénectomie, dans la même proportion que chez les témoins intacts lors de l'infection du Canari à *P. relictum* (25), du Poulet à *P. juxtanucleare* (2) ou à *P. lophurae* (156).

Mais, il est d'autres circonstances où la rate s'est montrée aussi utile que chez les Mammifères. La mort est survenue chez la moitié des Canaris splénectomisés et impaludés avec *P. rouxi* (32). Et, chez les Poulets infectés avec *P. gallinaceum* après splénectomie, la crise

©Soc.pathol.
exo

n'est pas apparue, ou, si elle est survenue, elle n'a pas suffi à entraîner une diminution importante de la parasitémie, qui a persisté et a été mortelle (147).

C. — *Rate et infection latente.*

1) *Paludisme des Singes.*

Pour la première fois, en 1909, l'ablation de la rate a été faite au déclin d'une infection paludéenne : von Berenberg-Gossler a splénectomisé un Singe, *Cercocebus fuliginosus*, qui guérissait d'une infection à *P. kochi ;* trois jours après l'opération, la parasitémie était à nouveau très élevée, et elle a persisté pendant 3 mois (6). L'année suivante, Gonder a répété cette expérience avec des résultats semblables : rechute sévère et prolongée pendant 11 mois (76). Très vite, plusieurs chercheurs ont confirmé ces observations initiales et montré le caractère général de leurs conclusions : Bouniol a provoqué, par splénectomie, une rechute aiguë et mortelle chez un Macaque infecté par *P. cynomolgi* (8), Léger et Bouilliez, étudiant l'infection à *P. inui*, ont également provoqué une recrudescence sévère, plus importante que la rechute spontanée, chez *Macacus cynomolgus* et chez *Cercopithecus cephas* (10, 99), et Joyeux une brève rechute à *P. kochi* chez *Cercopithecus callitrichus* (87).

Ainsi, dans plusieurs espèces de Singes, et avec des hématozoaires différents, un même phénomène était reproduit : l'ablation de la rate, pendant le stade d'infection latente, entraîne l'apparition d'une *rechute*. C'est maintenant un des faits les mieux établis en matière d'immunologie du paludisme, et des plus souvent observés. Mais, il convient de se rappeler, comme les premières recherches l'ont déjà révélé, que son évolution est très variable.

Il fallut attendre une vingtaine d'années pour que des précisions ou des faits nouveaux soient rapportés. Ils sont dus en particulier aux recherches classiques de Krishnan, de Knowles et das Gupta, de Malamos et de Nauck sur le paludisme à *P. knowlesi* (89, 94, 101, 102, 110). *Macacus rhesus* présente, après splénectomie, une rechute plus sévère que l'infection première du Singe intact, et comparable à l'infection de l'animal qui a été splénectomisé avant l'inoculation ; la mort est constante ; le traitement par la quinine est inefficace (94). Dans le cas de *M. cynomolgus*, dont l'infection normale est toujours bénigne, l'aggravation est encore plus nette : la rechute est rapide et intense ; elle est mortelle dans la moitié des cas, malgré le traitement (94), ou bien elle s'atténue peu à peu, et une infection chronique s'établit, avec diminutions et exacerbations irrégulières de la parasitémie, et finalement guérison (110). Knowles et das Gupta ont

©Soc.pathol.
exo

alors constaté que l'ablation de la rate chez trois Singes (*M. cynomolgus*), normaux en apparence, réveillait un paludisme ignoré à *P. cynomolgi*, d'où une infection chronique, qui fut même mortelle dans un cas où il y avait association à un autre hématozoaire (*P. knowlesi*). Et ces auteurs en ont conclu que le moyen le plus sûr pour réveiller ou déceler une infection latente était la splénectomie (89).

Expérimentant sur *Silenus sinicus*, MULLIGAN a observé que la rechute, chez ce Singe immun puis splénectomisé, est toujours plus grave que la maladie de l'animal intact ; comparée à la primo-infection du Singe splénectomisé, elle est soit plus sévère (paludisme à *P. cynomolgi*), soit moins grave (paludisme à *P. knowlesi*) ; dans ce dernier cas, l'immunité acquise après l'attaque primaire n'avait donc pas été totalement abolie (108).

Le paludisme du Chimpanzé est encore à cet égard très instructif. Nous n'insisterons pas sur la confirmation qu'il a apportée d'une constatation déjà devenue banale : la rechute sévère d'une infection latente, comme ce fut le cas dans le paludisme à *P. reichenowi* (14). Une autre expérience de BRAY est plus intéressante : il a vu que chez un Singe infecté avec des sporozoïtes de *P. vivax*, la parasitémie n'apparut qu'après splénectomie (13). L'ablation de la rate a donc révélé une *infection latente d'emblée*, selon l'expression employée par ED. SERGENT pour désigner « l'infection qui s'installe silencieusement sans accès clinique révélateur » (130). C'est donc à la présence de la rate qu'était due cette forme muette de l'infection.

Une observation antérieure de GARNHAM est encore plus riche d'enseignements. Cet auteur a étudié un Chimpanzé qui avait présenté une infection naturelle à *P. reichenowi* et qui avait été ensuite inoculé avec du sang parasité par *P. vivax* et *P. malariae* ; la parasitémie fut très faible et tardive ; après splénectomie, survint une infection sanguine importante à *P. vivax*, puis à *P. malariae*, et enfin à *P. reichenowi* (71). Il y a là plusieurs faits dignes de remarques : la rechute de l'infection à *P. reichenowi*, la révélation par la splénectomie d'une infection sanguine si faible qu'on peut la considérer comme une infection latente d'emblée, et un exemple d'*occultation parasitaire*. Ce phénomène, décrit à l'Institut Pasteur d'Algérie dans le paludisme aviaire (131) et les piroplasmoses (132), consiste dans l'apparition successive de l'infection sanguine par chacun des parasites différents qui ont été cependant inoculés en même temps : quand une infection se développe, l'autre reste latente. On constate que la suppression de la rate ne supprime pas cette « occultation » d'un parasite par un autre.

Lors de ces infections des Chimpanzés splénectomisés, qu'il s'agisse de primo-infection (à *P. falciparum*) ou de rechute (à *P. reichenowi*), on observe dans le sang circulant de nombreux gamétocytes

©Soc.pathol.
exo

et des stades de développement (schizontes mûrs) qui restent normalement dans les organes profonds : c'est là un signe de gravité (14, 17, 71, 125).

2) *Paludisme des Rongeurs.*

a) *Infection à* P. berghei : De nombreux travaux, dont les résultats concordent, montrent que très régulièrement la rechute est provoquée par la splénectomie chez le Rat blanc (7, 22, 27, 28, 49, 63, 66, 67, 120), le Cotton Rat (122), le Campagnol (163) et chez la Souris, quand on est arrivé à obtenir son immunisation (53). Après un temps de latence variable et l'apparition éphémère de quelques hématozoaires, la rechute survient brusquement. Son évolution est variable : rapidement mortelle, ou bien irrégulière et se terminant par une infection chronique et discrète ou même par la guérison.

Deux caractères de la rechute méritent d'être décrits plus longuement : la gravité de la rechute, l'infection chronique consécutive. La gravité de la rechute est fonction du délai entre la guérison, c'est-à-dire la fin de l'infection sanguine, et la splénectomie. Zuckerman et Yoeli ont remarqué chez le Campagnol que, si l'ablation de la rate est faite dans la première semaine d'infection latente, la rechute est mortelle ; si la splénectomie est un peu plus tardive, la rechute se termine par une infection chronique (163). Nous avons pu avec Fulchiron préciser chez le Rat l'influence de ce facteur chronologique : si l'ablation de la rate est faite entre 2 et 20 jours après la guérison, la rechute est constante et mortelle dans deux tiers des cas ; entre 20 et 30 jours, la rechute est constante mais n'est plus mortelle ; pendant le deuxième mois, la rechute n'est obtenue que si l'ablation de la rate est associée à une autre agression grave (saignée abondante, surrénalectomie) (49).

Autre caractère notable : l'infection chronique. Vue chez le Campagnol (162, 164), le Rat blanc (28, 49, 62, 143), le Cotton Rat (122), elle présente des particularités très nettes : l'infection sanguine persiste pendant des semaines ou des mois, toujours faible mais irrégulière, avec des variations brusques dont on ignore la cause ; une forte réinoculation n'en modifie pas le cours ; la cortisone l'aggrave ou au contraire la fait disparaître (49).

Chez les Rats dont l'immunité a été renforcée par plusieurs réinoculations, la rechute après splénectomie est inconstante. Et, quand elle survient, ce n'est qu'après une très longue latence, de 2 à 4 semaines, et elle est toujours bénigne (64). Ce fait vaut d'être retenu, car il peut expliquer certaines constatations surprenantes faites chez l'Homme.

b) *Infection à* P. vinckei : La Souris, qui guérit spontanément quand la parasitémie ne survient qu'après une assez longue pré-

©Soc.pathol.
exo

patence et n'est pas trop élevée, présente aussi un réveil de l'infection après splénectomie (56). Chez le Rat blanc, le résultat de l'ablation de la rate doit être cité car il y a interférence avec l'influence de l'âge sur la résistance naturelle. La splénectomie provoque la rechute chez le très jeune Rat qui vient de guérir (124), et chez le jeune adulte elle peut réveiller l'infection, mais de façon inconstante, et ce n'est parfois qu'une brève « sortie » d'hématozoaires ; il est même possible de révéler ainsi une infection latente d'emblée (60).

3) *Paludisme des Oiseaux.*

A l'influence inconstante, comme il a été indiqué plus haut, de la splénectomie sur la résistance naturelle ou sur la guérison du paludisme aviaire, s'oppose la régularité de la rechute de l'infection latente après ablation de la rate.

Le fait a été vu d'abord par Brumpt en 1936 dans l'infection de la Poule par *P. gallinaceum* (19) et confirmé à plusieurs reprises (28, 85, 156). Il a été retrouvé dans d'autres paludismes : infection du Canari à *P. cathemerium* (25) ou à *P. rouxi* (32), du Poulet à *P. juxtanucleare* (2), du Caneton à *P. elongatum* (103). Deux exceptions peuvent être signalées : la rechute ne survient pas chez le Poulet impaludé avec *P. lophurae* (156) ; les infarctus spléniques, qui sont fréquents et parfois très importants, et déterminent une « splénectomie fonctionnelle », n'ont pas d'influence sur l'infection latente du Canari à *P. cathemerium* (81).

D. — *Rate et disparition de l'infection.*

Dans les conditions naturelles, l'infection plasmodiale finit par disparaître, après un temps qui varie beaucoup d'un paludisme à l'autre, mais qui peut être très long. Chez l'animal splénectomisé et qui a maîtrisé soit l'infection première, soit la rechute provoquée, la parasitémie persiste souvent sur un mode chronique, ainsi que nous l'avons exposé précédemment. Cette *forme chronique* du paludisme est propre aux individus privés de rate. Elle diffère de la forme latente non seulement parce que la parasitémie est toujours manifeste, mais aussi par sa durée parfois très grande, beaucoup plus prolongée que celle de l'infection latente du sujet intact. Le *rôle de la rate dans la disparition naturelle de l'infection* est donc évident.

Lors du stade de prémunition, l'organisme résiste à des réinoculations. Mais, quand l'infection latente a disparu, l'immunité peut encore persister : c'est l'*immunité stérilisante* ou *prémunition résiduelle*. Un certain nombre d'expériences a permis de décrire le *rôle de la rate à ce dernier stade de l'immunité antipaludéenne*, par la réinoculation d'animaux immuns puis splénectomisés, l'opération n'ayant

©Soc.pathol.
exo

pas été suivie de rechute ou ayant provoqué une rechute qui a guéri spontanément.

1) *Paludisme des Singes.*

La réinoculation de globules rouges parasités est toujours suivie d'une rechute soit plus sévère, soit plus prolongée que chez les témoins. Celle-ci peut se terminer par une nouvelle guérison, ou par l'établissement d'une infection chronique, ce qui est remarquable puisque l'animal avait pu auparavant, quoique privé de rate, supprimer totalement l'infection sanguine (28, 94, 110, 160). Si la guérison est survenue, des inoculations répétées ne causent que des infections de plus en plus faibles, ou même échouent complètement (28, 110).

L'observation de paludisme à *P. knowlesi* chez *M. rhesus* splénectomisé et réinoculé avec succès, ne peut être considérée comme une exception, car l'infection première avait été traitée précocement par un sulfamide et l'immunité n'avait pas eu le temps d'apparaître (26).

2) *Paludisme des Rongeurs.*

a) *Infection à* P. berghei : La réinoculation, chez le Rat (7, 28, 27, 30, 33, 64), le Campagnol (162) ou la Souris (12, 53) immuns, provoque toujours une nouvelle infection, s'il y a eu splénectomie. Son évolution est variable : aiguë et mortelle, aiguë et curable ou aboutissant à une infection chronique, ou encore infection chronique d'emblée et indéfiniment prolongée. Si l'immunité a été renforcée par plusieurs inoculations avant la splénectomie, la réinoculation de cet animal hyperimmun ne provoque plus, malgré l'ablation de la rate, qu'une faible parasitémie (27, 64). Enfin, rappelons que la surinfection pendant un stade de parasitémie chronique ne modifie en rien le cours de l'infection sanguine (49, 64, 162).

b) *Infection à* P. vinckei : Chez le Rat immun et splénectomisé, la réinfection a pour conséquence soit une faible parasitémie, soit au contraire une infection sévère et mortelle (60).

3) *Paludisme des Oiseaux.*

Dans le paludisme du Poulet à *P. gallinaceum*, après guérison de la rechute qui avait suivi l'ablation de la rate, la réinoculation a échoué. Dans l'infection à *P. lophurae*, la splénectomie n'a pas provoqué de rechute, et la réinoculation n'a fait apparaître qu'une parasitémie légère, comme chez les témoins (156).

E. — *Rate et formes exo-érythrocytaires.*

Shortt et Garnham ont démontré en 1948 que l'immunité contre les formes sanguines de l'hématozoaire, c'est-à-dire l'immunité contre le paludisme « clinique », n'agit pas sur les formes exo-éry-

©Soc.pathol.
exo

throcytaires (136). Et, en 1956, GARNHAM et BRAY ont précisé, en étudiant l'infection de *M. rhesus* par *P. cynomolgi*, que « la présence ou l'absence de rate n'a pas d'influence sur les formes exo-érythrocytaires du parasite » (70). BRAY l'a ensuite confirmé chez le Chimpanzé impaludé avec des sporozoïtes de plasmodies humaines : la splénectomie, qui rend possible l'infection sanguine, n'a pas d'effet sur le nombre des schizontes pré-érythrocytaires de *P. ovale*, ni sur le nombre des formes exo-érythrocytaires de seconde génération (15).

Donc, la présence de la rate s'oppose seulement à l'apparition et à la persistance dans le sang, des formes érythrocytaires, tandis que, du moins dans les cas étudiés, les formes exo-érythrocytaires peuvent se développer et durer, malgré la résistance naturelle, malgré même l'immunité acquise, dans lesquelles la rate joue un rôle majeur. Cette notion est maintenant bien admise (116). Elle explique la constatation paradoxale, faite par RODHAIN chez le Chimpanzé intact : par injection de sporozoïtes de *P. vivax*, il a obtenu uniquement l'apparition de formes tissulaires hépatiques ; mais, par l'injection de globules rouges parasités, il a produit l'infection sanguine. Évidemment, ce n'était qu'une « infection infra-clinique », très faible, non décelable au microscope, et qui a pu être révélée seulement par l'injection du sang à un Homme réceptif (125).

Chez les Oiseaux, le problème est un peu différent, car les formes tissulaires de l'hématozoaires peuvent être secondaires à l'injection d'érythrocytes parasités. Elles peuvent même se développer dans les cellules réticulaires de la rate (83), mais ce n'est peut-être pas pendant plus de 2 semaines (84).

Cependant, CORRADETTI, qui a étudié l'action de l'immunité sur les formes tissulaires et les formes sanguines de *P. gallinaceum*, a noté aussi la dissociation de l'effet immunitaire qui a été observé chez les Mammifères. Il a constaté que le système réticulo-endothélial devient en peu de temps résistant à l'invasion parasitaire, alors que les formes érythrocytaires existent encore. Cette résistance est durable, car les formes exo-érythrocytaires ne réapparaissent pas après une nouvelle inoculation de sporozoïtes, même si la rate a été enlevée. Puisque la splénectomie permet une rechute parasitémique quand les formes érythrocytaires persistent ou sont réinoculées, on peut conclure que l'immunité contre les formes tissulaires est distincte de l'immunité contre les formes sanguines. Est-ce à dire que la rate est responsable uniquement de cette dernière ? Ce n'est pas sûr, car CORRADETTI a aussi observé que la splénectomie, pratiquée quand les formes tissulaires existent encore, en prolonge la présence dans le cerveau (28, 29). Y aurait-il alors, dans le paludisme aviaire, une *action de la rate sur les formes tissulaires*, ou tout au moins sur

©Soc.pathol.
exo

celles qui apparaissent dans les capillaires cérébraux ? GARNHAM en a émis l'hypothèse : « il est probable que la rate produit des anticorps humoraux qui protègent le système réticulo-endothélial cérébral ou détruisent les mérozoïtes endo-histiocytaires » (68). Cela expliquerait peut-être l'observation faite chez le poussin impaludé avec *P. juxtanucleare* : les formes exo-érythrocytaires n'ont été vues dans le cerveau que si l'animal a été splénectomisé (2).

II. — SYNTHÈSE DES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

De cette revue générale se dégage clairement la notion que la rate intervient souvent, et parfois de façon déterminante, dans la résistance naturelle au paludisme et dans l'immunité spécifique. La synthèse de ces recherches expérimentales permet donc de décrire le *rôle de défense exercé par la rate* et d'en indiquer les caractères essentiels que l'on retrouve dans toutes les infections plasmodiales mais avec des modalités ou des différences spécifiques, parfois instructives, souvent encore inexpliquées. De plus, la comparaison, de ces infections modifiées par la splénectomie avec l'évolution naturelle de certains paludismes suggère que des formes cliniques sévères ou prolongées de cette maladie traduisent une *insuffisance splénique fonctionnelle*, hypothèse qui nous semble devoir être discutée. Mais, comme on ne peut limiter à une activité immunitaire plus ou moins efficace l'influence que la rate exerce sur le développement et la pathologie générale du paludisme, il faut envisager aussi la participation d'*autres fonctions spléniques*, ou d'autres réactions immunologiques, qui indirectement retentissent sur la résistance de l'organisme. Enfin, l'étude des *mécanismes* de ce rôle de défense de la rate doit, malgré de nombreuses inconnues, conduire à préciser les *synergies* de cet organe et ses *particularités*.

A. — *Rate et immunité antipaludéenne.*

1) *Résistance naturelle.*

L'action de la rate dans la résistance non spécifique au paludisme est fréquente, mais d'efficacité très inégale.

a) Il arrive que la rate s'oppose totalement au développement du paludisme, qui ne peut apparaître qu'après splénectomie (p. ex. infection à *P. vinckei* du Hamster ou du Cotton Rat). C'est elle aussi qui peut être responsable de la résistance liée à l'âge (infection à *P. vinckei* du Rat adulte). L'infection du Chimpanzé par les hématozoaires est aussi à cet égard particulièrement démonstrative, puisque les

©Soc.pathol.
exo

conditions d'un paludisme « naturel » ont pu être reproduites par inoculation de sporozoïtes : les formes exo-érythrocytaires se développent dans le foie du Singe, même s'il n'a pas été splénectomisé, mais la parasitémie n'apparaît que si la rate a été enlevée. Cet organe s'oppose donc à l'infection sanguine, sans agir sur les formes tissulaires du parasite qui poursuivent leur évolution silencieuse. C'est seulement grâce à un artifice, la splénectomie, que la maladie apparaît. Sinon, l'infection, inhibée dans sa progression, n'est qu'une « impasse parasitaire », selon l'expression de HARANT (77), ou, pour DESCHIENS, un « engagement parasitaire abortif » (37).

b) Et même quand il y a paludisme « clinique », la résistance naturelle d'origine splénique ne fait pas totalement défaut : l'action protectrice de la rate est évidente dans tous les cas d'infections patentes, naturellement bénignes, mais aggravées d'emblée par la splénectomie. Pareillement, quand la rechute, provoquée chez un animal prémuni par l'ablation de la rate, est plus grave que la primo-infection du sujet intact, c'est que l'opération a supprimé l'organe responsable à la fois de l'immunité acquise et de la résistance non spécifique (p. ex. paludisme de *M. cynomolgus* à *P. knowlesi*).

c) Il est des circonstances où la suppression de la rate n'a pas d'influence évidente sur le cours initial de l'infection, et où pourtant les examens histologiques montrent des images de phagocytose splénique (paludisme de la Poule à *P. gallinaceum*). La résistance naturelle au paludisme est alors faible et ne suffit pas à empêcher, chez l'animal intact, l'apparition d'une infection sévère, ce qui signifie que la phagocytose, quoique réelle, est encore peu importante dans la rate et que l'ablation de cet organe ne peut avoir de conséquences sur la progression de la parasitémie au début de la période patente.

Le paludisme à *Plasmodium berghei* se rattache à cette éventualité, mais, ainsi que nous l'avons montré, une conséquence indirecte de la splénectomie fait que la parasitémie ne s'élève plus, bien que l'immunité spécifique ne soit pas en jeu. L'explication en est simple : le nombre des hématies jeunes, pouvant seules être parasitées, cessant de croître, l'infection sanguine reste stationnaire. Même dans ce paludisme, qui peut être très sévère chez le Rat et la Souris, la rate exerce une action antiplasmodiale, mais elle est trop faible pour influer sur le cours normal de l'infection.

d) Enfin, la rate peut ne pas intervenir dans l'immunité naturelle, qui existe cependant : la splénectomie ne supprime pas toujours ni la résistance innée (Cobaye et *P. berghei*), ni la résistance qui apparaît à l'âge adulte (Lapin et *P. berghei*).

En résumé, le rôle de la rate dans la résistance naturelle est d'importance très diverse. Parfois, son action est très efficace, s'opposant

©Soc.pathol.
exo

totalement au développement de l'infection ou la limitant de façon appréciable. D'autres fois, l'intervention de la rate est faible, peu utile, et la parasitémie progresse très vite, du moins tant que l'immunité spécifique n'est pas apparue. Ou bien même, la rate n'a aucune part dans une résistance totale, qui relève donc d'autres mécanismes immunologiques.

Les conséquences de la splénectomie sur l'infection à son stade initial varient donc d'un type de paludisme à un autre. La diversité de ces réponses ne doit pas surprendre, car la résistance naturelle est un phénomène complexe. Elle est due soit à ce que le microbe ne trouve pas dans l'organisme ce qui est nécessaire à son développement (hématies réceptives, métabolites essentiels), soit, si ces conditions sont remplies, à ce que l'hématozoaire est détruit par un facteur humoral ou par une réaction cellulaire, phagocytaire. Ces facteurs, indépendants les uns des autres, sont inégalement présents selon les espèces animales, et ils ne sont pas tous dus à l'action de la rate. Puisque la résistance naturelle ne dépend pas toujours ni entièrement de cet organe, la splénectomie ne peut qu'avoir des effets inégaux.

Il faut admettre aussi, sans toutefois en connaître l'explication, qu'il y a des variations quantitatives, selon les espèces animales, et même selon les individus, dans l'action phagocytaire que la rate exerce à l'égard d'une espèce plasmodiale.

2) *Immunité acquise.*

Le mécanisme de l'immunité spécifique étant moins divers que celui de la résistance naturelle, on peut supposer que l'action de la rate sur l'intervention de cette immunité doit être plus comparable dans tous les cas. Et, en effet, le résultat des recherches expérimentales peut être résumé en une règle générale qui vaut, à quelques exceptions près, pour tous les paludismes simiens, murins et aviaires : la *rate joue un rôle majeur dans l'apparition et le maintien de l'immunité.*

Il suffit, pour comprendre ce rôle, de résumer les faits essentiels. Chez un Mammifère splénectomisé avant l'impaludation, le plus souvent la guérison ne survient pas, et l'infection persiste, élevée, jusqu'à la mort. Si la splénectomie est pratiquée lors de la crise parasitolytique ou de la défervescence, elle provoque une rechute immédiate. Pendant la période d'infection latente, l'ablation de la rate réveille le paludisme. C'est là le fait le plus connu. Cette rechute est toujours brusque et souvent intense. Son évolution est variable : parfois, elle est plus sévère que la primo-infection, ce qui peut expliquer par la suppression simultanée de la résistance naturelle et de l'immunité spécifique ; d'autres fois, elle est le début d'une infection irrégulière avec des recrudescences d'importance inégale, aboutissant

©Soc.pathol.
exo

à une infection chronique ou finissant par disparaître. Enfin, que la rechute après splénectomie soit terminée ou ne soit pas apparue, une nouvelle inoculation provoque une parasitémie plus ou moins sévère, ce qui ne survient jamais chez les animaux immuns et intacts.

La rate est donc l'*organe de la prémunition* dans le paludisme, comme l'écrivait PARROT en 1930 (117) : elle s'oppose au réveil de l'infection latente. On savait déjà qu'elle a un rôle semblable dans d'autres infections à protistes sanguicoles, les piroplasmoses et les bartonelloses (18). La comparaison précise, actuellement possible, du caractère des rechutes observées après splénectomie dans le paludisme et dans les piroplasmoses bovines (132) révèle, par l'identité des résultats expérimentaux, le caractère général de cette action de la rate dans les infections latentes produites par ces microbes.

Mais, la rate est d'abord *responsable de la guérison*. Et c'est surtout pour l'apparition de l'immunité spécifique et à son stade initial que la rate est le plus efficace. Les recherches faites chez le Rat blanc impaludé avec *P. berghei* montrent que la *rate est l'organe de première réponse à l'infection sanguine*. Elle est d'abord indispensable, car, sans elle, l'immunité n'apparaît pas, ou bien, au début de la période de prémunition, les rechutes sont mortelles ; mais, quelques semaines plus tard, la rate, encore utile en s'opposant aux rechutes spontanées, n'est plus indispensable, puisque, lors des rechutes provoquées par la splénectomie, la parasitémie peut rester faible et guérir sans traitement (42, 43, 44, 49). Ces observations correspondent à celles faites par ZUCKERMAN et YOELI dans le paludisme du Campagnol (164), et, ce qui montre la portée générale de cette notion, elles concordent aussi avec les résultats obtenus pour la production d'anticorps (hémolysines) chez le Lapin par TALIAFERRO (154) et chez la Poule par ROSENQUIST (127). On peut conclure de cette diminution progressive de l'activité splénique que, une fois l'immunité établie, des *facteurs extra-spléniques* interviennent peu à peu, en assurant la persistance.

Il est logique, encore que cela gagnerait à être démontré, d'expliquer par ces *suppléances*, plus ou moins précoces, plus ou moins efficaces, les *exceptions* aux règles générales de l'immunologie splénique. Si nous avons cité précédemment ces exceptions (guérison, ou absence de rechute, malgré la splénectomie), ce n'est pas seulement par un souci de précision, mais parce que leur étude expérimentale pourra apporter quelque information supplémentaire sur la physiologie de la rate. Ainsi, dans le paludisme aviaire, la splénectomie n'empêche pas toujours la guérison, c'est-à-dire l'apparition de l'immunité, tandis qu'elle provoque le réveil de l'infection latente. Par conséquent, tout se passe comme si la guérison était alors assurée, non par la rate, dont l'intervention utile serait plus tardive,

©Soc.pathol.
exo

mais par d'autres formations cellulaires de l'organisme. Il s'agit probablement des autres secteurs du système réticulo-endothélial, qui représentent les « facteurs extra-spléniques » de l'immunité. Des différences entre leur action et leur synergie chez les Mammifères et les Oiseaux sont ainsi révélées qui pourraient, élucidées, faire mieux connaître les corrélations fonctionnelles de la rate et des autres formations lymphoïdes et réticulo-histiocytaires. Ces rapports sont assez complexes, car ces « facteurs extra-spléniques » dépendent partiellement de la rate pour l'efficacité et la régularité de leur action immunologique. L'étude des infections chroniques paludéennes le suggère (cf. *infra*).

L'infection latente disparaît après un temps plus ou moins long. On peut en supposer le mécanisme, à la condition de ne pas oublier qu'il n'est pas vraiment élucidé et qu'on ignore ce qui fait qu'une infection latente persiste quelques années ou seulement quelques mois. Cette *stérilisation parasitaire* dépend beaucoup de la rate, puisqu'elle survient moins facilement et plus tardivement après splénectomie. Quand l'infection s'est éteinte, c'est encore la rate qui est principalement *responsable de l'immunité résiduelle et de la résistance aux réinoculations.*

3) *Hypothèse de l'insuffisance splénique fonctionnelle.*

La rate est donc indispensable ou utile à l'immunité antipaludéenne, mais son importance est inégale selon le stade de la maladie et selon les infections plasmodiales. Celles-ci n'ont pas toutes la même gravité ni la même allure évolutive : l'apparition de la crise parasitolytique ou son absence, la diminution rapide ou lente de la parasitémie, l'importance inégale des rechutes sont autant de caractères variables. Or, ces *particularités, qui distinguent les différents paludismes, dépendent justement de l'intervention de la rate.* La pathologie expérimentale en fournit des exemples : le paludisme d'une espèce animale est parfois identique à celui que produit le même hématozoaire dans une autre espèce, mais seulement après splénectomie. Ainsi, l'infection à *P. knowlesi*, intense et toujours mortelle chez *Macacus rhesus*, n'acquiert une telle gravité chez *M. cynomolgus* que si la rate a été enlevée ; de même, le paludisme de la Souris à *P. berghei* est semblable à celui du Rat blanc splénectomisé. Les différences d'un paludisme à l'autre seraient-elles dues, pour ma part, à une inégale activité immunologique de la rate ? Et y aurait-il, lors d'une infection sévère chez un animal intact, une *insuffisance splénique fonctionnelle* ? Les réactions histologiques différentes, c'est-à-dire l'hyperplasie ou l'absence d'hyperplasie du tissu lymphoïde splénique respectivement chez le Rat ou chez la Souris peuvent le laisser supposer ; en tous cas, elles ne contredisent pas cette hypothèse.

©Soc.pathol.
exo

L'observation des rechutes spontanées suggère une hypothèse analogue. Le « fléchissement de l'immunité », explication habituellement proposée mais purement verbale, ne consisterait-il pas en une *insuffisance splénique temporaire*, puisque cette rechute est comparable à celle qui survient, dans d'autres espèces animales uniquement après la splénectomie ? L'absence de critères, ou d'épreuves fonctionnelles, permettant d'apprécier directement l'activité immunologique de la rate, empêche de répondre à cette question. Son intérêt est purement spéculatif, puisque nous ne connaissons pas de procédés pour stimuler la rate de façon rapide et efficace, mais rien ne doit être négligé de ce qui peut faire mieux comprendre l'immunologie splénique.

Il faut retenir également l'absence de crise parasitolytique nette ou bien la disparition lente de la parasitémie, observées parfois chez les Singes et les Rongeurs après ablation de la rate. Ces formes évolutives rappellent celles que l'on voit dans le paludisme de l'Homme. Elle seront discutées plus loin.

4) *Autres problèmes d'ordre immunologique posés par les réactions physiopathologiques de la rate au cours du paludisme.*

Les activité santimicrobiennes de la rate ne sont pas les seules à intervenir au cours du paludisme, d'autres fonctions spléniques sont également impliquées. Nous ne mentionnerons que celles qui ont un mécanisme, ou une incidence immunologique, qu'il s'agisse de réactions provoquées par l'infection et dirigées contre l'hôte lui-même, de la participation de la rate à d'autres activités antiplasmodiales, ou des conséquences de la physiologie circulatoire splénique sur la persistance de l'infection.

a) *Troubles physiopathologiques d'origine immunologique : l'hypersplénisme :* Une manifestation probable d'hyperactivité splénique est la production d'*auto-anticorps*. Ils sont en grande partie responsables de l'*anémie* dans le paludisme du Rat, ce qu'a prouvé Zuckerman ; la splénectomie retarde leur apparition, sans cependant l'empêcher (143, 163).

La *thrombopénie*, fréquente dans le paludisme, est peut-être aussi due à l'hypersplénisme. L'étude du paludisme de la Souris à *P. berghei* le laisse supposer. La mort survient souvent au début de la maladie, tout au moins dans certaines souches consanguines (59), causée non par l'anémie mais par un choc cholinergique (52) ; celui-ci est provoqué par la diminution brusque du nombre des thrombocytes (62), et il suffit d'enlever la rate pour s'opposer à la thrombopénie et à l'apparition du choc. Cette observation ne peut toutefois expliquer toujours ce trouble hématologique, car, chez le Singe impaludé, la thrombopénie survient malgré l'ablation de la rate (142).

©Soc.pathol.
exo

b) *Influence de la splénectomie sur diverses modifications expérimentales du paludisme :* La *thérapeutique* du paludisme cesse parfois d'être efficace quand la rate a été enlevée : les sulfamides (50) et la nivaquine (114) n'agissent plus. C'est là un nouvel aspect de ce vieux problème que posent les rapports du système réticulo-endothélial et de la chimiothérapie ; il ne peut recevoir de réponse unique, car le mécanisme d'action varie selon les médicaments. Pour chaque cas, il faudrait savoir si la participation du système réticulo-endothélial est indispensable à l'efficacité du produit employé, ou s'il est simplement nécessaire que, pour la suppression de l'infection, l'action de la résistance naturelle ajoute son effet à celui du médicament. TALIAFERRO a montré que cette deuxième hypothèse était la vraie pour le traitement par la quinine (152).

Le *régime lacté*, qui exerce un effet inhibiteur sur le paludisme à *P. berghei*, et même favorise l'apparition de l'immunité (53), est quelquefois inactif chez le Rat splénectomisé (22). Et l'*immunsérum*, qui s'oppose au moins pendant quelques jours au développement de la parasitémie (47), n'est plus actif chez l'animal splénectomisé : nous l'avons constaté chez plusieurs Rats infectés par *P. berghei*. Mais, toutes ces recherches n'ont porté que sur un trop petit nombre d'animaux pour permettre des conclusions définitives. L'intérêt des problèmes qu'elles posent fait souhaiter qu'elles soient reprises.

c) *Fonction « réservoir » de la rate et persistance de l'infection :* La présence d'hématozoaires dans la rate au cours de l'infection latente est connue depuis longtemps. On l'a constatée chez l'Homme, les Singes et les Oiseaux (5). Les expérimentateurs en ont tiré la conclusion que l'injection de broyat de rate à un animal neuf pouvait servir à révéler l'infection d'un porteur latent, et les cliniciens ont eu maintes fois recours à la ponction de rate ou à l'épreuve de splénocontraction pour poser le diagnostic de paludisme. Cette longue persistance de l'hématozoaire dans un organe aux si riches potentialités immunologiques est évidemment surprenante ; elle est probablement une conséquence de la fonction « réservoir » de la rate. C'est ce qui est implicitement admis. Mais, on ignore dans quelles conditions précises se trouvent les hématies parasitées. Subissent-elles une « séquestration » élective ? Comment échappent-elles à la phagocytose ? Ces questions devraient être étudiées en tenant compte des notions récentes sur la circulation sanguine intra-splénique.

Ce chapitre laisse encore beaucoup de questions sans réponses, ce qui n'est pas surprenant, car, à la structure complexe et donc aux fonctions multiples de la rate, correspondent, lors d'une infection, des conséquences physiopathologiques elles-mêmes complexes.

©Soc.pathol.
exo

B. — *Mécanisme d'action de la rate.*

Il est classique d'étudier séparément les facteurs cellulaires et les facteurs humoraux de l'immunité. La distinction, commode du point de vue didactique, est évidemment schématique, car les cellules n'agissent pas uniquement par la phagocytose. Elles sont à l'origine des facteurs humoraux de l'immunité et peuvent même intervenir dans les réactions de défense de l'organisme par d'autres mécanismes biochimiques, non spécifiques, tels que la libération d'enzymes ou de produits de la désintégration cellulaire, ou par les conséquences de leurs activités métaboliques. Cette réserve indispensable étant faite, nous envisagerons néanmoins successivement, car les techniques d'étude sont différentes, les réactions cellulaires de la rate, les facteurs humoraux d'origine splénique, et les synergies de la rate.

1) *Réactions cellulaires spléniques.*

La *phagocytose* par les cellules macrophagiques de la rate joue sans aucun doute un rôle important. Elle a été décrite il y a longtemps. En 1887, dans un article paru dans un des tout premiers numéros des *Annales de l'Institut Pasteur*, et que la rédaction avait accepté « en raison de l'intérêt et de l'attention qu'excite en ce moment la nouvelle théorie des phagocytes », Metchnikoff a écrit : « en étudiant les organes internes de deux cas mortels de fièvre malarique, j'ai pu me convaincre aussi d'une action très marquée des phagocytes dans cette maladie. Ce sont surtout les phagocytes du foie et de la rate qui englobent des quantités surprenantes de parasites malariques » (105). Cette observation a été répétée, en particulier par MacCallum (100), mais sans qu'il soit toujours précisé si la phagocytose portait sur les hématozoaires et intervenait ainsi dans la guérison, ou si elle ne se limitait pas seulement au pigment qui s'était accumulé dans la rate (98). Les conclusions que l'on pouvait déduire de ces examens histologiques étaient donc incertaines ou contradictoires, et, en 1930 encore, dans une discussion sur l'immunité dans le paludisme (157), Yorke ne reconnaissait au système réticulo-endothélial, donc à la rate, qu'un rôle de « scavenger », de simple ramasseur de déchets (161).

Mais, à la même époque, les travaux de Taliaferro établissaient sans conteste le *rôle des cellules macrophagiques*, et en particulier des cellules spléniques. Il a décrit avec minutie leur siège, leur multiplication, leur fonction. Les cellules phagocytaires, surtout présentes dans la pulpe rouge, sont actives dès le début de l'infection, quand la résistance naturelle intervient seule, et elles englobent mérozoïtes, pigment, hématies parasitées et même hématies normales. Elles deviennent beaucoup plus actives lors de la crise quand l'immunité

©Soc.pathol.
exo

acquise survient, vraisemblablement par un phénomène d'opsonisation (146, 153). Et nul ne discute maintenant l'action des macrophages spléniques dans l'immunité : « le pouvoir prémunisant apparaît comme lié surtout à l'activité phagocytaire du système réticulo endothélial..., en particulier de la rate », a écrit Ed. Sergent (130).

La destruction parasitaire est donc importante dans la rate, où les cellules macrophagiques augmentent de nombre à mesure que progresse l'infection, mais elle est aussi réelle dans le foie et même dans la moelle. Metchnikoff l'avait déjà vu, et il n'établissait pas à cet égard de distinction entre le foie et la rate. Taliaferro, qui a apporté plus de précisions, a insisté sur le fait que les images de phagocytose, relativement moins nombreuses dans le foie, peuvent ne pas représenter l'importance réelle de cet organe, puisqu'il est beaucoup plus volumineux que la rate. Et, depuis, il a été démontré que d'une manière générale la capacité phagocytaire hépatique est très supérieure à celle de la rate (112), et même que cette différence est très nette lors du paludisme (57). Ce problème sera discuté plus loin, à propos du système réticulo-endothélial.

La prolifération des cellules histiocytaires s'accompagne d'*autres modifications histologiques* dont l'intérêt n'a pu être compris que depuis peu : l'*augmentation du nombre des plasmocytes*, dont doit dépendre l'apparition des anticorps, et une *réaction des formations lymphoïdes de la pulpe blanche*. Au début du paludisme, il y a diminution du nombre des lymphocytes et de l'importance des nodules lymphoïdes ; elle persiste dans les infections graves où la guérison est rare ou exceptionnelle, par exemple dans le paludisme de la Souris (92, 140), tandis que dans des infections curables, elle est suivie d'une forte hyperplasie des centres germinatifs et d'un repeuplement lymphocytaire (31, 148, 153, 155). Les réactions cellulaires ne portent donc pas seulement sur les cellules macrophagiques histiocytaires mais aussi sur les autres éléments cellulaires de la pulpe blanche. Taliaferro a eu le mérite d'insister sur ces faits, et il a, à juste titre, réuni, sous l'expression de *système lympho-macrophagique*, l'ensemble de ces formations, les unes, réticulo-endothéliales au sens strict du terme, les autres, lymphoïdes et non phagocytaires ; il en a décrit les modifications simultanées dans les processus d'immunisation en général, et tout spécialement dans le paludisme (149, 153, 155).

2) *Facteur humoraux.*

Le rôle de la rate ne peut être limité à la phagocytose, toute importante et utile qu'elle soit. Les réactions cellulaires spléniques au cours de l'infection malarique font penser aussi à un *rôle humoral*

©Soc.pathol.
exo

très complexe. Aux plasmocytes se rattache la production d'*anticorps sériques*. Ils ont été bien décrits, mais leur efficacité n'est pas démontrée : on ignore quels rapports ils ont avec le pouvoir protecteur de l'immun-sérum, qui a un effet opsonisant (47) et ils surviennent même dans le paludisme de la Souris où l'immunité n'apparaît pas (114) ; d'autre part, ces anticorps ne doivent pas être formés uniquement dans la rate, car leur concentration dans le sérum ne diminue pas après la splénectomie et augmente même lors de la rechute consécutive (41). Quant à l'hyperplasie des nodules lymphoïdes et au développement des centres germinatifs, l'immunologie générale nous apprend qu'ils sont liés aux phénomènes d'hypersensibilité retardée et d'immunité cellulaire. L'intervention de ces réactions dans le paludisme est donc probable mais reste bien imprécise. Enfin, toujours dans ce domaine des facteurs humoraux, il convient de noter que l'injection de cellules spléniques lysées retarde pendant quelques jours le développement de l'infection à *P. vinckei* (58). Autant de problèmes posés, mais non résolus.

3) *Les synergies de la rate.*

Malgré son individualité anatomique, la rate appartient à l'ensemble du système réticulo-endothélial et du système lymphoïde ; elle n'en représente même qu'une faible fraction : un septième, d'après Garnham (69). Il est donc vraisemblable, et les réactions histologiques du foie et des ganglions lymphatiques le suggèrent, que les autres parties du système lymphomacrophagique contribuent aussi à l'immunité antipaludéenne. Cette hypothèse peut être discutée soit en recherchant si l'inhibition globale de ces formations cellulaires donne des résultats comparables et surtout supérieurs à ceux de la splénectomie, soit en analysant un fait expérimental, celui des infections chroniques consécutives à l'ablation de la rate, soit enfin en explorant l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial pendant le cours du paludisme.

a) *Inhibition du système réticulo-endothélial :* Les techniques employées ont été très diverses et n'ont pas toutes des bases physiologiques très sûres, ou bien elles n'ont conduit qu'à des échecs, comme l'injection de sérum anti-splénique (73). Deux seulement permettent quelques conclusions : le blocage du système réticulo-endothélial et l'injection de cortisone, qui agit aussi sur le système lymphoïde.

Le *blocage du système réticulo-endothélial* est une technique classique, mais l'interprétation des expériences où elle est utilisée est souvent difficile, car on ne sait pas toujours quand l'inhibition est obtenue, ni même si elle est effective, et pas davantage quand survient l'hyperactivité réactionnelle. Nous ne passerons donc pas en revue tous les travaux que Goble et Singer ont réunis sans pouvoir toujours en

©Soc.pathol.
exo

tirer des déductions précises (74). Quelques expériences toutefois peuvent être citées, qui montrent que le blocage peut agir soit sur la résistance naturelle, soit sur l'immunité spécifique. Dans le paludisme déjà très sévère produit chez *Acanthis linaria* par *P. relictum*, le blocage par le bleu trypan réduit la période de prépatence (95). Plus intéressant est le résultat obtenu par MALAMOS chez *Macacus cynomolgus* par l'emploi de l'encre de Chine ou du bleu trypan : le blocage avant l'impaludation par *P. knowlesi* a pour conséquence une infection intense, identique à celle du Singe splénectomisé ; mais, pendant le stade d'infection latente, son effet est nul, alors que l'ablation de la rate provoque une rechute (101). Dans les mêmes conditions expérimentales, le thorotrast n'a aucune influence sur le paludisme, bien que la radiographie révèle l'accumulation de cette substance dans la rate (111).

L'injection de globules rouges d'une espèce étrangère produit aussi un blocage. Chez le Canari infecté par *P. relictum* ou *P. cathemerium*, son action est manifeste non pas sur la résistance naturelle, qui n'est pas diminuée, mais sur l'immunité spécifique : si l'injection est faite lors de la crise, celle-ci n'a plus sa conséquence habituelle, et l'animal meurt ; lors du stade d'infection latente, une rechute survient (72). On peut en rapprocher le fait que l'injection de zymosan, qui est un résidu insoluble de levures, provoque le réveil du paludisme à *P. berghei* (54).

La *cortisone* a des effets très divers, comme pouvait le faire prévoir la complexité de ses propriétés pharmacologiques. Dans le paludisme à *P. berghei*, chez la Souris, elle entraîne la diminution de la parasitémie en s'opposant à la réticulocytose sanguine (139) ou une évolution atypique par septicémie bactérienne surajoutée (114) ; chez le Rat, elle a donné des résultats appréciables, mais d'interprétation difficile, uniquement lors des infections chroniques après splénectomie : elles sont aggravées ou au contraire supprimées (49). Dans d'autres circonstances, son action immunologique est très nette. Si on l'emploie avant l'impaludation de *M. rhesus* par *P. cynomolgi*, l'infection bénigne est transformée comme par la splénectomie : la parasitémie est plus intense, la crise est incomplète et une rechute immédiate survient (129). Chez le Pigeon si la cortisone est employée avant l'inoculation de *P. relictum*, l'infection devient plus intense et elle est suivie de rechute ; lors de la défervescence, rechute et mort ; pendant l'infection latente, pas de rechute, mais celle-ci se produit après une surinfection (121). Il aurait été intéressant de comparer ces résultats à ceux de la splénectomie.

L'inhibition du système réticulo-endothélial par blocage ou emploi d'un immuno-dépresseur, la cortisone, peuvent donc avoir les mêmes effets que l'ablation de la rate, mais ils sont inconstants et, quand ils

©Soc.pathol.
exo

surviennent, ne sont pas supérieurs à ceux obtenus par la splénectomie seule. Dans cette action synergique des différents secteurs du système lympho-macrophagique, le rôle majeur, et surtout initial, reste donc bien l'apanage de la rate, tout au moins chez les Mammifères.

b) *Caractères de l'infection chronique des splénectomisés :* Une autre preuve, indirecte, de cette synergie fonctionnelle est donnée, nous semble-t-il, par l'étude de l'infection chronique observée parfois après l'ablation de la rate d'un animal immun, ou après réinoculation d'un animal hyperimmun et splénectomisé. Nous en avons cité plusieurs fois des exemples. La parasitémie, qui est prolongée et constante, a cette double caractéristique d'être faible mais irrégulière. L'absence de la rate est donc compensée, puisque la rechute aiguë et intense est terminée ou ne s'est pas produite, mais la correction de ce déficit immunologique est incomplète, et peut le rester très longtemps, ce qui est surprenant. Ce qui l'est encore plus, c'est le caractère variable, inégal, de cette compensation. Un phénomène comparable, mais de plus brève durée, est déjà connu : lors de la rechute qui suit la splénectomie, la parasitémie présente aussi souvent des variations brusques et imprévisibles. Par conséquent, les mécanismes immunitaires qui s'opposent plus ou moins, et quelquefois avec succès, à cette rechute n'exercent pas alors leur action de façon régulièrement progressive, comme on pourrait s'y atteindre. En raison de sa longue durée, l'infection chronique est encore plus instructive. Elle apprend que la *suppléance de la rate* par d'autres formations cellulaires *est indiscutable*, mais qu'elle est *insuffisante et irrégulière.* L'intérêt théorique de ces faits n'a jamais, à notre connaissance, été souligné. Pour les expliquer, il est logique de supposer que la *rate a un effet régulateur, ou stabilisateur, sur les activités immunologiques des autres secteurs du système lympho-macrophagique.* Ou encore, on peut penser que les variations irrégulières de l'activité de ces tissus mésenchymateux sont normalement compensées et masquées par les réactions plus rapides de la rate.

c) *Exploration de l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial.* Elle apporte aussi des renseignements intéressants. Avec J. Orfila, nous avons eu recours à la technique d'Halpern et Biozzi qui ont étudié avec précision la dynamique de la fonction phagocytaire réticulo-endothéliale. Elle permet de calculer non seulement le « coefficient d'épuration », mais aussi « l'index granulopexique corrigé » qui représente l'activité phagocytaire par gramme d'organe. Chez le Rat, l'activité phagocytaire globale augmente dès le début du paludisme et reste élevée pendant toute la durée de l'infection patente. Mais, c'est l'index granulopexique du foie qui est augmenté, et non celui de la rate, dont l'activité relative diminue pendant toute la maladie ; et même quand le paludisme est développé chez

©Soc. pathol. exo

un Rat splénectomisé, la valeur du coefficient d'épuration n'est pas diminuée. Chez la Souris, dont la maladie n'a aucune tendance à la guérison spontanée, il n'y a pas augmentation de l'activité phagocytaire globale ; et, comme chez le Rat, l'index granulopexique splénique diminue, malgré le développement de la splénomégalie, qui est en partie due à la prolifération des érythroblastes (57). La diminution de l'activité phagocytaire a été aussi constatée dans d'autres affections plasmodiales : paludisme de la Souris à *P. vinckei* (34), de la Poule à *P. gallinaceum* (35).

Les observations qui montrent l'importance très grande de la phagocytose hépatique, ne contredisent pas tout ce qui a prouvé le rôle majeur de la rate dans l'immunité antipaludéenne, mais elles indiquent que la *rate n'agit pas exclusivement par un mécanisme phagocytaire*. D'autres recherches immunologiques plus récentes le montrent aussi : après splénectomie d'une souris normale, la capacité phagocytaire générale de l'organisme diminue, comme on peut s'y attendre, mais elle retrouve sa valeur normale quatre jours plus tard (112), et pourtant la résistance à l'infection pneumococcique est encore diminuée quatre mois plus tard (135). Les suppléances, qui ont compensé très vite la suppression des phagocytes spléniques, n'ont donc pas pu assurer les autres activités immunologiques de la rate.

4) *Particularités de la rate.*

En 1937, Taliaferro affirmait que le rôle de défense de la rate correspond à « l'immunité locale d'un organe situé dans une position stratégique » (153). En 1956, il se demandait si son action immunologique bien particulière n'était pas due à sa structure (150). Il nous semble que ces deux hypothèses ne s'excluent pas, si on apporte les précisions dues aux travaux ultérieurs. La rate a une caractéristique qui lui est propre, puisqu'elle est seule constituée par un ensemble de formations lymphoïdes et macrophagiques situées sur le cours du sang. Le foie est bien différent : il possède aussi de nombreuses cellules phagocytaires en bordure du courant sanguin, mais elles ne sont pas en connexion directe avec des cellules lymphoïdes. On peut donc admettre que les particularités topographiques et histologiques de la rate sont à l'origine de ses particularités immunologiques.

III. — Rate et immunité antipaludéenne chez l'homme

Le problème du paludisme humain n'a pas été encore étudié. Pour le faire, il était nécessaire de bien connaître d'abord, grâce à l'expérimentation sur l'animal, le rôle de défense exercé par la rate aux différents stades des infections paludéennes, et de le retrouver dans la complexité des faits cliniques.

©Soc.pathol.
exo

A) *Évolution des idées sur le rôle de la rate chez l'Homme.*

1) *Les conceptions premières.*

Chez l'Homme, rien ne suggérait d'emblée une activité immunitaire de la rate. L'examen des malades montrait l'hypertrophie splénique précoce, persistant pendant toute la durée d'une infection dont l'évolution naturelle est parfois très longue, ou régressant par la quinine. Et le résultat, toujours positif, de la ponction splénique faisait admettre que la rate était un repaire pour les parasites qui, dans ce site privilégié, y créaient des lésions dont la répercussion pouvait être grave. On rejetait donc l'idée que la rate pouvait avoir un rôle utile. Aussi, quand la maladie résistait au traitement médical, le seul recours pour guérir ce paludisme tenace, ou prévenir la cachexie, semblait être l'ablation de la rate. Mais, ces espoirs furent déçus. Comme l'a écrit HARTMANN en 1911 au sujet de la splénectomie : « c'est ce qu'ont fait quelques opérateurs. Malheureusement les résultats n'ont pas répondu à leur attente, et la splénectomie n'a pas mis les malades à l'abri de nouveaux accès fébriles » (78). CARTOLARI le confirma (23).

Les observations se multiplièrent, d'autant plus que le progrès des techniques permettait un plus grand nombre de succès. L'opération était parfois imposée par la rupture de la rate chez un paludéen dans les régions tropicales ou chez un paralytique général soumis à la malariathérapie, ou pour une autre complication chirurgicale (torsion ou infarctus splénique). L'existence d'une volumineuse splénomégalie resta aussi longtemps une indication opératoire précise. Et, plus d'une fois, une rechute sévère du paludisme se produisit.

2) *Découverte du rôle de la rate.*

Des cliniciens, comme DEGORCE, ayant constaté que « ces opérés sont moins résistants au paludisme que des sujets normaux », en tirèrent une conclusion : « ce qui est admissible, c'est que la rate joue un rôle de défense prépondérant chez les sujets impaludés » (36).

D'autres arguments vinrent renforcer cette opinion. Vers la même époque, les résultats, peu nombreux mais démonstratifs, d'expériences faites sur des Singes, prouvèrent que la rate exerce une action protectrice indéniable dans des infections plasmodiales bien voisines de la maladie humaine. Puis, la connaissance des particularités de l'immunité antipaludéenne et l'énoncé du concept de la prémunition par ED. SERGENT supprimèrent bien des hésitations. On apprit que cette immunité n'entraîne pas la stérilisation parasitaire de l'organisme et qu'il n'est pas contradictoire de la voir coexis-

©Soc.pathol.
exo

ter avec l'infection latente, justement parce que cette latence traduit la résistance acquise. Et la présence prolongée des hématozoaires dans des organes comme la rate cessait d'être inexplicable. En même temps, la description du système réticulo-endothélial et de son rôle dans la défense antimicrobienne firent admettre qu'une partie des modifications anatomiques de la rate correspondait à une réaction réticulo-endothéliale destinée à lutter contre l'infection.

L'opinion médicale a donc changé, et, vers 1930, il fut généralement accepté que la rate jouait un rôle important dans l'immunité antipaludéenne chez l'Homme.

Depuis, les mécanismes immunologiques impliqués dans les infections malariques ont été précisés. Et il est devenu possible de reprendre, à la lumière des résultats de l'expérimentation, l'étude des observations et des statistiques publiées, pour essayer d'en dégager les caractères de l'immunologie splénique chez l'Homme.

B) *Étude des observations cliniques.*

L'interprétation des faits cliniques rapportés est parfois difficile. Les observations sont de valeur fort inégale, certaines même ne sont pas utilisables. Le diagnostic de paludisme n'a pas été toujours posé sur des bases sûres. Ou bien, l'ignorance des antécédents et du stade de l'infection, l'attention portée exclusivement aux difficultés techniques, le manque de détails sur les suites opératoires, la surveillance trop brève des opérés, ou la survenue de complications septiques empêchent souvent de tirer la moindre déduction relative à l'influence de l'opération sur le paludisme. Laveran écrivait déjà en 1897 : « beaucoup de ces observations sont malheureusement incomplètes au point de vue des conséquences de l'ablation de la rate sur l'évolution ultérieure du paludisme, et il est à désirer qu'à l'avenir les chirurgiens veuillent bien s'occuper un peu plus de cette question » (96). Et, une trentaine d'années plus tard, Taliaferro affirmait encore que « les résultats sont trop contradictoires » pour pouvoir aboutir à une conclusion précise (146).

Malgré ces réserves, la lecture de la littérature médicale consacrée à ce problème fait apparaître *deux notions essentielles :* des rechutes du paludisme surviennent après splénectomie, mais elles ne sont pas toujours graves et elles ne sont même pas constantes.

1) *Existence de rechutes sévères du paludisme après splénectomie.*

Des faits certains le prouvent. Degorce a rapporté en 1913 l'histoire d'un ancien paludéen chez lequel on ne trouvait pas d'hématozoaires dans le sang ; il fut opéré en raison d'une énorme spléno-

©Soc.pathol.
exo

mégalie ; le soir de l'intervention, la fièvre apparut et le malade mourut en 16 heures d'accès pernicieux. Il a encore observé un cas semblable (mort par accès pernicieux en 48 heures) et aussi un autre, moins grave, de paludisme à *P. falciparum* réveillé par l'ablation de la rate et persistant plusieurs mois malgré la quinine ; et DEGORCE conclut : « je n'ai jamais vu de fièvre résistant aussi longtemps au traitement chez un malade pourvu de sa rate » (36). Peu après, GAIDE a cité l'observation d'un accès pernicieux mortel en 30 heures, survenu immédiatement après l'extirpation d'une volumineuse splénomégalie (65). Un autre exemple très démonstratif est celui publié par BENHAMOU : une jeune fille a été opérée parce qu'elle avait une splénomégalie très importante ; bien qu'il n'y eût pas d'hématozoaires dans le sang, un traitement préventif par la quinine avait été institué ; quelques heures après la splénectomie, accès de fièvre et présence de *P. falciparum* dans les frottis de sang, puis, persistance de rechutes pendant quatre ans malgré de multiples traitements. Cet auteur a aussi traité un autre malade chez qui, après l'opération, des accès palustres à *P. vivax* apparurent et ne cédèrent qu'en un mois à la thérapeutique (4).

D'autres fois, la splénectomie a été pratiquée en raison d'une rupture de la rate. STRINE a vu, chez un paludéen déjà traité, survenir la fièvre 36 heures après l'ablation de la rate, avec parasitémie intense et, fait remarquable, présence dans le sang périphérique de schizontes et de nombreux gamétocytes de *P. falciparum* (145). Chez un ancien militaire de l'Armée des Indes, splénectomisé deux ans plus tôt pour rupture traumatique de la rate et qui était retourné en Angleterre, SIDGWICK a observé une rechute d'infection à *P. vivax* résistant un mois au traitement. Nous avons eu également l'occasion de voir, dans le service de deux de nos collègues à l'Hôpital de Mustapha à Alger, deux cas de paludisme sévère chez des malades opérés pour rupture de la rate, avec les signes déjà décrits : accès de fièvre immédiats, parasitémie élevée (à *P. vivax*), inefficacité prolongée du traitement (quinine et nivaquine).

Les rechutes sévères après splénectomie ont donc plusieurs *caractères communs* : leur gravité immédiate ou leur très longue durée avec récurrence multiple, leur résistance à la thérapeutique, la parasitémie élevée et, dans le cas de paludisme à *P. falciparum*, la présence inhabituelle dans le sang périphérique, de schizontes mûrs et de nombreux gamétocytes. La sévérité de ces accidents les distingue des simples accès de paludisme réveillé par un traumatisme, un acte de petite chirurgie, un accouchement, ..., et même une ponction de rate. Ces « accès de prémunis », au cours desquels l'infection sanguine est toujours faible, sont bénins et disparaissent vite par le traitement ou même spontanément.

©Soc.pathol.
exo

2) *Les rechutes ne sont pas toujours graves ; elles ne sont même pas constantes.*

Il n'est pas possible d'indiquer leur fréquence de façon précise, et d'ailleurs l'établissement d'un pourcentage n'aurait d'intérêt que si les cas étaient groupés en fonction de l'ancienneté de la maladie, la possibilité de surinfections, l'existence d'associations parasitaires, la thérapeutique employée, la nature des altérations histologiques de la rate... On peut seulement citer quelques statistiques. Stark, qui a pratiqué 32 splénectomies chez des paludéens, pense que l'élévation fébrile post-opératoire est fréquente, mais qu'elle n'est pas obligatoire (144). Kopylow a observé la rechute du paludisme chez 3 des 13 malades qu'il a opérés (91). Hershey en a vu trois cas précoces, survenant en moins de 48 heures, et il avait splénectomisé 19 malades (80).

La rechute n'est donc pas constante. Et, quand elle survient, elle peut être bénigne ou même tardive. Deux autres observations de Benhamou en fournissent l'exemple : le réveil du paludisme a été dans un cas, précoce, mais bénin, et, dans l'autre, tardif, 3 semaines après l'opération (4). Pour ces raisons, Nauck (109) et Eckstein (39), ne pensent pas que la splénectomie fasse courir un danger particulier aux paludéens. Longtemps auparavant, Laveran avait déjà écrit : « la splénectomie peut être pratiquée sans qu'on ait à redouter ses conséquences au point de vue de l'évolution ultérieure du paludisme » (96), et encore : « si la rate avait un rôle de protection contre l'hématozoaire du paludisme, l'infection devrait, après ablation de la rate, augmenter de gravité, ce qui ne semble pas être » (97).

C) *Discussion et conclusion.*

En raison de ces observations contradictoires et de l'inconstance des suites graves de la splénectomie, peut-on reconnaître à la rate un rôle dans la résistance au paludisme chez l'Homme ? Avant de répondre à cette question, il convient de tenir compte de plusieurs remarques, la discussion sera rendue plus facile.

1) *Remarques préliminaires.*

a) Dans nombre de cas, la rate a été enlevée alors que le diagnostic de paludisme n'avait pas été posé avec certitude : splénomégalies « tropicales » ou « méditerranéennes », thalassémies, anémies hémolytiques, kala-azar, autant d'affections méconnues ou encore ignorées qui ont été à tort étiquetées « paludisme ». D'autres fois, l'origine paludéenne était certaine, mais la rate était lésée, scléreuse, profondément modifiée dans sa structure, et elle ne devait plus avoir

©Soc.pathol.
exo

depuis longtemps d'activité immunitaire ; puisque la rechute du paludisme n'était pas déjà survenue avant même l'ablation d'un organe devenu inutile, c'est que des suppléances efficaces s'étaient produites. On ne peut donc s'étonner si la splénectomie n'a pas réveillé une infection qui n'avait pas existé ou qui avait disparu.

b) Les recherches expérimentales sur les animaux ont appris que la splénectomie ne provoque pas toujours une rechute sévère du paludisme. En général, c'est au début de la période d'infection latente que la rechute est grave, car, plus tard, l'intervention des « facteurs extra-spléniques » de l'immunité réduit l'intensité ou la durée de la parasitémie. Ces suppléances sont encore plus efficaces chez les animaux prémunis dont la résistance a été renforcée par des réinoculations successives : l'ablation de la rate n'est pas alors suivie de rechute, ou bien celle-ci est brève ou très tardive. Une condition immunologique identique à celle de ces animaux hyperimmuns doit être réalisée chez l'Homme vivant dans des régions d'endémie palustre où les surinfections multiples sont fréquentes. Donc, rechutes bénignes, tardives, ou même absence de rechute après splénectomie sont des éventualités connues dans des paludismes animaux où pourtant on ne peut songer à nier le rôle de la rate.

2) *Discussion des observations cliniques.*

a) *Rate et prémunition :* Les caractères des rechutes sévères observées après ablation de la rate et leur analogie avec celles provoquées expérimentalement chez l'animal démontrent que, *dans la résistance au réveil d'une infection latente*, et c'est essentiellement à cet aspect de l'immunité antimalarique que se rapportent les observations faites en pathologie humaine, la *participation splénique est réelle*. De même qu'en pathologie animale, la rate peut être considérée chez l'Homme comme l'*organe de la prémunition* (117).

Certaines particularités évolutives ou séméiologiques ont été observées chez des paludéens après ablation de la rate : résistance prolongée à la thérapeutique, parasitémie très élevée à *P. vivax*, présence dans le sang périphérique de formes plasmodiales ne persistant normalement que dans les organes profonds. Comme ces faits sont inhabituels chez les malades non splénectomisés, ils suggèrent que la *rate joue aussi un rôle dans la résistance naturelle non spécifique.*

Mais les observations « négatives » (absence de rechute ou rechute bénigne) montrent que, comme chez les animaux, la *rate a une importance inégale* selon les individus : souvent indispensable, son action est d'autres fois complétée ou compensée par des suppléances efficaces.

C'est déjà à cette conclusion que des cliniciens ont abouti. Goinard, résumant son expérience de chirurgien en Algérie, a écrit : « plus

©Soc. pathol. exo

qu'après toute autre intervention chirurgicale, la réapparition d'accès paludéens après la splénectomie est fréquente, même chez des malades dont le paludisme ne s'est pas manifesté depuis longtemps. Ces réveils sont souvent sévères ; les accès ne cèdent que difficilement à la médication quinique. Tout se passe comme si on avait supprimé un important organe de défense... Mais, cette diminution de résistance n'est ni constante ni définitive » (75).

b) Les *objections* faites à ce rôle de la rate dans la prémunition chez l'Homme n'ont pas une valeur absolue, car les *constatations « négatives »* ne doivent pas faire oublier les faits « positifs », les accidents anormalement sévères et prolongés, et elles s'expliquent par les données de la pathologie expérimentale. On doit plutôt retenir de ces critiques que le rôle de la rate est d'importance inégale selon le stade de la maladie, le degré d'immunité déjà atteint chez le patient, et probablement aussi selon les réactivités physiologiques individuelles. Nous avons déjà longuement cité cette particularité immunologique de la rate qui apparaît dans de nombreuses espèces animales. La pathologie humaine en apporte d'autres exemples, en dehors même du paludisme, en montrant de *grandes différences individuelles dans la carence immunitaire qui suit la splénectomie*. Des septicémies, à pneumocoques en particulier, à évolution très sévère et rapide ou à rechutes, ont été signalées chez des enfants qui ont subi l'ablation de la rate parfois très longtemps auparavant, mais elles sont rares alors que la contamination par le pneumocoque est très banale. L'observation de Skrabalo est, de ce point de vue, doublement instructive par son caractère exceptionnel et par son extrême gravité : une infection foudroyante est survenue chez un homme splénectomisé, due à un piroplasme, microbe très voisin des hématozoaires, *Babesia canis* ; or, ce parasite est tout à fait inoffensif chez l'Homme normal (141). Ces faits prouvent que le déficit immunitaire est parfois important, parfois très durable, mais aussi qu'il peut être corrigé.

Les *conséquences quelquefois favorables de la splénectomie* chez un ancien paludéen ne doivent pas non plus surprendre. Elles confirment seulement que la participation splénique dans le paludisme ne se borne pas à des activités immunologiques. Les répercussions physiopathologiques de l'atteinte splénique sur le foie ou le syndrome d'hypersplénisme peuvent à la longue dominer le tableau clinique et faire ignorer ou négliger le rôle initialement utile d'un organe dont les fonctions ne se réduisent pas à un rôle de défense antimicrobienne.

L'importance très inégale de l'*hypertrophie splénique* et sa durée très variable pourraient faire discuter la notion que la rate exerce sa fonction de défense de façon régulière et habituelle. On accepterait mal ce manque de corrélation entre de grandes variations anatomi-

©Soc.pathol.
exo

ques et une activité supposée constante et identique, si l'on ne se souvenait que la splénomégalie ne reflète pas uniquement un processus immunitaire. Elle est la résultante de modifications histologiques complexes portant sur tous les éléments du parenchyme de la rate. Ces modifications tissulaires sont provoquées de façon inégale par les espèces plasmodiales, et nous n'en citerons pour preuve que les différences de l'hypertrophie splénique dans le paludisme à *P. vivax* et celui à *P. falciparum*. Elles résultent aussi de particularités physiologiques diverses selon les individus, les races et les espèces. Ainsi, dans le paludisme des Rongeurs, une réaction érythroblastique intense, propre à ces animaux, s'associe à la réaction du système lympho-macrophagique qui, elle, est identique à celle observée chez les Singes et chez l'Homme. Les données de l'examen histologique concordent bien avec celles de l'immunologie et ne se contredisent pas.

c) *Rate et guérison du paludisme :* Il serait intéressant d'étudier aussi le rôle de la rate dans la guérison « clinique » de la primo-infection paludéenne. Mais, nous ne connaissons pas d'observation de paludisme apparaissant chez un patient déjà splénectomisé. Un seul cas est peut-être comparable, c'est celui, vu par Saigol, et que Gonder a cité (76) mais, et c'est regrettable, sans donner ni de détails ni la référence bibliographique : un malade, qui présentait un paludisme à évolution très sévère (« einen überaus schweren Verlauf »), avait aussi une agénèsie congénitale de la rate.

Le problème ne peut être discuté que par un raisonnement analogique. L'étude expérimentale a montré que, dans les espèces animales où la rate est très active, la guérison survient rapidement et brusquement après une crise parasitolytique. Or, il n'en est pas de même chez l'Homme. La description parfois très précise (11), du paludisme thérapeutique provoqué par inoculation de sporozoïtes a confirmé les observations faites autrefois dans le paludisme naturel : l'évolution spontanée de l'infection traitée est très longue, et l'immunité n'apparaît que progressivement sans crise parasitolytique. Tout se passe comme si, chez l'Homme, la rate ne jouait qu'un *rôle lentement progressif dans l'acquisition de l'immunité spécifique.* Et, poursuivant l'analogie, ne peut-on pas supposer que l'inégale gravité des cas de paludisme est due, en partie, à l'inégale activité immunologique de la rate ?

Quoi qu'il en soit, et pour en revenir en terminant aux conclusions bien établies, on ne peut qu'approuver les prudentes réflexions de Klinger qui redoute le danger d'un séjour dans les régions tropicales pour toute personne ayant subie l'ablation de la rate (88).

Tout n'a pas été décrit ni expliqué dans ce rôle de défense de la rate, mais il apparaît indiscutable dans les infections à caractère

©Soc.pathol.
exo

généralisé, septicémique, même s'il n'est pas toujours exclusif ni prédominant. Et la connaissance que nous en avons est due pour une large part à la découverte de l'intervention splénique dans l'apparition et la persistance de l'immunité antipaludéenne.

RÉSUMÉ

L'étude expérimentale du paludisme des Singes, des Rongeurs et des Oiseaux montre le rôle majeur de la rate dans les différentes étapes de la résistance aux formes sanguines des hématozoaires : résistance naturelle, immunité acquise (guérison clinique de la primo-infection, maintien de l'infection sous forme latente, stérilisation parasitaire de l'organisme, résistance aux réinoculations). La rate est l'organe de la première réponse à l'infection sanguine, puis de la prémunition, mais son efficacité est variable selon les espèces animales infectées et selon les parasites ; de plus, d'autres secteurs du système lympho-macrophagique peuvent compléter ou suppléer son action. Ces conclusions permettent d'interpréter les faits observés en clinique humaine et d'affirmer que la rate a également une action indiscutable dans l'immunité antipaludéenne chez l'Homme, bien que son importance soit fonction du stade de la maladie et aussi de facteurs individuels dont la pathologie fournit d'autres exemples.

Faculté de Médecine et Pharmacie, Grenoble.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADLER (S.) et FONNER (A.). — Observations on *Plasmodium vinckei* before and after adaptation to splenectomized Hamsters. *Bull. Res. Council Israel*, 1961, E vol. **9**, 1-23.
2. AL-DABAGH (M. A.). — The effect of splenectomy on *P. juxtanucleare* infections in chickens. *Trans. Roy. Soc. Med. trop. Hyg.*, 1960, **54**, 400-405.
3. BALDI (A.). — Sull'infezione da *Plasmodium berghei*. *Riv. Mal.*, 1952, **31**, 41-52.
4. BENHAMOU (ED.). — Paludisme et splénectomie. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1932, **23**, 685-690.
5. BEN-HAREL (S.). — Studies on bird malaria in relation to the mechanism of relapses. *Am. J. Hyg.*, 1923, **3**, 652-685.
6. BERENBERG-GOSSLER (H. Von). — Beitrage zur Naturgeschichte der Malariaplasmodien. *Arch. Protistenk.*, 1909, **16**, 245-280.
7. BLACK (R. H.). — Parasitic recrudescences in trophozoitic induced *Plasmodium berghei* infections in the albino rat. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1951, **45**, 199-206.
8. BLANCHARD (R.) et LANGERON (M.). — Nouvelles recherches sur le paludisme des Macaques (d'après les notes posthumes de X. BOUNIOL). *Arch. Parasit.*, 1911, **15**, 599.

©Soc.pathol.
exo

9. Bordet (J.). — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. Masson, Paris, 1939.
10. Bouilliez (M.). — Nouvelles recherches expérimentales sur un paludisme des Singes. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, 1070-1073.
11. Boyd (M. F.). — Criteria of immunity and susceptibility in naturally induced *vivax* malaria. *Am. J. trop. Med.*, 1942, **22**, 217-226.
12. Box (E. D.) et Gingrich (W. D.). — Acquired immunity to *Plasmodium berghei* in the white mice. *J. inf. Dis.*, 1958, **100**, 291-300.
13. Bray (R. S.). — Studies on malaria in chimpanzees. II. *P. vivax*. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 1957, **6**, 514-520.
14. Bray (R. S.). — Studies on malaria in chimpanzees. III. Gametogony of *P. reichenowi*. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1957, **37**, 169-174.
15. Bray (R. S.). — Studies on malaria in chimpanzees. IV. *P. ovale*. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 1957, **6**, 638-645.
16. Bray (R. S.). — Studies on malaria in chimpanzees. V. The sporogonous cycle and mosquito transmission of *P. vivax schwetzi*. *J. Parasit.*, 1958, **44**, 46-51.
17. Bray (R. S.). — Studies on malaria in chimpanzees. VI. *Laverania falcipara*. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 1958, **7**, 20-24.
18. Brumpt (E.). — Splénectomie et infections parasitaires. *Arch. Anat. microscop.*, 1929, **25**, 49-54.
19. Brumpt (E.). — Réceptivité de divers oiseaux domestiques et sauvages au parasite *(P. gallinaceum)* du paludisme de la Poule domestique. *C. R. Ac. Sci.*, 1936, **203**, 750-752.
20. Cantrell (W.) et Moss (G.). — Partial hepatectomy and *Plasmodium berghei* in rats. *J. inf. Dis.*, 1963, **113**, 67-71.
21. Carrescia (P. M.). — Infezioni da *Plasmodium berghei* in criceti splenectomizzati. *Riv. Malar.*, 1961, **40**, 281-284.
22. Carrescia (P. M.) et Negroni (G.). — Infezioni da *Plasmodium berghei* in ratti splenectomizzati e mantenuti a dieta lattea. *Riv. Malar.*, 1954, **33**, 261-272.
23. Cartolari (E.). — Splenectomia per milza malarica ipermegalica ed ectopica. *Gazz. de Ospedali e Cliniche*, 1913, **34**, 1399-1402.
24. Cassuto (N.). — Il sistema reticulo istiocitario nella malaria delle scimmie con particolare riguardo ai fenomeni immunitari. *Riv. Malar.*, 1936, **15**, 240-257.
25. Causey (O. R.). — The effect of splenectomy on the course of malarial infections in canaries. *Am. J. Hyg.*, 1939, sect. C, **30**, 93-99.
26. Coggeshall (L. T.). — The cure of *P. knowlesi* malaria in rhesus monkeys with sulfamide and their susceptibility to infection. *Am. J. trop. Med.*, 1938, **18**, 715.
27. Corradetti (A.). — Particolari fenomeni immunitari nell'infezione da *Plasmodium berghei*. *Riv. Malar.*, 1950, **11**, 201-209.
28. Corradetti (A.). — Studies on comparative pathology and immunology in Plasmodium infections of mammals and birds. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1955, **49**, 311-338.
29. Corradetti (A.). — Relapses and immunological course of plasmodial infections. *Parassitologia*, 1959, **1**, 91-96.
30. Corradetti (A.). — Acquired sterile immunity in experimental protozoal infections. In *Immunity to protozoa*. Ed. by Garnham (P. C.), Pierce (A. E.) et Roitt. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963.

©Soc.pathol.
exo

31. Corradetti (A.) et Rigoli (E.). — Comportamento dei sistemi ematopoietici e reticoloendoteliale in ratti infetti da *P. berghei* nella seconda settimana e dopo un mese dalla crisi parassitolitica. *Parassitologia*, 1963, **5**, 53-59.

32. Corradetti (A.) et Verolini (F.). — Azione della splenectomia nell'infezione da *Plasmodium rouxi* in canarini. *Riv. parassit.*, 1958, **19**, 21-28.

33. Corradetti (A.) et Verolini (F.). — Decorso de la reinfezione da *P. berghei* in ratti albini precedentemente infettati, guariti e splenectomizzati. *Parassitologia*, 1960, **2**, 99-103.

34. Cox (F. E. G.), Bilbey (D. L. J.) et Nicol (T.). — Reticulo-endothelial activity in mice infected with *Plasmodium vinckei*. *J. Protozool.*, 1964, **11**, 229-236.

35. Cox (F. E. G.), Nicol (T.) et Bilbey (D. L. J.). — Reticuloendothelial activity in *Haemaeba gallinacea* infection. *J. Protozool.*, 1963, **10**, 107-109.

36. Degorce (A.). — Accès palustres mortels ou tenaces observés après la splénectomie. *Bull. Soc. méd. chir. Indochine*, 1913, **4**, 299-306.

37. Deschiens (R.) et Bénex (J.). — Les interactions hôtes-parasites et les engagements parasitaires abortifs. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1964, **57**, 1024-1050 et 1965, **58**, 590-630.

38. Deschiens (R.) et Lamy (L.). — Infection expérimentale du Lapin par *Plasmodium berghei*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1951, **44**, 405-409.

39. Eckstein (A.). — Die « bantische Symptomenkomplex » und seine Beziehungen zu den okkulten Malaria in Kindesalter. *Ann. Paediatr.*, 1948, **170**, 113-130.

40. Eckstein (A.). — Malariarecidive bei Kindern. *Ann. Paediatr.*, 1948, **171**, 1-16.

41. El-Nahal (H. S.). — Fluorescent antibody studies of infection with *Plasmodium gallinaceum*. Effect of splenectomy. *J. Parasit.*, 1966, **52**, 570-572.

42. Fabiani (G.). — Remarques sur le rôle de défense de la rate dans le paludisme expérimental. 79e *Congrès Sociétés Savantes*, Alger, 1954, 221-223.

43. Fabiani (G.). — Immunology of *Plasmodium berghei*. *Indian J. Malar.*, 1954, **8**, 347-362.

44. Fabiani (G.). — Le paludisme expérimental à *Plasmodium berghei* et à *P. vinckei*. Son intérêt en immunologie générale. *Algérie médicale*, 1959, **63**, 793-799.

45. Fabiani (G.). — Quelques enseignements apportés par l'étude expérimentale du paludisme des Rongeurs. *Méd. et Hyg.*, 1963, **21**, 176-177.

46. Fabiani (G.), Clausse (J.) et Fulchiron (G.). — Intérêt de la réticulocytose sanguine dans le paludisme expérimental du rat blanc à *Plasmodium berghei*. *C. R. Ac. Sci.*, 1952, **235**, 274-276.

47. Fabiani (G.) et Fulchiron (G.). — Démonstration *in vivo* de l'existence d'un pouvoir protecteur dans le sérum de rats guéris de paludisme expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 99-103.

48. Fabiani (G.) et Fulchiron (G.). — Influence de la splénectomie sur la résistance naturelle et l'apparition de l'immunité au cours du paludisme expérimental du rat blanc. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 530-533.

©Soc.pathol.
exo

49. Fabiani (G.) et Fulchiron (G.). — Influence de la splénectomie sur le maintien de l'immunité spécifique au cours du paludisme expérimental du rat blanc. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 673-675.
50. Fabiani (G.) et Orfila (J.). — Action du traitement sulfamidé sur le paludisme expérimental de la souris blanche. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 1390-1392.
51. Fabiani (G.) et Orfila (J.). — Influence de la splénectomie sur le paludisme expérimental à *Plasmodium berghei* de la souris blanche. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 87-90.
52. Fabiani (G.) et Orfila (J.). — Analyse pharmacologique du choc survenant au cours du paludisme de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 1541-1543.
53. Fabiani (G.) et Orfila (J.). — Apparition de l'immunité contre *Plasmodium berghei* chez les souris soumises au régime lacté ou à la sulfamidothérapie. *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, **88**, 108-111.
54. Fabiani (G.) et Orfila (J.). — Action du zymosan sur la guérison de l'infection latente de rongeurs infectés expérimentalement par *Plasmodium berghei*. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 948-949.
55. Fabiani (G.) et Orfila (J.). — Résistance naturelle du lapin à l'infection expérimentale par *P. berghei*. Analyse des facteurs immunologiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1958, **94**, 428-434.
56. Fabiani (G.) et Orfila (J.). — Infection expérimentale de la souris blanche par *Plasmodium vinckei*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 618-630.
57. Fabiani (G.) et Orfila (J.). — Exploration de l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial au cours du paludisme des rongeurs. *C. R. Ac. Sci.*, 1959, **249**, 803-804.
58. Fabiani (G.) et Orfila (J.). — Action de cellules spléniques lysées sur le paludisme du rat à *Plasmodium vinckei*. *C. R. Soc. Biol.*, 1961, **155**, 1040-1042.
59. Fabiani (G.) et Orfila (J.). — Le stade initial de l'infection de la souris par *Plasmodium berghei*. *Ann. Soc. belges Méd. trop.*, 1965, **45**, 103-112.
60. Fabiani (G.), Orfila (J.) et Bonhoure (G.) — Effet de la splénectomie sur le paludisme de rats blancs précédemment infectés par *Plasmodium vinckei*. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 2135-2137.
61. Fabiani (G.), Orfila (J.) et Bonhoure (G.). — Influence de la splénectomie sur la résistance naturelle du Rat blanc à *Plasmodium vinckei*. *C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 337-339.
62. Fabiani (G.), Orfila (J.) et Prades (C. M.). — Les variations des plaquettes sanguines au cours du paludisme expérimental de la souris blanche. *C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 588-589.
63. Fabiani (G.), Vargues (R.), Grellet (P.) et Clausse (J.). — Influence de la splénectomie sur les rats blancs spontanément guéris d'une infection expérimentale à *Plasmodium berghei*. *C. R. Soc. Biol.*, **145**, 1131-1134.
64. Fulchiron (G.). — Étude de l'immunité dans le paludisme expérimental du Rat blanc. *Thèse Médecine*, Alger, 1952.
65. Gaide (D.). — Paludisme et splénectomie. *Bull. Soc. méd. chir. Indochine*, 1916, **7**, 212-215.
66. Galliard (H.) et Lapierre (J.). — Effets de la splénectomie sur l'évolution et les rechutes de l'infection à *Plasmodium berghei* chez le rat blanc. *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 402-403.

©Soc.pathol.
exo

67. Galliard (H.) et Lapierre (J.). — Infection à *Plasmodium berghei* chez le rat blanc. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1951, **44**, 185-194.
68. Garnham (P. C. C.). — Discussion de la communication de A. Corradetti. *Trans. Roy. Soc. trop. Méd. Hyg.*, 1955, **49**, 333-334.
69. Garnham (P. C. C.). — An introduction to protozoal immunity. In *Immunity to protozoa*. Ed. by Garnham (P. C. C.), Pierce (A. E.) et Roitt (I.). Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963.
70. Garnham (P. C. C.) et Bray (R. S.). — The influence of immunity upon the stages (including late exo-erythrocytic schizontes) of mammalian parasites. *Revista brasileira de Malariol. e Doenças tropicales*, 1956, **8**, 151-166.
71. Garnham (P. C. C.), Lainson (R.) et Gunders (A. E.). — Some observations on malaria parasites in a chimpanzee with reference to the persistence of *Plasmodium reichenowi* and *P. vivax*. *Ann. Soc. belges Méd. trop.*, 1956, **36**, 811-822.
72. Gingrich (W. D.). — The role of phagocytosis in natural and acquired immunity in avian malaria. *J. inf. Dis.*, 1941, **68**, 37-45.
73. Goble (F. C.), Boyd (J. L.) et Singer (I.). — Effects of certain anti-organ sera on experimental malaria and trypanosomiasis in mice. *J. Imm.*, 1958, **80**, 204-214.
74. Goble (F. C.) et Singer (I.). — The reticuloendothelial system in experimental malaria and trypanosomiasis. *Ann. New York Ac. Sci.*, 1960, **88**, 149-171.
75. Goinard (P.). — *Pathologie chirurgicale de la rate*. Masson, Paris, 1939.
76. Gonder (R.) et Rodenwaldt (E.). — Experimentelle Untersuchungen über Affenmalaria. *Zbl. Bakt.*, 1910, **54** orig., 236-240.
77. Harant (H.). — Impasses parasitaires et protistes *incertae sedis*. *C. R. Ac. Sci.*, 1957, **244**, 1838-1840.
78. Hartmann (H.). — Chirurgie de la rate. *Presse méd.*, 1911, **19**, 769-774.
79. Herman (G. M.) et Goldfarb (A. I.). — Temporary infection with *Plasmodium circumflexum* in splenectomized chicks. *Am. J. trop. Med.*, 1939, **19**, 585-580.
80. Hershey (F. B.) et Lubitz (J. M.). — Spontaneous rupture of the malarial spleen. *Ann. Surg.*, 1948, **127**, 40-57.
81. Hewitt (R.). — Splenic enlargement and infarction in canaries infected with *Plasmodium cathemerium*. *Am. J. Hyg.*, 1939, **30**, sect. C, 49-63.
82. Hsu (S. Y. M.) et Geiman (Q. M.). — Synergistic effect of *Haemobartonella muris* on *Plasmodium berghei* in white mice. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 1952, **1**, 747.
83. Huff (C. G.). — Changes in host cell preferences in malarial parasites and their relation to splenic reticular cells. *J. inf. Dis.*, 1954, **94**, 173-177.
84. Huff (C. G.). — Organ and tissue distribution of the exo-erythrocytic stages of various avian malaria parasites. *Exper. Parasitol.*, 1957, **6**, 143-162.
85. James (S. P.). — The incidence of exo-erythrocytic schizogony in *Plasmodium gallinaceum* in relation to the mode of infection. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1939, **32**, 763-769.
86. Jérusalem (C.). — Histo- und Biometrische Untersuchungen zur Frage der Autohaemoaggressin bei Infektion mit *Plasmodium berghei*. *Ann. Soc. belges Méd. trop.*, 1964, **44**, 157-166.

©Soc.pathol.
exo

87. Joyeux (C.). — Notes sur quelques protozoaires sanguicoles et intestinaux observés en Guinée française. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1913, **6**, 612-615.
88. Klinger (W.). — Milzextirpation und Malaria. *Ztschr. Tropenmed. Parasit.*, 1949, **1**, 195-201.
89. Knowles (R.) et Das Gupta (D. M.). — Latent malaria infection in monkeys. *Indian med. Gaz.*, 1934, **69**, 541-545.
90. Koch (R.). — Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Malariaexpedition. *D. med. Wschr.*, 1900, **26**, 781-783.
91. Kopylow (N. W.). — Ueber Splenektomie bei Malaria-Affektion der Milz. *Arch. klin. Chir.*, 1913, **101**, 708-734.
92. Kretschmar (W.) et Jérusalem (C.). — Milz und Malaria. Der Infektionsverlauf in splenektoierten NMRI-Mäusen und seine Deutung anhand des histopathologischen Veränderungen des Milz nicht splenektomierter Mäuse. *Ztschr. Tropenmed. Parasit.*, 1963, **14**, 279-310.
93. Krishnan (K. V.), Smith (R. O. A.) et Lal (C.). — Contribution to protozoal immunity. I. The effect of splenectomy on the course of malarial infection in monkeys. *Indian J. med. Res.*, 1933, **21**, 343-352.
94. Krishnan (K. V.), Smith (R. O. A.) et Lal (C.). — Contribution to protozoal immunity. II. Immunity in monkeys and the effect of splenectomy on it. *Indian J. med. Res.*, 1934, **22**, 639-647.
95. Kritschewxki (L.) et Meerson (J. S.). — Die Rolle des Retikuloendothelial-systems bei Vogelmalaria. *Ztschr. Immunitätsfschr.*, 1932, **76**, 499-505.
96. Laveran (A.). — Du rôle de la rate dans le paludisme. *Bull. Ac. Méd.*, 1897, **38**, 187-195.
97. Laveran (A.). — Traité du paludisme. Masson, Paris, 1907.
98. Laveran (A.) et Thiroux (A.). — Sur le rôle de la rate dans les trypanosomiases. *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, **21**, 592-612.
99. Léger (M.) et Bouilliez (M.). — Recherches expérimentales sur *Plasmodium inui* d'un *Macacus cynomolgus*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1913, **27**, 955-986.
100. MacCallum (W. G.). — Notes on the pathological changes in the organs of birds infected with haemocytozoa. *J. exp. Med.*, 1898, **3**, 103-110.
101. Malamos (B.). — Die Rolle des Retikuloendothelialsystems insbsondere der Milz bei Affenmalaria. *Arch. Schiffs-TropenHyg.*, 1934, **38**, 326-342.
102. Malamos (B.). — Die Immunitatsfragen bei experimenteller Malaria (Affenmalaria). *Arch. Schiffs-TropenHyg.*, 1937, **41**, 162-166.
103. Manwell (R. D.), Weiss (M. L.) et Spandorf (A. A.). — Effect of splenectomy on *elongatum* and *circumflexum* malaria in ducks. *Experim. Parasit.*, 1957, **6**, 358-366.
104. Matila (V.), Aparicio Garrdo (J.), Prieto Lorenzo (A.) et Fernandez-Nafria (A.). — Contribucion al estudio de la immunidad en el paludismo esperimental por *Plasmodium berghei*. *Medicina colonial*, 1954, **23**, 8-11.
105. Metchnikoff (E.). — Sur la lutte de l'organisme contre l'invasion des microbes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1887, **1**, 321-336.

©Soc.pathol.
exo

106. Mo-Kuo. — Effect of splenectomy upon the Taiwan monkey *(Macaca cyclopis)* infected with *P. inui*. *J. formosan Med. Ass.*, 1964, **63**, 214-221 ; *Anal. Trop. Dis. Bull.*, 1964.

107. Mulligan (H. W.). — Cellular and humoral agencies in defence against malaria. *J. Malaria Inst. India*, 1940, **3**, 563-579.

108. Mulligan (H. W.), Sommerville (T.) et Swaminath (C. S.). — The effect of splenectomy on natural and acquired immunity in monkey malaria. *J. Malaria. Inst. India*, 1940, **3**, 591-601.

109. Nauck (E. G.). — Immunitätsprobleme in Malaria. *Ztschr. Tropenmed. Parasit.*, 1953, **4**, 285-298.

110. Nauck (E. G.) et Malamos (B.). — Ueber Immunität bei Affenmalaria. *Ztschr. Immunitätsforsch. exp. Ther.*, 1935, **84**, 337-358.

111. Nauck (E. G.) et Malamos (B.). — Thorotrast-Speichung bei experimentellen Affenmalaria. *Arch. Schiffs-Tropenhyg.*, 1936, **40**, 187-197.

112. Nicol (T.), Bilbey (D. L. J.) et Ware (C. C.). — Effect of splenectomy on the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system. *Nature*, 1958, **182**, 534-535.

113. Noguchi (H.). — Etiology of Oroya fever. XII. Influence of malarial infection *(P. inui)*, splenectomy or both upon experimental Carrion's disease. *J. exp. Med.*, 1928, **47**, 821-827.

114. Orfila (J.). — Le paludisme expérimental de la souris blanche. *Thèse médecine*, Alger, 1955.

115. Organisation Mondiale de la Santé. — *Terminologie du paludisme et de l'éradication du paludisme*. O. M. S., Genève, 1964.

116. Organisation Mondiale de la Santé. — *Immunologie des maladies parasitaires* (Rapport technique nº 315). O. M. S., Genève, 1965.

117. Parrot (L.), Donatien (V.) et Lestoquard (P.). — Rate et prémunition. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, 866-867.

118. Prakash (S.). — Studies on *Plasmodium berghei*. XXX. Effects of the splenectomy on the course of blood induced infection in rats. *Indian J. Malar.*, 1961, **15**, 107-114.

119. Raffaele (G.). — On some problems arising from the observation of the infection with *Plasmodium berghei* in mice and rats. *Indian J. Malar.*, 1954, **8**, 291-300.

120. Ramakrishnan (E. P.), Prakash (S.) et Krishnaswami (A.). — Studies on *Plasmodium berghei*. III. Latency, relapse and immunity in albino rats with blood induced infections. *Indian J. Malar.*, 1951, **5**, 447-454.

121. Redmond (W. B.). — Influence of cortison on natural course of malaria in the pigeon. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1952, **79**, 258-261.

122. Rodhain (J.). — Comportement du Cotton Rat vis-à-vis du *Plasmodium berghei*. *Ann. Soc. belges Méd. trop.*, 1949, **29**, 483-489 et 1951, **31**, 289-296.

123. Rodhain (J.). — La spécificité biologique du *Plasmodium vinckei*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **84**, 672-683.

124. Rodhain (J.). — Essai d'adaptation du *Plasmodium vinckei* au rat blanc. *Ann. Soc. belges Méd. trop.*, 1954, **34**, 217-228.

125. Rodhain (J.). — Paradoxal behaviour of *Plasmodium vivax* in the chimpanzee. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1956, **50**, 287-289.

©Soc.pathol.
exo

126. Rodhain (J.) et Jadin (J.). — La transmission du *Plasmodium faciparum* au chimpanzé splénectomisé. *Ann. Soc. belges Méd. trop.*, 1964, **44**, 531-536.

127. Rosenquist (G. L.) et Wolfe (H. R.). — Effect of splenectomy at different ages on precipitin production in chickens. *Immunology*, 1962, **5**, 211-221.

128. Russell (P. F.) et Manwell (R. D.). — *Practical Malariology*, Saunders, Philadelphia, 1946.

129. Schmidt (L. H.) et Squires (W. L.). — The influence of cortisone on primate malaria. *J. exp. Med.*, 1951, **94**, 501-520.

130. Sergent (Ed.). — Réflexions sur les modalités de l'infection. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1948, **26**, 91-104.

131. Sergent (Ed.). — Réflexions sur l'épidémiologie et l'immunologie du paludisme. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1959, **37**, 1-52.

132. Sergent (Ed.), Donatien (A.), Parrot (L.) et Lestoquard (F.). — Études sur les piroplasmoses bovines. *Institut Pasteur d'Algérie*, 1945.

133. Sergent (Ed.), Parrot (L.) et Donatien (A.). — Une question de terminologie : immuniser et prémunir. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1924, **17**, 37-38.

134. Sergent (Ed.) et Sergent (Et.). — Historique du concept de l'immunité relative ou prémunition corrélative d'une infection latente. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1956, **34**, 52-69.

135. Shinefield (H. R.), Steinberg (C. R.) et Kay (D.). — Effect of splenectomy on the susceptibility of mice inoculated with *Diplococcus pneumoniae*. *J. exp. Med.*, 1966, **123**, 777-794.

136. Shortt (H. E.) et Garnham (P. C. C.). — The preerythrocytic development of *Plasmodium cynomolgi* and *Plasmodium vivax*. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1948, **41**, 785-788.

137. Sidgwick (H. C.). — A case of laceration of enlarged malarial spleen with rupture of the vessels of the hilum. Recovery. *J. roy. Army med. Corps*, 1925, **44**, 288-290.

138. Singer (I.). — The effect of splenectomy or phenylhydrazine on infection with *Plasmodium berghei* in the white mouse. *J. inf. Dis.*, **94**, 159-163.

139. Singer (I.). — The effect of cortison on infection with *Plasmodium berghei* in the white mouse. *J. inf. Dis.*, 1954, **94**, 164-172.

140. Singer (I.). — The cellular reaction to infection with *Plasmodium berghei* in the white mouse. *J. inf. Dis.*, 1954, **94**, 241-261.

141. Skrabalo (Z.) et Deanovic (Z.). — Piroplasmosis in man. *Docum. med. geograph. trop.*, 1957, **9**, 11-16.

142. Sodeman (W. A.) et Jeffery (G. M.). — Primary malarial thrombocytopenia in the rhesus monkey. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1966, **60**, 70-75.

143. Spira (D.) et Zuckerman (A.). — Blood loss and replacement in plasmodial infections. VI. *Plasmodium berghei* in splenectomized rats. *J. inf. Dis.*, 1965, **115**, 337-344.

144. Stark (W.). — Ueber Splenektomie bei Malariasplenomegalien. *Arch. Schiffs-u. TropenHyg.*, 1935, **39**, 374-381.

145. Strine (H. F.). — Malarial infection complicating splenectomy. *U. S. naval medical Bulletin*, 1914, **8**, 655-656 ; Anal. *Trop. Dis. Bull.*, 1915, **6**, 90.

©Soc.pathol.
exo

146. Taliaferro (W. H.). — The immunology of parasitic diseases. The Century Co., New York, 1929.
147. Taliaferro (W. H.). — The role of the spleen and the lymphoid-macrophage system in the quinine treatment of *gallinaceum* malaria. I. Acquired immunity and phagocytosis. *J. inf. Dis.*, 1948, **83**, 164-180.
148. Taliaferro (W. H.). — Immunity to the malaria infections. In Boyd (M. F.). *Malariology*. Saunders, Philadelphia, 1949.
149. Taliaferro (W. H.). — The cellular basis of immunity. *Ann. Rev. Microb.*, 1949, **1**, 159-164.
150. Taliaferro (W. H.). — Functions of the spleen in immunity. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 1956, **5**, 391-410.
151. Taliaferro (W. H.). — Cellular and humoral factors in immunity to protozoa. In *Immunity to protozoa*. Edit. by Garnham (D. C. C.), Pierce (A. E.) et Roitt (I.). Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963.
152. Taliaferro (W. H.) et Kelsey (P. E.). — The role of the spleen and lymphoid-macrophage system in the quinine treatment of *gallinaceum* malaria. II. Quinine blood levels. *J. inf. Dis.*, 1948, **83**, 181-199.
153. Taliaferro (W. H.) et Mulligan (H. W.). — The histopathology of malaria with special reference to the function and origin of the macrophages in defence. *Indian Med. Res. Memoirs*, 1937, nº 29, 1-127.
154. Taliaferro (W. H.) et Taliaferro (L. G.). — The dynamics of hemoysin formation in intact and splenectomized rabbits. *J. inf. Dis.*, 1950, **87**, 37-62.
155. Taliaferro (W. H.) et Taliaferro (L. G.). — Reactions of the connective tissue to *Plasmodium gallinaceum* and *Plasmodium lophurae*. *J. inf. Dis.*, 1955, **97**, 99-131.
156. Terzian (L. A.). — Effect of splenectomy in avian malarial infections. *J. inf. Dis.*, 1946, **79**, 21-220.
157. Thompson (J. G.). — Immunity in malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1933, **26**, 483-490.
158. Van Riel (J.). — Comportement de *Roussettus leachi* vis-à-vis du *Plasmodium berghei*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, **79**, 772-776.
159. Vincke (I.), Peeters (E.) et Frankie (C.). — Essai d'étude d'ensemble sur le *Plasmodium berghei*. *Bull. Séances Inst. roy. colon. belge*, 1953, **24**, 1364-1406.
160. Wolfson (F.) et Whitehead Winter (M.). — Studies on *Plasmodium cynomolgi* in the rhesus monkey, *Macaca mulatta*. *Am. J. Hyg.*, 1946, **44**, 273-300.
161. Yorke (W.). — Discussion, in Immunity in malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1933, **26**, 511.
162. Zuckerman (A.). — Residual immunity following radical cure of *Plasmodium berghei* in intact and splenectomized voles (*Microtus guentheri*). *J. inf. Dis.*, 1953, **92**, 205-223.
163. Zuckerman (A.). — Auto-immunization in protozoan diseases. *Experim. Parasitol.*, 1964, **15**, 138-183.
164. Zuckerman (A.) et Yoeli (M.). — The effect of splenectomy on the course of *Plasmodium berghei* infection in *Microtus guentheri*. *J. inf. Dis.*, 1951, **89**, 130-142.
165. Zuckerman (A.) et Yoeli (M.). — Age and sex as factors influencing *Plasmodium berghei* infections in intact and splenectomized rats. *J. inf. Dis.*, 1954, **94**, 225-236.

©Soc.pathol.
exo

Discussion.

J. C. Levaditi : Dans le paludisme expérimental des rongeurs, dû à *Pl. berghei*, la rate semble ne pas avoir exactement le même rôle que celle de l'homme dans la malaria.

Depuis J. Jolly, il est classique d'admettre que la pulpe rouge de la rate des rongeurs adultes a une structure identique à celle de la moelle osseuse. Dans ses cordons situés entre des sinusoïdes, bordés de simples cellules endothéliales discontinues, il est normal d'observer une importante hématopoïèse des trois lignées : érythrocytaire, granulocytaire et mégacaryocytaire. Il n'en va pas de même, rappelons-le, de la pulpe rouge de l'homme adulte dont les cordons de Billroth sont dépourvus d'une telle activité.

Toutefois comme celle de l'homme, la rate des rongeurs intervient dans la destruction des hématies sénescentes. De ce fait, les antigènes de *Pl. berghei* étant situés dans les hématies sont libérés dans le tissu splénique à la portée de ses activités métaboliques au même titre que la ferritine et l'hémoglobine.

Pour terminer, mais c'est là encore un phénomène commun à la rate des rongeurs et à celle de l'homme, le tissu splénique contient à la fois et en contact étroit d'une part, des centres lymphoïdes (les follicules de Malpighi) qui participent à la formation des anticorps circulants ou tissulaires et d'autre part, des cellules réticulo-histiocytaires (dispersées dans les deux pulpes) dont l'activité macrophagique contribue à la résorption des antigènes venus du sang par l'artère splénique.

Pour ces trois raisons il nous a semblé utile de souligner le rôle non négligeable de la rate dans les phénomènes immunitaires qui accompagnent le paludisme des rongeurs à *Pl. berghei*.

©Soc.pathol.
exo

SECTION IV

EXPRESSIONS CLINIQUES DU PALUDISME

EXPRESSIONS CLINIQUES ACTUELLES DU PALUDISME EN FRANCE

Par François BLANC et Yvette NOSNY

Le paludisme n'est plus en France qu'une maladie d'importation et cela depuis fort longtemps. La malaria autochtone a pratiquement disparu et ses rares résurgences dont il a été beaucoup parlé à la fin de la Deuxième Grande Guerre ont été sans gravité et sans lendemain.

Tous les paludéens vus en France ont contracté leur paludisme Outre-Mer dans des régions d'endémie palustre. Les uns sont originaires de ces régions : Nord-Africains, Noirs Africains, rares Asiatiques et Malgaches ; les autres sont des Européens qui se sont contaminés à l'occasion de séjours tropicaux plus ou moins longs.

Le paludisme transfusionnel, s'il a apporté aux débats toujours ouverts de l'immunologie paludéenne une contribution d'un grand intérêt, est négligeable sous l'angle statistique.

A plusieurs reprises nous avons, à des fins d'enseignement et de publication, décrit les aspects cliniques et évolutifs du paludisme en France. Tous les textes que nous avons sous les yeux sont à reprendre. Les paludéens sont plus nombreux dans nos services qu'avant la Deuxième Guerre Mondiale et un nouveau chapitre est à rédiger : celui du paludisme à *Plasmodium falciparum* de l'européen dans ses formes les plus graves. Effectivement aux tierces bénignes, aux formes viscérales évolutives du paludisme à *Plasmodium vivax* assez banales chez les rapatriés, encore qu'il ne faille point exagérer leur fréquence ; au paludisme à *Plasmodium vivax*, plus rarement à *falciparum* des travailleurs nord-africains ; au paludisme à *Plasmodium falciparum* des Noirs d'Afrique, rarissime et si méconnu, sont venus s'ajouter depuis une quinzaine d'années les rémittentes, les syndromes de malignité, voire les fièvres bilieuses hémoglobinuriques de l'Européen rapatrié.

Pourquoi les paludéens sont-ils plus nombreux en France qu'ils ne l'étaient naguère ?

©Soc.pathol.
exo

Pourquoi les formes cliniques graves du paludisme à *Plasmodium falciparum* sont-elles aujourd'hui devenues si fréquentes chez les Européens rapatriés ?

A ces deux questions il peut être aisément répondu. Ce sont la décolonisation et la rapidité de plus en plus grande et en accroissement constant des voyages aériens qui sont responsables de ces modifications profondes, quantitatives et qualitatives du paludisme en France.

Ces deux ordres de faits, l'un politique, l'autre technique, ont eu des incidences importantes sur la nosographie du paludisme dans notre Pays, incidences qu'il nous faut analyser.

Les perturbations économiques et administratives des pays tropicaux ayant accédé à l'indépendance après la décolonisation ont fait non seulement refluer sur leur métropole d'origine une grande partie sinon la totalité des Européens fixés Outre-Mer, remarquablement les Français d'Indochine et d'Algérie, mais ont augmenté dans des proportions considérables le nombre des originaires d'Afrique Mineure et d'Afrique Noire venant vivre transitoirement ou se fixer définitivement en France.

Tous ces Rapatriés et tous ces Africains, rarement paludéens en évolution mais en état d'équilibre immunitaire, sont susceptibles d'objectiver leur paludisme en France selon les modalités cliniques et évolutives habituelles bien connues. Il n'y a là rien de neuf. De tels malades sont plus fréquemment rencontrés qu'autrefois dans nos services, sans plus.

Mais la décolonisation a eu une conséquence bien plus grave en matière de paludisme. Elle a entraîné, par défaillance des mesures d'hygiène, l'insalubrité peu niable des ports africains et, partant, le paludisme des marins du commerce qui se contaminent lors des escales.

De ce paludisme grave des navigateurs touchant la Côte Occidentale d'Afrique il a été assez peu parlé, seuls les hôpitaux des milieux portuaires ayant eu à en connaître.

Par contre la rapidité des transports aériens est à l'ordre du jour. Équipages des long-courriers touchant les tropiques, voyageurs rentrant par la voie des airs après de très brefs séjours dans les régions tropicales du monde ont été les victimes d'un paludisme grave jamais encore rencontré en France.

Le décès d'une personnalité sportive italienne ainsi contaminée et dont le paludisme fut longtemps méconnu a défrayé la chronique des hebdomadaires. La presse de grande information a jeté en pâture au public le roman d'un mystérieux et inexorable paludisme nous

©Soc.pathol.
exo

venant d'Afrique, entité morbide toute nouvelle hors de toute ressource thérapeutique.

Les notions que possédaient la plupart des Médecins de la métropole en matière de paludisme tropical n'étaient pas tellement solides et n'ont pas été améliorées par ces écrits de reporters aussi pathétiques que peu documentés.

*
* *

Nous envisagerons dans cet exposé toutes les manifestations cliniques du paludisme rencontrées actuellement en France aussi bien chez l'Européen rapatrié que chez le sujet originaire des régions d'endémie palustre.

Nous décrirons d'abord les manifestations cliniques nouvelles : le paludisme des voyageurs aériens d'apparence si déroutante et le paludisme des marins fréquentant la Côte d'Afrique, lui d'explication très facile. Puis, après avoir rappelé les formes cliniques du paludisme — dirions-nous classique — des rapatriés, nous expliquerons les unes et les autres par l'exposé des données physiopathologiques et immunologiques indispensables, trop souvent oubliées des praticiens.

Nous envisagerons ensuite le paludisme des sujets originaires des régions d'endémie palustre, Nord-Africains, Noirs Africains, depuis longtemps bien connu et nous rappellerons brièvement le paludisme autochtone et le paludisme transfusionnel.

Le paludisme des Européens

A) *Faits cliniques nouveaux.*

a) *Le paludisme des voyageurs aériens.*

Il s'agit de sujets venant d'effectuer des séjours de quelques jours ou de quelques semaines dans des régions d'endémie palustre, presque toujours sous la protection d'une chimio-prophylaxie régulière et bien ordonnée. Le type de ces malades est le commerçant, l'ingénieur, le fonctionnaire, l'homme politique en mission d'étude rapide, remarquablement l'aviateur de lignes tropicales.

Le malade est arrivé en France depuis quelques jours, parfois deux ou trois semaines, jamais plus d'un mois et demi ; souvent, le drame se joue dans les heures qui suivent le débarquement.

Deux formes cliniques sont fréquentes :

— la rémittente ou tierce maligne ;

©Soc.pathol.
exo

— les syndromes malins.

— Une autre forme aussi grave est moins fréquente : la fièvre bilieuse hémoglobinurique (F. B. H.). Nous en avons rencontré deux cas (mécaniciens d'aviation).,

La tierce maligne : une élévation thermique, 38°5, 39°, 40°, ouvre la séance, précédée de frissonnements, accompagnée de signes généraux anormalement importants : céphalées intenses, obtusion intellectuelle, adynamie, prostration. Le bilan physique est très pauvre : la rate n'est pas palpable, le foie est dans ses limites, l'appareil cardio-vasculaire, le tube digestif, le système nerveux sont indemnes. Les urines, rares, sont quelquefois albumineuses. C'est le tableau d'une maladie grave sans localisation viscérale.

L'hypothèse du paludisme est écartée par la brièveté du séjour outre-mer et l'affirmation d'une chimio-prophylaxie régulière. Les recherches biologiques habituelles sont mises en jeu. Les constantes biochimiques du sang sont normales, seule l'azotémie est parfois discrètement élevée. Les hémocultures ne poussent pas et c'est fortuitement, en établissant une formule leucocytaire, que les schizontes de *Plasmodium falciparum* sont découverts. Mais souvent, l'attention de l'hématologiste n'étant pas attirée vers la possibilité d'un parasitisme sanguin, les formes plasmodiales asexuées rares ne sont pas reconnues. Après quelques jours d'évolution la température peut céder mais le tableau général ne s'amende pas, bien au contraire. Une nouvelle poussée survient qui disparaît au bout de quelques jours, bientôt suivie d'une autre et la courbe thermique s'inscrit selon une succession d'ondes fébriles. La température, est du type rémittent, plus rarement intermittent-tierce. L'anémie augmente, les phénomènes neurologiques confus s'aggravent, des œdèmes apparaissent, la rate s'hypertrophie, du purpura peut être noté. C'est alors le paludisme viscéral évolutif (P. V. E.) à *Plasmodium falciparum* installé en deux ou trois semaines, tableau clinique qui s'écarte par trop de celui du paludisme décrit dans les livres classiques pour pouvoir être reconnu. Le diagnostic erre de plus en plus : maladie infectieuse ou virale indéterminée, réticulopathie, hémopathie, atteinte rénale sont évoquées en vain. Les chances de guérison spontanée sont dérisoires. La double menace d'hémolyse paroxystique et de coma plane sur le malade. Seule, la découverte de l'hématozoaire dans le sang périphérique pourra redresser l'erreur. Même tardivement entrepris, un traitement spécifique prudemment conduit amène une guérison définitive. Le paludisme à *Plasmodium falciparum*, non soumis à des apports nouveaux, ne récidive pas.

Le syndrome malin : c'est le problème d'urgence trop souvent sanctionné par la navrante erreur de diagnostic. Un sujet est trouvé

©Soc.pathol.
exo

comateux dans une chambre d'hôtel. Température à 39°, 40°, parfois hypothermie. Coma profond, plus rarement vigile quelquefois délire violent, véritable confusion mentale suraiguë qui tourne très vite au coma. Peuvent apparaître avant le coma, se développer pendant le coma ou se dégager après lui des états psychopathiques à base confusionnelle de types divers ou des états neurologiques : convulsions, troubles du langage, ataxie cérébelleuse, hémiplégie, signes méningés : toute cette symptomatologie étant le plus souvent intriquée. L'importance d'une atteinte neuro-végétative à expressions respiratoire et cardio-vasculaire est manifeste. La prévalence d'un symptôme peut donner au tableau clinique une allure particulière. Il était ainsi classique autrefois d'opposer l'accès pernicieux algide à l'accès hyperpyrétique réputé moins grave. L'examen physique confirme la réalité des troubles neurologiques moteurs et végétatifs. Souvent la nuque est raide, il existe un signe de Babinski bilatéral. En dehors de la bronchite aiguë diffuse, des extrasystoles et de l'effondrement tensionnel fréquents, l'examen des grands appareils ne révèle rien, en particulier la rate n'est pas palpable. Les urines, obtenues par sondage, sont albumineuses. L'examen du fond d'œil met en évidence tantôt un œdème papillaire avec dilatations veineuses et contractions artérielles, tantôt une simple diminution de calibre des artères.

Le diagnostic différentiel est singulièrement difficile : celui de tous les comas : barbiturique, oxycarboné, plus largement toxique, diabétique, dysmétabolique, vasculaire cérébral, méningé, etc. L'examen clinique, aidé des investigations biologiques habituelles, est incapable de fixer une étiologie. L'importance des désordres neuro-végétatifs est à retenir. C'est la notion d'un séjour antérieur dans une région d'endémie palustre et du retour récent dans la métropole qui impose la suspicion très forte de syndrome malin du paludisme. Attendre la découverte d'un hématozoaire dans le sang périphérique pour affirmer le diagnostic de syndrome de malignité palustre est, plus qu'une incompréhension de la pathogénie de l'accident, une véritable faute professionnelle.

C'est la prévalence de la schizogonie du *Plasmodium falciparum* dans les capillaires diencéphaliques qui a entraîné la vaso-dilatation intense, la stase circulatoire, les suffusions hémorragiques, l'endothélite, l'œdème cérébral, en un mot l'atteinte des grands noyaux neuro-végétatifs, substratum du syndrome de malignité. Quand la *vis a tergo* aura poussé les hématozoaires dans la circulation générale, l'anoxie sera irréversible. Le traitement sera donc entrepris sur des signes de présomption qui, pour un médecin quelque peu entraîné, sont des signes de certitude.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique : Elle se voit chez des sujets

©Soc.pathol.
exo

ayant effectué des séjours de quelques semaines sans prophylaxie régulièrement suivie et qui ont ainsi réalisé les conditions biologiques à la base d'une pathogénie de l'hémolyse paludéenne encore obscure. L'arrivée de tels sujets à Marseille en hiver, par un grand coup de Mistral, est une magnifique cause déclenchante.

La forme moyenne est la suivante : frisson prolongé remarquablement solennel, suivi d'une élévation thermique à 40°, nausées, vomissements, soif vive. Une lassitude profonde et des douleurs lombaires s'installent et le malade constate que ses urines sont littéralement rouge groseille. Les téguments, en quelques heures, deviennent ictériques, d'une couleur jaune citron. Quelquefois, une débâcle diarrhéique est notée. A l'examen physique, peu de signes marquants : le pouls est rapide, la tension artérielle basse, le foie discrètement hypertrophié : la rate devient accessible à la palpation en deux jours. Des sueurs apparaissent abondantes. La fièvre bilieuse hémoglobinurique est installée : hémoglobinurie, ictère, fièvre, anémie et les éléments cardio-vasculaires et nerveux qui caractérisent l'état de choc. Dans les urines, hémoglobine abondante, pigments biliaires et, plus fréquemment que ne le disent les livres classiques, cylindres hématiques.

Quelle est l'évolution de ce tableau alarmant installé en quelques heures ? Dans la majorité des cas, l'établissement du pronostic spontané est difficile. Chez le malade rapatrié après un bref séjour il s'agit presque toujours d'une forme moyenne. La température reste élevée à 30°, 40°, 12 à 14 heures puis redescend pour atteindre 37° ; plus fréquemment, elle demeure quelques jours en plateau aux environs de 38°. Les urines qui, de la teinte initiale étaient passées souvent au noir d'encre, s'éclaircissent progressivement. Le choc cède, l'accès est terminé, l'ictère s'estompe, la convalescence commence, l'anémie est extrême, la faiblesse considérable. Un tel état d'anergie durable explique la flambée banale et courante de stomatite et de lésions buccales diverses.

Des formes graves ne peuvent être vues chez le type de malades que nous envisageons. Elles sont marquées par une hyperpyrexie et l'intensité de l'état de choc. Quant aux formes légères qui se « portent sur pieds », apanage de certains créoles en état d'équilibre immunitaire instable avec leur paludisme, elles ne sont pas davantage rencontrées chez les rapatriés après bref séjour.

Quelle que soit la forme fruste, moyenne ou grave, de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, toujours et à tout instant peut apparaître l'imprévisible complication de l'anurie par néphrite tubulaire, la néphrite tubulaire de tous les syndromes hémolytiques. Cette anurie s'installe après une ou deux mictions colorées, elle est brutale, dure 5 à 7 jours et cède. La reprise urinaire est progressive. Le

©Soc.pathol.
exo

pronostic n'est pas dans le volume de la diurèse mais dans la concentration uréique.

Le diagnostic de fièvre bilieuse hémoglobinurique est d'une grande facilité et s'impose à qui a déjà vu. Fièvre, Ictère et Hémoglobinurie n'existent que dans l'hémolyse paludéenne et à un degré bien moindre dans l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Il est très banal que le médecin métropolitain méconnaisse une fièvre bilieuse hémoglobinurique par mauvaise appréciation du phénomène urinaire et tienne le syndrome pour la manifestation d'une leptospirose ou d'un ictère viral sévère. La présence de parasites dans le sang circulant est absolument contingente.

b) *Le paludisme des marins du commerce.*

Nous avons à plusieurs reprises soigné des marins du commerce contaminés à Abidjan et à Dakar atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* grave, fièvre rémittente ou syndrome de malignité. Vingt malades en trois ans appartenant à cinq navires différents.

Les formes cliniques de ce paludisme à *Plasmodium falciparum* sont rigoureusement celles que nous avons décrites ci-dessus.

B) *Rappel du paludisme classique des rapatriés.*

Il est bien difficile d'apprécier actuellement l'importance de ce paludisme.

Si les Français originaires d'Afrique du Nord sont pour la plupart d'entre eux rentrés dans la métropole, s'il n'y a plus de fonctionnaires d'autorité français en Afrique Noire, de très nombreux conseillers, médecins, ingénieurs, agronomes, enseignants continuent, comme avant la décolonisation, à y vivre et à y travailler très souvent avec leur famille.

Tous ces Français sont susceptibles de contracter le paludisme et ce d'autant plus aisément que les grandes mesures hygiéniques sont en décomposition. Deux types de malades rapatriés, deux modalités évolutives classiques sont comme par le passé rencontrés.

. Dans un premier cas le paludisme est la cause du rapatriement : il s'agit presque toujours de paludisme viscéral évolutif à *Plasmodium vivax*, plus rarement à *Plasmodium malariae*, ce fallacieux paludisme chronique des classiques : successions et intrication de paludismes de souches différentes développés sans entrave chez des individus mal protégés par une chimio-prophylaxie insuffisante, trop souvent inexistante. Anémie, endothélites secondaires, mouvements thermiques variables composent un tableau de splénomégalie anémiante et fébrile : rate volumineuse, indolore, débordant la ligne

©Soc.pathol.
exo

médiane, plongeant dans le petit bassin, inclinée, nettement encochée sur son bord interne. L'anémie importante, sans stigmate de régénérescence, souvent orthochrome, quelquefois hypochrome, donne au malade une pâleur cireuse qu'ombrent des dépôts pigmentaires colorant les pommettes et le front. La fièvre est représentée le plus souvent par une dent de scie peu profonde que viennent modifier des poussées irrégulières de tierce. L'examen physique ne met rien d'autre en évidence. Dans le sang, sans difficulté, la lignée de Golgi, formes asexuées et gamontes, est reconnue. Le diagnostic que la clinique impose est confirmé par l'hématologie. La thérapeutique par la quinine ou les schizonticides est toujours rapidement efficace et la rétrocession des rates les plus volumineuses et la correction sans thérapeutique physiologique surajoutée des anémies les plus importantes sont un phénomène remarquable, toujours étonnant pour le médecin non entraîné à cette pathologie particulière.

. Le deuxième type de malade est de rencontre bien plus courante. Il s'agit de sujets rapatriés après deux à trois ans de séjour dans des régions d'endémie palustre, sous la protection plus ou moins régulière, souvent très scrupuleusement observée, de la chimio-prophylaxie. Quelques semaines ou quelques mois après l'arrivée dans la métropole (jamais plus de 18 mois) dans son fracas habituel et sa séquence aisément reconnaissable de frissons, chaleur, sueurs, apparaît la tierce bénigne. Certains malades n'ont jamais été éprouvés par le paludisme Outre-Mer. La présence de *Plasmodium vivax*, constatée à partir du troisième ou quatrième accès fébrile, confirme facilement le diagnostic. La tierce bénigne est rapidement jugulée par la thérapeutique quinique ou synthétique. Les rechutes, imprévisibles dans le temps, ne sont pas rares, une thérapeutique associant les amino-8-quinoléines à la quinine ne peut, de façon définitive, préserver.

Ces deux types de malade viennent d'Afrique du Nord, de Madagascar ou d'Indochine, plus rarement d'Afrique Tropicale ou Équatoriale où *Plasmodium falciparum* prédomine.

Quant aux accès de fièvre isolés, que nous citons pour mémoire, dus presque toujours à *Plasmodium vivax*, survenant des années, jusqu'à 20 ans après le rapatriement, dont la littérature mondiale connaît une trentaine de cas authentiques, s'ils posent au malariologiste des problèmes d'immunologie encore fort mal résolus, ils n'intéressent pas le médecin-praticien.

Nous ne parlerons évidemment pas des atteintes organiques du faux paludisme viscéral et des faux paludéens fébriles — pathologie des Centres de Réforme — qu'une connaissance élémentaire de la nosographie paludéenne et de la pathologie tropicale fait rapidement mettre à leur juste place.

©Soc.pathol.
exo

Le *Plasmodium vivax* n'était pas le seul responsable du paludisme classique des rapatriés. Quelques très rares malades atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* contracté dans les régions tropicales d'Afrique ou d'Asie, véritables grabataires en imminence de coma ou d'hémolyse intravasculaire étaient rencontrés dans nos hôpitaux militaires ou maritimes. Il s'agissait presque toujours d'hommes de troupe ou de sous-officier.

Une incompréhension totale des nécessités de la chimio-prophylaxie individuelle était à l'origine de ces tableaux graves de paludisme viscéral évolutif qui étaient la plupart du temps sanctionnés par la mort Outre-Mer.

* * *

Les expressions cliniques nouvelles du paludisme en France n'ont rien de mystérieux et s'expliquent simplement à partir des données de physio-pathologie et d'immunologie paludéennes.

Le paludisme est toujours immuable dans ses manifestations morbides, dans sa physiopathologie, dans son épidémiologie, son immunologie. Seules les conditions biologiques de l'Européen ont été modifiées dans le complexe pathogène.

L'explication du paludisme des marins du commerce touchant la Côte d'Afrique est des plus simples. Il s'agit de paludisme à *Plasmodium falciparum* à l'état pur évoluant chez des sujets neufs sans obstacle chimio-prophylactique : le paludisme des mousses du Professeur Le Dantec.

Chez ces malades rien ne vient s'opposer au développement du *Plasmodium*, ni anticorps naturels, ni antimalariques.

Les rotations des cargos sont extrêmement rapides et les vitesses de croisière relativement grandes. En 12 jours un cargo quitte Abidjan et atteint Marseille après une escale de 24 ou 48 heures à Dakar, ce qui représente 11 jours de navigation, temps légèrement supérieur à l'incubation du paludisme à *Plasmodium falciparum*.

La contamination se fait dans les ports à l'arrivée aussi bien qu'au départ. Les équipages ne descendent pratiquement à terre que quelques heures. A l'arrivée à Marseille ces états pathologiques ne sont pas reconnus dans leur étiologie paludéenne parce que le paludisme n'est pas soupçonné et que pour beaucoup de personnalités maritimes ou médicales il n'est pas soupçonnable, la salubrité des ports africains étant demeurée un dogme. Ce n'est qu'après plusieurs jours d'évolution, hors de tout traitement spécifique, que les malades entrent dans les services hospitaliers toujours en état très grave.

©Soc.pathol.
exo

C'est ainsi que nous avons eu à connaître à Marseille d'un paludisme que nous n'avions rencontré qu'en Afrique et en Asie tropicales et dans le service du Professeur Le Dantec à Bordeaux il y a 40 ans quand les équipages des cargos bordelais se contaminaient dans le fleuve Sénégal et dans les rivières du Sud.

Le paludisme des voyageurs aériens par ses paradoxes apparents : brièveté du séjour, chimio-prophylaxie bien suivie, n'a pas toujours été très bien compris, aussi pensons-nous qu'il est nécessaire d'en apporter une explication détaillée.

Pendant un séjour dans une région d'endémie palustre, quelle qu'en soit la durée, aucun individu ne peut échapper à la piqûre d'anophèles infestants et aux inoculations, d'autant plus nombreuses que l'endémie est plus sévère, de sporozoïtes d'espèces et de souches différentes.

Le développement dans les cellules hépatiques et peut-être dans certaines cellules réticulo-endothéliales de grands plasmodes multinucléées (les corps bleus de Shortt) est la conséquence immédiate de cette inoculation. C'est le paludisme-infestation. Aucune chimio-prophylaxie ne peut encore y être opposée. Jusqu'à plus ample informé, nous ne disposons pas de médicament capable, à des posologies acceptables, administré régulièrement, de résoudre le problème de la destruction des sporozoïtes et des formes exo-érythrocytaires qui en émanent, d'assurer une prophylaxie causale. A partir de ces corps bleus de Shortt l'ensemencement du sang périphérique par des mérozoïtes à potentialité hémotropique réalise le paludisme-maladie. Il semble bien que le *Plasmodium falciparum* ne donne que des mérozoïtes à potentialité hémotropique alors que le *Plasmodium vivax* ou le *Plasmodium malariae* peuvent, par des mérozoïtes histotropiques, réaliser des corps bleus secondaires puis de générations successives peut-être pendant près de deux ans, peut-être bien davantage. Il semble bien aussi que la durée des corps bleus de *Plasmodium falciparum* n'excède pas deux mois. La pluralité des souches de même espèce, souches de pouvoir antigénique et pathogène différents, est une notion extrêmement féconde, pas toujours très bien connue ni même acceptée par tous les malariologistes, susceptibles d'expliquer les modalités évolutives et essentiellement les rechutes endogènes successives du paludisme.

Le développement de l'hématozoaire dans le sang circulant (la lignée de Golgi) détruirait rapidement tous les globules rouges, s'il n'était pas freiné par l'élaboration d'anticorps. L'arrêt de ce développement est une évidence clinique. Le mathématicien a pu calculer qu'en trois semaines une souche de *Plasmodium falciparum*, dont les

©Soc.pathol.
exo

rosaces de 32 éléments sont maturées en 48 heures, aurait anéanti tous les érythrocytes.

L'individu qui a résisté à toutes les souches d'un terroir endémique déterminé est, à l'endroit du paludisme local, dans un état d'immunité plus ou moins solide, immunité qui n'est pas sans analogie avec les immunités microbiennes, demandant comme elles à être entretenue par des inoculations nouvelles et arrivant parfois à être débordée lors des parasitismes très denses ou quand défaillent les possibilités de défense de l'organisme.

C'est ainsi que les autochtones des régions à paludisme holo- ou hyper-endémique à *Plasmodium falciparum*, ayant élaboré au cours de leur enfance des anticorps opposables à toutes les souches inoculées et ayant survécu à tous ces paludismes successifs ou intriqués, ne présentent pratiquement jamais à l'âge adulte de paludisme grave, pratiquement même jamais de paludisme.

La chimio-prophylaxie intervient dans l'immunité de l'Européen : le schizonticide, quinine ou synthétique, sans aucune action nous le répétons sur les sporozoïtes et les formes exo-érythrocytaires qui en émanent, ne peut s'opposer au paludisme-infestation, mais à doses minimales, 0 g. 20 à 0 g. 40 de quinine, 0 g. 10 de schizonticide synthétique, quotidiennement prises, il limite par un acte dysgonique le développement des formes endoglobulaires, diminue littéralement leur virulence et supprime ainsi les expressions cliniques de la maladie qui toutes résultent de ce parasitisme sanguin et de la destruction globulaire consécutive. Le paludisme devient inapparent sans que pour autant l'élaboration des anticorps spécifiques soit entravée.

L'Européen ainsi soumis à une chimioprophylaxie correcte, que les Anglo-Saxons appellent si heureusement thérapeutique suppressive, atteint sans frais au comportement immunologique si chèrement acquis par l'autochtone adulte.

La chimio-prophylaxie ajoute en fait son action aux défenses naturelles.

Au cours d'un long passage dans une région d'endémie palustre, toutes les souches inoculées de *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium falciparum* ont réalisé, sous protection chimio-thérapeutique, des paludismes inapparents. C'était le cas, ce l'est encore, pour les Européens effectuant des séjours de durée normale, deux ans, trois ans et même davantage. Lors de leur rapatriement de tels sujets ne pourront faire que des tierces bénignes à l'effondrement anergique éventuel de leurs défenses et tant que durera l'infestation de *Plasmodium vivax*, source des ensemencements sanguins (18 mois, 2 ans).

Au cours de brefs séjours, les inoculations seront aussi nombreuses mais beaucoup de souches n'auront pas le temps d'atteindre le sang périphérique. Le premier ensemencement sanguin à partir d'un

©Soc.pathol.
exo

corps bleu d'une souche déterminée de *Plasmodium falciparum* pourra se faire dans la métropole, toute chimioprophylaxie arrêtée et ne rencontrant aucun anticorps spécifique, aucun schizonticide, se solder par un paludisme grave voire malin.

Il faut même envisager le cas de malades inoculés dans les jours ou même les heures qui précèdent immédiatement l'envol vers la métropole et rappeler qu'aujourd'hui les 6.000 km. de Brazzaville à Paris sont parcourus en 7 h. 25, les 4.200 km. de Dakar à Paris en 5 h. 25, les 9.000 km. de Tananarive à Paris en 12 h. 10 et les 11.000 km. de Saigon à Paris en 16 heures. Ces chiffres horaires sont d'ailleurs bien provisoires. Les exigences d'une religion de la vitesse n'ont de limites que celles des constantes de la physique.

C'est là l'explication des phénomènes paradoxaux dont nous sommes les témoins. Le paludisme est bien plus fréquent chez les rapatriés à bref séjour que chez ceux qui ont accompli des séjours de durée normale. Ce redoutable paludisme à *Plasmodium falciparum* dont nous avons évoqué les aspects cliniques, est d'autant plus facilement méconnu qu'il n'y a jamais été vu du médecin métropolitain et que la notion de chimio-prophylaxie régulièrement suivie, mais dont les modes d'action sont mal compris, l'écarte.

Beaucoup de malades ont ainsi perdu un temps précieux où l'anoxie diencéphalique prolongée, plus rarement l'hémolyse intravasculaire, ont achevé leurs effets nocifs et rendu irréversibles des lésions qu'une reconnaissance immédiate de leur cause eût permis d'atteindre et d'effacer par des traitements physiologiques et spécifiques d'une efficacité certaine.

Le paludisme des sujets originaires des régions d'endémie palustre

Le nombre des Noirs originaires d'Afrique Majeure résidant en France : ouvriers d'usines, étudiants, etc. est assez difficile à fixer. Les Sarakollés du Mali, du Sénégal ou de la Mauritanie sont parmi les plus nombreux. Les autres appartiennent à diverses ethnies : Bambara, Mandingue, Toucouleur, etc. Tous sont arrivés en âge adulte en France. Tous sont en état immunitaire solide à l'endroit de *Plasmodium falciparum*. Leur immunité s'est lentement établie par l'élaboration d'anticorps correspondant à toutes les souches inoculées, en nombre plus ou moins grand, encore que limité, en région endémique. La succession de ces Paludismes-Maladie de souches différentes a représenté un facteur de léthalité pendant les 15 premières années de leur vie, facteur dont il est difficile de préciser l'importance. Pour ceux qui ont passé ce cap, l'immunité est relativement solide.

©Soc.pathol.
exo

Après une petite enfance instable la grande enfance a été mieux assurée et à l'âge adulte l'équilibre est parfait. Ce sont ces sujets de race noire qui arrivent en France.

Une anergie transitoire succédant à une pneumopathie, une grippe hivernale, une fatigue intense, peut permettre à un *Plasmodium falciparum*, dont l'évolution schizogonique dans le sang périphérique est freinée par les anticorps spécifiques (véritable état dysgonique) de se développer. Ce paludisme est réduit à une manifestation fébrile accompagnée de céphalée sans aucun caractère de gravité, de brève durée et dont le diagnostic étiologique ne pourra être assuré que chez les malades hospitalisés soumis à toutes les investigations de routine. C'est à la lecture de la formule leucocytaire que de très rares schizontes annulaires de *Plasmodium falciparum* sont découverts. Ces réviviscences (le mot n'est peut être pas très précis mais il est évocateur) sont en réalité très rares, nous n'en avons pas rencontré plus de 10 cas à l'Hôpital Militaire de Marseille de 1930 à 1934 et dans les Camps du Sud-Est au début de la Deuxième Grande Guerre où étaient stationnées de très nombreuses unités Sénégalaises.

Il faut noter que de telles manifestations paludéennes peuvent se voir chez le Noir Africain après plusieurs mois de séjour en France, ce qui permet d'envisager que la survie des corps bleus de *falciparum* est peut être plus longue chez les sujets originaires des régions d'endémie palustre qu'elle ne l'est chez les Européens. Nous avons le souvenir d'un sous-officier d'origine malienne, en France depuis près de 2 ans, qui, après le bombardement et le mitraillage par l'aviation d'un pont dont il avait la garde, fit dans la soirée qui suivit cet épisode dramatique une poussée fébrile avec présence d'assez nombreux schizontes annulaires de *Plasmodium falciparum*.

Enfin il nous a été donné à deux reprises de rencontrer chez des sujets africains, dockers des ports de Marseille, fixés en France depuis plus de 15 ans et rentrant de brèves vacances dans leur pays d'origine (Sénégal) des tableaux de tierce à *falciparum*, nous n'osons écrire tierce maligne car aucun élément de gravité n'était retrouvé dans le tableau clinique.

Il est possible d'interpréter ces cas, fort rares, par la disparition progressive des anticorps en France, ce qui expliquerait l'évolution d'un paludisme de réinoculation.

Pour les originaires d'Afrique du Nord, Arabes et Kabyles, le problème immunitaire est pratiquement le même que pour les Africains d'Afrique Noire en ce qui concerne le paludisme à *Plasmodium falciparum*, mais avec le paludisme à *Plasmodium vivax* les immunités sont moins solides. Ces sujets sont d'ailleurs porteurs de rate de dimensions moyennes, atteints de paludisme viscéral évolutif

©Soc.pathol.
exo

sans gravité et les tierces bénignes s'observent chez eux sans aucun caractère particulier.

Le problème de l'enfant nord-africain doit être soulevé. Il est très banal que des couples nord-africains retournent périodiquement dans leur pays d'origine emmenant avec eux des enfants nés en France, dont la contamination est inévitable et qui retournent dans la métropole dans des états paludéens viscéraux évolutifs graves à *Plasmodium vivax* ou à *Plasmodium falciparum*.

Le paludisme autochtone

Notre expérience du paludisme autochtone est pratiquement nulle. Il ne nous a jamais été donné de rencontrer un seul paludéen dont la contamination fut d'origine française (continentale ou corse). Les très nombreux malades qui nous ont été présentés de 1951 à ce jour comme paludéens d'origine autochtone (Corses pour les deux tiers) étaient de faux paludéens fébriles ou viscéraux posant des problèmes de diagnostic le plus souvent simples et toujours résolus par une mise en observation à l'hôpital. Il s'agissait de mélitococcie, de tuberculose, d'amibiase hépatique, de lympho-granulomatose maligne, d'endocardite subaiguë, de rickettsiose, de toxoplasmose, d'hémochromatose.

Il serait puéril cependant de nier que la Corse, la Camargue, les Dombes, la région Bordelaise, la Vendée, ont été historiquement et jusqu'à une date relativement récente des territoires d'endémie paludéenne à *Plasmodium vivax*. Mais il est excessif d'accorder une importance à ces anciens foyers peut-être pour quelques-uns pas absolument éteints.

Le paludisme a sévi en France très durement au Moyen Age, dans les Temps Modernes et jusqu'aux deux tiers du XIXe siècle. Il a disparu devant la mise en valeur des terres et l'élévation du standing de vie des Français.

Un anophélisme sans paludisme demeure. La reprise de l'endémie par apport de réservoirs de virus est théoriquement possible. Nous n'y croyons guère ayant été les témoins d'une expérience spontanée réalisée dans les Camps du Sud-Est Fréjus-Saint-Raphaël, où de 1917 à la fin de la Deuxième Grande Guerre un nombre considérable de soldats d'origine africaine majeure ou asiatique ont été logés dans des conditions souvent précaires. Des anophèles capturés à l'embouchure de l'Argens et dans les marécages bordant les camps furent reconnus bon transmetteurs par les laboratoires mais aucun cas de paludisme n'a jamais été constaté dans la population rurale avoisinante.

©Soc.pathol.
exo

Si cette reprise de l'endémie se réalisait elle ne pourrait donner lieu qu'à une résurgence sans grande portée. Il ne pourrait jamais s'agir que de paludisme à *Plasmodium vivax*, les conditions isothermiques de la France ne permettant pas l'évolution complète du cycle de *Plasmodium falciparum*.

Le paludisme transfusionnel

C'est Woosley qui en 1911 publia la première observation de paludisme transfusionnel (transfusion de bras à bras).

La pratique du sang conservé qui a généralisé la transfusion sanguine n'a pas supprimé le paludisme transfusionnel, bien au contraire. Depuis le cas princeps de Gordon (1941) des centaines de cas en ont été publiés.

Ce paludisme est facilement explicable, ses incidences sur nos conceptions immunologiques sont considérables.

Chez un donneur en équilibre immunitaire avec le paludisme de rares schizontes de *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium malariae* existent dans le sang périphérique. La présence d'anticorps freine leur développement, diminue littéralement leur virulence (état dysgonique) ; le paludisme est inapparent. Injectés à un sujet n'opposant aucun obstacle à leur évolution, les schizontes se développent, la schizogonie reprend son rythme, les hématozoaires sont détruits, les signes et symptômes du paludisme apparaissent.

Nous avions accepté comme un dogme que la survie des corps exo-érythrocytaires de *vivax* ne devait pas être supérieure à 2 ans puisque après ce laps de temps chez un sujet non soumis à des réinoculations il n'était pratiquement jamais constaté de rechute (avec des exceptions toutefois).

Il faut bien accepter maintenant que les corps exo-érythrocytaires, capables d'ensemencer le sang périphérique par leurs mérozoïtes hémotropiques, doivent durer bien plus longtemps, ce que démontre l'infectiosité du sang de donneur ayant quitté les régions d'endémie palustre depuis plus de 2 ans et peut être même plus de 20 ans. Ceci vaut pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae*.

En ce qui concerne *Plasmodium falciparum*, la survie des corps exo-érythrocytaires paraît bien ne pas excéder deux mois.

Une question vient immédiatement à l'esprit. C'est celle de la persistance du pouvoir pathogène des hématozoaires dans un sang conservé à la glacière.

Un très remarquable travail de Carrescia en 1960 a précisé que la durée du pouvoir infestant du sang ainsi conservé était de plus de 10 jours, ce qui fut très aisément démontré par l'impaludation de malades justiciables de la malariathérapie.

©Soc.pathol.
exo

Quelques considérations générales sans prétention, presque l'énoncé de vérités premières, s'imposent en conclusion de cet exposé sur les aspects cliniques actuels du paludisme en France et remarquablement en ce qui concerne les aspects nouveaux.

Les grands bouleversements politiques, les progrès techniques de notre époque ont conjugué leurs effets dans des retentissements quelques-uns prévisibles, d'autres inattendus sur les complexes pathogènes et plus largement les complexes biologiques où les hommes sont engagés.

Les États Africains connaissent, en accédant à l'Indépendance, de grandes vissicitudes administratives dans tous les domaines y compris celui de la Santé. Les mesures d'hygiène et de prophylaxie ne sont pas encore assurées avec la rigueur de l'époque dite coloniale. Les maladies endémiques dont le paludisme, la schistosomose, la maladie du sommeil, les maladies épidémiques comme la fièvre jaune sont en reprise menaçante voire dramatique.

Les avions à réactions de plus en plus rapides ont mis les pays tropicaux d'Afrique à quelques heures des grands centres européens alors qu'il fallait, il y a 30 ans, des semaines, voire des mois de voyage pour les atteindre. C'est ainsi que des maladies endémiques ou épidémiques dont le paludisme à *falciparum* peuvent être vues dans notre Pays à l'état pur dans les premières heures de leur évolution et risquent d'être singulièrement méconnues pendant un temps fort préjudiciable au malade.

L'application de grands et généreux principes politiques et la science de l'ingénieur ont bouleversé les relations des hommes entre eux et des hommes avec les agents d'agression morbide.

Ces considérations sont quelque peu désenchantantes pour l'épidémiologiste et le médecin. Nous enregistrons une régression au lieu du progrès attendu.

La lecture du Chercheur de Trésor et de l'Apprenti Sorcier pourrait être salutaire aux hommes d'État de toute couleur, aux ingénieurs, aux économistes modernes dans leurs rares heures de détente.

©Soc.pathol.
exo

LE PALUDISME D'AFRIQUE CENTRALE. SON INFLUENCE SUR LA MORBIDITÉ ET LA MORTALITÉ DES ENFANTS

Par P. G. JANSSENS, I. H. VINCKE et J. BAFORT (*)

Résumé

Un essai d'évaluation du paludisme en tant que facteur de morbidité et de mortalité dans une communauté minière de l'Ituri, composée en majeure partie d'Africains originaires d'autres régions d'Afrique Centrale, a été tenté.

Après avoir donné les indices paludométriques pour plus de 2.000 nourrissons et enfants d'âge préscolaire et scolaire, complétés par des taux se rapportant aux adultes, il est constaté que ces indices correspondent en gros aux conditions d'une holo-endémicité, mais dont l'équilibre parfait n'est toutefois pas complet.

Les statistiques hospitalières, revues selon des critères sévères et fixes, permettent de situer le nombre d'hospitalisations pour paludisme entre 5 et 15 0/0, taux qui peut atteindre dans des conditions exceptionnelles 30 0/0. La morbidité paludéenne spécifique est de l'ordre de 100 0/00, mais peut atteindre 250 0/00, voire davantage.

Sur cette même base, la mortalité spécifique pour les nourrissons a pu être fixée à 40 0/00, avec une léthalité moyenne de 30 0/0 et une participation dans la mortalité générale de 14,7 0/0. Ces taux sont pour l'ensemble des enfants : 22 0/00, 25 0/0 et 17,3 0/0.

A l'occasion de 1.873 autopsies systématiques et consécutives, le paludisme a été retenu comme cause de décès chez 12,3 0/0 des nourrissons, 13,6 0/0 des enfants de 1 à 2 ans, 11,9 0/0 des enfants de 2 à 5 ans et 11,2 0/0 des enfants de 6 à 15 ans.

Dans le but d'établir le rôle indirect du paludisme dans la mortalité générale, des essais de prophylaxie médicamenteuse ont été faits sur divers groupes d'enfants d'abord, puis sur l'ensemble de la population enfantine. La mortalité infantile a pu être ramenée de la sorte de plus de 300 à 120 0/00 d'abord, puis après 5 ans à 50,1 0/00. Il va de soi que cette réduction de la mortalité ne peut pas être attribuée uniquement au paludisme : les contacts hebdomadaires généralisés ont permis la détection et le traitement très rapide de toutes les autres affections, notamment les infections pulmonaires. L'action directe est estimée à une réduction de l'ordre de 30 0/00.

(*) Résumé.

©Soc.pathol.
exo

OBSERVATIONS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DANS LE PALUDISME A *PLASMODIUM FALCIPARUM*, EN PARTICULIER, LE DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉSISTANCE CONTRE LE « RESOCHIN »

Par M. W. MOHR (*)

Résumé

Le Professeur W. Mohr pose d'abord le problème du paludisme à *falciparum* en Europe. Il rappelle que le paludisme à *Plasmodium falciparum* se rencontre de plus en plus fréquemment chez des marins, des techniciens et ingénieurs, des hommes d'affaires se déplaçant pendant de brèves périodes soit en A. O. F. soit même au Brésil et en Indonésie, que le diagnostic est rarement fait par les médecins non avertis.

La thérapeutique instituée immédiatement après la découverte des parasites dans le sang est essentiellement à base de Nivaquine orale. Puis W. Mohr apporte les résultats de l'étude des protides sanguins au cours du paludisme, étude suscitée par la constatation chez les Africains sains, de l'augmentation des gamma-globulines.

Certains auteurs pensent qu'une mésenchymatose latente est la cause du déplacement des protides sanguins chez l'Africain adulte. Certains autres pensent qu'il s'agit simplement d'une activation du système réticulaire-endothélial suscitée par la formation d'anticorps.

Cette supposition trouve peut-être sa confirmation dans le fait que les sérums des Africains ont une teneur en gamma-globulines et présentent une certaine protection contre l'infection palustre On trouve également chez eux des réactions faiblement positives au thymol-test et au test-sulfates de cadmium.

Les transaminases par contre sont toujours normales.

L'étude des protides du sang d'Européens, entre 20 et 40 ans, atteints de paludisme, à l'exclusion de toute autre affection, donne les mêmes résultats. Ces réactions se verraient au cours des épisodes fébriles de longue durée.

(*) Institut de Médecine Tropicale de Hambourg.

©Soc.pathol.
exo

Les auteurs se basant sur le contrôle de l'électrophorèse concluent :

1° la teneur en gamma-globulines dépend de la durée des accès de fièvre ;

2° l'augmentation de la gamma-globuline se fait dans les deux premières semaines de la maladie pour *falciparum*, et brusquement ;

3° en ce qui concerne l'infection à *vivax*, l'augmentation de la gamma-globuline et le déplacement des protides sanguins se font simultanément et au cours de la 2e ou 3e semaine. L'augmentation de la gamma-globuline peut se voir encore plusieurs semaines après la chute de la température et la disparition des parasites du sang.

L'auteur estime que les processus immunologiques déclenchés par la phase érythrocytaire du paludisme sont responsables du déplacement des protides sanguins, ce qui expliquerait la différence de comportement des protides dans les deux formes de paludisme avant traitement, *Plasmodium falciparum* attaquant toutes les phases érythrocytaires tandis que *vivax* ne touche que les réticulocytes,

L'auteur étudie, d'autre part, les transaminases, les phosphatases, la protéine C réactive, le taux des anti-streptolysines, la réaction de Bordet-Wasserman, mais le nombre de cas observé est encore insuffisant pour que des conclusions définitives soient tirées de ces études.

Discussion.

M. G. Charmot,. — L'étude des immuno-globulines présente en malariologie un intérêt certain, bien souligné par le Professeur Mohr.

Nous ajouterons que l'impaludation thérapeutique (J. Schneider) ou expérimentale sur des volontaires (Abélé) montre une augmentation de la synthèse des IgM (β-2-M) apparaissant dès les premiers jours de la parasitémie et persistant pendant environ 2 mois. La synthèse des anticorps spécifiques de la classe des IgG est plus tardive et plus durable.

Tout se passe comme si l'IgM était une modalité de réponse immédiatement disponible de la part des cellules immuno-compétentes, induite par la parasitémie, et dont la synthèse sera déprimée ultérieurement lorsque le taux des anticorps aura atteint un niveau suffisant.

Par ailleurs, il semble que les « anticorps protecteurs » apparaissent beaucoup plus tard que les « anticorps témoins ».

©Soc.pathol.
exo

MALARIA OVALE ; SOME CLINICAL AND SEROLOGICAL OBSERVATIONS

By P. J. ZUIDEMA and J. H. E. Th. MEUWISSEN

Introduction

Plasmodium ovale was first described as a separate species by Stephens in 1922. The correctness of his view was proved by other British workers (James *et al.* (1933) ; Garnham *et al.* (1955).

Although some cases of ovale malaria occurred outside the African continent (Philippines, New Guinea) the infection is almost entirely confined to tropical Africa. Recently, Lacan (1965), in a comprehensive study, outlined the geographical distribution in tropical Africa. It appears that the infection occurs especially in West Africa and particularly in the hot and humid forest zones of Liberia, Ghana, Togo, Nigeria, and the Cameroons. The incidence may be relatively high in these regions. In Central and East Africa the frequency of ovale malaria is low and its distribution much more patchy. The incidence of the infection is highest in young children. Almost all cases of ovale malaria that were diagnosed in Europe and the United States originated from West Africa.

Clinically, ovale malaria generally has a mild, tertian course. The number of paroxysms is limited and spontaneous recovery is the rule. However, in some individuals the attack may be severe, with rigors and temperatures over 40° C (Garnham *et al.*, *l. c.*) ; furthermore, the periodicity may be quotidian. Parasitæmia may continue for some weeks or even months after clinical recovery (Jeffery *et al.* (1954)).

In the last few years a number of cases of imported ovale malaria were diagnosed in Europe and the U. S. A. (Table I). In most of these cases there was a long interval between the day of the last exposure and the first appearance of clinical symptoms; this is often mentioned as a characteristic feature in ovale malaria. The long period of latency may be explained in several ways.

(1) *Prolonged incubation period of the primary attack.* The incubation period in ovale malaria is about 14 days, but it may be much longer as shown by Shute and Maryon (1954); in a series of 38 sporozoite-induced cases of ovale malaria true latency with an incubation period of 85 days was observed in one subject.

©Soc.pathol.
exo

(2) *Delayed primary attack.* A long latency in a patient who was on suppressive treatment during his stay in an endemic area may

TABLE I

Imported cases of ovale malaria in Europe, the U. S. A. and Canada.

Author	Endemic region	Suppressive therapy	Period of stay	Start of illness	Delay after last exposure
TRAGER and MOST, 1963 (U. S. A.).	Nigeria	Chloroquine	Sept. 1958-March 1959	Nov. 1962	44 months
	Togo	Chloroquine	June 1961-Sept. 1961	May 1963	20 months
MILLER *et al.* 1965, (Canada) (2 cases, almost identical course).	Guinea (2 months) Senegal (1 week)	Chloroquine	June 1963-Sept. 1963	July 1964	10 months (severely ill)
CHIN and CONTACOS, 1966 (U. S. A.).	Ghana and Togo	Chloroquine	Sept. 1961-July 1963	Oct. 1964	15 months
LUPACO *et al.*, 1966 (Rumania).	Guinea	Chloroquine (irregularly)	Oct. 1963-July 1965	Dec. 1965	5 months (7 paroxysms, severely ill)
NEMIROVSKAJA *et al.* 1965 (Russia) (according to Lacan).	10 cases at Moscow, all originating in West Africa; 6 in Soviet citizens, 4 in Africans				

be explained by postponement of the primary attack. In vivax malaria the interval after the termination of malaria prophylaxis depends on the strain; it varies from a few to about 14 months. In quartan malaria it may last anything up to twenty years.

(3) *True relapse.* The primary attack may have been brief and mild and therefore may not have been recognized as an attack of malaria. True relapses in ovale malaria are held to occur rarely by some authors; their existence has even been denied altogether. However, the occurrence of true relapses was shown in two cases of sporozoite-induced ovale malaria (GARNHAM *et al.*, *l. c.*). The relapses occurred 103 and 98 days, respectively, after the primary attacks. They were followed by a second relapse after 68 and 101 days, respectively.

In naturally acquired infections of ovale malaria the cause of prolonged latency is difficult to assess. Probably, most attacks in imported cases of ovale malaria are delayed primary attacks.

©Soc.pathol.
exo

Therefore, the period of latency of ovale malaria after suppressive treatment is stopped lies between that of vivax and quartan malaria; in this respect ovale malaria seems to occupy an intermediate position.

A remarkable feature in the asexual cycle of a Liberian strain of *P. ovale* used by GARNHAM *et al. (l. c.)* was the large number of merozoites of the schizonts during a first and second relapse. Whereas the normal number of merozoites is about eight, the number during relapses rose to 12 to 16. If this characteristic is not confined to the particular strain of *P. ovale*, it may serve as a distinguishing feature between a primary attack and a true relapse.

CASE REPORTS

In 1965, two cases of ovale malaria were diagnosed in the outpatient clinic for tropical diseases in Amsterdam. Blood of the second patient was used to induce the infection in a patient suffering from neurolues and subsequently three more patients were inoculated with the strain. We report some clinical and immunological observations in these cases.

Case A. — C. A., a 23-year-old technician, worked at Dibuangi, Gabon, from 1962 until July, 1964. Throughout this period and for three weeks after he left the area he took one tablet of Nivaquine daily. During his stay he experienced three episodes of fever during which he temporarily increased the dosage of Nivaquine.

In November, 1964, and again on January 3, 1965 he had a mild chill; on both occasions the fever subsided after a small dose of quinine.

Physical examination on January 11, 1965, revealed no abnormalities. The spleen was not palpable. The sedimentation rate of erythrocytes was 21 after one hour. Leucocytes 6,400 with 12 per cent eosinophils. No malaria parasites were found in thick slides. The stools contained no worm eggs and no larvæ of *Strongyloides stercoralis*. Urine: negative for albumen and sugar, no *Schistosoma haematobium* eggs. The blood contained microfilariæ of *Acanthocheilonema perstans;* skin-snips were positive for microfilariæ of *Acanthocheilonema streptocerca*. The filaria complement fixation test was 1:80 or more (Dr RIDLEY, London).

On January 25, 1965, the patient again was feverish and complained of headache. Blood examination on the next day revealed scanty malaria parasites—41 parasites to 500 leucocytes— which in thin smears were identified as *P. ovale*. The parasites were mostly older rings or half-grown trophozoites; no schizonts or gametocytes

©Soc.pathol.
exo

were present. The red cells were enlarged and showed Schüffner's stippling; a few were elongated and fimbriated.

The patient was treated with a full course of Resochin (14 tablets) and primaquine (15 tablets of 15 mg.). He did not revisit the out-patient clinic.

COMMENT. — After his return to the Netherlands the patient suffered the first attack of fever in November, 1964. The exact nature of this attack, whether a true relapse or a delayed primary attack, cannot be stated.

The case was of interest as up till the present ovale malaria was seldom observed in Gabon. As pointed out by LACAN, one might expect that ovale malaria would be frequent in the hot, humid forest regions of Gabon; however, this is not the case. In Libreville, a W. H. O. group found only two cases of *P. ovale* infection among 487 persons, 230 of whom were positive for malaria parasites; in Lambaréné there was one case among 62 children four of whom were positive for malaria parasites (LACAN, *l. c.*).

Case B. — F. H., a 35-year-old geologist, stayed in Ghana from January, 1964, to May, 1965. During this period he took two tablets of Nivaquine weekly. Shortly before his departure from Ghana he suffered from a feverish illness with headache, vomiting, and diarrhœa for which he treated himself with Nivaquine, 14 tablets in three days; this resulted in complete recovery. On May 30, 1965, he left Accra for Amsterdam. Medical examination was carried out on August 5, 1965. At that time there were no complaints and physical examination was negative. Sedimentation rate 3 mm. after one hour; leucocytes 7,900; normal differential count. The urine and stools contained no amœbæ, cysts or parasites. Thick slide: no malaria parasites. An X-ray of the thorax revealed no abnormalities.

On October 20, 1965, he fell ill with fever and bronchitis. Antibiotics were administered but the fever continued; rigors followed each other with intervals of almost exactly 48 hours. Although the temperature on November 5 and November 7 rose to 40.5° C and 39.9° C, respectively, the patient did not feel severely ill; the fever was not accompanied by headache or vomiting. Of course, the patient himself had already made a diagnosis of malaria, but it was not until after nine paroxysms of increasing severity that he was allowed to seek expert advice.

On examination on November 8 the patient did not appear to be severely ill. There was no herpes labialis. The spleen was easily palpable on deep inspiration. Thick slides stained by a rapid technique showed malaria parasites which at first were diagnosed

©Soc.pathol.
exo

as *P. vivax*. As the patient was otherwise in good health and had no history of hepatitis 5 ml. blood was withdrawn and forwarded to Amersfoort where it was inoculated in patient I (A. E. W.) for therapeutical purposes. After this a full course of chloroquine (Resochin 14 tablets) and of primaquine (15 tablets of 15 mg.) was prescribed for F. H. who made an uneventful recovery.

Examination of thin smears proved that the infection was due to *P. ovale*. There were 19 parasites to 500 leucocytes. The parasites were half-grown; no schizonts were present, a few rare male gametocytes were found.

Comment. — The attack of malaria occurred four months and 20 days after the patient's return to the Netherlands. Although it is doubtful whether the episode of fever and diarrhœa in the last days of May was due to malaria, the possibility cannot be entirely ruled out. However, subsequent studies of the parasite in neurosyphilitic patients who were inoculated with the strain showed that the number of merozoites was nine on the average. When assuming that in this strain also the number of merozoites during a relapse is double the number in the primary attack, the conclusion would be warranted that the patient experienced a primary attack, probably a delayed primary attack.

Obviously, immunity did not develop rapidly as nine paroxysms had already occurred before treatment was instituted; moreover, the temperature during the last paroxysms still was about 40° C.

Serological investigations

Serological investigations were carried out in four trophozoite-induced infections in patients with neurolues. The development of circulating antibodies was followed by means of the indirect fluorescent antibody technique (Tobie *et al.*, 1962) and correlated with the course of the parasitæmia and the fever.

The antibody titrations were carried out with three different parasite species as an antigen, *viz.* the homologous parasite *P. ovale*, *P. vivax* and *P. fieldi*, a Malayan monkey parasite that may be maintained in splenectomized rhesus monkeys and that, according to Collins *et al.* (1966), is a useful cross-reacting antigen for serological investigations in *P. falciparum* and *P. malariae* infections.

Graphs I to IV show the course of the infections in four blood-inoculated individuals. Previously, the first three patients had already received one or more inoculations with *P. vivax*. However, no fluorescent antibodies were detected in the present pre-infectious sera.

©Soc.pathol.
exo

In patient A. E. W. the first *P. ovale* parasites were found in the daily thick smears on the tenth day after inoculation with blood from Case B from Ghana. This also was the day of the first fever attack. The number of parasites increased to 445/500 leucocytes on the 19th day. In all, seven fever peaks up to 41° C occurred with a strict periodicity of 48 hours. During the course of the infection the patient was moderately ill. On the 13th day —*i. e.*, the fourth day of patency— fluorescent antibodies with a homologous titer of 1:20 were demonstrated. Within six days the titer increased to 1:320 and on the 25th day the maximum titer of 1:640 was observed. The homologous titers had a tendency to prevail over the heterologous titers; however, the differences were small.

Patient A. J. de J. also underwent his second malaria inoculation. Patency started on the eleventh day; the number of parasites reached a maximum of 375/500 leucocytes in seven days. The fever pattern was quotidian. Two parasite populations, each with its own schizogony, caused seven fever peaks within one week. The patient felt ill. Circulating antibodies were detected with a homologous titer of 1:20 on the 13 th day, the third day of patency; the titer became 1:160 on the 19th day after inoculation. Differences with the three cross reacting antigens were practically nonexistent.

Patient J. H. D. previously underwent several malaria inoculations with *P. vivax*. His clinical aspect was typical of a tolerant infection. Twice only a temperature up to 39° C was measured; the patient never felt really ill. There was low-grade parasitæmia. Patency started on the 12th day after inoculation. The maximal number of parasites was 30/500 leucocytes on the 20th day. In spite of this state of tolerance circulating antibodies were produced with a titer that equalled that of the second patient with his more than tenfold greater parasite density. A slight prevalence of the homologous titers was observed.

Patient E. J. S. was the only patient with a primo-infection of malaria. Thick smears became positive on the 14th day after inoculation; the maximum parasitæmia of 625 parasites per 500 leucocytes occurred on the 23rd day. Like the second patient, she harboured a double parasite population with two schizogonies which followed each other with an interval from six to eight hours. As a result the patient experienced long lasting fever attacks in which her temperature rose to very high levels, up to 42° C, during the second peaks. On the 22nd day she became so ill that it was necessary to mitigate the attack by administering 200 mg. quinine sulphate. The effect was such a sudden end of the parasitæmia that

©Soc.pathol.
exo

it could not be due to the action of the drug alone. At that time the patient had experienced 12 fever peaks.

Circulating antibodies were detected in a later stage of the infection than in the three re-inoculated cases. A homologous titer of 1:20 was observed on the seventh day of patency; the maximum titer of 1:320 was attained on the 22nd day. In this case the homologous titers prevailed over the heterologous titers. The reactivity of the *P. ovale* sera with *P. fieldi* antigen was more marked than with *P. vivax* antigen. As compared to the three other patients the heterologous antibody response was slighter. This suggested that in those three cases there was a secondary response to a common antigen.

Comment

Our experiences with trophozoite-induced ovale malaria give rise to the following remarks.

(1) It became evident again that *P. ovale* malaria is not always mild. In the case of A. J. de J. there was a quotidian periodicity, in six out of seven paroxysms the temperature rose to 40° C, and the hot stage lasted for several hours. The fourth patient was severely ill; during each paroxysm the temperature remained high for many hours.

(2) In these four patients recovery was spontaneous or nearly so, as described in the last case.

(3) The largest number of parasites was 625/500 leucocytes; therefore the parasitæmia did not reach high levels. The number of parasites decreased rapidly with recovery.

(4) *P. ovale* infection caused homologous and heterologous fluorescent antibody titers; the former tended to have a higher titer. As regards the cross reacting antigens used in the present investigation, *P. fieldi* appeared to be nearer to *P. ovale* than *P. vivax*.

(5) The development of fluorescent antibodies started two to five days after the parasites became patent in the re-infected patients; however, in the primo-infection the interval was seven days. The titers rose at least eight-fold within one week. We could not confirm the observation of Garin *et al.* (1965) that antibody titers preceded patency.

(6) Like McGregor *et al.* (1965), we did not find a direct correlation between the maxima of the titer values and the corresponding parasite densities.

©Soc.pathol.
exo

Summary

In the last few years a number of cases of ovale malaria were recognized in Europe and the United States of America; all were contracted in West Africa. A long period of latency was noted in most of the cases.

In 1965, two cases of imported ovale malaria were diagnosed at the Out-Patient Clinic for Tropical Diseases, Amsterdam. The first patient had contracted the infection in Gabon; his illness started about four months after he had left the endemic area. The second patient was infected in Ghana; symptoms developed four months and 20 days after he left that country. Expert medical advice was not sought until the patient had suffered nine paroxysms of increasing severity.

The Ghanese strain of *P. ovale* was used to induce malaria in four patients with neurolues. Three of them had previously been treated with trophozoite-induced vivax malaria. It was again evident that ovale malaria is not always mild. A quotidian periodicity existed in one patient, the temperature in six of the seven paroxysms reached 40° C, and the hot stage lasted for several hours. Another patient also was severely ill; during each paroxysm the temperature remained high for many hours.

Spontaneous recovery occurred in all four patients. The highest number of parasites was 625 to 500 leucocytes; therefore, the parasitæmia did not reach a high level. The number of parasites decreased rapidly with clinical recovery.

The development of antibodies in all four patients with trophozoite-induced malaria was studied with the indirect fluorescent antibody technique. The homologous parasite, *P. vivax* and *P. fieldi* were used as antigens. Homologous as well as heterologous fluorescent antibody titers developed; the former tended to be higher. Of the cross-reacting antigens, *P. fieldi* appeared to be nearer to *P. ovale* than *P. vivax*. In the re-infected patients antibodies made their appearance two to four days after the parasitæmia became patent; in the patient with a primary infection this interval was seven days. Within one week the titers rose at least eight-fold. The appearance of antibodies did not precede patency. No direct correlation between the maxima of the titers and the corresponding parasite densities was observed.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

Maladie localisée aux régions chaudes et humides (les cas cités, ici, proviennent du Gabon et du Gahna) se rencontre essentiellement chez les enfants, caractérisée par sa bénignité habituelle et la rareté des parasites dans le sang périphérique. Cependant, la température est souvent élevée. Le délai d'incubation est variable, de 1 semaine à 10 mois ou plus. Ceci est assez caractéristique et correspond soit à une longue « incubation » soit à une primo-infestation sanguine différée par la prise régulière de Chloroquine.

Autre caractéristique : le nombre des parasites sanguins au cours des récidives est deux fois supérieur à celui que l'on trouve au cours de la primo-infestation.

Signes cliniques limités strictement à des accès fébriles isolés.

L'étude immunologique montre la présence d'anticorps à l'immunofluorescence, en quantité à peu près semblable à ce que l'on voit au cours d'infestation à *Vivax* et à *Fieldii*.

Le seul fait notable c'est qu'en cas de primo-infestation les anticorps surviennent plus tard.

Cependant l'infestation par *Plasmodium ovale* n'est pas toujours bénigne. La périodicité peut être quotidienne avec des températures atteignant 41° voire 42° pendant plusieurs heures.

Le nombre le plus élevé des parasites observé est de 450 pour 50 leucocytes.

A propos de *Plasmodium* ovale doit être évoquée la notion d'anticorps hétérologues et homologues et c'est à *Plasmodium fieldii* que se rapprocherait le plus *Plasmodium ovale* en ce qui concerne le pouvoir antigénique.

References

Chin (W.) and Contacos (P. G.). — A recently isolated West African strain of *Plasmodium ovale*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1966, **15**, 1-2.

Collins (W. E.), Jeffery (G. M.), Guinn (E.) and Skinner (J. C.). — Fluorescent antibody studies in human malaria. IV. Cross-reactions between human and simian malaria. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1966, **15**, 11-15.

Garin (J.), Ambroise-Thomas (P.) and Saliou (P.). — Diagnostic sérologique du paludisme par la méthode des anticorps fluorescents. *Presse méd.*, 1965, **73**, 1847-1852.

Garnham (P. C. C.), Bray (R. S.), Cooper (W.), Lainson (R.), Awad (F. I.) and Williamson (J.). — The pre-erythrocytic stage of *Plasmodium ovale*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1955, **49**, 158-167.

©Soc.pathol.
exo

James (S. P.), Nicol (W. D.) and Shute (P. G.). — *Plasmodium ovale* Stephens. *Parasitology*, 1933, **25**, 87-95.

Jeffery (G. M.), Young (M. D.) and Wilcox (A.). — The Donaldson strain of malaria. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1954, **3**, 628-637.

Lacan (A.). — *Plasmodium ovale* Stephens, 1922, sa distribution en Afrique. W. H. O./Mal. 525, 1965.

Lupaco (Gh.), Bossie-Agavriloaei (A.), Lenghel (I.) and Smolinski (M.). — Sur un cas de paludisme à *Plasmodium ovale* provenant de Guinée. W. H. O./Mal. 1966, 551.

McGregor (I. A.), Williams (K.), Voller (A.) and Billewicz (W. Z.). — Immunofluorescence and the measurement of immune response to hyperendemic malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1965, **59**, 395-414.

Miller (M. J.), Marcus (D. M.) and Cameron (D. C.). — Latent infections with *Plasmodium ovale* malaria. *Canadian Med. Ass. J.*, 1965, **92**, 1241-1247.

Shute (P. G.) and Maryon (M.). — Observations on *Plasmodium ovale*. *Proc. Vth Congr. trop. Med. Mal.*, second vol., 1954, 44-49.

Tobie (J. E.), Kuvin (S. F.), Contacos (P. G.), Coatney (G. R.) and Evans (Ch. B.). — Fluorescent antibody studies on cross reactions between human and simian malaria in normal volunteers. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1962, **11**, 589-596.

Trager (W.) and Most (H.). — A long-delayed primary attack of ovale malaria. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1963, **12**, 837-839.

EXPRESSIONS CLINIQUES ET IMMUNOLOGIQUES DU PALUDISME AU SÉNÉGAL

Par M. PAYET, P. PENE et M. SANKALÉ (*)

Le paludisme reste au Sénégal un important problème de santé publique et une recrudescence nette en a été observée depuis ces dernières années. Cette recrudescence tient à un relâchement certain de la lutte antipalustre, et aussi à l'absence d'une coordination suffisante entre les Services chargés de la surveillance des grandes endémies en brousse, et les Services d'hygiène urbains.

Officiellement et statistiquement, cette recrudescence du paludisme ne semble pas tellement apparente. Ceci tient à l'irrégularité des recensements, au caractère très incomplet des enquêtes sur le terrain, et aussi au fait que bien des Médecins, devant la pauvreté des moyens d'action mis à leur disposition, se désintéressent de la question. Il n'en est heureusement pas toujours de même. C'est ainsi que pour la Région de Thiès nous disposons d'informations assez

(*) Faculté de Médecine de Dakar.

©Soc.pathol.
exo

précises et voici quelques données que nous devons au Médecin-Commandant MICHEL responsable de cette Région :

Index splénique moyen :

Région de Thiès	19,2 o/o
Département de Thiès	7,4 »
Ville de M'Bour	30,4 »
Ville de Tivaouane	20 »

Pour la même Région, l'index hématologique, fut le suivant :

Région de Thiès	33 o/o
Département de Thiès	28,8 »
Ville de M'Bour	47 »
Ville de Tivaouane	44 »

Pour beaucoup de régions du Sénégal les renseignements font entièrement défaut ou doivent être considérés avec circonspection, une certaine confusion existant souvent, notamment en ce qui concerne le diagnostic des splénomégalies dans des régions où bilharziose et paludisme coexistent en proportions à peu près équivalentes. L'enquête sur le paludisme attribue parfois indifféremment toutes les splénomégalies au seul paludisme, les équipes antibilharziennes recensant les mêmes lorsqu'elles interviennent à leur tour.

Pour apprécier l'importance de l'endémie palustre on en est donc réduit, le plus souvent, soit à des impressions cliniques, soit à des statistiques hospitalières souvent aussi critiquables que celles des Services généraux de la Santé Publique, et ce, pour les mêmes raisons. C'est ainsi que pour Dakar, ville théoriquement indemne de paludisme, nous relevons dans notre Service de Clinique Médicale 67 cas de paludisme confirmé pour 1964 et 74 pour 1965, pour un mouvement moyen de 3.500 à 4.000 malades par an. Ces chiffres ne donnent qu'une notion très approximative de ce qui se passe en réalité, car ils ne tiennent pas compte des paludismes non vérifiés hématologiquement et pourtant indiscutables, des paludismes intercurrents survenant au cours d'affection ayant déterminé l'hospitalisation, et enfin, des formes légères, simples accès de reviviscence schizogonique sans lendemain et n'ayant pas nécessité l'hospitalisation.

Pour essayer d'avoir une idée plus précise de ce qui se passe en brousse, nous avons étudié plusieurs villages situés à environ 120 km. de Dakar, dans la région dite des « Nyayes » habitée essentiellement par des cultivateurs arachidiers ou maraîchers, parfaitement représentatifs économiquement et socialement de la population rurale sénégalaise.

©Soc.pathol.
exo

Cette région se caractérise par l'existence de nombreux marigots saisonniers, ainsi que de nombreux étangs apparaissant en juillet avec la saison des pluies, survivant quelques mois à celle-ci et s'asséchant vers février, parfois mars.

Pendant la période sèche, la pérennisation des gîtes larvaires est assurée par les puits et surtout de nombreuses réserves d'eau familiales de types extrêmement variée, mais de toute façon, parfaitement adaptées au maintien d'une population anophélienne suffisante. Ainsi sont réalisées les conditions idéales d'un paludisme endémique d'intensité moyenne avec recrudescence saisonnière.

Voici les chiffres concernant des sujets porteurs de trophozoïtes relevés en dehors de la saison des pluies, mais peu après elle, dans un de ces villages :

— Pour 10 sujets de 1 à 2 ans. . 6 positifs
— Pour 16 sujets de 2 à 8 ans. . 13 »
— Pour 21 sujets de 8 à 20 ans. . 8 »
— Pour 37 sujets de 20 à 74 ans. . 7 »

Ces résultats sont très comparables à tous ceux qu'une enquête un peu sérieuse peut retrouver dans tous les villages du même type et donnent une idée de ce qu'est réellement l'endémie palustre au Sénégal.

Quelles sont maintenant les expressions cliniques les plus fréquentes ? Elles ont déjà été largement étudiées et ne comportent rien de particulièrement original : on peut sur ce point se reporter au travail fait en 1962 par Armengaud, Louvain et Diop Mar qui ont surtout insisté sur l'importance de la note neurologique, aussi bien dans les formes communes que dans les formes sévères. Nous signalerons simplement la rareté du paludisme viscéral évolutif et insisterons seulement sur deux aspects particuliers : les formes splénosanguines pures et les formes malignes. Elles posent toutes les deux des problèmes immunologiques ne s'inscrivant pas dans le cadre des idées généralement admises.

Les *formes splénosanguines* pures s'observent surtout chez l'enfant très jeune, mais peuvent s'observer à l'âge scolaire et même chez l'adulte. Cliniquement elles se manifestent par une splénomégalie franche, une anémie chronique de type hémolytique, un retard de croissance et une sensibilité accrue à toutes les agressions bactériennes parasitaires et virales. Surtout, elles sont hématologiquement définies par la présence permanente dans le sang circulant de schizontes et de gamètes et ceci pratiquement sans aucune manifestation fébrile notable.

L'examen de la goutte épaisse et du frottis impose le diagnostic hématologique du paludisme sévère. La vérification de l'état du

©Soc.pathol.
exo

sujet correspondant le montre le plus souvent vaquant paisiblement à ses occupations. Les taux d'infestations sont d'autant plus importants qu'il s'agit de sujets plus jeunes et si des taux d'infestations de 10 à 15.000 hématozoaires au millimètre cube sont courants chez des enfants de 1 à 2 ans, ces taux tombent rapidement, un millier en moyenne autour de 10 ans, une centaine à peine chez les adultes (Chiffres concordants avec ceux de M. Bruce-Chwatt).

De même, fait épidémiologiquement important et ayant sans doute une signification immunologique : les gamètes se raréfient au fur et à mesure que l'âge augmente. Ce sont essentiellement les enfants compris entre 1 et 3 ans qui représentent le principal réservoir de virus et l'agent principal de pérennisation de la souche dans la nature.

Cliniquement, l'évolution de ces formes est apyrétique et il y a là un exemple d'adaptation satisfaisante de l'organisme à son parasite. Mais cette adaptation reste précaire. De violents accès palustres peuvent éclater sur ce terrain, leur interprétation reste difficile : rupture de l'équilibre permettant l'extériorisation fébrile d'un épisode schizogonique ? Infestation par une souche nouvelle ? les deux sont possibles, mais nous pensons que chez ces malades l'extériorisation de ce paludisme, cliniquement latent à l'occasion d'un fléchissement de l'état général, doit être l'éventualité la plus courante. Le paludisme intercurrent n'est d'ailleurs pas autre chose.

Disons pour clore ce chapitre, que ces formes sont assez ubiquitaires. Nous les avons observées à Madagascar avec une fréquence encore plus grande qu'en Afrique, surtout chez les adultes splénomégaliques.

Le deuxième point sur lequel nous voulons insister est la fréquence des formes graves du paludisme, aussi bien à Dakar qu'en zone rurale. Ce point avait déjà été bien vu par Armengaud qui, à partir du matériel de la Clinique des Maladies Infectieuses à Dakar, observait, en 1961, 109 accès pernicieux pour un total de 448 malades, avec une mortalité d'environ 50 0/0.

La grande majorité des accès pernicieux frappe les enfants âgés de 2 à 8 ans, mais Armengaud relève dans son travail 13 cas de perniciosité chez des malades dont les âges s'échelonnent entre 14 et 35 ans.

Dans un travail récent, non publié, Michel relève dans le secteur médical de Tivaouane, zone hyperendémique du Sénégal, 35 accès pernicieux pour 2.812 cas de paludisme confirmé. Comme Armengaud, il note le maximum de ces accès entre 1 et 10 ans, les *nourrissons ne faisant que rarement des formes graves*, bien qu'étant dans la règle ceux qui présentent les lames les plus riches en hématozoaires.

En ce qui concerne notre propre expérience, nous avons reçu en

©Soc.pathol.
exo

deux ans, dans notre Service de Clinique Médicale, 141 paludéens se répartissant en 56 hommes et 85 femmes. Sur ce nombre, 11 malades soit 13 0/0 ont présenté des accès pernicieux. L'âge de ces malades s'échelonne entre 14 et 39 ans et le nombre de décès a été de trois. Sur ces trois morts, une seule vérification a été faite, elle a été parfaitement confirmative du diagnostic d'accès pernicieux. Le nombre de trois décès pour onze accès pernicieux peut paraître faible en regard des autres statistiques et conduire à douter du diagnostic, d'autant qu'entre accès sévère et accès pernicieux, la limite n'est pas parfaitement nette. Tous nos cas ont comporté des signes neurologiques importants : coma brutal dans sept cas, crises convulsives suivies de périodes d'obnubilation profonde avec signes neuro-végétatifs dans les autres. Les trois décès sont survenus chez des malades vus tardivement au 2e ou au 3e jour. Les accès ayant été comateux d'emblée et accompagnés de signes neuro-végétatifs importants. Dans deux cas, la discrétion de la réaction thermique, la cyanose avec refroidissement des extrémités et l'état de collapsus réalisaient le tableau d'un syndrome algide terminal.

Comme l'avait déjà noté ARMENGAUD, les réactions méningées vives sont habituelles et un syndrome liquidien discret, 3 à 4 éléments au millimètre cube, et une hyperalbuminorachie discrète, 0 g. 30 à 0 g. 40, ne sont pas rares. Une réaction liquidienne franche est considérée par ARMENGAUD comme un élément de mauvais pronostic. Nous sommes restés fidèles à la ponction lombaire décompressive systématique et n'avons pas encore eu de raisons de le regretter.

De toute façon, l'intérêt de ces cas ne nous paraît pas résider dans des discussions diagnostiques, mais bien dans le fait de paludisme grave à évolution souvent mortelle chez des adultes sédentaires vivant en pays d'holo-endémie palustre. Bien des auteurs, surtout anglo-saxons, et un certain nombre d'experts, disposent qu'en zone d'endémie palustre l'accès pernicieux est l'apanage exclusif de l'enfant mal immunisé, ou du transplanté insuffisamment protégé. Certains vont même plus loin, soutenant qu'en Afrique Tropicale on n'observait jamais d'accès pernicieux au-dessus de deux ans.

Il n'est pas question de nier le rôle du paludisme pernicieux comme cause de mortalité chez le jeune enfant africain ou même européen, mais il n'est pas non plus question de nier son existence non exceptionnelle chez le nègre adulte non splénomégalique et soi-disant immun et même s'il était exact que le paludisme pernicieux de l'adulte soit rare en Afrique Noire, nous sommes en mesure d'affirmer qu'il est ou était au contraire fréquent à Madagascar.

La notion d'une immunité acquise au cours de l'évolution du paludisme repose maintenant sur des bases biologiques et des démons-

©Soc.pathol.
exo

trations qui semblent solides. Il n'en est pas moins vrai que la clinique ne confirme pas toujours les conclusions des immunologistes. Certes, une certaine résistance acquise est indiscutable, cliniquement et expérimentalement. Mais à la lumière de l'expérience cette résistance semble bien précaire et sa théorique adaptation à une souche déterminée, et à elle seule, la rend encore plus fragile. D'autre part, le support immunologique de cette « immunité » serait une fraction de globuline dont on connaît le taux très élevé chez les anciens paludéens. Les travaux conduits à Bathurst par l'École de Liverpool sont parfaitement démonstratifs. Cependant, ces mêmes γ-globulines sont normalement élevées chez nos sujets présentant des paludismes sévères et le malgache, notamment, présente un taux élevé de γ-globulines sans que cela lui confère la moindre immunité. Mais peut-être n'est-il pas impossible que ces γ-globulines globalement élevées ne comportent pas la bonne fraction immunisante.

Au moment où les anophèles deviennent résistants aux insecticides courants, et où on décrit un peu partout des souches d'hématozoaires résistantes, même à la chloroquine, il est évidemment tentant de confier à la possibilité d'une immunité les espoirs d'éradication du paludisme. Nous nous excusons d'avoir encore sur ce point une opinion aussi nuancée que l'immunité palustre elle-même.

PAYET

Le Sénégal est un pays d'endémie palustre avec nette recrudescence hivernale.

Les renseignements sont très épars et irréguliers. Le paludisme redevient une maladie d'actualité et même d'avenir.

Deux aspects cliniques ont été observés par PAYET au Sénégal :

1° *Formes spléno-hématiques pures :*

Il s'agit en général d'enfants de 1 à 3 ans, jusqu'à 10 ans, qui présentent une anémie, une fébricule, une splénomégalie et des troubles de la croissance pondérale.

A l'examen de sang : hématozoaires en très grand nombre dans le sang périphérique. Gamétocytes très abondants également, diminuant en nombre avec l'âge.

Tout paraît se passer comme si l'hôte s'était adapté à son parasite.

Si l'enfant est soumis à une agression, quelconque, même bénigne (maladie infectieuse, rougeole, etc.), l'équilibre se rompt et le paludisme devient alors sévère parfois même mortel avec accès pernicieux, etc.

Ces formes sont exceptionnelles chez l'adulte.

©Soc.pathol.
exo

2° *Formes graves du paludisme :*

Il est admis que l'adulte ne fait pas de paludisme grave. ARMENGAUD, sur 309 cas, trouve 100 paludismes pernicieux chez les enfants, mais dans 7 à 8 cas, il s'agit de jeunes adultes au-dessus de 14 ans.

PAYET de son côté, sur 144 cas, note 11 accès pernicieux de 14 à 37 ans (donc 13 0/0) dont 3 sont morts.

BIOLOGIE

Dans le liquide céphalo-rachidien on note une petite hypercytose, une hyperalbuminose. La gravité est donc certaine.

CONCLUSION

Dans un pays d'endémie palustre moyenne, le paludisme grave n'épargne pas les adultes, d'où réflexions sur l'immunité : la présence d'anticorps ne traduit pas forcément une résistance vraie, c'est une résistance précaire.

On peut établir une concordance entre l'immunité et l'augmentation des γ-globulines (MACGREGOR) et sur le plan clinique on ne peut cependant pas suivre absolument les immunologistes.

LES EXPRESSIONS CLINIQUES DU PALUDISME A *PLASMODIUM FALCIPARUM* CHEZ L'ENFANT NOIR AFRICAIN

(d'après une expérience hospitalière dakaroise).

Par M. REY, A. NOUHOUAYI et I. DIOP MAR

En zone endémique, c'est d'abord et surtout l'enfant qui fait les frais du paludisme. Infesté dès les premiers jours de la vie, il commence à être affecté par l'hématozoaire dès que s'efface l'immunité passive d'origine maternelle, qui l'a protégé durant ses 3 premiers mois. Ce n'est qu'au prix de réinfestations multiples, et au terme d'une histoire clinique dont les modalités, la durée et la gravité sont très variables, qu'il acquiert, s'il survit, un état de tolérance, puis une relative immunité.

Dans la région dakaroise sévissent essentiellement *P. falciparum*, et accessoirement *P. malariae*. Redevenue importante ces dernières années, l'endémicité ne peut être évaluée qu'approximativement

©Soc.pathol.
exo

faute d'enquêtes récentes : il semble qu'on puisse la situer actuellement au niveau *hypo-endémique*.

Le climat est caractérisé par des saisons très contrastées et un hivernage relativement court. Ainsi la période de transmission du paludisme se réduit-elle aux quatre mois qui correspondent à la saison des pluies et surtout à son déclin (août-septembre-octobre-novembre).

Des données épidémiologiques dépend l'âge de la résistance au paludisme, que l'enfant acquiert plus ou moins vite, suivant le rythme et la fréquence des réinfestations. A Dakar, celles-ci sont assez espacées. Si 2/3 des cas mortels concernent des enfants âgés de 4 mois à 4 ans, si plus de 9 fois sur 10 il s'agit de sujets dont l'âge ne dépasse pas 10 ans, l'adulte africain n'est pas complètement à l'abri des accès pernicieux mortels : nous en avons observé jusqu'à l'âge de 25 ans.

La présente étude s'inspire de 327 observations de paludisme isolé concernant des enfants de moins de 15 ans, hospitalisés dans le Service des Maladies Infectieuses entre le 1er janvier 1963 et le 31 décembre 1965. Cette étude fait suite au travail de M. Armengaud, M. Louvain et I. Diop Mar, réalisé en 1962 dans le même Service hospitalier, travail dont nous reprendrons à notre compte les conclusions essentielles.

	Paludisme isolé			Paludisme associé ou secondaire	Total des cas (1-1-1963-31-12-1965)
	Survies	Décès	Total		
Enfants (< 15 ans)	253	74	327	367	694
Adultes (⩾ 15 ans)	86	6	92	224	316
Total	339	80	419	591	1.010

Une étude hospitalière ne peut prétendre apporter un reflet exact des expressions cliniques du paludisme en zone endémique.

En effet le recrutement hospitalier sélectionne par définition les formes aiguës, et, parmi celles-ci, les formes les plus spectaculaires et les plus graves.

Seul le paludisme à *P. falciparum* entre dans le cadre de cette étude. Nous avons dû laisser de côté le paludisme à *P. malariae* dont l'importance numérique est secondaire : cet hématozoaire semble jouer un rôle négligeable dans les expressions aiguës du paludisme à Dakar. C'est ainsi que l'accent a été donné dans notre travail aux formes neurologiques, qui sont les mieux représentées parmi nos observations hospitalières (fig. 1).

©Soc.pathol.
exo

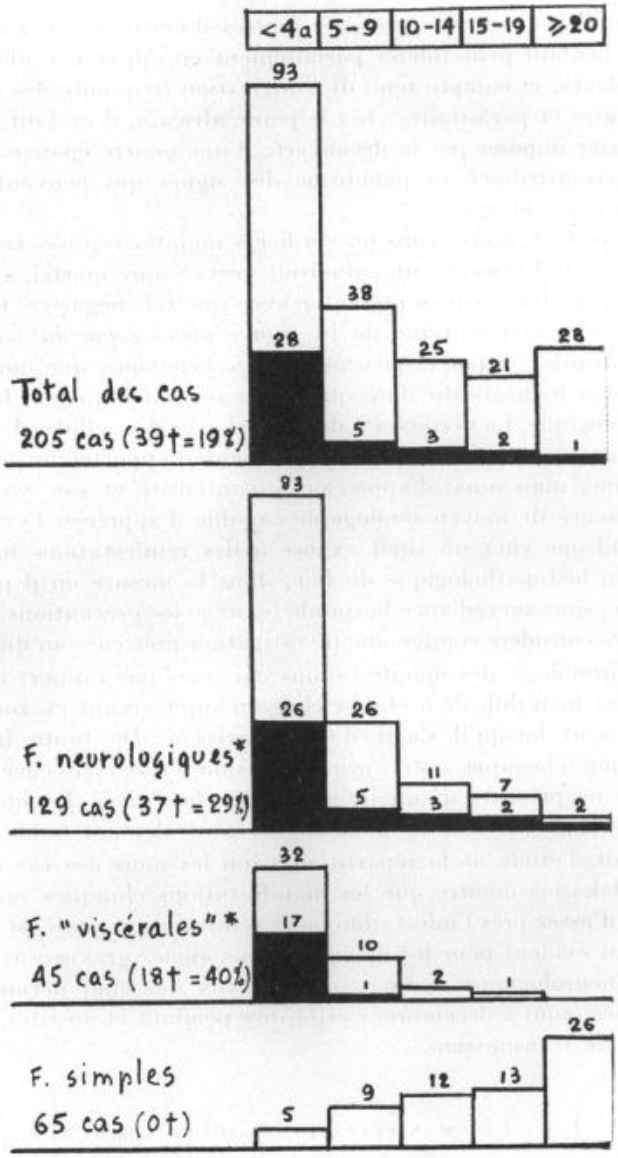


Fig. 1. — Fréquence et aspects cliniques du paludisme selon l'âge à Dakar (d'après 205 cas de paludisme isolé, hospitalisés en 1965).

* dont 34 cas de neuropaludisme avec manifestations « viscérales» (16 + = 47 o/o).

Dans toute étude clinique sur le paludisme, il convient d'être très circonspect lorsqu'on cherche à relier des symptômes à la présence d'hématozoaires dans le sang périphérique.

©Soc.pathol.
exo

Sachant que dès ses premières années d'existence en zone endémique, l'enfant peut tolérer parfaitement en apparence une parasitémie élevée, et compte tenu de l'intrication fréquente des maladies infectieuses et parasitaires chez le jeune africain, il ne faut pas trop s'en laisser imposer par la découverte d'une goutte épaisse positive, et ne pas attribuer au paludisme des signes qui peuvent relever d'une autre étiologie.

Inversement, nous avons pu vérifier à maintes reprises la véracité de l'adage de LINDSAY : un paludisme grave, voire mortel, à *P. falciparum*, peut fort bien se présenter avec une GE négative. C'est par la recherche systématique de la *preuve histologique du paludisme*, par l'autopsie, ou par la *ponction-biopsie hépatique*, que nous avons pu affirmer le diagnostic dans quelques cas où manquaient la preuve parasitologique. La découverte de la surcharge des cellules de Küpffer en hémozoïne a l'avantage non seulement d'apporter la preuve du paludisme, mais aussi d'apprécier son intensité et son évolutivité. En l'absence de moyen sérologique capable d'apprécier l'évolutivité du paludisme chez un sujet exposé à des réinfestations multiples, l'examen histopathologique du foie, dans la mesure où il peut être pratiqué, sous surveillance hospitalière, avec les précautions d'usage, peut être considéré comme une investigation précieuse au diagnostic.

La chronologie des manifestations cliniques par rapport à l'infestation est bien difficile à établir chez un sujet vivant en zone endémique, sauf lorsqu'il s'agit d'un nourrisson. De toute façon, la distinction classique entre primo-invasion et reviviscence schizogonique ne présente qu'un intérêt bien relatif avec *P. falciparum*, dont la longévité dans l'organisme est généralement faible.

De fait, l'étude de la répartition selon les mois des cas de paludisme dakarois montre que les manifestations cliniques suivent en général d'assez près l'infestation ou la réinfestation ; ceci est particulièrement évident pour les manifestations aiguës graves : 81 o/o des formes neurologiques s'observent au cours des cinq derniers mois de l'année (août à décembre) c'est-à-dire pendant et aussitôt après la période de transmission.

I. — LES MANIFESTATIONS AIGUËS COMMUNES

La *fièvre* est le signe d'appel le plus constant. Elle peut se présenter sous des modes évolutifs assez variables, mais le mode intermittent avec profil tierce caractéristique reste assez fréquent chez l'enfant, bien que difficile à observer à l'hôpital où dès le résultat de la GE le traitement antipaludique est mis en route. Il ne faut pas compter sur la description de l'accès typique avec son frisson inaugural,

©Soc.pathol.
exo

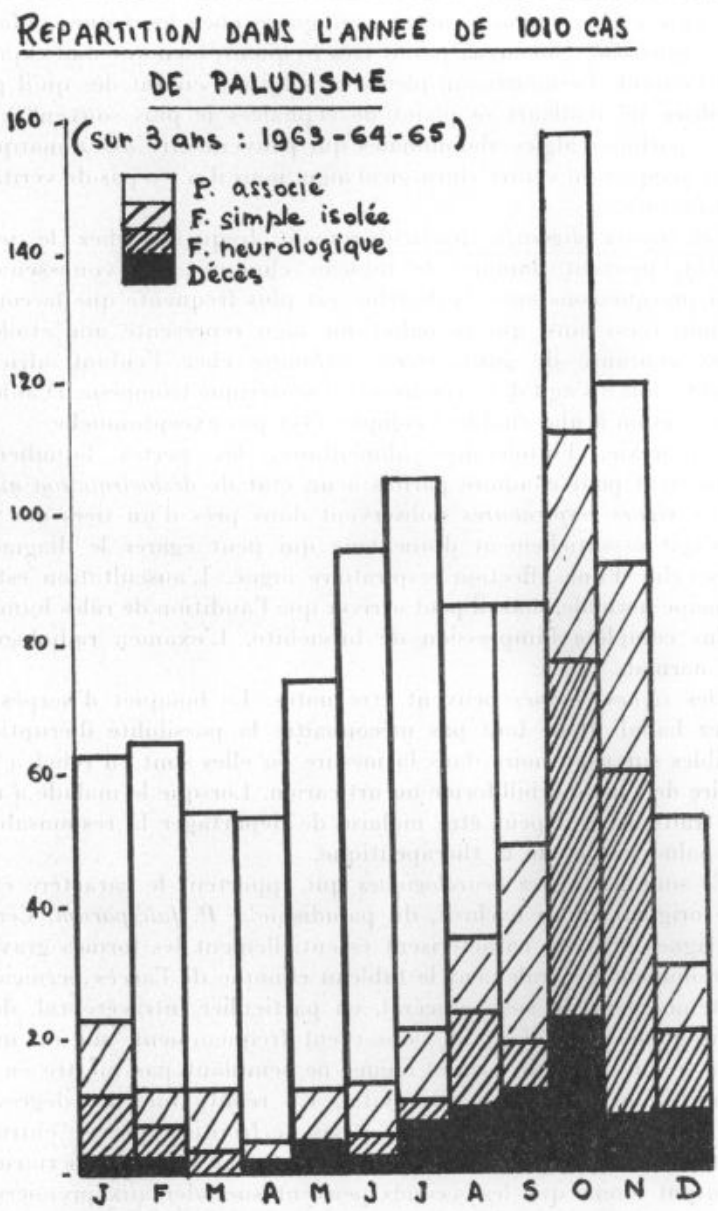


Fig. 2.

son stade de chaleur et de sueurs. La température dépasse 40° dans 1/3 des cas seulement ; dans les accès simples le pouls est généralement en rapport avec la fièvre. La bradycardie relative souvent

©Soc.pathol.
exo

rencontrée chez l'adulte, ne se voit guère chez les jeunes enfants.

Le *syndrome douloureux* paraît très fréquent, bien que mal exprimé par l'enfant. Le nourrisson pleure et s'agite, l'enfant dès qu'il peut localiser ses douleurs se plaint de céphalées le plus souvent, mais aussi parfois d'algies abdominales qui peuvent être assez marquées pour évoquer un ventre chirurgical aigu, mais il n'y a pas de véritable contracture.

Les *signes digestifs*, particulièrement fréquents chez le jeune enfant, peuvent dominer le tableau clinique ; les vomissements sont presque constants, la diarrhée est plus fréquente que la constipation. C'est ainsi que le paludisme aigu représente une étiologie assez courante de *gastroentérite infantile* chez l'enfant africain. Quelquefois il s'agit d'un syndrome dysentérique trompeur. D'ailleurs l'association à une amibiase colique n'est pas exceptionnelle.

L'anorexie, l'intolérance alimentaire, les pertes liquidiennes s'associent pour conduire parfois à un état de *déshydratation aiguë*.

Les *signes respiratoires* s'observent dans près d'un tiers des cas. Il s'agit essentiellement d'une *toux* qui peut égarer le diagnostic vers celui d'une affection respiratoire aiguë. L'auscultation est en principe normale, mais il peut arriver que l'audition de râles humides diffus complète l'impression de bronchite. L'examen radiologique est normal.

Des *signes cutanés* peuvent être notés. Le bouquet d'herpès est assez banal. Il ne faut pas méconnaître la possibilité d'éruptions, visibles sur peau noire dans la mesure où elles sont en relief, c'est-à-dire de type morbilliforme ou urticarien. Lorsque le malade a reçu un traitement, il peut être malaisé de départager la responsabilité du paludisme et de la thérapeutique.

Ce sont les *signes neurologiques* qui apportent le caractère clinique original, quasi exclusif, du paludisme à *P. falciparum*. Certes, les signes nerveux caractérisent essentiellement les formes graves : ils dominent généralement le tableau clinique de l'accès pernicieux, et témoignent du siège viscéral, en particulier intracérébral, de la schizogonie. Cependant ils s'observent fréquemment, sur un mode mineur, au cours de formes aiguës ne semblant pas mettre en jeu dans l'immédiat le pronostic vital. En réalité tous les degrés de gravité sont possibles, et il n'y a pas de frontière précise entre les états fébriles simples à note neurologique et les accès pernicieux, d'autant moins que les seconds peuvent succéder aux premiers en l'absence de traitement. D'ailleurs des anomalies électro-encéphalographiques peuvent s'observer au cours d'accès considérés comme simples.

La céphalée, l'insomnie peuvent déjà être rangées parmi les signes nerveux. Ils peuvent faire partie d'un syndrome méningé

©Soc.pathol.
exo

clinique discret et plus ou moins complet (vomissements, constipation, photophobie, hyperesthésie, légère raideur de la nuque) et motiver une ponction lombaire ; le liquide céphalo-rachidien peut être hypertendu, mais reste limpide et de formule cytochimique presque toujours normale.

Il n'est pas rare de noter des troubles mineurs de la conscience et du comportement : torpeur, délire, agitation, état confusionnel. S'ajoutant à la fièvre, à la céphalée, aux troubles digestifs, ces signes peuvent donner l'impression d'une fièvre typhoïde. L'association est d'ailleurs possible. En général on fait d'abord le diagnostic de paludisme (GE +) et c'est devant la persistance de la fièvre qu'on évoque ensuite une typhoïde.

C'est surtout sur l'interprétation des *convulsions* que peut porter la discussion. Des crises convulsives isolées s'observent fréquemment, en dehors de tout contexte encéphalitique au cours du paludisme aigu à *P. falciparum* chez l'enfant. Comme elles surviennent en général à l'acmé de l'accès fébrile, on pourrait être tenté de les considérer comme de simples convulsions hyperpyrétiques. Cependant plusieurs remarques doivent être faites et soulignées :

1° dans le Service des Maladies Infectieuses, où l'on reçoit essentiellement des enfants fébricitants, et souvent atteints d'infections volontiers convulsivantes (rougeole, coqueluche), c'est le paludisme qui est de très loin le plus grand pourvoyeur de convulsions hyperpyrétiques de l'enfant ;

2° au cours du paludisme, les convulsions hyperpyrétiques s'observent non seulement chez le jeune enfant, mais aussi chez le grand enfant, et en l'absence de tout antécédent épileptique ;

3° généralisées plus souvent que partielles, ces convulsions s'accompagnent souvent de troubles de la conscience ; les perturbations des tracés électro-encéphalographiques sont fréquentes et importantes.

Ainsi avons-nous dénombré 48 cas de paludisme aigu d'apparence bénigne ayant présenté des convulsions hyperpyrétiques, et ayant rapidement évolué vers la guérison. Ces formes neurologiques mineures représentent 21 0/0 de l'ensemble de nos observations neurologiques. Certes, comme tous ces malades ont été traités par la quinine, il est difficile de se prononcer sur leur évolution spontanée. C'est pourquoi nous avons tendance à considérer tout signe neurologique comme un élément de gravité.

Les deux observations suivantes sont présentées comme des exemples de formes neurologiques mineures.

Observation n° 2204 E. — Lucie G..., F., 3 ans (Rufisque), hospitalisée le 1-10-1965 pour une crise convulsive suivie de perte de connaissance

©Soc.pathol.
exo

survenue 12 heures auparavant au cours d'un accès fébrile douloureux. Reprend conscience au moment de l'hospitalisation. Rate non palpable. Pas d'anémie (4,4 GR). GE ++ (176.000 H/mm³). LCR normal. Guérison rapide sous traitement antipaludique.

Observation nº 2383 E. — Karim D..., G. 6 ans (Dakar), hospitalisé le 18-10-1965, 2 heures après une crise convulsive partielle (membre supérieur gauche) survenue après un jour de fièvre. A l'entrée : T° = 40°, somnolence, hostilité. Rate non palpable. Anémie discrète (3,8 M). LCR normal (1 él., alb. = 0,20). GE + (54.600 H/mm³). Dès le lendemain, 12 heures après la première injection de quinoforme, conscience et températures normales. EEG très perturbé (ondes lentes diffuses delta et thêta) normalisé 15 jours plus tard.

La *splénomégalie* apporte un argument au diagnostic, mais 2 fois sur 3 la rate n'est pas palpable, 1 fois sur 3 elle n'est ni palpable, ni percutable. Quand elle existe la splénomégalie est relativement modérée (stade 1 ou 2). L'examen radiologique peut déceler les splénomégalies trop discrètes pour être palpables. En principe la splénomégalie régresse assez rapidement sous traitement antipaludique, mais cette régression peut être lente à obtenir. Nous n'avons jamais observé de rupture de la rate.

L'*hépatomégalie* n'est pas rare dans le paludisme infantile (1/4 de nos cas). En fait ce signe s'observe dans les formes graves aiguës ou subaiguës, particulièrement dans les formes viscérales évolutives.

L'*anémie* qui témoigne de l'hémolyse due directement (ou indirectement) au parasite reflète dans une certaine mesure la gravité du paludisme. Dans les formes aiguës communes, elle est généralement modérée quand elle existe. Son appréciation quantitative doit tenir compte du niveau habituellement bas de la numération érythrocytaire chez l'enfant africain vivant en milieu tropical. Le paludisme représente d'ailleurs la principale cause d'anémie chez l'enfant de moins de 2 ans en Afrique tropicale (Hendrickse). Il s'agit d'une anémie normochrome (ou légèrement hypochrome) avec réticulocytose importante. Une polynucléose neutrophile peut aussi être observée. C'est dans les formes graves que l'hémolyse peut être assez importante pour entraîner un *subictère* à bilirubine libre, et que l'anémie peut être à l'origine d'un *retentissement cardiaque*.

II. — Les formes graves du paludisme aigu

Il est d'usage de les désigner par le vocable d'*accès pernicieux ;* ceux-ci se définissent comme des accès à évolution spontanée mortelle.

Le paludisme grave de l'Africain se présente en général « comme une encéphalite fébrile aiguë » (M. Armengaud). C'est la « cerebral malaria » des auteurs anglo-saxons.

©Soc.pathol.
exo

A) *Formes cérébrales*
(d'après 227 cas, dont 70 mortels).

Age. A Dakar le paludisme cérébral atteint surtout les jeunes enfants : 2 sur 3 des enfants atteints sont âgés de 4 mois à 4 ans inclus. C'est à l'âge de 2 et 3 ans que l'on rencontre relativement le plus grand nombre de cas (1/3 de l'ensemble des cas correspondent à cette tranche d'âge) (fig. 3).

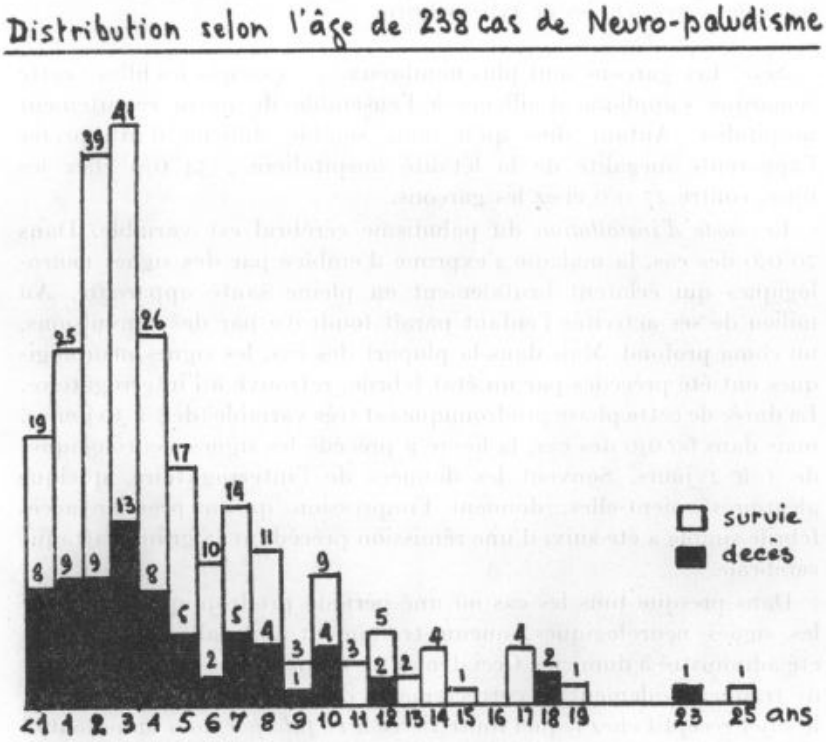


Fig. 3.

On considère habituellement que l'immunité passive d'origine maternelle protège pendant les 3 premiers mois de la vie. Ceci explique la rareté du paludisme congénital en milieu endémique (Bruce-Chwatt : 1 cas unique sur 567 nouveau-nés examinés à Lagos).

Nous avons cependant observé un cas de paludisme aigu grave chez un nourrisson de 2 mois :

©Soc.pathol.
exo

Observation nº 2041 D. — Bara N'D..., G., 2 mois (Dakar), hospitalisé le 4-11-1964 pour des convulsions généralisées survenues après 6 jours d'un état fébrile intermittent accompagné de diarrhée, d'anorexie, de toux. A l'entrée : enfant conscient, fébrile (39º9), splénomégalie palpable (débord de 3 cm), anémie (2,2 M). Le reste de l'examen est négatif. La famille attribue les troubles à un traumatisme crânien récent. Mais la GE est très positive. Le LCR est un peu altéré (15 él., alb. = 0,56). L'EEG est discrètement altéré (il se normalisera une semaine plus tard). Sous traitement antipaludique (quinine), en 3 jours la température est normalisée, l'enfant paraît guéri. Au bout de 3 semaines l'anémie a disparu, la rate déborde encore un peu le gril dorsal (1 à 2 cm). La preuve formelle du paludisme récent évolutif est apportée par la ponction-biopsie hépatique. Il s'agit très probablement d'un paludisme acquis. La mère aurait présenté récemment des accès fébriles de type palustre.

Sexe. Les garçons sont plus nombreux (57 0/0) que les filles : cette remarque s'applique d'ailleurs à l'ensemble de notre recrutement hospitalier. Autant dire qu'il nous semble difficile d'interpréter l'apparente inégalité de la létalité hospitalière : 34 0/0 chez les filles, contre 27 0/0 chez les garçons.

Le *mode d'installation* du paludisme cérébral est variable. Dans 20 0/0 des cas, la maladie s'exprime d'emblée par des signes neurologiques qui éclatent brutalement en pleine santé apparente. Au milieu de ses activités l'enfant paraît foudroyé par des convulsions, un coma profond. Mais dans la plupart des cas, les signes neurologiques ont été précédés par un état fébrile, retrouvé à l'interrogatoire. La durée de cette phase prodromique est très variable (de 1 à 30 jours), mais dans 60 0/0 des cas, la fièvre a précédé les signes neurologiques de 1 à 2 jours. Souvent les données de l'interrogatoire, quelque aléatoires soient-elles, donnent l'impression qu'un premier accès fébrile simple a été suivi d'une rémission précédant la grande attaque cérébrale.

Dans presque tous les cas où une période prodromique a précédé les signes neurologiques, aucun traitement antipaludique n'avait été administré à domicile. Ceci démontre à quel point il est important de traiter rapidement et correctement, dès le premier accès fébrile, le sujet réceptif chez lequel toute tierce à *P. falciparum* a un potentiel de malignité.

Il n'y a pas grand-chose à ajouter à la description clinique faite magistralement par Gallais en 1945. La récente étude de Guignard a précisé les aspects cliniques des accès pernicieux de l'enfant et du nourrisson.

Le décompte des *symptômes* observés dans nos 227 cas, dont 70 mortels, montre l'importance des 3 signes majeurs : fièvre, troubles de la conscience et convulsions (fig. 4).

La *fièvre* est le plus souvent élevée. Dans 1/3 des cas, elle atteint

©Soc.pathol.
exo

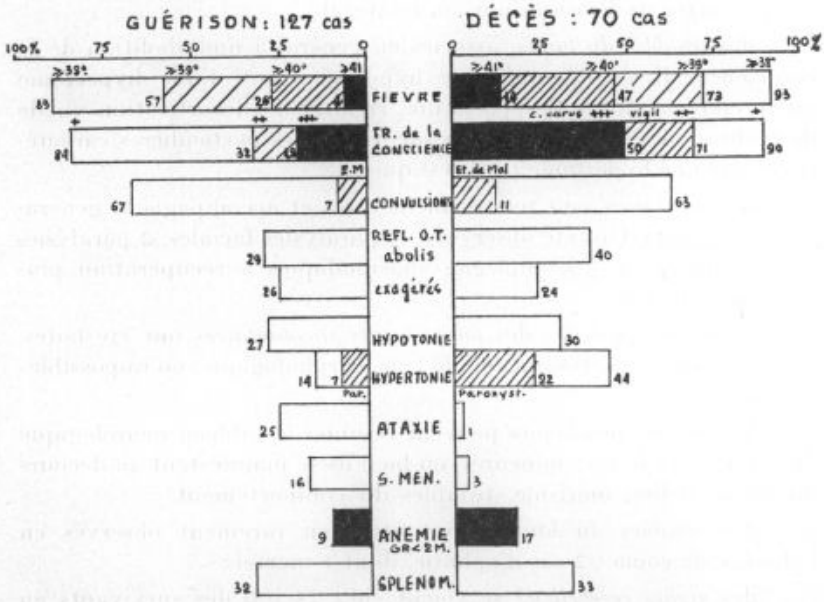


Fig. 4. — Neuropaludisme : Symptomatologie comparée (en o/o des cas) de 127 malades guéris et de 70 malades décédés.

ou dépasse 40°. Le maximum thermique observé est de 42° (cas mortel). Les formes hyperpyrétiques ne nous paraissent pas mériter d'être isolées, si ce n'est que l'hyperthermie très élevée assombrit le pronostic. Dans environ 10 o/o des cas, la fièvre manque au moment de l'hospitalisation, mais s'élève généralement au cours des 24 heures qui suivent.

Les *troubles de la conscience* (90 o/o des cas) s'observent à tous les degrés, depuis la simple torpeur jusqu'au coma carus avec abolition complète de toute perceptivité. La profondeur du coma reflète assez bien la gravité.

Les *crises convulsives*, très fréquentes (65 o/o des cas), sont le plus souvent généralisées, et plus souvent répétées qu'uniques. Plus rarement il s'agit de convulsions partielles, localisées à un hémicorps ou à un seul membre. Quelquefois les crises sont subintrantes et peuvent évoquer un état de mal généralisé ou partiel, signe de mauvais augure (13 cas dont 8 mortels). Les différents types de convulsions peuvent se succéder dans le temps.

A ces signes majeurs peuvent s'ajouter :

— des modifications généralement symétriques des *réflexes ostéo-tendineux*, plus souvent abolis qu'exagérés. Le Dantec avait déjà mis l'accent sur la valeur péjorative de l'abolition des réflexes ;

©Soc.pathol.
exo

— un *signe de Babinski* uni- ou bilatéral ;

— des *troubles du tonus*, associés en général à une abolition de la conscience. Il s'agit soit d'une hypotonie, soit d'une hypertonie qui prend volontiers l'aspect d'une rigidité de décortication ou de décérébration. Nous reviendrons sur les formes particulières caractérisées par une hypertonie paroxystique ;

— les *paralysies* sont relativement rares et accompagnent généralement le coma. Ont été observées : 6 paralysies faciales, 2 paralysies oculomotrices, et 3 hémiplégies spasmodiques à récupération plus ou moins rapide ;

— dans quelques cas des *mouvements involontaires* ont été notés, de type choréo-athétosique, ou de type carphologique, ou impossibles à définir ;

— les *troubles psychiques* peuvent résumer le tableau neurologique dans certaines formes mineures, ou bien ils se manifestent au décours du coma (délire, onirisme, troubles du comportement) ;

— des *troubles du langage* ont été bien rarement observés en l'absence de coma : 2 cas d'aphasie, dont 1 mortel ;

— des *signes cérébelleux* se voient chez 25 0/0 des survivants au décours du coma : ils se résument généralement à une ataxie avec troubles de l'équilibre mis en évidence au moment de la reprise de la marche ;

— des *signes méningés* cliniques peuvent accompagner le tableau neurologique. La ponction lombaire ramène un LCR clair, eau de roche, souvent hypertendu. Habituellement, ce liquide a une formule cytochimique normale ; dans 5 cas seulement, dont 2 mortels, on a noté une réaction cellulaire discrète, inférieure à 10 éléments (chiffre maximum, exceptionnel : 55 éléments, à prédominance lymphocytaire) et une élévation modérée de l'albuminorachie, inférieure à 0,40 (une exception : 0,80).

A la suite de M. Armengaud, et contrairement à l'opinion classique, nous insisterons sur la *rareté chez l'enfant du syndrome malin* de type infectieux. Certes le pouls est souvent plus accéléré que ne l'exige la fièvre, mais il atteint exceptionnellement la fréquence de 200/minute. Une polypnée *sine materia* peut être observée. Mais le collapsus est exceptionnel. Dans 7 cas seulement il a été noté une tension artérielle de maxima inférieure à 8.

L'*évolution* est très rapide. Elle se fait soit vers la mort (30 0/0 des cas), soit vers la guérison complète.

La *mort* survient très vite en général, en plein coma, dans les premières 24 heures. C'est ainsi que la plupart des cas mortels ont l'aspect d'une encéphalite foudroyante.

©Soc.pathol.
exo

Observation nº 155 E. — Amadou D..., G., 3 ans (banlieue dakaroise). Terrassé le matin du 26-1-1965 à 7 heures par des convulsions généralisées suivies de coma. Hospitalisé 4 heures plus tard dans un coma profond, avec paralysie faciale gauche, déviation des yeux vers la droite, aréflexie, discrète raideur méningée, encombrement respiratoire. T° = 38°3, TA = 10 1/2-5, hépatosplénomégalie modérée, anémie clinique discrète. GE +++. Décès à 16 heures 20 soit *9 heures après le début de la maladie.* Autopsie : pigment palustre très abondant dans l'ensemble des viscères (mais le cerveau est pratiquement indemne).

Dans quelques cas la mort est moins rapide et survient les 2e, 3e ou même 4e jours.

Observation nº 1970 C. — Salimata F..., F., 4 ans (Dakar), hospitalisée pour fièvre et céphalées évoluant depuis 2 jours avec rémission la veille. A l'entrée : T° = 40°1, conscience subnormale, anémie clinique discrète (3 M), TA = 8-5, LCR normal (1 él., 0,22 alb.), pas de rate décelable, GE +++. Traitement immédiat par le quinimax (0,20 × 3 IM). Le soir même aggravation considérable : coma, rigidité de décérébration paroxystique, myoclonies, réflexes OT vifs, puis abolis, signe de Babinski bilatéral. 2 EEG très perturbés (souffrance diffuse). Perfusion continue IV avec hydrocortisone sous couverture antibiotique ; une transfusion de sang isogroupe (250 g.). Décès le 4e jour de la maladie, dans le même tableau fébrile et neurologique. L'autopsie confirme le paludisme et sa localisation cérébrale.

Les principaux arguments défavorables du *pronostic* sont : l'intensité de la fièvre, la profondeur du coma, la répétition des crises convulsives, les phénomènes hypertoniques (décérébration, décortication) permanents ou intermittents. Passé le cap du premier jour le pronostic s'améliore mais sans s'éclairer complètement.

Dans les cas d'évolution favorable, la *guérison* s'obtient sous traitement quinique au bout de 1 à 10 jours. La fièvre tombe brutalement ou parfois progressivement. Quelquefois un dernier accès fébrile s'observe le 3e jour, à un degré inférieur au degré initial, confirmant le profil tierce de la courbe thermique. Dans la moitié des cas, l'apyrexie est stable à partir du 3e jour. La GE se négative en 1 à 6 jours. Les signes neurologiques peuvent persister un peu plus longtemps (troubles de l'équilibre) avant de disparaître complètement. L'EEG se normalise en dernier, en 1 à 2 semaines.

Il peut arriver que sous traitement quinique, le tableau neurologique continue à s'aggraver, et acquiert son intensité maximum lors de la rechute thermique.

Observation nº 931 D. — Malal T..., G., 4 ans (banlieue dakaroise). Hospitalisé le 30-6-1964 quelques heures après l'apparition brutale d'un état fébrile douloureux avec convulsions suivies de coma avec agitation, mouvements choréiformes (gauches), déviation conjuguée de la tête et

©Soc.pathol.
exo

des yeux vers la droite. Réflexes OT très vifs. Babinski bilatéral. T° = 38°1, TA = 11-8, hépato-splénomégalie. Anémie modérée (3 M), LCR normal (1,6 él., alb. = 0,20), GE +. Les 2 jours suivant la mise en route du traitement (quinoforme IM), apyrexie, conscience retrouvée, démarche ébrieuse. Le 4e jour, rechute thermique à 40°5, coma profond avec encombrement respiratoire, rigidité de décortication, Babinski bilatéral. TA = 11-8. GE négative. Traitement : quinoforme, solidécadron, transfusion de sang isogroupe (250 g.). Retour progressif à la normale en une semaine, avec épisode d'ataxie cérébelleux. EEG = ondes lentes diffuses. La PBF fait la preuve d'un paludisme évolutif.

En principe la guérison est complète, sans signe clinique ni électrique. Nous n'avons observé aucune séquelle, bien que cette éventualité soit signalée par certains auteurs. Cependant nous n'avons pu revoir, à distance de leur accès, qu'un petit nombre de nos malades.

Certaines formes neurologiques particulières méritent d'être remarquées :

1° *Les formes avec crises toniques axiales* (ou tétanoïdes) : 27 cas. Elles se caractérisent par des accès intermittents et régulièrement espacés, de rigidité de décérébration ou de décortication avec trismus. Pendant l'accès les réflexes sont très vifs, polycinétiques, il existe un signe de Babinski, la respiration peut prendre un rythme de Cheynes-Stokes. Entre les crises on constate une hypotonie profonde avec aréflexie. Ces crises ont été enregistrées électriquement : les ondes lentes prennent une allure paroxystique, et alternent avec des phases de désynchronisation.

Observation n° 1885 C. — Charles S..., G., 2 ans 1/2 (Dakar). Après 2 jours de fièvre rémittente, il est hospitalisé pour coma fébrile évoluant depuis 1 heure, avec convulsions, crises paroxystiques de décérébration et trismus. T° = 40°5, TA = 12-10, anémie clinique nette, splénomégalie (rebord costal), hépatomégalie (débord de 1 TD). LCR clair, hypertendu (3,8 él., 0,20 alb.). GE +. EEG : souffrance très importante, avec phases de désynchronisation complète. Décès le soir même, 9 heures après le début des signes neurologiques. Prélèvements nécropsiques du foie et du cerveau : paludisme +++.

Observation n° 1970 C (voir plus haut).

2° Plus rares et généralement bénignes sont les *formes hémiplégiques* (3 cas).

Observation n° 2415 E. — Khady T..., F., 3 ans (Dakar). Hospitalisée le 22-10-1965 pour fièvre, convulsions et coma. Début 10 jours auparavant (fièvre, 1re convulsion il y a 5 jours). Traitée en ville (quinoforme ?). A l'entrée : T° = 39°8, TA = 9-6, coma, convulsions partielles (membre supérieur gauche), nystagmus, rate palpable (1), anémie discrète (3,5 M), LCR clair (9 él., 0,30 alb.). Une seule GE positive (5.664 H/mm³). Dès le lendemain après 24 heures de quinoforme IM, la conscience s'éclaire et

©Soc.pathol.
exo

l'on remarque secondairement une hémiparésie gauche avec réflexes OT +, et très discrète hypertonie. L'EEG, très altéré de façon diffuse au début, se latéralise secondairement (souffrance de l'hémisphère droit). Angiographie carotidienne droite normale. La PBF confirme le paludisme évolutif. Guérison clinique rapide, mis à part une très discrète impotence fonctionnelle gauche, qui aura complètement disparu au bout de 6 mois. EEG encore anormal à cette date. Conclusion : forte présomption de neuropaludisme à forme focalisée.

3° Très rares sont les formes avec *déficit sensoriel*. Les deux cas suivants se distinguent non seulement par leur originalité symptomatique, mais aussi par la lenteur de la régression.

Observation n° 2103 C. — Mamadou D..., G., 2 ans 1/2 (M'Bour). Hospitalisé le 15-12-1963 pour coma fébrile brutal apparu le jour même. A l'entrée : T° = 37°8, coma très profond (cornéen aboli). Rigidité permanente de décortication avec trismus, réflexes OT +, Babinski bilatéral. LCR = 2 él., 0,22 alb., hépatosplénomégalie discrète (petite rate palpable à bout de doigts). Anémie à 2,7 M. GE ++. Traitement : quinoforme, cortisone, pénicilline. Le lendemain la fièvre remonte à 39°3. Le surlendemain l'enfant est à peu près réveillé, on s'apercevra alors qu'il est aveugle et sourd. Perte du langage. Le FO normal semble éliminer une névrite optique quinique. EEG = souffrance diffuse avec prédominance gauche. La PBF confirme le paludisme. Le double déficit sensoriel va persister pendant les 2 premiers mois. L'encéphalographie gazeuse montre des images normales. Ce n'est qu'au contrôle du 4e mois que l'enfant paraît guéri : il voit, parle et entend.

Dans la seconde observation (n° 1831 D) concernant un enfant de 3 ans, une amaurose de 10 jours a succédé à un état encéphalitique grave. La preuve du paludisme a été faite par la GE et la PBF. Le FO était pratiquement normal.

Bien que classiques, ces cas méritent d'être discutés. S'il est possible que le paludisme ait pu coexister avec une affection neurologique d'autre étiologie, il n'est pas exclu qu'il soit responsable de ces tableaux neurologiques. La quinine semble pouvoir être mise hors de cause. D'ailleurs nous n'avons observé qu'une seule fois (sur un millier de cas traités) un accident oculaire imputable à la quinine (névrite optique régressive).

Nous n'avons jamais observé chez l'enfant la classique *forme algide* avec hypothermie et collapsus. Le seul cas où une chute tensionnelle complète a été notée, au cours d'un tableau neurologique fébrile, et en l'absence d'anémie et de déshydratation, concernait un enfant de 14 ans. Il nous semble ainsi peu légitime, tout au moins chez l'enfant, d'assimiler l'accès pernicieux au syndrome malin des maladies infectieuses.

Par contre l'accès pernicieux de l'enfant peut éventuellement se présenter sous l'aspect d'un état de *déshydratation aiguë* (suite de troubles digestifs) avec collapsus et signes neurologiques secondaires.

©Soc.pathol.
exo

B) *Formes anémiques.*

La *bilieuse hémoglobinurique* paraît exceptionnelle chez l'enfant : nous ne l'avons jamais observée à Dakar au-dessous de l'âge de 15 ans (notre unique cas était âgé de 18 ans).

Cependant, à l'exclusion de cette forme particulière d'anémie hémolytique, une déglobulinisation grave peut représenter une cause directe de décès dans le paludisme aigu. Parvenue à un degré extrême, l'anémie peut susciter à elle seule des signes neurologiques (coma, convulsions) qui évoqueront une forme cérébrale tout en relevant d'un processus différent. Dans ces cas, la transfusion d'urgence est nécessaire, et son effet est rapidement spectaculaire.

Observation nº 2187 D. — M'Baye G..., G., 10 mois (Dakar). Hospitalisé le 24-11-1964 pour coma, ayant succédé à 4 jours de fièvre avec adynamie de plus en plus accentuée. Anémie clinique intense, collapsus cardiovasculaire profond, hépato-splénomégalie. GE +. Transfusion massive (250 g.) d'extrême urgence (dont 125 g. injectés à la seringue). Résurrection très rapide, en 1 heure. Après la transfusion, la numération globulaire est à 2,2 M. LCR normal. EEG perturbé de façon diffuse (normalisé 15 jours plus tard). La PBF confirme le diagnostic de paludisme récent. Conclusion : forme pernicieuse essentiellement anémique.

Il est évident que l'*anémie* ne peut qu'aggraver le *processus anoxique* qui semble représenter un mécanisme essentiel de la souffrance cérébrale des formes neurologiques.

Il semble en effet que lorsqu'une forme cérébrale apparaît dans un contexte de paludisme viscéral, avec une anémie importante, un ictère hémolytique, elle s'en trouve aggravée. C'est pour pallier ce facteur aggravant que nous administrons, de plus en plus, des transfusions sanguines d'urgence (sang conservé isogroupe ou, à défaut, donneur universel) dans les accès pernicieux. L'indication a même été étendue aux formes non anémiques, chez lesquelles ont ainsi été obtenus quelques succès. L'avantage obtenu nous paraît supérieur à l'inconvénient que représente la classique intolérance des anémies palustres vis-à-vis de la transfusion.

Observation nº 2253 E. — N'Gana G..., G., 2 ans (Rufisque). Hospitalisé le 6-10-1965 quelques heures après l'apparition brutale de vomissements et d'une diarrhée glaireuse, suivis d'une abolition de la conscience. $T^o = 38^o2$, TA = 7-4, hypotonie extrême, Babinski bilatéral, aréflexie OT. Foie et rate normaux. Pas d'anémie (4,8 M). GE ++. On transfuse d'urgence et on obtient très rapidement, en quelques heures, une guérison clinique complète. EEG normal (après 6 jours). Conclusion : forme cérébrale, sans anémie, très rapidement améliorée par la transfusion.

©Soc.pathol.
exo

Le *diagnostic clinique* d'un état fébrile avec signes neurologiques repose en principe sur la constatation de signes viscéraux : splénomégalie, hépatomégalie, anémie. Mais nous devons encore insister sur l'absence fréquente de ces stigmates classiques dans les manifestations aiguës du paludisme à *P. falciparum*, quelle que soit leur gravité : la splénomégalie n'est palpable que dans 1/3 de nos cas.

D'autre part il faut admettre que les hématozoaires ne sont pas toujours mis en évidence dans le sang périphérique. Dans 5 0/0 de nos cas neurologiques (12 cas dont 2 mortels), cette recherche est resté négative. Certes quelques malades avaient reçu à domicile un traitement antipaludique. D'autre part, nous reconnaissons bien volontiers qu'à la saison « épidémique » du paludisme, le laboratoire est surchargé et les lames sont parfois examinées trop brièvement.

En pratique, il nous paraît toutefois possible d'affirmer l'absence de parallélisme rigoureux entre la *densité parasitaire* et la gravité de la maladie. Nous avons seulement noté que chez l'enfant dakarois, une densité parasitaire très élevée à plus de 100.000 hématozoaires/mm³, accompagne en général un paludisme grave. La valeur moyenne de la densité parasitaire est plus élevée dans les formes viscérales (138.600 h/mm³) que dans les formes neurologiques (83.200 h/mm³). Mais une GE pauvre, voire négative est compatible avec un neuro-paludisme mortel.

On conçoit l'intérêt capital de l'examen histopathologique du foie : nécropsie chez les cas mortels, biopsie chez les survivants. Sur 59 ponctions-biopsies hépatiques pratiquées chez des individus très suspects de paludisme, 49 ont été positives : dans 10 cas, où toutes les GE avaient été négatives, la PBF a seule permis de faire le diagnostic de paludisme. Cet examen a d'autant plus d'intérêt que la sérologie (par immunofluorescence) s'est montrée très infidèle dans le diagnostic individuel du paludisme en milieu endémique.

III. — Les formes subaiguës et chroniques

Les formes « viscérales évolutives » que l'on observe en zone d'endémie palustre à *P. falciparum* correspondent bien plus à des réinoculations répétées qu'à une évolution prolongée de la parasitose. En effet l'absence de cycle exo-érythrocytaire semble peu compatible avec l'existence de véritables formes chroniques du paludisme à *P. falciparum*.

Dans notre recrutement hospitalier dakarois, les formes viscérales évolutives se placent au second plan assez loin derrière les formes aiguës neurologiques. Toutefois il est probable que cette situation témoigne d'une endémicité assez faible, et qu'en milieu rural hyper-

©Soc.pathol.
exo

endémique, lorsque les réinfestations sont plus nombreuses, plus massives, et lorsque la période de transmission est plus longue, ce mode d'expression du paludisme soit beaucoup plus répandu ; l'indice splénique en est d'ailleurs un fidèle reflet.

Le paludisme viscéral évolutif se définit par la triade : fièvre, splénomégalie, anémie. Un quatrième signe s'y associe fréquemment : l'hépatomégalie. La GE est généralement très positive.

La gravité de ce mode d'expression du paludisme tient essentiellement à l'*anémie* plus ou moins intense et prolongée qui en résulte. L'anémie peut s'accentuer progressivement jusqu'au point d'apporter un risque mortel direct.

Observation nº 2129 C. — Astou S..., F., 16 mois (Casamance). Après un mois environ de troubles digestifs (diarrhée glaireuse, vomissements) et d'altération progressive de l'état général, l'enfant est hospitalisé le 23-11-1963. Hypotrophie (7 kg. 500), état subfébrile (max. 38º2), hépato-splénomégalie volumineuse (le foie et la rate débordent de 4 cm. le grill costal) et surtout anémie grave à *1,2 M* avec hyperleucocytose très importante à 38.200 (79 o/o de poly N). GE +. Après traitement antipaludique et 3 transfusions, l'anémie est réparée, l'état général s'améliore, la fièvre disparaît, la rate n'est plus palpable. La PBF fait la preuve d'un paludisme récent évolutif (hémozoïne ++ dans les cellules de Küpffer).

Plus souvent l'anémie semble se stabiliser à un niveau compatible avec la survie, tout en jouant le rôle d'un facteur débilitant, compromettant la résistance de l'enfant aux nombreuses agressions auxquelles il est soumis.

MacGregor a montré, dans son étude comparative de deux villages impaludés de Gambie, dont l'un était soumis à la chimioprophylaxie, que l'on pouvait rendre le paludisme hyperendémique à peu près seul responsable de l'hépato-splénomégalie, de l'anémie, de l'hypergammaglobulinémie présentées par les enfants africains de moins de 3 ans.

Certaines déterminations viscérales ont été imputées au paludisme. Aucun argument personnel ne nous autorise à intervenir dans le débat concernant la classique *cirrhose palustre* qui d'ailleurs ne trouve plus guère de défenseurs.

En ce qui concerne le rôle du paludisme dans les *néphropathies* et en particulier dans les états néphrotiques, la discussion est à l'ordre du jour. Ce sont des arguments d'ordre statistique qu'ont apporté Sénécal et Larivière au Sénégal, Gilles et Hendrickse au Nigeria, en faveur de la responsabilité du paludisme.

En réalité c'est le *P. malariae* qu'il faut surtout incriminer. Dans nos cas de paludisme aigu à *P. falciparum*, nous n'avons pas observé de signes rénaux en dehors d'une albuminurie aussi rare que discrète et fugace. Toutes les azotémies pratiquées ont été normales.

©Soc.pathol.
exo

Nous n'avons pas observé à Dakar la classique *cachexie palustre* caractérisée par des œdèmes d'origine extrarénale et à l'origine de laquelle il est probable qu'interviennent plusieurs facteurs, en particulier nutritionnels.

D'une façon générale, en milieu tropical, le bon sens incite à se défendre contre l'étiologie palustre, trop envahissante parce que très souvent retrouvée : on a eu trop tendance dans le passé à accuser le paludisme de méfaits que, faute de preuves, on ne lui impute plus actuellement.

IV. — Relations du paludisme avec le terrain et les affections associées

Le paludisme apparaît comme l'un des principaux facteurs qui, en diminuant la résistance de l'enfant en milieu tropical, le rendent particulièrement sensible à toutes agressions contribuant ainsi pour une large part à la forte mortalité des premières années.

La pathologie de l'enfant sous les tropiques est complexe, multiple, souvent intriquée. On voudrait pouvoir déterminer dans quelle mesure le paludisme aggrave les affections auxquelles il est associé, et inversement dans quelle mesure il est aggravé par celles-ci.

1° *Importance du paludisme associé.*

Il est extrêmement fréquent, en milieu tropical, de faire la découverte d'un paludisme à l'occasion d'une autre maladie, qui a seule motivée l'hospitalisation (rougeole, fièvre typhoïde, etc.). 59 0/0 de nos cas de paludisme ont été ainsi découverts. Dans certains cas, on a l'impression que le paludisme « sort » à l'occasion de telle ou telle agression, en s'exprimant essentiellement par la fièvre. Cette impression est particulièrement nette lors de la maladie sérique qui complique la sérothérapie curative de nos cas de tétanos. Une telle découverte conduit à un traitement antipaludique de sécurité. Quel est en fait le risque réel apporté par le paludisme de sortie ? Mieux que des arguments cliniques, ce sont les arguments anatomo-pathologiques qui peuvent répondre à cette question. Sur 230 autopsies pratiquées dans le Service en 18 mois (en collaboration avec C. Quénum et M. Guérin), le paludisme a été confirmé ou découvert dans 71 cas (présence de pigment dans les cellules réticulaires du foie et de la rate. Dans 26 cas seulement la responsabilité du décès a pu être attribuée directement au paludisme, qui s'était présenté comme une affection primitive et isolée, généralement neurologique (21 cas de paludisme cérébral confirmé histologiquement). Par contre,

©Soc.pathol.
exo

parmi les 45 cas où le paludisme était associé à une autre maladie, qui représentait le premier motif de l'hospitalisation, ce n'est que dans un seul cas que de rares hématies parasitées ont été mises en évidence dans les capillaires cérébraux. Pour conclure, il nous semble que le paludisme associé, ou de sortie, apporte peu de risque au malade, et ne peut être que bien rarement accusé du décès de celui-ci.

2° *Influence de la malnutrition.*

On sait combien la malnutrition aggrave certaines maladies infectieuses aiguës, comme la rougeole. En est-il de même pour le paludisme aigu ? Rien ne l'indique. Bien au contraire, nous avons toujours été frappés par l'excellent état nutritionnel de la plupart de nos cas de paludisme cérébral. Ainsi sur 70 cas mortels, nous n'avons noté que 3 cas de malnutrition protéique cliniquement évidente.

3° *Relations avec les hémoglobinopathies et la déficience en G_6PD.*

C'est là actuellement un problème très débattu. Dans quelle mesure est-ce le paludisme qui, en favorisant la sélection de ces tares dans certaines populations, conserve ainsi l'équilibre génétique attendu ? Toutes les données statistiques semblent s'accorder pour confirmer l'effet protecteur apporté vis-à-vis du paludisme par l'hémoglobine S. A Dakar, les premiers résultats de l'étude que nous avons entreprise avec J. L. Oudart ont été les suivants : sur 54 cas de neuropaludisme dont l'hémoglobine a été étudiée systématiquement, un seul sicklanémique a été dépisté, alors que le pourcentage régional des porteurs de trait est d'environ 9 0/0. Cependant, si réelle soit-elle, cette protection n'est pas absolue : un drépanocytaire n'est pas à l'abri d'un neuropaludisme mortel, comme en témoigne l'observation suivante :

Observation n° 107 F. — Lamine B..., G., 10 ans (banlieue dakaroise). Hospitalisé le 13-1-1966 pour fièvre à 39°3, début 3 jours auparavant. Céphalées, douleurs thoraciques, torpeur et agitation. Anémie clinique, subictère. TA = 13-6. LCR = 5 él., 0,22 alb. GE +++ (147.000 H/mm³). Hémoculture négative. Décès en quelques heures. L'autopsie fait la preuve du paludisme cérébral (nombreux parasites dans les capillaires + lésions périvasculaires), et met en évidence d'innombrables hématies falciformes plus ou moins parasitées dans le foie et dans la rate. La calotte crânienne est très épaissie et striée (poils de brosse). L'enquête familiale confirme la drépanocytose chez les parents et dans la fratrie. Conclusion : neuropaludisme mortel chez un sicklanémique probable.

©Soc.pathol.
exo

En ce qui concerne les sujets porteurs d'hémoglobine C ou déficitaires en G_6PD, nous leur avons trouvé une sensibilité au paludisme tout aussi grande que celle des sujets normaux.

Nous ne terminerons pas sans évoquer la place que tient le paludisme dans la pathologie infectieuse dakaroise : 13 0/0 de nos malades sont paludéens, mais 5,5 0/0 d'entre eux seulement sont hospitalisés à cause du paludisme. Les décès dus directement au paludisme ne représentent dans notre Service hospitalier que 5 0/0 de l'ensemble des décès, ce qui place le paludisme loin derrière la rougeole, responsable d'un tiers des hospitalisations et d'un tiers des décès. Cependant ces chiffres caractérisent un milieu urbain hypoendémique, et ne sauraient répéter fidèlement la situation du milieu coutumier hyperendémique.

Résumé

En zone endémique, le paludisme à *P. falciparum* est avant tout une maladie de l'enfant de 1 à 4 ans. Il se présente à cet âge essentiellement comme une affection aiguë, qui peut être d'allure bénigne (gastro-entérite), mais qui est souvent dominée par une symptomatologie nerveuse. Les *formes cérébrales*, caractérisées par des convulsions, un coma, des troubles du tonus, pour ne citer que les principaux signes neurologiques, sont fréquentes et dramatiques : leur létalité est de 30 0/0. L'anémie hémolytique aiguë peut à elle seule, mais plus rarement, être responsable de la mort. Il est plus difficile d'apprécier l'importance et la gravité réelle du paludisme dit viscéral évolutif qui est en fait secondaire aux réinfestations répétées et qui à Dakar joue un rôle mineur. Les investigations histologiques, et en particulier, la ponction-biopsie hépatique, ont montré que la présence des hématozoaires dans le sang périphérique n'est pas absolument fidèle ; d'ailleurs la densité parasitaire du sang ne reflète pas exactement la gravité de la maladie. La plupart des formes graves se présentent comme une affection primitive isolée et s'observent au décours de la période de transmission à proximité de l'infestation ou de la réinfestation. Par contre le paludisme associé, plus également réparti dans l'année, semble peu redoutable.

Clinique des Maladies Infectieuses
de la Faculté de Médecine de Dakar.

Bibliographie

Armengaud (M.), Louvain (M.) et Diop Mar (L.). — Étude portant sur 448 cas de paludisme chez l'Africain de la région dakaroise. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire, Langue franç.*, 1962, 7, 2, 167-197.

©Soc.pathol.
exo

ARMENGAUD (M.) et BOURGEADE (A.). — Contribution à l'étude des états encéphalitiques aigus de l'Africain. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire, Langue franç.*, 1963, **8**, 484.

BRUCE-CHWATT (L. J.). — Malaria in african infants and children in southern Nigeria. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1952, **46**, 2, 173-200.

BRUCE-CHWATT (L. J.). — Malaria, in *Diseases if children in the subtropics and tropics*, by H. C. Trovell a. D. B. Jelliffe. E. Arnold, Publ., London, 1958.

GALLAIS (P.). — Épilepsie et paludisme. *Sem. Hôp. Paris*, 1951, **27**, 11, 478-488.

GALLAIS (P.). — Les aspects neurologiques du paludisme. *Méd. Trop.*, 1945, **5**, 1, 3-53.

GARNHAM (P. C. C.). — Malaria in the African child. *East Afr. Med. J.*, 1954, **31**, 4, 155-159.

GILLES (H. M.) et HENDRICKSE (R. G.). — Nephrosis in Nigeria children. *Brit. Med. J.*, 1963, **11**, 27-31.

GUIGNARD (J.). — Le Paludisme pernicieux du nourrisson et de l'enfant. *Ann. Péd. (Sem. Hôp. Paris)*, 1965, **41**, 43/10, 2474-2484.

HENDRICKSE (R. G.). — Anaemia in children in West Africa. *Ghana Med. J.*, 1963, **2**, 4, 124-130.

JELLIFFE (D. B.). — The African child. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1952, **46**, 1-13.

MCGREGOR (I. A.), GILLES (H. M.), WALTERS (J. H.) et DAIRE (A. H.). — Effects of heavy and repeated malarial infections on Gambian infants and children. *Brit. Med. J.*, 1956, **11**, 686-702.

REY (M.), OUDART (J. L.), CAMERLYNCK (P.), DIOP MAR (I.) et NOUHOUAYI (A.). — Paludisme, Hémoglobinoses et Déficit en G_6PD. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire, Langue franç.*, 1965, **10**, 4, 659-669.

SARROUY (C.), COMBE (P.) et RAFFI (A.). — Paludisme du nourrisson. *Encycl. Méd. Chir. Péd.*, 1957, 4011 V, 10.

SÉNÉCAL (J.), LARIVIÈRE (M.), COUTURIER (P.) et PANIS (J.). — Paludisme et néphropathie. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire, Langue franç.*, 1959, **4**, 406-411.

WILLIAMS (C. D.). — Clinical malaria in children. *Lancet*, 1940, **238**, 441-443.

WALTERS (J. H.) et MCGREGOR (I. A.). — The mechanism of malarial hepatomegaly and its relationship to hepatic fibrosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1960, **54**, 2, 135-145.

Le Directeur de la Publication : GEORGES MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1966, 2e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4267, MASSON ET Cie ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 5466. — 5-1967.

©Soc. pathol. exo

T. 59 1966 Nº 5 (Septembre-Octobre)

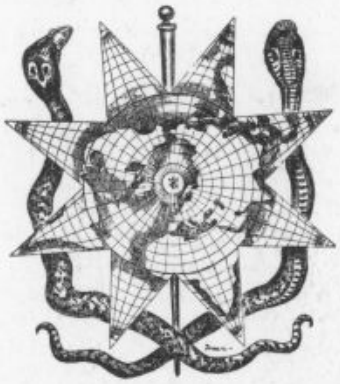
BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET A. RIVOALEN

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

BE 8° Sup. 1. 640 -



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

BIBL. Ste GENEVIÈV.

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 . . . 705
NÉCROLOGIE . . . 708
PRÉSENTATION D'OUVRAGES . . . 713
COMMUNICATIONS . . . 715

FLOCH (H.), RIST (N.) et JACOBI (J. C.). — Intérêt de l'éthionamide en thérapeutique antilépreuse. . 715
BROTTES (H.) et ETOUNDI ESSOMBA MANY (P.). — Infections à *Salmonella stanleyville* observées au *Cameroun*. . . . 724
LE NOC (P.) et CAUSSE (G.). — Activité du Centre Sénégalais des Salmonelles et des Shigelles (Institut Pasteur de Dakar) en 1965 . . . 732
LANGUILLON (J.), PLAGNOL (H.) et GIRAUDEAU (P.). — L'insuffisance de la corticosurrénale dans la lèpre lépromateuse. Essai de pathogénie de la réaction lépreuse . . . 740
FLOCH (H. A.). — Sur la thérapeutique des réactions lépreuses . . . 745
LE GAC (P.) et AUQUIE (E.). — Sur la prophylaxie du scrub-typhus au Vietnam . . . 753
GIROUD (P.), CAPPONI (M.), DUMAS (N.), LEBEUF (M.) et MASSON (R.). — Lésions cutanées sans fièvre et *R. burneti* . . . 761
MACHADO (C. G.), ZATZ (I.), SARAIVA (P. A. P.) et GUEDES (J. S.). — Observations sur un enfant né de mère atteinte de rage et soumis au traitement prophylactique par le sérum et le vaccin antirabiques. . . . 764
BROTTES (H.) et SALAUN (J. J.). — Première étude sur les virus entériques de l'homme au Cameroun. 768
VILLASCO (J.), CAMAIN (R.), MAZIÈRE (J.), ORIO (J.) et SEGRETAIN (G.). — Description d'un deuxième cas de phycomycose en Côte-d'Ivoire avec isolement de la souche . . . 781
QUILICI (M.). — A propos de l'effet de divers sérums sur la croissance de *Candida albicans* . . . 786
DUONG-HONG-MO et HUYNH-NGOC-PHUONG. — Sensibilité à la griséofulvine de quelques dermatophytes isolés au Sud Viet-Nam . . . 794
MICHEL (R.), PENE (P.) et COURTNEY (K. O.). — Tolérance du *Plasmodium falciparum* à la pyriméthanine, au proguanil et au Cl. 501 dans la région des Niayes (Sénégal) . . . 797
ALDIGHIERI (J.), DUPOUX (R.), QUILICI (M.) et SAUTET (J.). — Le sexe des souris joue-t-il un rôle dans l'influence de la température sur les infections à *Plasmodium berghei* traitées par la nivaquine ? . . . 804
BOIRON (H.) et CASTETS (M.). — A propos de la récente épidémie sénégalaise de fièvre jaune . . . 806
COURTOIS (D.) et RIDEAU (J.). — L'immunofluorescence appliquée au diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine. Valeur comparative avec le titrage de l'immunoglobuline IgM . . . 809
RIDEAU (J.), GIDEL (R.) et MOFFY (J.). — Note préliminaire sur l'étude immuno-électrophorétique du sérum de bovins trypanosomés . . . 817
DESCHIENS (R.), CHABAUD (M.), CLIER (J.), FLYE SAINTE-MARIE (P.), LE CORROLLER (Y.), LAURENT (J.) et LECOMTE (J.). — Enquête épidémiologique et mesures prophylactiques pilotes relatives à la bilharziose urinaire dans la province de Marrakech . . . 826
BRYGOO (E. R.) et MOREAU (J. P.). — *Bulinus obtusispira* (E. A. Smith, 1886) hôte intermédiaire de la bilharziose à *Schistosoma hæmatobium* dans le Nord-Ouest de Madagascar . . . 835
MOREAU (J. P.). — L'albuminurie dans la bilharziose vésicale. Son évolution après traitement par le Ciba 32.644 Ba . . . 839
FLOCH (H.) et FLOCH (TH.). — Le Vert de Paris, molluscicide électif (prophylaxie des bilharzioses). . 845
RIPERT (CH.) et PY (ÉD.). — Étude du foyer de bilharziose urinaire de Khemis-El-Kachena (Algérie). 849
COUDERT (J.), AMBROISE-THOMAS (P.), DESPEIGNES (J.), CADISOUSSI (M.) et KIEN TRUONG (T.). — Diagnostic sérologique de l'échinococcose alvéolaire par immuno-fluorescence . . . 859
LE-VAN-HOA et NGUYEN-VAN-LIEM. — Un nouveau physaloptère, *Abbreviata deschiensi* n. sp. parasite des reptiles, *Calotes versicolor* (Daud.) au Sud Viet-Nam . . . 866
FLOCH (H.), KRAMER (R.) et CHATENAY (G.). — Le malathion est doué de propriétés insecticides rémanentes utilisables dans la lutte contre divers moustiques . . . 874
COZ (J.). — Contribution à l'étude du parasitisme des adultes d'*Anopheles funestus* par *Gastromermis s. p. (Mermithidae)* . . . 881
TAHIRI-ZAGRÊT (M.) et TAHIRI-ZAGRÊT (CL.). — Étude d'un nouveau pesticide chimique possédant une action sélective sur les termites nuisibles des pays tropicaux . . . 889
GUY (Y.) et DUPUY (R.). — Au sujet des inclusions de matériel parasitologique et entomologique en résine polymérisée . . . 895
GRAS (G.), RIOUX (J. A.), CROSET (H.), TOUR (S.) et BROUSSAL (J.). — « Sensibilité de base » d'*Aedes (O.) caspius* (Pallas) et d'*Aedes (O.) detritus* (Halliday) à quelques insecticides organo-phosphorés. . . . 898
FAURAN (P.), COURMES (E.) et MILLE (R.). — Note sur la présence en Martinique de *Phlebotomus atroclavatus (Diptera : Psychodidae)* . . . 904
CABANNES (R.), SCHMIDT-BEURRIER (A.) et MONNET (B.). — Étude des protéines, des haptoglobines, des transferrines et des hémoglobines d'une population noire de Guyane Française (Boni) . . . 908
LINHARD (J.), COLLOMB (H.), LEMERCIER (G.) et BOURGEADE (A.). — L'anémie de Biermer en Afrique. A propos d'un cas dakarois . . . 917
PHAN-THE-TRAN. — Indice réfractométrique du sérum chez le Vietnamien . . . 922
NGUYEN-VAN-AI, PHAN-THE-TRAN et NGUYEN-THI KIM-NHON. — L'hémoglobinémie des Vietnamiennes en état de grossesse . . . 926
RECTIFICATION . . . 930

©Soc.pathol.
exo

Cinquante-neuvième année 1966 N° 5

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCE DES 6 JUILLET ET 12 OCTOBRE 1966

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 6 JUILLET 1966

PRÉSIDENCE DE M. F. BLANC

BIDEAU (J.), GIDEL (R.) et MOITY (J.). Note préliminaire sur l'étude immuno-électrophorétique du sérum de bovins trypanosomés. — BRYGOO (E. R.) et MOREAU (J. P.). *Bulinus obtusispira* (E. A. SMITH, 1886) hôte intermédiaire de la bilharziose à *Schistosoma hæmatobium* dans le Nord-Ouest de Madagascar. — CABANNES (R.), SCHMIDT-BEURRIER (A.) et MONNET (B.). Étude des protéines, des haptoglobines, des transferrines et des hémoglobines d'une population noire de Guyane Française (Boni). — COZ (J.). Contribution à l'étude du parasitisme des adultes d'*Anopheles funestus* par *Gastromermis* s. p. (Mermithidæ). — DUONG-HONG-MO et HUYNH-NGOC-PHUONG. Sensibilité à la griséofulvine de quelques dermatophytes isolés au Sud Viet-Nam. — FLOCH (H. A.). Sur la thérapeutique des réactions lépreuses. — FLOCH (H.) et FLOCH (Th.). Le vert de Paris, molluscicide électif (prophylaxie des bilharzioses). — GRAS (G.), RIOUX (J. A), CROSET (H.), TOUR (S.) et BROUSSAL (J.). « Sensibilité de base »

©Soc.pathol.
exo

d'*Aedes* (O) *caspius* (Pallas) et d'*Aedes* (O) *detritus* (Halliday) à quelques insecticides organo-phosphorés. — Guy (Y.) et Dupuy (R.). Au sujet des inclusions de matériel parasitologique et entomologique en résine polymérisée. — Languillon (J.), Plagnol (H.) et Giraudeau (P.). L'insuffisance de la corticosurrénale dans la lèpre lépromateuse. Essai de pathogénie de la réaction lépreuse. — Le Gac (P.) et Arquié (E.). Sur la prophylaxie du scrub-typhus au Vietnam. — Le-Van-Hoa et Nguyen-Van-Liem. Un nouveau physaloptère, *Abbreviata deschiensi* n. sp. parasite des reptiles, *Calotes versicolor* (Daud.) au Sud Vietnam. — Linhard (J.), Collomb (H.), Lemercier (G.) et Bourgeade (A.). L'anémie de Biermer en Afrique. A propos d'un cas dakarois. — Michel (R.), Pene (P.) et Courtney (K. O.). Tolérance du *Plasmodium falciparum* à la pyriméthanine, au proguanil et au CI.501 dans la région des Niayes (Sénégal). — Moreau (J. P.). L'albuminerie dans la bilharziose vésicale. Son évolution après traitement par Le Ciba 32.644 BA. — Phan-The-Tran. Indice réfractométrique du sérum chez le Vietnamien. — Quilici (M.). A propos de l'effet de divers sérums sur la croissance de *Candida albicans*. — Tahiri-Zagret (M.) et Tahiri-Zagret (Cl.). Étude d'un nouveau pesticide chimique possédant une action sélective sur les termites nuisibles des pays tropicaux.

SÉANCE DU 12 OCTOBRE 1966

Présidence de M. F. Blanc

Aldighieri (J.), Dupoux (R.), Quilici (M.) et Sautet (J.). Le sexe des souris joue-t-il un rôle dans l'influence de la température sur les infections à *Plasmodium berghei* traitées par la nivaquine. — Boiron (H.) et Castets (M.). A propos de la récente épidémie sénégalaise de fièvre jaune. — Coudert (J.), Ambroise-Thomas (P.), Despeignes (J.), Cadisoussi (M.) et Kien Truong (T.). Diagnostic sérologique de l'échinococcose alvéolaire par immuno-fluorescence. — Courtois (D.) et Bideau (J.). L'immunofluorescence appliquée au diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine. Valeur comparative avec le titrage de l'immunoglobuline IgM. — Deschiens (R.), Chabaud (M.), Clier (J.), Flye Sainte-Marie (P.), Le Corroller (Y.), Laurent (J.) et Lecomte (J.). Enquête épidémiologique et mesures prophylactiques pilotes relatives à la bilharziose urinaire dans la province de Marrakech. — Fauran (P.), Courmes (E. et Mille (R.). Note sur la présence en Martinique de *Phlebotomux atro-*

©Soc.pathol.
exo

clavatus (Diptera : Psychodidæ). — Floch (H.), Kramer (R.) et Chatenay (G.). Le malathion est doué de propriétés insecticides rémanentes utilisables dans la lutte contre divers moustiques. — Floch (H.), Rist (N.) et Jacobi (J. C.). Intérêt de l'éthionamide en thérapeutique antilépreuse. — Giroud (P.), Capponi (M.), Dumas (N.), Lebeuf (M.) et Masson (R.). Lésions cutanées sans fièvre et *R. burnety*. — Le Noc (P.) et Caussé (G.). Activité du Centre Sénégalais des Salmonelles et des Shigelles (Institut Pasteur de Dakar) en 1965. — Machado (C. G.), Zatz (I.), Saraiva (P. A. P.) et Guedes (J. S.). Observations sur un enfant né de mère atteinte de rage et soumis au traitement prophylactique par le sérum et le vaccin antirabiques. — Nguyen-Van-Ai, Phan-The-Tran et Nguyen-Thi Kim-Nhon. L'hémoglobinémie des Vietnamiennes en état de grossesse. — Ripert (Ch.) et Py (Ed.). Étude du foyer de bilharziose urinaire de Khemis-el-Kachena (Algérie). — Villasco (J.), Camain (R.), Mazère (J.), Orio (J.) et Segrétain (G.). Description d'un deuxième cas de phycomycose en Côte-d'Ivoire avec isolement de la souche.

©Soc.pathol.
exo

NÉCROLOGIE

Jean FÉRON
(1890-1965)

Le 11 juin 1965 s'éteignait au Val-de-Grâce à Paris, dans sa 75e année, le docteur Jean Féron.

Il avait passé 30 ans de sa vie en Éthiopie au Harrar, à la léproserie Saint-Antoine dont il était sinon le fondateur du moins l'âme et la vie.

Pour qui a connu le docteur Féron du tiers Ordre de Saint-François, sa disparition ne peut le laisser insensible.

Le docteur Féron alliait la simplicité de l'Homme, le zèle du Missionnaire et le dévouement du Médecin.

Il nous a été permis de connaître Jean Féron dans sa léproserie,



Le Docteur Féron (à gauche), l'apôtre des lépreux, en compagnie de M. Gingold Duprey, Directeur du journal d'Addis-Abéba *L'Éthiopie d'aujourd'hui* au cours d'une visite au village des lépreux à Harrar.

©Soc.pathol.
exo

il y menait une vie simple dans un cadre qu'il aimait au milieu de ses lépreux qui le vénéraient ; c'était une grande famille de 500 âmes qui, malgré la misère physiologique, vivait heureuse avec l'espoir de jours meilleurs. « Ma léproserie, précisait le docteur Féron, est un village comme les autres où vivent des hommes comme les autres : le lépreux aime sa terre, sa famille, son travail, aussi mon but est-il de lui rendre tout cela. »

Un jour de 1959, alors qu'il venait de recevoir le prix « Raoul Follereau » de l'Académie Française, il me confiait avec émotion dans les salons de l'Ambassade de France à Addis-Abéba : « Ce qu'il y a de plus extraordinaire c'est que de si loin et de si haut on ait pensé à mes lépreux ».

Les offres qui lui furent faites en leur temps de troquer sa bicyclette contre une voiture furent repoussées par lui avec indignation. « Que penseraient mes lépreux ? », avait-il répondu. Attaché à Saint-Antoine, il ne voulait pas quitter la ville de Harrar pour Pissidimo où s'était établie, depuis 1960, une léproserie largement financée par le clergé et les catholiques allemands.

Petit, l'œil vif derrière ses épaisses lunettes, la barbe riante, il reflétait la bonté et la simplicité.

« Je ne comprends pas, m'avait-il avoué, en 1959, pourquoi on m'a nommé Président d'Honneur du 1er Congrès National de la lèpre d'Addis-Abéba : je connais certes le lépreux, je connais beaucoup moins la lèpre. »

Par sa disparition, l'Éthiopie a perdu un fidèle, les lépreux de Saint-Antoine un père et la médecine un serviteur effacé.

Il nous a été cher, par ces lignes, de retracer quelques traits bien prestigieux du caractère de cet homme à qui convient parfaitement cette pensée de Pasteur : « Les vrais guides de l'humanité ne sont point les dominateurs par la force, mais les serviteurs par le dévouement. »

Ch. Sérié

Jean LAIGRET
(1893-1966)

Né à Blois le 17 août 1893, Jean Laigret fait ses études secondaires au Collège Augustin-Thierry, puis entre en 1913 à l'École de Santé Navale à Bordeaux. Il obtient son diplôme de doctorat en médecine en 1919 après avoir fait la guerre (blessé en 1915, croix de guerre

©Soc.pathol.
exo

avec 3 citations, médaille militaire). En 1920, il fait son premier séjour colonial sur les rives du Congo. A Brazzaville il trouve l'occasion de travailler à l'Institut Pasteur et décide de devenir microbiologiste. En 1922, il suit le Cours de l'Institut Pasteur à Paris. C'est chez JEAN DUMAS qu'il fait son apprentissage technique. JEAN LAIGRET disait, avec beaucoup d'autres : « C'est à ce Maître que je dois d'avoir appris mon métier ».

De 1923 à 1925, JEAN LAIGRET fait un second séjour à Brazzaville et y étudie la maladie du sommeil, l'ulcère phagédénique... Il revient en Afrique en 1927 après un séjour en Indochine. Il est responsable du Service d'Hygiène à Dakar durant l'épidémie amarilique de 1927 et isole, avec MATHIS et SELLARDS, la souche française de virus amaril. Puis il est chef de laboratoire au Soudan, il y continue ses recherches sur l'onchocercose.

En 1931, JEAN LAIGRET décide de se consacrer uniquement à la microbiologie et à la recherche. Il devient chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Tunis. CHARLES NICOLLE va être son véritable Maître. Presque aussitôt après son arrivée à Tunis, l'occasion d'une recherche importante se présente, et JEAN LAIGRET va y montrer toutes ses qualités. Il s'agit de résoudre le problème de la vaccination contre la fièvre jaune. Ce travail reste un exemple de ce que peut faire la collaboration scientifique internationale, franco-américaine en l'occurrence. En effet, la souche de virus amaril isolée à Dakar a été passée sur souris par THEILER à Boston. SELLARDS écrit à LAIGRET : « One of our strains of Yellow Fever has been kept so very long in mice that it no longer infects monkeys, but it does immunize them... We could test some more monkeys so that you could see them, and then we might try this in human volunteers, may be in Senegal... ». Dans sa réponse à SELLARDS, LAIGRET précise : « The only one difficulty for trying would be the danger of importing and spreading the disease in that country (Tunisie). With good precaution, the danger is avoidable... ». SELLARDS vient donc à Tunis retrouver LAIGRET, et sous l'autorité de CHARLES NICOLLE les premiers essais de vaccination anti-amaril par virus vivant sont effectués avec succès. Le résultat est extraordinaire : les sérums des trois premiers vaccinés protègent les rhésus contre dix doses mortelles de virus. LAIGRET connaît donc le succès. Son caractère trouve, dans ce travail de découvreur de vaccins, cette exaltation dont il a besoin. Il va mener la campagne de vaccination contre la fièvre jaune sur trois fronts. Au laboratoire, il précise le dosage du vaccin (définition de l'unité-souris), il étudie les modes de conservation de la virulence (virus desséché et enrobé), il cherche à améliorer l'atténuation de la souche-souris. D'autre part, près de l'Administration et des Ministères il multiplie les démarches afin de persuader les autorités respon-

©Soc.pathol.
exo

sables de la possibilité d'éradication de la fièvre jaune par la vaccination. Enfin, sur le terrain, il entreprend des campagnes de vaccination au Sénégal et au Soudan. La collaboration avec SELLARDS ne s'arrête pas ; en 1934, les deux chercheurs étudient ensemble la durée de l'immunité consécutive à la vaccination. Peu de temps avant sa mort, CHARLES NICOLLE pouvait dire que la fièvre jaune était vaincue grâce au vaccin de LAIGRET. En 1936, plusieurs centaines de milliers de sujets ont été vaccinés dans les colonies françaises d'Afrique. C'est à cette date seulement que THEILER atténue une deuxième fois le virus par culture sur embryon de poulet et que commencent les essais avec le vaccin de l'Institut Rockefeller (depuis vaccin 17 D). En 1951, MAX THEILER reçut le prix Nobel pour ses travaux sur la vaccination anti-amarile. JEAN LAIGRET a une part dans ce succès académique.

Le succès du vaccin anti-amaril conduisit JEAN LAIGRET à appliquer les mêmes principes à la recherche d'un vaccin vivant contre le typhus. Il proposa d'utiliser des rickettsies murines et consacra plusieurs années à des essais d'atténuation stable jusqu'à ce que les vaccins tués se soient imposés dans la prophylaxie anti-typhique.

A partir de 1941, JEAN LAIGRET se dirige vers l'Université. Il est professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine d'Alger jusqu'en 1945, et donne à la chaire de Bactériologie un élan qu'a entretenu son successeur GEORGES FABIANI. Il y commence des études sur la fermentation des oléates. En 1950, il devient titulaire de la chaire de la Faculté de Médecine de Strasbourg, fonction qu'il conservera jusqu'en 1960. JEAN LAIGRET a alors 67 ans et demande sa mise à la retraite. Entre 1954 et 1956, il avait essayé de diriger l'Institut Pasteur de Dakar sans parvenir à imposer ses idées.

LAIGRET, chercheur actif, homme passionné, se retira, accompagné de sa femme, dans une campagne isolée de son Blésois natal. Là se passèrent les dernières années de sa vie. Chaque fois que je suis allé voir mon Maître à Molineuf, j'y ai rencontré un homme méditatif qui paraissait analyser les événements de sa vie ; il en tirait des conclusions enrichissantes.

Passionné, exalté, intransigeant, partisan, convaincu de la justesse de ses vues, JEAN LAIGRET est apparu à beaucoup de caractère difficile. Pour quelques-uns, il fut cependant un Maître véritable. Sa méthode de travail était précise, rationnelle, inflexible. Il arrivait au laboratoire dès 8 heures et aimait accomplir ses expériences durant la matinée, d'où sa difficulté à s'adapter au rythme post-prandial des facultés médicales. Avant de faire une expérience, il en avait rédigé le protocole dans ses moindres détails. Lui ou son collaborateur devait réaliser ce protocole à la lettre. L'imagination ne pouvait jouer que dans la préparation des protocoles. Chaque résultat était

©Soc.pathol.
exo

porté sur le « cahier du jour », puis retranscrit dans divers autres cahiers selon une notation décimale très précise. Peu de chercheurs ont possédé des cahiers de laboratoire aussi appliqués.

JEAN LAIGRET a été, par-dessus tout, un disciple de CHARLES NICOLLE. Il était imprégné de l'esprit nicollien. Écouter JEAN LAIGRET c'était, semble-t-il, entendre le raisonnement nicollien dogmatisé par un esprit rationnel et une éthique sans compromission. JEAN LAIGRET a été pour quelques-uns un chef remarquable, pour d'autres il a été un challenger difficile. Son œuvre est un moment de la recherche bactériologique. JEAN LAIGERT a dû être heureux de vivre ce moment.

ROBERT VARGUES.

©Soc.pathol.
exo

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

MARINO CARNEVALE-MAUZAN. *La purification des lettres en France et à Malte.* Un vol., 74 pages, 13 planches, 27 dessins, 26 références bibliographiques, Gap, 1960, imp. Louis-Jean.

Plusieurs siècles avant que l'on connût l'étiologie et les modes de transmission des maladies pestilentielles, la notion de contagion était fortement ancrée dans la plupart des esprits. L'institution des quarantaines et des lazarets — dont celui du Frioul pour le port de Marseille reste le plus célèbre — était à la base de la prophylaxie sanitaire maritime ; quant aux frontières terrestres, des cordons sanitaires y étaient établis en temps d'épidémie. L'objet essentiel de cette police sanitaire était de soumettre les malades et les voyageurs suspects de véhiculer les *miasmes* des affections contagieuses à un rigoureux isolement et de désinfecter tout ce qui touchait l'homme ainsi que les marchandises en provenance des pays contaminés. Dès la création du service postal en France, soit vers le milieu du XVIIe siècle, tout le courrier qui passait par la poste aux lettres d'un pays ou d'une ville à l'autre, y compris les courriers diplomatiques, fut considéré en temps d'épidémie comme source de contage et traité comme tel. *La purification des lettres en France et à Malte* tel est le titre du petit volume dont l'auteur, M. CARNEVALE-MAUZAN, fait don à notre Société. Il a collecté de nombreux documents d'époque sur ce problème avec textes originaux à l'appui qui soulignent l'importance que l'on attacha jusqu'à la fin du XIXe siècle à cette pratique désuète dont le moins qu'on puisse dire, c'est qu'elle ne servait à rien. Mais elle tenait pour les contagionnistes une place éminente en prophylaxie. Ainsi s'élevaient des discussions sur les avantages et inconvénients respectifs de l'immersion des lettres dans le vinaigre des 4 Voleurs et l'exposition aux fumigations de la poudre à canon ou aux vapeurs de produits chlorés. C'est surtout dans le bassin méditerranéen que les mesures en question furent mises en œuvre en raison des relations du port de Marseille avec Malte et, de là, avec les foyers asiatiques et africains des grands fléaux pestilentiels.

Cet ouvrage apporte une contribution à l'histoire de la Médecine et intéressera singulièrement les philatélistes par les illustrations qu'il contient et qui reproduisent notamment les marques spéciales et les cachets apposés sur les lettres comme test de leur « purification ».

G. GIRARD

©Soc.pathol.
exo

G. MOUSTARDIER. *Virologie Médicale*. Un vol., 413 pages, 54 figures, Maloine édit., 1966.

M. G. MOUSTARDIER, professeur de bactériologie à la Faculté de Médecine de Bordeaux, fait hommage à la Société de Pathologie Exotique du *Précis de Virologie* qu'il vient de publier (éditions Maloine, Paris). On connaît la clarté d'exposé de G. MOUSTARDIER et on sait que ses publications ont en même temps un caractère exhaustif et concis.

Son précis pratique de virologie médicale n'est pas seulement un livre d'enseignement des étudiants des Facultés de Médecine, il constitue aussi pour les médecins et pour les biologistes, un document de base apte à les informer non seulement sur des problèmes de pratique médicale, mais aussi sur les esprits nouveaux d'une discipline scientifique en perpétuel mouvement. Il en est spécialement ainsi pour les chapitres sur la classification et l'étude générale des virus, les méthodes de diagnostic biologique des viroses, les poxvirus, poliovirus, coxsackievirus, rhinovirus, rabiesvirus, arbovirus, virus non classés (hépatites infectieuses, mononucléose infectieuse, chorio-méningite lymphocytaire), les bactériophages.

L'exposé des relations qui existent entre les virus et la carcinogenèse, en particulier celles qui confrontent l'induction tumorale expérimentale et les perturbations des acides nucléiques, montre bien les préoccupations biologiques et les intentions de l'auteur de traiter à fond les sujets essentiels et actuels.

R. D.

©Soc.pathol.
exo

COMMUNICATIONS

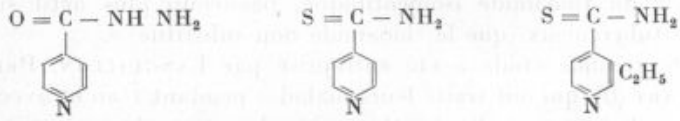
INTÉRÊT DE L'ÉTHIONAMIDE EN THÉRAPEUTIQUE ANTILÉPREUSE

Par Hervé FLOCH, Noël RIST et Jean-Claude JACOBI (*)

« Il est classique de dire que les meilleurs médicaments antituberculeux (isoniazide, streptomycine) sont de mauvais antilépreux, et que les meilleurs antilépreux (sulfone, thiosemicarbazone) sont de mauvais antituberculeux. Il est probable que cette loi générale ne s'appliquera pas à l'éthionamide » écrivaient en 1959, Rist, Grumbach et Libermann (1), qui avaient décrit, en 1956 (2), l'activité antituberculeuse de ce médicament, qui se situe entre celle de la streptomycine et celle de l'isoniazide.

*
* *

L'éthionamide (**) n'est pas un dérivé de l'isoniazide (hydrazide de l'acide isonicotinique) mais un dérivé de l'acide isonicotinique. La chaîne hydrazide manque, étant remplacée par une fonction thioamide ($CSNH_2$), que contiennent aussi les thiosemicarbazones et les diphénylthiourées dont les propriétés antihanséniennes sont bien connues. Cette modification essentielle explique que l'éthionamide est actif vis-à-vis du bacille tuberculeux résistant à l'isoniazide et réciproquement (3).



I. N. H. — Thioamide isonicotinique (3 264 TH) — éthionamide (1 314 TH)

L'Isoniazide et les Thioamides.

Il pouvait donc sembler légitime, dès 1956, de l'essayer dans la lèpre lorsque Brouet, Marche, Rist, Chevallier et Le Meur

(*) Séance du 12 octobre 1966.
(**) Thioamide α-éthylisonicotinique, ou « Trécator » (Laboratoires Théraplix).

©Soc.pathol.
exo

eurent montré (4) que la dose tolérée et active, par voie buccale, en tuberculose, se situait entre 0,5 et 1 g.

Or, à cette époque, l'éthionamide était encore très rare et on ne pouvait en distraire pour des traitements antilépreux de longue durée. Aussi Rist, Grumbach et Libermann proposèrent-ils aux léprologues de Bamako, Laviron et Beytoux, d'essayer dans un premier temps, le thioamide isonicotinique non substitué (3264 TH) qui ne diffère de l'éthionamide (1314 TH) que par l'absence de la chaîne C_2H_5 en α. Son activité antituberculeuse chez la souris est *quatre fois moindre* que celle de l'éthionamide (5) mais sa toxicité n'est pas plus grande. Il avait été synthétisé et étudié entre 1951 et 1953, mais non publié alors, par trois équipes indépendantes : Gardner, Wenis et Lee (6), Libermann, Rist et Grumbach (5), Meltzer, Lewis et King (7). Mais, chez l'homme, à la dose tolérée maximale de 1 g. par jour, il s'était montré inefficace vis-à-vis du bacille tuberculeux. Sans doute en eut-il fallu 4 g.

On sait qu'il en est de même pour la sulfone-mère et pour la thiosemicarbazone (TB_1) : la dose maximale tolérée par l'homme est manifestement active dans la lèpre mais non dans la tuberculose. On pouvait espérer que le thioamide 3264 TH se comporterait de la même manière.

Laviron et Beytoux (8) tentèrent donc, en mars 1957, un essai de traitement de six mois chez 4 lépromateux et 6 tuberculoïdes. Leur conclusion fut la suivante : « La dose de 2 g. d'abord utilisée, a provoqué de l'anorexie et de l'amaigrissement. La dose de 1 g., bien tolérée, a paru suffisante. Chez 4 lépromateux, l'amélioration a été manifeste, malgré deux réactions lépreuses. Cinq lépreux tuberculoïdes (sur 6) ont été améliorés de façon spectaculaire, et, semble-t-il, plus rapidement que par les sulfones. Il sera fort intéressant d'entreprendre l'étude de la chimiothérapie avec le dérivé α-éthylé du thioamide isonicotinique, beaucoup plus actif sur le bacille tuberculeux (que le thioamide non substitué) ».

Cette seconde étude a été entreprise par Languillon, Person et Picart (9), qui ont traité leurs malades pendant 1 an et avec 1 g. par jour de l'un ou de l'autre thioamide. Leurs conclusions sont bien différentes de celles de Laviron et Beytoux : « Le 3264 TH et le 1314 TH, à la dose de 1 g. par jour, n'ont aucune action valable dans la lèpre. Ils sont par ailleurs très mal supportés par les malades (amaigrissement considérable, vomissements, diarrhée, chéilite). Seule l'association de 0,500 d'éthionamide et de 0,050 de disulone, par jour, paraît intéressante par son action sur le bacille de Hansen et la tolérance fut excellente ».

A vrai dire, les tableaux résumant les observations des auteurs ne confirment pas leurs conclusions négatives, au moins quant à l'éthio-

©Soc.pathol.
exo

namide. En effet si avec le thioamide isonicotinique, chez cinq lépromateux, ils n'observent que trois améliorations cliniques, sans une seule négativation, avec l'éthionamide, sur 9 malades à bactériologie positive (dont 8 lépromateux et 1 borderline) 3 ont été très améliorés bactériologiquement et 3 négativés à la biopsie en moins d'un an. Avec l'association éthionamide-disulone, chez 10 lépromateux, on obtient 5 améliorations bactériologiques et 3 négativations ; 6 sur 10 ont vu leur mucus nasal se négativer.

Par contraste chez 10 lépromateux traités par un dérivé de l'isoniazide (400 mg. par jour de Néotizide, ce qui représente environ 200 mg. d'INH) on n'observe aucune amélioration bactériologique.

Notons, en passant, que c'est par erreur que les mêmes auteurs donnent les thioamides 3264 TH et 1314 TH comme étant des dérivés de l'isoniazide.

Il n'est pas impossible que le bilan fait après une année de traitement néglige des améliorations initiales qui s'estompent lorsque la résistance du bacille de Hansen aux thioamides apparaît. De plus, la dose de 1 g. d'éthionamide nous paraît être *a priori*, toxique et, de plus, sans intérêt dans la lèpre.

En effet, l'éthionamide ne peut être intéressant dans la lèpre que s'il est actif à la dose de 0 g. 25, car un traitement antihansénien doit être, à la fois, très bien toléré et d'un prix abordable.

En commençant nos essais nous connaissions bien sûr une des principales limitations de l'action de l'éthionamide : le danger d'un développement de la résistance bacillaire, beaucoup plus rapide qu'avec la sulfone-mère. On sait, en effet, qu'au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire, la résistance se développe en quelques mois si l'éthionamide est utilisé seul. On sait aussi que dans la maladie de Hansen, la résistance à la thiosemicarbazone (TB_1) ou aux diphénylthiourées (Ciba 1906) s'observe souvent.

Par des associations médicamenteuses on peut, certes, espérer éviter cette résistance, mais il faut savoir qu'en ce qui concerne le bacille tuberculeux, il existe une résistance croisée très fréquente entre l'éthionamide, les thiosemicarbazones et les diphénylthiourées (10) (11).

Toujours est-il qu'il faut s'assurer, d'abord, en l'administrant isolément, que l'éthionamide, à la dose de 0 g. 25, est actif, chez l'homme, sur le bacille de Hansen.

* * *

Du point de vue thérapeutique antilépreuse nous tenons à faire remarquer qu'il peut paraître quelque peu excessif de dire que l'INH est dénué de toute action dans cette affection (12).

©Soc.pathol.
exo

L'un de nous lui a trouvé une certaine activité en thérapeutique antilépreuse après traitement de 23 lépreux (16 lépromateux, 5 tuberculoïdes dont 2 réactionnels, 3 indifférenciés) pendant des périodes variant de 2 à 15 mois et à des doses quotidiennes de 300 à 500 mg.

Tout en écrivant alors « En résumé l'action de l'hydrazide de l'acide isonicotinique est le plus souvent inférieure à celle des sulfones, la sulfone-mère en particulier, surtout si l'on recherche la confirmation histologique et bactériologique des résultats cliniques », nous rapportions l'observation d'un lépromateux chez qui nous avions enregistré, après 11 mois de traitement par l'INH seul, une amélioration clinique frappante accompagnée de régression histologique et de disparition des bacilles dans les lésions (13).

A la recherche d'autres corps que la DDS, actifs dans la lèpre, et faute de mieux à ce moment, nous soulignions alors l'intérêt d'une association triple telle que DDS + TB_1 + INH (14). Nous ne la considérions d'ailleurs que comme solution du moment, mais, fort heureusement, d'autres composés plus actifs que l'INH dans la maladie de Hansen ont fait depuis lors leur apparition (thiosemicarbazones, thiourées, sulfamides retard, quelques antibiotiques fungiques) pouvant entrer avec bien plus d'intérêt dans des associations médicamenteuses avec la Sulfone-mère (15).

*
* *

Fin octobre 1964, nous avons donc commencé à administrer l'éthionamide, à la dose de 1 comprimé de 0 g. 25 par jour à une première malade, lépromateuse nouvellement dépistée et, depuis lors, l'éthionamide fut administré, comme médicament antilépreux de base, chez en tout 19 malades que l'on peut classer comme suit : 13 lépromateux, 1 frontière, 4 tuberculoïdes réactionnels, 1 tuberculoïde simple.

Les lépromateux peuvent, eux-mêmes, être divisés en deux groupes : les « nouveaux » malades au nombre de 3 et les « anciens lépromateux non négativés » (malgré les thérapeutiques antérieures) au nombre de 10.

Ces derniers n'étaient pas, au départ, les moins intéressants d'ailleurs, puisque L. DE SOUZA-LIMA reconnaît actuellement, chez ses anciens malades, au moins 20 0/0 de résistance à la DDS (15). De son côté O. B. DE MACEDO, au dernier Congrès de la Lèpre de Rio de Janeiro a rapporté que, entre ses mains, l'éthionamide s'était montré très efficace dans les érythèmes noueux lépreux (16) ; l'un de nous a fait des observations analogues (17).

La durée des traitements chez nos malades est fort inégale allant de 4 à 18 mois et, ceci, du fait que les patients y ont été soumis au

©Soc.pathol.
exo

fur et à mesure que nous les rencontrions et que nous les choisissions, suivant l'intérêt qu'ils pouvaient présenter du point de vue de l'essai thérapeutique.

Chez eux, le traitement par l'éthionamide a été remarquablement supporté : pas d'anémie, pas de modifications de la formule leucocytaire, pas d'albuminurie, pas de vomissements, pas de diarrhée, pas d'abaissement pondéral sensible. C'est le résultat que l'on était en droit d'attendre de l'abaissement de la dose quotidienne à 0 g. 25.

Cependant nous devons signaler le cas particulier d'un lépromateux ancien, non négativé, chez qui nous dûmes interrompre l'administration d'Ethionamide après 5 mois (en dépit d'une nette amélioration des symptômes cliniques lépreux), du fait d'un ictère, que nous ne rattachâmes jamais à la thérapeutique d'ailleurs ; effectivement ce malade mourut, peu de temps après, d'un cancer du foie.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

Il faut remarquer tout de suite qu'il n'a pas été tenu compte des résultats des recherches bactériologiques sur le mucus nasal car nous estimons qu'il s'agit d'un examen peu significatif pour juger la valeur thérapeutique d'un produit expérimenté.

Du point de vue des symptômes cliniques de la maladie de Hansen, chez tous les malades nous enregistrâmes une amélioration très nette et rapide si ce n'est chez le malade tuberculoïde abacillaire, encore stationnaire après 5 mois de traitement (obs. 19).

Il en fut ainsi, notamment, chez les trois lépromateux « neufs » (obs. 11, 12, 13) comme chez les dix lépromateux anciens (obs. 1 à 10), non négativés jusqu'alors malgré leurs traitements antérieurs.

Cette amélioration fut encore plus frappante chez le malade frontière (obs. 14) qui présentait principalement une énorme infiltration rouge vineux de la joue gauche, avec d'autres de moindre étendue sur diverses parties du corps : toutes ces infiltrations fondirent littéralement sous l'effet de la thérapeutique en quelques semaines, la peau se colorant en noir à leur niveau.

Ces résultats spectaculaires chez les « contagieux » frappèrent tout le service, Médecins, Sœurs, Infirmières, qui, sans aller plus loin, admirent la grande activité de la thérapeutique par l'éthionamide ; cela nous rappelait nos premiers essais à l'aide de la DDS.

Il en fut exactement de même encore chez les quatre tuberculoïdes en réaction (obs. 15, 16, 17, 18) dont l'amélioration se manifesta dès les premières semaines de traitement et se poursuivit régulièrement, aboutissant à la négativation bactériologique chez les trois qui ont pu être suivis ; ici encore la peau prend souvent une teinte noirâtre au niveau des lésions.

Du point de vue bactériologique les améliorations furent aussi régulièrement notées. Elles furent obtenues dès les premiers mois du

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Observation	Nom	Forme	Durée du traitement (mois)	Évolution clinique (amélioration)	Évolution bactériologique		Remarques
					Recherche de B. H. sur frottis de biopsie ou grattage cutané	Recherche de B. H. sur coupe histologique	
1	E. J.	L. a.	16	++++	négativation	négativation	
2	M. P.	L. a.	5	++	?	?	Décédé de cancer du foie.
3	P. R.	L. a.	7	++++	négativation	rares granulations A. A. R.	Proche de la négativation.
4	D. L.	L. a.	10	+++	négativation	négativation	
5	T. E.	L. a.	8	+++	négativation	?	
6	D. A.	L. a.	10	+++	négativation	négativation	
7	B. A.	L. a.	14	+++	négativation	rares granulations A. A. R.	Proche de la négativation.
8	V. E.	L. a.	4	+	amélioration	amélioration	
9	T. J.	L. a.	13	++++	négativation	négativation	
10	J. R.	L. a.	13	++	amélioration	amélioration	
11	L. B. M.	L. n.	12	++++	négativation	négativation	
12	J. M.	L. n.	18	+++	amélioration	amélioration	Proche de la négativation (Après 5 mois, arrêt de l'amélioration bactériologique et association Trécator + DDS + Fanasil).
13	A. S.	L. n.	4	++	amélioration	?	
14	R. A.	F. n.	5	++++	négativation	négativation	
15	A. M. A.	T. r.	5	++++	négativation	négativation	
16	N. J.	T. r.	10	++++	négativation	négativation	Négativation après 5 mois, guérison apparente après 10 mois.
17	T. R.	T. r.	5	+++	?	?	Perdu de vue.
18	M. R.	T. r.	4	++++	négativation	?	
19	A. L.	T.	5	État stationnaire	—	—	

L. a. = Lépromateuse ancienne ; L. n. = Lépromateuse nouvelle ; F. n. = Frontière nouvelle ; T. r. = Tuberculoïde réactionnelle ; T. = Tuberculoïde.

traitement chez tous les malades contagieux, qu'ils fussent lépromateux nouveaux ou anciens, frontières ou tuberculoïdes réactionnels.

Cependant (cas isolé d'ailleurs, mais sur lequel nous devons insister) alors que l'amélioration clinique continuait à se poursuivre

©Soc.pathol.
exo

régulièrement, chez la première malade lépromateuse, qui fut soumise au traitement (obs. nº 12), au bout de 5 mois la situation bactériologique sembla se fixer, c'est pourquoi, sans plus attendre, nous ajoutâmes alors chez elle, la DDS et le Fanasil à la thérapeutique par l'éthionamide ; l'amélioration bactériologique se reprit alors à évoluer parallèlement à l'amélioration clinique.

Chez tous les autres malades, traités uniquement par l'éthionamide, l'amélioration bactériologique se poursuivit pendant toute la durée du traitement : diminution du nombre des bacilles, disparition des globis, transformation granuleuse, raréfaction puis disparition des granules acido-résistants.

Chez les trois lépromateux nouveaux on a enregistré une négativation bactériologique de grande valeur puisqu'il s'agit de recherche de Bacille de Hansen sur coupe histologique (obs. nº 11), une amélioration après 5 mois de traitement (obs. nº 12) par l'éthionamide seul, suivie d'un état proche de la négativation (recherche de Bacille de Hansen sur coupe histologique) après 12 autres mois d'un traitement associé (DDS + Ethionamide + Fanasil), enfin une amélioration sur frottis de biopsie après 4 mois de traitement seulement, traitement encore en cours, bien sûr (obs. nº 13).

Chez les dix lépromateux anciens non négativés nous avons enregistré 7 négativations et 2 améliorations sur frottis de biopsie (ou grattage cutané) ; le dernier malade n'a pas été observé assez longtemps (obs. 2). Si l'on considère la recherche des Bacilles de Hansen sur coupe histologique chez ces dix malades nous avons encore obtenu 4 négativations (obs. 1, 4, 6, 9), 2 grandes améliorations proche de la négativation, avec négativation des frottis de biopsie (obs. 3 et 7), 2 améliorations (obs. 8 et 10). Dans les observations 2 et 5 la biopsie de contrôle n'a pu être pratiquée.

Les temps de traitement sont résumés dans le même tableau.

Le cas de lèpre frontière (obs. 14) a été négativé, aussi bien sur frottis de biopsie que sur coupe histologique, en cinq mois, résultat absolument remarquable.

Sur les quatre « tuberculoïdes réactionnels » on a observé la négativation bactériologique sur frottis et coupe très rapidement dans 2 cas (obs. 15 et 16), une fois la négativation a été obtenue d'après le grattage cutané, en 3 mois, la biopsie n'ayant pas été pratiquée ; quant au quatrième malade il a été perdu de vue par nous ; nous n'avons eu connaissance que de son amélioration clinique.

L'amélioration histologique évolua toujours parallèlement à l'amélioration bactériologique.

Le but principal de cette étude était, nous l'avons dit, de savoir si le traitement par l'Ethionamide était actif contre le Bacille de Hansen pour pouvoir ensuite l'utiliser éventuellement en association médica-

©Soc.pathol.
exo

menteuse, plutôt qu'en thérapeutique isolée. Ce but, pour nous, est atteint : le Trécator est un médicament antilépreux valable cliniquement, bactériologiquement et histologiquement.

Tous ces résultats, nous le répétons, ont été très nets mais si l'on peut considérer comme indiscutable l'action efficace de l'éthionamide sur le bacille de la lèpre, il faut admettre la possibilité de l'apparition d'une « chimiorésistance » qui peut se manifester après quelques mois de traitement (cas nº 12).

Avant de finir, à titre de discussion, nous tenons à revenir au travail de LANGUILLON et collaborateurs cité plus haut (9) et dont les conclusions nous ont étonnés. On lit : « sur 9 malades à bactériologie positive, 3 ont été très améliorés et 3 totalement négativés ». Il semble difficile d'admettre, dans de telles conditions, que l'Ethionamide n'ait « aucune action valable dans la lèpre ». Les négativations bactériologiques spontanées n'ont pas cette fréquence, il faut bien le reconnaître.

D'ailleurs si l'Ethionamide n'avait vraiment aucune action réelle sur le bacille lépreux, on comprendrait mal, aussi, comment son association avec la DDS pourrait devenir intéressante vis-à-vis de la même mycobactérie comme l'admettent, avec restriction semble-t-il cependant, les mêmes auteurs : « Seule, peut-être, l'association de faibles doses d'Ethionamide et de Sulfone-mère présente un certain intérêt ».

*
* *

En conclusion, de l'étude de 19 malades on peut dire que l'Ethionamide à la dose de 0 g. 25 par jour chez un adulte lépreux est toujours fort bien supporté et qu'il est doué d'une incontestable activité antilépreuse, prouvée cliniquement, bactériologiquement et histologiquement, aussi bien chez les « lépromateux » (« nouveaux » ou « anciens non négativés ») que chez les « frontières » et chez les « tuberculoïdes réactionnels ».

Une chimio-résistance du Bacille de Hansen peut se manifester après quelques mois d'administration médicamenteuse.

Nous estimons, en conséquence, que le Trécator a sa place dans des associations médicamenteuses chez tous les lépreux contagieux (lépromateux, frontières, tuberculoïdes réactionnels) et, de là, chez tous les autres lépreux, tuberculoïdes et indifférenciés, pauci ou abacillaires, considérés comme non contagieux.

Nous avons vu plus haut qu'il existe une résistance croisée du Bacille de Koch entre éthionamide, thiosemicarbazone et diphénylthiourées. On peut en tirer qu'en léprologie c'est principalement avec la DDS bien sûr, et, accessoirement, avec les sulfamides

©Soc.pathol.
exo

retard, et des antibiotiques fungiques comme la cyclosérine et la rifomycine, notamment, que l'Ethionamide pourra être associé avec bénéfice.

SUMMARY

Efficiency of ethionamide in anti-leprous treatment.

Ethionamide, a derivative from isonicotinic acid, active on tubercle bacillus, possesses at a dose of 0,25 g./j., an anti-leprous activity, proved by clinical observation (19 cases treated).

BIBLIOGRAPHIE

(1) RIST (N.), GRUMBACH (F.) et LIBERMANN (D.). — Un nouveau médicament antituberculeux, le thioamide α-éthylisonicotinique ou 1314 TH. Base expérimentale de son utilisation clinique. *La Presse Médicale*, mars 1959, 67e année, nº 16, 625-626.

(2) GRUMBACH (F.), RIST (N.), LIBERMANN (D.), MOYEUX (M.), CALS (S.) et CLAVEL (S.). — Activité antituberculeuse de certains thioamides isonicotiniques substitués sur le noyau. *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 2187.

(3) BROUET (G.). — Intérêt thérapeutique du thioamide de l'acide α-éthylisonicotinique dans la tuberculose pulmonaire. *Bull. Acad. Nat. Med.*, 1958, **142**, nº 31-32, 836.

(4) BROUET (G.), MARCHE (J.), RIST (N.), CHEVALLIER (J.) et LE MEUR (G.). — Observations on the antituberculosis activity of alpha-éthyl-thioisonicotinamide in tuberculosis in human. *Am. Rev. Tuberc.*, 1959, **79**, 6.

(5) LIBERMANN (D.), RIST (N.) et GRUMBACH (F.). — Sur l'activité *in vitro* et *in vivo* de quelques dérivés fonctionnels de la pyridine. *3e Cong. Int. Biochimie*, Bruxelles, 1955. *Bull. Soc. Chim. Franç.*, 1956, **38**, 23.

(6) GARDNER (T. S.), WENIS (E.) et LEE (J.). — Synthesis of compounds for chemotherapy of tuberculosis. IV. The amine fonction. *J. Organic Chem.*, 1954, **19**, 753.

(7) MELTZER (R. I.), LEWIS (A. D.) et KING (J. A.). — Antitubercular substances IV. Thioamides. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 4062.

(8) LAVIRON (P.), BEYTOUT (D.), RIST (N.), GRUMBACH (F.), LIBERMANN (D.) et COTTET (J.). — Essai de traitement de la lèpre par le thioamide de l'acide isonicotinique (3264 TH). *Bull. Soc. Path. Exot.*, janvier-février 1958, **51**, nº 1, 60-66.

(9) LANGUILLON (J.), PERSON (J.) et PICART (P.). — Essais de traitement de la lèpre par quelques dérivés de l'hydrazide de l'acide isonicotinique, thioamide, éthioamide, néotizide. *Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française*, 12 juin 1961, in *Médecine Tropicale*, juillet-août 1961, **21**, nº 4, 432.

(10) RIST (N.), GRUMBACH (F.) et LIBERMANN (D.). — Experiments on the antituberculosis activity of alpha-éthylthioisonicotinamide. *Am. Rev. Tuberc.*, 1959, **79**, 1.

(11) GRUMBACH (F.) et RIST (N.). — Comparaison de l'activité antituberculeuse expérimentale de la thiocarbanidine et de l'éthionamide. *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **98**, 373.

©Soc.pathol.
exo

(12) Laviron (P.) et Lauret (C.). — Essais de traitement de la lèpre par l'hydrazide de l'acide isonicotinique (I. N. H.) seul ou associé à la diamino-diphényl-sulfone (D. D. S.) et à la streptomycine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, novembre-décembre 1953, **46**, nº 6, 880-889.
(13) Floch (H.) et Sureau (P.). — Résultats d'essais de traitement de la lèpre par l'I. N. H. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 292, août 1953.
(14) Floch (H.). — La sulfono-résistance du bacille de Hansen. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 429, juillet 1957.
(15) Floch (H.). — Chimio-résistance du bacille de Hansen et traitement de la lèpre par une association médicamenteuse triple. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 503, avril 1966.
(16) Borges de Macedo (P.). — Trecator in the treatment of *Erythema nodosum*. *International Journal of Leprosy. Abstracts of Rio Congress Papers*, 1963, **31**, nº 4, 540.
(17) Floch (H). — Sur la thérapeutique des réactions lépreuses. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1966, **5**, 745-752.

INFECTIONS A SALMONELLA STANLEYVILLE OBSERVÉES AU CAMEROUN

Par H. BROTTES et P. ETOUNDI ESSOMBA MANY
(avec la collaboration technique de J. M. BAYIHA) (*)

En 1964, nous signalions (1) pour la première fois la rencontre du sérotype *Salmonella stanleyville* dans la pathologie infectieuse à Yaoundé en juin 1963. En même temps (2), Faucon et coll. rapportaient les observations de deux malades chez lesquels cette salmonella avait été isolée à Douala en 1962 à partir des selles. Depuis la fréquence des isolements à Yaoundé s'est maintenue de façon constante en 1963 et 1964 pour décroître pendant l'année 1965. Il nous est apparu intéressant de rapporter nos observations à propos de ce germe, nouveau au Cameroun, responsable comme facteur étiologique unique ou comme facteur aggravant, d'infections sévères contrairement au rôle habituellement dévolu aux salmonelloses « mineures » et remarquable par sa résistance aux antibiotiques habituellement actifs contre les microbes du genre Salmonella.

Le germe

Ce sérotype a été décrit pour la première fois au Congo ex-belge en 1947 sous sa forme monophasique et depuis 1951, c'est exclusivement la souche diphasique qui est retrouvée, sa formule étant la

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

suivante : 1, 4, 5, 12-Z4, Z23$^{-1,2}$. Elle appartient au groupe B de la classification de KAUFFMANN-WHITE. Les caractères biochimiques ne présentent rien de particulier.

Le Congo, le Rwanda et le Burundi semblent être le foyer principal de ce germe en Afrique Centrale, en effet, VAN OYE (3) rapporte que parmi 1.557 souches de Salmonella autres que *S. typhi*, isolées à partir de cas humains dans ces régions de 1946 à 1960, *S. stanleyville* vient au 10e rang par ordre de fréquence avec 2,4 0/0 des isolements. En outre, cette même publication signale la présence du germe chez les animaux d'abattoir (4) (bovidés) et chez les canards, MORTELMANS (5) a isolé 9 fois la souche dans les selles de 18 chiens porteurs de salmonella au Burundi. Ailleurs en Afrique, on signale *S. stanleyville* au Sénégal, au Nigeria, au Congo (Brazzaville), en République Centre-Africaine et au Tchad, mais toujours avec une très faible incidence. Pour tous ces cas, il semble que les isolements proviennent en majeure partie de cas sporadiques de gastroentérite et non pas d'épidémies ; il n'a pas été observé de syndrome typhoïdique et VAN OYE (6) n'a jamais remarqué de virulence particulière chez les *S. stanleyville* isolées au Congo.

ISOLEMENTS A YAOUNDÉ

C'est *S. stanleyville* qui est, depuis 1963, la salmonella rencontrée le plus fréquemment après *S. typhi*, viennent ensuite une grande diversité de Salmonelles appartenant principalement aux groupes B et C, rencontrées seulement à quelques exemplaires : *S. bredeney*, *S. cholerae suis*, *S. colorado*, *S. dublin*, *S. durham*, *S. eastbourne*, *S. enteritidis*, *S. hadar*, *S. para* C., *S. Saint-Paul*, *S. typhi-murium*. Cette fréquence particulière ne correspond pas à une épidémie mais comme il est d'usage de l'observer pour les salmonelloses en Afrique Centrale, à des cas sporadiques sans liens démonstratifs, répartis à peu près également le long de l'année sauf pendant la saison sèche : janvier-février où nous n'avons pas eu l'occasion d'en isoler.

La répartition des souches isolées se traduit ainsi :

1963 : 19 : coprocultures : 11 ; hémocultures : 3 ; pus et épanchements : 5.
1964 : 15 coprocultures.
1965 : 6 coprocultures.

L'étude épidémiologique n'a malheureusement pas pu être entreprise, aucun essai d'isolement systématique dans les familles des malades, dans les viandes de boucheries ou chez les animaux domestiques n'a été tenté. La brusquerie et la fréquence de l'intervention

©Soc.pathol.
exo

de *S. stanleyville* à partir de juin 1963 conduit évidemment à penser à l'implantation locale d'un germe d'importation récente.

Le fait que ce germe a été souvent découvert au cours de phénomènes gastroentéritiques après plusieurs jours d'hospitalisation chez des enfants souffrant par ailleurs d'une autre affection, a fait soupçonner l'intervention d'un porteur de germe parmi le personnel hospitalier. Les circonstances ont rendu difficiles l'enquête coprologique parmi ce personnel, les quelques coprocultures pratiquées spécialement dans le service de Médecine Infantile sont demeurées négatives.

Étude bactériologique

Nous tenons ici à remercier M. le Professeur Le Minor qui a bien voulu confirmer le diagnostic de la plupart de nos souches et compléter leur étude. Toutes les souches isolées sont diphasiques, leurs caractères fermentatifs sont normaux pour ce sérotype. Au point de vue antigénique, il existe quelques variations suivant les souches : toutes sont 4+ 5+ sauf une qui est 5—. Cette variation n'est pas extraordinaire et ne permet pas de dire que cette souche est différente des autres. Toutes sont 1+ sauf douze d'entre elles qui sont 1—. Une telle variation dans l'agglutinabilité est fréquemment observée.

L'échec du traitement habituel des Salmonelloses par le chloramphenicol qui nous a été rapidement signalé par les cliniciens, nous a conduit à pratiquer sur nombre des souches isolées un antibiogramme par la méthode de diffusion en gélose par disques imprégnés : 6 antibiotiques étaient ainsi testés : Chloramphenicol, Thiophenicol, Terramycine, Tétracycline, Colimycine, Kanamycine. Toutes les souches ainsi examinées se sont révélées sensibles seulement aux deux derniers de ces antibiotiques. Nous avons repris trois d'entre elles afin d'étudier leur sensibilité par une méthode plus fine et avec un éventail plus large d'antibiotiques ; ces trois souches avaient été isolées respectivement en 1963, 1964 et 1965. La méthode utilisée fut la technique standard de dilutions sériées en milieu liquide décrite par Chabbert (7).

Les résultats furent identiques pour les trois souches 1174/63, 1500/64, 1903/65 :

Colimycine Kanamycine Néomycine Polymyxine Ampicilline	Inhibition de la culture à la concentration de 0,4 à 0,8 µg./ml. Donc très bonne sensibilité.

©Soc.pathol.
exo

Streptomycine Tétracycline	Pas d'inhibition ou inhibition provisoire de la culture à la concentration de 50 µg./ml.
Chloramphénicol Thiophénicol	Résistance totale.

Ces constatations découlant des études antigéniques et de la sensibilité aux antibiotiques conduisent à penser que toutes les *S. stanleyville* isolées à Yaoundé depuis deux ans constituent une seule et même souche.

Étude clinique

Nous avons malheureusement peu de contact avec la clinique et les nécessités de service sont telles dans les hôpitaux de Yaoundé que les Médecins n'ont pas le temps nécessaire pour tenir à jour des observations rédigées. Aussi l'exploitation des documents que nous avons eu à notre disposition a été incomplète, néanmoins nous tenons à remercier ici tous nos confrères cliniciens qui nous ont aidés dans cette tâche.

Parmi les observations recueillies on peut dégager les cas suivants :

I. — Gastro-entérites simples primitives

Enfant Mar... Marc, 8 mois, Européen (Docteur Sirol), hospitalisé le 8 octobre 1963 pour diarrhée et vomissement avec état fébrile, contact de rougeole. Coproculture le 10 : *S. stanleyville* ; traitement à la colimycine : suites simples.

Enfant Tsa... Jérome, 3 ans, Camerounais (Docteur Sirol), hospitalisé le 14 octobre 1963 pour gastro-entérite fébrile ; tympans normaux ; pas d'anémie, pas d'hématies falciformes, pas d'hémoparasites. Coproculture le 14 octobre 1963 : *S. stanleyville* ; traitement à la colimycine : guérison.

Enfant Ngu... Serge, 15 mois, Camerounais (Docteur Roussilhon), hospitalisé le 10 juin 1964 pour rougeole compliquée de troubles gastro-intestinaux. Coprocultures le 16 juin 1964 et le 25 juin 1964 : *S. stanleyville*. Guérison obtenue après traitement à la colimycine.

Enfant Nji... Magloire, 1 an, Camerounais (Docteur Sirol), hospitalisé le 10 juin 1963 pour troubles gastro-intestinaux avec hypotrophie, anémie à 3.500.000, pas d'hématies falciformes, pas d'hémoparasites. Au cours de l'hospitalisation, apparition d'un état fébrile oscillant à 39°-40° avec diarrhée. Coproculture le 21 juin 1963 : *S. stanleyville* ; traitement à la colimycine : suites simples.

Enfant Ton... Emmanuel, 1 an, Camerounais (Docteur Roussilhon), hospitalisé le 9 juin 1964 pour gastro-entérite avec état prétoxique, pas d'anémie, hémoglobine AA, pas d'hémoparasites. Coproculture le 9 juin 1964 : négative ; le 23 juin 1964 : *S. stanleyville*. Guérison.

Enfant Men... Marie, 19 mois, Camerounais (Docteur Guilmandie), hospitalisé le 5 février 1964 pour syndrome toxique avec déshydratation.

©Soc.pathol.
exo

Coproculture le 13 février 1964 : négative ; le 18 février 1964 : *S. stanleyville*. Mise en route du traitement à la colimycine le 20 février mais l'état de l'enfant s'est déjà considérablement aggravé et les parents le font sortir de l'hôpital le lendemain.

II. — Complication d'un autre épisode infectieux ou association avec d'autres entérobactéries pathogènes

Enfant Sen... Solange, 11 mois, Camerounais (Docteur Roussilhon), hospitalisée le 15 août 1965 pour état toxique avec diarrhée profuse au cours d'une otite purulente. Coproculture le 20 août 1965 et le 25 août 1965 : *S. stanleyville* ; traitement à la colimycine : guérison.

Enfant Zo... Christine, 7 mois, Camerounais (Docteur Sirol), hospitalisée le 5 novembre 1963 pour méningite aiguë à pneumocoques. Au décours de cette maladie, apparition de troubles gastro-intestinaux, coproculture : *S. stanleyville*. La méningite apparaît guérie biologiquement avec normalisation du L. C. R. mais graves séquelles neuropsychiques avec cécité : décès le 3 décembre 1963.

Enfant Mbo... Louise, 1 an, 6 mois, Camerounais (Docteur Roussilhon), hospitalisée le 20 mai 1964 pour épuisement physiologique au décours d'une rougeole, fièvre irrégulière, diarrhée, anémie à 3.600.000, drépanocytose AS. Coproculture le 26 mai 1964 : *S. stanleyville* ; décès le 1er juin 1964.

Enfant Bil... Patricia, 1 an, Camerounais (Docteur Roussilhon), hospitalisée le 26 juin 1964 pour misère physiologique au décours d'une rougeole, état fébrile irrégulier, gastro-entérite, anémie discrète, hémoglobine AA. Coprocultures le 3 juillet 1964 et le 29 juillet 1964 : *S. stanleyville* ; échec du traitement au chloramphénicol, décès le 5 août 1964 malgré la mise en route de la thérapeutique à la colimycine.

Enfant San... Henriette, 1 an, Camerounais (Docteur Roussilhon), hospitalisée le 29 avril 1964 pour état toxique avec hyperthermie. Coproculture le 29 avril 1964 : négative ; le 4 mai 1964 : *S. stanleyville et E. coli* III B_4 ; décès le 7 mai 1964.

Enfant Ng... Bernadette, 1 an, 3 mois, Camerounais (Docteur Guilmandie), hospitalisée le 3 juin 1964 pour séquelles de rougeole, bronchopneumopathie droite, troubles gastro-entérites, hétérozygotisme AS. Au cours de l'hospitalisation, épisode fébrile avec diarrhée. Coproculture le 19 juin 1964 : *S. stanleyville* + *Shigella flexneri*. Les parents refusent le traitement et font sortir l'enfant de l'hôpital.

Enfant Djo... Georges, 13 mois, Camerounais (Docteur Guilmandie), hospitalisé le 29 novembre 1963 pour hyperthermie à 39° avec convulsions. Enfant athrepsique et drépanocytaire. Anémie à 1.500. 000, 80 o/o d'hématies falciformes. Hémoparasites : *plasmodium falciparum*. Persistance de la fièvre et de la diarrhée malgré le traitement antipalustre et anti-anémique. Coproculture le 27 décembre 1963 : *S. stanleyville* + *Shigella flexneri* ; décès le 31 décembre 1963.

Il est très difficile d'évaluer le rôle de la Salmonella dans l'évolution chez ces petits malades mais il semble raisonnable de penser que ce germe représente un facteur aggravant non négligeable sur un organisme débilité.

©Soc.pathol.
exo

Le rôle pathogène du germe chez un adulte robuste paraît par contre contingent :

Ayi... Larron, 35 ans, Camerounais (Docteur Roussilhon), hospitalisé pour syndrome dysentérique fébrile. Coproculture le 21 juin 1965 : *S. stanleyville* + *Shigella flexneri 3*. Guérison obtenue rapidement sans colimycine.

III. — Salmonella stanleyville et os drépanocytaire

L'association d'une ostéomyélite à Salmonella et d'une hémoglobinopathie par homozygotisme SS est maintenant bien connue en Afrique Centrale depuis les travaux de Vandepitte (8), Van Oye (9), Charmot (10).

92 cultures de Salmonella, responsables d'ostéomyélites, ont été réalisées par Van Oye, une seule souche de *S. stanleyville* est mentionnée parmi les 20 espèces et 2 variétés différentes.

Nous avons pour notre part isolé 3 fois au cours de l'année 1963, ce sérotype à partir de pus d'ostéite ou d'ostéoarthrite chez des enfants. Nous avons pu recueillir l'observation de l'un d'entre eux :

Enfant Ass... Mireille, 3 ans, Camerounais (Docteur Sirol), hospitalisée en septembre 1963 avec état fébrile à 39°-40°, diarrhée, vomissements, mouvements myocloniques et signes d'atteinte méningée.

A l'entrée : anémie à 2.130.000, leucocytose à 29.300 et 67 0/0 de polynucléaires ; L. C. R. : 11,2 éléments par millimètre cube (lymphocytes) culture stérile. Hémoculture : stérile ; coproculture : germes banaux. Traitement : érythromycine, spiramycine et corticoïdes. La courbe de température et le L. C. R. se normalisent assez rapidement.

Le 22 octobre apparition d'un œdème de la main gauche suivi rapidement les jours suivants d'une tuméfaction douloureuse des deux pieds en même temps que réapparaît un état subfébrile oscillant à 38°-39°.

Radiographie le 31 octobre 1963 : discret remaniement structural et ligne périostée visible au niveau du 3e métacarpien droit.

Électrophorèse d'hémoglobine : SS.

Les tuméfactions des pieds deviennent fluctuantes, une ponction pratiquée le 2 novembre 1963 ramène du pus : isolement de *S. stanleyville*.

Radiographie le 16 novembre 1963 : ostéite et ostéopériostite des mains et des pieds.

Malgré les incisions des abcès et un traitement antibiotique à la Kanamycine, l'enfant sort moribond le 8 février 1964.

Il ne nous a pas été possible de retrouver les observations concernant les deux autres enfants mais il est très probable qu'il s'agit là encore de petits sicklanémiques.

©Soc.pathol.
exo

IV. — Autres localisations

La culture de *S. stanleyville* à partir du sang a été notée 3 fois au cours de l'année 1963. Une seule observation très succincte et très incomplète a pu être retrouvée.

Enfant Bai... Bonaventure, 13 mois, Camerounais (Docteur Guilmandie), hospitalisé le 9 décembre 1963 pour syndrome toxique avec diarrhée et déshydratation.

La coproculture pratiquée le 11 décembre 1963 est demeurée négative, par contre l'hémoculture pratiquée le même jour s'est positivée tardivement le 20 décembre 1963 : *S. stanleyville.*

Il semble s'agir dans ce cas d'une bactériémie plus que d'une septicémie, la fièvre en effet est revenue rapidement à la normale sans qu'un antibiotique spécifique de cette Salmonella n'ait été appliqué.

Nous avons pu observer enfin une localisation inhabituelle du germe :

Ngo... Maurice, 30 ans, Camerounais (Docteur Gomart), hospitalisé le 3 octobre 1963 pour épanchement pleural droit datant vraisemblablement depuis plusieurs semaines.

Le 11 octobre 1963 la ponction pleurale dans la région dorsale ramène un liquide sérofibrineux dont la culture demeure stérile, une autre ponction pratiquée dans la région axillaire ramène un peu de liquide purulent dont la culture permet l'isolement de *S. stanleyville.*

Pas de tuberculose sous-jacente radiologiquement ou bactériologiquement décelable.

L'antibiogramme permet la mise en route du traitement mixte : Colimycine + Kanamycine par voie générale dès le 25 octobre 1963, des ponctions répétées, des lavages de plèvre avec une solution de colimycine n'empêche pas l'aggravation progressive. Décès le 12 décembre 1963.

La Salmonella est vraisemblablement responsable de cette pleurésie purulente à évolution fatale.

Résumé et conclusions

L'étude de l'épidémiologie des Salmonelloses en Afrique Centrale présente beaucoup de difficultés :

La grande diversité des espèces, l'endémie permanente sans épidémie, la bénignité habituelle des troubles provoqués qui n'amène pas à pratiquer des examens de laboratoire spécialisés ; la rareté des laboratoires bien équipés, toutes ces raisons font qu'un nombre de cas de salmonelloses humaines sans doute considérable, échappe habituellement à nos investigations.

©Soc.pathol.
exo

Aussi il nous a paru assez remarquable pour le rapporter, que *Salmonella stanleyville* soit trouvé de façon aussi soudaine et aussi fréquemment responsable de syndromes infectieux divers.

La variété du germe en cause à Yaoundé semble doué d'un pouvoir pathogène accusé surtout pour des enfants fragilisés. D'autre part, la résistance inhabituelle du germe aux antibiotiques classiquement actifs retarde souvent la mise en œuvre du traitement spécifique.

SUMMARY

Infection due to « Salmonella stanleyville » in Cameroun.

Salmonelloses are endemic in Centralafrica, but the apparent disease is usually benign. Therefore many cases of human salmonelloses may be overlooked. The authors report 40 cases of salmonelloses due to *S. stanleyville*, observed, at Yaoundé between 1963 and 1965; the infection was associated with severe gastroenteritis in children.

Travail de l'Institut Pasteur du Cameroun.

BIBLIOGRAPHIE

(1) GAMET (A.), BROTTES (H.) et ETOUNDI ESSOMBA. — Étiologies parasitaires et microbiennes des syndromes dysentériformes observés au Centre Cameroun, région de Yaoundé. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1964, **57**, n° 2, 233-240.

(2) FAUCON (R.), DUCLOUX (M.) et KASKASSIADES (D.). — *Salmonella bareilly*, *Salmonella durham*, *Salmonella stanleyville*, isolées pour la première fois chez l'Homme au Cameroun. *Méd. Trop.*, 1964, **24**, n° 4, 417-426.

(3) VAN OYE (E.). — Les salmonelloses en Afrique Centrale. The World Problem of Salmonellosis. Monographiae Biblogicae vol. XIII.

(4) WIKTOR (T.) et VAN OYE (E.). — Importance des animaux de boucherie comme propagateurs de Salmonelloses humaines à Stanleyville. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1955, **35**, 825-832.

(5) MORTELMANS (J.), CIMPAYE (J.), PINCKERS (F.) et CLAEYS (R.). — A propos des salmonelloses des chiens au Ruanda-Urundi. *Bull. épiz. Dis. Afr.*, 1961, **9**, 241-244.

(6) VAN OYE (E.). — Communication personnelle.

(7) CHABBERT (Y. A.). — L'antibiogramme Collection « techniques de base ». Édition de la Tourelle, 1963.

(8) VANDEPITTE (J.), COLAERT (J.), LAMBOTTE-LEGRAND (J.) et PERRIN (F.). — Les ostéites à Salmonella chez les sicklanémiques. *Ann. Soc. belge Med. trop.*, 1953, **33**, 501-516.

(9) VAN OYE (E.). — Sur l'association entre ostéomyélite à Salmonella et hémoglobinopathie chez l'enfant africain. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 89-100.

(10) CHARMOT (G.), REYNAUD (R.), AUBERT et RAVISSE (P.). — Anémie drépanocytaire et ostéomyélite à Salmonella : 4 observations. *Bull. med. A. O. F.*, 1958, **3**, 340-343.

©Soc.pathol.
exo

ACTIVITÉ DU CENTRE SÉNÉGALAIS DES SALMONELLES ET DES SHIGELLES (INSTITUT PASTEUR DE DAKAR) EN 1965

Par P. LE NOC et G. CAUSSE (*)

Le rapport que nous présentons expose l'activité du Centre Sénégalais des Salmonelles et des Shigelles durant l'année 1965. Pour que notre étude soit complète, nous y avons inclus le mois de décembre 1964, les précédents articles parus (1) (2) (3) (4) n'exposant l'activité du Centre que de sa création au mois de novembre 1964.

Salmonelles

Provenance des souches isolées.

En 1965, le Centre des Salmonelles a étudié 218 souches :

— 200 souches ont une origine humaine, isolées soit au cours de syndromes cliniques (Laboratoire de Biologie clinique), soit au cours d'enquêtes épidémiologiques (Laboratoire d'Hygiène) ;

— 18 souches ont une origine animale, isolées chez des animaux de laboratoire contaminés.

La provenance des souches est très diverse (**) et se répartit ainsi :

— Hôpital Principal : 97
— Hôpital Le Dantec : 63
— Laboratoire d'Hygiène : 30
— Institut Pasteur : 24
— Laboratoire de Sorr : 4

Un bon nombre de souches a été identifié sur place, les autres ont été identifiées avec l'aide du Centre Français des Salmonelles de l'Institut Pasteur de Paris, dirigé par le professeur Le Minor que nous remercions ici.

Répartition globale.

Les 218 salmonelles isolées se répartissent en 48 sérotypes appartenant à 23 sérogroupes. Le tableau suivant indique les sérotypes étu-

(*) Séance du 12 octobre 1966.

(**) Nous remercions vivement le professeur Linhard (H. Le Dantec), le professeur Baylet (Laboratoire d'Hygiène), le docteur Labat qui nous ont adressé les souches isolées dans leurs laboratoires.

©Soc.pathol.
exo

Groupe	Sérotype	Total des souches
A	*S. paratyphi* A	1
B	*S. paratyphi* B	1
	S. schwarzengrund	2
	S. reading	1
	S. chester	1
	S. typhi-murium	23
	S. brandenburg	1
	S. stanleyville	2
C1	*S. paratyphi* C	17
	S. mission	1
	S. rissen	1
	S. montevideo	3
	S. orianenbourg	5
	S. virchow	1
	S. oakland	1
C2	*S. kottbus*	1
C3	*S. corvallis*	3
	S. albany	5
D1	*S. wuerzburg*	1
	S. saarbruecken	2
	S. typhi	57
	S. enteritidis	24
D2	*S. wernigerode*	1
E1	*S. muenster*	1
E2	*S. eschersheim*	1
E4	*S. taksoni*	1
	S. llandoff	1
F	*S. maastricht*	1
G1	*S. poona*	1
G2	*S. havana*	21
H	*S. caracas*	1
I	*S. gaminara*	1
	S. rowbarton	1
J	*S. jangwani*	1
K	*S. cerro*	1
	S. bluckwa	2
	S. sinthia	1
L	*S. 21 : i : 1,2*	1
M	*S. vinohrady*	2
	S. pomona	2
N	*S. 30 : b : 1,2*	1
	S. urbana	6
O	*S. adelaide*	1
	S. gambia	1
	S. camberene	3
R	*S. johannesburg*	9
	S. tilene	1
S	*S. offa*	1

diés, dans l'ordre de la classification de KAUFFMANN, et le nombre de souches de chaque sérotype.

Jusqu'en novembre 1964, 92 sérotypes avaient été répertoriés à Dakar ; en 1965 :

— 14 autres sérotypes, déjà décrits dans d'autres pays, ont été isolés pour la première fois au Sénégal. Il s'agit des sérotypes suivants :

©Soc.pathol.
exo

Sérogroupe	Sérotypes	Nombre de souches
B	*S. schwarzengrund*	2
C1	*S. mission*	1
	S. rissen	1
	S. oakland	1
D1	*S. wuerzburg*	1
D2	*S. wernigerode*	1
E2	*S. eschersheim*	1
E4	*S. taksoni*	1
F	*S. maastricht*	1
H	*S. caracas*	1
I	*S. rowbarton*	1
O	*S. adelaide*	1
	S. gambia	1
S	*S. offa*	1

— En outre, 2 sérotypes nouveaux ont été isolés au Sénégal : l'un de formule antigénique 30 : *b* : 1,2 dont le nom proposé au Centre Français des Salmonelles est *S. louga* ; l'autre de formule 21 : *i* : 1,2 dont le nom proposé est *S. diourbel.*

Le nombre de sérotypes de salmonelles isolés au Sénégal est donc en fin 1965, de 108, nombre qui devrait encore augmenter au cours des années à venir.

Répartition par ordre de fréquence.

Le tableau suivant montre d'une part l'ordre de fréquence des souches étudiées, d'autre part leur origine humaine ou animale, avec la mention des produits pathologiques dont elles ont été isolées :

Au point de vue épidémiologique, cet ordre de fréquence montre peu de modifications par rapport à l'année 1964 :

— *S. typhi* demeure la souche la plus fréquemment isolée dans les syndromes typhiques, suivie de *S. paratyphi* C dont l'isolement a été nettement plus fréquent en 1965 (17 souches) qu'en 1964 (7 souches). *S. paratyphi* A et B ont été isolés chacun une fois au cours de l'année, mais il s'agissait dans les deux cas de souches d'importation européenne (marins de commerce).

— *S. enteritidis*, *S. typhi-murium*, *S. havana*, *S. orianenbourg*, *S. montevideo* et *S. urbana* demeurent les salmonelles les plus fréquemment rencontrées au cours de syndromes typhoïdiques ou entéritiques sévères. Il est à noter qu'une enquête épidémiologique (professeur Baylet) a montré un portage assez fréquent de *S. urbana.*

— *S. johannesburg* et *S. albany* ont été plus souvent rencontrés cette année que l'année dernière, toujours à l'occasion de syndromes entéritiques.

©Soc.pathol.
exo

Sérotype	Nombre de souches	Origine			
		Humaine			Animale
		Hémoculture	Coproculture	Divers	
S. typhi	57	45	11		1 (œuf)
S. enteritidis	24	8	8	3 (pus-LCR)	5 (souris)
S. typhi-murium	23	11	2	1 (L. pleural)	9 (souris)
S. havana	21	2	19		
S. paratyphi C	17	13	1		3 (souris)
S. johannesburg	9		9		
S. urbana	6		6		
S. orianenbourg	5	1	4		
S. albany	5		5		
S. montevideo	3		3		
S. camberene	3		3		
S. corvallis.	3		3		
S. schwarzengrund	2		2		
S. stanleyville	2		1	1 (pus)	
S. saarbruecken	2		2		
S. bluckwa.	2		2		
S. vinohrady	2		2		
S. pomona.	2		2		
S. paratyphi A.	1	1			
S. paratyphi B.	1	1			
S. reading	1		1		
S. chester	1		1		
S. brandenburg	1		1		
S. mission.	1		1		
S. rissen	1		1		
S. virchow.	1		1		
S. oakland.	1		1		
S. kottbus	1		1		
S. wuerzburg	1		1		
S. wernigerode.	1		1		
S. muenster	1		1		
S. eschersheim.	1		1		
S. taksoni	1		1		
S. llandoff	1		1		
S. maastricht	1		1		
S. poona	1		1		
S. caracas	1		1		
S. gaminara	1		1		
S. rowbarton	1		1		
S. jangwani	1		1		
S. cerro.	1		1		
S. sinthia	1		1		
S. 21 : i : 1,2	1		1		
S. 30 : b : 1,2	1		1		
S. adelaide.	1		1		
S. gambia	1		1		
S. tilene	1		1		
S. offa	1		1		
Total	218	82	113	5	18

©Soc.pathol.
exo

L'incidence saisonnière des salmonelloses ne montre pas non plus de modifications durant l'année 1965 : endémie avec recrudescence saisonnière durant la saison des pluies.

Lysotypie des souches de S. typhi.

104 souches de bacille d'Eberth isolées en 1964 et 1965 ont été adressées au Centre de Lysotypie de l'Institut Pasteur de Paris (docteur Nicolle). 95 souches ont pu être typées, avec, par ordre de fréquence, les résultats suivants :

— 64 souches appartenaient au lysotype A se répartissant dans les sous-types :

- — Tananarive : 40.
- — Maracaibo : 16 (toutes du chimiotype II, cas habituel des souches isolées au Sénégal).
- — Douala : 3.
- — Chamblee : 1.
- — (non typables) : 4.

— 17 souches au lysotype E1*a* ;
— 5 souches au lysotype D6 ;
— 4 souches au lysotype C4 ;
— 3 souches au lysotype C1 ;
— 2 souches au lysotype D1.

On note donc une nette prédominance du lysotype A et dans celui-ci du sous-type Tananarive.

Shigelles

En 1965, le Centre Sénégalais des Shigelles a étudié 106 souches de bacilles dysentériques. Ces souches provenaient du laboratoire clinique de l'Institut Pasteur, du laboratoire d'Armée de Dakar, puis du laboratoire clinique de l'Hôpital Principal après transfert à l'Hôpital du laboratoire d'Armée. Toutes sont d'origine dakaroise et ont été isolées pour la plupart de syndromes dysentériques ou diarrhéiques, mais parfois aussi chez des porteurs sains.

Répartition des souches.

Pour que notre étude soit comparable à celle de l'année 1964, nous joindrons aux 106 souches de Shigelles 10 souches d'*Alcalescens-dispar* qui ont également été étudiées. Ces dix souches ont aussi été isolées de syndromes diarrhéiques.

©Spc.pathol.
exo

Sous-groupe	Sérotype	Nombre	Pourcentage
A	*Sh. dysenteriae 1, 2, 3, 7*	26	22,4
B	*Sh. flexneri*	57	49,1
C	*Sh. boydii*	6	5,1
D	*Sh. sonnei*	17	14,6
Alcalescens-dispar		10	8,6
Total		116	

Par rapport au relevé des souches étudiées en 1964, on note quelques variations dans le pourcentage d'isolement des souches classées en sous-groupe :

Sous-groupe	% d'isolement en 1965	% d'isolement en 1964
A *(Sh. dysenteriae 1, 2, 3, 7)* .	22,4	12,7
B *(Sh. flexneri)*	49,1	53,1
C *(Sh. boydii)*	5,1	7,4
D *(Sh. sonnei)*	14,6	10
Alcalescens-dispar	8,6	16

On note donc une élévation du nombre d'isolement des souches des sous-groupes A et D, une légère diminution d'isolement des souches des sous-groupes B et C. Les *Alcalescens-dispar* ont été bien moins fréquemment isolés que l'année précédente.

Classification sérologique des souches isolées.

L'étude sérologique des souches étudiées a été faite au Centre Sénégalais des Shigelles et contrôlée au Centre National des Shigelles de l'Institut Pasteur de Paris (docteur D. PIÉCHAUD) :

Sous-groupe	Sérotype	Nombre	Total
A	*Sh. dysenteriae 1*	17	26
	Sh. dysenteriae 2	6	
	Sh. dysenteriae 3	1	
	Sh. dysenteriae 7	2	
B	*Sh. flexneri 1*	21	57
	Sh. flexneri 2	27	
	Sh. flexneri 3	6	
	Sh. flexneri 4	3	
C	*Sh. boydii 1*	3	6
	Sh. boydii 10	2	
	Sh. boydii 15	1	
Alcalescens-dispar		10	10

©Soc.pathol.
exo

— *Dans le sous-groupe* A : la majorité des souches étudiées concerne le bacille de Shiga (17 souches sur 26) ; il s'y joint quelques souches de *Sh. dysenteriae 2*, *3* et *7*, mais il n'y a pas eu cette année d'isolement du sérotype 4.

— *Dans le sous-groupe* B : le plus grand nombre de souches étudiées appartient aux sérotypes 1 et 2, comme en 1964. Il s'y joint quelques sérotypes 3 et 4, mais on ne note pas d'isolement de *Sh. flexneri 6* rencontré les autres années.

— *Dans le sous-groupe* C : alors que 8 sérotypes différents de ce sous-groupe avaient été isolés l'année précédente (1, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 15), on ne note cette année que de rares exemplaires des sérotypes 1, 10 et 15.

— *Dans le sous-groupe* D : des 17 souches étudiées, 11 souches étaient du type « *g* », 6 du type « *k* ».

Considérations épidémiologiques.

Comme au cours des années précédentes, l'isolement maximum des shigelles a eu lieu au cours des mois pluvieux d'hivernage, sur un fond permanent d'endémie. L'isolement du bacille de *Shiga* a été remarquablement constant quelle que soit la saison.

Il n'a pas été noté cette année à Dakar de manifestations épidémiques des shigelloses : il s'est agi de cas sporadiques sans liens apparents entre eux, ou de petits foyers familiaux n'atteignant qu'un nombre limité de personnes.

« Escherichia coli » des G. E. I.

17 souches de colibacilles pathogènes ont été étudiées en 1965 au Centre des Entérobactéries. Elles se répartissent ainsi :

O 26 : B6 : 1
O 55 : B5 : 9
O 86 : B7 : 1
O 111 : B4 : 3
O 125 : B15 : 1
O 127 : B8 : 1
O 128 : B12 : 1

Comme les années précédentes, c'est le sérotype O 55 : B5 qui a été le plus fréquemment isolé.

Conclusion

Grâce à l'apport des souches isolées par tous les laboratoires cliniques de Dakar, l'activité du Centre des Salmonelles s'est considérablement étendue en 1965, le rapport 1964 ne couvrant en fait que

©Soc.pathol.
exo

l'activité de deux laboratoires. L'étude groupée des souches isolées dans les divers endroits permet de mieux se rendre compte de la fréquence des salmonelloses humaines au Sénégal et du large éventail des sérotypes qui en sont responsables. Ainsi, cette année, 16 sérotypes sont venus s'ajouter au total déjà important des salmonelles identifiées chez l'homme au Sénégal : 14 sérotypes déjà décrits dans d'autres pays, 2 sérotypes nouveaux, ce qui porte à 108 le nombre des sérotypes de salmonelle trouvé dans ce pays.

Le nombre de souches de shigelles étudiées au Centre est, cette année, moins important que l'année précédente, les souches étudiées ne provenant que de deux laboratoires seulement. Il faudrait, comme c'est maintenant le cas pour les salmonelles, que l'ensemble des laboratoires de Dakar adresse ses souches de shigelles au Centre, ce qui permettrait une étude plus complète de la répartition de ces germes. L'étude faite en 1965 met cependant bien en évidence la prédominance du sous-groupe *Sh. flexneri* et la persistance endémique du bacille de *Shiga*.

Résumé

En 1965, le Centre Sénégalais des Salmonelles et des Shigelles a étudié 218 souches de Salmonelles et 106 souches de Shigelles isolées à Dakar. Ce rapport d'activité expose leur origine et la répartition sérologique des souches étudiées.

Summary

Information from the Senegalese Centre of salmonelloses and shigelloses

In 1965 this Center has studied 218 strains of *Salmonella* and 106 strains of *Shigella* isolated at Dakar. The origin and distribution of the strains have been determined. The number of *Salmonella* serotypes isolated in Senegal reaches 108. In the shigelloses group, *Sh. flexneri* is dominant, but this Shiga bacillus remains endemic.

Laboratoire de l'Hôpital Principal
et Institut Pasteur de Dakar (Sénégal).

Bibliographie

1. Le Noc (P.), Bonnardot (R.), Salvat (J.) et Stublier (R. A.). — A propos de 246 souches de Salmonelles isolées et étudiées depuis janvier 1964 au Centre National des Salmonelles-Shigelles Sénégal. *Méd. d'Afr. Noire*, 1966, **13**, 7-13.

©Soc.pathol.
exo

2. Bonnardot (R.), Le Noc (P.), Stublier (R.) et Salvat (J. A.). — A propos de 378 souches de Shigelles isolées et étudiées au Centre National des Salmonelles et des Shigelles du Sénégal. *Méd. d'Afr. Noire*, 1966, **13**, 15-20.
3. Chambon (L.), Le Noc (P.) et Bonnardot (R.). — Activités du Centre Sénégalais des Salmonelles de l'Institut Pasteur de Dakar (premier rapport), *Etudes médicales*, 1966 *(à paraître)*.
4. Chambon (L.), Bonnardot (R.) et Le Noc (P.). — Activités du Centre National Sénégalais des Shigelles de l'Institut Pasteur de Dakar (premier rapport), *Etudes médicales*, 1966 *(à paraître)*.

L'INSUFFISANCE DE LA CORTICOSURRÉNALE DANS LA LÈPRE LÉPROMATEUSE ESSAI DE PATHOGÉNIE DE LA RÉACTION LÉPREUSE

Par J. LANGUILLON, H. PLAGNOL et P. GIRAUDEAU (*)

La lèpre est une maladie infectieuse chronique et dans la forme anergique lépromateuse les bacilles de Hansen, disséminés par la voie hématogène, envahissant la peau, certaines muqueuses, certains organes, etc.

Le pourcentage assez important des gynécomasties que nous avons rencontrées chez les lépromateux nous a incité à explorer les fonctions testiculaires et surrénaliennes chez ces malades.

La glande surrénale présente deux parties distinctes :

— une partie centrale médullaire sécrétant des catécholamines à action sympathico-mimétique : noradrénaline-adrénaline ;

— une partie périphérique : la cortico-surrénale sécrétant des stéroïdes à action métabolique et qui nous a semblé atteinte dans la lèpre lépromateuse.

Rappelons que le cortex surrénal est composé de trois zones d'aspect et de fonctions hormonales différentes.

La zone périphérique glomérulaire élabore des minéralo-corticoïdes et sa carence entraîne une fuite du Na et une rétention du K.

La zone moyenne fasciculaire sécrète des gluco-corticoïdes : 17-hydroxy-corticostéroïdes (17-OHCS) ; la sécrétion commandée par l'ACTH élaboré par l'hypophyse antérieure est essentiellement métabolique (catabolisme protidique et néoglycogénèse) et présente des propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques.

La zone réticulée centrale élabore des sexo-corticoïdes, essentiellement des androgènes : 17-cétostéroïdes (17-cs).

Nous avons pratiqué les deux tests de Thorn sanguin et urinaire.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

Test de Thorn sanguin à l'ACTH.

L'injection d'ACTH provoque la sécrétion des 11 oxystéroïdes se traduisant par une diminution des éosinophiles dans le sang et une augmentation du rapport acide urique. La technique consiste à mesurer l'éosinophilie et le rapport acide urique avant et 4 heures après une injection intramusculaire d'ACTH ; normalement on doit obtenir :

une chute de plus de 50 0/0 du taux des éosinophiles,

une augmentation de plus de 50 0/0 du rapport acide urique.

Test de Thorn urinaire à l'ACTH.

Les 17-cétostéroïdes (17-cs) sont dosés dans les urines de 24 heures par la réaction de Zimmermann puis dans les urines de 24 heures recueillies après une perfusion lente de 8 heures de 25 mg. d'ACTH dans 500 ml. de sérum salé. Les résultats normaux montrent une augmentation égale au chiffre de base (chiffre de base × 2).

Les 17-hydrocorticostéroïdes sont dosés dans les mêmes conditions que les 17-cs par la réaction de Porter-Silber. Les résultats normaux montrent une augmentation égale à une ou deux fois le chiffre de base (chiffre de base × 2 ou × 3).

Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux I et II.

TABLEAU I

Malades lépromateux non réactionnels.
Tests de Thorn sanguins et urinaires.

Noms	Diminution des éosinophiles	Augmentation acide urique / créatinine	Augmentation du chiffre de base des 17-cs en mg./24 h.	Augmentation du chiffre de base des 17-OHCS mg./24 h.	Conclusions
AL... TOU...	− 26	+ 4			Insuffisance
DRA... NIA...	− 13	+ 12			Insuffisance
MAK... GAN...	− 48	Diminution			Insuffisance
FAL... SAK...	− 30	Diminution	28,0 + 0	1,2 + 0,4	Insuffisance
MAM... DIAL...	− 82	Diminution	11,0 + 12,2	1,1 + 0,2	Discordance
SOU... TRA...	− 25	Diminution			Insuffisance
FA... KO...	− 29	+ 3			Insuffisance
DI... GOU...	− 56	+ 8			Discordance
MOU... TOU...	− 16	+ 20			Insuffisance
NA... TOU...	− 55	+ 9	14,7 + 10,5	1,0 + 2,4	Discordance

Chez 10 malades lépromateux nous avons trouvé 7 insuffisances de fonctionnement de la cortico-surrénale et 3 discordances.

Chez 10 lépromateux en réaction à type d'érythème noueux lépreux nous avons obtenu 7 insuffisances et trois discordances.

©Soc.pathol.
exo

Trois autres malades présentaient un fonctionnement normal mais étaient traités par les cortico-stéroïdes.

Il existe donc une insuffisance de fonctionnement de la cortico-surrénale dans la lèpre lépromateuse et cette insuffisance paraît

TABLEAU II

Malades lépromateux réactionnels.
Tests de Thorn sanguins et urinaires.

Noms	Diminution des éosinophiles	Augmentation acide urique / créatinine	Augmentation du chiffre de base des 17-cs en mg./24 h.	Augmentation du chiffre de base des 17-OHSC en mg./24 h.	Conclusions
SE... TRA...	— 22	+ 4	14,3 + 14,4	1,5 + 4,5	Discordance entre les 2 tests (était en traitement par cortancyl)
DA... GA...	Sans changement	Sans changement	15,1 + 7,4	1,1 + 0,2	Insuffisance
DO... OUA...	Sans changement	+ 38			Insuffisance
MOU... TOU...	— 7	+ 20	19,8 + 1,6	1,1 + 0,2	Insuffisance
AM... TAN...	— 17	+ 10			Insuffisance
BI... COU...	— 26	Diminution			Insuffisance
YA... DIA...	— 82	Sans changement	13,6 + 0,4	1,1 + 1,3	Discordance
BA... DIA...	— 18	+ 15	14,7 + 10	4,0 + 0	Insuffisance
ZA... SAM...	— 16	+ 40	10,0 + 6,8	8,0 + 0	Insuffisance
LA... TC...	— 56	+ 56	11,3 + 13,2	1,9 + 1,0	Discordance (traité par cortancyl)

augmenter pendant la réaction lépreuse. En effet le malade lépromateux MOU... TOU... qui présentait dans le sang après une injection de 25 mg. d'ACTH une diminution des éosinophiles de 16 0/0 seulement a présenté au cours d'une réaction une diminution encore plus faible : 7 0/0.

Cette insuffisance infraclinique est dissociée. Seules les sécrétions des cortico-stéroïdes sont diminuées ; la sécrétion des minéralo-corticoïdes demeurant normale (kaliémie toujours normale).

On admet actuellement que la réaction lépreuse à type d'érythème noueux est liée à un déséquilibre immunologique, à une rupture de l'équilibre antigène-anticorps chez des lépromateux qui présentent un terrain spécial allergique aux produits de destruction du *Mycobacterium leprae*.

Nous croyons que ces produits sont normalement neutralisés par les cortico-stéroïdes sécrétés par la cortico-surrénale.

©Soc.pathol.
exo

Qu'un « stress » survienne, l'hyperfonctionnement momentané entraîne par épuisement une diminution de la sécrétion déjà insuffisante des cortico-stéroïdes, les produits de la désintégration bacillaire ne sont plus neutralisés et les nouures apparaissent et signent l'état réactionnel.

Les facteurs qui sont reconnus comme déclenchant la réaction lépreuse agissent également sur la cortico-surrénale; c'est ainsi qu'une émotion forte, la perte d'un parent ou d'un emploi, une maladie intercurrente ou une opération chirurgicale sont souvent à l'origine d'une réaction lépreuse et ceci s'explique très bien par l'insuffisance de la sécrétion cortico-surrénalienne consécutive au « stress » émotionnel ou physique.

On sait que l'injection d'iodure de potassium est suivie de l'apparition d'un érythème noueux chez le lépromateux ; or l'iodure de potassium ingéré augmente le taux du potassium sanguin ce qui entraîne un hypofonctionnement de la cortico-surrénale dont la zone périphérique glomérulée élabore les minéralo-corticoïdes.

Pendant la grossesse les glandes endocrines sont en hyperfonctionnement ; ces glandes, cortico-surrénales en particulier, entrent après l'accouchement en hypofonctionnement pendant plusieurs jours avant de retrouver un rythme normal et c'est généralement un à deux jours après l'accouchement qu'apparaît la réaction lépreuse.

On sait qu'une dose trop élevée ou trop rapidement progressive de DDS entraîne très fréquemment (40 0/0 des cas) chez les lépromateux une réaction lépreuse. Sous l'action de cette thérapeutique trop brutale les produits provenant de la destruction d'un trop grand nombre de bacilles ne peuvent être neutralisés par la sécrétion insuffisante de cortico-stéroïdes et la réaction survient.

Les léprologues connaissent bien l'action spectaculaire des cortico-stéroïdes de synthèse. Traité par l'hydrocortancyl, un réactionnel voit en quelques heures disparaître les signes généraux et fondre les nouures.

Mais chez certains malades si la dose d'hydrocortancyl devient insuffisante la rechute de la réaction survient aussi brutalement que sa guérison ; dans le premier cas il a suffit d'apporter l'hormone de synthèse et ainsi de remplacer l'hormone physiologique déficiente pour neutraliser les produits de destruction des bacilles et guérir la réaction ; dans le deuxième cas l'insuffisance cortico-surrénalienne est plus importante et plus prolongée et nécessite pendant des mois l'administration d'une certaine dose d'hydrocortancyl variant avec chaque malade, au-dessous de laquelle, la rechute est inéluctable.

En dehors des cortico-stéroïdes, les médicaments les plus divers ont été utilisés dans le traitement de la réaction lépreuse. Citons les colorants, le bleu de méthylène en particulier, les antipyrétiques, les dérivés de la pyrazolone, les transfusions sanguines, toutes les

©Soc.pathol.
exo

vitamines, la chlorpromazine, les antimoniés et dernièrement le flagyl et la thalidomide. Les auteurs ont toujours paru satisfaits par leur thérapeutique qui leur apportait une guérison dans 70 à 80 0/0 des cas.

Ne peut-on penser que ces diverses thérapeutiques n'avaient aucune action et que dans ces cas heureux la guérison était spontanée ?

Pour vérifier cette hypothèse nous avons traité 15 lépromateux réactionnels par un placebo ; nos malades, hospitalisés, recevaient à 8 heures, 16 heures et 20 heures un cachet contenant une pincée de lactose à l'exclusion de tout autre médicament, la C réactive protéine étant recherchée à l'entrée du malade et au 15e jour ; chaque jour l'évolution des symptômes généraux et locaux était notée.

Chez 12 malades (80 0/0 des cas) nous avons obtenu une guérison, comme nous l'avions constatée chez 12 des 16 réactionnels d'un lot témoin traité par des injections intraveineuses quotidiennes de 4 cm^{3} d'émétique. Dans tous les cas favorables des deux lots, la température très élevée à l'entrée (39°-40°) est redevenue normale en 6 à 10 jours ; les symptômes généraux : céphalée, asthénie, insomnie, se sont amendés ; les nouures se sont affaissées puis effacées et la *CRP, toujours très positive à l'entrée était négativée le 15e jour.*

Il est certain que la guérison est survenue spontanément quand la cortico-surrénale « stressée » a recommencé à sécréter suffisamment de cortico-stéroïdes.

Dans les cas moins favorables les symptômes généraux et locaux ont persisté, il a été nécessaire d'utiliser des dérivés synthétiques, et l'amélioration a été immédiate et spectaculaire.

Que peut apporter cette hypothèse au traitement de la réaction lépreuse : dans les cas moyens il n'est pas nécessaire de traiter la réaction il suffit de donner un peu d'aspirine et de vitamine C.

Par contre dans les cas graves il faut recourir aux corticoïdes de synthèse mais commencer par des doses basses et augmenter progressivement (hydrocortancyl 2 mg. 5, 5 mg., 7 mg. 5...) jusqu'à ce qu'on atteigne le seuil nécessaire à la neutralisation des produits de destruction du Mycobacterium leprae.

SUMMARY

Cortico-adrenal insufficiency in lepromatous leprosy.

The authors report 7 cases of cortico-adrenal insufficiency and 3 cases of discordance in 10 lepromatous patients. A cortico-adrenal insufficiency exists therefore in lepromatous leprosy and this insufficiency increases with the leprous reaction.

O. C. C. G. E.
Institut Marchoux, Bamako (Mali).

©Soc.pathol.
exo

SUR LA THÉRAPEUTIQUE DES RÉACTIONS LÉPREUSES

Par H. A. FLOCH (*)

Les réactions lépreuses continuent à poser aux léprologues des problèmes fort délicats à résoudre.

La question de leur classification, à elle seule, est, d'abord, loin d'être simple : « The good old days of confortable simplicity are gone » a justement fait remarquer Wade à leur sujet (1).

Les symptômes de ces phénomènes aigus de la lèpre, sont, d'une part, généraux (fièvre, atteinte de l'état général) et locaux (cutanés, articulaires, nerveux, oculaires, entre autres).

Parmi les réactions lépreuses il est classique et simple de distinguer les réactions tuberculoïdes, les réactions frontières et les réactions lépromateuses (2).

Au sein des réactions tuberculoïdes, on a pu différencier la lèpre tuberculoïde réactionnelle (réaction tuberculoïde *ab initio* de Souza Campos) de la lèpre tuberculoïde en réaction.

C'est à côté d'elles qu'il faut faire place à la lèpre frontière (« borderline ») réactionnelle.

Les réactions lépromateuses, elles, comprennent, d'abord, les « lépromatisations aiguës » de Souza-Lima qui sont, pour la plupart des léprologues, les véritables « lèpres lépromateuses en réaction » ; elles comprennent aussi les « poussées » d'érythème noueux ou d'érythème polymorphe de la lèpre, de beaucoup les plus fréquentes, et, enfin, ce que Souza-Lima appelle les « pseudo-exacerbations », Wade les « reversal reactions » et les Japonais les « infiltrations aiguës ».

Tolentino récemment (3) admet une classification voisine dont les correspondances avec celle que nous venons de voir se trouvent aisément.

Cet auteur reconnaît sept types de réactions lépreuses : 3 réactions lépromateuses (l'infiltration aiguë lépromateuse, l'érythème noueux lépreux et le phénomène de Lucio), 2 réactions tuberculoïdes (la lèpre tuberculoïde en réaction et la lèpre tuberculoïde réactionnelle) et 2 réactions frontières (la réaction lépreuse frontière et la pseudo-réaction).

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

Ce sont d'ailleurs chez les lépromateux que les épisodes réactionnels sont particulièrement importants.

On sait, d'abord, que tous les lépromateux ne font pas de réactions, et c'est fort heureux. Par contre, chez certains de ces malades, les manifestations aiguës se répètent au point de devenir subintrantes alors que, chez d'autres, nous constatons et non exceptionnellement, qu'elles diminuent peu à peu de fréquence et d'intensité pour disparaître avec le temps.

Les réactions lépromateuses se voient chez des malades non soumis à thérapeutique mais il est certain qu'elles sont plus fréquentes chez ceux qui subissent un traitement actif et notamment un traitement sulfoné.

La pathogénie des réactions lépromateuses et des réactions lépreuses en général a toujours des points obscurs et beaucoup de leurs facteurs déclenchants sont encore inconnus. Nous en avons cité quelques-uns qui nous ont semblé plus particulièrement importants : c'est ainsi que certaines « réactions lépromateuses » sont provoquées par des vaccinations (surtout antivarioliques), des thérapeutiques (surtout « antigéniques » par des mycobactéries diverses, mais aussi sulfonothérapie et autres chimiothérapies efficaces), des maladies intercurrentes (fièvre typhoïde notamment), la grossesse, l'accouchement (4).

Du point de vue pratique les réactions lépromateuses posent un problème pronostique important : celui de l'avenir immédiat des malades, et, une fois l'épisode réactionnel terminé, celui de leur avenir lointain, et même celui de l'action de ces réactions lépromateuses, — si action il y a — sur l'évolution générale de l'affection.

De nombreuses observations ont été faites à ce sujet, mais, pour bon nombre, elles sont contradictoires.

C'est ainsi que selon S. Schujman, « la réaction lépreuse a une influence favorable sur l'évolution ultérieure des lépromateux ».

Pour L. M. Bechelli et E. C. Valente, par contre, « la réaction lépreuse a exercé une action favorable sur quelques cas lépromateux et défavorable dans la majorité des cas ».

L. de Souza-Lima et Maurano différencient à ce point de vue, à juste titre, la réaction vraie (réaction lépromateuse), les poussées d'érythèmes noueux et polymorphe de la lèpre et les « pseudo-exacerbations ».

Pour ces auteurs, après les réactions lépromateuses vraies « la maladie est plus grave qu'avant la crise » ; elles ne peuvent donc être considérées comme bénéficielles.

Le pronostic des érythèmes noueux et polymorphe de la lèpre est variable, car si des améliorations cliniques sont, en général, enregistrées après les « poussées », celles-ci peuvent devenir subintrantes et

©Soc.pathol.
exo

atteindre gravement l'état général. Cependant Souza-Lima est très affirmatif en conclusion ; pour lui, les poussées d'érythèmes noueux et polymorphe de la lèpre ont une influence favorable sur l'évolution ultérieure de la maladie ; nous partageons cette opinion quoique avec une certaine réserve due à la constatation de quelques décès au cours de telles réactions.

La pseudo-exacerbation, elle, est bien particulière ; elle se manifeste par l'apparition de critères tuberculoïdes chez des lépromateux, en général d'ailleurs sous l'influence du traitement sulfoné. Il est fort possible, comme le pense Rodriguez, qu'il s'agisse, en vérité, de malades « frontières » réagissant favorablement à cette thérapeutique. Nous avons, il y a déjà longtemps, nous-mêmes enregistré de telles « réactions », ajoutant : « Il serait à souhaiter que la pseudo-exacerbation, elle plus nettement témoin d'un changement heureux du terrain dans la lutte contre le *Bacille de Hansen*, soit plus fréquemment rencontrée qu'elle ne l'est (4).

On a même pu se poser la question de savoir s'il pouvait être avantageux de provoquer des réactions lépreuses ; mais nous avons conclu (2), quant à nous, qu'il valait mieux faire tous nos efforts pour les éviter et nous maintenons cette opinion.

*
* *

Nous rappellerons que lors du traitement sulfoné les réactions sont fréquentes : Fernandez et Carboni les ont rencontrées chez 64 0/0 de leurs malades, L. de Souza-Lima, chez 50 0/0 des siens, nous-mêmes chez 40 0/0 des nôtres, tandis que Buu-Hoï et Basset n'ont relevé qu'un taux de 30 0/0 (5).

Nous avons fait remarquer que ces réactions étaient plus fréquentes durant les premiers mois de la thérapeutique sulfoné que plus tard et aussi constaté que les réactions lépromateuses étaient plus souvent rencontrées lorsque les sulfones étaient administrées par la voie buccale (47 0/0 pour la D. D. S., 44 0/0 pour la succinyl-sulfone) que lorsqu'elles l'étaient par la voie intramusculaire (4 0/0 pour la D. D. S., 7 0/0 pour la succinyl-sulfone).

En conséquence nous écrivions : « Si l'on veut éviter autant que possible ces réactions, il est donc indispensable d'utiliser la voie intramusculaire » (6).

En outre, certains malades ne présentent de réactions qu'à partir de l'administration d'une dose donnée de sulfone. Dans ces cas, pour nous, il fallait, et il faut, rester au-dessous « du seuil de réaction » car les doses de sulfones alors supportées, relativement faibles, sont encore actives (7).

Au sujet des réactions lépreuses, nous avons en priorité surtout

©Soc.pathol.
exo

parlé des produits sulfonés mais ces réactions, nous le savons, se retrouvent en réalité lors de l'emploi de toute médication active antilépreuse.

Il en est ainsi notamment des sulfamides à action lente comme nous l'avons maintes fois observé à l'inverse de ce qui a été trop souvent écrit. Signalons à ce sujet, en confirmation de nos constatations, et de celles de bien d'autres auteurs, un travail de léprologues argentins résumé par JONQUIÈRES qui écrit : « L'action thérapeutique (il s'agissait de la sulfaméthoxypyridazine) semble être plus lente qu'avec d'autres médicaments antilépreux. La réaction lépreuse fut notée avec la même fréquence qu'avec ces autres médicaments antilépreux, ce qui est en désaccord avec les constatations de SCHNEIDER » (8).

Il en est de même des thiosemicarbazones et des thiourées qui seraient cependant, pour certains (5), les médicaments antilépreux provoquant le moins de réactions. Ici encore nos observations nous incitent à la prudence car elles nous ont montré, par exemple, que chez nos malades au Sanatorium de l'Acarouany, le traitement par le Ciba 1906 était assorti de nombreux épisodes réactionnels.

* * *

Nous avons toujours pensé personnellement, qu'il fallait, en cas de réaction, faire tout le possible pour poursuivre la thérapeutique active même à des doses réduites, éventuellement.

C'est à une conception fort voisine qu'aboutit récemment J. T. DE LAS AGUAS.

Précisons que pour cet auteur, les « réactions lépreuses » sont des phénomènes de nature allergique, témoin de la perturbation de l'équilibre instable établi entre le *Bacille de Hansen* d'une part et les tissus de l'hôte d'autre part. Cette perturbation est généralement provoquée par l'intervention des sulfones, par celle de sécrétions hormonales diverses ou par celle de processus pathologiques associés.

Les facteurs majeurs de la réaction restant le *Bacille de Hansen* et la sulfonothérapie, pour éviter l'établissement d'un cercle vicieux, se manifestant obligatoirement si l'on suspend le traitement sulfoné, l'auteur est en faveur de la continuation de ce traitement, sauf en des cas exceptionnels.

En l'absence de tout traitement étiologique des réactions, à son point de vue, la seule chose à faire est de chercher à les éviter et donc de « négativer » les patients aussi vite que possible.

C'est dans ce sens que nous avons cherché depuis longtemps à augmenter la tolérance aux sulfones — ce qui est aussi vrai pour les sulfamides à action lente — en prescrivant à nos malades la vitamino-

©Soc. pathol. exo

thérapie PP (10) que nous continuons d'ailleurs à utiliser systématiquement, en association avec un complexe vitaminique B.

Contre les réactions déclarées elles-mêmes, de nombreuses thérapeutiques ont été recommandées. Nous ne pouvons prétendre les citer toutes et ne chercherons pas à le faire.

Les composés stibiés (pour nous l'anthiomaline intraveineuse) ont paru intéressants à beaucoup d'auteurs, mais on ignore tout de leur mode d'action ; celle-ci est d'ailleurs inconstante.

Les corticoïdes (cortisone, A. C. T. H., stéroïdes divers voisins chimiquement de la cortisone) ont passé pour les médicaments « miracle » des réactions lépreuses.

Nous ne sommes pas opposés par principe à l'utilisation de ces produits pendant quelques jours, au maximum, en cas de nécessité absolue (névrite grave s'installant rapidement, iridocyclite, notamment). Cependant, depuis longtemps, nous avons signalé leurs dangers, préférant d'ailleurs (en cas de nécessité) utiliser des précorticoïdes comme la Prévisone (11).

Nos constatations plus récentes au Sanatorium de l'Acarouany où de nombreux malades étaient en « réaction permanente » tout en étant « sous cortisone » depuis des mois et des années, nous ont confirmé que c'était là des produits dont il était finalement plus sage de s'abstenir.

De nombreux léprologues sont d'ailleurs de cet avis car il est indiscutable que dans la lèpre comme dans la tuberculose, cortisone et A. C. T. H. ne font que « masquer les symptômes et aggraver la maladie » (12).

* * *

Depuis plusieurs mois nous avons expérimenté l'éthionamide (Trécator) en thérapeutique antilépreuse, nous l'avons dit par ailleurs (13).

Parmi les malades que nous avons traités avec ce produit se trouvaient 4 tuberculoïdes réactionnels et 10 lépromateux en réaction, la plupart de ceux-ci en réaction quasi permanente, non contrôlée par les corticoïdes chroniquement administrés.

Dans tous les cas nous avons supprimé complètement ces corticoïdes en une dizaine de jours tout en mettant en œuvre un traitement à la fois antilépreux (par le Trécator à la dose de 0 g. 25 par jour) et désensibilisant, celui-ci basé essentiellement sur l'administration intraveineuse quotidienne d'hyposulfite de sodium pendant 15 à 20 jours. Nous avons surtout utilisé l'Hyposulfène (*) (10 ml. d'une

(*) Laboratoires Toraude.

©Soc.pathol.
exo

solution d'hyposulfite de sodium à 20 0/0 stabilisée) et, éventuellement, l'Emgé (*) (10 ml. d'une solution d'hyposulfite de magnésium à 10 0/0 qui peut être utilisée par la voie intramusculaire, mais la voie veineuse est préférable), sans omettre la vitaminothérapie PP (Nicobion 500) avec adjonction d'un complexe B.

Tous nos malades réactionnels ont fort bien répondu à ce traitement, plusieurs (aussi bien tuberculoïdes réactionnels que lépromateux réactionnels) ont été négativés du point de vue bactériologique.

Nous rappelons ici les résultats favorables rapportés au dernier Congrès de la Lèpre de Rio de Janeiro par T. Borges de Macedo en thérapeutique antilépreuse dans les érythèmes noueux de la lèpre, par l'utilisation du Trécator. Cet auteur considère même que l'éthionamide est de tous les produits utilisés le seul qui ait une action directe sur les nodules.

S'il a remarqué que des éruptions aiguës pouvaient se manifester en cours de traitement, les nouveaux nodules apparaissaient parmi les anciens déjà en régression et étaient de moins en moins nombreux jusqu'à disparition complète de l'E. N. L. (14).

Avant de terminer nous tenons à résumer l'observation particulièrement intéressante et particulièrement parlante d'un de nos malades.

E. J., né le 9 juin 1943, habitant Montjoly, a été dépisté lors de la visite d'incorporation en mars 1963, atteint de lèpre de forme lépromateuse (infiltration du nez, des oreilles, des jambes), biopsie ++, mucus nasal négatif, Mitsuda négatif. Il est traité par la D. D. S. injectable.

Après un début d'amélioration clinique et bactériologique le malade, qui reçoit assez irrégulièrement ses injections bi-mensuelles, présente à partir de mai 1964 des réactions en série accompagnées de fièvre et souvent d'épitaxis ; son état général est gravement atteint.

Finalement la famille accepte de l'hospitaliser au Pavillon anti-Hansénien du Centre Hospitalier de Cayenne, le 24 décembre 1964, où il entre en pleine réaction, pouvant à peine se tenir debout.

Un grattage cutané montre alors la présence de nombreux B. H. dont certains sont granuleux.

Nous le soumettons au traitement par le Trécator à partir du 11 janvier 1965 à raison de 1 comprimé de 0 g. 25 par jour. La réaction en cours s'atténue suivant son évolution normale, mais de nouvelles poussées réactionnelles fébriles (la température dépassant souvent 39° C), se manifestent ; il en est ainsi du 27 février au 5 mars, du 20 au 28 mars, du 13 ou 14 avril.

(*) Laboratoires Lumière.

©Soc.pathol.
exo

Toutes ces réactions sont du type « lépromatisation aiguë ». Le traitement par le Trécator est poursuivi avec patience. L'état général du malade, soumis bien sûr à un traitement adjuvant, notamment à base de vitaminothérapie PP et B, s'améliore quelque peu.

Du 10 au 15 mai, une nouvelle réaction fébrile se manifeste ; elle est cette fois toute différente des précédentes et du type érythème noueux de la lèpre avec arthralgies violentes. Cette manifestation de type réactionnel modifié nous frappe et nous remarquons qu'elle pourrait être de bon augure pour l'avenir du malade.

On ajoute alors à la thérapeutique 15 injections quotidiennes de 10 cm^3 d'hyposulfite de sodium à 20 0/0 (série qui sera répétée mensuellement).

Les 2 et 3 juin se manifeste un début de réaction du même type, mais elle avorte et, depuis lors, E. J. ne présente plus aucun épisode réactionnel.

En octobre 1965 un frottis de biopsie montre la présence de quelques B. H. granuleux et l'examen histologique une infiltration lépromateuse en régression avec granulations acido-résistantes et rares B. H. de forme bacillaire.

Fin février 1960, la recherche de *Bacille de Hansen* est négative aussi bien sur frottis que sur la coupe histologique (9 février 1966) qui ne montre que de discrets infiltrats dermiques inflammatoires au sein desquels il faut noter la présence de quelques cellules à protoplasme vacuolisé.

Actuellement (avril 1966) le malade est en excellent état général et local ; il est impossible de déceler chez lui le moindre symptôme clinique de maladie de Hansen.

*
* *

En conclusion, nous dirons qu'un traitement simple, consistant en une association de thérapeutique antilépreuse par le Trécator et de thérapeutique désensibilisante par l'hyposulfite de sodium intraveineux, sans omettre une médication adjuvante à base de vitamine PP et de complexe B, nous donne des résultats excellents dans tous les types de réactions lépreuses.

SUMMARY

Treatment of leprous reactions.

Intravenous injection of ethionamid (Trecator) + sodium hyposulfite (desensitizing agent) + PP vitamin and a B complex, yields satisfactory results in any type of leprous reaction.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

(1) Wade (H. W.). — A tuberculoid like reaction in lepromatous leprosy. *International Journal of Leprosy*, octobre-décembre 1955, vol. XXIII, nº 4, 443-446.

(2) Floch (H.) et Mailloux (M.). — Doit-on provoquer des réactions lépreuses à titre thérapeutique ? *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 410, octobre 1956.

(3) Tolentino (J. C.). — Acute reactions in leprosy. *International Journal of Leprosy. Abstracts of Rio Congress Papers*, 1963, vol. **31**, nº 4, 541.

(4) Floch (H.) et Destombes (P.). — Manifestations cutanées et nerveuses de type réactionnel constatées au cours du traitement de la lèpre par les sulfones. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 192, mai 1949.

(5) Buu Hoï (N. P.) et Basset (A.). — Procedure to be followed with regard to the reaction of forms of leprosy. *International Journal of Leprosy. Abstracts of Rio Congress Papers*, 1963, vol. **31**, nº 4, 536.

(6) Floch (H.) et Destombes (P.). — Rôle de la thérapeutique sulfonée sur l'apparition et l'évolution des réactions lépreuses : réactions léprotiques et tuberculoïdes réactionnelles. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 218, octobre 1950.

(7) Floch (H.) et Destombes (P.). — Réactions léprotiques et traitements sulfonés. *Bull. Soc. Path. Exot.*, novembre-décembre 1950, vol. XLIII, nº 11-12, 726.

(8) Jonquières (E. D. L.). — Current literature. *International Journal of Leprosy*, July-October 1964, vol. **32**, nº 3, 847.

(9) de las Aguas (J. T.). — Conception of the pathogenesis and treatment of leprosy reactions. *International Journal of Leprosy. Abstracts of Rio Congress Papers*, 1963, vol. **31**, nº 4, 538-539.

(10) Floch (H.) et Horth (R.). — Intérêt de l'amide nicotinique dans les intolérances aux sulfones et le traitement des réactions léprotiques. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 243, octobre 1951.

(11) Floch (H.) et Sureau (P.). — Traitement des réactions lépreuses et des atteintes oculaires aiguës de la lèpre par la Prévisone. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 291, août 1953.

(12) Roche (M.). — Adrenocortical hormones in practical conditions. *International Journal of Leprosy*, April-June 1952, vol. **20**, nº 2, 256.

(13) Floch (H. A.), Rist (N.) et Jacobi (J. C.). — Le « Trécator » médicament antilépreux. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 506, mai 1966.

(14) Borges de Macedo (P.). — Trecator in the treatment of erythema nodosum. *International Journal of Leprosy. Abstracts of Rio Congress Papers*, 1963, vol. **31**, nº 4, 540.

©Soc.pathol.
exo

SUR LA PROPHYLAXIE DU SCRUB-TYPHUS AU VIETNAM

Par Paul LE GAC et Émile ARQUIE (*)

Dans une précédente communication (Séance du 11 mars 1964), nous avons donné un aperçu sur les principaux facteurs endémiques du scrub-typhus dans la péninsule indochinoise. Nous avons, en particulier, insisté sur la place qu'occupe dans la nosologie médicale d'Extrême-Orient, cette rickettsiose qui ne se manifeste avec toute son ampleur que pendant les périodes de troubles et de guerre, obligeant d'importantes collectivités, militaires ou autres, à se déplacer fréquemment dans la nature et à entrer en contact, de ce fait, avec les agents vecteurs de cette affection.

Bien imprudent eût été celui qui, se basant sur les accords de Genève, eût affirmé que la paix revenue, le scrub-typhus allait désormais reprendre la très modeste place qu'il occupait dans les liste des endémies du Vietnam, avant le conflit.

La guerre hélas est revenue dans ce malheureux pays ; actuellement elle y sévit avec une acuité jamais atteinte jusqu'à ce jour... et le scrub-typhus a fait son apparition parmi les effectifs des forces américaines qui combattent le Vietcong.

Les services épidémiologiques américains nous ont communiqué très obligeamment les premières constatations faites au Vietnam depuis leur occupation.

Ils y ont joint une carte des zones où ces cas ont été contractés que nous sommes heureux de pouvoir vous présenter.

En 1965, 88 cas ont été observés la plupart sur les Hauts Plateaux (Pleiku-Kontum).

Au cours des premiers mois de 1966, 13 autres cas ont été signalés.

Il y a lieu de souligner que pendant la première moitié de l'année 1965, les effectifs américains se limitaient à environ 12.000 hommes cantonnés surtout dans les grands centres. Il est donc fort probable qu'avec l'importante augmentation des renforts, on doive s'attendre à voir la courbe du scrub-typhus faire une escalade dans le graphique des maladies endémiques de ces effectifs.

*
* *

Ces constatations nous amènent aujourd'hui à reconsidérer le problème de la prophylaxie du scrub-typhus et à exposer notre

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo



opinion sur deux méthodes qui ne peuvent être retenues : la vaccination qui s'est montrée inefficace, et la chimioprophylaxie qui, théoriquement défendable, reste inapplicable sur le plan pratique.

©Soc.pathol.
exo

La prophylaxie efficace du scrub-typhus comporte les mesures suivantes : la lutte contre les réservoirs de virus, la destruction des agents vecteurs et la protection individuelle contre les larves de Thrombidion.

a) *Lutte contre les réservoirs de virus.* Les rongeurs constituant les principaux réservoirs de virus du scrub-typhus seront traqués par tous les moyens possibles : pièges, poisons (Tomorin, virus, etc.).

Cette lutte se révèle généralement très difficile. Elle ne donne de bons résultats que lorsque la jungle a été incendiée.

b) *Destruction des agents vecteurs.* La lutte contre les agents vecteurs s'adresse aussi bien aux acariens adultes qu'à leurs larves. Les acariens adultes (Thrombidions) ne sont pas, comme on le sait, des parasites de l'homme, mais ils constituent néanmoins un danger pour lui du fait qu'ils propagent l'espèce. Ces acariens adultes recherchent l'humidité et vivent à l'intérieur du sol à une profondeur de 15 à 20 cm., parfois plus, alors que leurs larves demeurent à la surface tant qu'elles ne se sont pas procuré le repas de sang chaud qui leur est nécessaire pour poursuivre leur cycle évolutif et leur permettre de devenir nymphes.

Lorsque le séjour dans une région infestée est de courte durée, il suffit de recouvrir le sol d'une épaisse couche de sable pour être à l'abri des piqûres des larves.

D'une façon générale les pulvérisations au D. D. T. se sont montrées inefficaces.

Par contre l'emploi du lance-flammes est à recommander lorsqu'on dispose de peu de temps et qu'il est nécessaire d'agir très vite.

Mais si le séjour se prolonge ces mesures ne sont plus suffisantes. Il faut débroussailler et désherber complètement l'emplacement du poste, rassembler en tas l'herbe et les branchages coupés et les incinérer.

Pour obtenir un résultat durable il est nécessaire de réaliser une modification du site par un véritable bouleversement du sol. Seuls les bulldozers permettent cette réalisation qui a été exploitée par les forces américaines en Nouvelle-Guinée au cours de la deuxième guerre mondiale.

c) *Protection individuelle.* Pour éviter la piqûre de la larve de Thrombidion, la première précaution à observer consiste à ne jamais coucher à même le sol. A défaut de lit pliant ou de hamac, il faut toujours improviser un lit de fortune à l'aide de bambous ou de branchages.

A cette mesure s'ajoute le port obligatoire de vêtements bien clos, serrés aux chevilles et aux poignets. L'usage des gants et des bottes est à recommander au personnel qui séjourne en zones infestées.

©Soc.pathol.
exo

Par contre, celui du short et de la chemise à manches courtes est à proscrire formellement. Le scrub-typhus ne sévissant qu'en zones tropicales on comprend très bien les difficultés que l'on rencontre pour faire adopter ces recommandations vestimentaires.

Toutefois, ces mesures se montrent en partie inefficaces, si on ne leur adjoint pas l'action de certains produits chimiques qui jouent vis-à-vis de la larve le rôle de « repellent ». Le D. D. T., le diméthyl-phtallate et le dibutyl-phtallate préparés sous la forme de savons pour imprégner les vêtements ont été utilisés avec efficacité par les forces américaines en Nouvelle-Guinée Welt (2).

Le D. D. T. s'est montré le moins efficace de ces trois produits. Il met plus de temps que les deux autres à tuer la larve et il perd son efficacité après un seul lavage des vêtements.

Le diméthyl-phtallate met environ 4 minutes à tuer la larve, par contre il continue à être efficace après 6 ou 7 lavages.

Ce dernier produit fut reconnu comme le plus efficace. Son emploi a réalisé, dans les collectivités qui l'ont adopté, une diminution de l'index épidémiologique du scrub-typhus d'environ 75 0/0.

Telles sont les données de base de la prophylaxie du scrub-typhus.

* * *

Emploi des « Repellent ». Au point de vue pratique de quelle façon doit-on utiliser ces « Repellent » ?

a) *Protection des parties découvertes :* des solutions huileuses de diméthyl-phtallate et de dibutyl-phtallate délivrées en flacon de poche sous l'étiquette « Insects-repellent » ou « Mites-chiggers repellent » permettent par une simple onction sur les téguments, d'éviter les piqûres de *Thrombicula*.

b) *Imprégnation des vêtements et des couvertures :* l'imprégnation des tissus par une émulsion savonneuse de « repellent » représente un procédé de choix.

Voici la technique permettant de réaliser cette imprégnation :

Faire dissoudre à l'ébullition 2 kg. de savon noir dans 25 litres d'eau. Laisser refroidir et compléter à 100 litres.

Prendre 15 à 20 litres de cette solution d'eau savonneuse, y verser lentement en agitant vigoureusement 5 litres de « Repellent » (diméthyl- ou dibutyl-phtallate) de manière à obtenir un concentré crémeux. Verser ce concentré, en agitant, dans le reste de l'eau savonneuse.

Cette quantité de liquide suffit à traiter les vêtements d'une centaine de sujets.

Pour l'imprégnation, utiliser un fût ou tout autre récipient analogue, de grande capacité.

©Soc.pathol.
exo

N'opérer que sur des vêtements secs et propres.

Immerger dans le liquide, chemises, pantalons, guêtres, chaussettes; laisser 5 minutes en contact en remuant constamment pour éviter une dissociation de l'émulsion.

Essorer (en récupérant le liquide), laisser sécher.

Faire subir le même traitement aux couvertures.

Les tissus ainsi traités restent efficaces contre les ectoparasites (acariens, *thrombicula*, puces, poux, tiques, etc.) pendant au moins cinq semaines.

L'imprégnation résiste aux lavages à moins que ceux-ci ne soient pratiqués à l'eau chaude ou au savon.

L'opération est à répéter tous les mois pour les vêtements et tous les trois mois pour les couvertures.

Le procédé ne connaît aucune contre-indication. Il est seulement recommandé de porter un caleçon court ou un slip pour éviter l'irritation des parties génitales.

Les principales objections soulevées contre cette technique sont que d'une part les vêtements imprégnés irritent les téguments et que d'autre part l'imprégnation savonneuse imperméabilise le tissu et rend le port de ces vêtements insupportable surtout sous les tropiques. Résultat, dès la première halte, le porteur se déshabille pour ne conserver que son slip.

Au cours des opérations militaires au Vietnam, on pouvait être certain que, lorsque des unités évoluaient en zone infestée sans repellent et profitaient du moindre prétexte pour se dévêtir et s'allonger à même le sol, un certain nombre de malades seraient évacués sur l'arrière avec le diagnostic de scrub-typhus.

Certains auteurs ont substitué à cette prophylaxie s'adressant aux réservoirs de virus et aux agents vecteurs, une prophylaxie ayant pour objectif la rickettsie elle-même et ont proposé d'une part la vaccination et de l'autre la chimio-prophylaxie.

Que faut-il penser de ces deux méthodes prophylactiques ?

— *Vaccination.* — Fulton et Joyner (3), puis Buckland ont préparé en 1944 un vaccin en partant de la culture de *Rickettsia tsutsugamuchi* sur le poumon du rat de cotonnier *Sigmodon hispidus hispidus*.

Un premier lot de vaccin fut essayé sur les animaux de laboratoire à Delhi en novembre 1944. Mais c'est en Birmanie, en juillet et septembre 1945 que la vaccination fut pratiquée sur une très grande échelle.

Les résultats furent décevants. Les vaccinés présentèrent une proportion de 0,18 0/0 de sujets atteints, alors qu'on n'observa que 0,30 0/0 chez les non vaccinés. Devant ces résultats la vaccination fut abandonnée.

©Soc.pathol.
exo

Quelles sont donc les raisons expliquant cet échec ?

Rights et Smadel (4) les résument 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 ».

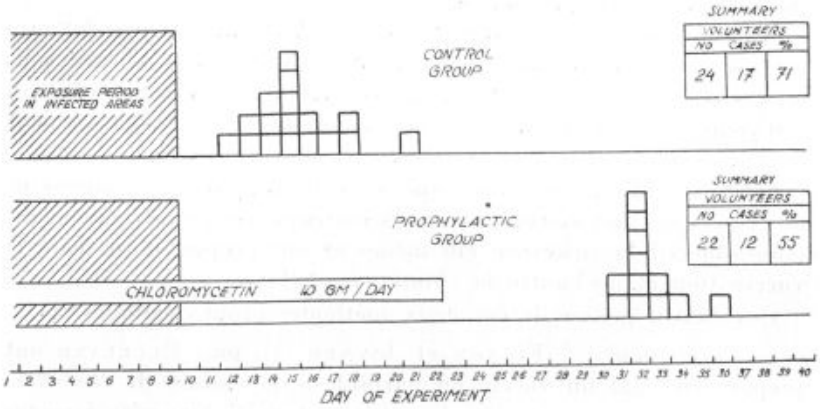
Mais ce qu'il faut savoir surtout c'est qu'il semble difficile d'obtenir un vaccin efficace contre le scrub-typhus dont l'agent pathogène *R. tsutsugamuchi*, se caractérise par sa pauvreté en antigène.

Cette pauvreté antigénique se traduit microscopiquement par une absence de substances se colorant en rouge par la coloration de Macchiavello, et, sérologiquement par le fait que la réaction de micro-agglutination, basée sur la mise en évidence des anticorps agglutinants, se montre négative vis-à-vis de *R. tsutsugamuchi*.

— *Chimioprophylaxie.* — L'échec de la vaccination amena Smadel à envisager une chimioprophylaxie à base de chloromycétine (5) (6).

Avec ses collaborateurs il entreprit une très importante expérimentation en Birmanie.

a) Dans une première phase, un groupe de volontaires fut exposé dans une zone particulièrement infestée et soumis dès le début de l'expérience à la prise quotidienne de 1 g. de chloromycétine par voie buccale pendant 22 jours.



Chemoprophylactic effect of chloromycetin against scrub typhus in volunteers. (Test No. 1, Kuala Lumpur, 1948).

Ce groupe ne présenta aucune manifestation de scrub-typhus pendant toute la période précédent l'apparition des premiers symptômes chez les volontaires témoins, mais 12 jours après la cessation de la chloromycétine, on vit évoluer chez eux la maladie dans les mêmes conditions que dans le groupe témoin.

©Soc.pathol.
exo

Un contrôle expérimental poursuivi sur la souris pendant plusieurs mois permit de constater les deux faits suivants :

1° La mise en évidence de *R. tsutsugamuchi* dans les viscères des souris inoculées et recevant chaque jour, dès l'inoculation, une dose de chloromycétine suffisante pour empêcher l'évolution de la maladie, et cela même trois mois après le début de l'expérience.

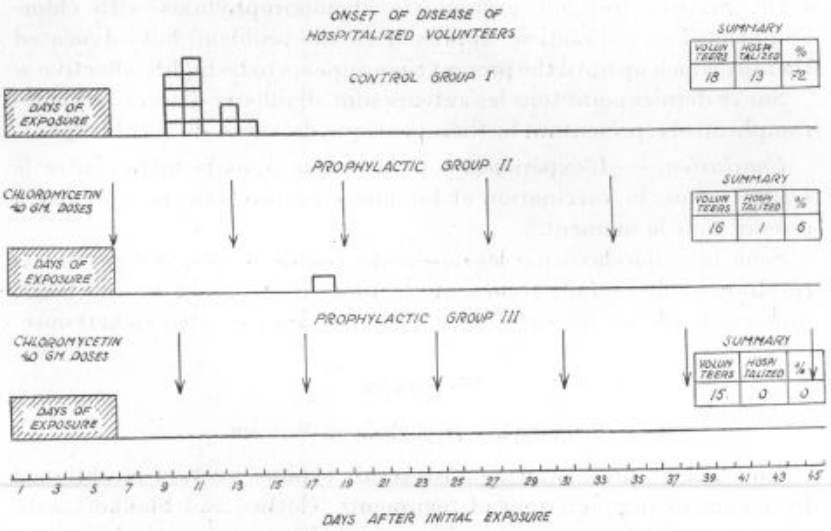
2° La diminution très importante des décès chez les animaux n'ayant reçu la chloromycétine que 12 jours au moins après l'inoculation et pendant 20 jours.

Ces observations représentent la base de nos connaissances sur le pouvoir rickettsiocide et rickettsiostatique des antibiotiques à large spectre (7) (8) et précisent que l'antibiotique ne doit être prescrit que lorsque l'organisme a réagi à l'infection et que l'immunité s'est déjà développée. On se trouve ainsi avec le scrub-typhus dans les mêmes conditions que dans la prophylaxie du paludisme par l'Atébrine ou la Chloroquine.

b) Dans une deuxième phase, et s'appuyant sur ces faits expérimentaux, deux groupes de volontaires sont soumis à une prise discontinue de 4 g. de chloromycétine tous les 7 jours, le premier à partir du 6e jour après son arrivée dans la zone infestée, et le second à partir du 10e jour.

Un seul volontaire fut atteint dans le premier groupe et aucun dans le second.

Nous vous projetons les résultats de cette expérimentation grâce



Chemoprophylactic effect of chloromycetin against scrub typhus in volunteers (Kuala Lumpur, December 1948).

©Soc.pathol.
exo

aux schémas que nous devons à notre ami le Major Herbert Ley, actuellement Professeur d'épidémiologie à Harvard School of Public Health à Boston et que nous remercions vivement.

Quel intérêt peut-on reconnaître sur le plan pratique, à la chimio-prophylaxie du scrub-typhus telle que la conçoit Smadel ?

Nous ne pouvons mieux faire, pour répondre à cette question, que de reproduire intégralement l'opinion que G. Renoux a exposée à ce sujet au cours des Réunions d'Information sur les Rickettsioses (9) :

« 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 les antibiotiques un grand nombre de « personnes ; l'autre est le danger de transformer les sujets sains, « 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. »

Ce sont toutes ces considérations qui ont amené l'un de nous à ne pas envisager au Vietnam (1953-1955) l'application de cette chimioprophylaxie pour les effectifs du Corps expéditionnaire.

Les mêmes raisons ont convaincu les épidémiologistes américains qui abandonnant cette méthode ont eu recours à nouveau à la prophylaxie chimique par les repellent, nous faisant savoir que :

« Dr. Smadel did not promulgate chemoprophylaxis with chloramphenicol as a practical approach to the problem, but advocated therapy which up until the present time appears to be highly effective ».

Sur ce dernier point tous les auteurs sont d'ailleurs d'accord, le chloramphénicol représentant la thérapeutique de choix du scrub-typhus.

Conclusion. — L'expérience a montré que dans la lutte contre le scrub-typhus, la vaccination et la chimio-prophylaxie ne sont pas à retenir pour le moment.

Seule la prophylaxie par les repellent a permis d'obtenir d'excellents résultats et de ce fait, représente le procédé de choix assurant une protection efficace contre les agents vecteurs de cette rickettsiose.

Summary

Scrub typhus prophylaxis in Vietnam.

An efficient protection against scrub typhus vectors is obtained by means of impregnation of teguments, clothes and blankets with « insect repellents » or « mites chiggers repellents » (dimethyl phtalate and dibutyl-phtalate in oil and soap solution).

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Le Gac (P.) et Arquie (E.). — Les facteurs endémiques du scrub-typhus indochinois. *Bull. Soc. Path. exot.*, mars-avril 1964, n° 2.
2. Welt (L. G.). — Use of dimethylphtallate impregnated clothing as protection against scrub-typhus. *Ann. J. Trop. Med.*, 1947, **27**, 221-224.
3. Fulton (F.) et Joyner (L.). — Cultivation of *Rickettsia tsutsugamuchi* in lungs of rodents ; preparation of scrub-typhus vaccine. *Lancet*, 1965, **2**, 729-733.
4. Rights (F. L.), Smadel (J. E.) et Jackson (E. B.). — Heterogenicity of strains of *R. tsutsugamuchi* as demonstrated by cross vaccination studies. *Jour. Exper. Med.*, 1948, **87**, 339-351.
5. Smadel (J. E.) et coll. — Chloramphenicol in the Chemoprophylaxis of scrub-typhus. *Ann. J. of Hygiene*, 1949, vol. **50**, n° 1, 75-91.
6. Cornelius (B.), Philip et coll. — Chloramphenicol in the Chemoprophylaxis of scrub-typhus. *Ann. J. of Hygiene*, 1949, vol. **50**, n° 1, 63-74.
7. Smadel (J. E.), Jackson (E. B.) et Cruise (A. B.). — *Jour. Immunol.*, 1949, C **62**, 49.
8. Giroud (P.) et Ciaccio (G.). — *Soc. biol.*, 26 novembre 1949, 1471.
9. Renoux (G.). — Rappel de l'action de la chimiothérapie dans les rickettsioses. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, n° 4, 841.

LÉSIONS CUTANÉES SANS FIÈVRE ET *R. BURNETI*

Par P. GIROUD, M. CAPPONI, N. DUMAS, M. LEBEUF et R. MASSON (*)

Toutes les rickettsies peuvent provoquer des lésions cutanées locales à la suite d'infections expérimentales. Pendant très longtemps, on avait dénié à *R. burneti* le rôle provocateur d'une réaction exanthématique et, cependant, Derrick en décrivant sa maladie, « la fièvre inconnue », avait noté la possibilité d'exanthème. Nous en avons nous-mêmes parlé (1).

Mais à ce moment-là, il ne s'agissait que d'exanthèmes accompagnant une maladie fébrile. Aujourd'hui, nous voulons rapporter des cas d'exanthèmes à la suite de la simple piqûre de tique et répondant sans aucune élévation thermique sur *R. burneti*, comme Bazex (2), Degos (3) et nous-mêmes en avons rapporté des cas vis-à-vis des autres antigènes rickettsiens (4).

(*) Séance du 12 octobre 1966.

©Soc.pathol.
exo

Constatations sérologiques

Nous avons pu examiner 34 sérums concernant ce type de lésions locales et répondant sur cet antigène. Ils venaient d'un peu toutes les régions, aussi bien du Sud, du Sud-Ouest que du Centre ou même de l'Ouest de la France.

Deux observations du docteur Bessière de Brive (4) (Corrèze) nous ont particulièrement frappés. Il s'agissait, soit de véritables capillarites rickettsiennes, soit de lésions cutanées nécrotiques. Ces lésions pouvaient être à rechute. Nous avons aussi pu constater qu'après chaque cure d'antibiotiques à large spectre, on voyait disparaître des lésions locales, en même temps que l'on constatait une augmentation du taux des anticorps, comme si la destruction d'une portion de l'antigène libérait une partie importante d'anticorps masqués.

Certains de ces sérums ont été vus avec différentes techniques, la réaction de micro-agglutination étant doublée par la recherche en immunofluorescence. Les taux pouvaient atteindre le 1/160. Un antigène formolé de micro-agglutination ainsi qu'un antigène œuf purifié, non formolé, donnèrent les mêmes résultats en immunofluorescence. La fixation du complément avec notre antigène formolé donnait aussi des résultats à peu près équivalents, mais à des taux un peu plus bas.

Notre première observation d'une réaction sérologique sur *R. burneti* s'accompagnant seulement d'une lésion locale fut faite avec Le Gac en Oubangui en 1950. Le sujet présentait une tache noire sans fièvre ; nous attendions une réaction positive sur *R. conori*, ce fut *R. burneti* qui répondit.

Dans certains cas, l'origine de l'affection est indiscutable comme dans une observation du docteur Lebeuf de la Seyne-sur-Mer (Var). Un de ses malades, notre numéro 65.921, en septembre 1965 est piqué dans la forêt de Zonza en Corse. Quand il constate la présence d'une tique, il l'arrache sans précautions. A cet endroit-là, se développe une lésion indurée, nécrotique, s'entourant d'une vaste zone érythémateuse. En février 1966, la lésion se présentait comme un placard érythémato-nodulaire de l'aisselle droite avec léger halo eczématiforme très prurigineux. Il n'eut jamais aucun syndrome général de type grippal ou pulmonaire. La sérologie était positive seulement sur *R. burneti* à 1/320, négative à 1/640 ; après traitement, la sérologie n'était plus qu'au 1/40.

Tiques. — Nous savons qu'à côté des *Rhipicephalus sanguineus*, des *Dermacentor* et des *Ixodes* peuvent se gorger sur l'homme. Des

©Soc. pathol. exo



Lésion cutanée de l'aisselle consécutive à une piqûre de tique.

©Soc.pathol.
exo

tiques prélevées dans la nature nous ont donné les résultats suivants. Sur 26 lots de *Dermacentor marginatus*, 5 lots ont provoqué sur l'animal des anticorps vis-à-vis de *R. burneti*. Pour 7 lots de *Dermacentor reticulatus*, un seul a provoqué cette variation. Sur 71 lots d'*Ixodes ricinus*, 12 ont donné le même résultat.

Nous avons inoculé un *Dermacentor reticulatus* (T 37.63332), prélevé sur un jeune sujet de la région de Brive qui présentait une chorio-rétinite et dont la sérologie était positive sur *R. mooseri* et sur *R. conori*. Le passage sur mérion de la tique et sa sérologie ont été négatifs au 17e jour. La sérologie est devenue positive au 33e jour sur la souche murine à la 2e dilution. Sur poumon de souris par voie nasale on a mis en évidence des corpuscules rouges, puis les passages devinrent négatifs.

En Moselle, un homme de 43 ans, après un affût en bordure d'une mare de forêt, présente une douleur para-sternale. Sur sa poitrine, on trouve un *Dermacentor marginatus* gorgé. On constate une ulcération de l'épiderme de la taille d'un gros confetti, plaie rose en cupule n'intéressant pas le derme ; 4 jours après, une tache noire ; 18 jours après, il ne subsiste qu'une cicatrice à peine apparente, plane, rose tendre, alopécique ; il n'y a pas de ganglions satelliques, ni d'exanthème, ni autres symptômes en général. La sérologie est négative. La tique est examinée en frottis colorés et en immunofluorescence avec un résultat négatif. Le passage sur mérion et cobaye (A 31.42205) est négatif sérologiquement. Ce malade (42421) lui-même reste négatif.

En conclusion, si avec les tiques prélevées sur des malades, les résultats ont été négatifs, les inoculations de celles venant d'animaux se sont montrées positives sur *R. burneti* dans un certain pourcentage, ce qui explique le comportement sérologique des sujets piqués que nous avons examinés.

SUMMARY

Skin lesions Without fever and « Rickettsia burneti ».

Certain skin lesions due to tick bites *(Rhicicephalus, Dermacentor)* develop without fever in certain cases of infections due to *R. burneti*.

BIBLIOGRAPHIE

1. GIROUD (P.) et GOULON (M.). — Maladie de Derrick et Burnet ou fièvre Q. Étude clinique et épidémiologique. *Semaine des Hôpitaux*, 1953, 29e année, nº 14.

2. BAZEX (A.), SALVADOR (R.), DUPRÉ (A.) et PARANT (M.). — Quelques aspects cliniques des rickettsioses cutanées. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1960, 67, 994-999.

©Soc.pathol.
exo

3. Degos (R.) et Perchepied (F.). — Rickettsiose cutanée à type d'*Erythema chronicum migrans* de Lipschütz. Action de la corticothérapie. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1959, **66**, 18-21.
4. Bessière (L.). — Capillarite et purpura nécrotique rickettsien. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1966, **73**, 102-103.
5. Giroud (P.), Capponi (M.) et Dumas (N.). — Rickettsioses et lésions cutanées en dehors de syndromes fébriles. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1962, **55**, 958-962.

OBSERVATIONS SUR UN ENFANT NÉ DE MÈRE ATTEINTE DE RAGE ET SOUMIS AU TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE PAR LE SÉRUM ET LE VACCIN ANTIRABIQUES

Par C. G. MACHADO, I. ZATZ, P. A. P. SARAIVA et J. S. GUEDES (*)
(Institut Pasteur de Sao Paulo et Hôpital Emilio Ribas, Sao Paulo, Brésil)

La transmission du virus rabique de la mère au fœtus dans l'espèce humaine n'a pas encore pu être démontrée en raison de la rareté des observations concernant des enfants nés de mères enragées.

Krokiewicz, en 1902, a décrit l'observation d'une femme au neuvième mois de la grossesse qui a succombé à la rage (1). Des émulsions du bulbe de la mère et de l'enfant ont été injectées à deux lapins : seul celui inoculé avec le bulbe de la mère a contracté l'infection.

En 1935, Genevray et Dodero (2) enregistrent l'observation d'une femme annamite enceinte à terme entrée à l'hôpital à Hanoï en pleine crise de rage. L'enfant est extrait par césarienne et malgré qu'il ne fût soumis à aucun traitement il se développa normalement sans présenter aucun trouble de la santé pendant treize mois d'observation. En ce qui concerne la mère, elle a repris ses crises tout de suite après la cessation de l'anesthésie et a succombé à la rage peu de temps après. Son cerveau montrait de nombreux Corps de Negri et inoculé à des lapins a produit la rage après incubation de 10 jours.

Nous décrivons dans ce rapport l'observation d'un enfant né par césarienne d'une femme en crise de rage au huitième mois de la grossesse. En vue de la possibilité d'une infection congénitale on a décidé de protéger l'enfant par immunisation passive avec un sérum humain hyperimmun suivie d'une série d'injections d'un vaccin phéniqué du type Fermi.

(*) Séance du 12 octobre 1966.

©Soc. pathol. exo

Observation clinique

Femme de 18 ans, enceinte au huitième mois, entre à l'Hôpital Emilio Ribas, Sao Paulo, le 14 janvier 1964, avec des symptômes typiques de rage. Les symptômes avaient débuté trois jours avant avec hyperthermie, inquiétude, insomnie et le jour même de l'entrée à l'hôpital la malade présentait hydrophobie, aérophobie et agitation psychomotrice. La morsure remontait à 6 mois environ et la blessure cutanée, à la hauteur du tiers inférieur de la jambe gauche, avait dû être étendue (3-4 cm. d'extension) et profonde, à juger par la cicatrice visible au moment de l'entrée à l'hôpital.

Une césarienne transpéritonéale segmentaire pratiquée par le professeur Alvaro Guimarães Filho et par le docteur P. A. Marcondes de Almeida a délivré un enfant du sexe masculin pesant 1.800 g. Le nouveau-né présentait dépression, hypotonie et abondante sécrétion du pharynx, trachée et bronches. Après réanimation et aspiration des sécrétions il a récupéré le tonus et la respiration spontanée s'est établie après 15 minutes, l'enfant exhibant une bonne vitalité. L'examen physique n'a décelé aucune déformation. L'enfant a été mis en couveuse pendant 30 jours avec alimentation artificielle.

Le traitement prophylactique a été institué le 21 janvier 1964 par l'injection de 20 ml d'un « Pool » de sérum humain hyperimmun provenant de deux donneurs qui avaient reçu trois mois avant une série de 21 injections de vaccin phéniqué du type Fermi. Le titre du « Pool » correspondait à environ 2.000 DL_{50}.

Les injections du sérum ont été répétées à des intervalles de 17-23 jours jusqu'au 9 avril 1964 et à partir du 2 mai on a fait 14 injections quotidiennes sous-cutanées de 0,25 ml de vaccin. Des titrages du pouvoir neutralisant du sérum de l'enfant ont été pratiqués entre le 5 février 1964 et le 3 juin 1965 (tableau I). L'enfant resta à l'hôpital pendant un an et demi et son observation a été encore prolongée pendant 6 mois.

Inoculations expérimentales

Des fragments de la corne d'Ammon, du foie, de la rate et des glandes surrénales prélevés à l'autopsie de la mère ont été mis dans des flacons avec du liquide de Bedson (50 0/0 de glycérine) et conservés à la glacière à 4° C. Des échantillons du liquide céphalo-rachidien (L. C.-R.) obtenus par des prélèvements avant et après la césarienne furent conservés au freezer à — 20° C.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Traitement prophylactique du nouveau-né et titres neutralisants de son sérum.

Traitement	Date	Titre neutralisant (DL_{50})
—	15 janvier 1964	0
Sérum, 20 ml	21 janvier 1964	—
—	5 février 1964	50
Sérum, 20 ml	7 février 1964	—
Sérum, 20 ml	25 février 1964	—
—	28 février 1964	631
Sérum, 40 ml	16 mars 1964	631 (*)
Sérum, 40 ml	9 avril 1964	—
Vaccin, 0 ml 25	2 mai 1964	1.000
Vaccin, 0 ml 25	3-15 mai 1964	—
—	18 mai 1964	3.163
—	4 septembre 1964	1.585
—	3 novembre 1964	125
—	3 juin 1965	158

(*) Avant l'injection du sérum.

Des émulsions à 10 0/0 des organes ci-dessus, ainsi que le L. C.-R. non dilué et aux diluitions 1 : 5 et 1 : 10 ont été injectés à des groupes de 6 souris albinos « Swiss » à la dose de 0,03 ml par la voie intracérébrale (3). Dans les coupes de la corne d'Ammon provenant de

TABLEAU II

Résultats des expériences d'inoculation.

Matériel injecté	Résultat
Corne d'Ammon	Deux souris paralysées au 7e et quatre au 10e jour. Recherche des Corps de Negri, positive dans tous les animaux.
Surrénale	Trois souris paralysées au 9e et deux au 13e jour. Un animal est mort au 3e jour d'une infection non déterminée. Les cinq souris paralysées ont montré des Corps de Negri.
Foie	Mort non spécifique dans 48 heures.
Rate	*Idem.*
Placenta	Les souris ont survécu sans présenter aucun symptôme d'infection.
L. C.-R. non dilué	*Idem.*
L. C.-R. 1 : 5	*Idem.*
L. C.-R. 1 : 10	*Idem.*

©Soc.pathol.
exo

la malade ainsi que des animaux paralysés on a recherché les Corps de Negri en utilisant la méthode de coloration de Mann.

Les prises de sang faites à la mère le jour de l'entrée à l'hôpital et à l'enfant au moment de la naissance et au cours de l'hospitalisation (du 15 janvier 1964 au 3 juin 1965) ont été utilisées pour le dosage du titre neutralisant, d'après la technique recommandée par Koprowski et Johnson (4). Les résultats des inoculations expérimentales sont reproduits dans le tableau II.

Commentaire

Les symptômes cliniques de la mère, la démonstration directe des Corps de Negri et les résultats des expériences d'inoculation prouvent d'une façon indubitable le diagnostic de rage. La longue période d'incubation (6 mois) ne parle pas contre ce diagnostic, elle n'est pas rare chez l'homme et a été signalée par plusieurs auteurs.

Le problème intéressant à discuter est celui de l'enfant. Comme la morsure a eu lieu au deuxième mois de la grossesse le fœtus aurait pu subir un effet tératogénique ; mais ceci ne s'est pas vérifié. L'incubation de 6 mois chez la mère pourrait amener à penser que le fœtus pourrait être né en état de rage ou bien qu'il aurait été dans la période d'incubation. La première hypothèse est exclue, mais en ce qui concerne la deuxième possibilité on ne peut pas affirmer si l'absence de rage chez l'enfant a résulté du traitement prophylactique ou si, comme dans l'observation de Genevray et Dodero, l'enfant n'a pas été contaminé par le virus de la mère.

Les hauts titres en anticorps protecteurs obtenus par l'injection de sérum humain hyperimmun suggèrent l'utilisation de celui-ci en substitution du sérum hétérologue dans la prophylaxie de la rage humaine.

Résumé

Un enfant sans aucune malformation a été délivré par césarienne d'une mère présentant une symptomatologie clinique typique de rage. Ce diagnostic a été confirmé par la recherche directe des corps de Negri et par l'inoculation à des souris de la corne d'Ammon prélevée à l'autopsie de la mère.

L'enfant a été traité prophylactiquement avec un total de 140 ml de sérum humain hyperimmun au cours d'une période de 11 semaines et reçut ensuite 14 injections sous-cutanées d'un vaccin phéniqué du type Fermi. Les injections du sérum et du vaccin ont été très bien tolérées et le titre neutralisant du sérum de l'enfant a atteint des niveaux considérés comme protecteurs.

©Soc.pathol.
exo

Pendant une période d'observation de 2 ans l'enfant se développa normalement sans présenter jamais aucun symptôme d'une infection par le virus rabique.

Nous tenons à remercier M. le professeur Otto G. Bier, de l'Escola Paulista de Medicine, pour la préparation du manuscrit et Mlle Aracy A. Aguiar pour la réalisation des épreuves de neutralisation.

Summary

A case of rabies in a 8-month-pregnant Woman.

The mother died from rabies. The infant, born through cesarean section, was subjected to a prophylactic treatment (140 ml human hyperserum for 11 weeks; 14 subcutaneous injections of phenol vaccine, Fermi type); it did not present any accident and developped normally.

Bibliographie

1. Krokiewicz. — Cité par Babes (V.). *Traité de la rage*, Baillière et Fils, Paris, 1912.
2. Genevray (J.) et Dodero (J.). — Note sur un enfant né d'une mère en état de rage. *Ann. Inst. Pasteur*, 1935, 55, 124-127.
3. Koprowski (H.). — In *Rabies*. Laboratory Techniques. WHO Monograph, series n° 23, 1954.
4. Koprowski (H.) et Johnson (H. N.). — *In* (3).

PREMIÈRE ÉTUDE SUR LES VIRUS ENTÉRIQUES DE L'HOMME AU CAMEROUN

Par H. BROTTES et J. J. SALAUN
(avec la collaboration technique de J. MENO) (*)

La nécessité d'un laboratoire de diagnostic des entérovirus au Cameroun s'imposait. L'importance de la pathologie fécale microbienne et parasitaire devait trouver son parallèle dans le domaine de la virologie. En outre, les formes paralytiques de la poliomyélite ne sont pas rares chez les enfants en bas âge et on assiste quelquefois à de petites bouffées épidémiques de la maladie qui sont inquiétantes. Une campagne de vaccination antipoliomyélitique est à prévoir à plus ou moins brève échéance dans ce pays dont la structure sanitaire se densifie mais elle doit être précédée de l'inventaire des virus en cause et de l'appréciation du degré d'immunité en fonction de l'âge.

(*) Séance du 11 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

Le laboratoire des virus de l'Institut Pasteur du Cameroun, actuellement orienté principalement vers le dépistage et l'étude des arbovirus, est cependant en mesure de pratiquer les isolements de virus entériques depuis la fin de l'année 1963. Nous envisagerons ici le résultat de nos isolements et de nos identifications depuis cette période jusqu'au mois de février 1966.

I. — Matériel et techniques

1° *Inoculat.*

Nos tentatives d'isolement ont eu lieu principalement à partir d'extraits de matières fécales. Un petit nombre de prélèvements de gorge et de liquides organiques divers (L. C. R., épanchements séreux) ont été ensemencés. Les liquides organiques stériles ne subissaient aucun traitement. Les prélèvements de gorge à l'écouvillon étaient émulsionnés dans une faible quantité de liquide de Hanks additionné d'antibiotiques.

La préparation de l'extrait de selles était du type extrait aqueux, selon la technique décrite par Daguet et coll. (1), avec addition d'antibiotiques et de mycostatine.

2° *Systèmes réceptifs.*

Cellules : Nous avons utilisé principalement les cellules KB et parallèlement, par intervalle, les cellules Hela et Hep II. Une trypsination de cellules épithéliales de rein de singe *Papio mandrill* a également été utilisée mais le débit encore insuffisant de nos examens ne nous permet pas d'utiliser régulièrement cette méthode. La suspension cellulaire est répartie à raison de 1 ml. par tube en milieu à l'hydrolysat de caséine à 20 0/0 de sérum de veau dans des tubes à essai de 14 × 140 mm. bouchés au caoutchouc et mis à l'étude à 37° en position inclinée. Nous inoculons en général au 4e jour en pleine phase de croissance cellulaire quand le tapis est presque au complet.

Souriceaux : Animaux nouveau-nés de 24 à 48 heures, race Swiss souche M. L. A. en provenance du laboratoire du BCG à l'Institut Pasteur de Paris.

3° *Isolement.*

Systématiquement chaque prélèvement est introduit dans deux tubes de culture et inoculé par voies intracérébrale et intrapéritonéale simultanées à une portée de 6 souriceaux de 24 à 48 heures. La technique de l'isolement sur cellules est celle décrite par Maurin et coll. (2) mais les tubes ne sont déclarés négatifs qu'après un troisième passage

©Soc.pathol.
exo

aveugle. Les souriceaux sont observés pendant 15 jours, seuls les animaux présentant des symptômes suspects font l'objet de passages.

4° *Identification.*

Les virus à effet cytopathogène brutal et massif sont soumis à un typage à l'aide des sérums antipoliomyélitiques des 3 types selon le procédé classique (2) de l'Institut Pasteur de Paris.

Les virus à effet cytopathogène retardé ou partiel font eux aussi l'objet d'un typage mais sont également ensemencés sur couche monocellulaire en tubes à lamelle dans le but d'étudier après coloration à l'hémalum éosine le type de l'effet cytopathogène observé, essentiellement pour identifier les éventuels adénovirus. Les souriceaux présentant des phénomènes déficitaires ou une mortalité élevée font l'objet de passages pour confirmation de la spécificité de l'effet observé, puis subissent une étude histologique afin de mettre en évidence les lésions caractéristiques des virus Coxsackie. Les entérovirus non poliomyélitiques et les virus Coxsackie font ensuite l'objet d'un envoi au service des Virus de l'Institut Pasteur de Paris qui complète l'identification. Nous tenons à remercier ici, particulièrement, le Docteur Maurin et Mme le Docteur Virat pour leur collaboration aimable et précieuse.

5° *Méthodes sérologiques.*

Seule la recherche des anticorps antipoliomyélitiques est pratiquée, principalement dans le cadre d'une enquête épidémiologique, accessoirement dans un but diagnostique. La méthode utilisée est celle de l'Institut Pasteur de Paris dite méthode cinétique (3). Dans notre sondage sur l'immunité antipoliomyélitique, seule la réaction qualitative de séroneutralisation a été pratiquée avec une dilution unique de sérum au 1/10. Cette dilution correspondant au titre des anticorps à partir duquel les singes sont pratiquement protégés contre l'inoculation intracérébrale du virus (Lépine (4)).

II. — Résultats généraux

Les premiers isolements d'entérovirus au Cameroun furent réalisés pendant les derniers mois de 1963 par le Docteur A. Gamet. Depuis, la technique est devenue une « routine » et nombreux sont les praticiens qui font appel à notre laboratoire. Malheureusement, nous avons à déplorer trop souvent une imprécision telle, dans les renseignements qui accompagnent les demandes d'examen, que l'exploitation de nos résultats est rendue très malaisée.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

	Totaux	Selles	Gorge	Divers
Nombre d'examens	796	750	18	28
Polio	104	103	0	1
Polio I.	72	71	0	1
Polio II	24	24	0	0
Polio III	8	8	0	0
Entérovivus non poliomyélitiques	90	89	0	1
Coxsackie A	49	49	0	0
Coxsackie B	20	19	0	1
ECHO.	10	10	0	0
Entérovirus non déterminés (*).	11	11	0	0
Adénovirus	10	8	2	0

(*) Entérovirus non déterminés : non neutralisés par les :
— sérums anti Cox A9 et A23 et Cox B1 à B6 ;
— sérums anti ECHO 1 à 27 ;
— non hémagglutinant ;
— non pathogène pour le souriceau.

Nous n'envisagerons que les isolements obtenus à partir des selles, les autres prélèvements étant trop peu nombreux pour être exploités.

Sur les 750 examens ainsi pratiqués, nous avons obtenu 192 résultats positifs soit 25,7 0/0 dont 103 virus poliomyélitiques soit un pourcentage de 13,7 0/0. Parmi ces 750 examens, 394 provenaient de malades, 179 de « contacts » et 177 étaient des recherches systématiques. La très grande majorité des examens fut pratiquée chez des enfants de moins de cinq ans. Le tableau II résume cette répartition.

Dans quelques cas, nous avons reçu plusieurs prélèvements pour le même malade et isolé ainsi plusieurs fois le même virus, dans le décompte de nos souches, le virus n'est alors mentionné qu'une fois.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU II

Nature du virus	Malades	Contacts	Recherche systématique
	394	179	177
Poliovirus.	82 (20,8 o/o)	16 (8,8 o/o)	5 (2,7 o/o)
Coxsackie A	21 (5,3 o/o)	19 (10,6 o/o)	9 (5 o/o)
Coxsackie B	15 (3,8 o/o)	4 (2,2 o/o)	o
ECHO.	6	4	o
Entérovirus non déterminés .	4	4	3

III. — ÉTUDE PARTICULIÈRE DES VIRUS POLIOMYÉLITIQUES

D'après les tableaux III et IV, on peut remarquer que le virus I est largement majoritaire et responsable de la plupart des formes paralytiques.

TABLEAU III

Répartition selon le type.

	Type I	Type II	Type III	Total
Nombre de souches	71	24	8	103
Pourcentage	68,9	23,3	7,8	

Mais nous avons assisté au cours de ces deux années à un phénomène qui mérite une enquête ultérieure : la disparition soudaine du type I à la fin de l'année 1965 au bénéfice de la rencontre de plus en plus fréquente, presque exclusive, du type II au début de l'année 1966 tandis que le type III se maintient dans sa modestie habituelle. Ceci correspond apparemment à une petite flambée épidémique due au type II dans la ville de Yaoundé pendant les premiers mois de 1966.

Les renseignements fournis par les cliniciens ont permis d'affirmer un syndrome déficitaire moteur dans 99 cas pour lesquels, nous avons donc isolé le virus polio dans un pourcentage de 44 o/o. Nous sommes bien entendu loin d'avoir une image de la distribution du virus polio-

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU IV

Répartition des virus poliomyélitiques suivant le syndrome clinique.

	Type I	Type II	Type III	Total
Syndromes paralytiques. . .	26	13	5	44
Syndromes méningés. . . .	1	0	0	1
Syndromes fébriles sans localisations.	4	1	1	6
Sans renseignements. . . .	26	3	2	31

myélitique à travers le Cameroun avec ces quelques résultats fragmentaires qui proviennent pour la plupart de centres urbains importants.

TABLEAU V

Répartition suivant le lieu du prélèvement.

Localités	Type I	Type II	Type III
Ya undé (Centre Sud). . .	38	19	5
Douala (Côte)	12	2	3
Dschang (Bamiléké) . . .	6	0	0
Bafoussam (Bamiléké). . .	4	0	0
Bafia (Centre Sud)	8	3	0
Divers	3	0	0

1° *Manifestations épidémiques de poliomyélites.*

La situation épidémiologique de la poliomyélite dans les pays tropicaux semble être celle qu'elle était jusqu'au XIXe siècle dans les pays européens, c'est-à-dire qu'elle se manifeste sous forme sporadique de « paralysie infantile » limitée à de très jeunes enfants. Il est en effet classiquement admis que dans les collectivités où l'infection est endémique ou hyperendémique et où les mauvaises conditions d'hygiène favorisent sa large diffusion, la plupart des enfants sont infectés à un âge précoce et les épidémies ne peuvent

©Soc.pathol.
exo

pas se produire. « On a même émis l'hypothèse que dans les régions tropicales où le virus est soumis à la dessiccation et à la chaleur avant d'infecter un hôte nouveau, il était séduisant de penser que cette application naturelle des principes de Pasteur a pour résultat une certaine atténuation de la virulence. Cependant cette hypothèse n'est pas vérifiée dans les faits qui prouvent que les souches isolées sont hautement pathogènes pour le singe et que les Européens non immunisés récemment arrivés, sont exposés à des infections sévères (5) ». On pourrait même émettre l'hypothèse inverse, à savoir que la circulation intense du virus d'hôte à hôte notamment dans les collectivités urbaines dépourvues d'hygiène, exalte la virulence de l'agent pathogène.

Il se vérifie que la grande majorité des cas survient dans les groupes d'âge, les plus jeunes entraînant, certes, une immunisation presque totale des enfants avant l'âge de 4 à 5 ans ce qui, théoriquement, doit mettre la population à l'abri de toute manifestation épidémique. Mais cette théorie a été mise en défaut à plusieurs reprises en Afrique Centrale : Une épidémie se déclara au Congo belge en 1920 décrite par Rhodain en 1923 avec un nombre important de jeunes adultes atteints, ce qui ne fut plus jamais observé (6). Freyche (7) signale une épidémie au Cameroun avec 357 cas déclarés en 1936 sans préciser la région. Au Congo belge, de nouveau, une poussée épidémique importante eut lieu à partir de 1951 dans les régions de Léopoldville et de Costermansville avec plus de 1.000 cas, extension à Élizabethville en 1954, au Bukavu en 1956 (8), en Angola (800 cas) et en Afrique Équatoriale française. Récemment, une épidémie se manifesta également à Brazzaville.

Nous avons pu assister au cours de ces deux dernières années à deux petites bouffées épidémiques à l'occasion desquelles nous fûmes sollicités pour faire une enquête. Malheureusement ces enquêtes sont très incomplètes et leurs résultats critiquables, les difficultés de liaison et le manque de moyens techniques sur place en sont responsables.

a) *Épidémie de Dschang* (Docteur Peyron), ville principale du Pays Bamiléké, région montagneuse, pluvieuse, relativement froide, à très forte densité de population. La maladie se déclara dans un orphelinat religieux fin avril 1964 où 4 enfants furent atteints presque simultanément de poliomyélite paralytique. Les selles ne nous furent adressées que le 22 juin. On isola un virus type I associé à un entérovirus non déterminé, un virus Coxsackie A10 chez un autre enfant et un virus ECHO non typable chez les deux derniers.

Le 13 août, 6 prélèvements de selles intéressant 4 enfants et 2 adultes du personnel d'encadrement nous permirent l'isolement de 4 virus

©Soc.pathol.
exo

Polio I (2 chez les enfants, 2 chez les adultes), 1 coxsackie B5 et 1 coxsackie A9. Le 22 septembre, 24 prélèvements de selles (7 adultes, 17 enfants) ont donné comme résultats : 1 poliovirus I, 1 coxsackie A4, 2 entérovirus non déterminés, 1 adénovirus type 1 croisé 2 (tous isolés chez les enfants). Le 28 septembre, une vaccination fut entreprise à l'aide d'un vaccin vivant atténué trivalent type Sabin, de fabrication russe, que le Cameroun avait reçu à ce moment-là par pure coïncidence, 137 enfants de l'orphelinat, 34 adultes du personnel, 707 écoliers des écoles voisines furent soumis à cette vaccination qui fut renouvelée le 20 octobre. Le 9 novembre, un sondage effectué nous permit de constater, sur douze prélèvements effectués, la présence de virus à effet cytopathogène que des essais de sélection par séroneutralisation et des tests de résistance à la chaleur nous conduisent à considérer comme du virus vaccin. Le 13 février 1965, un contrôle eut lieu chez 9 anciens malades et porteurs de virus polio. On isola 5 souches de virus Coxsackie A5 croisé A12 et A15.

b) *Épidémie de Bafia* (Docteur Dzietham), localité située à environ 150 km. au Nord de Yaoundé, en région semi-forestière humide. Dix cas de formes paralytiques furent signalés entre la première semaine de mai 1965 et la première semaine de juin (8 cas urbains et 2 cas ruraux), tous chez des enfants dont le plus âgé avait 3 ans. Deux enfants furent atteints dans la même famille, évacués sur Yaoundé, où l'on isola chez chacun d'eux le virus Polio I. Deux autres cas dans une famille habitant à 200 m. de la première permirent l'isolement chez l'un d'un virus Polio I associé à un coxsackie A6, chez l'autre du seul coxsackie A6.

94 prélèvements de selles pratiquées le 17 juin chez des enfants contacts ne nous parvinrent à Yaoundé qu'au bout d'une semaine dans des conditions déplorables de conservation, néanmoins il nous fut possible de retrouver les virus suivants :

Poliovirus I	6
Poliovirus II	2
Coxsackie A6	1
Coxsackie A5	1
Coxsackie A non typé	2
Coxsackie B5	3
ECHO 19	3

Nous avions conservé à — 70° une partie du vaccin type Sabin qui avait été utilisé lors de l'épidémie de Dschang. Après avoir vérifié la persistance de l'effet cytopathogène jusqu'à la dilution de 10^{-4}, nous avons permis son administration à la fin du mois de

©Soc.pathol.
exo

juin. Entre temps, 16 prélèvements de selles nous étaient de nouveau adressées qui montrèrent la présence de :

1 poliovirus II
1 Coxsackie A6
1 Coxsackie A non typable.

D'autre part, 14 enfants soumis à la vaccination, ont eu un prélèvement de sang par paires avant et après vaccination, le titrage des anticorps eut lieu par la méthode cinétique mais à la dilution unique de sérum au 1/60. Tous présentaient des anticorps vis-à-vis des 3 types sauf 2 : une fillette de huit ans dépourvue d'anticorps type I, un garçon de 6 ans dépourvu d'anticorps type III. Tous les sérums « tardifs » neutralisaient les trois types de virus.

c) *Commentaires :* Ces deux épidémies limitées sont dues toutes deux au poliovirus I. Si on peut émettre l'hypothèse que les conditions d'hygiène relativement satisfaisantes au sein d'un orphelinat ont pu créer une sorte d'îlot non immun au sein d'une population infantile fortement infectée, il n'y a aucune explication valable pour les cas de poliomyélites « familiales » observées à Bafia. Les recherches de virus ont prouvé la densité de circulation d'une grande variété d'entérovirus, la longue durée de l'élimination du virus polio ainsi que sa résistance aux mauvaises conditions de conservation. L'association de virus Coxsackie type A lors de ces épidémies est également à retenir. A plusieurs reprises l'hypothèse de l'intervention du virus Coxsackie A comme facteur prédisposant aux manifestations paralytiques de la poliomyélite a été évoquée. Le virus a été retrouvé dans les selles d'adultes « contacts » ce qui tendrait à prouver que des sujets probablement pourvus d'un taux suffisant d'anticorps sont cependant capables d'assurer la diffusion du virus.

Le comportement « immunitaire » des adultes est d'ailleurs sujet à des surprises comme le prouve cette observation :

Un adulte Européen âgé de 39 ans, non vacciné, missionnaire depuis de nombreuses années en Afrique, entre à l'hôpital de Yaoundé pour diplopie, l'ophtalmologiste constate la paralysie d'un muscle moteur de l'œil, léger état subfébrile, LCR normal. Quelques jours après, s'installe une paralysie du quadriceps qui a regressé très lentement sous physiothérapie. Il subsiste encore après plusieurs mois une amyotrophie et un déficit moteur (La paralysie du muscle moteur oculaire a rapidement régressé). Le poliovirus I fut isolé deux fois des selles à 15 jours d'intervalle et deux prélèvements de sérum montrèrent une montée caractéristique des anticorps neutralisants vis-à-vis du virus isolé (trois dilutions).

©Soc.pathol.
exo

2° *Enquête sérologique.*

Un début de sondage sur le degré d'immunité de la population infantile a porté sur 299 sérums en provenance de régions diverses : Yaoundé, Garoua, Garoua-Boulai, Batouri, Sangmelima, Akonolinga. Les résultats sont superposables pour toutes ces régions. Sur 219 enfants de 5 à 9 ans, 17 seulement n'étaient pas porteurs de la gamme complète d'anticorps soit 7,7 0/0. Pour 12 d'entre eux, l'anticorps d'un seul type était absent, le type III le plus souvent, 5 manquaient d'anticorps contre deux types, aucun n'était complètement dépourvu d'anticorps antipolio. Pour 80 enfants de 10 à 19 ans, 5 ont une immunité incomplète (6,2 0/0), 4 sont dépourvus d'anticorps contre un type seulement, 1 seul vis-à-vis de deux types de virus (I et III). Ces résultats, portant sur un échantillonnage beaucoup trop réduit, ne peuvent pas donner encore une indication valable. L'enquête se poursuit actuellement et elle porte principalement sur les tranches d'âge au-dessous de 5 ans.

IV. — Entérovirus non poliomyélitiques

Sur 78 entérovirus non poliomyélitiques isolés et déterminés, on note la répartition suivante :

1° *Coxsackie A : « 49 ».*

A2 : 1
A3 : 1
A4 : 1
A5 : 11
A6 : 6
A9 : 1
A10 : 1

A non typable de 1 à 12 : 4
A non typés : 23.

2° *Coxsackie B : « 19 ».*

B2 : 1
B3 : 11
B5 : 7

3° *ECHO : 10.*

ECHO 3 : 1
ECHO 6 : 1
ECHO 7 : 1
ECHO 11 : 2
ECHO 19 : 5

©Soc.pathol.
exo

La distribution de ces virus en rapport avec le syndrome clinique est difficile à établir du fait du manque de renseignements beaucoup trop fréquent. La réalité de l'intervention de ces virus « à tout faire » dans les syndromes observés est évidemment discutable en raison de l'absence d'examens sérologiques montrant une élévation caractéristique d'anticorps. Cependant à la lecture du tableau II, on peut se rendre compte que la différence de la fréquence des isolements entre les malades d'une part et les sujets considérés comme non suspects d'autre part, est significative surtout en ce qui concerne les virus Coxsackie B et ECHO.

Coxsackie A : Les deux types prédominants sont A5 et A6.

Parmi les 11 souches de A5 nous relevons :

— Un virus associé à ECHO 19 chez une fillette de 4 ans ayant présenté dans les jours précédents une paralysie flasque des membres inférieurs avec atteinte discrète des membres supérieurs. Régression rapide avec comme séquelle une légère atrophie deltoïdienne gauche.

— Neuf souches chez des porteurs de virus polio dans des foyers épidémiques en activité ou récents (région de Dschang et Bafoussam).

Parmi les 6 souches de A6 nous comptons :

— deux souches isolées chez des enfants contacts polio (foyer de Bafia) ;

— trois associées dans le même isolement au virus polio I (à Douala et Bafia). Au total, parmi les 49 souches de coxsackie A typées ou non, 19 ont été isolées chez des contacts de poliomyélite, 3 en association avec le virus poliomyélitique lui-même.

Coxsackie B : 19 souches.

B2 : une souche isolée chez un enfant Européen fébrile : myalgie intense des grands droits de l'abdomen ayant fait suspecter un syndrome chirurgical aigu. En fait, maladie de Bornholm.

B3 : 11 souches.

6 souches sans renseignements

1 souche (isolée à deux reprises à 15 jours d'intervalle) chez un enfant de 3 ans ayant présenté deux mois auparavant un épisode fébrile aigu suivi d'un déficit moteur des deux membres inférieurs, amélioration rapide sous physiothérapie. La réalité de l'intervention du virus isolé dans ce syndrome est évidemment sujette à caution. 4 souches ont été isolées au cours d'épisodes fébriles sans localisations particulières mais accompagnées d'éruption de type rash morbilleux respectant la face. Il s'agissait de 3 enfants Européens (2 ans, 3 ans et 5 ans) et d'une adulte Européenne de 30 ans. La responsabilité du Coxsackie B3 dans les cas de fièvres éruptives est bien connue (9) et l'intervention de virus du type coxsackie ou ECHO doit

©Soc.pathol.
exo

être envisagé devant les syndromes fébriles exanthématiques observés si fréquemment en Afrique. Le démembrement de ces syndromes éruptifs baptisés suivant les régions : « typhus de brousse », « fièvre rouge », etc. est malaisé et seul le laboratoire pourra dire la part qui revient aux rickettsies, aux arbovirus, aux entérovirus et éventuellement aux adénovirus. DRAPER (10) au cours d'une enquête menée en 1961 à l'occasion d'une poussée épidémique de fièvres non expliquées, dont certaines accompagnées de rash maculeux, parmi les troupes Britanniques stationnées au Southern Cameroons, avait isolé une souche de Coxsackie B4. Il avait écarté la responsabilité de ce virus dans les cas de fièvres exanthématiques observés mais avait écarté également, grâce aux résultats sérologiques, l'intervention d'un arbovirus et pensait plutôt à un autre entérovirus comme agent responsable. Au cours de cette étude, une enquête sérologique a prouvé que le plus fort pourcentage d'anticorps neutralisants anti-Coxsackie parmi la population autochtone l'était vis-à-vis du Coxsackie B3.

B5 : 7 souches.

1 souche sans renseignement

1 souche : méningite lymphocytaire au cours d'un épisode fébrile avec convulsions chez une enfant de 2 ans.

5 souches isolées au cours d'enquête parmi les contacts de poliomyélite.

Virus ECHO : 10 souches.

Un ECHO 3 isolé des selles d'une fillette Européenne de 9 ans atteinte d'une myalgie cervicale fébrile, l'intervention de virus du genre ECHO dans des syndromes évoquant la pleurodynie a déjà été signalée (11).

Un *ECHO 6* sans renseignements.

ECHO 7 : paralysie flasque des membres inférieurs chez un enfant de 2 ans au décours d'une rougeole grave, suivie de décès. Le rôle du virus isolé est évidemment douteux. Ce type de virus a cependant déjà été trouvé dans des manifestations paralytiques (12).

ECHO 11 : une souche trouvée à l'occasion d'une parésie du membre inférieur droit chez une femme adulte.

— Une souche chez un nourrisson atteint de méningite lymphocytaire fébrile d'évolution bénigne. La responsabilité de ECHO 11 dans plusieurs cas de méningite à liquide clair a été signalée (13 et 14).

ECHO 19 : 5 souches.

Une souche associée à Coxsackie A5 dans un syndrome déficitaire moteur chez un enfant.

Quatre souches découvertes au cours d'une enquête parmi des contacts de poliomyélite.

©Soc.pathol.
exo

En conclusion, il est bien difficile d'affirmer le rôle pathogène de tous ces entérovirus non poliomyélitiques dans ces régions où ils circulent à l'état hyperendémique. Cependant, il est raisonnable de penser que, lorsque le virus est isolé dans les premiers jours de la maladie, lorsque les symptômes observés sont ceux connus pour être habituellement provoqués par les virus Coxsackie ou éventuellement ECHO, on dispose d'argument en faveur de son rôle étiologique.

Résumé

Les auteurs rapportent les résultats des premiers isolements d'entérovirus au Cameroun. Le poliovirus I est le plus fréquent et responsable de la grande majorité des cas de formes paralytiques. Cette situation tend à se renverser au cours des derniers mois en faveur du poliovirus II dans la région de Yaoundé. Des observations ont été recueillies à propos de deux petites épidémies de poliomyélite. Les premiers résultats d'enquête sérologique montrent que les enfants sont immunisés de façon pratiquement totale à l'âge de cinq ans. Plusieurs souches de Coxsackie A, Coxsackie B et ECHO ont été identifiées et leur rôle pathogène discuté.

Summary

Human enteroviruses in Cameroun.

Poliovirus I (72 strains) is the most frequent and is responsible for the great majority of paralytic cases. Poliovirus II (24 strains) proved less pathogenic. All children above 5 years have a complete natural immunization. Moreover, 78 strains of Coxsackie A, Coxsackie B and ECHO viruses have been isolated, but it is difficult to demonstrate their pathogenic role.

Bibliographie

(1) Daguet (G. L.), Roger (F.) et Roger (Annie). — La technique de séro-identification rapide des virus poliomyélitiques dans les selles. *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **100**, 656-671.

(2) Maurin (J.), Virat (Mme J.) et Carré (Mme M. C.). — Sur la fréquence des différents virus entériques isolés au cours de l'année 1957. *Ann. Inst. Pasteur*, 1959, **96**, 164-169.

(3) Lépine (P.), Roger (F.) et Roger (A.). — La réaction cinétique de séroneutralisation des virus poliomyélitiques. *Bull. O. M. S.*, 1959, **20**, 563-578.

(4) Lépine (P.). — Études antigéniques sur le vaccin antipoliomyélitique français. *Ann. Inst. Pasteur*, 1959, **97**, 780-793.

©Soc.pathol.
exo

(5) GEAR (JAMES H. S.). — La poliomyélite dans les régions insuffisamment développées, 1955. Monographie de l'Organisation Mondiale de la Santé.
(6) PATTYN (S. R.), DELVILLE (J. P.), VANDEPUTTE (M.) et PEEL (J. J.). — Épidémiologie des virus entériques en Afrique. État actuel de nos connaissances. *Ann. Soc. belge Med. Trop.*, 1959, **39**, 105-121.
(7) FREYCHE (M. J.). — Fréquence de la poliomyélite depuis 1920. 1955. Monographie de l'Organisation Mondiale de la Santé.
(8) BRUTSAERT (P.). — La poliomyélite au Congo belge. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**. 717-731.
(9) FLEURETTE (J.), SOHIER (R.) et CHARDONNET (Y.). — Les exanthèmes dus à des virus chez l'enfant. *Rev. Hyg. et Méd. soc.*, 1962, **10**, 355-390.
(10) DRAPER (C. C.). — Infections with Coxsackie B viruses in the Cameroons. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1963, **57**, 359-363.
(11) KANTOR (F. S.) et ASIUNG (G. D.). — Pleurodynia associated with ECHO virus type 8. *New. Engl. S. Med.*, 1962, **266**, 661-663.
(12) SALVAGGIO (L.), ALBANO (A.) et CRISCVOLO (A.). — Rinvenimento del virus ECHO 7 eh casi clinicamente diagnosticati come poliomielite paralytica. *Bull. Ist. sieroter. Milan*, 1961, **40**, 640-465.
(13) ELVIN-LEWIS (M.) et MELNICK (J. L.). — ECHO 11 associated with aseptic meningitis. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.), 1959, **102**, 647-649.
(14) VON ZEIPEL (G.), OHLSON (M.), KAHLMETER (O.) et SREDMYR (A.). — Isolation of ECHO 11 virus from the cerebrospinal fluid of cases of aseptic meningitis. *Acta path. microbiol. scand.*, 1960, **49**, 249-154.
(15) SUREAU (P.). — Études sur les virus à Madagascar en 1960. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1961, **29**, 36-39.
(16) MAURIN (J.), CARRÉ (Mme M. C.) et VIRAT (J.). — Étude des virus entériques de l'Homme. *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **98**, 211-223.
(17) BEYTOUT (D.). — Les virus Coxsackie au Viet-nam en 1962. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1964, **57**, 250-257.
(18) SUREAU (P.) et KAUFFMANN (J. M.). — A propos de quelques cas récents d'infections à virus Coxsackie B3 à Madagascar, remarques épidémiologiques et cliniques. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1965, **34**, 19-25.

DESCRIPTION D'UN DEUXIÈME CAS DE PHYCOMYCOSE EN COTE-D'IVOIRE AVEC ISOLEMENT DE LA SOUCHE

Par J. VILLASCO, R. CAMAIN, J. MAZÈRE, J. ORIO et G. SEGRETAIN (*)

Bien qu'identifiée pour la première fois en Indonésie en 1956 (15) (16), la phycomycose semble plus fréquente en Afrique où des cas ont été décrits dans de nombreux pays des zones tropicale nord et équatoriale. Dans l'Est de ce continent, l'Uganda est certainement

(*) Séance du 12 octobre 1966.

©Soc.pathol.
exo

le pays où le plus grand nombre de cas ont été signalés (4) (20) (21). Dans l'Ouest, la maladie a été retrouvée au Cameroun (3) (10), au Nigeria (7) (8) (12), au Sénégal (2), au Soudan (17), au Ghana (4), en Haute-Volta (14) et en Côte-d'Ivoire (1). Dans ce dernier pays, son existence a été reconnue dès 1962 par ANGATE et coll. (1). Le diagnostic du deuxième cas qui fait l'objet de cette note a été réalisé tout d'abord sur coupe histologique, puis par isolement et identification de la souche.

A. KOUADIO, jeune élève de 14 ans de l'École d'Adzopé Centre, se présente à l'Hôpital Central d'Abidjan avec une « tuméfaction ligneuse du plancher buccal évoluant depuis trois mois ».

En réalité, la palpation, légèrement douloureuse, révèle la présence de plusieurs noyaux sous-cutanés, indurés et adhérant aux plans superficiels comme aux plans profonds. Ces noyaux, dont le volume varie de celui d'une noisette à celui d'une grosse amande, sont aplatis, ont des limites peu précises et déforment les régions sus-hyoïdiennes médiane et latérale droite. Recouvertes par des téguments normaux, ces zones d'induration sont superficielles, sous-mylohyoïdiennes, indépendantes du maxillaire inférieur.

L'affection aurait débuté en juillet 1965 par une petite tuméfaction sous-mentale, arrondie et indolore, qui se serait développée en 2 mois pour atteindre et conserver le volume actuel. Aucun antécédent, piqûre d'insecte spécialement, ne peut être relevé chez ce malade. L'examen endobuccal est négatif : en particulier, on ne note pas d'ulcération de la muqueuse buccale dans les mois précédents. L'état général est conservé ; il n'y a pas de prurit ; l'hépato-splénomégalie est modérée (docteur BAUDIN).

Malgré le siège atypique de cette lésion, sa consistance et son adhérence au plan cutané, on évoque une adénopathie sous-maxillaire et on demande aux examens paracliniques d'en préciser l'étiologie.

Hémogramme :

Globules rouges	4.220.000
Globules blancs	6.550

dont

Neutrocytes	46 0/0
Éosinocytes	10 »
Basocytes	1 »
Lymphocytes	39 »
Monocytes	4 »

Hémoglobine : 85 0/0.

Valeur globulaire : 1,00.

Vitesse de sédimentation : 1re heure : 75 mm.
2e heure : 98 mm.

©Soc.pathol.
exo

Radiographie (docteur FAUGÈRE) : pas de lésions osseuses du maxillaire inférieur.

Poumons : transparence pulmonaire normale.

Examen O. R. L. (docteur ROMANET) : « épiglotte sans néoformation ni ulcération, mais épaissie et jaunâtre au centre, alors que la partie droite paraît amputée ».

Sérologie syphilitique : Kolmer —, Kline +, V. D. R. L. +.

Tuberculine : intradermo-réaction à 10 unités : positive à 13 mm.

Selles : examen coprologique : présence de nombreux œufs d'ankylostomes.

Sang : Glycémie : 1,30 0/00.
Azotémie : 0,25 0/00.

Urines : sucre et albumine : 0.

Le 14-X-1965, un nodule induré sous-mental est prélevé, fixé au Bouin et adressé à l'Institut Pasteur de Dakar ; l'examen histologique révèle qu'il ne s'agit pas, en fait, d'une adénopathie, mais d'une infiltration assez désordonnée du plan hypodermique et musculaire par un tissu de granulation abondant. Ce dernier est fait d'éléments polymorphes, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, lymphocytoplasmocytes, et surtout plasmodes à corps étrangers renfermant des éléments fongiques que l'on peut rapporter à un phycomycète, *Basidiobolus* ou autre.

Un nouveau prélèvement est alors effectué dans la région sous-maxillaire droite pour tenter d'isoler la souche. La culture des fragments sur milieu de Sabouraud au chloramphénicol en boîte de Petri reste stérile après 10 jours d'incubation à 37°.

Le 19-XI-1965, à la demande du malade que cette minime intervention soulage, une nouvelle biopsie est pratiquée : on enlève un nodule sous-maxillaire droit volumineux et douloureux. L'exérèse est difficile : ce noyau formé de tissu lardacé, très ferme, très adhérent aux plans voisins, est extirpé en 5 fragments qui sont adressés au laboratoire.

Chacun de ces fragments « crissant sous le couteau » est dilacéré et ensemencé « par frottis » sur 2 boîtes de Petri de milieu de Sabouraud au chloramphénicol, dont l'une est incubée à 37° et l'autre à la température du laboratoire (30°). Ces fragments sont ensuite fixés au Bouin et adressés au Service d'anatomo-pathologie de l'Institut Pasteur de Paris qui répond (docteur DESTOMBES n° BG 217) : « Sur les 5 fragments reçus, un seul montre de rares éléments mycéliens. On est étonné d'observer des parois fongiques colorées, hématéiphiles ; les lésions consistent en plages inflammatoires, granulomateuses, prédominant dans le tissu adipeux... ».

©Soc.pathol.
exo

Cette tentative d'isolement de la souche fut couronnée de succès : sur 6 des boîtes ensemencées, est isolé un champignon phycomycète qui recouvre rapidement en quatre jours les milieux de culture, d'une véritable membrane plate, glabre, gaufrée, de couleur blanc grisâtre virant ultérieurement au brun foncé.

Cette membrane est constituée microscopiquement d'hyphes de 10 à 14 µ, septés, avec balistospores et zygospores, permettant de rattacher l'agent de cette phycomycose à *Basidiobolus ranarum*. Cette souche est adressée au Service de Mycologie de l'Institut Pasteur de Paris qui confirme le diagnostic et note une particularité, sur moût de bière, lors de la formation du zygote : un grand développement des 2 cellules formant bec (Mycol., n° 11.011 B).

Dès l'isolement de la souche, le jeune malade, déjà soulagé par les 3 interventions qui l'avaient débarrassé des nodules les plus volumineux et les plus douloureux, est mis à la thérapeutique iodée. Toutefois, son état général étant excellent, cet élève rejoignait son École et ne se représentait plus au Service de Stomatologie de l'Hôpital Central.

Ce cas de phycomycose sous-cutanée est assez classique par son évolution bénigne, l'évolution grave décrite par Gamet et Brottes au Cameroun restant exceptionnelle (10). L'intérêt de ce cas réside dans le fait que l'agent pathogène a pu être cultivé et identifié à *Basidiobolus ranarum*. Cependant, en nous reportant à la publication récente de Greer et Friedman (11) basée sur les travaux antérieurs de Drechsler (5) (6), nous avons constaté que le champignon se développait à 37°, qu'il ne dégageait aucune odeur et que la paroi double des zygotes était parfaitement lisse dans sa partie externe. Il serait donc préférable de rattacher l'agent causal non pas à l'espèce *B. ranarum* mais à *B. meristosporus*.

Le problème de la porte d'entrée dans l'organisme humain de ce saprophyte banal de l'intestin des reptiles et des batraciens n'a pu être élucidé dans notre observation, comme dans celle récemment décrite en République de Haute-Volta (14). La fréquence de l'atteinte des parties découvertes du corps de l'homme et le fait que les *Basidiobolus* sont également des parasites d'insectes, pourraient permettre d'envisager l'action d'un arthropode vecteur.

Résumé

Une souche de *Basidiobolus meristosporus* a été isolée d'un cas de phycomycose sous-cutanée, localisée au plancher buccal, évoluant depuis 3 mois. Le malade, un enfant de 14 ans, a été guéri par intervention chirurgicale et traitement iodé.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Angate (Y.), Ouedraogo (H.), Diarra (S.) et Camain (R.). — Sur un cas de phycomycose en Côte-d'Ivoire. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1963, **56**, 112-114.
2. Basset (A.), Camain (R.) et Larivière (M.). — Trois cas sénégalais de phycomycose. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1963, **56**, 108-112.
3. Blaché (R.), Destombes (P.) et Nazimoff (O.). — Nouvelles mycoses sous-cutanées au Sud-Cameroun. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 56-63.
4. Burkitt (D. P.), Wilson (A. M. M.) et Jelliffe (D. B.). — Subcutaneous phycomycosis : a review of 31 cases seen in Uganda. *Brit. Med. J.*, 1964, **1**, 1669-1672.
5. Drechsler (C.). — A southern *Basidiobolus* forming many sporangia from globose and from elongated adhesive conidia. *Jour. Washington (D. C.) Acad. Sci.*, 1955, **45**, 49-56.
6. Drechsler (C.). — Supplementary developmental stages of *Basidiobolus ranarum* and *Basidiobolus haptosporus*. *Mycologia*, 1956, **48**, 655-676.
7. Edington (G. M.). — Phycomycosis in Ibadan, Western Nigeria : two *post-mortem* reports. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1964, **58**, 242-245.
8. Elebute (E. A.) et Okubadejo (O. A.). — Subcutaneous phycomycosis in a Nigerian. *W. Afr. Med. J.*, 1962, **11**, 217.
9. Emmons (C. W.), Lie-Kian-Joe, Njo-Injo Tjoei Eng, Pohan (A.), Kertopati (S.) et Van der Meulen (A.). — *Basidiobolus* et *Cercospora* from human infections. *Mycologia*, 1957, **49**, 1-10.
10. Gamet (A.) et Brottes (H.). — Processus pseudo-tumoral dû à un phycomycète *Basidiobolus ranarum*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1963, **56**, 285-287.
11. Greer (D. L.) et Friedman (Lorraine). — Studies on the genus *Basidiobolus* with reclassification of the species pathogenic for man. *Sabouraudia*, 1966, **4**, 231-241.
12. Harman (R. R.), Jackson (H.) et Willis (A. J. P.). — Subcutaneous phycomycosis in Nigeria. *Brit. J. Dermat.*, 1964, **76**, 408-420.
13. Jelliffe (D. B.), Burkitt (D.), O'Conor (G. T.) et Beaver (P. C.). — Subcutaneous phycomycosis in an East African child. *J. Pediat.*, 1961, **59**, 124-127.
14. Lasch (E. E.), N'Guyen T. Luong et Romani (J.). — A propos d'un cas de phycomycose en République de Haute-Volta. *Med. Trop.*, 1965, **25**, 642-645.
15. Lie-Kian-Joe, Njo-Injo Tjoei Eng, Pohan et Van der Meulen. — *Basidiobolus* as a cause of subcutaneous mycosis in Indonesia. *Arch. Derm. Syph. Chicago*, 1956, **74**, 378-383.
16. Lie-Kian-Joe, Njo-Injo Tjoei Eng, Sutomo Tjokronegoro et Emmons (C. W.). — Phycomycosis (mucormycosis) in Indonesia : description of a case affecting the subcutaneous tissue. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1960, **9**, 143-148.
17. Lynch (J. B.) et Husband (A. D.). — Subcutaneous phycomycetosis. *J. Clin. Path.*, 1962, **15**, 126-132.
18. Peloux (Y.) et Foucard (H.). — La phycomycose. *Med. Trop.*, 1964, **24**, 447-452.

page 823 sur 1110

©Soc.pathol.
exo

19. Symmers (W. St. C.). — Mucormycotic granuloma possibly due to *Basidiobolus ranarum*. *Brit. Med. J.*, 1960, **1**, 1331-1333.
20. Welchman (J. M.). — Subcutaneous phycomycosis. *Brit. Med. J.*, 1964, **2**, 191.
21. Wilson (A. M. M.). — Two phycomycetes isolated from subcutaneous phycomycosis in Uganda. *Nature* (Lond.), 1961, **191**, 612-613.

A PROPOS DE L'EFFET DE DIVERS SÉRUMS SUR LA CROISSANCE DE *CANDIDA ALBICANS*

Par M. QUILICI (*)

Dans un article récent Srivastava, Kannan, Kutty et Vora ont donné les résultats d'études entreprises sur les effets inhibiteurs du sérum sur la croissance de *Candida albicans*. Ils ont constaté que le sérum du cheval inhibait la croissance à partir de 30 0/0 de concentration. Mais ce sérum contenait un antiseptique (Tricresol à 0,3 0/0). Ils ont alors comparé avec l'action de sérum frais de chien : dans ces conditions ils ont obtenu des inhibitions très prononcées avec des concentrations de 30 à 40 0/0, déjà évidentes à 20 0/0. Cependant cette inhibition ne fut jamais complète, même à 40 0/0.

Puis, utilisant du sérum de jeune buffle, ils obtiennent une inhibition prononcée de 20 à 30 0/0 ; complète à 50 0/0.

Par ailleurs la filamentation de *Candida albicans* étant très rapide en sérum de cheval (Examen de routine quotidienne dans le diagnostic des levures), nous avons pensé qu'il serait intéressant de reprendre les expériences des auteurs indiens en les étendant à divers sérums animaux et en comparant parallèlement croissance et filamentation.

Technique employée

— Nous avons utilisé des souches de *Candida* repiquées la veille de l'expérimentation afin d'obtenir des cultures de 24 heures.

— On réalise une suspension de levure en eau physiologique ajustée à 95 0/0 de transmission à 660 mμ au spectrophotomètre (Unicam SP600).

Cette suspension, examinée à la cellule de Malassez, nous donnait une concentration de 200 spores environ au millimètre cube — donc dilution très poussée.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

— Cette suspension est ajoutée au milieu liquide de Sabouraud dans la proportion de 1/20 (soit II gouttes pour 2 ml. de bouillon).

— Les tubes témoins ont montré qu'une telle suspension suffit pour assurer en 24 heures une pousse très nettement visible à l'œil nu et une transmission au spectrophotomètre ayant chuté à 1 0/0 par rapport au milieu de Sabouraud témoin, assurant le 100 0/0 de transmission.

— Les différents sérums frais prélevés stérilement et ne contenant aucun antiseptique, sont ajoutés au bouillon de Sabouraud à raison de 10 0/0, 20 0/0, 30 0/0, 40 0/0 et 50 0/0 (soit 0,20 ; 0,40 ; 0,60 ; 0,80 et 1 ml. par tube de 2 ml. de Sabouraud).

— Les tubes ensemencés sont placés à l'étuve à 24° durant 24 heures.

I. — Expériences de croissance avec sérums humains et antiseptiques

Nous avons tout d'abord vérifié que les antiseptiques habituellement employés au laboratoire suffisaient à eux seuls à entraver la pousse de *Candida albicans*.

Le milieu de Sabouraud devient totalement inhibant pour *C. albicans* par addition de Merthiolate à 1/10.000 ou d'Azide (Azohydrate de sodium) à 1 0/0.

Le sérum humain additionné dans les mêmes conditions de dilution de ces antiseptiques, inhibe partiellement à partir de 10 0/0, totalement à 20 0/0.

II. — Expériences de croissance avec divers sérums humains et animaux

Nous avons étudié successivement l'action de sérum humain et de sérums de bœuf, mouton, chien, lapin.

Au bout de 24 heures une double lecture est faite. A l'œil nu et au spectrophotomètre à 660 mμ de longueur d'onde. Enfin une goutte du milieu de culture est examinée au microscope entre lame et lamelle pour s'assurer que l'opacité du milieu de culture est bien due à la pousse des levures et non à des souillures.

Nous avons testés ainsi 10 souches de *C. albicans* et 7 souches d'autres espèces de *Candida*. Les résultats sont consignés dans les tableaux I, II et III.

Puis nous avons examiné l'effet de 3 sérums de lapin et de 4 sérums de chien sur 6 souches de *Candida* dont 4 de *C. albicans* (tableau IV).

Nous avons pu constater que l'activité inhibitrice des sérums

©Soc.pathol.
exo

humains et des sérums de bœuf et de mouton sur les souches de *C. albicans* était fort peu marquée et même presque nulle dans la majorité des cas.

TABLEAU I

Sérum humain	1 0/0		2 0/0		3 0/0		4 0/0		5 0/0	
C. albicans 1. . .	2 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	++
C. albicans 2. . .	2 0/0	++	3 0/0	++	2 0/0	++	3 0/0	++	3 0/0	++
C. albicans 3. . .	1 0/0	++	1 0/0	++	1 0/0	++	1 0/0	++	1 0/0	++
C. albicans 4. . .	3 0/0	++	5 0/0	++	5 0/0	++	10 0/0	+	12 0/0	+
C. albicans 5. . .	2 0/0	++	4 0/0	++	5 0/0	++	15 0/0	+	20 0/0	±
C. albicans 6. . .	2 0/0	++	3 0/0	++	3 0/0	++	5 0/0	+	8 0/0	+
C. albicans 7. . .	3 0/0	++	3 0/0	++	3 0/0	++	5 0/0	+	10 0/0	+
C. albicans 8. . .		++		++		++		++		++
C. albicans 9. . .		++		++		++		++		++
C. albicans 10 . .	1 0/0	++	1 0/0	++	1 0/0	++	1 0/0	++	1 0/0	++
C. stellatoidea . .	2 0/0	++	2 0/0	++	3 0/0	++	3 0/0	++	5 0/0	+
C. pseudo-tropicalis.	3 0/0	++	5 0/0	++	8 0/0	++	10 0/0	±	10 0/0	±
C. tropicalis . . .	2 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	++	3 0/0	++	3 0/0	++
C. parapsilosis . .	1 0/0	+	12 0/0	±	32 0/0	−	45 0/0	−	65 0/0	−
C. krusei. . . .	7 0/0	++	10 0/0	++	12 0/0	+	16 0/0	±	18 0/0	±
C. guillermondi . .	10 0/0	+	11 0/0	+	20 0/0	−	25 0/0	−	45 0/0	−
C. brumpti . . .	12 0/0	±	25 0/0	−	25 0/0	−	45 0/0	−	60 0/0	−

1re *colonne* : pourcentage de transmission au spectrophotomètre.
2e *colonne* : appréciation à l'œil nu.

Par contre cette action devient beaucoup plus nette sur les autres souches.

Encore peu marquée ou nulle sur des espèces fort proches de *C. albicans* telles que *C. tropicalis* et *C. stellatoïdea*, elle devient évidente chez *C. guillermondi* ou *C. brumpti*.

Les sérums de lapin et, à un moindre degré, ceux de chien n'ont pas montré de telles différences d'action. Leur activité inhibitrice semble pratiquement nulle sur les diverses souches.

©Soc. pathol. exo

Tableau II

Sérum de bœuf	10 o/o		20 o/o		30 o/o		40 o/o		50 o/o	
C. albicans 1. . .	1 o/o	++	1 o/o	++	1 o/o	++	1 o/o	++	1 o/o	++
C. albicans 2. . .	1 o/o	++	1 o/o	++	2 o/o	++	2 o/o	++	5 o/o	+
C. albicans 3. . .	2 o/o	++	2 o/o	++	2 o/o	++	4 o/o	+	5 o/o	+
C. albicans 4. . .	1 o/o	++	1 o/o	++	1 o/o	++	3 o/o	++	5 o/o	+
C. albicans 5. . .	2 o/o	++	2 o/o	++	2 o/o	++	7 o/o	±	8 o/o	±
C. albicans 6. . .	2 o/o	++	1 o/o	++	5 o/o	±	7 o/o	±	25 o/o	−
C. albicans 7. . .	1 o/o	++	1 o/o	++	5 o/o	+	5 o/o	+	8 o/o	±
C. albicans 8. . .		++		++		++		+		+
C. albicans 9. . .		++		++		++		++		++
C. albicans 10 . .	1 o/o	++	1 o/o	++	2 o/o	++	2 o/o	++	5 o/o	+
C. stellatoidea . .	2 o/o	++	2 o/o	++	5 o/o	+	5 o/o	+	8 o/o	±
C. pseudo-tropicalis.	2 o/o	++	8 o/o	+	25 o/o	−	60 o/o	−	70 o/o	−
C. tropicalis . . .	1 o/o	++	2 o/o	++	5 o/o	++	8 o/o	+	11 o/o	±
C. parapsilosis . .	2 o/o	++	2 o/o	++	5 o/o	+	20 o/o	−	45 o/o	−
C. krusei.	1 o/o	++	5 o/o	++	15 o/o	±	60 o/o	−	62 o/o	−
C. guilliermondi. .	6 o/o	+	11 o/o	±	25 o/o	−	45 o/o	−	60 o/o	−
C. brumpti	11 o/o	±	30 o/o	−	55 o/o	−	70 o/o	−	80 o/o	−

Ces sérums étant réputés pauvres en complément, nous nous sommes demandé si celui-ci ne jouait pas un rôle dans l'inhibition de la croissance des *Candida*.

Nous avons alors repris nos expériences en faisant agir sur deux souches de *Candida* (un *C. albicans* et un *C. krusei*) des sérums frais et décomplémentés et du sérum de cobaye lyophilisé sous forme de complément sec de l'Institut Pasteur (tableau V).

Nous pouvons constater que là encore *C. albicans* ne voit pas sa croissance modifiée de façon notable, que le sérum soit frais ou décomplémenté.

Par contre le sérum frais inhibe le développement de *C. krusei* de façon significative : visible dès 10 o/o de concentration alors qu'il faut attendre 40 o/o pour trouver une inhibition nette avec le sérum

©Soc.pathol.
exo

Tableau III

Sérum de mouton	10 o/o		20 o/o		30 o/o		40 o/o		50 o/o	
C. albicans 1. . .	1 0/0	++	1 0/0	++	1 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	+
C. albicans 2. . .	1 0/0	++	1 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	+	2 0/0	+
C. albicans 3. . .	2 0/0	++	2 0/0	++	3 0/0	++	3 0/0	++	3 0/0	++
C. albicans 4. . .	2 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	++	5 0/0	+	5 0/0	+
C. albicans 5. . .	3 0/0	++	3 0/0	++	5 0/0	++	5 0/0	+	5 0/0	+
C. albicans 6. . .	2 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	++
C. albicans 7. . .	3 0/0	++	3 0/0	++	3 0/0	++	3 0/0	++	5 0/0	+
C. albicans 8. . .		++		++		++		++		++
C. albicans 9. . .		++		++		++		+		+
C. albicans 10 . .	2 0/0	++	2 0/0	++	5 0/0	+	6 0/0	+	5 0/0	+
C. stellatoidea . .	2 0/0	++	2 0/0	++	3 0/0	++	5 0/0	+	5 0/0	+
C. pseudo-tropicalis.	1 0/0	++	5 0/0	+	10 0/0	±	12 0/0	±	45 0/0	—
C. tropicalis . . .	2 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	++	2 0/0	++
C. parapsilosis . .	1 0/0	++	1 0/0	++	5 0/0	+	8 0/0	±	36 0/0	—
C. krusei.	2 0/0	++	3 0/0	++	3 0/0	++	45 0/0	—	62 0/0	—
C. guillermondi . .	2 0/0	++	5 0/0	±	19 0/0	—	45 0/0	—	70 0/0	—
C. brumpti	1 0/0	++	6 0/0	+	12 0/0	±	32 0/0	—	48 0/0	—

Tableau IV

	10 o/o	20 o/o	30 o/o	40 o/o	50 o/o
Sérum de lapin :					
C. paparsilosis. . .	++	++	++	++	++
C. brumpti	++	++	++	++	++
C. albicans 1 . . .	++	++	++	++	++
C. albicans 2 . . .	++	++	++	++	++
C. albicans 3 . . .	++	++	++	++	++
C. albicans 4 . . .	++	++	++	++	++
Sérum de chien :					
C. paparsilosis. . .	++	++	++	+	+
C. krusei	++	++	++	++	+
C. albicans 1 . . .	++	++	++	++	+
C. albicans 2 . . .	++	++	+	+	+
C. albicans 3 . . .	++	++	++	+	+
C. albicans 4 . . .	++	++	+	+	±

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU V

	10 o/o		20 o/o		30 o/o		40 o/o		50 o/o	
Sérum humain décomplémenté :										
C. albicans	1 o/o	++	2 o/o	++	4 o/o	++	8 o/o	++	10 o/o	+
C. krusei	5 o/o	++	8 o/o	++	13 o/o	+	26 o/o	−	70 o/o	−
Sérum humain frais :										
C. albicans	2 o/o	++	2 o/o	++	5 o/o	++	5 o/o	++	7 o/o	++
C. krusei	20 o/o	±	23 o/o	±	35 o/o	−	50 o/o	−	71 o/o	−
Sérum mouton décomplémenté :										
C. albicans	3 o/o	++	3 o/o	++	3 o/o	++	5 o/o	++	5 o/o	++
C. krusei	2 o/o	++	3 o/o	++	3 o/o	++	45 o/o	−	62 o/o	−
Sérum mouton frais :										
C. albicans	3 o/o	++	5 o/o	++	6 o/o	++	7 o/o	++	9 o/o	++
C. krusei	18 o/o	±	20 o/o	±	25 o/o	−	45 o/o	−	67 o/o	−
Sabouraud + complément	I goutte		II gouttes		III gouttes		IV gouttes		V gouttes	
C. albicans	100 o/o	+	70 o/o	−	94 o/o	−	98 o/o	−	98 o/o	−
C. krusei	95 o/o	−	100 o/o	−	100 o/o	−	100 o/o	−	100 o/o	−
Témoin *albicans*	1 o/o	++								
Témoin *krusei*	1 o/o	++								

décomplémenté de mouton. Avec le sérum humain nous retrouvons un phénomène analogue.

Enfin, alors que l'addition d'une goutte de complément de cobaye inhibe totalement la croissance de *C. krusei* cette même dose n'influe que très peu sur celle de *C. albicans*. On peut se demander s'il n'y aurait pas une relation entre la pathogénicité d'une souche de *Candida* et son aptitude à se développer en milieu sérique et en présence de complément.

C'est ce que des expériences en cours nous permettront peut-être de vérifier.

III. — EXPÉRIENCES DE FILAMENTATION AVEC LES MÊMES SÉRUMS HUMAINS ET ANIMAUX

Nous avons testé un certain nombre de sérums humains et animaux avec les diverses espèces de levures utilisées dans les expériences précédentes.

Une goutte de sérum est mise en présence d'une goutte d'une

©Soc.pathol.
exo

émulsion de *Candida* dans une lame creuse selon la technique de TASCHDJIAN.

Tous les sérums testés donnèrent une réaction positive avec 3 souches de *C. albicans* et une souche de *C. stellatoidea*. De nombreuses réactions positives furent constatées avec une souche de *C. tropicalis* (après lecture soigneuse de la préparation avant sa mise à l'étuve).

Toutes les autres souches donnèrent lieu à des réactions négatives, avec tous les sérums.

Ces résultats sont pratiquement superposables à ceux obtenus dans la première partie de notre expérimentation. Il semble donc y avoir corrélation entre le phénomène de filamentation et celui de la croissance plus ou moins grande en milieu liquide contenant jusqu'à 50 0/0 de sérum (tableau VI).

TABLEAU VI

Sérums	3 souches de *C. albicans*			*C. stellatoidea*	*C. tropicalis*	*C. pseudo-tropicalis*	*C. brumpti*	*C. parapsilosis*	*C. guillermondi*
	C1	C2	C3						
Homme	+	+	+	+	+	−	−	−	−
Bœuf	+	+	+	+	−	−	−	−	−
Chien	+	+	+	+	+	−	−	−	−
Lapin	+	+	+	+	+	−	−	−	−
Mouton	+	+	+	+	+	−	−	−	−
Porc	+	+	+	+	−	−	−	−	−
Poulain	+	+	+	+	+	−	−	−	−
Chèvre	+	+	+	+	+	−	−	−	−

RÉSUMÉ

Contrairement aux résultats publiés par SRIVASTAVA et coll., il a été constaté que l'adjonction de sérums humains jusqu'à 50 0/0 de concentration au milieu liquide de Sabouraud n'inhibait que très peu la croissance de *C. albicans* (10 souches), de *C. stellatoidea* et de *C. tropicalis* ; alors que des souches de *C. pseudo-tropicalis*, de *C. parapsilosis*, de *C. krusei*, de *C. guillermondi*, et de *C. brumpti* sont, elles, nettement inhibées.

Des résultats identiques sont trouvés avec l'adjonction de sérums de bœuf et de mouton, mais l'emploi de sérums de lapins et de chiens donne des résultats identiques de non-inhibition avec toutes les espèces étudiées (*C. albicans*, *C. guillermondi* et *C. brumpti*).

©Soc.pathol.
exo

Le complément ne présente pas d'action inhibitrice sur *C. albicans* mais entrave la croissance de *C. krusei*.

Enfin une corrélation semble exister entre la croissance en milieu liquide avec adjonction de sérum et la réaction de filamentation avec ces mêmes sérums (Réaction qui peut être effectuée avec des résultats identiques en employant des sérums d'homme, de bœuf, de chien, de lapin, de mouton, de porc, de poulain, de chèvre).

SUMMARY

Action of various sera on « C. albicans » growth.

Addition of human sera till a concentration of 50 o/o into Sabouraud's liquid medium does not prevent *C. albicans*, *C. stellatoides* and *C. tropicalis* growth, whereas other strains *(C. pseudotropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guillermondi* and *C. brumpti)* are markedly inhibited.

Travail des Laboratoires de Parasitologie
de la Faculté de Médecine
et du C. H. U. de Marseille
(Professeurs RANQUE et SAUTET).

BIBLIOGRAPHIE

SRIVASTAVA (O. L.), KANNAN (L. V.), KUTTY (M. R.) et VORA (V. C.). — Effects of serums on the growth of *Candida albicans* and on the activity of some antifungal antibiotics *in vitro*. *The Journal of antibiotic*, juillet 1965, vol. XVIII, nº 6, 158-161.

TASCHDJIAN (C. L.), BURCHALL (J. J.) et KOZINN (P. J.). — Rapid identification of *Candida albicans* by filamentation on serum and serum substitutes. *J. dis. Child.*, 1960, 99, 212-215.

TALICE (R. V.). — Sur la filamentation des *Monilia*. *Ann. Parasit.*, 1930, 394-410.

LANGERON (H.) et TALICE (R. V.). — Nouvelles méthodes d'études et essai de classification des champignons levuriformes. *Ann. Parasit.*, 1932, X, 1.

©Soc.pathol.
exo

SENSIBILITÉ A LA GRISÉOFULVINE DE QUELQUES DERMATOPHYTES ISOLÉS AU SUD VIET-NAM

Par DUONG-HONG-MO et HUYNH-NGOC-PHUONG (*)

Les mycoses superficielles et profondes sont fréquentes au Sud Viet-Nam. Les dermatophyties se voient sur une grande échelle parmi les militaires, les écoliers. En l'espace d'un an, à l'Institut Pasteur de Saigon nous avons pu isoler 20 souches de dermatophytes, surtout à partir des lésions cutanées des militaires. A cause du climat chaud et humide, à cause de l'usage des vêtements imperméables et des bottes, ces malades voient souvent leur mycose récidiver et souvent aussi, ces malades se traitent eux-mêmes par de la griséofulvine. Il nous a paru nécessaire de voir la sensibilité de ces souches de dermatophytes à la griséofulvine dont l'usage immodéré pourrait faire craindre une résistance à ce fongistatique.

Matériel et méthode

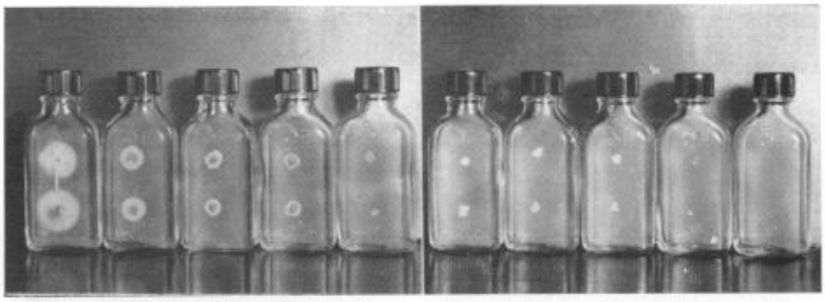
a) *Souches.* — Onze souches de dermatophytes récemment isolées de teignes ou de lésions cutanées servent de matériel d'étude.

b) *Méthode.* — La griséofulvine est répartie en milieu de Sabouraud glucosé suivant la méthode décrite par Drouhet et Segrétain (4). Les flacons de Legroux contenant la gélose de Sabouraud avec griséofulvine sont d'abord laissés quelques jours à la température du laboratoire afin d'avoir une surface de gélose aussi sèche et aussi plane que possible. Puis ils sont ensemencés avec une suspension de culture aussi homogène que possible, avec le même ensemenceur pour opérer dans les mêmes conditions pour chaque flacon. Nous avons ainsi des colonies régulières et rondes (planche I).

La croissance en milieu gélosé est évaluée par mesure quotidienne du diamètre des colonies, par comparaison avec celui des colonies d'un tube-témoin ne contenant pas de griséofulvine. Dans le tableau I on exprime les concentrations minimales d'inhibition totale et partielle lue le 10e jour de culture à la température du laboratoire.

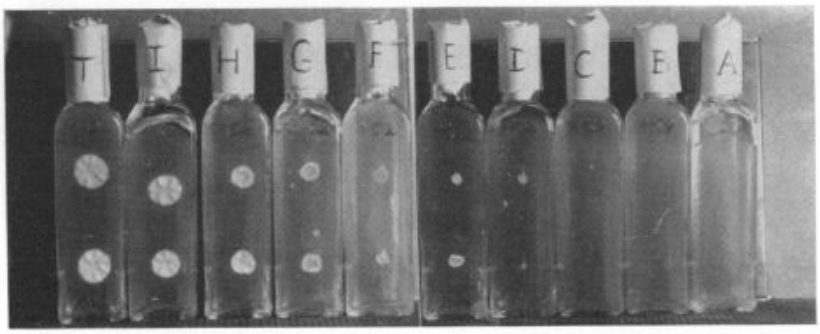
(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo



Témoin 0,625 1,25 2,5 5 10 20 25 50 100

Souche *Microsporum gypseum* (N° 46) comparativement au témoin T.
Inhibition totale au flacon contenant 50 mcg. de griséofulvine par millilitre.
Inhibition partielle au flacon contenant 1,25 mcg. de griséofulvine par millilitre.



Témoin 0,625 1,25 2,5 5 10 20 25 50 100

Souche *Trichophyton rubrum* (N° 152) comparativement au Témoin T.
Inhibition totale au flacon contenant 25 mcg. de griséofulvine par millilitre.
Inhibition partielle au flacon contenant 1,25 mcg. de griséofulvine par millilitre.

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

Tableau I

Résultats.

Souches	100 mcg./ml.	50 mcg./ml.	25 mcg./ml.	20 mcg./ml.	10 mcg./ml.	5 mcg./ml.	2,5 mcg./ml.	1,25 mcg./ml.
N° 1 *Trichophyton rubrum*		Inhibition totale				Inhibition partielle		
N° 2 *Trichophyton rubrum*		Inhibition totale				Inhibition partielle		
N° 4 *Trichophyton mentagophytes*	Inhibition partielle							
N° 6 *Trichophyton mentagophytes*	Inhibition totale			Inhibition partielle				
N° 14 *Trichophyton concentricum*	Inhibition totale						Inhibition partielle	
N° 25 *Trichophyton rubrum*	Inhibition totale					Inhibition partielle		
N° 45 *Trichophyton rubrum*	Inhibition totale					Inhibition partielle		
N° 46 *Microsporum gypseum*		Inhibition totale						Inhibition partielle
N° 59 *Trichophyton rubrum*		Inhibition totale			Inhibition partielle			
N° 64 *Trichophyton rubrum*		Inhibition totale			Inhibition partielle			
N° 152 *Trichophyton rubrum*			Inhibition totale					Inhibition partielle

Commentaire et conclusion

Par la technique de Drouhet et Segrétain, nous avons étudié la sensibilité à la griséofulvine de 11 souches de dermatophytes isolées au Sud Viet-Nam. Nous avons retrouvé les résultats de

©Soc.pathol.
exo

différents auteurs (1) (2) qui ont montré que la griséofulvine est très efficace vis-à-vis de divers dermatophytes aux doses thérapeutiques. *Trychophyton rubrum* est le plus sensible ; par la technique de Drouhet et Segrétain nous avons vu que 100 mcg./ml. de griséofulvine provoquent une inhibition complète de la culture de *Trychophyton rubrum* après 10 jours de culture à la température du laboratoire. *Trychophyton mentagophytes* est l'un des moins sensibles (1), la souche n° 4 du tableau I n'est inhibée que partiellement par une dose de 100 mcg. de griséofulvine par millilitre.

La plupart de ces malades se sont traités eux-mêmes par la griséofulvine d'une façon intermittente. Mais nous n'avons pas trouvé de souches résistantes à la griséofulvine, ceci est en accord avec les résultats d'autres auteurs (1) (2). Tous les malades ont guéri avec une dose normale de griséofulvine suffisamment prolongée (1 g. à 2 g. *per os* pendant 20 jours).

Summary

Sensitivity to griseofulvin of certain dermatophytes isolated in Sud Vietnam.

At therapeutic doses griseofulvin inhibits cultures of various dermatophytes. *Trichophyton rubrum* is the most sensitive ; *Trichophyton mentagrophytes* sensitivity is much lower. All patients suffering from the disease due to *T. rubrum* were clinically cured with an oral dose of 1 to 2 g a day during 20 days.

Institut Pasteur du Viet-Nam.
Laboratoire de Microbiologie
de l'Institut Pasteur de Saigon
(Directeur Général : Professeur Nguyen-Van-Ai).

Bibliographie

(1) Anonymes. — La griséofulvine. *Semaine médicale*, 1960, **36**, 1270.
(2) Blank (L.) et Rots (E. J.). — AMA. *Arch. Dermat.*, 1959, **79**, 259.
(3) Chaveriat (A.), Clavie (L. C.) et Osusco. — La griséofulvine dans le traitement des teignes et épidermycoses. *Maroc méd.*, 1960, vol. **39**, 74.
(4) Drouhet (E.) et Segrétain (G.). — Sensibilité à la griséofulvine et à l'amphotéricine B des agents des mycétomes fongiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, **53**, 863.
(5) Oxford (A. E.), Raistrick et Simonart (P.). — Studie in the biochemistry of microorganism. Griseofulvine. A metabolic product of *Penicillium griseofulvum*. *The biochem. Journal*, **39**, 33, 240.
(6) Vincent (J.), Neel (R.) et Drouhet (E.). — Traitement collectif VS teignes par la griséofulvine en milieu scolaire fortement contaminé. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, **53**, 869.

©Soc.pathol.
exo

TOLÉRANCE DU *PLASMODIUM FALCIPARUM* A LA PYRIMÉTHAMINE, AU PROGUANIL ET AU CI.501 DANS LA RÉGION DES NIAYES (SÉNÉGAL)

Par R. MICHEL, P. PENE et K. O. COURTNEY (*)

Considérations générales

L'expérimentation du CI.501 (**) dans le village de Sao, région des Niayes au Sénégal, et l'échec relatif de ce produit en tant qu'antipaludique à long retard (9 mois envisagés), incitaient à étudier les conditions dans lesquelles ce produit avait été utilisé et l'éventuelle incidence de ces conditions sur son efficacité. Celles-ci se réduisaient en définitive à trois :

1° Injection défectueuse, en particulier par mélange non homogène du produit dans un excipient particulièrement épais.

2° Choix d'une saison où la transmission est maxima ; l'injection fut faite le 9 mai ; la période de transmission maxima se situe du 15 juillet à fin septembre. A ce moment, les indices sporozoïtiques s'élèvent jusqu'à 7 0/0 et la densité anophélienne d'*A. gambiae* va jusqu'à 100 femelles et plus par habitation.

3° Présence d'une ou plusieurs souches de *P. falciparum* et de *P. malariae* résistantes ou tout au moins anormalement tolérantes aux guanidines.

Les deux premières conditions pouvaient être en partie modifiées. A cet effet, il fut convenu de reprendre les injections sur un certain nombre de sujets qui avaient échappé au premier essai thérapeutique :

a) en apportant le plus grand soin à l'homogénéité du produit et à son injection parfaite afin d'éviter au maximum les réactions médicamenteuses locales ;

b) en pratiquant ces opérations à une période de moindre transmission (début février). A cette époque, l'indice sporozoïtique s'abaisse à 1 ou 2 0/0. Les densités anophéliennes par habitation (majorité d'*A. funestus*) sont assez faibles (10 maximum) et les moustiques peu agressifs à cause de la fraîcheur (jusqu'à 14° la nuit).

Pour résoudre la troisième condition, il fut convenu de vérifier le

(*) Séance du 6 juillet 1966.
(**) Pamoate de Dihytrotriazine (camolar), Laboratoires Parques, Paris.

©Soc.pathol.
exo

comportement des hématozoaires vis-à-vis de la Pyriméthamine et des biguadines sur un petit nombre de sujets. En effet, la zone choisie faisait partie de la zone de Thiès où, comme dans une grande partie du Sénégal, un certain nombre de tentatives d'éradication par la Pyriméthamine ont été entreprises de 1958 à 1961 (50 mg. tous les 15 jours de juillet à décembre chez l'adulte, doses proportionnées chez l'enfant). Dans deux villages de cette zone, dont l'un est situé à 20 km. à vol d'oiseau du village de Sao, de fortes tolérances (2 à 3 fois la dose prophylactique ordinaire) de *P. falciparum* avaient été signalées en 1961 (*). On pouvait se demander si une résistance croisée n'était pas intervenue, minimisant l'action du CI.501 par la présence de souches anormalement tolérantes.

Trois tableaux résument les investigations entreprises pour vérifier cette hypothèse des résistances de souches.

Étude des résistances

A. — *Résistance à la Paludrine.*

Onze personnes du village de Sao, dont 6 enfants et 5 adultes, qui n'avaient pas été traitées par le CI.501 ont été soumises, en février 1965, à une dose journalière de ce produit 6 à 7 jours (dose prophylactique usuelle 100 mg. chez l'adulte et proportionnelle chez l'enfant) :

. Aucune intolérance n'a été observée et l'absorption du produit a été parfaite.

. Les contrôles ont été effectués les 1er, 2e, 3e, 7e, 15e et 21e jours après le traitement :

— 6 sujets sur 10 étaient positifs au 3e jour du traitement ;

— 2 sujets sur 11 sont restés positifs au 7e jour du traitement ; l'un était porteur de Schizontes de *Plasmodium falciparum*, l'autre de gamétocytes du même hématozoaire, tous deux présentant de faibles densités parasitaires (moins de 1 0/0 leucocytes) ;

— 4 sujets sur 6 étaient à nouveau porteurs de formes asexuées de *P. falciparum* 7 jours après le traitement ;

— la totalité des enfants était à nouveau contaminée 13 jours après avec des densités élevées (contamination uniquement par *P. falciparum*).

Ces données sont exprimées dans le tableau I.

(*) Résistance à la Pyriméthamine dans la zone antipaludique de Thiès. *Méd. Trop.*, 1961, **21**, 6.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Contrôle résistance à la Paludrine (Sujets non traités au Camolar).

N° d'ordre	Sexe	Age	Q	9-2-1965	10-2-1965	11-2-1965	15-2-1965	22-2-1965	1-3-1965
23	M	3	25 mg.	Sf 24	Abs.	Sf 14	Abs.	Sf	Sf 2
13	F	4	50 mg.	Sf Sm 12	Sf 11	Sf 2	0	0	Sf 67
70	F	4	50 mg.	Sfm Gm 25	Sf 37	Sfm 7	Abs.	Sf 7	Sf
69	F	7	50 mg.	Sf 16	Sf gm 36	Sm 3	Gm	Sf 4	Sf 37
12	M	7	50 mg.	Sfm Gm 20	Sfm 16	0	0	0	Sf 92
36	F	8	50 mg.	Sfm Gfm 60	Sfm 83	Sf	Sf	Abs.	Sf 12
21	F	15	100 mg.	Sf 40	Sf 51	Sf 1	0	Abs.	Sf 23
80	F	20	100 mg.	Sf 12	0	0	0	Sf	0
19	F	35	100 mg.	Sfm 116	Sfm 83	0	0	0.	0
6	M	36	100 mg.	Sf 12	Abs.	0	0	Abs.	Abs.
78	M	38	100 mg.	Sf 12	Sf 1	Abs.	Abs.	Abs.	0

(*) Moitié de la dose le 9, moitié le 10.
S = formes asexuées G = gamétocytes fm = *falciparum malariae*.
La densité suivant les lettres représente le nombre d'hématozoaires pour 100 leucocytes dans la goutte épaisse.

©Soc.pathol.
exo

B. — *Résistance à la Pyriméthamine.*

Treize sujets ont été choisis parmi ceux traités au CI.501 qui avaient présenté une réapparition rapide des hématozoaires dans leur sang après le traitement préventif du mois de mai 1964.

La dose administrée *per os* fut de : 25 mg. en deux jours jusqu'à 2 ans, 50 mg. en deux jours jusqu'à 8 ans, 50 mg. en un jour pour les adultes.

Un seul sujet vomit la première prise : nº 89.

Les contrôles furent effectués aux mêmes intervalles que pour ceux de la paludrine :

— 7 sujets sur 10 étaient encore positifs le 3e jour, 8 sur 11 le 7e jour, 10 sur 11 le 13e jour ;

— 1 seul sujet nº 81 a eu une négativation progressive et satisfaisante.

Tous les hématozoaires rencontrés à partir du 3e jour étaient de l'espèce *P. falciparum*.

Ces données sont exprimées dans le tableau II.

C. — *Résistance au CI.501.*

Huit autres sujets n'ayant pas participé aux essais thérapeutiques du mois de mai 1964 ont été choisis pour être traités au mois de février 1965. L'état du dernier sujet nº 217 laissant à désirer, celui-ci a été simplement contrôlé en tant que témoin. 5 enfants et 2 adultes ont donc reçu la dose unique indiquée au tableau III avec des précautions rigoureuses.

Les contrôles hématologiques ont eu lieu les 1er, 2e, 4e, 9e, 16e, 37e, 68e, 90e et 135e jours suivant la piqûre :

— 5 sujets sur 7 étaient encore positifs le 9e jour,
— 2 sujets sur 7 étaient encore positifs le 16e jour,
— 5 sujets sur 7 étaient à nouveau positifs le 37e jour,
— 3 sujets sur 10 étaient positifs le 135e jour dont 2 avec de fortes densités parasitaires.
— Le témoin est resté positif avec de fortes densités également tout au long des contrôles.

Seul *P. falciparum* fut mis en évidence dans les lames examinées.

Ces données sont exprimées dans le tableau III.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU II. — *Contrôle résistance à la Pyriméthamine.*

N° d'ordre	Sexe	Age	Q	9-2-1965	10-2-1965	11-2-1965	15-2-1965	22-2-1965	1-3-1965
88	F	1 1/2	25 mg.	Sf 4	Sf 5	Sf 6	Sf 67	Sf 100	Sf 92
82	M	3	50 mg.	Sf 18	Sf 6	Sf 19	Sf	Sf 98	Sf 100
56	M	4	50 mg.	Sf 10	Sf 8	0	Sf 11	Sf Gf 31	Abs.
89	M	4	50 mg.	Sf 81	Sf 81	Sf 87	Sf 1	2	Sf 15
81	M	5	50 mg.	Sfm 9	Sfm 3	0	Sf	0	0
79	M	5	50 mg.	Sf 2	Sf	Abs.	Sf 7	Sf 2	0
63	M	5	50 mg.	Sf 8	Sf 12	Sf 4	Sf 5	Sf 1	Sf 28
104	M	8	50 mg.	Sfm 2	Sf 9	Sf 1	Sf	Sf 1	Sf 10
17	F	18	50 mg.	Sf 4	Sf	0	Sf	Sf 57	0
87	F	25	50 mg.	Sf	0	Sf 1		Sf	0
43	M	44	50 mg.	0	0	0	0	0	0
12	M	43	50 mg.	Sf 7	Sf 1	0	0	Sf	Abs.
25	F	49	50 mg.	0	0	0	0	0	0

(*) Moitié de la dose le 9, moitié le 10.
S = formes asexuées G = gamétocytes fm = *falciparum malariae*.
La densité suivant les lettres représente le nombre d'hématozoaires pour 100 leucocytes dans la goutte épaisse.

©Soc. pathol. exo

Tableau III

Contrôle résistance Camolar (CI.501).

N° d'ordre	Dose reçue	Age	Sexe	1-2	2-2	4-2	9-2	16-2	9-3	9-4	9-5	4-6
140		H	2	Sf 100	Sf 100	Sf 25	Sf	o	Sf 30	Sf	Sf gf 2g	Sf gf 26
99		H	3	Sf 15	Sf 15	Sf	Sf	o	Sf	Sf	Sf	o
139		H	5	Sf 15	Sf 15	Sf	Sf	Sf	Abs.	Gf 73	Sf 73	Sf 44
86		H	8	Sf 10	Sf 10	Sf	Sf	Sf	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.
83		H	6	Sf 10	Sf 10	Sf	o	o	Sf 6	Sf 2	Sf 2	Sf
48		F	15	Sfm 20	Sfm 20	Sm 5	Sm 2	o	Sf	Sf gf 4	o	o
212		F	29	Sf	Sf	Sf	o	o	Sf	o	o	o
217	Témoin	F		Sfm Gm 60	Sfm Gm 60	Sfm 20	Sfm 20	Sfm 20		Gm Sfm 100	Sfm Gm 38	Sfm RM 47

(*) Moitié de la dose le 9, moitié le 10.
S = formes asexuées G = gamétocytes fm = *falciparum malariae.*
La densité suivant les lettres représente le nombre d'hématozoaires pour 100 leucocytes dans la goutte épaisse.

©Soc.pathol.
exo

Conclusion

P. falciparum présente sur les sujets étudiés une forte tolérance à la Pyriméthamine, probablement acquise entre 1958 et 1961.

Concernant la Paludrine, il existe une certaine tolérance de *P. falciparum* à ce produit (observation du sujet 36) car la quantité absorbée correspond à des concentrations sanguines allant de 55 à 106 mg./litre de plasma, ce qui devrait normalement amener la négativation totale.

Enfin, en ce qui concerne le CI.501, le maintien de *P. falciparum* au 16e jour chez 2 sujets nº 139 et 86 et sa réapparition rapide chez la plupart des autres nº 140, 88, 48 laissent supposer qu'on se trouve en présence de souches très tolérantes.

L'apparition de cette tolérance étant très précoce (un mois après l'injection), ou même installée d'emblée nº 139 et se retrouvant pour la Paludrine nº 36, on peut se demander si l'on assiste pas à un phénomène de résistance croisée avec la Pyriméthamine, phénomène déjà observé dans d'autres continents (Sud-Est Asiatique en particulier).

Pratiquement, il en résulte que l'utilisation du CI.501 dans les zones déjà traitées à la Pyriméthamine ne peut être conseillée que pour autant que ces zones auront été contrôlées comme étant éminemment sensibles à ce dernier médicament.

Summary

Tolerance of « Plasmodium falciparum » to pyrimethamine, proguanil and CI.501 in the Niayes area (Senegal).

P. falciparum is very tolerant to pyrimethamine, and rather tolerant to paludrine. CI.501 (a delayed anti-malaria agent) is little active. The results obtained show a certain efficiency in a few areas, but are not as a whole satisfactory for anti-malaria control.

©Soc.pathol.
exo

LE SEXE DES SOURIS JOUE-T-IL UN ROLE DANS L'INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE SUR LES INFECTIONS A *PLASMODIUM BERGHEI* TRAITÉES PAR LA NIVAQUINE ?

Par J. ALDIGHIERI, R. DUPOUX, M. QUILICI et J. SAUTET (*)

Dans une précédente note nous avions montré que chez des souris traitées 5 jours à la Nivaquine, la mortalité était moins importante chez les animaux maintenus à 34° que chez celles vivant à la température ordinaire (18° à 24°) ou à 4°, après 3 mois.

Par ailleurs, nous avions constaté qu'au 6e passage une irrégularité par rapport à la moyenne générale : 4 survies et 4 morts, ce que nous avions attribué à la différence de sexe, les mâles étant beaucoup plus sensibles que les femelles.

Nous avions donc, comme nous le disions, préparé une note exposant spécialement ces faits.

Cependant nous avons poursuivi nos études en répétant ces mêmes expériences à 34°, exclusivement, d'octobre 1965 à mars 1966, avec toujours la même technique et la même race de souris blanche (Swiss), provenant de notre élevage, et nous avons dû réviser notre opinion primitive au sujet de l'influence du sexe.

Nous avons opéré sur deux séries avec 7 passages (octobre 1965 à janvier 1966 et janvier à mars 1966). Chaque passage comportant un nombre égal de femelles et de mâles, ainsi que des témoins.

Résultats

Dans la première série à 34°, nous avons eu après 3 mois :

20 mâles survivants traités et 44 décès ;
8 femelles survivantes traitées et 56 décès.

Dans la seconde série à 34° nous avons eu :

4 mâles survivants traités et 23 décès ;
9 femelles survivantes traitées et 19 décès.

Quant aux témoins non traités, également à 34°, nous avons eu :
Dans la première série :

1 mâle survivant et 27 décès ;
1 femelle survivante et 27 décès.

(*) Séance du 12 octobre 1966.

©Soc. pathol. exo

Dans la deuxième série :

0 mâle survivant et 28 décès ;
0 femelle survivante et 28 décès.

Il résulte de ces observations complémentaires :

1° que chez des souris traitées 5 jours à la Nivaquine, le maintien à 34° permet un nombre de survie très appréciable (23,42 0/0) après 3 mois ;

2° que ce même maintien, sans traitement, chez les témoins, peut dans certains cas donner quelques survies, bien que rares (1,78 0/0) ;

3° qu'en multipliant les expériences (à 34°) on constate, avec les mêmes souches, des différences appréciables de mortalité et de survie :

23,42 0/0 dans ces expériences,
59 0/0 dans celles relatées dans la précédente note.

Est-ce dû à une accoutumance, au hasard, ou au fait que dans nos premières expériences, les sexes étaient irrégulièrement répartis et non systématiquement égaux (1) en nombre au départ pour chaque passage comme dans nos dernières séries ?

4° que le sexe, contrairement à ce que nous avions vu primitivement, ne semble pas jouer un rôle important lorsqu'on multiplie les expériences, puisque nous avons trouvé pour l'ensemble des 2 séries de la présente expérience, des pourcentages de survie de 26,3 0/0 chez les mâles et de 20,2 0/0 chez les femelles.

Résumé

Chez des souris maintenues à 34° et traitées 5 jours à la Nivaquine, le sexe ne semble pas avoir une grosse influence sur la survie à la suite de l'inoculation en série de *Plasmodium berghei* ; dans l'expérience relatée, les mâles semblent un peu plus sensibles à l'action du médicament, puisqu'il y a un pourcentage de 26,3 0/0 de survie, alors que celui des femelles est de 20,2 0/0.

(Laboratoire d'Hygiène.
Faculté de Médecine de Marseille).

Bibliographie

Aldighieri (J.), Blancard (A.), Boizis (N.), Dupoux (R.) et Sautet (J. et G.). — Influence de la température ambiante sur l'évolution des infections à *Plasmodium berghei* chez la souris blanche traitée par la Nivaquine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 423.

©Soc.pathol.
exo

A PROPOS DE LA RÉCENTE ÉPIDÉMIE SÉNÉGALAISE DE FIÈVRE JAUNE

Par H. BOIRON et M. CASTETS (*)

Une épidémie de fièvre jaune survenue, fin 1965, au Sénégal dans la région de Diourbel, a soulevé quelques problèmes souvent évoqués dans le passé et qui reviennent d'actualité au cours de chaque poussée épidémique. Pour notre part nous avons essayé de répondre à deux questions :

1) les sujets immunisés contre la fièvre jaune du fait d'une atteinte antérieure ou d'une vaccination sont-ils susceptibles de constituer des réservoirs de virus amaril, s'ils sont infectés par le virus amaril pantrope ? Le problème est important à résoudre et il n'a pas reçu jusqu'ici de réponse formelle ;

2) lorsqu'une région, où les conditions de l'endémicité amarile se trouvent réunies, est limitrophe d'une circonscription infectée (c'était le cas de Dakar), sur quel critère peut-on se fonder pour autoriser sans risque grave la libre circulation entre la circonscription infectée et le reste du pays ?

* * *

Nous savons que le sang d'un sujet atteint de fièvre jaune est virulent pendant les trois premiers jours de la maladie, également que la vaccination contre la fièvre jaune provoque une multiplication du virus amaril que l'on peut retrouver dans le sang du 4e au 7e jour de la vaccination ; dans les deux cas cette phase de virémie est suivie de l'élaboration d'anticorps. Nous savons aussi que les vaccinations anti-amariles renforcent l'immunité, quel que soit le taux des anticorps neutralisants présents dans le sang au moment de la revaccination. L'on s'est alors demandé si ce renforcement du taux des anticorps n'est pas consécutif à une multiplication du virus dans le sang.

Au cours d'une première expérience réalisée en 1956, nous n'avons pas pu retrouver le virus dans le sang, après revaccination des sujets immuns. En 1965, nous avons revacciné, à l'aide du vaccin français de l'Institut Pasteur de Dakar, 7 sujets déjà vaccinés plusieurs fois, soit par le vaccin 17 D, soit par le vaccin anti-amaril

(*) Séance du 12 octobre 1966.

©Soc.pathol.
exo

français ; chez aucun de ces 7 sujets nous n'avons pu mettre en évidence la présence de virus amaril dans le sang prélevé chaque jour pendant les 6 jours qui ont suivi la revaccination.

La revaccination anti-amarile des sujets immuns n'est donc jamais suivie d'une phase de virémie. En raisonnant par analogie, nous pouvons admettre que la réinfection naturelle des sujets immunisés contre la fièvre jaune ne s'accompagne pas non plus de virémie. Par conséquent les hommes et les différents vertébrés immunisés, soit naturellement (atteinte antérieure), soit artificiellement (vaccination), ne peuvent pas constituer des réservoirs de virus amaril s'ils sont piqués par un moustique infectant.

* * *

La découverte en novembre 1965 dans la région de Diourbel d'une épidémie de fièvre jaune a imposé des mesures strictes de restriction de la circulation, mesures dont les conséquences sont toujours graves pour l'économie d'un pays. Aussi dès la mi-décembre, les autorités sanitaires ont-elles été sollicitées d'autoriser la libre circulation dès que la levée des mesures autoritaires pourrait se faire sans risque pour la population de Dakar.

L'agglomération de Dakar a une population estimée à 571.000 personnes ; le 15 décembre le Service d'Hygiène de Dakar totalisait 563.528 vaccinations effectuées en un mois. La proportion élevée de sujets récemment vaccinés nous a paru garantir suffisamment Dakar contre le risque d'une poussée épidémique de fièvre jaune. Nous avons déclaré par conséquent que les mesures de restriction pourraient être levées ; ce qui a été fait à compter du 23 décembre : sans inconvénient.

Par mesure de prudence et à titre de vérification, nous avons testé quelques habitants de Dakar. A cet effet, un mois après la fin des vaccinations nous nous sommes rendus à Médina et avons recueilli le sang de 141 Africains rencontrés au hasard de nos déambulations et dont nous ignorons tout si ce n'est leur âge. Nous avons donné par ailleurs le détail des examens pratiqués (*). Nous nous bornerons ici à un résumé des résultats obtenus :

1) la proportion des immunités humorales dépasse légèrement 91 0/0 des 141 sujets examinés ;

2) l'immunité atteint 96 0/0 des sujets âgés de plus de 16 ans, elle est de l'ordre de 80 0/0 chez les sujets de moins de 16 ans ;

3) l'étude détaillée de chacun des tests permet de penser que la

(*) *Soc. Méd. Afr. Noire de langue française*, séance du 23 mai 1966.

©Soc.pathol.
exo

proportion des réactions vaccinales a été sans doute inférieure à 10 0/0 des vaccinés.

Ces résultats ne sont bien entendu valables que pour le groupe des sujets examinés ; ils peuvent vraisemblablement être étendus à l'ensemble de la population dakaroise, mais cela ne pourrait être affirmé que par l'examen d'un échantillon plus important de sujets sélectionnés par randomisation.

* * *

Nous conclurons en définitive :

— que l'absence, chez l'homme, de virémie après une revaccination laisse supposer que les mammifères guéris d'une première atteinte de fièvre jaune ne présentent plus de virus infectant circulant lors des réinfections ;

— que la vaccination effectuée à Dakar à la fin de l'année 1965 a été facilement acceptée et a été efficace ; et une généralisation sans doute un peu abusive et dépassant les possibilités que nous permettent les strictes règles statistiques nous autorise à penser que la population de Dakar paraît être actuellement à l'abri d'une éventuelle poussée épidémique de fièvre jaune.

SUMMARY

A propos of a recent yellow fever epidemic in Senegal.

At the end of 1965 an epidemic focus of yellow fever appeared at Diourbel. Without any delay, the population was vaccinated, particularly at Dakar (a town which was however never reached by the disease): 563.528 vaccinations within a month, with the French vaccine of the Pasteur Institute, Dakar. Serologic examinations were carried out on 141 vaccinated Africans: they demonstrated a proportion of 90 0/0 serum immunity after vaccination.

©Soc.pathol.
exo

L'IMMUNOFLUORESCENCE APPLIQUÉE AU DIAGNOSTIC DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE. VALEUR COMPARATIVE AVEC LE TITRAGE DE L'IMMUNOGLOBULINE IgM

Par D. COURTOIS et J. BIDEAU (*)
(Centre Muraz, Bobo-Dioulasso)

Lors des prospections, la preuve parasitologique ne peut souvent être faite chez des malades présentant par ailleurs un tableau clinique et biologique évocateur de trypanosomiase. Le diagnostic est alors affirmé par la mise en évidence de modifications humorales considérées comme traduisant la présence du parasite dans l'organisme. Depuis 1961, la principale modification que l'on recherche est une élévation de l'IgM sérique, associée à son apparition dans le liquide céphalo-rachidien lorsque le malade est entré dans la phase nerveuse de sa trypanosomiase (2) (3) (4) (7).

Si l'apparition de l'IgM dans le L. C. R. peut être considérée jusqu'ici comme pathognomonique de la trypanosomiase, son augmentation dans le sérum est en revanche moins spécifique et peut résulter d'affections autres. Quelle attitude tenir alors à l'égard des sujets présentant une augmentation isolée de l'IgM sérique ? Est-elle le fait d'une trypanosomiase à la phase lymphatico-sanguine ?

La recherche des anticorps fluorescents anti-trypanosomes devait permettre théoriquement par sa spécificité de répondre à cette question. Appliquée au L. C. R., l'immunofluorescence s'est montrée spécifique. Mais, avec le sérum, de nombreuses réactions faussement positives ont été observées (6) (8).

Ce travail a pour but de montrer que ces réactions non spécifiques peuvent être éliminées lorsqu'on travaille sur des sérums convenablement dilués. Il est basé sur l'étude de 745 sérums et de 556 L. C. R. chez lesquels ont été pratiqués simultanément la recherche par immunofluorescence des anticorps anti-trypanosomes et le dosage des IgM.

Matériel et technique

Recherche par immunofluorescence des anticorps anti-trypanosomes. Nous avons utilisé la méthode indirecte. Dans un premier temps, l'antigène étalé et fixé sur lame est mis en présence du sérum

(*) Séance du 12 octobre 1966.

©Soc. pathol. exo

ou du L. C. R. à étudier. Dans un deuxième temps, l'antigène ainsi sensibilisé est recouvert par l'antiglobuline humaine conjuguée à l'isothiocyanate de fluorescéine.

L'antigène est fourni par une souche de trypanosome isolée d'un cas humain et entretenue chez le rat ou la souris. L'animal utilisé comme source d'antigène doit présenter une parasitémie intense et d'apparition récente entraînant généralement la mort du rat en 5 ou 6 jours, de la souris en 2 ou 3 jours. Des frottis de sang en couche mince sont étalés sur des lames de verre porte-objet soigneusement nettoyées, d'épaisseur inférieure à 1 mm. Ces frottis doivent être utilisés sans délai après séchage. Sur le frottis sec est délimité à l'aide d'un vernis foncé un cercle de 1 cm. de diamètre environ.

Sérums et L. C. R. : prélevés dans les conditions indiquées plus loin (chap. *Résultats*).

Conjugué antiglobuline humaine: antiglobuline BD Mérieux.

Fixation : sur la surface du cercle, est répandu le liquide fixateur suivant : solution à 5 0/0 de formol du commerce dans une solution tampon phosphate pH 7-7,2. Durée de la fixation : 10 minutes. On lave les lames avec la solution tampon pH 7-7,2. Ce lavage est suivi de deux bains successifs de 5 minutes dans le même tampon. Puis on laisse sécher.

Sensibilisation des trypanosomes par les anticorps correspondants : à l'intérieur du cercle, on verse 0 ml. 1 du produit à examiner, pur s'il s'agit de L. C. R., dilué au préalable au 1/400 en solution tampon phosphate pH 7-7,2 s'il s'agit de sérum (qu'il est inutile de décomplémenter). On laisse agir 30 minutes en atmosphère humide. Puis, nouveau lavage suivi de deux bains successifs en solution tampon comme précédemment, et on laisse sécher.

Fixation de l'antiglobuline humaine fluorescente : on recouvre la surface circulaire avec 0 ml. 1 de l'antiglobuline humaine fluorescente convenablement diluée. La dilution utilisée est celle pour laquelle les lames témoins antiglobuline (antigène mis au contact de l'antiglobuline seule), ne présentent aucune fluorescence des trypanosomes. La dilution optimale de l'antiglobuline utilisée dans ce travail est 1/20. On laisse agir 30 minutes en atmosphère humide. Un lavage est ensuite suivi de deux bains en solution tampon comme précédemment ; puis on laisse sécher. Les lames sont examinées directement sans aucun montage.

Le microscope utilisé pour la lecture est un Reichert Zetopan Binolux équipé d'un brûleur HBO-200 à vapeur de mercure à très haute pression, d'un condensateur à fond noir normal, d'objectifs à sec 10 ×, 40 ×, d'un filtre anticalorique, d'un filtre d'excitation U. G. 1/1 mm. 5, d'un filtre d'arrêt GG 13/3 + 1 mm.

©Soc.pathol.
exo

Lecture : on dépose sur la lentille frontale du condensateur une goutte d'eau distillée. La lame à examiner est appliquée directement sur ce liquide. On lit d'abord les témoins antiglobuline, négatifs et positifs. Le fond de la préparation est constitué par les hématies présentant une teinte verdâtre. Parmi elles se détachent les trypanosomes :

— vert clair, sans aucune brillance lorsque la réaction est négative,

— jaune-vert, brillants, fluorescents, très nettement visibles quand la réaction est positive.

L'intensité de la fluorescence est exprimée par un nombre de croix allant de une à trois. Nous n'avons tenu compte que des positivités franches. Les lames ainsi préparées sans aucun montage se conservent longtemps (plusieurs mois à la température du laboratoire). Leur lecture peut ainsi être différée. Mais, l'addition d'un liquide de montage atténue rapidement l'intensité de la fluorescence et impose une lecture immédiate.

Les précautions suivantes ont été observées : les sérums à examiner ont été conservés au congélateur.

L'échantillon de sérum témoin positif a été renouvelé de temps à autre. En effet, même congelé, sa positivité baisse au bout de quelques mois ; plus rapidement encore, lorsque, pour les besoins de la réaction, il a été plusieurs fois décongelé et congelé. Aussi nous avons réparti notre sérum témoin positif dans plusieurs petits tubes dont un seul était utilisé dans chaque expérience.

Nous avons pris la même précaution pour l'antiglobuline. Leur inobservation se traduit le plus souvent à la lecture par une différence peu nette entre les témoins négatif et positif ôtant toute valeur à la réaction.

Titrage des IgM.

1° Dans le sérum : par immuno-diffusion double en milieu gélifié suivant la technique décrite par Mattern (4). Par la suite, l'agarose fut utilisée comme support de diffusion, après dissolution dans une solution de chlorure de sodium à 9 0/00 de façon à obtenir un gel de concentration finale de 1 0/0.

2 ml. 5 de cette solution sont coulés sur une lame porte-objet de 2 cm. 5 × 7 cm. 5. Après solidification, nous avons fait à l'emporte-pièce des godets de 1 mm. 5 de diamètre à 4 mm. les uns des autres, et déposé :

— dans une série de godets, les dilutions du sérum à examiner : 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64,

— dans la deuxième série, les dilutions d'un sérum témoin obtenues

©Soc.pathol.
exo

dans les mêmes conditions. Dans la rangée centrale, l'immunsérum. Diffusion 48 heures en chambre humide, puis lavage, séchage et coloration à l'amido-schwartz.

L'immunsérum spécifique anti-IgM provient de l'Institut Pasteur (Paris) et des Laboratoires Hyland (Los Angeles).

Le sérum témoin est un mélange de sérums de sujets de race voltaïque présumés indemnes de trypanosomiase.

Les résultats sont exprimés par rapport à ceux que donne le sérum témoin. Sont retenus comme positifs ou suspects de trypanosomiase les sujets présentant un taux d'IgM égal ou supérieur à 8 fois celui du sérum témoin.

2° Dans le liquide céphalo-rachidien : technique identique après concentration du L. C. R. par perévaporation dans un sac à dialyse au frigidaire. La présence d'un trait de précipitation indique la positivité de la réaction.

Résultats

Les sérums et L. C. R. examinés se répartissent ainsi :

a) 260 sérums, 330 L. C. R. prélevés chez des sujets présentant un taux normal d'IgM sérique.

b) 77 sérums de sujets vivant en zone de forte endémie palustre (Dori, Haute-Volta).

c) 85 sérums, 62 L. C. R. provenant de trypanosomés à différents stades de la maladie avec recherche positive du parasite.

d) 323 sérums présentant une augmentation isolée de l'IgM sérique.

e) 164 L. C. R. provenant de sujets ayant un taux d'IgM sérique augmenté.

Les réactions faussement positives sont la règle dans la recherche des anticorps fluorescents anti-trypanosomes lorsqu'on opère à partir de sérum pur. Elles sont observées avec :
le sérum de sujet européen normal jusqu'à la dilution 1/64,
le sérum de sujet africain normal jusqu'à la dilution 1/100,
le sérum de sujets africains paludéens jusqu'à la dilution 1/250.
Ces réactions non spécifiques disparaissent lorsque la dilution des sérums est portée 1/400. La valeur de cette dilution a été confirmée dans nos expériences par l'examen en immunofluorescence des 260 sérums à taux d'IgM normal et des 77 sérums de sujets habitant en zone de forte endémie palustre.

L'étude des 330 L. C. R. normaux a montré que ce produit peut être examiné pur sans qu'apparaissent de réactions faussement positives. Il en est de même pour les L. C. R. altérés par des affections

©Soc.pathol.exo

TABLEAU I. — *Étude des sérums et L. C. R. de trypanosomes confirmés.*
Tableau comparatif des résultats donnés par l'immunofluorescence et le dosage de l'IgM.

		Sérum												L. C. R.											
		Immunofluorescence						Dosage de l'IgM						Immunofluorescence						Dosage de l'IgM				
		A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	F
1	N'Tima Tr...	+++	+++	++	—			32	16	8	4			—	—	—	—			—	—	—	—	
2	Ouagnagni Tr...	+++						16	16					—	—					—	—			
3	Dibidalo S...	+++	+++	++				8	8	8				—	—	—				—	—	—		
4	Diama Tr...	++	++	—				8	16	4				—	—	—				—	—	—		
5	Lassina S...	++	++	++				32	32	32				—	—	—				—	—	—		
6	Fatimata Tr...	—			décédée			4						—						—				
7	Coulibaly P...	+++	+++	++	—			8	8	8	4			+++	+++	++	—			+	+	+	—	
8	Madeleine S...	+++	+++	—	—			16	8	4	4			+++	++	++	—			+	+	+	—	
9	Kambia T...	+++	+++	++	++	—		16	16	8	4	4		+++	+++	+++	+++	++		+	+	+	+	+
10	Adama O...	+++	+++	++	++			32	32	16	4			+++	+++	+++	+++			+	+	+	+	
11	Mamadou D...	+++	+++	++	—	—		16	16	16	4	4		+++	+++	+++	++	—		+	+	+	+	—
12	Seydou Tr...	+++	+++	+++	+++	+++	+++	16	16	8	16	16	16	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+	+
13	Tiotto O...	+++	—	—	++			16	8	8	4			+++	+++	—	++			+	+	+	—	
14	Sogotio Tr...	++	++	—				16	16	16				++	++	++				+	+	+		
15	Kissigue Tr...	++	++	—				16	16	8				++	++	++				—	—	+		
16	Mariama S...	++	++	—	++	—		8	8	4				+++	++	—	+++	—		+	+	—	+	
17	Ouo Tr...	+++	—	—				8	8	4		4		+++	++	++				+	+	+		
18	Napien S...	++			décédé			8						+++						+				
19	Nogoma Z...	++			décédé			32						+++						+				
20	Gratien Z...	+++			décédé			16						+++						+				
21	Souro K...	++	++					16	4					+++	+++					+				
22	Abdoulaye C...	++	++	—				8	8	4				+++	+++	++				+				
23	Bema Tr...	++						4						++						+				
24	Bouaho L...	+++	++	—				8	8	4				++	++	—				—				
25	Bouaho Y...	++	++	—				16						+++	++	—				+				
26	Mousserafon Tr...	+++	++					32	16					+++	++					+	+			
27	Bellem	+++	++	++				32	16	16				+++	+++	+++				+	+	+		

Dans les colonnes verticales A B C D E F sont respectivement inscrits les résultats observés avant traitement, après traitement, aux 1er, 2e, 3e, 4e contrôles.

Dosage de l'IgM = Les chiffres indiquent le taux d'IgM par rapport à celui d'un sérum témoin normal,
Exemple : 32 = 32 fois le taux d'IgM normal,
16 = 16 fois le taux d'IgM normal...

©Soc.pathol.
exo

autres que la trypanosomiase : méningite à méningocoque, à pneumocoque-syphilis.

Le tableau I ci-dessus réunit les résultats des examens des sérums et des L. C. R. des malades atteints de trypanosomiase confirmée par le résultat positif de l'examen parasitologique.

Dans ces sérums et L. C. R. furent suivies comparativement l'évolution des anticorps fluorescents anti-trypanosomes et celle des IgM. Ceci avant traitement, immédiatement après traitement puis lors de contrôles répétés de trois en trois mois.

1) *Sérums examinés avant traitement.*

Immunofluorescence : tous les sérums ont donné une réaction fortement positive à la dilution 1/400. Ainsi cette dilution, quoique élevée, permet de dépister tout trypanosomé en début de maladie. La réaction est encore positive à 1/700.

Dosage de l'IgM : il montre dans tous les cas une nette augmentation sauf chez le malade nº 23.

Le malade nº 6 mérite une mention à part : il s'agissait d'une jeune trypanosomée âgée de six ans en phase nerveuse. En mauvais état général, elle mourut avant la fin du traitement. Son sérum présentait un taux d'IgM normal et une réaction négative en immunofluorescence. Ces deux réactions étaient négatives dans le L. C. R. La marche rapide de la maladie survenant dans un organisme débilité explique peut-être l'absence des réactions immunitaires.

L'examen des sérums avant traitement montre donc une parfaite concordance des résultats donnés par l'immunofluorescence et par le dosage de l'IgM.

2) *L. C. R. examinés avant traitement.*

— *Malades en phase lymphatico-sanguine :* l'immunofluorescence et la recherche d'IgM donnent l'une et l'autre un résultat négatif. Exemples : malades nº 1, 2, 3, 4, 5.

— *Malades en phase nerveuse :* la première méthode donne toujours un résultat positif. La seconde donne un résultat négatif chez deux malades (nº 15 et 24).

3) *Sérums et L. C. R. examinés en fin de traitement.*

Le traitement s'étale environ sur quatre semaines. Le plus souvent, les résultats donnés à ce stade par les deux techniques sont identiques aux résultats observés avant traitement. Deux malades (nº 13 et 17) donnèrent néanmoins à cette période une réaction négative en immunofluorescence avec un taux sanguin d'IgM encore supérieur à la normale.

©Soc.pathol.
exo

4) *Examen des sérums et L. C. R. aux contrôles successifs.*

Les constatations sont variables d'un malade à un autre.

Tantôt les deux réactions deviennent négatives simultanément dans le sérum et dans le L. C. R. (malade nº 7) ou bien d'abord dans le sérum (malades nº 8, 11 et 17). Tantôt l'évolution est dissociée : l'IgM sérique retourne à la normale mais reste présente dans le L. C. R. qui donne toujours, ainsi que le sérum, une réaction positive en immunofluorescence (malades nº9 et 10). Si la thérapeutique est inopérante, immunofluorescence et dosage de l'IgM restent invariablement positifs dans le sérum et dans le L. C. R. Exemple : malade nº 12 dépisté depuis 8 ans et arsobal-résistant.

Parfois après avoir donné des résultats négatifs, sérum et L. C. R. redonnent des résultats positifs en immunofluorescence. Ce phénomène a été observé au cours d'une grossesse survenue chez la malade nº 13 ainsi que chez la malade nº 16.

Examen des sérums présentant une augmentation isolée de l'IgM.

La majorité de ces sérums provient d'enquêtes systématiques en foyers de trypanosomiase où chaque individu fait l'objet d'un dosage de l'IgM sérique. La proportion de ceux qui donnent une réaction positive en immunofluorescence est variable ainsi que le montre le tableau II suivant.

TABLEAU II

	Nombre de sérums à taux d'IgM augmenté	Nombre de ces sérums IgM + donnant une réaction + en immunofluorescence
1re enquête	96	21
2e enquête	23	4
3e enquête	23	15
4e enquête	170	45

Parmi les quatre sérums positifs en immunofluorescence de la 2e enquête, deux appartenaient à d'anciens trypanosomés traités.

Parmi les 45 malades de la 4e enquête dont les sérums étaient positifs en immunofluorescence, cinq présentèrent une réaction positive également avec leur L. C. R.

©Soc.pathol.
exo

Cas particuliers.

Les sérums à taux d'IgM normal donnant une réaction positive en immunofluorescence ne furent que rarement rencontrés. Ce fut cependant le cas du sérum d'un nouveau-né de mère trypanosomée présentant elle-même une augmentation de l'IgM sérique.

Chez un autre malade dont la seule anomalie consistait en une hypercytose du L. C. R., seule l'immunofluorescence était positive dans le L. C. R. Le dosage des IgM était normal dans le sérum, négatif dans le L. C. R. Examiné de façon répétée, le L. C. R. montra finalement la présence du trypanosome.

Conclusion et résumé

La recherche des anticorps fluorescents anti-trypanosomes nécessite une dilution préalable des sérums au 1/400.

Tous les sérums ainsi dilués provenant d'authentiques trypanosomés ont donné régulièrement une réaction positive en immunofluorescence. Tous ces sérums présentaient également un taux d'IgM augmenté.

A cette dilution sont éliminées les réactions faussement positives observées surtout avec les sérums de paludéens jusqu'à la dilution 1/250. L'immunofluorescence apporte des indications précieuses pour l'interprétation des sérums à taux d'IgM augmenté recueillis au cours des enquêtes dans les foyers de trypanosomiase. Ceux de tels sérums qui donnent une réaction positive en immunofluorescence peuvent être considérés comme provenant de sujets trypanosomés. L'élévation de l'IgM sérique peut être attribuée à une autre affection lorsqu'elle ne s'accompagne pas d'une réaction positive en immunofluorescence.

Summary

Use of immunofluorescence for African human trypanosomiasis diagnostic.

The diagnostic of trypanosomiasis can be carried out by the demonstration of anti-trypanosoma fluorescent antibodies in sensitized serum (titer: 1/400). This method can be very useful in surveys on *T. gambiense* trypanosomiasis, when used at the same time as demonstration of serum IgM increase.

Laboratoires de Biologie et d'Immunologie
Centre Muraz, O. C. C. G. E.
Bobo-Dioulasso, Haute-Volta.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

(1) Lucasse (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1964, **57**, 283.
(2) Mattern (P.), Masseyef (R.), Michel (R.) et Peretti (P.). — *Ann. Inst. Past.*, 1961, **101**, 382.
(3) Mattern (P.). — *Ann. Inst. Past.*, 1962, **102**, 64.
(4) Mattern (P.). — *Ann. Inst. Past.*, 1964, **3**, 415.
(5) Mattern (P.), Pillot (J.) et Bonnardot (R.). — *Med. Afr. Noire*, 1965, **12**, 219.
(6) Mattern (P.). — Utilisation de la réaction d'immunofluorescence pour le diagnostic de la trypanosomiase. Rapport final de la Ve conférence technique de l'O. C. C. G. E., 1961, **1**, 309.
(7) Nicoli (J.), Bergot (J.) et Demarchi (J.). — *Ann. Inst. Past.*, 1961, **101**, 596.
(8) Sadun (E. H.), Auxbury (R. E.), Williams (J. S.) et Anderson (R. I.). — *J. Parasitol.*, 1963, **49**, 385.

NOTE PRÉLIMINAIRE SUR L'ÉTUDE IMMUNO-ÉLECTROPHORÉTIQUE DU SÉRUM DE BOVINS TRYPANOSOMÉS

Par J. BIDEAU, R. GIDEL et J. MOITY (*)

I. — Introduction

Les études sérologiques du sérum des sujets atteints de trypanosomiase humaine africaine montrent une perturbation importante de l'équilibre protidique : augmentation de la protidémie, diminution du rapport albumine/globuline avec élévation de la fraction gamma (15) (20) (24).

Des études expérimentales par électrophorèse simple effectuées sur le cobaye (5), le hamster, le rat, la souris (21), le taureau (26), le lapin (18), le singe (10) (22) (27), le zébu (3), l'antilope (4), montrent que les animaux réagissent approximativement de la même façon que l'homme. On retrouve une diminution du rapport albumine/globuline avec augmentation des gamma-globulines qui se normalisent sous l'effet du traitement.

Étudiant les protéines sériques des bovins de Haute-Volta par électrophorèse simple en gélose, l'un d'entre nous a montré que la fraction bêta des globulines est plus élevée chez les taurins

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

vivant en zone où sévit la trypanosomiase que chez les zébus vivant en dehors de cette zone (6).

L'utilisation de techniques immunologiques devait montrer que dans la trypanosomiase humaine africaine, la fraction IgM des immunoglobulines était augmentée dans des proportions telles que sa recherche constituait un apport sémiologique très utile au cours du dépistage systématique de la maladie du sommeil (8) (9) (11) (16).

Il semblait donc intéressant de déterminer si la perturbation protidique observée chez les bœufs trypanosomés était due à une augmentation d'une fraction des immunoglobulines comme dans la trypanosomiase humaine.

C'est le but du travail que nous avons entrepris en utilisant comme technique l'immuno-électrophorèse en milieu gélifié.

II. — Techniques utilisées

2.1. *Préparation d'un sérum anti-bœuf.*

Nous avons essayé deux techniques pour la préparation de cet antisérum :

— l'une faisant appel aux adjuvants de Freund (« adjuvants for potentiating immune response to antigens », préparés par les Laboratoires Difco) ;

— l'autre étant celle de H. Proom, utilisant un antigène à l'alun (19).

Le titrage au Ring Test des antisérums nous ayant montré que le taux des anticorps était plus élevé pour les sérums obtenus selon la technique de Proom, à nombre d'injections égales, nous avons donné notre préférence à cette dernière. Nous en rappelons succinctement les modalités :

a) *Préparation de l'antigène :*

Nous utilisons, pour cette préparation, un pool de sérums comprenant un mélange à parties égales, de plusieurs sérums. 25 ml. de ce mélange sont dilués avec 80 ml. d'eau distillée (On peut partir de 12 ml. 5 seulement de sérum, les quantités suivantes devant être alors divisées également par 2). On ajoute ensuite progressivement 90 ml. d'une solution à 10 0/0 d'alun de potasse dans l'eau distillée, en même temps que l'on neutralise au fur et à mesure avec une solution de soude 5 N de façon à éviter que la solution très acide d'alun ne dénature les protéines. Le pH final est ajusté à 6,5. Le mélange est ensuite centrifugé et le culot est lavé deux fois avec 200 ml.

©Soc.pathol.
exo

d'une solution saline à 9 0/00 merthiolatée à 1 pour 10.000. Le culot de la dernière centrifugation est repris pour 100 ml. de la solution saline merthiolatée à 1 pour 10.000. La suspension ainsi obtenue constitue l'antigène ; 10 ml. de cet antigène correspondent à 2 ml. 5 de sérum.

b) *Immunisation des animaux :*

L'animal utilisé pour la préparation de l'antisérum est le lapin. On choisit de préférence des animaux de 2 kg. et les injections se font par voie intramusculaire dans les muscles de la face postérieure des cuisses. Le lapin reçoit 5 ml. d'antigène dans chaque cuisse, soit 10 ml. au total.

Le taux maximum des anticorps après cette première injection se situe vers le 20e jour. Le titrage du sérum au Ring Test montre un titre compris entre 1/2.000 et 1/4.000. Il est insuffisant pour obtenir de bonnes immuno-électrophorèses.

Une deuxième injection d'antigène est donc pratiquée dans les mêmes conditions, 30 jours après la primo-injection. La réponse immunologique est plus rapide et le taux maximum des anticorps est atteint dès le 12e jour suivant cette injection. Le titre du sérum est voisin de 1/8.000. Cet antisérum peut être utilisé en immuno-électrophorèse, mais l'expérience nous a montré qu'il était préférable de pratiquer encore une troisième injection 20 jours après la seconde. Le titre de ce sérum, après cette troisième injection s'établit à 1 pour 16.000 en général. Il permet d'excellentes immuno-électrophorèses.

Nous poursuivons actuellement l'hyperimmunisation de lapins afin de savoir si le fait d'augmenter le nombre des injections permet encore une amélioration des qualités de l'antisérum.

c) *Récolte, traitement et conservation du sérum :*

Le lapin est saigné 10 jours après la troisième injection, après avoir été laissé 24 heures à la diète pour obtenir un sérum clair. On pratique la saignée totale à la carotide, afin de recueillir le maximum de sang. On ajoute 1 0/0 d'acide borique cristallisé au sérum obtenu et celui-ci est ensuite stérilisé par filtration sur membrane Seitz EKS. Le sérum est recueilli après filtration en flacons stériles, type pénicilline, et conservé au congélateur à — 20° jusqu'à utilisation.

Il est bien certain que, pour l'obtention de grandes quantités d'antisérum, le lapin n'est pas l'animal de choix, encore que les quantités d'antisérum utilisées pour les immuno-électrophorèses soient très petites et qu'un seul lapin permette la réalisation d'un

©Soc.pathol.
exo

grand nombre de celles-ci. Dans cette perspective, rien n'empêche d'envisager, pour cette préparation, l'utilisation d'un autre animal tel que l'âne ou le cheval.

2.2. *Immuno-électrophorèse.*

Nous avons utilisé la micro-méthode sur lame décrite ci-dessous :

Réactifs

Tampon :

Véronal sodique	34 g.
ClHN	46 ml.
Eau distillée q. s. p.	2 litres

ajuster à pH 8,3.

Force ionique : 0,1. A diluer au 1/2 avant l'emploi d'où une force ionique de 0,05.

— *Gélose :* gélose Difco Agar Noble.

a) *Préparation de la gélose mère.*

Dans un ballon de 2 litres mettre 50 g. de gélose en poudre et 1 litre d'eau distillée. Faire fondre au B. M. bouillant jusqu'à obtention d'une pâte homogène. Couler dans un plateau, laisser solidifier, couper en morceaux, laver à l'eau distillée, recommencer chaque jour pendant huit jours. Conserver au frigidaire.

b) *Préparation de la gélose tamponnée.*

Dans un ballon : 300 g. de gélose mère. Faire fondre au B. M. bouillant. Porter le volume à 525 ml. avec de l'eau distillée et ajouter 525 ml. de solution tampon pH 8,3. Remettre au B. M. bouillant 15 à 20 minutes. Filtrer à chaud. Conserver à + 4°.

Colorants :

1)

Amido schwartz	0,5 g.
Bichlorure de mercure	5 g.
Acide acétique	5 ml.
Eau distillée q. s. p	100 ml.

Filtrer avant emploi.

2)

Azo carmin	0,5 g.
Acide acétique dans 250 ml. eau distillée	15 g.
Acétate sodium dans 250 ml. eau distillée	2,05 g.

Compléter à 1.000 avec eau distillée.

©Soc.pathol.
exo

Préparation des lames.

Dans une boîte de Petri de 14 cm. de diamètre couler de la gélose sur 1 cm. d'épaisseur. Laisser solidifier.

Déposer sur cette gélose 4 lames par boîte.

Recouvrir de 25 ml. de gélose tamponnée ce qui permet d'obtenir un gel de 1 mm. 5 d'épaisseur sur chaque lame.

Laisser solidifier. Recouvrir. Mettre au réfrigérateur jusqu'à l'emploi.

Électrophorèse

— Cuve Elphor.

— Couler dans le fond de la cuve une couche de gélose tamponnée de 1 cm. 5 d'épaisseur environ. Laisser solidifier.

Faire dans cette couche de gélose deux rigoles sur lesquelles on déposera les lames préparées.

Dépôt du liquide à étudier. — On pratique dans la gélose recouvrant la lame une cavité à l'emporte-pièce dans laquelle on dépose le sérum ou ses dilutions. L'échantillon à analyser est mélangé avec son volume de solution gélosée maintenue fondue au-dessous de 50°.

Placer ces lames dans la cuve à cheval sur les rigoles partie gélosée en dessous, la gélose de la lame en contact avec la gélose de la cuve.

Recouvrir d'éther de pétrole.

Mettre dans chaque bac 150 ml. d'un mélange de 75 ml. de tampon pH 8,3 et 75 ml. d'eau distillée.

Courant 110 V, 1 h. 30.

Tension : 5 à 6 V par centimètre de lame.

Diffusion

Après arrêt du courant les lames sont retirées de la cuve ; 2 gouttières parallèles sont pratiquées dans la gélose. Dans ces gouttières on dépose l'antisérum.

Diffusion 48 heures en chambre humide à + 4°.

Lavage 4 heures. Séchage sous papier-filtre une nuit.

Coloration à l'azocarmin ou à l'amido schwartz 3 à 4 heures.

L'excès de colorant est éliminé par passages dans l'acide acétique à 5 0/0.

©Soc.pathol.
exo

Remarque

La séparation des protéines sériques en milieu gélifié varie suivant la concentration ionique du tampon (10) (11) (12).

En maintenant constante la force ionique du tampon dans lequel baigne les électrodes à une valeur de 0,05, on constate qu'une concentration ionique interne plus faible permet une bonne séparation des bêta- et gamma-globulines, alors qu'une concentration plus élevée permet une séparation plus nette des alpha-globulines et des albumines.

Le choix de la force ionique à adopter varie suivant les espèces animales.

Pour le sérum des bovins, MATTHAEUS recommande les forces ioniques suivantes :

— Tampon : 0,05.
— Gel : entre 0,05 et 0,037.

3. *Résultats.*

Les résultats sont exprimés suivant les recommandations du Comité d'experts de l'O. M. S. en utilisant les mêmes principes de nomenclature que ceux utilisés pour les immunoglobulines humaines.

3.1. *Résultats qualitatifs* (fig. 1 et 2).

La répartition des protéines sériques des bœufs est sensiblement analogue à celle des protéines du sérum humain (25).

On note l'apparition dans le cas d'un sérum de bœuf trypanosomé d'un trait de précipitation à double courbure au niveau des IgM.

Celui-ci n'est révélé que par un antisérum obtenu à partir d'un pool de sérums de bœufs trypanosomés.

Ce trait reste faible dans le cas du bœuf normal.

L'absence de précipitation en utilisant un antisérum préparé à partir d'un pool de sérums normaux montre la nécessité pour révéler une protéine déterminée d'utiliser un immunsérum obtenu à partir d'un sérum riche en cette protéine.

L'arc de précipitation des IgG est plus marqué chez le bœuf trypanosomé (fig. 2) que chez le bœuf normal.

3.2. *Résultats quantitatifs* (fig. 3 et 4).

Les dilutions successives du sérum à étudier sont soumises à l'immuno-électrophorèse dans les mêmes conditions que précédemment.

©Soc.pathol.
exo

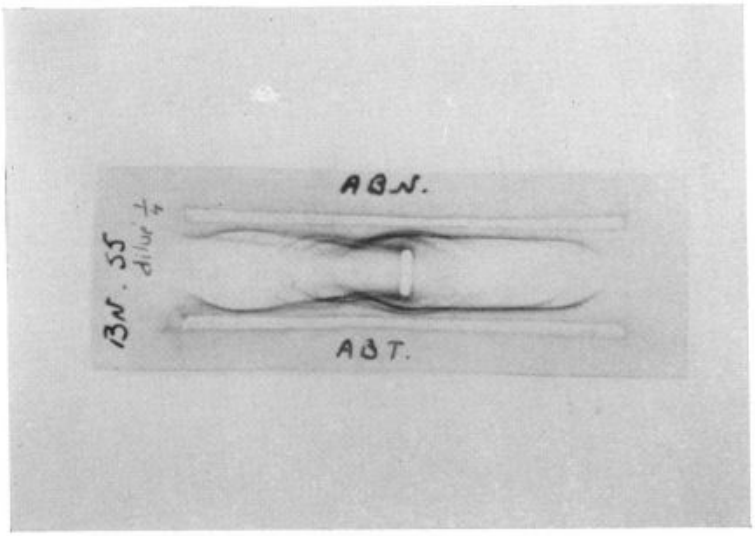


Fig. 1. — *Sérum de bœuf normal* (Dilution 1/4).
En haut : antisérum préparé à partir d'un pool de sérums de bœufs normaux.
En bas : antisérum préparé à partir d'un pool de sérums de bœufs trypanosomés.

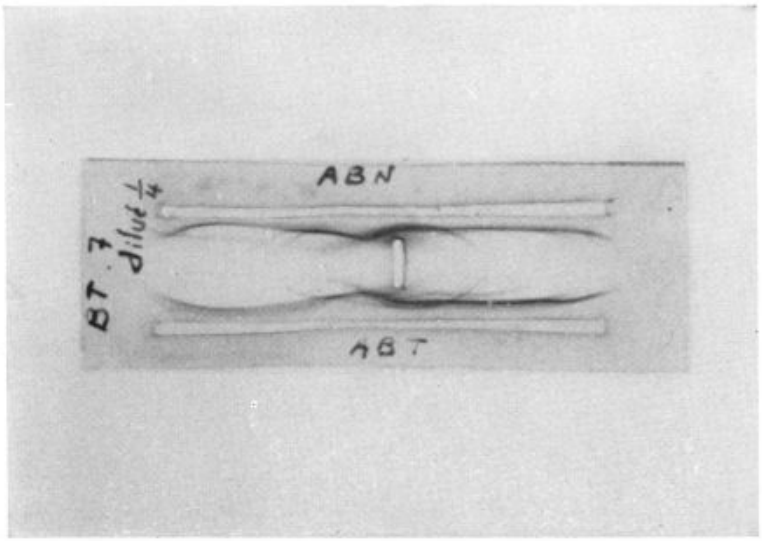


Fig. 2. — *Sérum de bœuf trypanosomé* (Dilution 1/4).
En haut : antisérum préparé à partir d'un pool de sérums de bœufs normaux.
En bas : antisérum préparé à partir d'un pool de sérum de bœufs trypanosomés.

©Soc.pathol.
exo

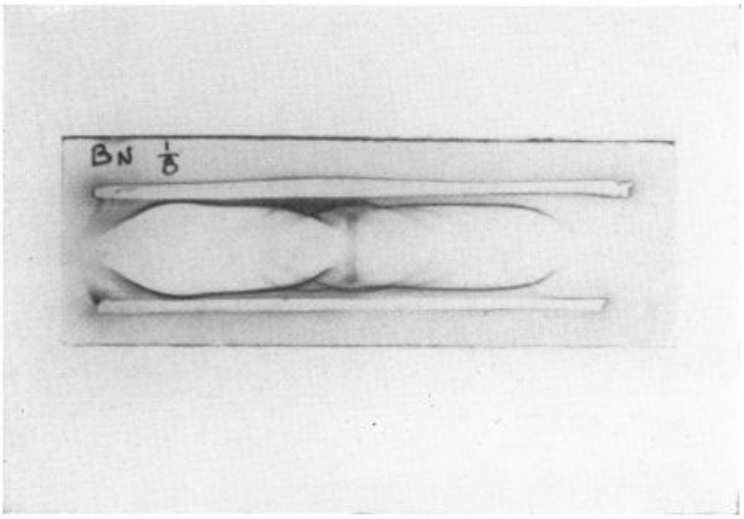


Fig. 3. — *Sérum de bœuf normal.*
Dilué au 1/8.

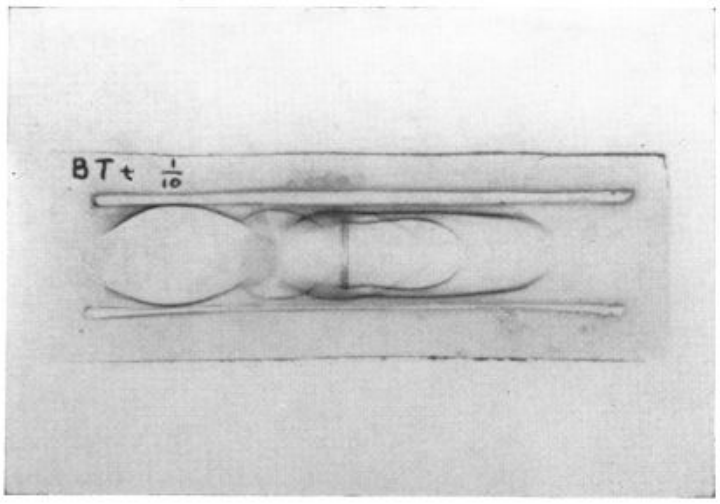


Fig. 4. — *Sérum de bœuf trypanosomé.*
Dilué au 1/10.

©Soc.pathol.
exo

Dans le cas d'un sérum de bœuf trypanosomé, on observe un trait de précipitation très net avec une dilution du sérum au 1/10 encore visible au 1/16.

Un sérum de bœuf normal donne un trait de précipitation faible au 1/4 qui ne s'observe plus à la dilution du 1/8.

L'hyper-macroglobulinémie constatée chez le bœuf trypanosomé correspondrait à environ 4 fois le taux normal. Une étude statistique permettra de confirmer cette première estimation.

4. Conclusion

L'immuno-électrophorèse du sérum de bœufs trypanosomés révèle une perturbation des immunoglobulines comparable à celle observée au cours de la trypanosomiase humaine.

Cette perturbation et plus particulièrement l'augmentation des IgM apparaît donc comme une manifestation générale de l'affection trypanosomienne.

Des études statistiques permettront de démontrer l'importance et la constance de cette perturbation.

L'isolement de la fraction IgM et la préparation d'un anti-sérum monospécifique permettront l'utilisation plus simple de cette recherche comme examen de contrôle dans les campagnes de lutte contre la trypanosomiase bovine.

Résumé

Après avoir indiqué succinctement les raisons qui les ont conduits à entreprendre ce travail, les auteurs décrivent les techniques qu'ils ont utilisées pour la préparation d'un immunsérum anti-bœuf et l'immuno-électrophorèse en gélose.

Puis ils font part des résultats de l'étude immuno-électrophorétique du sérum de bœufs trypanosomés qui met en évidence une augmentation du taux des immunoglobulines comparable à celle observée au cours de la trypanosomiase humaine : les résultats sont accompagnés de 4 clichés.

Dans leur conclusion, ils soulignent l'intérêt d'une étude statistique qui permettra de confirmer la constance de ces premiers résultats.

Centre Muraz, O. C. C. G. E.
Bobo-Dioulasso.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Bideau (J.) et Masseyeff (R.). — Mise en évidence de la bêta-2-macroglobuline dans le sérum et dans le L. C. R. des trypanosomés par immuno-diffusion en acétate de cellulose. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1964, **57**, 1231-1236.

2. Chary (R.) et Dufour (R.). — Recherches sur la constitution protéique des sérums animaux. Analyse électrophorétique du sérum du chien. *Rev. Serv. Biol. Vet. armées*, 1965, **18** (3), 139-153; Analyse électrophorétique du sérum de cheval. *Rev. Serv. Biol. Vet. armées*, 1965, **18** (4), 173-180.

3. Desowitz (R. S.). — The immunological response of resistant and susceptible breeds of cattle to Trypanosomial challenge. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1959, **53**, 293-313.

4. Desowitz (R. S.). — The immune response of antilope to trypanosomal challenge. *Ann. Trop. Parasit.*, 1960, **54**, 281-292.

5. Gazin (M.), Rebeyrotte (P.), Machebœuf (M.) et Montezin (G.). — Étude par électrophorèse des fractions protéiques du sérum sanguin d'homme et de cobayes infectés par des trypanosomes. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, **45**, 518-524.

6. Gidel (R.). — Étude électrophorétique quantitative en gélose des protéines sériques de bovins. *Rev. Elev. Méd. Vét. Pays Trop.*, 1962, **15** (3), 259-263.

7. Grabar (P.) et Burtin (P.). — *Analyse immuno-électrophorétique. Ses applications aux liquides biologiques humains.* Masson et Cie, édit., Paris, 1960.

8. Macario (Ch.) et Bentz (M.). — Données épidémiologiques nouvelles sur la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma gambiense*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1963, **56**, 422-434.

9. Mattern (P.), Masseyeff (R.), Michel (R.) et Peretti (R.). — Étude immunologique de la bêta-2-macroglobuline de sérums de malades atteints de trypanosomiase africaine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 382-388.

10. Mattern (P.), Fromentin (H.) et Pilo Moron (E.). — Comportement de la bêta-2-macroglobuline sérique chez le singe expérimentalement infecté par un trypanosome S. P. souche Féo. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1963, **56**, 301-305.

11. Mattern (P.). — Technique et intérêt épidémiologique du diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine par la recherche de la bêta-2-macroglobuline dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. *Ann. Inst. Pasteur*, 1964, **107**, 415-421.

12. Matthaeus (W.) et Bögel (K.). — Vergleichende elektrophoretische untersuchungen der Serumproteine und immunologische Betrachtungen nach experimentellen Virusinfektion bein kolostrumfrei aufgezogenen Kalb. *Zentralblatt für veterinarmedizin*, 1964, B **11**, n° 4, 273-288.

13. Matthaeus (W.) et Straub (O. C.). — Serumlektrophoretische und hämatologische Befunde bei gesunden, an leukose und MKS erkrankten Rindern. *Berliner und Münchener Tierärgtliche Wochenschrift*, 1965, **22**, 421-425.

©Soc.pathol.
exo

14. MATTHAEUS (W.). — Die Auftrennung der serum proteine verschiedener Haussäugetiere in der trägerelektrophorese. *Zentralblatt für veterinärmedezin* ; 1. Beitrag zur Verfahrenstechnik der Agarelektrophorese, 1965, B **12**, nº 2, 133-142 ; 2. Einfluss der Pufferionenstarke auf den Trenneneffekt in Agargel, 1965, B **12**, nº 3, 189-203.

15. MONNET (R.) et BAYLET (R.). — Aperçu sur l'état humoral des trypanosomés. *Médecine Tropicale*, 1950, **6**, 1062-1067.

16. NICOLI (S.), BERGOT (J.) et DEMARCHI (J.). — Étude des protéines sériques au cours de la trypanosomiase humaine africaine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, **101**, 596-610.

17. O. M. S. — Nomenclature for human immunoglobulins. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1964, **30**, 447-450.

18. PAUTRIZEL (R.), LAFAYE (A.) et DURET (J.). — Anticorps et modifications plasmatiques au cours de la trypanosomiase expérimentale du lapin par *T. equiperdum*. *Rev. Immunol.*, 1959, **23**, 323.

19. PROOM (H.). — The preparation of precipitating serum for the identification of animal species. *Journ. Path. Bactér.*, **55**, 419-426.

20. PÉTARD (P. H.) et RIDET (J.). — Sérologie de la trypanosomiase humaine africaine. *Méd. Trop.*, 1954, **14**, 78-94.

21. SENECA (H.), SANG (H. B.) et TROC (O. K.). — The electrophoresis pattern of the serum proteins in experimental hæmoflagellate infections. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1958, **52**, 230-234.

22. SMITHIES (S. R.) et TERRY (R. J.). — Changes in the serum proteins and leucocytes counts of rhesus monkeys in the early stages of infection with *Trypanosoma gambiense*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1959, **53**, 336-345.

23. SZUMOWSKI (P.) et THÉRET (M.). — Étude électrophorétique du sérum sanguin de moutons, de chèvres et de 3 sujets présumés hybrides de ces 2 espèces. *Rev. Méd. Vét.*, 1965, **141**, 101-114.

24. TRINCAO (C.), GOUVEIA (F.), FRANCE (A.) et PARREIRO (F.). — La dysprotéinémie de la maladie du sommeil. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 680-685.

25. URIEL (J.), FINE (M. J.), COURCON (J.) et LE BOURDELLES (F.). — Contribution à l'étude des protéines et lipoprotéines des sérums d'animaux. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1957, **39**, 1415-1427.

26. VAN ROS (G.) et VAN SANDE (M.). — L'électrophorèse sur papier et ses applications à l'étude du protéinogramme dans divers états pathologiques. *Ann. Soc. Roy. Sci. Méd. Natur.*, 1954, **7**, 153.

27. WOOD RUFF (A. W.). — Serum protein changes induced by infection and treatment of infection with *Trypanosoma rhodesiense* in monkeys. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1959, **53**, 327-335.

©Soc.pathol.
exo

ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET MESURES PROPHYLACTIQUES PILOTES RELATIVES A LA BILHARZIOSE URINAIRE DANS LA PROVINCE DE MARRAKECH

Par R. DESCHIENS, M. CHABAUD, J. CLIER, P. FLYE SAINTE-MARIE, Y. LE CORROLLER, J. LAURENT et J. LECOMTE (*)

On sait que la bilharziose urinaire est endémique dans le Sud marocain, en particulier, dans les bassins de Guir, du Ziz, du Gheris, du Draa, du Souss et du Tensift (E. BRUMPT, 1922, CAROSSE et BARNÉOUD, 1929, 1930, 1931, CROZES, 1930, VIALATTE, 1932, BALTAZARD, 1933, BARNÉOUD, 1934, NAIN, 1937, GAUD, FAURE et SOLE, 1946, DESCHIENS, FLYE SAINTE-MARIE et LE CORROLLER, 1960, BLANCHARD, 1964). En outre, un foyer assez actif de la maladie sévirait au Nord du Maroc, dans la plaine du Gharb comprise entre le bassin de l'Oued Sebou (CAROSSE, 1935, DESPORTES, 1936).

Le taux d'infestation de la population scolaire par *Schistosoma haematobium*, dans les régions contaminées, est variable non seulement suivant les localités, mais, aussi, en fonction des années d'observation, ce qui correspond, pour large partie, à l'erratisme des gîtes à mollusques vecteurs du fait des variations des précipitations pluvieuses et de la répartition topographique des points d'eau, qui en est la conséquence.

Le nombre des bilharziens recensés par la Direction de la Santé Publique du Maroc, entre 1959 et 1962, oscille entre 2.117 et 3.556 cas par an [J. BLANCHARD, 1964 (1)].

Selon GAUD, FAURE et SOLE (2), en 1958, le taux moyen d'infestation, dans les régions d'endémie se serait situé entre 15 et 70 0/0 et le nombre approximatif des sujets bilharziens, dans les territoires contaminés aurait été de 100.000 pour une population régionale (Sud marocain) de 1.000.000 d'habitants, environ, soit un degré de contamination moyen de 10 0/0.

Ce taux nous apparaît comme un peu élevé, les contrôles que nous avons pratiqués en milieu scolaire, entre 1960 et 1966, nous ont conduits à retenir des taux moyens de contamination de 3,5 à 5 0/0, bien que, dans certains douars ou villages du Tafilalet ou de la province de Marrakech, en particulier, des indices bilharziens de 40 0/0 (Semlalia-Marrakech) et de 70 0/0 (Goulmima-Tafilalet) aient été relevés.

(*) Séance du 12 octobre 1966.

©Soc.pathol.
exo

Il est en tout cas évident que les constatations relatives à la bilharziose à *Schistosoma haematobium*, à sa fréquence relative au Maroc et aux complications urinaires [hydronéphrose par sténose cicatricielle des uretères (3)] qu'elle entraîne, nécessitent, en dehors d'une thérapeutique appropriée [Antimonian, Anthiomaline, Nitro Thiazol (Ambilhar)], une prophylaxie fondée sur l'utilisation de molluscicides chimiques, efficaces, non toxiques pour l'homme, pour les animaux domestiques, ainsi que pour les hôtes utiles du biotope aquatique (Poissons), et, en outre, bon marché (oxyde cuivreux, chlorure cuivreux).

Une telle prophylaxie de base, associée au traitement méthodique des sujets atteints de bilharziose est engagée par le Ministère de la Santé publique, par les autorités sanitaires provinciales compétentes et par l'Institut Pasteur du Maroc.

Nous exposerons, dans ce mémoire, le plan et les mesures qui ont été adoptés dans la province de Marrakech pour mener à bien, dans un délai de deux à trois ans, une campagne prophylactique d'aire limitée, mais pilote, de la bilharziose urinaire, utilisant le chlorure et l'oxyde cuivreux, molluscicides non toxiques et électivement antimollusques agissant à la concentration de 2 à 4 parties pour 1.000.000 de parties (2 à 4 p. p. m.) d'eau à traiter (2 à 4 g. par tonne) (4). Une action d'éducation sanitaire (prospection itinérante d'un film de l'Institut Pasteur sur la bilharziose urinaire) a naturellement complété les mesures prophylactiques appliquées.

*
* *

Il est évident qu'une campagne prophylactique efficace doit être précédée d'une étude épidémiologique exacte et approfondie du milieu et du terrain à traiter (hydrographie, démographie, fréquentation scolaire, bains, habitudes et traditions populaires). Aussi une telle information a-t-elle été recherchée dans le territoire pilote prospecté, c'est-à-dire la ville de Marrakech et la zone de Marrakech-banlieue.

L'enquête épidémiologique a été conduite sous l'autorité du Médecin-Chef de la Province de Marrakech, pendant les mois de janvier et février 1966. Les urines des enfants d'âge scolaire ont été prélevées, dans la population scolaire de la ville de Marrakech et de la zone de Marrakech-banlieue.

Dans la ville de Marrakech, trois points de sondage ont été choisis en fonction des conditions et du niveau de vie de la population : 1) Écoles de Sidi Youssef ben Ali, quartier pauvre à basses conditions d'hygiène ; 2) Écoles du quartier de Kbourchou, populeux mais à

©Soc.pathol.
exo

hygiène relative ; 3) Écoles du « quartier neuf » industriel aux conditions d'hygiène satisfaisantes.

Dans ces trois secteurs scolaires 1.629 élèves, c'est-à-dire le contingent entier des écoles prospectées (méthode des sondages statistiques approfondis) ont été examinés. En outre, un contingent de 200 élèves d'origine rurale fréquentant les établissements d'enseignement secondaire de Marrakech a été prospecté pour informations complémentaires.

En zone rurale (Marrakech-banlieue), la carte complète des points infectés (secteurs scolaires) a été dressée dans un rayon de 50 km. de la périphérie de Marrakech ; 2.096 enfants de 6 à 13 ans ont été ainsi contrôlés.

Le nombre des sujets prospectés a atteint, au total, 3.925. Les contrôles ont porté sur les urines, émises en présence des agents sanitaires et transportées, dans le moindre délai, au Laboratoire Provincial, où la recherche des œufs de parasites et des hématuries fut pratiquée sous la surveillance du Médecin-Chef du Laboratoire.

* * *

Il est intéressant et instructif de noter, en ce qui concerne les *1.629 examens d'élèves des écoles primaires de Marrakech-ville* que le pourcentage des malades varie selon l'équipement hygiénique et sanitaire du quartier correspondant au secteur scolaire.

C'est ainsi que, dans le quartier de Sidi Youssef ben Ali, aux basses conditions d'hygiène, le taux infectieux, chez les élèves des écoles, est de 4,59 0/0 (946 sujets examinés).

Dans le quartier de Kbourchou, dont les conditions d'hygiène sont meilleures, le taux infectieux s'abaisse à 3 0/0 (300 sujets examinés).

Enfin, dans le quartier neuf industriel, aux conditions d'hygiène satisfaisantes, le taux infectieux s'abaisse à 1,30 0/0 (383 sujets examinés).

Pour l'ensemble de la zone de Marrakech-ville, le taux infectieux scolaire s'établit ainsi à 3,47 0/0.

En milieu rural (Marrakech-banlieue), les statistiques montrent que la distribution de la bilharziose est zonale, ceci en fonction de l'hydrographie régionale, de la possibilité d'accès aux points d'eau pour les baignades et de la qualité de l'eau (possibilité d'implantation de colonies de mollusques vecteurs).

C'est ainsi que, sur 66 écoles prospectées, 22 seulement apparaissent, comme correspondant à une population scolaire contaminée.

©Soc.pathol.
exo

Le taux infectieux moyen, en zone de Marrakech-banlieue, pour l'ensemble des territoires atteints, est de 10,39 0/0 (1.049 sujets examinés) (*).

L'examen du dossier concernant les territoires contaminés, sous revue, montre, en fonction des écoles des taux infectieux variant de 1,72 0/0 (Souelha, 58 sujets examinés) à 41,17 0/0 (Lahoninate, 17 sujets examinés). Ces variations se relient, surtout, aux conditions d'irrigation (bassins et réservoirs, canaux) dans leurs rapports avec les possibilités de développement de gîtes de mollusques vecteurs et à la fréquence des baignades en eau stagnante ou à faible courant (canaux, bassins et réservoirs).

Le sondage épidémiologique témoin fait sur un contingent de 200 élèves d'origine rurale, dans des établissements scolaires du cycle secondaire de Marrakech-ville, a donné un taux infectieux moyen de 6,5 0/0, supérieur donc à celui des élèves originaires de la ville (3,47 0/0) ; il est, par conséquent, confirmatif de la prévalence de la bilharziose en milieu rural.

*
* *

L'étude topographique des territoires à traiter en prophylaxie, en particulier celle des systèmes d'irrigation [bassins de retenue, de sédimentation, de rouissage, canalisations (**), siphons, vannes et barrages de distribution] et, d'autre part, les enquêtes concernant les lieux de baignade des écoliers, ainsi que la présence de mollusques vecteurs dans ces aires, a été conduite méthodiquement par nous-mêmes et par nos agents sanitaires.

La prospection du sol a été complétée par une exploration aérienne par avion (***) qui fut très précieuse car elle permit, outre une connaissance d'ensemble du territoire, de découvrir des bassins et des réservoirs de grande capacité, leurs affluents et leurs effluents, lesquels contrôlés au sol se montrèrent, pour une proportion importante infestés par des mollusques vecteurs *(Bulinus contortus)* et fréquentés, pour la baignade, par les enfants des écoles.

(*) Le calcul du taux de contamination moyen, pour l'ensemble de la zone Marrakech-banlieue comprenant les territoires contaminés (1.049 sujets prospectés) et les territoires indemnes (1.047 sujets prospectés) donnerait le rapport de 5,20 0/0.

(**) Retharas (canalisations souterraines), Séguias (canalisations à ciel ouvert).

(***) Nous exprimons au Docteur Coudon, Directeur du Laboratoire de Biologie Clinique de Casablanca qui a bien voulu prendre notre équipe sanitaire à bord de son avion personnel pour préciser des contrôles topographiques, l'expression de notre gratitude.

©Soc.pathol.
exo

C'est sur le fond des informations épidémiologiques relatées ci-dessus, que la campagne de *prophylaxie* pilote de la bilharziose par le chlorure cuivreux (*), molluscicide électivement antimollusque, agissant à la concentration de 2 à 4 p. p. m. (2 g. à 4 g. par tonne d'eau) et non toxique pour l'homme, les animaux domestiques et les poissons, a été entreprise par nous dans la zone de Marrakech-banlieue.

Cette campagne préparatoire précède une campagne prophylactique *largo sensu* qui doit s'étendre dans toutes les régions du Maroc infestées de bilharziose urinaire ; elle a pour but de montrer qu'une méthode exacte de contrôle du terrain, l'établissement de statistiques limitées mais homogènes, couvrant les faits épidémiologiques, et une application rationnelle de mesures prophylactiques bien étudiées, permettent de réduire les contaminations dans des territoires difficiles à contrôler, en raison d'une irrigation complexe, de l'erratisme des gîtes des mollusques vecteurs et de la présence d'une population intelligente et active, mais peu disciplinée.

La mise en œuvre d'une telle *campagne pilote* comportait, naturellement, une stratégie et une tactique dont nous mentionnerons les aspects les plus importants.

Afin de nous assurer de l'efficacité des méthodes employées, nous avons séparé dans la zone contaminée de Marrakech-banlieue deux *zones pilotes*, zones dans lesquelles les applications molluscicides seraient méthodiquement menées à bien et une *zone témoin*, non traitée ; la confrontation des contrôles dans les zones pilotes et témoins (taux infectieux, recherche des mollusques) permettant, ainsi, d'établir l'efficacité du traitement dans un délai convenable.

La *zone pilote n° 1* correspond au secteur scolaire de la zone de Chrarda (Dar Bakka, Cherrada), elle groupe 62 élèves, chez lesquels le taux bilharzien est de 22 0/0 (février 1966). Dans cette zone circule un canal d'irrigation à cours lent d'une longueur de 2 km., d'une largeur de 3 à 4 m. et d'une profondeur de 1 m. aboutissant à l'Oued Tensift et le long duquel sont disposés des bassins (longueur : 5 m. × largeur : 5 m. × profondeur : 1 m.) de rouissage du chanvre. Les mollusques vecteurs sont présents dans ces systèmes d'eau dans lesquels les enfants se baignent.

La *zone pilote n° 2* est incluse dans le secteur scolaire de Sidi Haya et réunit 87 élèves, chez lesquels le taux bilharzien est de 34 0/0 (février 1966). Cette zone est parcourue par l'Oued Bouyahia auquel se relient deux grands bassins d'irrigation (70 m. × 70 m. × 1 à 2 m. ; 40 m. × 40 m. × 1 à 2 m.), leurs affluents et leurs effluents,

(*) Cuivreux 50, U. C. L. A. F. (marque française) à la concentration de 50 0/0 de chlorure cuivreux.

©Soc.pathol.
exo

lieux de baignade où des exemplaires de *Bulinus contortus* sont présents.

Les deux zones pilotes réunissent 149 sujets contrôlés.

Une *zone témoin* destinée à mettre en parallèle les résultats constatés dans les aires traitées (zones 1 et 2) et non traitées a été choisie dans les zones de Machou (taux bilharzien 26 0/0) et de Sidi Cheick (taux bilharzien 26 0/0) groupant 182 sujets contrôlés, chez lesquels le taux bilharzien moyen s'établit à 26 0/0 (février 1966).

La durée de la campagne prophylactique pilote doit recouvrir trois années (1966, 1967 et 1968) ; au cours de ces trois années, les statistiques des taux infectieux chez les enfants des écoles, dans les zones pilotes et dans la zone témoin seront établies deux fois par an (mars, novembre) et comparées entre elles, pour apprécier l'efficacité des mesures appliquées. Si les résultats obtenus sont favorables, autrement dit si les contaminations se réduisent, on devrait voir apparaître dans les tranches d'âges inférieures des écoliers une diminution du taux infectieux.

D'autre part, le contrôle des mollusques dans les zones pilotes et témoin sera effectué chaque année.

En ce qui concerne les *périodes de traitement* par les molluscicides (chlorure cuivreux) des systèmes d'eau contaminateurs, il est prévu, en fonction des régimes saisonniers ainsi que des conditions de précipitation des pluies, au Maroc, et, aussi, en raison de l'action rémanente moyenne du chlorure cuivreux (15 jours), de procéder à trois applications par an, en saison chaude, c'est-à-dire en mai, juillet et septembre.

Le dosage et la distribution des produits molluscicides (chlorure cuivreux, oxyde cuivreux) sont relativement simples mais doivent être faits de façon rationnelle et consciencieuse. Sans entrer dans le détail des techniques d'application du chlorure et de l'oxyde cuivreux que nous avons déjà publiées (5) et auxquelles on se reportera, nous donnons, ici, quelques précisions sur les manipulations à conduire.

La dose de chlorure cuivreux à répartir se situe, en fonction de la turbidité de l'eau, entre 2 g. et 4 g. par tonne d'eau (2 à 4 p. p. m.) ; la posologie de l'oxyde cuivreux est similaire. Naturellement les équipes d'épidémiologie auront calculé, en tonne, le volume d'eau à traiter (longueur × largeur × profondeur) et déterminé le poids de molluscicide à utiliser au cours de l'opération.

C'est ainsi que, pour une canalisation agricole du type de celle rencontrée dans la zone pilote n° 1 (Dar Bakka, Cherrada) mesurant 2 km. de long, 3 m. 5 de large et 1 m. de profondeur moyenne, le volume d'eau à traiter étant de 7.000 tonnes (2.000 × 3,5 × 1) et la turbidité moyenne, le poids de chlorure cuivreux nécessaire pour mener à bien une opération molluscicide dans ce système d'eau

©Soc.pathol.
exo

(3 p. p. m. ou 3 g. par tonne, par exemple) sera de 21 kg. (7.000 × 3).

Le chlorure cuivreux ou l'oxyde cuivreux nécessaires aux opérations molluscicides doit être stocké, conservé et transporté dans les régions chaudes et tropicales en fûts métalliques ou sous emballage étanche de matière plastique, afin d'éviter que le contact des sels cuivreux avec l'humidité atmosphérique ne les transforme en oxychlorures de cuivre (chlorure cuivreux) ou en oxyde cuivrique qui leur ferait perdre une partie importante de leurs propriétés molluscicides.

La répartition de la quantité de molluscicide prévue pour un volume d'eau défini — après pesage au laboratoire ou sur le terrain (balance romaine ou balance de Roberval) — peut se faire par différents procédés :

Lorsqu'on est en présence de systèmes d'irrigation agricole coordonnés et, pour ainsi dire, industrialisés, la distribution des molluscicides à partir des barrages, des vannes ou d'embarcations par des pompes doseuses électriques ou à moteur à benzol, comme cela est parfois réalisé en Égypte, peut être envisagée. Cependant, en milieu rural tropical et sub-tropical, des méthodes relativement simples et bien appropriées au terrain donnent de très bons résultats.

Les produits à disperser (chlorure cuivreux, oxyde cuivreux) qui sont très peu solubles dans l'eau peuvent être distribués à partir de sacs de tissus à mailles fines (soie synthétique, bas de femme, étamine, soie à blutter), tractés à partir des rives par deux hommes (un sur chaque rive) ou remorqués par des canots pneumatiques. Dans certains cas, la distribution « à la volée » avec une petite pelle ou une truelle donne de bons résultats (tenir compte de la direction du vent) ; des équipements ingénieux manœuvrés à bras (bennes rotatives, vis d'archimède, tapis roulants) permettant à partir d'une embarcation de distribuer, dans le sillage de celle-ci, des poudres molluscicides ont, par ailleurs, été proposés.

D'autres procédés utilisent des suspensions mères de molluscicides qui sont réparties dans des seaux pompes (modèles militaires), dans des appareils du type Vermorel, ou simplement dans des arrosoirs de matière plastique, puis qui sont distribués à partir d'une embarcation ou à partir des rives, suivant un dosage approprié.

Les méthodes de distribution que nous utilisons au Maroc, avec satisfaction, dans la campagne prophylactique intéressant Marrakech, sont celles des sacs tractés et de dispersion par seaux pompes (exclure le matériel en fer) ou appareils du type Vermorel.

En ce qui concerne le fractionnement sur le terrain de la dose totale calculée (canal de 2 km. de longueur, de 4 m. de largeur et de 1 m. de profondeur nécessitant 21 kg. de chlorure cuivreux, par exemple), afin de rendre sa répartition plus commode, l'expérience montre qu'il

©Soc.pathol.
exo

est préférable de diviser la zone traitée en sections (sections de 100 à 200 m. pour un canal de 2 km.), qui sont entreprises successivement, chaque section recevant la dose de molluscicide appropriée à son volume.

Le prélèvement de l'eau, après traitement, afin de s'assurer par un dosage colorimétrique approprié que la dose molluscicide a bien été atteinte est recommandable, des méthodes pratiques et suffisamment exactes, de dosage applicable sur le terrain, ont été décrites à cet effet ; le chlorure et l'oxyde cuivreux, en particulier, peuvent être dosés par la méthode au thiocyanate de potassium et à la pyridine [Bertrand, Deschiens et Tahiri (6)].

Résumé et conclusions

La fréquence de la bilharziose à *Schistosoma haematobium*, au Maroc, dans les territoires du Sud, en particulier (taux d'infestation moyen 3,5 à 5 0/0) nécessite une prophylaxie active, que les Services sanitaires du Royaume mènent à bien.

Cette prophylaxie comprend : les actions molluscicides chimiques par des agents électivement antimollusques et non toxiques (chlorure cuivreux, oxyde cuivreux), l'éducation sanitaire et, bien entendu, le traitement des malades.

Le choix d'une zone pilote de prophylaxie par les molluscicides chimiques s'est portée, dans la province de Marrakech, sur le territoire de Marrakech-banlieue, dont la prospection scolaire (statistique sur 3.925 écoliers) a révélé des taux d'infestation bilharziens situés entre 1,72 0/0 et 41,17 0/0.

Sur ce territoire, il a été défini topographiquement, démographiquement, épidémiologiquement (statistiques scolaires) et malacologiquement (identification des gîtes à *Bulinus contortus*) 2 zones pilotes (traitées) et 1 zone témoin (non traitée), de prophylaxie. Dans ces zones, les écoles ont été mises sous contrôle sanitaire et statistique permanent ; ce sont : la zone pilote de Chrada (62 élèves, taux infectieux 22 0/0) ; la zone pilote de Sidi Haya (87 élèves, taux infectieux 34 0/0) ; la zone témoin de Machou-Sidi Cheik (182 élèves, taux infectieux 26 0/0).

La durée de la campagne est prévue pour trois ans ; les résultats comparatifs des zones pilotes et témoins appréciés par des statistiques comparées, permettront de juger de l'efficacité des mesures appliquées.

Les périodes de traitement des systèmes d'eau par les molluscicides (régime saisonnier du Maroc, période des bains, écologie des mollusques) auront lieu chaque année aux mois de mai, juillet et septembre.

Les concentrations de chlorure cuivreux ou d'oxyde cuivreux uti-

©Soc.pathol.
exo

lisées pour les opérations molluscicides sont de 2 à 4 p. p. m. (2 à 4 g. par tonne d'eau).

La répartition des produits est faite : 1) pour les poudres, avec des sacs à maille fine tractés (des rives ou par embarcation) ou « à la volée » ; 2) pour les suspensions mères de molluscicides, par seaux pompes, dispositifs du type Vermorel, arrosoirs (des rives ou par embarcation).

Pour les systèmes et canaux d'irrigation modernes, l'usage de pompes mélangeuses à moteur, de tapis roulants et de bennes à rotation est prévu.

Summary

Epidemiological survey and prophylactic measures in urinary bilharziosis in Morocco.

The frequencey of urinary bilharziosis in southern areas of Morocco (average infestation level 5 0/0) requires an active prophylaxis. This prophylaxis comprises the use of chemical molluscicid agents (cupper chlorid, cupper oxide), and a sanitary education and treatment of the patients. In order to evaluate the efficiency of the campaign, pilot and control areas have been chosen, in which the infection level in school children was about 25 0/0. Pilot areas are treated; control areas are only checked. The informations collected after 1, 2 and 3 years in the schools (homogenous statistics) will demonstrate the results obtained.

Ministère de la Santé. Bureau Provincial de Marrakech. Institut Pasteur du Maroc. Laboratoire d'Épidémiologie de la Société de Pathologie Exotique (Institut Pasteur, Paris).

Bibliographie

(1) Blanchard (J.). — Contribution à l'étude épidémiologique, clinique et thérapeutique de la bilharziose vésicale, au Maroc. *Thèse Méd. Lyon*, Imprimerie Delzanno, 1964, 126 p.

(2) Gaud (J.), Faure (J.) et Sole (N.). — Variations dans le temps des index d'infestation humaine dans la bilharziose vésicale marocaine. *Bull. Inst. Hyg. Maroc*, 1958 (2e série), **6**, 55-60.

(3) Delons (S.), Franquet (G.) et Gillet (J.). — Contribution à l'étude des lésions urétérales radiologiques de la bilharziose urinaire au Maroc. *Exposé aux Journées méd. Dakar*, 1962.

©Soc.pathol.
exo

(4) Deschiens (R.), Floch (H.) et Le Corroller (Y.). — Les molluscicides cuivreux dans la prophylaxie des bilharzioses. *Bull. Org. mond. Santé*, 1965, **33**, 73-88.

(5) Chabaud (A.), Deschiens (R.) et Le Corroller (Y.). — Démonstration à Marrakech d'un traitement molluscicide des eaux douces par le chlorure cuivreux dans le cadre de la prophylaxie des bilharzioses. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 885-890.

(6) Bertrand (D.), Tahiri (M.) et Deschiens (R.). — Dosage colorimétrique des sels de cuivre molluscicides, dans l'eau, sur le terrain, dans le cadre de la prophylaxie des bilharzioses. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, 1206-1209.

BULINUS OBTUSISPIRA (E. A. SMITH, 1886) HOTE INTERMÉDIAIRE DE LA BILHARZIOSE A *SCHISTOSOMA HAEMATOBIUM* DANS LE NORD-OUEST DE MADAGASCAR

Par E. R. BRYGOO et J. P. MOREAU (*)
Institut Pasteur de Madagascar

Le problème de la transmission de *Schistosoma haematobium* dans le Nord-Ouest de Madagascar fut pendant plusieurs années particulièrement irritant. Dans des régions où la population était parasitée à 80 p. 100 il n'était pas possible de trouver un mollusque infesté. Des idées *a priori*, appuyées sur une systématique déficiente, furent à l'origine du retard mis à découvrir cet hôte intermédiaire, étape essentielle dans l'élaboration d'une prophylaxie rationnelle.

Données antérieures

Nous avons, en 1965, fait l'historique de différentes recherches sur l'hôte intermédiaire de *Schistosoma haematobium* à Madagascar. Nous n'y reviendrons pas en détails.

Pendant des années, les nombreuses récoltes de Bulin effectuées en différentes régions de Madagascar furent régulièrement identifiées, par le spécialiste auquel nous les avons adressées, comme contenant des *Bulinus mariei* (Crosse) lorsqu'il s'agissait de Bulins à coquilles

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

allongées et des *Bulinus liratus* (Tristram) pour les Bulins globuleux. Cette dernière espèce, rapportée au groupe du *Bulinus tropicus*, était donnée comme ne pouvant être l'hôte intermédiaire. Nous souscrivions d'ailleurs volontiers à cette affirmation car tous nos essais d'infestation au laboratoire à Tananarive avec les *Bulinus liratus* des plateaux échouaient alors que nous obtenions facilement l'infestation des *Biomphalaria* par *Schistosoma mansoni*. Il ne restait donc plus, comme hôte intermédiaire possible, que *Bulinus mariei*, largement répandu dans l'ensemble des régions chaudes de l'île. Comme de plus ce mollusque appartient au groupe *forskalii*, connu pour être hôte intermédiaire ici et là dans le monde et particulièrement à Maurice, le problème de Madagascar semblait rentrer dans un cadre déjà classique.

C'est sur ces bases que A. Capron et J. J. Lartigue effectuèrent en juillet 1959 une enquête dans la région de Marovoay où plus de 40 p. 100 de la population est infestée par *Schistosoma haematobium*. La dissection de 2.000 *Bulinus mariei* ne leur donna aucune furcocercaire attribuable à un schistosome. Nous complétions la même année cette enquête par l'examen de 400 mollusques récoltés dans la même région au mois de décembre, sans plus de succès. Le problème restait donc entier.

A partir de 1960, grâce à la collaboration que voulut bien nous accorder sans compter G. Mandahl-Barth, le problème de la systématique des hôtes intermédiaires des schistosomes à Madagascar évolua rapidement. Les premières recherches portèrent évidemment sur ce *Bulinus mariei*, hôte intermédiaire probable de *Schistosoma haematobium* et dont on ne pouvait mettre en évidence l'infestation. Sur des récoltes que nous lui adressions G. Mandahl-Barth ne tardait pas

a) à mettre en synonymie *Bulinus mariei* avec *Bulinus forskalii* (Ehrenberg) ;

b) à séparer à nouveau de cette espèce *Bulinus bavayi* (Dautzenberg) considéré longtemps comme un synonyme.

La découverte de l'existence d'au moins 2 espèces dans le groupe des mollusques autrefois rangés sous le seul nom de *mariei*, faisait espérer que nous approchions enfin de la découverte de l'hôte intermédiaire de *Schistosoma haematobium*, d'autant plus qu'au laboratoire nous réussissions, au prix il est vrai d'une mortalité considérable, à obtenir l'émission de cercaires de *Schistosoma haematobium* par *Bulinus forskalii sensu stricto*.

Mais il restait toujours à trouver des Bulins infestés dans la nature.

©Soc.pathol.
exo

Acquisitions nouvelles

Nous avons abordé le problème dans la région de Majunga (*), particulièrement riche en bilharziose urinaire et climatologiquement identique à celle de Marovoay. Il fut bientôt évident que si les *Bulinus forskalii* n'émettaient aucune furcocercaire du type de celles des Schistosomes, ce qui confirmait les résultats antérieurs, par contre des Bulins du type *liratus*, *sensu lato*, émettaient eux, des furcocercaires très suspectes.

a) *Identité du mollusque.*

Des mollusques émettant des furcocercaires suspectes furent adressés à G. Mandahl-Barth qui répondit qu'il s'agissait manifestement d'une espèce distincte du *Bulinus liratus* des plateaux, les différences portant en particulier sur la forme et les dimensions des dents de la radula, plus petite, avec des pointes plus étroites, chez les « nouveaux » mollusques.

L'espèce de Majunga précisait G. Mandahl-Barth, correspondait bien à la description de « *Physa* » *obtusispira* E. A. Smith, 1886 sans que l'on puisse exclure l'hypothèse que *P. obtusispira* ne soit qu'une petite forme de *P. madagascariensis* Angas, 1881. Ces deux noms avaient précédemment été mis en synonymie avec *Bulinus liratus*.

b) *Infestation spontanée.*

Du 1er avril au 15 septembre 1965 l'examen de 518 *Bulinus obtusispira* récoltés dans les environs de Majunga en donna 87 qui émettaient spontanément des cercaires de Schistosomes.

c) *Identification spécifique.*

Les souris et hamsters infestés avec les cercaires suspectes, soit par injection soit par immersion, donnèrent des Schistosomes adultes mâles et femelles, présentant les caractères morphologiques de *Schistosoma haematobium*. Le délai le plus court fut de 45 jours. En 60 jours, les souris présentent régulièrement une infestation faible, habituellement bisexuée bien que les mâles dominent. Chez

(*) Au cours de la prospection malacologique des environs de Majunga nous avons également récolté une Physe *(sensu stricto)* que G. Mandahl-Barth identifia comme *Physa acuta* Draparnaud, mettant en synonymie *Physa borbonica* de Maurice et *Physa mosambiquensis* de l'Est africain. Il semble que ce soit la première récolte du genre *Physa* à Madagascar. Ce mollusque n'a jusqu'à présent été trouvé que dans un seul gîte, au lieu dit Tsararano, dans le périmètre urbain de Majunga.

©Soc.pathol.
exo

les hamsters les infestations furent plus importantes mais avec également une prédominance de mâles.

d) *Réalisation du cycle au laboratoire.*

L'identification des Schistosomes adultes obtenue chez l'animal était une preuve suffisante du rôle d'hôte intermédiaire du Bulin de Majunga. Il était cependant souhaitable d'obtenir le cycle complet d'œuf à œuf au laboratoire.

Nous avons infesté des *Bulinus obtusispira*, nés en aquarium, avec des miracidia d'œufs de Schistosomes, d'un malade de Majunga.

Quarante-deux jours après, les Bulins commencèrent à émettre des cercaires. Celles-ci servirent à infester des souris qui, sacrifiées 60 jours plus tard, nous donnèrent des adultes de *Schistosoma haematobium*. Au cours d'autres essais la durée d'évolution chez l'hôte intermédiaire fut de 35 jours.

e) *Tolérance de l'infection par le Bulin.*

Des *Bulinus obtusispira* émettant des cercaires de *Schistosoma haematobium* furent maintenus en vie en aquarium à la température du laboratoire pendant plus de 90 jours. L'émission de cercaires fut continue mais pendant toute cette période aucune ponte ne fut observée.

Conclusion

Nous avons démontré que, dans la région de Majunga, l'hôte intermédiaire de *Schistosoma haematobium* est *Bulinus obtusispira*, confondu jusque-là avec *Bulinus liratus*, qui, lui, est impropre à assurer le développement du Trématode.

Bulinus forskalii peut, au laboratoire et dans certaines conditions, servir d'hôte intermédiaire. Il n'est donc pas exclu qu'il puisse occasionnellement être à l'origine d'une contamination. Mais son rôle épidémiologique s'efface complètement devant celui de *Bulinus obtusispira*, excellent hôte intermédiaire, qui tolère bien son parasitisme.

Il reste à étudier les affinités systématiques de ce Bulin, car jusqu'à présent l'aptitude à servir d'hôte intermédiaire s'est montrée réservée à des mollusques ayant entre eux d'étroites parentés constitutionnelles.

Résumé

L'hôte intermédiaire de *Schistosoma haematobium* dans la région de Majunga est *Bulinus obtusispira* (E. A. Smith, 1886) autrefois confondu avec *Bulinus liratus*. Le cycle complet a été réalisé au laboratoire. Des mollusques ont été trouvés infestés dans la nature.

©Soc.pathol.
exo

Summary

« Bulinus obtusispira (E. A. Smith, 1886), an intermediary host in bilharziosis due to « Schistosoma hæmatobium in North-Western Madagascar.

The intermediary host of *S. haematobium* (urinary bilharziosis) in the Majunga area is *Bulinus obtusispira*, which should be differentiated from non-vector *Bulinus liratus*. *Bulinus forskalii* proved vector in laboratory experiments and plays an accessory part in contaminations, but this part is muchless important than that of *B. obtusispira*.

Références

Brygoo (E. R.). — Les bilharzioses humaines à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1965, **33**, 79-206.

Brygoo (E. R.). — Rapports sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur de Madagascar en 1964, 293-294 et 1965, 157-161. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1965, **33**, 251-345 et 1966, **34**, 113-224.

Capron (A.) et Lartigue (J. J.). — Contribution à la connaissance de la Bilharziose vésicale à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1960, **28**, 157-168.

Mandahl-Barth (G.). — The species of the genus *Bulinus* Intermediate Hosts of *Schistosoma*. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1965, **33**, 33-44.

L'ALBUMINURIE DANS LA BILHARZIOSE VÉSICALE. SON ÉVOLUTION APRÈS TRAITEMENT PAR LE CIBA 32.644 BA

Par J.-P. MOREAU (*)

La recherche de l'albuminurie est un geste routinier de toute visite systématique. Celle-ci devient de plus en plus fréquente tant en pratique civile que militaire. C'est dire qu'en zone d'endémie de bilharziose vésicale la découverte d'une albuminurie chez un enfant d'âge scolaire, un conscrit, un militaire rapatriable, un jeune fiancé, une femme enceinte, un postulant à un emploi, un convalescent de maladie infectieuse, est un problème fréquent. La découverte d'œufs

Nous tenons à exprimer nos remerciements à M. le Médecin-Commandant A. Dodin, Sous-Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar, qui nous a inspiré ce travail.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

de *Schistosoma haematobium* dans le culot de centrifugation urinaire résout le plus souvent le problème étiologique encore que des intrications pathologiques soient possibles sinon fréquentes. Mais dans bien des cas l'examen parasitologique des urines est négatif et il faut recourir à des investigations poussées pour faire la preuve de l'étiologie bilharzienne : soit numération des éosinophiles, cystoscopie et rectoscopie avec étude anatomo-pathologique des fragments biopsiques des muqueuses vésicales et rectales, tests immunologiques, soit réaction de fixation du complément, test de Vogel-Minning ou encore test cutané d'allergie.

La positivité de ces épreuves fait soupçonner que chez le bilharzien vésical l'albuminurie est indépendante de l'émission des œufs. La preuve ayant été faite de l'efficacité du Ciba 32.644 Ba sur l'émission des œufs, il nous a paru intéressant de suivre l'évolution de l'albuminurie chez un groupe de 100 bilharziens vésicaux traités par ce produit. Nous nous sommes adressés à des enfants et à des adolescents pour lesquels il était logique de penser que les résultats obtenus seraient plus francs donc plus significatifs.

Pour rechercher l'albumine urinaire nous avons utilisé un papier réactif (*). Les protéines adsorbées à la surface de la bandelette provoquent un changement de couleur de l'indicateur coloré, le bleu de tétrabromophénol. La réaction est spécifique pour la recherche des protéines dans l'urine. Sa sensibilité est du même ordre que celle des méthodes d'analyse par turbidimétrie. C'est une technique simple, rapide et spécifique mais qui a l'inconvénient d'être onéreuse pour les enquêtes de masse.

Commentaires et réflexions.

Dans la majorité des cas l'albuminurie avant traitement oscille entre 0,30 et 1 g./litre. La bilharziose vésicale donne rarement des taux élevés ; nous n'avons jamais rencontré de taux supérieurs à 3 g./litre. Par contre il est intéressant de souligner que dans 6 0/0 des cas l'examen du culot de centrifugation des urines a révélé la présence d'œufs de *Schistosoma haematobium* tandis que la recherche de l'albuminurie était négative.

Après le traitement nous assistons à une diminution et à une négativation progressive des taux d'albuminurie (tableau I). Trois mois après le traitement, 70 sujets n'ont plus d'albuminurie. L'amélioration semble s'arrêter ensuite puisque après 4 mois on trouve

(*) Albustix des Laboratoires AMES.

©Soc.pathol.
exo

71 sujets sans albuminurie. En fait les résultats ont été faussés à partir de ce moment en raison de la recontamination de certains enfants.

TABLEAU I

Taux de l'albuminurie avant et après traitement par le Ciba 32.644 Ba chez 100 sujets émettant des œufs de Schistosoma haematobium.

Nombre de sujets présentant une albuminurie	Avant traitement	Un mois après	Deux mois après	Trois mois après	Quatre mois après
Supérieure à 1 g./l. . .	6	0	2	2	0
Entre 0,30 et 1 g./l.. .	71	34	24	8	13
Entre 0,10 et 0 g. 30/l.. .	2	28	7	1	5
Inférieure à 0 g. 10/l.. .	15	18	29	19	11
Négative	6	20	38	70	71

Sept mois après le traitement, sur les 71 sujets non albuminuriques après 4 mois :

30 sont toujours non albuminuriques,
5 par contre ont récidivé,
14 se sont recontaminés,
22 n'ont pas été revus.

Sur les 29 albuminuriques après 4 mois :

13 sont devenus non albuminuriques,
1 présentait encore une albuminurie,
7 s'étaient recontaminés,
8 n'ont pas été revus.

Au total, sur 70 enfants revus 7 mois après le traitement, 21 se sont recontaminés ; parmi les 49 autres, 43 (soit 88 0/0 environ) n'ont plus d'albuminurie, 5 présentent une albuminurie que l'on peut considérer comme une rechute et 1, une albuminurie permanente.

La comparaison entre l'évolution de l'albuminurie et celle de l'émission des œufs (tableau II) révèle un décalage important. Dès la fin du premier mois la ponte ovulaire a cessé et on ne retrouve plus que des œufs morts chez 23 sujets tandis que les 77 autres n'émettent plus un seul œuf. Après 3 mois, alors que 30 sujets sont encore albuminuriques il n'y en a plus qu'un seul qui émet des œufs

©Soc.pathol.
exo

vivants et il s'agit d'une recontamination ; les rares « black eggs » trouvés chez 10 sujets sont des œufs morts, pondus depuis longtemps et éliminés mécaniquement par desquamation de la muqueuse.

Tableau II

Évolution de l'émission des œufs.

Nombre de sujets	Un mois après	Deux mois après	Trois mois après	Quatre mois après
Émettant des œufs vivants.	0	0	1	5 (*)
Émettant des œufs morts.	23	17	10 (**)	4 (**)
N'émettant plus d'œufs. .	77	83	89	91

(*) Recontaminations.
(**) « Black eggs ».

On constate le même décalage net entre la disparition de l'hématurie (tableau III) et celle de l'albuminurie. Dès la fin du premier mois après le traitement environ 90 0/0 des sujets n'ont plus d'hématurie et cette guérison se confirme pour chacun de ces sujets au cours des examens d'urines des 2e, 3e et 4e mois. Le parallèle entre la disparition de l'hématurie et l'arrêt de l'émission des œufs vivants est évident. Par contre à la fin du premier mois il y a seulement 20 sujets qui ne présentent plus d'albuminurie et seulement 38 à la fin du 2e mois.

Tableau III

Évolution de l'hématurie.

Nombre de sujets	Avant traitement (1 seul contrôle)	Un mois après	Deux mois après	Trois mois après	Quatre mois après
Présentant une hématurie macroscopique. .	12	1	1	1	2
Présentant une hématurie microscopique . .	62	12	8	7	8
Ne présentant pas d'hématurie	20	87	91	92	90

©Soc.pathol.
exo

A la lumière de ces données, il nous semble possible de discuter de l'origine de l'albuminurie dans la bilharziose vésicale.

Un des premiers points acquis est que l'albuminurie n'est pas liée à l'hématurie. Certes les saignements de la muqueuse vésicale constituent un apport direct de protéines plasmatiques dans l'urine mais l'hématurie n'apparaît pas comme la cause nécessaire de l'albuminurie puisque nous voyons cette dernière persister après la disparition des hématuries. Par ailleurs, dès avant le traitement, il apparaissait que 14 sujets albuminuriques n'avaient pas d'hématies dans le culot urinaire. L'hématurie n'est pas non plus la cause suffisante de l'albuminurie ; en effet dans la majorité des cas, 79 0/0, le taux de l'albumine urinaire est égal ou supérieur à 0 g. 10/litre, et dans la majorité des cas aussi l'hématurie est microscopique (avant traitement l'hématurie macroscopique n'est trouvée que dans 12 cas). Or, 1 ml. de sang qui, chez le sujet normal, contient 0 g. 075 de protides, suffit à créer une hématurie macroscopique.

Nous pouvons également éliminer la pyurie. Si elle est fréquente chez l'adulte bilharzien ancien, en particulier chez la femme enceinte, elle n'était manifeste que dans un seul cas avant traitement chez nos sujets. Dès la fin du premier mois après le traitement 87 enfants ne présentant plus d'hématurie avaient des culots urinaires d'où les globules blancs étaient exclus.

Il nous semble logique de penser que la seule cause nécessaire et suffisante de l'albuminurie est la cystite bilharzienne. Cette cystite est une réaction inflammatoire de la muqueuse vésicale due aux phénomènes irritatifs que provoque le cheminement des œufs vivants. La muqueuse est congestionnée et œdématiée ; elle est le siège d'une exsudation sérofibrineuse qui explique la présence d'albumine dans l'urine en dehors de toute hématurie ou pyurie. Elle explique aussi le retard de la disparition de l'albuminurie par rapport à l'arrêt de l'émission d'œufs vivants. En effet la cause primaire étant supprimée, à savoir le cheminement actif des œufs, une phase de cicatrisation des lésions va pouvoir s'amorcer ; la guérison des lésions ne sera obtenue qu'après un certain temps. C'est ainsi qu'il faudra attendre 3 mois pour 70 sujets et 7 mois pour 13 autres. Cette cicatrisation laisse cependant une muqueuse fragilisée comme en témoignent les 5 récidives observées après 7 mois.

Dans un seul cas l'albuminurie est restée constante à 1 g. par litre après le traitement à chacun des examens jusqu'au 8e mois inclus. Nous avons donc pratiqué un bilan urinaire complet :

— La cystoscopie (Docteur Lainé) révèle la guérison complète des lésions de cystite bilharzienne.

— L'urographie intraveineuse met en évidence une dilatation

©Soc.pathol.
exo

générale de l'arbre urétéro-pyélo-caliciel sans image de rétrécissement, avec un léger retard à l'évacuation.

— Le débit urinaire minute est de 11.000 hématies et de 400 leucocytes.

— La P. S. P. s'élève à 64 0/0 après 70 minutes et l'urée sanguine est de 0 g. 20 par litre.

— Du point de vue clinique notons qu'il n'y a pas d'œdèmes périphériques et que la tension artérielle est de 13/7.

Ce bilan ne permet pas de retenir l'hypothèse d'une néphrite interstitielle. En particulier le taux de l'albuminurie (1 g./litre) est nettement supérieur aux taux que l'on rencontre habituellement dans cette affection. Par contre l'hypothèse d'une glomérulo-néphrite chronique albuminurique simple semble pouvoir être retenue.

Conclusion

Le traitement par le Ciba 32.644 Ba en supprimant la cause de la cystite bilharzienne, c'est-à-dire le cheminement des œufs au travers de la muqueuse vésicale, permet en quelques mois la disparition de l'albuminurie.

Le traitement par le Ciba 32.644 Ba se révèle par conséquent intéressant en pays d'endémie pour les sujets jeunes qui, postulant un emploi civil ou militaire, se voient refuser le certificat médical d'aptitude pour une albuminurie bilharzienne.

Résumé

Le traitement par le Ciba 32.644 Ba de 100 sujets jeunes bilharziens vésicaux est suivi d'une disparition progressive de l'albuminurie. Cette disparition ne survient que plusieurs mois après l'arrêt de l'émission des œufs et de l'hématurie. L'albuminurie de la bilharziose vésicale n'est donc pas liée à l'hématurie mais à l'exsudation séro-fibrineuse des lésions de cystite bilharzienne.

Summary

**Albuminaria in vesical bilharziosis ;
its course after treatment with CIBA 32.644 Ba.**

Treatment of albuminuria with CIBA 32.644 Ba in 100 young patients induced a progressive but relatively late disappearance of albuminuria.

Institut Pasteur de Madagascar

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Brygoo (E. R.). — Les bilharzioses humaines à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1965, **33**, 79-208.

Chippaux (C.). — Complications urinaires de la bilharziose à *Schistosoma haematobium*. *Concours méd.*, 1957, **79**, 5319-5330.

Dodin (A.), Brygoo (E. R.), Lambert (C. R.), Ratovondrahety et Moreau (J. P.). — Activité du CIBA 32.644 Ba sur l'élimination des œufs de *Schistosoma mansoni* et *Schistosoma haematobium*.

Dodin (A.), Ratovondrahety, Moreau (J. P.) et Richaud (J.). — Étude immunologique de bilharziens traités par le CIBA 32.644 Ba. *Ann. Inst. Pasteur*, 1965, **109**, suppl. nº 5, 128-137.

Forsyth (D. M.) et Bradley (D. J.). — Irreversible damage by *Schistosoma haematobium* in schoolchildren. *Lancet*, 1964, II, 169-171.

Lambert (C. R.). — Nouveau traitement des schistosomiases et de l'amibiase, le Ciba 32.644 Ba. Rapport Ciba, 1965.

Lambert (C. R.). — Communication personnelle, 1965.

Nosny (Y.). — La bilharziose génito-urinaire. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1963, **56**, 999-1048.

LE VERT DE PARIS, MOLLUSCICIDE ÉLECTIF (Prophylaxie des bilharzioses).

Par Hervé FLOCH et Thérèse FLOCH (*)

Nous avons en ces dernières années étudié les propriétés molluscicides du cuivre métal et de divers composés cuivreux, sel de Chevreul, oxyde et chlorure cuivreux, et aussi diméthyldithiocarbamate de cuivre (1) (2) (3), constatant que la plupart de ces corps jouissent de propriétés molluscicides électives (par rapport à leur toxicité vis-à-vis des autres hôtes du milieu aquatique et plus particulièrement leur ichtyotoxicité), intéressantes pour certaines applications pratiques de lutte antibilharzienne.

Disposant d'acéto-arsénite de cuivre (Vert de Paris ou Vert de Schweinfurt) que nous utilisons dans la lutte antilarvaire contre *Aedes taeniorhynchus*, le « pest-mosquito » des volées vespérales guyanaises (4), nous avons pensé à étudier ses propriétés molluscicides, d'autant plus que certains de nos gîtes à *A. taeniorhynchus* abritent aussi, à Cayenne, de nombreux *Australorbis glabratus* qui meurent en grande quantité lors des « traitements » antilarvaires.

Comme d'ordinaire, nous avons donc étudié la toxicité du Vert

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

de Paris sur les différents hôtes (animaux et végétaux) du biotope aquatique, insistant un peu plus cette fois sur l'action insecticide vis-à-vis des larves de moustiques puisque, par tous les hygiénistes, l'acéto-arsénite de cuivre est considéré comme un excellent larvicide, connu et employé depuis fort longtemps.

Comme parmi les molluscicides divers que nous avons étudiés le diméthyldithiocarbamate de cuivre (cuprobame) et le diméthyldithiocarbamate de zinc (zirame), plus particulièrement d'ailleurs ce dernier, se sont montrés doués à la fois de propriétés molluscicides et de propriétés larvicides, nous comparerons plus volontiers, ici, l'activité toxique du Vert de Paris à celle de ces composés chimiques.

Remarquons qu'il n'est d'ailleurs pas étonnant, *a priori*, que les deux diméthyl dithiocarbamates ci-dessus aient des propriétés larvicides puisque nous avons déjà constaté qu'à l'opposé des composés cuivreux, ils se présentaient à nous comme des molluscicides à toxicité générale (3).

Nous avons donc étudié les propriétés toxiques du Vert de Paris, principalement vis-à-vis, d'une part, des mollusques d'eau douce (dont le principal, pour nous, est *Australorbis glabratus*, hôte vecteur de *Schistosoma mansoni* et vis-à-vis, d'autre part, des poissons, ce qui est toujours important à envisager car il est souvent nécessaire, en pratique, de préserver la faune piscicole, mais aussi vis-à-vis des plantes aquatiques, sans omettre, comme nous l'avons vu, la toxicité sur les larves de moustiques.

Ainsi nous avons constaté, d'abord, que le Vert de Paris est un molluscicide à action relativement lente. Si *Australorbis glabratus* et *Aplexa marmorata* ne sont tués après 24 heures de contact qu'à la concentration de 5 ppm (3 jours d'observation), 48 heures de contact les tuent à 1 ppm, concentration indiscutablement intéressante.

Les poissons larvivores que nous avons testés sont nettement plus résistants que les mollusques à l'acéto-arsénite de cuivre. C'est ainsi que *Hemigrammus occelifer* n'est tué à 20 ppm qu'en 8 jours et qu'il résiste définitivement à 10 ppm. *Hemigrammus unilineatus*, toujours plus fragile, résiste cependant à 5 ppm, tandis que le vulgaire poisson rouge, *Carassius auratus*, résiste au moins 5 jours à 50 ppm.

Ainsi le Vert de Paris jouit de propriétés molluscicides électives analogues à celle des sels cuivreux.

D'ailleurs son utilisation très large comme larvicide, de par le monde, pendant près d'un quart de siècle, jusqu'en 1945, s'est révélée sans danger réel pour les poissons, la faune sauvage, les animaux domestiques et l'homme (5).

Les crustacés expérimentés par nous (*Cypridopsis* sp.) ne se sont guère révélés plus sensibles que les poissons.

©Soc. pathol. exo

Par contre les têtards de crapauds le sont bien plus, ce que, d'ailleurs, nous avons souvent observé avec les molluscicides que nous avons expérimentés depuis plusieurs années. Vis-à-vis du Vert de Paris ces larves de batraciens ont une sensibilité en somme assez voisine de celle des mollusques. Nous avons fait des constatations analogues en utilisant le Bayer 73 et les sels organiques de l'étain, tandis que les têtards se sont montrés plus sensibles que les mollusques vis-à-vis du zirame et du cuprobame.

Les plantes aquatiques résistent approximativement aux mêmes concentrations que les poissons.

Par rapport aux diméthyldithiocarbamates nous ferons les remarques suivantes : nous avons trouvé qu'en épreuve type O. M. S. après 24 heures de contact, le diméthyldithiocarbamate de cuivre (à 84 0/0), et le diméthyldithiocarbamate de zinc (à 90 0/0) tuaient (D. L. 100) *Australorbis glabratus* et *Bulinus contortus* à la dilution de 7,5 ppm, mais seulement après 5 à 6 jours d'observation. Après un contact de 48 heures (et 3 jours d'observation) la dilution létale s'abaissait à 3 ppm (3).

Nous constatons donc que le Vert de Paris est assez nettement plus molluscicide que le cuprobame et que le zirame, puisque l'épreuve de l'O. M. S. (24 heures de contact et 3 jours d'observation) nous a permis d'enregistrer la D. L. 100 avec la dilution de 5 ppm et qu'en outre, cette dilution tombe à 1 ppm pour 48 heures de contact et 3 jours d'observation, nous l'avons vu un peu plus haut.

L'ichtyotoxicité des diméthyldithiocarbamates est plus grande que celle de l'acéto-arsénite de cuivre ; *Carassius auratus* est tué, par eux, en 24 heures, à 1 ppm et, nous l'avons remarqué, la sensibilité des poissons aux thiocarbamates dépasse celle des mollusques (3), ce qui n'est pas le cas, loin de là, avec le Vert de Paris.

Les larves de batraciens sont, elles aussi, plus résistantes au Vert de Paris (D. L. 100 = 2,5 ppm en 24 heures) qu'elles ne le sont au zirame (D. L. 100 = 0,25 ppm en 24 heures) et au cuprobame (D. L. 100 = 0,50 ppm en 24 heures).

Le Vert de Paris se comporte donc bien, au laboratoire, comme un molluscicide relativement électif par rapport à l'ensemble de la faune aquatique ; il se rapproche en ce sens général des sels de cuivre (oxyde et chlorure cuivreux) que nous avons longuement étudiés à ce sujet (1).

Du point de vue flore aquatique, les lentilles d'eau *(Lemna)* présentent une résistance plus grande au Vert de Paris (mort à 20 ppm) qu'au diméthyldithiocarbamate de cuivre (mort à 5 ppm) mais moins élevée que celle que nous avons attribuée au diméthyldithiocarbamate de zinc (mort à 200 ppm). Cependant Grétillat souligne la toxicité du zirame, dans les conditions naturelles, pour certaines plantes aquatiques, notamment pour les *Pistia*, ce qui a

©Soc.pathol.
exo

un intérêt indiscutable dans la lutte contre quelques espèces de moustiques.

Vis-à-vis des insectes et surtout des larves de moustiques nous avons trouvé que le Vert de Paris, larvicide largement utilisé en lutte antipaludique, (6) tuait les larves (au 3e stade) d'*Aedes aegypti* et d'*Aedes taeniorhynchus*, en 24 heures, à la dilution de 0,25 ppm. Par contre, les larves de *Culex fatigans* se sont montrées nettement plus résistantes : l'action létale en 24 heures n'est obtenue qu'à l'aide des dilutions de 5 à 10 ppm (suivant les souches culicidiennes).

Les propriétés larvicides du zirame ont aussi été signalées (7) et nous avons déjà nous-mêmes noté celles du cuprobame (3). Le premier nous a donné par ailleurs des résultats assez analogues à ceux du Vert de Paris vis-à-vis des larves d'*Aedes taeniorhynchus*.

*
* *

Nous conclurons que le Vert de Paris, à côté de ses propriétés larvicides bien connues, a des propriétés molluscicides intéressantes, plus marquées que celles des diméthyldithiocarbamates de cuivre et de zinc.

En outre à l'opposé de ces derniers, son action ichtyotoxique est nettement plus faible que son action molluscicide.

SUMMARY

Paris green, an elective molluscicid agent.

In laboratory tests, Paris green behaves as an elective anti-mollusc molluscicid agent having a very low activity on the useful water fauna. From this viewpoint it is similar to copper oxide and chlorid.

Institut Pasteur de la Guyane Française
et Institut Pasteur de Paris
(Laboratoire de Parasitologie).

©Soc.pathol.
exo

ÉTUDE DU FOYER DE BILHARZIOSE URINAIRE DE KHEMIS-EL-KACHENA (ALGÉRIE)

Par Ch. RIPERT et Ed. PY (*) (**)

Alors que la présence de *Schistozoma haematobium* est fréquente en divers points du Maroc et de la Tunisie, les foyers de bilharziose urinaire sont peu nombreux en Algérie. Il en existe deux au Sahara, à Djanet (1) (5) (9) (12) aux confins algéro-libyens et à Aguedal-Anefid (8) dans la Saoura, et deux dans le tell algérien, dans les vallées de la Djidiouïa (2) (3) (4) (11) (13) (15) et de l'oued Arbatache-Hamiz (11) (14) (19).

Ce dernier foyer, découvert et bien étudié en 1949 par Marill, Hofman et Bertozzi (14), se situe sur l'actuelle commune de Khemis-el-Kachena qui regroupe les deux villages de Fondouk et de l'Arbatache. Entre janvier 1947 et avril 1949, ces auteurs ont observé 67 sujets de sexe masculin et une fillette atteints de bilharziose urinaire. Les bilharziens résident à Fondouk, à l'exception d'un seul, domicilié sur la commune voisine d'Ouled Moussa. Tous ces malades se sont trouvés en contact avec l'eau du Hamiz et 62 d'entre eux se sont baignés à peu près quotidiennement, durant les mois d'été, dans le bassin que l'oued a creusé dans la boucle qu'il décrit à proximité du Fondouk et en ce point seulement. Un seul de ces bilharziens ne s'est jamais baigné que sous le pont qu'emprunte la route de Fondouk à l'Arbatache. Ces lieux sont infestés par *Bulinus contortus*, en nombre particulièrement élevé entre juin et octobre 1947. Ils se regroupent sur les tiges de *Potamogeton pectinatus* ou de *Glyceria fluitans*, sur ou sous les pierres roulées, sur les fonds vaseux ou sur les parois maçonnées du canal de la ferme Benturki. Les Bulins se retrouvent donc en grand nombre dans le cours de l'oued, pendant la saison chaude de certaines années, en aval du barrage du Hamiz ainsi que dans certains petits ruisseaux et canaux plus ou moins maintenus en eau, dans les conditions naturelles ou par le fait du réseau d'irrigations artificiel émanant du barrage (7) (10). Les mollusques étaient par contre très rares ou complètement absents au cours des hivers de même que pendant toute la durée de l'année 1948.

En 1955, Lacroix, Sayac et Martin (11) rapportent trois nouveaux cas de bilharziose survenus chez des hommes adultes, nés ou résidant à Fondouk, et, en 1964, l'un de nous, en collaboration avec

(*) Séance du 12 octobre 1966.

(**) Avec la collaboration technique de M. Bahbou, S. Bahloul, F. Boutaoui, O. Hassaine, A. Mesbahi.

page 891 sur 1110

©Soc.pathol.
exo

Senevet, Sorrel et Boukroufa (19) observe un ensemble de nouvelles infestations en rapport avec ce même foyer. Il s'agit d'un groupe de 30 jeunes scouts d'Alger âgés de 10 à 15 ans. A la suite d'un bain pris en septembre 1962 dans le bassin de décharge du barrage du Hamiz infesté de Bulins, ils sont pris de démangeaisons. En février 1963, ils présentent des hématuries et l'examen des urines révèle chez tous les sujets la présence d'œufs de *Schistozoma haematobium*. Il nous a été donné d'observer par la suite d'autres cas de bilharziose urinaire survenus chez des touristes algérois qui s'étaient cette fois exclusivement baignés dans le lac de barrage lui-même, à côté de l'ancien club nautique, en un endroit infesté de Bulins.

La constatation que le foyer de bilharziose urinaire de Khemis-el-Kachena s'est maintenu, sinon étendu, au cours de ces vingt dernières années nous a amenés à en aborder l'étude systématique dont les résultats permettront la mise en œuvre de mesures thérapeutiques et prophylactiques propres à en réduire l'importance.

Méthodes d'étude et techniques

L'enquête épidémiologique effectuée entre mars et juillet 1966 a été précédée d'une reconnaissance géographique au cours de laquelle le réseau hydrographique de la commune a été étudié et les habitations des divers villages, douars, mechtas, lieux-dits et tribus de la commune de Khemis-el-Kachena repérées et dénombrées.

L'enquête a consisté en un interrogatoire détaillé de tous les sujets présents à domicile lors du passage des enquêteurs, précisant le nom, le sexe, l'âge de tous les individus de la famille ayant présenté des hématuries ou ayant été en contact avec l'eau du Hamiz à l'occasion de passages à gué répétés, de visites et ablutions au marabout du lac de retenue, de travaux dans l'oued, de bains dans le lac de barrage, le bassin de décharge, le cours de l'oued Hamiz, les autres oueds ou canaux d'irrigation.

Les urines des sujets suspects de contacts avec ces eaux ont été collectées, le sédiment urinaire examiné pour la mise en évidence des micro-hématuries et des œufs de Bilharzies, la protéinurie recherchée sur le liquide surnageant. Les sujets absents de leur domicile lors du passage des enquêteurs ont été atteints sur leurs lieux de travail, aux villages du Fondouk, de l'Arbatache ou dans les plantations des domaines Boumeziane Brahim, Djanati Rabah ou Sérail Mahfoud. A chaque sujet se déclarant bilharzien, il a été demandé s'il avait, ou non, déjà été traité et s'il avait, ou non, présenté de nouvelles hématuries après traitement.

Les gîtes à Bulins ont été systématiquement recherchés à différentes époques de l'année, entre 1964 et 1966.

©Soc.pathol.
exo

Résultats

A. — *Le réseau hydrographique.*

Le barrage de régulation interannuelle du Hamiz est construit sur le territoire de la commune de Khemis-el-Kachena, un peu en amont du débouché dans la plaine de la Mitidja de l'oued Arbatache qui prend ensuite le nom d'oued Hamiz. Constitué par une digue de 45 m. de hauteur, il comporte un déversoir circulaire permettant l'évacuation des crues grâce à une galerie souterraine débouchant dans un bassin d'amortissement, des ouvrages de prise alimentant l'usine hydroélectrique et la conduite de 1 m. 60 de diamètre desservant le périmètre irrigué, des ouvrages de vidange utilisés notamment pour le désenvasement.

La superficie du lac de retenue plein est de 128 ha. Au pied du barrage se trouve le bassin d'amortissement, d'une capacité d'environ 1.000 m^3, dont le trop plein débouche dans le lit de l'oued. Ce bassin, peu profond, est constamment maintenu en eau par les fuites de vannes et les résurgences débouchant dans la galerie. L'eau de ce bassin est complètement renouvelée deux ou trois fois par an, au printemps, lorsque le déversoir fonctionne à l'occasion des crues.

En dehors de quelques crues printanières, l'oued Hamiz est presque complètement à sec. Il comporte cependant de nombreuses flaques ou bassins contenant de l'eau toute l'année grâce aux résurgences de l'inféroflux, au petit écoulement pérenne émanant des fuites du barrage, aux petits affluents et sources débouchant dans son lit. En aval du village du Fondouk, l'oued est à sec pendant toute la saison chaude bien que deux de ses petits affluents, se jetant dans l'oued près du Fondouk, coulent pendant presque toute l'année. Le lit de l'oued est traversé par de nombreux gués, régulièrement empruntés par les riverains, et le lac ainsi que le bassin d'amortissement du barrage constituent des pôles d'attraction pour les touristes, les pêcheurs et les habitants de la région. Un marabout, visité le vendredi matin par les femmes et les fillettes du pays, se trouve juste au bord du lac à côté de la construction du club nautique dont le réaménagement a dû être interdit en 1965 en raison des risques d'infestation.

B. — *La bilharziose urinaire chez l'Homme.*

Le recensement de la population effectué en Algérie en avril 1966 a permis de dénombrer au total 28.080 habitants sur l'ensemble de la commune de Khemis-el-Kachena. Chaque habitation compte en moyenne 5 à 6 habitants.

©Soc.pathol.
exo

Des porteurs de Bilharzies ont été détectés dans 17 douars, groupes de mechtas ou villages de la commune. Les noms de ces agglomérations sont rapportés au tableau I ainsi que les nombres des habitations, relevés lors de la reconnaissance géographique. Ainsi, 2.376 habitations ont été visitées au cours de l'enquête qui a permis de détecter 1.416 sujets, 1.160 de sexe masculin et 256 de sexe féminin, entrés en contact avec les eaux suspectes ; 601 ont déclaré avoir été atteints d'hématuries, 250 présentaient dans leurs urines des œufs de Bilharzies et des hématies, 51 seulement des hématies et 122 sujets ont indiqué qu'ils avaient été traités de façon ambulatoire, à l'hôpital de Rouiba ou dans les hôpitaux d'Alger. Ces traitements spécifiques, effectués par séries d'injections de dérivés de l'antimoine ou par ingestion de dérivés du thioxanthone, ont, le plus souvent, surtout lorsqu'il s'agissait de traitements ambulatoires administrés à des enfants, été suivis de récidives des hématuries ou de réinfestations des sujets traités.

Les résultats obtenus permettent de calculer, pour chacun des 17 ensembles d'habitations, le nombre de bilharziens pour 100 habitations visitées et de dresser la carte du foyer. Chaque village, douar ou ensemble de mechtas y est figuré par un cercle dont la surface est proportionnelle au nombre des habitationss et où chaque quadrant noir représente le nombre de bilharziens pour 100 habitations.

L'étude de la carte ainsi tracée permet tout d'abord de constater que le nombre des bilharziens pour cent habitations est d'autant plus élevé que leurs domiciles se trouvent plus près de l'oued Hamiz et du barrage. Les habitants les plus atteints sont ceux des douars d'El Achch, de Bouakhra et des maisons réservées aux employés affectés à l'entretien et au fonctionnement du barrage et de l'usine hydroélectrique. Ces derniers, surtout les jeunes, se baignent très régulièrement au voisinage de leur domicile, pendant toute la saison chaude, dans le bassin d'amortissement du barrage et il en est de même des enfants des douars voisins du lit de l'oued qui s'amusent dans l'eau des flaques et des bassins persistant dans son cours pendant toute l'année. De nombreux porteurs de Bilharzies ont été aussi décelés dans le douar du Plateau qui jouxte, au sud-ouest, le village du Fondouk. Ce douar est traversé par un petit oued, affluent de l'oued Hamiz.

La répartition de la bilharziose[1] vésicale à Khemis-el-Kachena varie considérablement en fonction de l'âge et du sexe des sujets. Comme le montre le tableau II, 561 sujets de sexe masculin sont atteints de bilharziose, 36 seulement de sexe féminin. La répartition de la maladie chez les garçons et chez les hommes suit une courbe ne présentant qu'un sommet ; situé entre 11 et 15 ans, alors qu'on

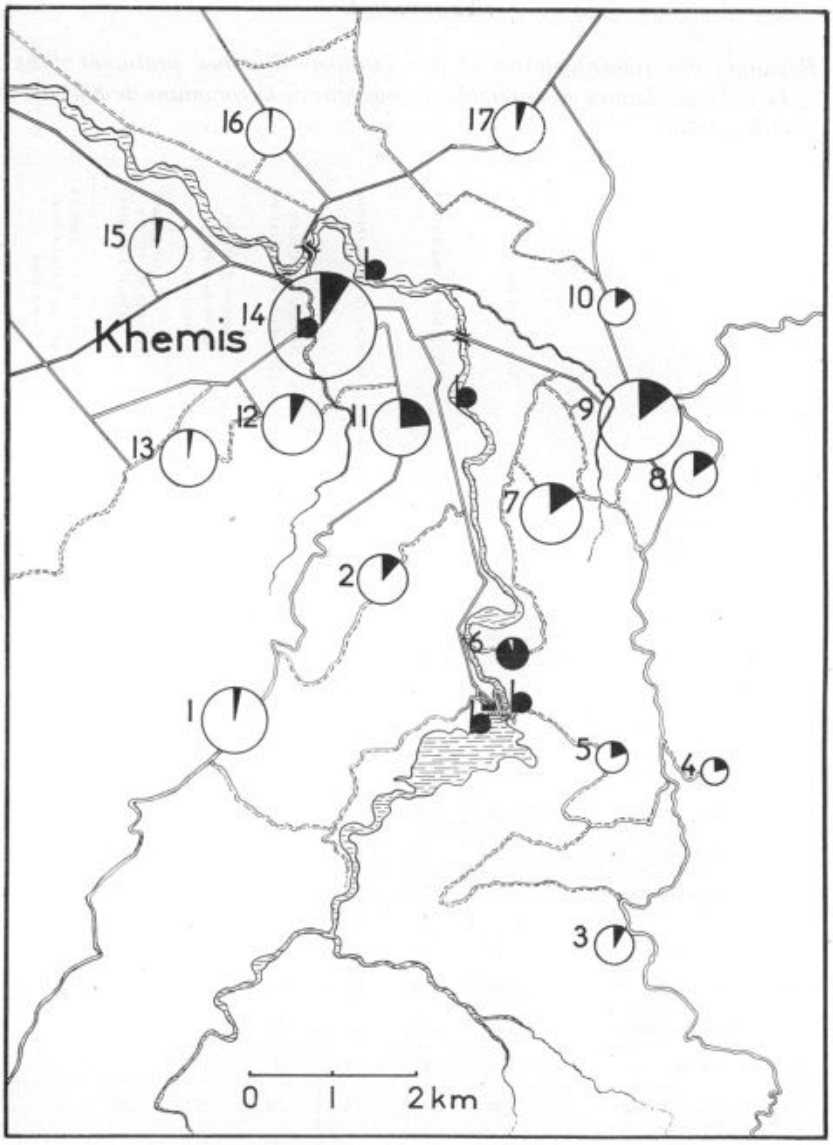
©Soc.pathol.
exo

Tableau I

Résultats des interrogatoires et des examens d'urines pratiqués dans 17 villages, douars ou ensembles de mechtas de la commune de Khemis-el-Kachena.

	Nombre d'habitations	Nombre d'examens	Nombre de bilharziens	Nombre d'urines avec œufs et hématies	Nombre d'urines avec hématies seulement	Nombre de sujets traités avant l'enquête	Nombre de bilharziens pour 100 habitations visitées
1. Aguitoune.	196	103	13	7	1	1	6,6
2. Ouled Salem. Ouled Hassaïne. El Djeâda. El Dehamnia.	101	130	24	6	3	1	24
3. El Kahla.	69	30	12	2	2	0	17
4. Ouled Ouali.	22	38	9	3	0	1	41
5. Haouch Bou Tchioune. Es Seaydia. El Mehamdia.	45	30	17	8	2	3	37
6. Maisons du barrage. El Achch. El Bouakhra.	24	77	46	26	3	2	191
7. El Hezasta.	160	156	48	20	6	5	30
8. Rezasguia.	78	56	24	4	2	9	31
9. Arbatache-village. La Cité.	305	177	86	26	14	31	28
10. El Kehalia.	41	33	11	3	2	6	27
11. Badr Eddine.	161	204	75	35	7	12	46
12. Chareb Aoudou.	148	42	27	15	2	11	18
13. Ouled Ali.	161	18	3	1	1	1	5,6
14. Fondouk-village. Le Plateau.	532	263	175	79	5	34	33
15. Ouled ben Danoun.	143	23	9	5	0	0	6,3
16. Bladia.	92	20	4	3	0	2	4,3
17. Ouled Ghalia.	118	16	12	5	1	3	10
Totaux	2.376	1.416	601	250	51	122	

©Soc.pathol.
exo



Carte du foyer de bilharziose urinaire de Khemis-el-Kachena.

Les numéros, de 1 à 17, renvoient aux noms des villages, douars ou ensembles de mechtas du tableau I. La surface de chaque cercle est proportionnelle au nombre des habitations. Les quadrants noirs représentent le nombre de bilharziens pour cent habitations : un cercle complètement noir correspondrait à 200 bilharziens pour 100 habitations.

Les gîtes à Bulins sont figurés par la lettre *b*.

©Soc.pathol.
exo

en observe deux dans le sexe féminin, entre 11 et 15 ans et entre 26 et 30 ans. Les femmes de 16 à 25 ans sont peu parasitées.

TABLEAU II

Répartition des bilharziens en fonction de l'âge et du sexe.

		0 à 5 ans	6 à 10 ans	11 à 15 ans	16 à 20 ans	21 à 25 ans	26 à 30 ans	31 à 35 ans	36 à 40 ans	41 à 45 ans	46 ans et plus	Totaux
Nombre de bilharziens dans chaque tranche d'âges	Sexe masc.. .	3	71	**220**	158	52	26	11	5	3	12	561
	Sexe fém. . .	—	9	**11**	2	1	**5**	3	1	1	3	36

C. — *Répartition des gîtes à Bulins.*

L'étude des gîtes à Bulins a été régulièrement effectuée au cours de ces quatre dernières années. Aux mois de mai 1963, 1964 et 1965, des Bulins ont tout d'abord été trouvés dans le bassin d'amortissement du barrage. Fixés à ses parois verticales, cimentées et lisses, ils étaient particulièrement nombreux sur les côtés exposés au soleil mais se trouvaient aussi par milliers dans les algues encombrant le centre du bassin. Ces Bulins ont, par la suite, presque complètement disparu de ce gîte si bien que nous n'avons pu en récolter que deux seuls exemplaires en mai 1966, après une recherche minutieuse.

A la suite des observations de cas de bilharziose survenus chez des sujets qui s'étaient exclusivement baignés dans le lac de retenue, à côté du marabout et de l'ancien club nautique, nous avons découvert des Bulins en grand nombre en cet endroit en mai 1966, contre la berge et sur les algues et hautes herbes immergées. Ces Bulins ont, eux aussi, disparu de ce gîte au printemps 1966.

Au cours de ces quatre dernières années, nos recherches nous ont amenés à découvrir des Bulins dans les flaques et les bassins naturels du lit de l'oued. Ils y persistent, mais en petit nombre, pendant l'hiver où on les découvre en soulevant les pierres roulées.

Un autre important gîte à Bulins a été mis en évidence en mai 1966 dans le petit oued à écoulement pérenne qui traverse le douar du Plateau et dans lequel les enfants du douar pataugent constamment.

©Soc.pathol.
exo

Commentaire

Le foyer de bilharziose urinaire de Khemis-el-Kachena semble s'être un peu modifié au cours de ces vingt dernières années, depuis l'étude qu'en avait faite Marill, Hofman et Bertozzi (14). Les gîtes à Bulins actuels affectent une dispersion plus vaste que celle décrite par ces auteurs mais la répartition de la masse des bilharziens ne dépasse toutefois pas les limites de la commune. Seuls quelques porteurs isolés habitent les communes voisines, Ouled Moussa, Rouiba, Dar-el-Beïda, l'Arba, Meftah, Lakhdaria et même Alger. Il s'agit alors de jeunes gens qui, attirés en été par la fraîcheur du site, viennent se baigner dans le lac de barrage, ou, plus souvent, dans le bassin d'amortissement moins profond (19).

Les craintes de Marill et coll. (14), concernant l'éventuelle extension du foyer au territoire de tout ou partie du périmètre irrigué grâce au barrage, ne se sont pas vérifiées et nous n'avons jamais observé de bilharziens parmi les préposés aux irrigations n'ayant jamais été en contact direct avec les gîtes à Bulins.

Des variations concernant la répartition des Bulins entre les divers gîtes en fonction de la saison et d'une année à l'autre, du type de celles décrites par Marill et coll. (14), ont été à nouveau observées. Difficiles à expliquer dans certains cas, leur cause est évidente dans d'autres. Ainsi, en novembre 1965, le lac de retenue du barrage a été complètement vidé. Les Bulins du lac ont été mis à sec tandis que ceux de l'oued étaient entraînés à la mer avec les énormes masses d'eau et de vases préalablement retenues par la digue. Un phénomène de chasse d'eau analogue se produit dans le bassin d'amortissement et sur le cours de l'oued lorsque le déversoir du barrage fonctionne à l'occasion des crues de printemps, dont le nombre et l'importance varient chaque année, et l'on observe ainsi paradoxalement plus de Bulins dans les années sèches que dans les années pluvieuses.

La bilharziose atteint, à Khemis-el-Kachena, la population masculine avec prédilection car l'usage interdit le plus souvent aux femmes et aux petites filles de se dévêtir pour se baigner. La répartition de la maladie en fonction de l'âge dans la population féminine suit une courbe présentant deux sommets, du type de celle précédemment obtenue à la Chiffa (18) lors de l'étude d'un foyer d'ankylostomose. Cette répartition s'explique de manière analogue par le fait que les jeunes femmes sont plus sédentaires que les petites filles qui, lorsqu'elles sont riveraines, jouent entre elles dans l'eau et contractent ainsi la bilharziose de même que les femmes plus âgées qui ont, dans toute la région, l'habitude de se rendre le vendredi matin au marabout du bord du lac où elles se livrent aux ablutions rituelles

©Soc.pathol.
exo

dans les eaux infestées de Bulins. Quel que soit leur sexe, nombre de sujets s'infestent vraisemblablement en outre lors des passages à gué répétés ou à l'occasion de travaux tels que le lavage dans l'oued du linge par les femmes ou des légumes par les maraîchers.

L'enquête épidémiologique ainsi effectuée devra donc permettre d'envisager la mise en œuvre de moyens de lutte. Elle sera fondée sur l'éducation sanitaire des populations, le traitement individuel de tous les sujets atteints, la lutte contre les Bulins par la mise à sec périodique de certains gîtes, la régularisation du cours d'oueds tels que celui qui traverse le douar du Plateau, les traitements molluscicides.

Les porteurs de Bilharzies les plus nombreux ont été d'ores et déjà dépistés. Ceux qui ne se sont pas manifestés lors de l'enquête le feront vraisemblablement de façon spontanée à l'occasion du traitement de masse, comme ceci s'est produit dans une région de la Mitidja voisine (17) lors d'une campagne d'éradication d'un foyer d'ankylostomose.

Résumé et conclusions

L'étude du foyer de bilharziose urinaire de Khemis-el-Kachena permet de constater que son extension actuelle ne dépasse pas les limites de la commune. Les gîtes à Bulins se situent à côté du marabout et de l'ancien club nautique dans le lac de retenue, dans le bassin d'amortissement du barrage, dans les flaques et les bassins du cours de l'oued Hamiz entre le barrage et le village du Fondouk, dans le petit oued qui traverse le douar du Plateau. Le nombre des Bulins et leur répartition entre les divers gîtes varient selon la saison et, d'une année à l'autre, en fonction du nombre et de la fréquence des crues déterminant le fonctionnement du déversoir.

Au cours de l'enquête, 2.376 habitations ont été visitées. Les urines de 1.416 sujets suspects de contacts avec les eaux des gîtes ont été examinées ; 601 d'entre eux ont déclaré être ou avoir été atteint d'hématuries, 250 présentaient dans leurs urines des œufs de Bilharzies et des hématies, 51 seulement des hématies.

Le nombre de bilharziens pour cent habitations d'un douar ou d'une mechta est d'autant plus élevé que les habitations sont situées plus près des principaux gîtes à Bulins.

La bilharziose frappe plus fréquemment les garçons et les hommes jeunes que les femmes et les petites filles. Les femmes jeunes, sédentaires, sont rarement atteintes. Les enfants s'infestent au voisinage de leur domicile, pataugeant pendant toute la saison chaude dans les flaques et les bassins résiduels du cours de l'oued Hamiz et de ses petits affluents, tandis que les jeunes gens de la région, se rendant

©Soc.pathol.
exo

en bicyclette ou en vélomoteur jusqu'au barrage, se baignent plus volontiers dans le bassin d'amortissement. Les femmes visitent le marabout, s'y livrent aux ablutions rituelles, et nombre de touristes s'infestent dans le lac, à côté de l'ancien club nautique.

Remerciements

Nous remercions le Docteur Lambert, Ciba Bâle, qui nous a procuré à titre scientifique une quantité d'Ambilhar suffisante pour traiter 1.000 bilharziens, ainsi que le Docteur Strufe, Bayer Wuppertal, pour l'envoi de Bayluscid en quantité suffisante pour effectuer une campagne de lutte anti-Bulins.

Summary

Studies on an urinary bilharziosis focus in Algeria.

A thourough study of the urinary bilharziosis focus of Khemis-el-Kachena is carried out by the sanitary staff. 1.416 patients have been studied: 601 suffered from hematuria; among them 250 harboured *S. hæmatobium* eggs in their urin. Although urinary bilharziosis is relatively rare in Algeria in comparison with Morocco and Tunisia, several foci have been identified in Sahara, at Djanet and at Aguedal-Anefid, and in Algerian Tell, Djidiouïa and Hamiz valleys.

Laboratoire de Parasitologie.
Faculté de Médecine, Alger.

Bibliographie

1. Aiguier (G.). — *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1938, **16**, 533.
2. Alcay (L.), Marill (F. G.), Musso (J. C.) et Castryck (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1939, **32**, 608.
3. Alcay (L.), Marill (F. G.), Musso (J. C.) et Castrick (R.). — *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1939, **17**, 421.
4. Alcay (L.), Marill (F. G.) et Musso (J. C.). — *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1942, **20**, 33.
5. Bergerot (J.). — *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1935, **13**, 47.
6. Bernard (L.), Alcay (L.), Guissoni (F.) et Manya. — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1939, **32**, 606.
7. Bertozzi (G.). — *Thèse Pharmacie*, Alger, 1948.
8. Davadie (J. A.) et Metge (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 81.
9. Durand (G.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1926, **15**, 348.
10. Gauthier (H.). — *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1934, **12**, 305.
11. Lacroix (A. C.), Sayac (A.) et Martin (Y.). — *Algérie méd.*, 1955, **59**, 739.

©Soc.pathol.
exo

12. LESOURD (M.). — *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1938, **16**, 589.
13. MARILL (F. G.), ALCAY (L.) et MUSSO (J. C.). — *Bull. Soc. Hist. nat. A. F. N.*, 1942, **33**, 110.
14. MARILL (F. G.), HOFMAN (M.) et BERTOZZI (G.). — *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1949, **27**, 110.
15. MARILL (F. G.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, **50**, 794.
16. MINICONI (P.). — *Thèse Médecine*, Alger, 1940.
17. PY (ED.) et RIPERT (CH.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1966, **59**, 234-239.
18. RIPERT (CH.), MERED (B.) et PY (ED.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 221.
19. SENEVET (G.), SORREL (A.), RIPERT (CH.) et BOUKROUFA (R.). — *Algérie méd et chir.*, 1964, **1**, 170.
20. SERGENT (E.). — *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1939, **17**, 601.

DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE DE L'ÉCHINOCOCCOSE ALVÉOLAIRE PAR IMMUNO-FLUORESCENCE

Par J. COUDERT, P. AMBROISE-THOMAS, J. DESPEIGNES, M. CADI-SOUSSI et T. KIEN TRUONG (*)

Affection rare, l'échinococcose alvéolaire a une symptomatologie suffisamment atypique pour que rien, cliniquement et radiologiquement, ne permette d'en affirmer l'existence. Les examens biologiques prennent de ce fait une importance toute particulière puisqu'ils sont les seuls à fournir des bases assez solides au diagnostic.

De très nombreuses réactions immunologiques ont été utilisées jusqu'ici : réaction de fixation du complément, hémagglutination, agglutination de particules sensibilitées (latex, bentonite) et précipitation en gélose. Toutes ces méthodes présentent une difficulté commune qui tient à la nature de l'antigène utilisé : l'antigène hydatique ne met en évidence que des réactions de groupe, non spécifiques, et quant à l'antigène alvéolaire, son extraction et sa purification sont délicates étant donné la rareté des éléments véritablement parasitaires au sein des kystes alvéolaires. Cet antigène alvéolaire qui se voudrait spécifique présente donc en fait de nombreuses fractions correspondant aux tissus de l'hôte et non au parasite (KAGAN, par des méthodes de diffusion en gélose, a pu montrer que sur 27 bandes de précipitation, 4 seulement pouvaient être indiscutablement rapportées au parasite).

L'immuno-fluorescence, permettant d'utiliser directement les éléments parasitaires sans qu'il soit nécessaire d'en extraire des

(*) Séance du 12 octobre 1966.

©Soc.pathol.
exo

antigènes, il était intéressant de tenter l'application de cette technique au diagnostic sérologique de l'échinococcose alvéolaire. Compte tenu de la rareté de cette affection, il ne semble pas qu'une étude de ce genre ait été réalisée jusqu'ici. Nous avons pu, à Lyon, observer 6 malades atteints d'échinococcose alvéolaire et étudier 10 prélèvements effectués chez eux. Ceci nous a permis de mettre au point une réaction d'immuno-fluorescence et d'en préciser la sensibilité et la spécificité.

I. — Matériel et méthode

1° *Antigènes.*

Il est constitué par des coupes à la congélation d'un fragment opératoire de kyste alvéolaire humain. Ce fragment est conservé, sans fixateur, au congélateur à — 20° C. On réalise au cryostat (Bright's cryostat) des coupes de 5 μ d'épaisseur. Ces coupes peuvent se conserver, sur lames, au congélateur à — 20° et sont directement prêtes à l'emploi.

2° *Conjugué fluorescent.*

Anti-globulines BD Merieux (diluées au 1/8) ou de l'Institut Pasteur de Paris (diluées au 1/50) conjuguées à de l'isothiocyanate de fluorescéine.

3° *Installation microscopique.*

Microscope Reichert « Zétopan » avec condensateur à fond clair. Filtre d'émission BG 12/3 mm. Filtres d'arrêt CG 9/1 mm. et OG 1/1 mm. 5.

4° *Contre colorant.*

Solution à 1/10.000 de Bleu d'Evans (*) dans l'eau distillée.

5° *Mode opératoire.*

— Fixation des coupes dans un bain d'acétone pendant 10 minutes.
— Action du sérum étudié pris à différentes dilutions, pendant 1/2 heure à 37°.
— Lavage dans deux bains successifs de tampon à pH 7,2 (5 minutes chaque fois).
— Action du conjugué fluorescent : 1/2 heure à 37°.
— Lavages comme précédemment.
— Contre coloration, pendant 10 minutes dans la solution de bleu d'Evans.

(*) Bleu d'Evans R. A. L.

©Soc.pathol.
exo

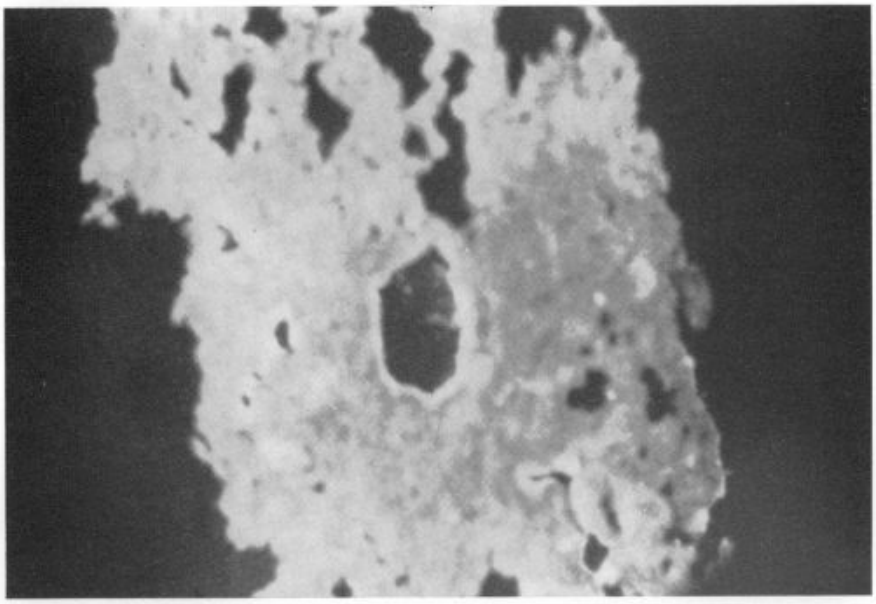


Fig. 1. — Echinococcose alvéolaire. Immunofluorescence avec contre-coloration. Réaction positive. Le tissu hépatique est coloré en rouge, alors que les membranes bordant les cavités kystiques présentent une fluorescence spécifique jaune-vert (apparaissant ici en plus clair) (Gr. : 10).

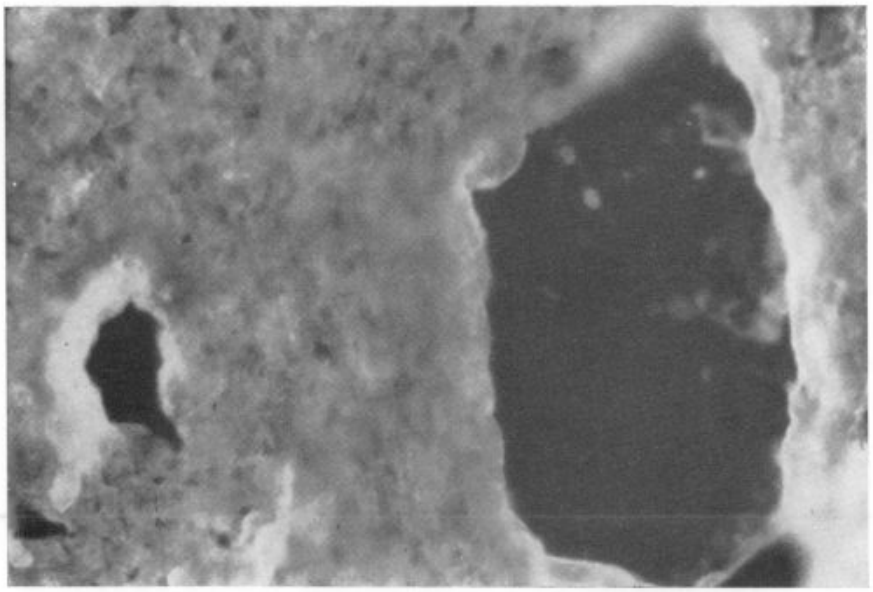


Fig. 2. — Même coupe que pour la figure 1, mais prise à un plus fort grossissement (Gr, : 40).

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

— Lavages.

— Montage sous lamelle dans une goutte de glycérine tamponné à pH 7,2 et examen des préparations au microscope à lumière ultra-violette.

6° *Témoins.*

Pour chaque série de réactions nous avons étudié 2 témoins négatifs au moins, 1 témoin-conjugué (préparation soumise uniquement à l'action du conjugué et du contre-colorant) et plusieurs témoins positifs et négatifs sans contre-coloration. En outre, au début de notre étude, nous avons pratiqué plusieurs réactions sur des coupes de foies humains normaux dont nous voulions comparer l'autofluorescence à celle des tissus parasités par *E. multilocularis*.

II. — Résultats et commentaires

1° *Lecture de la réaction.*

Effectuée suivant les modalités habituelles (technique indirecte), la réaction est assez difficile à lire compte tenu de l'importante auto-fluorescence des tissus hépatiques. Ceci nous a conduits à recourir à la contre-coloration par le bleu d'Evans, que nous avions déjà utilisée pour le diagnostic sérologique de la toxoplasmose.

Grâce à cette contre-coloration, le tissu parasité est teinté en rouge vermillon tandis que seuls les éléments parasitaires (membrane anhiste et membrane germinative) présentent une vive fluorescence jaune-vert. Cet aspect correspond à une réaction positive alors que si le sérum étudié est négatif, la préparation est uniformément rouge. Dans ces conditions il est donc possible de limiter la lecture aux zones strictement parasitaires, sans que l'auto-fluorescence des tissus environnants viennent diminuer la netteté des résultats.

2° *Sensibilité et reproductibilité.*

Nous avons disposé de 10 sérums provenant de 6 malades atteints d'échinococcose alvéolaire confirmée (examen anatomo-pathologique). Tous ces sérums ont été testés en immuno-fluorescence et en fixation du complément. Pour l'immuno-fluorescence, nous avons adopté le 1/10 comme dilution initiale, puis des taux successifs de 1/20, 1/40, etc., en poursuivant la réaction jusqu'à sa négativation totale. Nos résultats sont les suivants (tableau I).

En fonction de leurs titres en anticorps fluorescents, la répartition de ces 10 sérums est la suivante (tableau II).

Tous les taux observés pour ces cas confirmés d'échinococcose alvéolaire, sont donc égaux ou supérieurs à 1/40 et même, dans 9 cas

©Soc.pathol.
exo

sur 10, à 1/80. La réaction d'immuno-fluorescence paraît par conséquent posséder une sensibilité satisfaisante.

La fidélité de la technique a été systématiquement recherchée au cours de toutes les séries d'examens. Elle semble également satisfaisante puisque les taux successifs notés pour un même sérum n'ont jamais varié de plus d'un tube de dilution, le taux minimum observé ayant été, dans tous les cas, de 1/40.

TABLEAU I

Étude de 10 sérums d'échinococcose alvéolaire.
Résultats obtenus en immuno-fluorescence et en fixation du complément.

Sérums de malades atteints d'échinococcose alvéolaire	Titre des réactions	
	Fixation du complément	Immuno-fluorescence
E 1 MICH...	1/4 (antigène hydatique) 1/2 (antigène alvéolaire)	1/40
E 2 MOUG... E 3 MOUG...	1/4 (antigène hydatique) 1/4 (antigène hydatique)	1/80 1/80
E 4 POR...	1/4 (antigène hydatique)	1/60
E 5 AGN... E 6 AGN... E 7 AGN...	1/32 (antigène hydatique) 1/64 (antigène hydatique)	1/160 1/320 1/320
E 8 BIG... (*).	1/8 (antigène hydatique)	1/80
E 9 GAR... E 10 GAR...	1/256 (antigène hydatique)	1/160 1/320

(*) Nous devons ce sérum à l'amabilité du Professeur CORTET, clinique médicale du C. H. U. de Dijon.

TABLEAU II

Répartition de 10 sérums d'échinococcose alvéolaire en fonction de leurs titres en anticorps fluorescents.

Titres en anticorps fluorescents	Nombre de sérums
1/40	1
1/80	3
1/160	3
1/320	3

©Soc.pathol.
exo

3° *Spécificité.*

La spécificité de la réaction a été appréciée par l'étude de sérums de sujets atteints de kyste hydatique (7 cas), de distomatose (5 cas), de bilharziose urinaire (5 cas), de *Taeniasis* à *T. saginata* (1 cas) et de syphilis (2 cas) (tableau III).

TABLEAU III

Titres en anticorps fluorescents
(antigène : coupes de kystes alvéolaires)
de sujets atteints de diverses helminthiases ou de syphilis.

Kyste hydatique	Distomatose	Bilharziose	*Taeniasis*	Syphilis
K 7 Ba... 1/10	D 7 Ca... 1/10	B 2 Jo... Neg.	TS 1 H... Neg.	S 1 Neg.
K 10 Ga... Neg.	D 8 Fa... Neg.	B 6 Be... Neg.		S 2 Neg.
K 12 Ben... Neg.	D 9 Jo... Neg.	B 7 Mo... 1/10		
K 15 Ga... 1/10	D 10 Ca... Neg.	B 9 Bo... Neg.		
K 17 Cha... Neg.	D 24 Ja... Neg.	B 14 B... Neg.		
K 47 Bou... 1/10				
K 49 Che... 1/10				

Les réactions croisées correspondent donc à des taux atteignant au maximum 1/10 et il semble que la technique présente des garanties suffisantes de spécificité. Nous avons, en particulier, retenu les taux minimes observés dans les cas de kyste hydatique. Deux de nos malades présentaient pourtant une échinococcose secondaire avec des localisations multiples et les réactions de fixation du complément (antigène hydatique) étaient fortement positives.

Dans l'état actuel de notre expérience, la réaction paraît donc présenter une valeur diagnostique certaine, un taux de dilution supérieur ou égal à 1/40 semblant spécifique de l'échinococcose alvéolaire.

III. — Conclusions

Bien que nos résultats soient encore trop limités pour autoriser des conclusions définitives, il semble que l'immuno-fluorescence offre d'intéressantes possibilités diagnostiques pour l'échinococcose alvéolaire. Cette technique permet l'emploi d'un antigène spécifique représenté par des coupes à la congélation de tissus parasités et, grâce à une contre-coloration, l'appréciation des résultats uniquement au niveau des éléments parasitaires.

©Soc.pathol.
exo

Les coupes utilisées comme « antigènes » sont de préparation relativement facile et de conservation aisée ce qui assure à la réaction une commodité d'emploi indiscutable, compte tenu surtout des difficultés d'extraction et de purification des antigènes nécessités par les autres techniques sérologiques.

La sensibilité paraît assez élevée, les titres obtenus pour 10 sérums d'échinococcose alvéolaire étant supérieurs à 1/40 et atteignant 1/320 dans 3 cas.

Enfin la spécificité semble satisfaisante puisque des taux maxima de 1/10 ont été observés avec des sérums de kyste hydatique, de distomatose et de bilharziose.

Résumé

Pour le diagnostic sérologique de l'échinococcose alvéolaire, les auteurs proposent une technique originale d'immuno-fluorescence réalisée sur coupes à la congélation de foie parasité. Il s'agit d'une réaction indirecte complétée par une contre-coloration par le bleu d'Evans; 10 sérums de sujets atteints d'échinococcose alvéolaire ont été analysés et ont tous été trouvés positifs à des titres de dilution supérieurs ou égaux à 1/40. La spécificité de la méthode semble très satisfaisante et a été vérifiée avec des sérums de syphilitiques ou de sujets présentant diverses helminthiases (kyste hydatique, distomatose, bilharziose).

Summary

Serologic diagnostic of alveolar echinococcosis by means of immunofluorescence.

Alveolar echinococcosis caused by *Echinococcus multilocularis* larva (fox echinococcus) is a rare and severe disease; a focus exists in Jura. The biological diagnostic can be made by means of serologic reactions, using as antigens frozen sections of the parasited tissue, and as antibody, the sensitized patients serum.

(Travail réalisé avec l'aide de l'I. N. S. E. R. N.).

Chaire de Parasitologie et de Pathologie exotique,
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.

Bibliographie

1. Ambroise-Thomas (P.), Garin (J. P.) et Rigaud (Mlle A.). — Amélioration de la technique d'immuno-fluorescence par l'emploi de contre-colorants. Application à la toxoplasmose. *La Presse Médicale (à paraître).*

©Soc.pathol.
exo

2. Coudert (J.), Despeignes (J.), Ambroise-Thomas (P.) et Battesti (Mlle M. R.). — A propos de 3 cas d'échinococcose alvéolaire (données épidémiologiques et cliniques). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1965, **58**, 890-895.
3. Kagan (I. G.), Norman (L.) et Allain (D. S.). — Studies on echinococcosis : serology of crude and fractionned antigens prepared from *echinococcus granulosus* and *echinococcus multilocularis*. *Am. J. Trop. Med. et Hyg.*, 1960, **9**, 248-261.
4. Kagan (I. G.) et Norman (L.). — Antigenic analysis of echinococcus antigens by agar diffusions techniques. *Am. J. Trop. Med. et Hyg.*, 1961, **10**, 727-734.
5. Kagan (I. G.), Osimani (J.), Varela (J. C.) et Allain (D. S.). — Evaluation of intradermal and serologic test for the diagnosis of hydatid disease. *Am. J. Trop. Med. et Hyg.*, 1966, **15**, 172-179.
6. Immunodiagnosis of helminthic infections. *The American Journal of Hygiene*. Monographic series nº 22, juillet 1963.

Discussion. — Intervention de M. Vargues (Tours). — Il est nécessaire d'attirer l'attention des sérologistes sur une erreur systématique qui se trouve reproduite dans tous les traités et dans toutes les publications. L'activité immunologique d'un sérum est indiqué par le taux de « dilution-limite », c'est-à-dire la plus faible concentration en sérum donnant encore une lecture positive. Or, dans toutes les réactions, cette dilution-limite est indiquée *par rapport au volume final* du test ; cependant les sérologistes font une exception en ce qui concerne la réaction de fixation du complément où la dilution-limite est donnée *par rapport au volume de dilution sérique utilisée*. Or, le plus souvent à 1 volume de dilution sérique on ajoute 10 volumes de solutions (antigène et complément). On doit donc multiplier la dilution-limite donnée pour la fixation du complément par le facteur 1/10 pour obtenir le titre en dilution-limite par rapport au volume final.

page 909 sur 1110

©Soc.pathol.
exo

UN NOUVEAU PHYSALOPTÈRE, *ABBREVIATA DESCHIENSI* N. SP. PARASITE DES REPTILES, *CALOTES VERSICOLOR* (DAUD.) AU SUD VIET-NAM

Par LE-VAN-HOA et NGUYEN-VAN-LIEM (*)

(Première note)

L'examen des physaloptères chez différentes espèces de reptiles du Sud Viet-Nam et leur comparaison avec ceux connus dans le monde présentent quelques intérêts du fait que « la spécificité de ce groupe paraît plutôt large et par contre la notion d'espèces à répartition géographique extrêmement étendue ne semble pas devoir être admise aussi facilement » (CHABAUD, 1956).

Dans cette note nous limitons à l'étude des physaloptères du genre *Abbreviata*, chez des *Calotes versicolor* (Daud.), capturés aux îles « Cu Lao Thu » (Poulo Cecir de Mer) à environ 100 km. au large de Phan-Thiet, au cours d'une expédition scientifique organisée en mai 1965 par l'Institut Océanographique de Nha-Trang. Sept reptiles examinés hébergent tous le même *Abbreviata*.

La recherche de ce parasite reste infructueuse chez 120 autres *Calotes versicolor* (Daud.) provenant des environs de Saigon et qui nous ont été envoyés le 12 décembre 1965, par le Professeur HOANG-QUOC-TRUONG de la Faculté des Sciences.

Quant à l'espèce *achari*, décrit par MIRZA en 1935, chez le même hôte aux Indes, il ne semble pas qu'elle existe au Viet-Nam. La notion d'espèces à répartition géographique limitée a donc une certaine importance qu'il faut tenir compte.

Matériel étudié : grande quantité de nématodes adultes et larvaires, récoltés le 28 mai 1965.

Habitat : estomac.

Hôte : Calotes versicolor (Daudin).

Localité : Iles « Cu Lao Thu » (= Poulo Cecir de Mer), Sud Viet-Nam.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

Description

Le corps est formé d'une cuticule striée qui forme un bourrelet ne dépassant pas la tête. Celle-ci est formée par deux pseudo-lèvres portant 4 papilles submédianes et deux amphides. Chaque pseudo-lèvre porte une grosse dent externo-latérale pointue, une dent interno-latérale plus petite et deux doubles dents submédianes. La crête denticulée compte 25 petites dents subégales de chaque côté, soit 50 au total. Les dents subégales bordant les angles ventral et dorsal de la bouche se présentent sur un plan plus profond que celles alignées entre les dents submédianes et la latérale (fig. 2, B et C.).

Mâle : Le corps peut varier de 9 mm. à 15 mm.

Chez un mâle de 9 mm. 5 de long sur 0 mm. 5 de large, l'œsophage atteint 2.220 μ (œsophage musculaire : 0 mm. 3 sur 80 μ ; œsophage glandulaire : 1.920 μ sur 0 mm. 1 et 0 mm. 15). L'anneau nerveux, les diérides et le pore excréteur sont respectivement à 275 μ, à 0 mm. 48 et à 0 mm. 53 de l'apex. La bourse caudale présente deux ailes latérales de 1 mm. à 1 mm. 1 de long sur 0 mm. 1 de large. Le cloaque s'ouvre à 0 mm. 7 de l'extrémité postérieure. La face ventrale de la bourse caudale est couverte d'épines sur une zone qui commence un peu en avant de la paire antérieure des papilles pédonculées et se terminent au niveau des phasmides. Il existe 21 papilles dont 8 sont pédonculées et une paire de phasmides. D'après la nomenclature proposée par Chabaud en 1956, les papilles pédonculées forment nettement deux groupes (groupe I et II, groupe III et IV). Les papilles V et VI sont en position variable, proches l'une de l'autre. Sur ce spécimen elles sont fusionnées. La distance des papilles VI

	Mâle I (mm.)	Mâle II (mm.)	Mâle III (mm.)	Mâle IV (mm.)
Longueur du corps. . . .	9,5	13	13,75	15
Largeur du corps. . . .	0,5	0,5	0,55	0,55
Longueur œsophage ant. . .	0,3	0,35	0,42	0,4
Largeur œsophage ant.. . .	0,08	0,1	0,07	0,11
Longueur œsophage post.. .	1,92	1,95	2,15	2,4
Largeur œsophage post.. . .	0,13	0,12	0,12	0,2
Distance extrémité ant. à :				
— anneau nerveux	0,27	0,3	0,35	0,36
— diéride	0,48	0,5	0,55	0,56
— pore excréteur.	0,53	0,55	0,56	0,65
Queue	0,7	0,7	0,8	0,9
Longueur spicule gauche. . .	2,37	3,1	3,15	3,1
Largeur spicule gauche. . .	0,02	0,02	0,02	0,02
Longueur spicule droit. . .	0,24	0,25	0,2 ?	0,24
Largeur spicule droit. . . .	0,04	0,04	0,04	0,04

©Soc.pathol.
exo

et VII est de 170 μ (fig. 3, A). Les spicules sont inégaux : le droit 0 mm. 24 sur 0 mm. 04, le gauche 2.370 μ sur 0 mm. 02 (fig. 3, B et C).

Vue d'ensemble du mâle.

Corps : longueur : 9-15 mm., largeur : 0 mm. 5-0 mm. 6.

Œsophage : longueur 2 mm. 2-2 mm. 8 (œsophage musculaire : longueur : 0 mm. 3-0 mm. 4, largeur : 0 mm. 08-0 mm. 11 ; œsophage glandulaire : longueur : 1 mm. 92-2 mm. 4, largeur : 0 mm. 1-0 mm. 2). Anneau nerveux, diérides et pore excréteur respectivement à 0 mm. 27-0 mm. 36, à 0 mm. 48-0 mm. 56 et à 0 mm. 5-0 mm. 65 de l'apex.

Queue : 0 mm. 7-0 mm. 9 de long. Spicules droits : 0 mm. 24-0 mm. 25 sur 0 mm. 4, spicules gauches : 2 mm. 37-3 mm. 1 sur 0 mm. 2.

Distances des papilles VI et VII : 0 mm. 17-0 mm. 2. Les papilles pédonculées forment deux groupes I-II et III-IV. Les papilles V et VI, proches l'une de l'autre, peuvent être fusionnées ; leur position varie d'un spécimen à l'autre.

Femelle : Chez une femelle de 26 mm. de long sur 0 mm. 8 de large, l'anneau nerveux, les diérides et le pore excréteur sont respectivement à 0 mm. 35, à 0 mm. 52 et à 0 mm. 58 de l'apex. L'œsophage est long de 3 mm. 5, soit 1/7,5 de la longueur du corps (œsophage glandulaire : 3 mm. 1 sur 0 mm. 2-0 mm. 3 ; œsophage musculaire antérieur : 0 mm. 42 sur 0 mm. 15). La vulve est à 4 mm. 4 de l'extrémité céphalique et à 1 mm. de la terminaison œsophagienne. Le vagin se dirige en arrière et mesure 2 mm. 2 environ de long sur 0 mm. 1 de large. Il s'évase en chambre à œufs, longue de 2 mm. 4 large de 0 mm. 2 à 0 mm. 4, et continuée par la trompe utérine. Celle-ci mesure 0 mm. 7 sur 0 mm. 1 et se divise dichotomiquement en 4 branches utérines se dirigeant toutes postérieurement (fig. A et B). Les œufs ovalaires mesurent 49-50 μ sur 35-40 μ (fig. 1, E et F). La queue est longue de 0 mm. 6 (fig. 2, E).

Deuxième femelle : elle mesure 21 mm. 3 sur 0 mm. 6 avec l'œsophage long de 3 mm., soit 1/7 de la longueur du corps (œsophage musculaire : 0 mm. 4, œsophage glandulaire : 2 mm. 6). L'anneau nerveux, les diérides et le pore excréteur sont respectivement à 0 mm. 35, à 0 mm. 55 et à 0 mm. 6 de l'apex. Le pore génital est à 3 mm. 5 de l'extrémité antérieure ; le vagin mesure 1 mm. 9 sur 0 mm. 1, la chambre à œufs : 1 mm. 85 sur 0 mm. 18. La trompe est divisée dichotomiquement en 4 branches utérines (fig. 1, G, H et I.)

©Soc.pathol.
exo

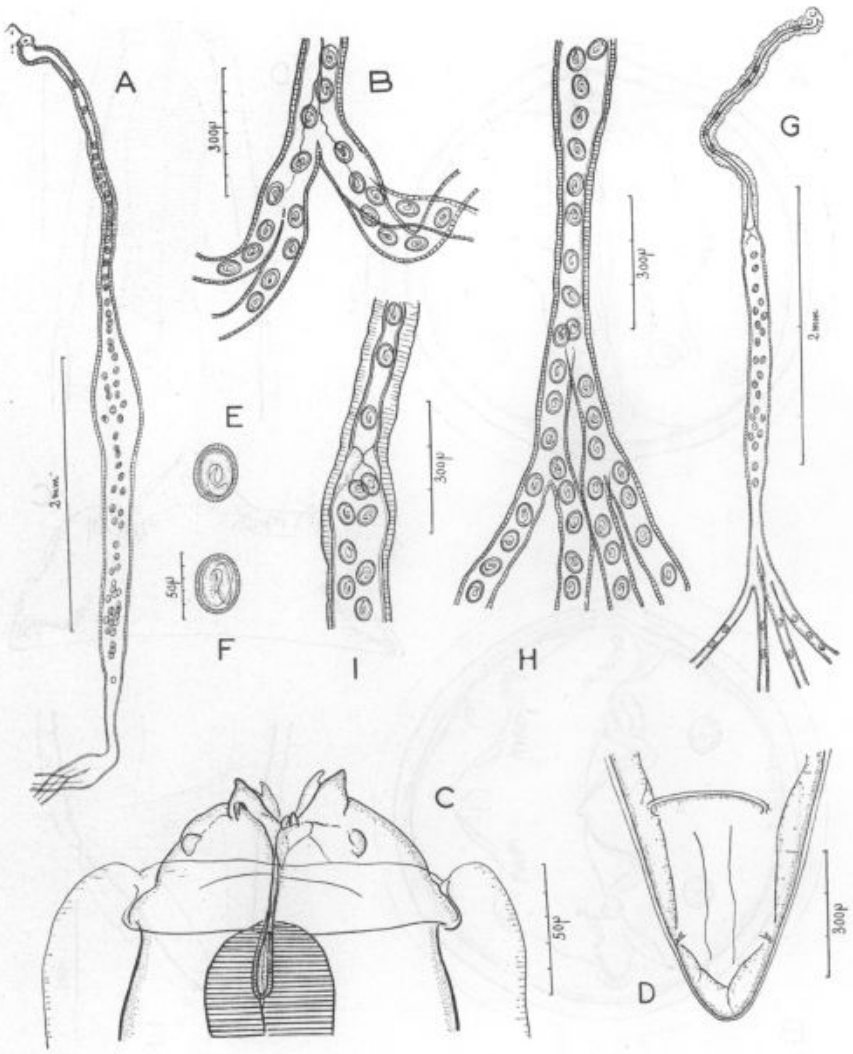


Fig. 1. — *Femelle de 26 mm.*

A. Appareil génital disséqué ; B. Détail de division dichotomique ; C. Extrémité céphalique, vue ventrale ; D. Queue, vue ventrale ; E. Œuf ; F. Œuf.

Femelle de 21 mm[3].

G. Appareil génital disséqué ; H. Détail de division dichotomique ; I. Limite vagin et chambre à œufs.

©Soc.pathol.
exo

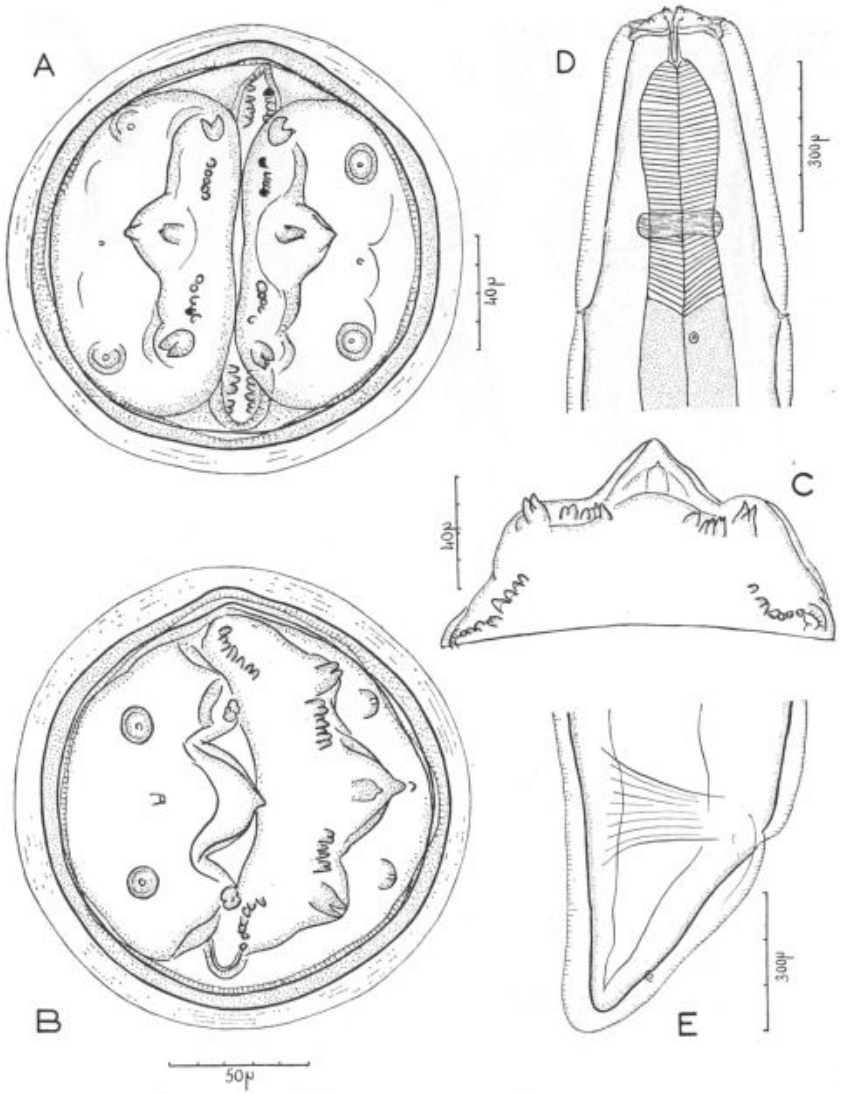


Fig. 2. — *Femelle de 26 mm.*

A. Extrémité céphalique, vue apicale ; B. Extrémité céphalique, vue apicale légèrement inclinée ; C. Lèvre latérale, face interne ; D. Extrémité antérieure, vue ventrale ; E. Extrémité postérieure, vue latérale.

©Soc.pathol.
exo

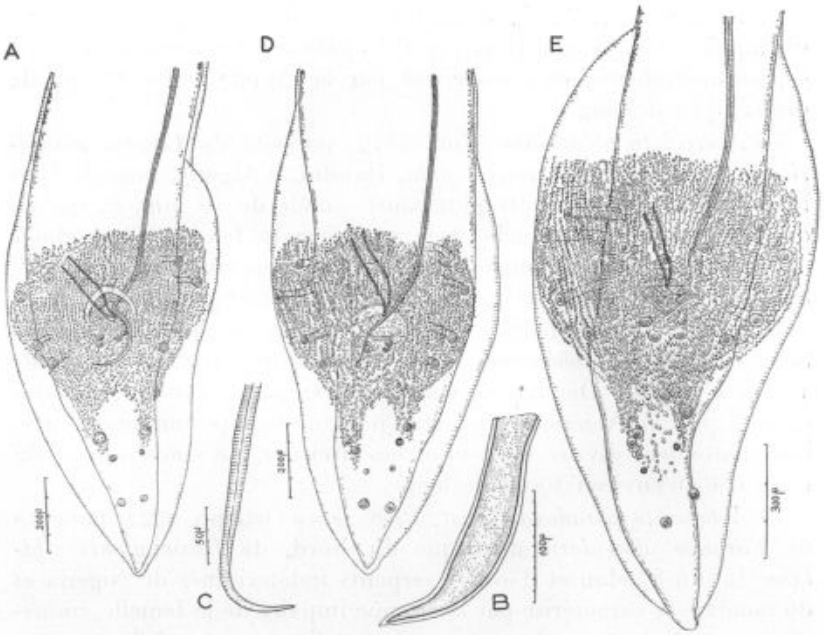


Fig. 3. — *Mâle de 9 mm.*

A. Bourse caudale, vue ventrale ; B. Spicule droit, vue latérale ; C. Spicule gauche, partie terminale.

Mâle de 13 mm.

D. Bourse caudale, vue ventrale.

Mâle de 15 mm.

E. Bourse caudale, vue ventrale.

Commentaire

D'après la conformation de l'extrémité céphalique et selon la classification des physaloptères, parasites des reptiles (Chabaud, 1956), nous classons nos parasites dans le genre *Abbreviata* (Travassos, 1920), groupe IV.

La classification est à faire avec les espèces suivantes :

— *Abbreviata terrapensis* (Hill, 1941), parasite des tortues *Terrapense ornata* (Agassiz) en Amérique du Nord, qui possède des dents interno-latérales et submédianes papilliformes. Le bord libre des pseudo-lèvres est renforcé par un épaississement chitinoïde.

— *Abbreviata antarctica* (Linstow, 1899) *sensu* Irwin-Smith, *nec* Ortlepp, parasite d'*Acanthopis antarcticus* Schaw, *Tiliqua occipitalis* Peters, *Tiliqua scincoides* (Schaw), *Tiliqua nigrolutea* Gray, *Varanus varius* (Schaw), *Varanus gouldi* (Gray), *Amphibolurus muricatus* (Schaw), en Australie, dont le spicule gauche du mâle ne dépasse pas un millimètre. La dent interno-latérale est plutôt double.

©Soc.pathol.
exo

— *Abbreviata gallardi*, Johnston et Mawson, 1942, parasite d'*Amphibolorus barbatus* (Cuv.) et d'*Amphibolorus muricatus* (Schaw), espèce australienne et caractérisée par la grande taille du spicule droit, 500 μ de long.

— *Abbreviata abbreviata* (Rud. 1819) parasite de *Lacerta margaritacea*, en Espagne, *Lacerta lepida*, Daudin, d'Algérie, possède chez le mâle des spicules droits plus courts (mâle de 10 mm. 6, spicule droit 180 μ, spicule gauche 2 mm.). Chez la femelle, l'œsophage atteint 1/4-1/5,6 de la longueur du corps (nos spécimens : 1/7-1/7,5). Selon Chabaud, 1956, cette espèce est strictement paléarctique.

— *Abbreviata algeriensis*, Chabaud, 1956 (= paradoxa *sensu* Seurat, 1914 ; = *Abbreviata varani*, *sensu* Seurat, 1917), parasite de *Varanus griseus*, Daudin, de *Chamaeleo vulgaris*, Daudin, d'*Aspis cerastes* (L.), en Algérie se distingue par une trompe impaire courte, immédiatement divisée en 4 branches utérines. Le spicule droit du mâle n'a qu'environ 100 μ de long.

— *Abbreviata paradoxa* (Linst. 1908) *sensu* Ortlepp, 1922, parasite de *Varanus albigularis* d'Afrique du Nord, de *Psammophis sibilans* (L.) du Soudan et d'autres serpents indéterminés de Nigeria et du Soudan, se caractérise par la trompe impaire de la femelle, immédiatement divisée en 4 branches utérines. Cette espèce diffère encore par la chambre à œufs plus courte que le vagin (vagin 2 mm., chambre à œufs 1 mm. 2 ; chez nos spécimens, ils sont de même longueur).

Chez le mâle, l'œsophage est plus court, 1/8 de la longueur du corps (nos spécimens 1/5-1/6), les spicules gauches plus courts (mâle de 14 à 18 mm., spicules gauches 1 mm. 8-2 mm. 8). Les 4 paires de papilles pédonculées I, II, III et IV sont presque à équidistance et ne forment pas comme les nôtres deux groupes distincts I, II et III, IV. Les papilles terminales VII sont plus postérieures, à 0 mm. 2 de l'extrémité caudale, et l'espace des papilles VI et VII plus grand, jusqu'à 350 μ.

— *Abbreviata baylisi*, Chabaud, 1956 (= *Physaloptera quadrovaria sensu* Baylis et Daubney, 1923 ; = *Physaloptera paradoxa*, Kung, 1948), parasite de *Varanus exanthematicus* (L.) en Afrique Équatoriale.

Basé sur les observations de Baylis et Daubney en 1923, sur celles de Kung en 1948 et sur l'examen d'une femelle récoltée chez *Varanus exanthematicus* (L.) du Congo, Chabaud a donné en 1956 un nom nouveau, *baylisi*, à des parasites identiques à *paradoxa* et qui s'en distinguent uniquement par la division dichotomique de l'utérus (Autrement dit, *Abbreviata baylisi*, Chabaud, 1956 = *Abbreviata paradoxa* + division dichotomique de l'utérus).

©Soc.pathol.
exo

C'est donc par les mêmes éléments différentiels de *paradoxa* déjà cités que nos parasites se différencient de l'espèce *baylisi*.

En dehors des espèces du groupe IV, énumérées par CHABAUD en 1956, nous devons encore comparer nos parasites à une autre récemment décrite, *Abbreviata madagaskariensis*, Chabaud et Brygoo, 1960, chez *Chamaeleon oustaleti* et *Chamaeleon verrucosus* à Madagascar. Ces nématodes sont nettement plus grands : femelles jusqu'à 40-45 mm., œufs 0 mm. 06 sur 0 mm. 038. Les spicules gauches du mâle paraissent pourtant plus courts (mâle de 22 mm., spicule droit 0 mm. 28, spicule gauche 1 mm. 65).

Nous pensons donc que l'espèce trouvée au Viet-Nam est nouvelle et proposons de la désigner *Abbreviata deschiensi* n. sp., en l'honneur du Professeur de parasitologie R. DESCHIENS.

RÉSUMÉ

Description d'un nouveau nématode, *Abbreviata deschiensi* n. sp. dans l'estomac des reptiles, *Calotes versicolor* (Daudin) du Viet-Nam. Selon la classification de CHABAUD, 1956, cette espèce appartient au groupe IV et se caractérise par la division dichotomique de l'utérus. Comparable à *Abbreviata baylisi*, Chabaud, 1956, elle s'en distingue cependant par la disposition des papilles pédonculées péricloacales du mâle.

SUMMARY

A new species of nematode, *Abbreviata deschiensi* n. sp., is found in the stomach of the reptile, *Calotes versicolor* (Daudin), in Viet-Nam. This species is characterized by the four uteri rising dichotomously from the common trunk of the genitalia of the female. Comparable to *Abbreviata baylisi*, Chabaud, 1956, *Abbreviata deschiensi* can, however, be distinguished by the arrangement of the four pairs of pedunculated pericloacal papillae of the male.

Instituts Pasteur du Viet-Nam
Laboratoire de Microbiologie animale
de l'Institut Pasteur, Saigon
(Directeur Général : NGUYEN-VAN-AI).

BIBLIOGRAPHIE

1. BAYLIS (H. A.) et DAUBNEY (R.). — A further report on parasitic nematodes in collection of the zoological survey of India. *Rec. of the Indian Mus.*, 1923, XXV, VI, 551-578.

©Soc.pathol.
exo

2. Chabaud (A. G.). — Essai de révision des physaloptères parasites de reptiles. *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1956, XXXI, nº 1-2, 30-50.
3. Chabaud (A. G.) et Brygoo (E. R.). — Nématodes parasites de caméléons malgaches. *Mém. Inst. Scient. Madagascar*, 1960, A **14**, 125-159.
4. Hill (W. C.). — *Physaloptera terrapensis*, a new nematode from a tortoise. *Trans. Amer. Microsc. Soc.*, 1941, LX, 59-64, fig. 1-8.
5. Johnston (T. H.) et Mawson (P. M.). — The Gallard collection of parasitic nematodes in the australian museum. *Rec. of the Aust. Mus.*, 1942, XXI, 110-115, fig. 1-18.
6. Kung (C. C.). — On some species of Spirurids from terrestrial Vertebrates, with notes on *Habronema mansioni*, *Physaloptera paradoxa* and *Hartertia zuluensis*. *J. Helminth.*, 1948, XXII, 141-164, fig. 1-40.
7. Mirza (M. B.). — *Sciurus palmarum* als ein interessanter Wirt von *Physaloptera* sp. *Zeitsch. f. Parasit.*, 1934, VI, 638-641, fig. 1-4.
8. Mirza (M. B.). — *Physaloptera achari* n. sp. from *Calotes versicolor* with a short note on abnormalities in the genus *Physaloptera*. *Proc. Acad. Sc. U. P. India*, 1935, V, 71-74, fig. 1-4.
9. Seurat (L. G.). — Sur deux Physaloptères tétrahystériens des Reptiles. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, LXXVII, 433-436, fig. 1-5.
10. Skrjabin (K. I.) et Sobolev. — Osnovi nematodologi, 1964, XII, 333.

LE MALATHION EST DOUÉ DE PROPRIÉTÉS INSECTICIDES RÉMANENTES UTILISABLES DANS LA LUTTE CONTRE DIVERS MOUSTIQUES

Par Hervé FLOCH, René KRAMER et Guy CHATENAY (*)

Le 2 octobre 1963, des *Aedes aegypti* étaient de nouveau capturés à Cayenne et la présence du stégomyia fut, dans les mois qui suivirent, reconnue sur toute la côte guyanaise (1).

Or *Aedes aegypti* avait complètement disparu de Cayenne en 1949 à la suite de notre première campagne de pulvérisations intradomiciliaires de D. D. T. et de toute la zone côtière de la Guyane Française en 1950, résultat de la seconde campagne (2), avant de disparaître définitivement de notre Département sud-américain en 1951 lorsque le foyer de Saül, village isolé de l'intérieur, fut lui-même supprimé. La Guyane Française était le second territoire ou pays d'Amérique à avoir réalisé l'éradication du vecteur de la fièvre jaune urbaine (3).

Cependant, en 1959, une souche d'*Aedes aegypti*, résistante au D. D. T. et sensible à la Dieldrine, fit son apparition à Cayenne,

(*) Séance du 12 octobre 1966.

©Soc. pathol. exo

à Saint-Laurent du Maroni, et dans les localités de la Route Nationale nº 1 ; elle disparut à la suite de pulvérisations rémanentes d'Actidrine dans les habitations (4).

Nous avons déjà exposé (1) comment nous avons été amenés à penser plus spécialement au Malathion pour tenter d'obtenir la destruction de la nouvelle souche qui avait repeuplé notre Département sud-américain en 1963, comme nous venons de le dire.

*
* *

Il nous fallut d'abord vérifier au laboratoire que cet *Aedes aegypti* résistant au D. D. T. (mortalité de 15 0/0 à la concentration de 1 g. 428 au mètre carré, après 1 heure de contact et 24 heures d'observation) et à la Dieldrine (mortalité inférieure à 70 0/0 à la concentration de 750 mg. au mètre carré), était sensible aux insecticides organo-phosphorés, notamment au Fenthion et au Malathion que nous estimions utilisables, dans le cas particulier, en pulvérisations intradomiciliaires rémanentes.

La méthode utilisée fut celle de Busvine, Fay et Mofidi, recommandée par l'O. M. S. (5). Elle consiste essentiellement en l'utilisation de tubes en matière plastique de 125 mm. de long sur 44 mm. de diamètre (trousse de l'O. M. S.) et de feuilles de papier de 15/12 cm. imprégnées d'insecticides à des concentrations différentes (d'origine O. M. S. ou préparées sur place) la durée de l'exposition est de 1 heure et celle d'observation de 24 heures ; à la fin de cette période on dénombre les insectes morts et on en détermine le pourcentage.

Nous enregistrâmes ainsi les résultats suivants :

Tableau I

Sensibilité de Aedes aegypti *au Fenthion et au Malathion.*

Insecticide	Concentration (o/o)	Nombre de moustiques testés	Mortalité après 24 heures (o/o)
Fenthion	0 (témoin)	20	0
	1	20	100
	1,5	20	100
	2	20	100
	3	20	100
	6	20	100
Malathion	0,125	20	50
	0,25	20	100
	0,5	20	100
	1	20	100
	2	20	100
	2,5	20	100

©Soc.pathol.
exo

Les résultats obtenus avec le Malathion étaient assez analogues à ceux que BURTON a enregistrés sur une souche différente d'*Aedes aegypti* en Guyane Britannique ; cet auteur a même constaté une sensibilité encore plus grande : 100 0/0 de mortalité à 0,125 et même à 0,0625 0/0.

En considérant que l'imprégnation des papiers utilisés dans cette épreuve est faite à raison de 357 mg. de solution huileuse pour 100 cm², les principales concentrations d'insecticides qui nous intéressent ont des correspondances au mètre carré de surface traitée et en milligrammes de produit actif, faciles à rechercher ; les voici :

0,5 0/0 correspond à. . . .	178 mg./m²
1 0/0 correspond à. . . .	357 mg./m²
2 0/0 correspond à. . . .	714 mg./m²
2,5 0/0 correspond à. . . .	892 mg./m²
3 0/0 correspond à. . . .	1.071 mg./m²
6 0/0 correspond à. . . .	2.142 mg./m²

Ainsi, lorsque nous obtenons une mortalité de 100 0/0 à la concentration sur papier de 1 0/0 à l'aide du Malathion, nous savons qu'il s'agit d'une sensibilité largement suffisante en pratique, étant donné les doses d'insecticides que nous envisageons de déposer sur chaque mètre carré de surface traitée (entre 1 et 2 g.).

* * *

Notre *Aedes aegypti* était donc bien suffisamment sensible aux insecticides organo-phosphorés, et en particulier, au Malathion, qui nous intéressait plus particulièrement car, nous l'avons dit, le Fenthion avait été, dès l'abord, mis à l'index en Guyane Française en raison de sa toxicité alléguée et de son prix (1).

Mais l'utilisation du Malathion en pulvérisations intradomiciliaires sous-entendait une rémanence d'une durée importante sur les surfaces imperméables (généralement peintes) qui sont celles de l'ensemble des habitations de la ville de Cayenne.

Or les renseignements bibliographiques que nous pouvions relever à ce sujet étaient, pour le moins, rares, incomplets et souvent discordants, n'intéressant au surplus, pratiquement, que la lutte contre différentes espèces d'Anophèles.

On peut lire, en effet, dans une brochure exposant les qualités du Malathion :

« Un autre intérêt important du Malathion est sa rémanence réduite qui est normalement de l'ordre d'une huitaine de jours. Ceci explique certainement l'absence de souches résistantes au Malathion,

©Soc.pathol.
exo

alors qu'elles sont très fréquentes à la suite d'utilisation du D. D. T., d'H. C. H., de Lindane, ou de Dieldrine » (7).

Cependant l'activité rémanente du Malathion, pour d'autres auteurs, est importante.

C'est ainsi que le Dr. O. H. Siung nous fit savoir qu'il n'avait pas l'expérience des pulvérisations rémanentes intradomiciliaires de Malathion mais que quelques essais effectués par la « Malaria Division » de Trinidad, utilisant l'insecticide en poudre mouillable sur des panneaux de contre-plaqué, avaient montré une rémanence de 12 semaines à la dose de 1 g./m² et de 18 semaines à celle de 2 g./m² (8), rémanence déjà intéressante, on le voit.

Ailleurs, sur des surfaces de chaume et de contre-plaqué, on enregistra, à la dose de 2 g./m² (pour une durée d'exposition de 12 heures), des taux de mortalité élevés pendant 10 semaines (9).

Schoof et ses collaborateurs (10), eux, donnent les chiffres suivants sur la rémanence du Malathion vis-à-vis des adultes d'*Anopheles albimanus* résistant, au Salvador, au D. D. T. et à la Dieldrine.

Sur du bois : à 1 mg./m², 98 0/0 de mortalité après 4 semaines, 82 0/0 après 12 semaines ; à 2 g./m², 100 0/0 de mortalité après 16 semaines, 83 0/0 après 20 semaines.

Sur du chaume : à 1 g./m², 100 0/0 de mortalité après 4 semaines, 77 0/0 après 12 semaines ; à 2 g./m², 100 0/0 de mortalité après 8 semaines, 86 0/0 après 12 semaines.

Sur du papier : à 1 g./m², 100 0/0 de mortalité après 8 semaines, 95 0/0 après 12 semaines.

Mais la plupart des auteurs reconnaissent que le Malathion (comme le Fenthion d'ailleurs), est facilement absorbé par les murs de terre, de boue séchée, ce qui limite ses possibilités d'utilisation en lutte antipaludique. On reconnaît aussi que, plus que le Fenthion cette fois, il est nettement moins efficace sur les surfaces alcalines, telles celles badigeonnées à la chaux ou plâtrées, voire sur les pisés en latérite à forte teneur colloïdale.

Disons ici que, dans la plupart des cas, on considère que ce sont les poudres dispersables dans l'eau qui conviennent mieux que les autres préparations. Mais elles sont difficiles à utiliser en pulvérisations intradomiciliaires dans les agglomérations d'habitations de bonne construction où il ne faut ni tâcher, ni endommager les surfaces murales, et ceci, pour nous, est primordial.

* * *

Toujours est-il qu'il nous fallait étudier la rémanence du Malathion principalement vis-à-vis d'*Aedes aegypti* sur des surfaces imperméables (peintes notamment), comme celles qui dominent, de loin, à Cayenne.

©Soc.pathol.
exo

Pour le faire nous avons utilisé la méthode recommandée par l'O. M. S. (11) basée essentiellement sur l'utilisation de chambres d'exposition coniques en matière plastique (trousse de l'O. M. S.) de 8 cm. 5 de diamètre de base et de 5 cm. 2 de hauteur ; la durée de l'exposition est de 30 minutes et la durée d'observation de 24 heures ; on dénombre alors les moustiques morts et l'on calcule leur pourcentage.

Les résultats que nous avons enregistrés sur une surface peinte (de couleur sombre afin que les moustiques ne l'évitent pas pendant la demi-heure d'exposition comme lorsqu'il s'agit d'une surface peinte en blanc) et sur une surface non peinte (de bois contre-plaqué) sont résumés dans les tableaux suivants.

TABLEAU II

Durée de l'activité rémanente. Espèce de moustiques (adultes) : Aedes aegypti. *Surface non peinte (contre-plaqué). Pulvérisation du 5 février 1965 de 1 g. 5 de Malathion par mètre carré.*

Date des contrôles	Nombre de moustiques testés	Nombre de moustiques tués	Pourcentage de mortalité	Durée de la rémanence (semaines)
2- 4-1965	20	20	100	8
2- 5-1965	20	20	100	12
3- 6-1965	20	20	100	16
12- 7-1965	20	20	100	20
11- 8-1965	20	18	90	24
20- 8-1965	20	18	90	25
30- 9-1965	20	6	30	29
27-10-1965	20	1	5	33

En conclusion la rémanence du Malathion sur des surfaces imperméables est importante à la dose de 1 g. 5/m² puisque 20 semaines (sur du bois non peint) et 23 semaines (sur du bois peint) après la pulvérisation nous enregistrons encore une mortalité de 100 0/0 chez des exemplaires adultes de notre *Aedes aegypti* résistant, nous le savons au D. D. T. et à la Dieldrine.

Il nous faut faire remarquer qu'une pulvérisation effectuée sur une surface fraîchement peinte montra une activité rémanente très réduite. Ce fait est important à considérer lorsque l'on a à effectuer une campagne systématique de pulvérisations rémanentes intradomiciliaires à l'aide du Malathion.

L'activité rémanente de cet insecticide organo-phosphoré s'est d'ailleurs manifestée pour nous, au laboratoire, vis-à-vis de bien

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU III

Durée de l'activité rémanente. Espèce de moustiques (adultes) : Aedes aegypti. *Surface peinte. Pulvérisation du 3 juillet 1965 de 1 g. 5 de Malathion par mètre carré.*

Date des contrôles	Nombre de moustiques testés	Nombre de moustiques tués	Pourcentage de mortalité	Durée de la rémanence (semaines)
12- 7-1965	20	20	100	1
11- 8-1965	20	20	100	5
20- 8-1965	20	20	100	6
30- 9-1965	20	20	100	11
27-10-1965	20	20	100	15
30-11-1965	20	20	100	18
8-12-1965	20	20	100	20
20-12-1965	20	20	100	23
27- 1-1966	20	18	90	26
15- 2-1966	20	15	75	28

d'autres insectes, ce qui est aussi intéressant, car disposant favorablement le public à l'égard des pulvérisations intradomiciliaires.

C'est ainsi que nous avons trouvé les mortalités rémanentes suivantes :

Aedes taeniorhynchus, 100 0/0 à la 24e semaine, 90 0/0 à la 27e semaine (sur bois contre-plaqué) ;

Culex fatigans, 100 0/0 à la 18e semaine, 70 0/0 à la 28e semaine (bois peint) ;

Culex coronator, 100 0/0 à la 18e semaine, 40 0/0 à la 28e semaine (bois peint) ;

Anopheles aquasalis, 100 0/0 à la 18e semaine, 40 0/0 à la 28e semaine ;

Musca domestica, 95 0/0 à la 18e semaine (bois peint) ;

Periplaneta americana, 100 0/0 à la 4e semaine, 40 0/0 à la 27e semaine.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

BIBLIOGRAPHIE

(1) FLOCH (H.). — Sur une nouvelle réinfestation de la Guyane Française par une souche d'*Aedes aegypti* résistante aux insecticides chlorés. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 493, juillet 1965.

©Soc.pathol.
exo

(2) Floch (H.). — Lutte antiamarile et lutte antipaludique en Guyane Française. Les deux premières campagnes de 1949 et de 1950 de pulvérisations résiduelles de D. D. T. dans les habitations. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 213, août 1950.

(3) Soper (F.). — Actas de la Decimotercera Conferencia Sanitaria Panamericana in Ciudad Trujillo, octubre 1-10 de 1950. Publicaçion nº 261 de la *Organisaçion Sanitaria Panamericana*, septiembre 1952.

(4) Fontan (R.) et Fauran (P.). — Apparition en Guyane Française d'une souche d'*Aedes aegypti* résistante au D. D. T. *Archives de L'institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 455, mars 1959.

(5) O. M. S. — Méthode à suivre pour déterminer la sensibilité ou la résistance des moustiques adultes aux insecticides. Résistance aux insecticides et lutte contre les vecteurs. *Dixième rapport du Comité d'Experts des Insecticides, Série des Rapports techniques*, 1960, nº 191, 15-25.

(6) Burton (C. J.). — Results of Insecticide Resistance Tests against *Aedes aegypti* adults and larvae in British Guiana. *Mosquito News*, june 1964, vol. **24**, nº 2, 200-202.

(7) X. — Lutte contre les moustiques avec le Malathion. *Rhône-Poulenc, Santé Publique, Division Agricole*, mai 1963, 4.

(8) Siung (C. H.). — Communication personnelle, 5 février 1965.

(9) Mohan Rao (A.), Press (J.), Caprari (P.) et Recamey (J.). — Evaluation de l'efficacité de trois insecticides organo-phosphorés dans les programmes d'éradication du paludisme. *WHO/Mal/274-WHO/Insecticides*, 3 octobre 1960, **115**, 16-26.

(10) Schoof (H. F.), Mathis (W.) et Austin (J. R.). — Épreuves pratiques sur l'action rémanente des dépôts de malathion et de Bayer 29493 (Baytex) dans la lutte contre *Anopheles albimanus* résistant à El Salvador. *WHO/Mal/274-WHO/Insecticides*, 3 octobre 1960, **115**, 3-15.

(11) O. M. S. — Méthode d'essai biologique des dépôts d'insecticides sur les surfaces murales. Résistance aux insecticides et lutte contre les vecteurs. *Dixième rapport du Comtié d'Experts des Insecticides, Série de Rapports techniques*, 1960, nº 191, 54-58.

©Soc.pathol.
exo

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU PARASITISME DES ADULTES D'*ANOPHELES FUNESTUS* PAR *GASTROMERMIS* SP. *(MERMITHIDAE)*

Par J. COZ (*) (**)

Dans le catalogue, dressé par JENKINS (1964), des parasites, prédateurs, et agents pathogènes signalés chez les insectes, les *Mermithidae* apparaissent en bonne place. Si pour certains groupes d'insectes, les phénomènes de parasitisme causés par les mermis ont été bien étudiés, il apparaît que pour les anophèles adultes les connaissances sont assez réduites.

IYENGAR (1927) signalait la présence de mermis chez deux anophèles adultes : *A. fuliginosus* Giles et *A. subpictus* Grassi. En étudiant la biologie d'*A. gambiae* Giles et d'*A. funestus* Giles, nous avons rencontré chez le premier quelques rares mermis, par contre chez le second nous avons pu constater, en 1962, une infestation verminеuse prenant des allures de véritable épizootie.

I. — MÉTHODES DE CAPTURE DES ANOPHÈLES

Les anophèles ont été capturés en utilisant des cases-pièges du village de Koumbia, Haute-Volta (Coz *et al.*, 1965). La méthode de capture est basée uniquement sur l'attraction humaine ; le comportement du moustique n'est théoriquement pas modifié c'est-à-dire qu'il entre, se nourrit et peut sortir s'il le désire.

Si cette méthode nous a donné un nombre important de femelles d'*A. funestus*, les mâles, par contre, sont venus en très petit nombre et il ne nous a pas été possible d'évaluer leur degré d'infestation.

II. — NATURE DU PARASITE

Dans la matinée les anophèles capturés dans les trappes de sortie ou les maisons étaient anesthésiés au chloroforme et placés sur lame de verre à proximité d'une goutte d'eau distillée. A plusieurs reprises

(*) Pharmacien-Chimiste-Capitaine, Mission O. R. S. T. O. M. auprès de l'O. C. C. G. E., Centre Muraz, Bobo-Dioulasso (République Haute-Volta).

(**) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

nous avons pu observer la sortie, au contact de l'eau, de formes immatures de mermis, par déchirure de la paroi abdominale du moustique.

La méthode qui consiste à anesthésier les moustiques et à laisser les mermis sortir par leurs propres moyens est la seule qui nous ait permis d'obtenir des spécimens en bon état.

Dans un premier temps, nous avons adressé les mermis à H. E. Welch, immédiatement après leur sortie du corps des moustiques, mais ils se sont avérés être trop jeunes pour être déterminés. Dans une deuxième phase les mermis ont été laissés quelques semaines dans un récipient contenant de la terre humide ; ils ont alors été envoyés au spécialiste précité qui les a identifiés comme des *Gastromermis*, Micoletzky (1923), sans toutefois pouvoir déterminer le nom d'espèce, faute de disposer d'un nombre suffisant de spécimens.

III. — Action du parasite sur les femelles d'*A. funestus*

La présence de *Gastromermis* sp. chez les femelles d'*A. funestus* a pour effet d'inhiber ou de perturber le développement ovarien. Cette inhibition est plus ou moins importante suivant l'âge auquel la larve d'anophèle se parasite.

L'âge physiologique des femelles a été déterminé par la méthode de Detinova, basée sur l'examen des trachéoles ovariennes à l'état sec (Detinova, 1963). Les oocytes ont été classés en différents stades : I, II début, II moyen, II fin, III, IV et V (Gillies *et al.*, 1961).

Il apparaît que presque toutes les femelles parasitées sont nullipares ; mais nous avons pu observer sur 280 *A. funestus* avec mermis, deux cas de parité certaine, le premier avec trachéoles déroulées et un œuf résiduel stade V, le second avec les trachéoles déroulées. Nous avons pu observer également un cas d'ovogénèse anormale qui n'est pas sans rappeler l'observation de Hamon (1961), sur un dimorphisme accusé entre les deux ovaires d'une femelle de *A. funestus*, le premier étant du type nullipare, le second du type pare. Dans le cas présent un ovaire possédait les trachéoles caractéristiques d'une femelle nullipare avec une pigmentation vitelline qui en faisait un stade II moyen, l'autre ovaire contenait des follicules au stade V.

L'étude systématique des différents stades ovariens des femelles parasitées aux mois de juillet, août, septembre 1962, nous a permis de constater (tableau I) :

— Chez les femelles gorgées et gravides, un net déficit en stades âgés, IV et V, par rapport aux femelles fraîchement gorgées, du stade I au stade III. Alors que nous n'avions qu'un seul stade V

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

*Stades d'évolution ovarienne (Classification de Christophers) chez les femelles d'*A. funestus *de Koumbia, parasitées et non parasitées par des larves de* Gastromermis *sp. (de juillet à septembre 1962).*

A. funestus	Femelles à jeun					Femelles gorgées					Femelles gravides	
	I	II d	II m	II f	III	I	II d	II m	II f	III	IV	V
Femelles infestées .	45	28	23	10	16	31	21	12	6	8	0	1
Femelles indemnes.	55	53	124	41	21	32	37	59	54	311	117	193
Total	100	81	147	51	37	63	58	71	60	319	117	194
o/o infestation par stade	45	34,6	15,6	19,6	43,2	49,2	36,2	16,9	10	2,5	0	0,5

pour un total de 78 (1,3 0/0), nous trouvions chez les femelles non parasitées 310 stades IV et V pour un total de 803 (38,6 0/0). Il convient donc d'admettre que la présence de mermis est un facteur d'inhibition de l'évolution ovarienne.

— Chez les femelles à jeun nous notions un excès de stades I, II d, 59,8 0/0 chez les femelles parasitées contre 38,4 0/0 chez les femelles indemnes ; ceci paraît indiquer que les femelles parasitées se nourrissent moins facilement que les autres, la confirmation nous en est d'ailleurs donnée par la comparaison des proportions de femelles gorgées dans les deux groupes (tableau II). L'analyse statistique nous indique un excédent de femelles à jeun chez les sujets parasités,

TABLEAU II

Pourcentages de femelles à jeun chez A. funestus *parasité et indemne (Koumbia, de juillet à septembre 1962).*

Femelles *d'A. funestus*	à jeun	Total à jeun + gorgées	0/0 à jeun
Parasitées	122	200	61
Indemnes	294	787	37,4

©Soc.pathol.
exo

60,7 0/0 de femelles à jeun dans le cas des *A. funestus* avec mermis, contre 37,4 0/0 chez les moustiques sains. Les *Gastromermis* sp. interviennent donc également dans la biologie d'*A. funestus* en limitant le nombre de repas de sang.

IV. — Étude des causes de la stérilité

Pour Strickland (1911), les mermis provoquent chez *Prosimulium hirtipes* Fries, avec quelques modifications dans l'aspect extérieur, un retard important du développement des histoblastes de la pupe.

Les deux sexes de *Simulium vittatum* Zett. ont été infestés expérimentalement (Phelps et Defoliart, 1964) par des mermis ; extérieurement les adultes nouvellement éclos n'ont pas donné d'indication de parasitisme ; les gonades étaient présentes, mais très réduites en taille si on les compare à celles d'adultes non parasités. Phelps et Defoliart concluent à une forte présomption de stérilité chez les femelles de simulies du fait de l'absence de repas sanguin qui permet la maturation des oocytes.

Le Berre (1966), observe que la femelle de *S. damnosum* Theo., infestée par mermis, se nourrit normalement ; il estime que la présence du ver ne diminue pas d'une façon notable l'agressivité de l'insecte. Il note également un arrêt de l'évolution ovarienne au stade N de Mer (oocyte sans épithélium folliculaire).

Nous avons observé chez les femelles d'*A. funestus* parasitées pratiquement tous les stades de l'évolution folliculaire depuis la femelle nullipare au stade I jusqu'à la femelle pare. Mais, exceptionnellement quelques rares femelles vont jusqu'à la ponte. Ceci doit être fonction du moment de la vie aquatique de l'insecte auquel se produit l'infestation ; si elle se produit tôt, l'anophèle nouvellement éclos présente des ovaires rudimentaires et un ou deux mermis, le polyparasitisme étant en effet assez fréquent ; les vers occupent alors la quasi-totalité de la cavité abdominale comprimant les organes et en particulier l'estomac ; il est alors impossible à l'anophèle de se nourrir. Si par contre l'infestation est tardive, le moustique est susceptible d'absorber un repas de sang normal.

Pour que le mécanisme d'évolution ovarienne se déclenche, il faut une certaine distension stomacale qui provoque la sécrétion des *corpora allata* (Detinova et Lozgatcheva, 1953). Les femelles précocement parasitées n'arrivent pas, du fait de la présence du ou des mermis, à prendre un repas de sang suffisant. La stérilité de la femelle est, à notre avis, plus liée à un phénomène physique, empêchement mécanique de se nourrir, qu'à un état de faiblesse physiologique provoquée par le parasite.

©Soc.pathol.
exo

V. — Parasitisme d'*A. funestus* male

Nous n'avons trouvé qu'un seul mâle infesté ; ceci ne veut pas dire que les taux d'infestation des mâles sont inférieurs à ceux des femelles. Mais, notre mode de capture étant basé sur l'attraction humaine, nous n'avons presque pas capturé de mâles. Le mermis était localisé dans la partie proximale de l'abdomen, laissant la partie distale inoccupée. A la dissection, la taille des testicules s'avérait être normale, et on y trouvait des spermatozoïdes mûrs.

VI. — Variations saisonnières et importance du parasitisme

La saison des pluies, dans la région de Koumbia, commence par quelques précipitations en mai-juin (Coz *et al.*, 1965), les gîtes larvaires sont mis en eau fin juin, début juillet.

Tableau III

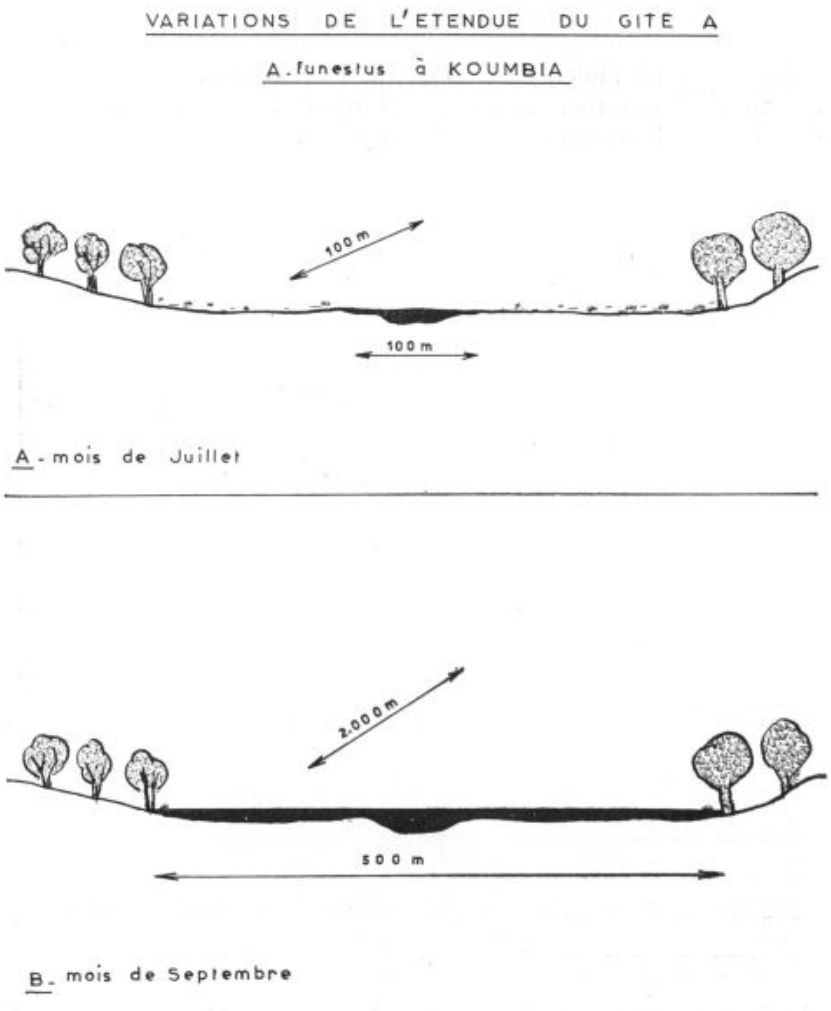
*Variations mensuelles des pourcentages d'infestation des femelles d'*A. funestus *par* Gastromermis *sp.*

Mois	*A. funestus* examinés	Porteurs de *Gastromermis*	o/o infestation	Infestation relative mensuelle o/o
Juillet 1962	272	21	7,7	7,5
Août	1.026	181	17,6	64,6
Septembre	1.025	22	2,2	7,9
Octobre	1.298	40	3	14,3
Novembre.	332	3	0,90	1,1
Décembre.	423	2	0,5	0,7
Janvier 1963.	501	11	2,20	3,9
Février	308	0	—	—
Mars	40	0	—	—
Avril	11	0	—	—
Mai	5	0	—	—
Juin	5	0	—	—
Juillet.	24	0	—	—
Total général	5.270	280	—	100

©Soc.pathol.
exo

Les plus hauts taux d'infestations ont été atteints en août (tableau III). Le parasitisme le plus intense ne correspond pas à la période d'activité maximale d'*A. funestus* qui est le mois d'octobre (Coz *et al.*, 1965).

En juillet et août, la surface du gîte larvaire est réduite (fig. 1 A), le parasitisme est intense ; puis les pluies augmentant, la nappe aquatique occupe une plus grande superficie (fig. 1 B) et les possibilités d'infestation diminuent. Du mois de novembre au mois d'avril les précipitations atmosphériques sont insignifiantes et certaines années le gîte de Koumbia s'assèche complètement. Le mois d'août



©Soc.pathol.
exo

représente la période d'infestation maximale d'*A. funestus*, par *Gastromermis* sp., mais ce n'est qu'en octobre que se situe le pic d'activité de cet anophèle. Par contre *A. gambiae* s.l., que nous n'avons trouvé infesté que très rarement, a son maximum d'activité en juillet et août (Coz *et al.*, 1965), c'est-à-dire, au moment de l'infestation maximum d'*A. funestus* par *Gastromermis* sp. On peut tenter d'expliquer ces différences par des préférences écologiques différentes : les larves d'*A. funestus* se trouvent plutôt en eau profonde ombragée, celles d'*A. gambiae* étant, de beaucoup, plus ubiquistes ; les gîtes à *Gastromermis* sp. correspondraient alors, à ceux d'*A. funestus*. L'hypothèse d'un parasitisme spécifique ne saurait, non plus, être rejetée. Il serait souhaitable, dans une phase ultérieure, de s'attacher, dans les conditions naturelles, au problème de l'infestation des larves d'anophèles par les mermis.

Les variations d'année en année sont très importantes. Si 1962 a été une année où les mermis ont été abondants chez *A. funestus*, il n'en a pas été de même pour 1963 et 1964 où nous n'avons observé que quelques cas sporadiques.

Conclusion

Les principaux vecteurs du paludisme et de la filariose à *Wuchereria bancrofti* Cob. en Afrique de l'Ouest sont devenus résistants aux insecticides opérationnels : *A. gambiae* s. l. est résistant aux cyclodiènes et au HCH dans pratiquement toute l'Afrique de l'Ouest (Coz *et al.*, 1965) et les premiers cas de résistance d'*A. funestus* à la dieldrine ont été signalés (Service, 1964).

Pour pallier cette diminution de sensibilité à certains insecticides il convient de ne pas négliger les solutions de rechange susceptibles d'être employées.

Il est évident que l'étude de nouveaux produits insecticides doit être continuée ; mais il y a lieu également de s'intéresser d'une part à la lutte génétique (O. M. S., 1964) d'autre part aux méthodes possibles de contrôle biologique ; en définitive il ne faut écarter *a priori* aucune des solutions de rechange. Il convient donc d'étudier l'activité des agents pathogènes, parasites, prédateurs, des insectes vecteurs de maladie. La lutte biologique au moyen de *Mermithidae* n'amènera vraisemblablement pas, à elle seule, le contrôle d'*A. funestus*, du fait de l'étendue de l'aire de cet anophèle et des variations que subissent les gîtes larvaires. Il se pourrait toutefois que dans certains cas, elle s'avère un adjuvant utile et il serait souhaitable d'en déterminer, plus en détail, les modalités et les facteurs limitants.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

Au cours d'une étude sur le comportement des vecteurs du paludisme, dans une région de savane de l'Afrique de l'Ouest, l'auteur a observé de nombreux cas d'infestation de femelles d'*A. funestus*, par *Gastromermis* sp.

Les nématodes provoquent une inhibition de l'évolution ovarienne, plus ou moins importante, suivant l'âge de la larve au moment de l'infestation. Quelques rares cas de femelles pares ont été observés.

L'auteur conclut qu'il est improbable que l'on puisse obtenir, avec les mermis seuls, le contrôle d'*A. funestus*.

Summary

During a study of malaria vectors behaviour, in a savannah area of West Africa, the author has observed numerous parasitism cases of *A. funestus* females by *Gastromermis* sp.

The nematods give rise to an inhibition of ovarian development more or less important according to the age the larvae have, when they are taking their parasites. Some scarce cases of parous females have been observed.

The author concludes that it is improbable, people can obtain, with mermis only, the control of *A. funestus*.

Bibliographie

Coz (J.), Eyraud (M.), Venard (P.), Attiou (B.), Somda (D.) et Ouedraogo (V. K.). — Expériences en Haute-Volta sur l'utilisation de cases-pièges pour la mesure de l'activité du DDT contre les moustiques. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1965, **33**, 435-452.

Coz (J.), Hamon (J.) et Mouchet (J.). — Importance pratique de la résistance aux insecticides chez les *Anopheles*. *Cah. O. R. S. T. O. M. ser. Ent. Med.*, 1965, nº 3 et nº 4, 127-135.

Detinova (T. S.). — Méthodes à appliquer pour classer par groupes d'âge les diptères présentant une importance médicale. *Org. Mond. Santé : Séries de monographies*, nº 47, Genève, 1963.

Detinova (T. S.) et Lozgatcheva (V. A.). — Mécanisme de l'harmonie trophogonique chez *A. maculipennis*. *Zool. Z.*, 1953, **32**, 1178.

Gillies (M. T.), Hamon (J.), Davidson (G.), de Meillon (B.) et Mattingly (P. F.). — *Guide d'entomologie appliquée à la lutte antipaludique dans la région africaine de l'O. M. S.*, Brazzaville, 1961.

Hamon (J.). — Ovogénèse anormale chez une femelle d'*Anopheles funestus* Giles. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1961, **54**, 1212-1214.

Iyengar (M. O. T.). — Parasitic nematods of *Anopheles* in Bengal. *Far. East. Assoc. Trop. Med., Trans. 7th Congr. British India*, 1927, **3**, 128-135.

©Soc.pathol.
exo

JENKINS (D. W.). — Pathogens, parasites and predators of medically important Arthropods. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1964, **30**, supplement 150 p.

LE BERRE (R.). — Contribution à l'étude biologique et écologique de *Simulium damnosum* Theobald, 1903 *(Diptera Simuliidae)*. *Mémoires O. R. S. T. O. M.*, 1966, **17**, 194 p.

O. M. S. — Génétique des vecteurs et résistance aux insecticides. *Org. Mond. Santé, Série Rapport Tech.*, 1964, **268**, 44 p.

PHELPS (R. J.) et DEFOLIART (G. R.). — Nematod parasitism of *Simuliidae*. *Research Bulletin*, 1964, **245**, University of Wisconsin.

SERVICE (M. W.). — Dieldrine resistance in *Anopheles funestus* Giles from an unsprayed area in Northern Nigeria. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1964, **67**, 190.

STRICKLAND (E. H.). — Some parasites of *Simulium larvae* and their effects on the development of the host. *Biol. Bull.*, 1911, **21**, 302-338.

ÉTUDE D'UN NOUVEAU PESTICIDE CHIMIQUE POSSÉDANT UNE ACTION SÉLECTIVE SUR LES TERMITES NUISIBLES DES PAYS TROPICAUX

Par MICHEL TAHIRI-ZAGRËT et CLAUDINE TAHIRI-ZAGRËT (*)

INTRODUCTION

Les termites sont des insectes sociaux présentant un polymorphisme accentué. Une société comprend un couple royal, des neutres mâles ou femelles (à organes génitaux atrophiés) et des larves qui constituent le couvain. Parmi les neutres, les soldats ont une tête et des mandibules hypertrophiées. Ils jouent un rôle dans la défense de la termitière, leur nid. Les neutres à mandibules normales, constituent l'ensemble des ouvriers qui participent à l'entretien et à la construction de la termitière, aux soins et à la nourriture du couvain. Leur habitacle est une construction en terre hypogée ou épigée dont la taille varie avec les espèces. Les espèces arboricoles construisent des nids en carton de bois. Enfin les espèces xylophages, c'est-à-dire ceux qui se nourrissent exclusivement de bois, ne construisent pas de termitière mais creusent des galeries dans le bois sain, ce qui provoque de graves dégâts aux habitations. Ces termites xylophages sont présents en Europe, notamment dans le sud de la France mais

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

ce sont avant tout des habitants des régions chaudes et plus particulièrement de l'Afrique.

C'est ainsi que nous avons été amené à l'étude d'un pesticide chimique, destructeur des termites xylophages, après la constatation des dommages dus à ces insectes dans les locaux de stockage des médicaments et produits chimiques de la Pharmacie Centrale d'Approvisionnement de Côte-d'Ivoire.

Les termites s'étaient attaqués aux caisses d'emballage en bois et en carton, ainsi qu'aux charpentes des locaux et malgré l'usage répété du D. D. T. par le Service d'Hygiène on ne put enrayer leur invasion et leur destruction.

Ce présent travail a donc pour objet la mise au point d'un produit chimique ayant à faible dose une action létale et spécifique sur les termites et la description du dispositif expérimental utilisé pour l'étude de l'efficacité de ce produit.

I. — Préparation du pesticide

1° *Composition.*

Nous ne présenterons ici que les deux formules couramment préparées et ayant donné des résultats satisfaisants.

Formule I.

Sulfate de cuivre	40 0/0
Acétate d'ammonium.	10 »
Sable fin des lagunes éburnéennes .	50 »

Formule II

Sulfate de cuivre	30 0/0
Acétate d'ammonium	8 »
Peroxyde de plomb	2 »
Sable fin des lagunes éburnéennes .	60 »

2° *Mode opératoire.*

Les composants ci-dessus suivant la formule choisie, sont pesés avec exactitude et placés dans un mortier ou un mixer. Il est préférable d'utiliser un mixer pour obtenir une poudre très fine et homogène.

Cette poudre de couleur verdâtre est prête à l'emploi sur le terrain. Elle se conserve très bien pendant des années.

©Soc. pathol. exo



Fig. 1. — Termitière de bellicositermès.



Fig. 2. — Termites xylophages.

©Soc.pathol.
exo



Fig. 3. — Termites dégradant les pelouses.



Fig. 4. — Termitière de cubitermès.

©Soc.pathol.
exo

II. — Protocoles expérimentaux

1° *Expériences au laboratoire.*

a) *Choix des espèces :* Il s'agit de termites de trois espèces : cubitermès, bellicositermès et les termites xylophages (fig. 1 ; 2 ; 3 ; 4).

b) *Préparation des lots homogènes :* Deux lots (dont un lot témoin) sont préparés pour chaque espèce.

Un lot comprend 10 cristallisoirs. Chaque cristallisoir contient 110 individus d'une population homogène composée comme suit :

45 ouvriers,
40 soldats,
15 larves,
10 nymphes.

c) *Soin des termites :* Les populations ainsi réparties dans les cristallisoirs sont maintenues dans les conditions de température ambiante du laboratoire non climatisé : température variant entre 27° C et 31° C.

d) *Expériences :* Parmi les deux lots constitués, un seulement reçoit le produit chimique ayant une action létale sur les insectes.

Les termites sont placés au contact du produit pendant 12 heures. Les individus morts sont mis de côté. On note aussitôt l'heure à laquelle la mort est survenue. Après 12 heures d'observation l'expérience est considérée pratiquement comme terminée. On procède au dépouillement des résultats observés. Cette opération consiste à compter les individus morts et établir dans le temps le pourcentage de mortalité. La résultante finale est représentée à l'aide de courbes.

2° *Application sur le terrain.*

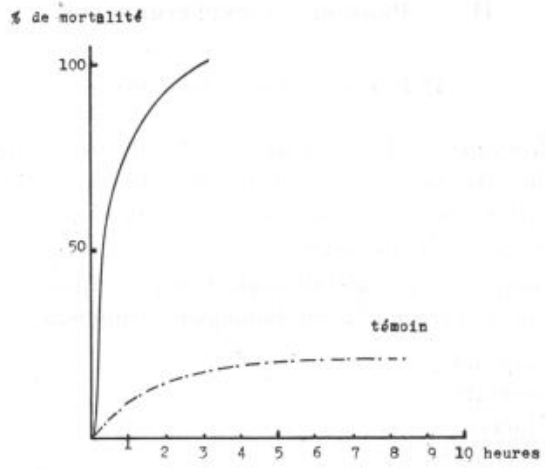
L'essai de l'anti-termite spécifique nous a permis de distinguer deux cas d'application sur le terrain.

1er cas : essai sur des termites évoluant dans la brousse.

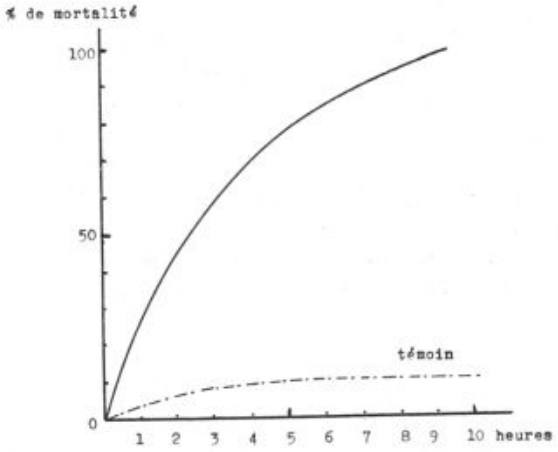
2e cas : essai sur des termites causant des dégâts dans les habitations.

Dans le premier cas, l'agent prospecteur doit naturellement d'abord repérer par des inspections méthodiques des zones où sont groupées plusieurs termitières à la fois. Il est supposé connaître parfaitement les espèces de termites recensées et localisées.

©Soc.pathol.
exo



Courbe de mortalité des espèces xylophages.



Courbe de mortalité des espèces cubitermès
au contact du pesticide chimique.

Suivant l'importance de la prospection il doit dresser une carte des endroits choisis, ou simplement distinguer à l'aide de repères les termitières traitées et les termitières de référence.

L'expérience sur le terrain est basée sur le fait que les termites reconstruisent toujours dans un délai de deux à trois jours la partie

©Soc.pathol.
exo

abîmée de leur nid. Il suffit donc de casser ou de faire un trou à l'aide d'une daba dans la termitière et d'y mettre le pesticide chimique pour observer ce délai de réparation.

Ainsi on a mis en évidence que les ouvriers reconstituaient rapidement les termitières non traitées en deux ou trois jours, tandis que les endroits traités restaient toujours béants, sans vie, bordés de cadavres de termites pris dans le piège.

Un traitement prolongé des galeries ouvertes profondément se soldait par la mort de la termitière. En général les termites abandonnent l'endroit traité.

En ce qui concerne les espèces xylophages, la plupart du temps une seule application de la substance chimique dans les galeries soigneusement repérées, suffit pour voir disparaître ces termites. Cette méthode a été utilisée pour éliminer les termites devenus résistants au D. D. T. et qui avaient envahi les magasins de stockage précités du Ministère de la Santé.

III. — Résultats expérimentaux. Commentaires

Nos expériences, au laboratoire comme sur le terrain, ont montré l'effet létal du produit chimique sur les termites.

Les termites au contact de ce produit font de vains efforts pour y échapper : il semble que la substance chimique les brûle. Au bout d'une heure environ ils cessent de circuler et s'immobilisent brusquement : la phase d'intoxication irréversible et mortelle commence. Elle se traduit par une immobilisation totale de durée variable suivant les espèces, jusqu'à ce que la mort s'ensuive. Durant cette phase, les intoxiqués inertes peuvent répondre à une excitation externe par des mouvements désordonnés des pattes. La mort apparaît au bout de 3 à 10 heures suivant les espèces. Les cubitermès par exemple ont une phase d'intoxication irréversible et mortelle plus longue que celle des bellicositermès et des xylophages lesquels meurent aussitôt.

Cette action foudroyante de la poudre sur les xylophages est d'autant plus appréciable que ces espèces sont les plus nuisibles.

Dans tous les cas on constate que les termites supportent mal la présence de cet agent chimique susceptible de modifier leur écologie.

Sur le terrain ils abandonnent complètement les lieux directement souillés par ce nouveau pesticide. On constate également que tout changement brusque de milieu perturbe leur éthologie et leur biologie ; c'est ce qui peut expliquer l'allure des courbes témoins.

©Soc.pathol.
exo

IV. — Conclusion

Il ressort des faits exposés précédemment que le pesticide chimique mis au point peut prendre rang parmi les agents chimiques capables d'arrêter les dégâts causés dans le monde par ces insectes.

Son action létale jouit d'un double effet : rapidité et rémanence de longue durée.

L'intérêt de ce produit est de plus d'être peu onéreux, facile à préparer, sélectif et très efficace.

Laboratoire de Chimie de la Pharmacie Centrale d'Approvisionnement. Ministère de la Santé Côte-d'Ivoire et Laboratoire de Biologie Animale de la Faculté des Sciences d'Abidjan.

Bibliographie

Balachowsky (A. S.). — *La lutte contre les insectes.* Payot, Paris, 1951.

Feytaud (J.). — Sur la destruction des termites par la chloropicrine. *C. R. Ac. Sc.*, 1920, vol. 171, p. 440.

Feytaud (J.). — La destruction des termites dans les murs. *Revue de zool. agr. et appliquée*, Bordeaux, 1925.

Grassé (P.). — Les termites en Afrique Occidentale Française, leur importance, les moyens de lutte. *Revue de Path. végétale*, 1936, t. XXIII, nº 4.

Hegh (E.). — *Les termites* ; partie générale, Bruxelles, 1922.

Kofoid (Ch., A.), Light (S. F.) et leurs collaborateurs du Termites investigations Committee. — *Termites and termite control*, 1934, Berkeley, University of California Press.

Silvesti (F.). — Contribuzione alla conos cenza dei termitidi et termitofili dell Africa Occidentale. I. Termitidi. *Boll. Lab. Zoo Portico*, 1914, vol. IX, p. 287-346.

Sjöstedt (J.). — *Revision der Termiten Africas.* 3 monogr., 1926, **3**, 111. Kungl. Svenska Vétenskaps-akd, Handlingar, Stockholm.

©Soc.pathol.
exo

AU SUJET DES INCLUSIONS DE MATÉRIEL PARASITOLOGIQUE ET ENTOMOLOGIQUE EN RÉSINE POLYMÉRISÉE

Par Y. GUY et R. DUPUY (*)

Les avantages que présente le matériel parasitologique ou entomologique inclus en résine polymérisée sont bien connus, qu'il s'agisse de l'enseignement ou de la simple conservation.

Si une certaine expérience demeure nécessaire pour assurer un bon résultat, il est possible d'apporter certaines modifications aux techniques couramment employées.

Préparation des moules

La base du moule est constituée par une plaque de verre de dimensions variables suivant la pièce à inclure.

Les parois verticales du moule sont constituées de rectangles de matière plastique genre rhodoïd d'une épaisseur de 3 à 5 mm. et de dimensions également variables suivant l'importance du matériel.

La base et les parois seront recouverts à l'intérieur du moule de bandes de papier adhésif genre scotch placées les unes à côté des autres, ce qui facilitera le démoulage. On peut utiliser également du papier cellophane collé à la gomme arabique. Et l'on enduit de toute façon par-dessus une couche fine de cire.

Les parois du moule seront fixées sur la plaque du fond par des bandes adhésives.

Préparation des pièces

Les petites pièces (larves ou adultes de moustique par exemple) sont utilisées sans préparation, montées entre lamelles, ainsi qu'indiqué plus loin.

Les grosses pièces, comme les Coléoptères importants, sont déshydratées à l'alcool à 95° puis l'acétone et laissées à sécher pendant plusieurs jours au besoin.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

On évitera soigneusement toute trace d'humidité avant l'inclusion.

Une couche de résine de 3 mm. environ est placée sur le fond du moule avant le montage.

Inclusions

Pour les inclusions de coquilles sèches de mollusque et les montages entre lamelles d'œufs, larves et adultes de moustiques ou autres petits Diptères, d'œufs d'Helminthes, on utilisera la résine sans accélérateur, additionnée de 1 0/0 de catalyseur.

Pour les gros Arthropodes, on utilisera de la résine additionnée de 0,5 0/0 de catalyseur, ce qui permettra d'éliminer plus facilement les bulles d'air qui peuvent se former. On évitera si possible le passage dans le styrène, qui facilite cependant la pénétration de la résine, mais qui laisse parfois une apparence de métallisation argentée sur les pièces montées.

On place au-dessus de la résine, avant la polymérisation, une bande de papier cellophane de surface correspondant à la préparation.

Le démoulage des pièces se fera après 24 heures à la sortie de l'étuve à 37° C (on peut également laisser les grosses pièces à l'air libre, ce qui facilite leur surveillance). Si la pièce adhère à la plaque de verre basale, on placera le montage après refroidissement, dans l'eau pendant quelques heures. Par de légères pressions exercées sur les côtés, le montage s'enlèvera facilement, les bandes adhésives de scotch se détachant alors d'elles-mêmes.

Montages particuliers

— *Larves de moustiques.*

Les larves de moustiques conservées dans un liquide fixateur (alcool à 70°-formol-acide acétique, par exemple), sont directement montées entre deux lamelles dans la gomme au chloral.

On porte les inscriptions désirées à l'encre de Chine sur la lamelle supérieure et l'on fait sécher pendant 24 heures à l'étuve à 37° C. On lute seulement après les bords des lamelles avec du baume du Canada en solution faible dans le xylol (10 0/0). Faute de cette précaution, le milieu s'humidifierait à nouveau et un voile apparaîtrait.

Grâce à ce procédé, les larves demeurent intactes. Celui-ci nous semble préférable à l'inclusion des larves après passages dans l'alcool, puis acétone, puis styrène. Ces passages et ces manipulations ayant

©Soc.pathol.
exo

pour résultat de rendre les larves fragiles et celles-ci perdent de nombreuses soies.

Si on le désire, on peut appliquer sur la face inférieure de la lamelle de base une couche de peinture cellulosique blanche qui fait mieux ressortir la disposition des soies.

— *Moustiques adultes.*

Les adultes vivants sont projetés et conservés dans l'alcool à 70°. Leur montage entre lamelles se fait de la même façon que pour les larves.

Le procédé consistant à passer avant inclusion les moustiques morts et secs dans le styrène ne semble pas à recommander : les manipulations sont nombreuses, les taches se décolorent et les pièces sont abîmées.

Il est également possible d'appliquer comme pour les larves une couche de peinture blanche. Celle-ci fait mieux ressortir les taches alaires ; elle a cependant l'inconvénient d'estomper les nervures.

— *Coquilles de mollusques.*

Les coquilles de mollusques lavées dans l'alcool à 95° sont séchées après passage dans l'acétone.

On les passe rapidement au styrène dont l'excès est éliminé avec du papier buvard. Elles sont ensuite placées avec un peu de résine préparée à 1 0/0 de catalyseur, sur la couche du fond. Après fixation, on recouvre à l'aide de la résine préparée.

— *Œufs d'Helminthes.*

Les œufs sont montés entre lamelles dans du formol à 10 0/0 glycériné à 10 0/0. On lute les bords des lamelles comme pour les larves de moustiques et l'on inclut.

Finition

Des inscriptions à l'encre de Chine peuvent être portées sur de petites bandes de papier cellophane que l'on inclut avec précaution au niveau désiré. Il est même possible lorsqu'il s'agit de noter des indications concernant la morphologie d'une pièce importante (coquille de gros mollusque par exemple) d'inclure ces bandes de cellophane à des niveaux différents en cours de montage.

On piquera les grosses bulles d'air qui peuvent apparaître avec une seringue, les petites avec une aiguille ordinaire pour les exclure de la préparation.

©Soc.pathol.
exo

Les montages terminés seront polis avec des papiers abrasifs à l'eau, fins, et pâte à polir. En fin de polissage, on passe sur la pièce de la cire à meubles ou un produit genre Miror et l'on frotte avec du coton cardé pour obtenir un montage propre et clair.

Laboratoire central de Parasitologie et d'Entomologie de l'Institut National d'Hygiène du Maroc, Rabat.

« SENSIBILITÉ DE BASE » D'*AEDES (O.) CASPIUS* (PALLAS) ET D'*AEDES (O.) DETRITUS* (HALLIDAY) A QUELQUES INSECTICIDES ORGANO-PHOSPHORÉS

Par G. GRAS, J. A. RIOUX, H. CROSET, S. TOUR et J. BROUSSAL (*)

Dans tout avant-programme de lutte contre les Culicides vulnérants figure la détermination de la « sensibilité de base » des espèces locales aux insecticides (**).

Outre le dépistage ultérieur de la résistance, une telle étude permet d'effectuer un premier tri parmi les produits commercialisés. Seuls les plus intéressants sont conservés pour les « tests de terrain ».

Dans la présente note, nous exprimons le résultat de nos essais sur la « sensibilité de base » aux organo-phosphorés de deux *Aedes* halophiles, très abondants sur le littoral méditerranéen, *Aedes (O.) detritus* (Halliday) et *Aedes (O.) caspius* (Pallas). Certains des produits étudiés, doués d'une forte activité insecticide et d'une rémanence faible, sont (ou doivent être) utilisés à grande échelle dans les campagnes de lutte antilarvaire menées depuis ces dernières années en Languedoc-Roussillon.

Au total, cinq organo-phosphorés ont été essayés, à savoir :

Fenthion (Baytex, Labaycid, Bayer 29.493). 0,0-diméthyl, 0,3-méthyl-4-méthylthiophényl phosphorothioate (pureté 98 0/0).

(*) Séance du 6 juillet 1966.

(**) Citons entre autres les travaux de M. S. Mulla et coll. [1960, 1961, 1962, 1964 sur *Culex tarsalis* Coq., *Culex pipiens fatigans* Wied. et *Aedes nigromaculis* (Ludlow)], de W. L. Jakob et H. F. Schoof [1963, sur *Aedes aegypti* (L.) et *Anopheles quadrimaculatus* Say], de H. C. Chapman [1962 sur *Aedes dorsalis* (Meigen) et *Aedes melanimon* Dyar], de W. S. Keppler et coll. [1965 sur *Culex pipiens* L., *Anopheles albimanus* (Wied.) et *Anopheles quadrimaculatus* Say], de G. Chauvet [1962 sur *Culex pipiens fatigans* Wied.], de W. Klassen et coll. [1964 sur *Anopheles quadrimaculatus* Say] et J. Mouchet [1965 sur *Culex pipiens fatigans* Wied.].

©Soc.pathol.
exo

Fénitrothion (Sumithion, Folithion, Bayer 41.831). 0,0-diméthyl-0-(3-méthyl-4-nitrophényl) phosphorothioate (pureté 98 0/0).

Bromophos. 0,0-diméthyl-0, 2, 5-dichloro-4-bromophényl phosphorothioate (pureté 95 0/0).

Malathion. S-(1,2-dicarboéthoxyéthyl)-0,0-diméthyl-phosphorothioate (pureté 97 0/0).

Naled (Dibrom). 0,0-diméthyl-0-1,2-dibromo-2,2-dichloroéthyl phosphate (pureté 96 0/0).

A titre de comparaison nous avons également essayé le *D. D. T.* (2,2-*bis*-(*p*-chlorophényl) 1,1,1-trichloréthane) ainsi qu'un carbamate, le *Carbaryl* (1-naphtyl N-méthylcarbamate pureté 99,8 0/0).

* * *

Les larves d'*Aedes detritus* ont été récoltées en Basse-Camargue (Salins de Badon, 10 février 1966) dans une « sansouire » à *Salicornia fruticosa*, *Obione portulacoides* et *Aeluropus littoralis* (*). Les larves d'*Aedes (O.) caspius* provenaient d'un gîte à *Salicornia fruticosa* et

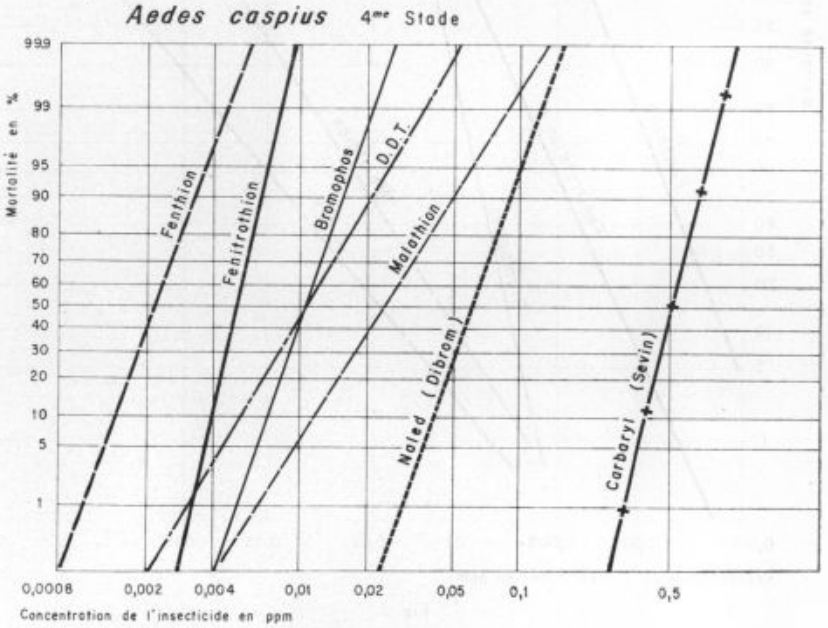


Fig. 1.

(*) Les larves de ces deux espèces ont été prélevées en dehors des zones actuellement soumises aux traitements insecticides.

©Soc.pathol.
exo

Juncus maritimus de Petite Camargue (Mas du Petit Saint-Jean, 25 février 1966). Dans ce dernier cas le mélange des deux espèces a nécessité un tri préalable.

Détermination de la sensibilité

Nous avons utilisé la méthode standard de l'O. M. S. (Brown 1957) :

Dans des récipients en matière plastique (*) on introduit 250 ml. d'eau distillée. Les insecticides sont ajoutés en solution acétonique sous un volume identique (0,5 m.l). Dans le témoin on met seulement 0,5 ml. d'acétone.

Après une série d'essais préliminaires destinés à délimiter la zone des concentrations couvrant les taux de mortalité, on prépare une

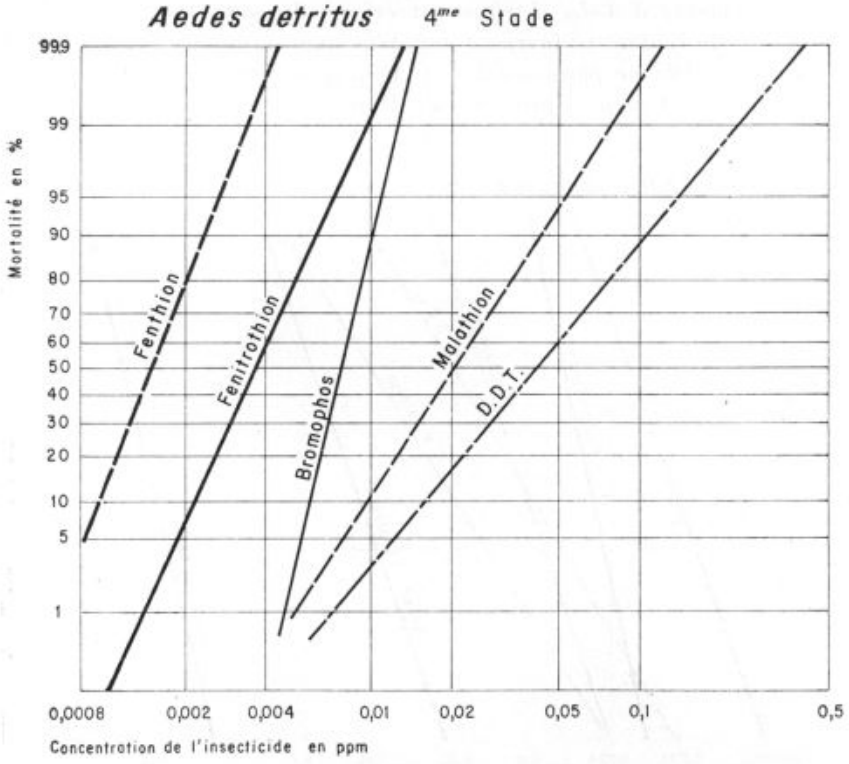


Fig. 2.

(*) Pot nº 251, Société SAICA, Bergerac, Dordogne. L'emploi de ces récipients, jetés après usage, apporte une grande simplification dans les manipulations. Il supprime le nettoyage du matériel long et délicat et en définitive abaisse le prix de revient des essais.

©Soc. pathol. exo

gamme convenable de concentrations en triple exemplaire. Dans chacune d'entre elles on place 20 larves au quatrième stade de développement.

La lecture de la mortalité est faite après 24 heures de contact à l'étuve à 25° ± 0°1. Le calcul de la CL 50 et de la CL 90 est alors effectué par la méthode de FINNEY.

RÉSULTATS ET COMMENTAIRES

Les résultats sont colligés dans les tableaux I et II. Dans les figures 1 et 2 nous donnons les lignes de régression dose-mortalité qui permettent une comparaison visuelle plus aisée. Le tableau II nous indique également la DL 50 *per os* pour le rat.

TABLEAU I

Aedes (O.) detritus (Halliday).

Composés	CL 50 (mg./l.)	Limites de confiance sur la CL 50 au seuil de probabilité P = 0,05	CL 90 (mg./l.)
Fenthion.	0,0015	0,0014-0,0016	0,0024
Fénitrothion. . . .	0,0037	0,0028-0,0048	0,0062
Bromophos	0,0076	0,0072-0,0080	0,0105
Malathion	0,020	0,017 -0,023	0,044
D. D. T..	0,042	0,028 -0,094	0,138

TABLEAU II

Aedes (O.) caspius (Pallas).

Composés	CL 50 (mg./l.)	Limites de confiance sur la CL 50 au seuil de probabilité P = 0,05	CL 90 (mg./l.)	DL 50 *per os* chez le rat (mg./kg.)
Fenthion.	0,0021	0,0019-0,0023	0,0032	215 (♂)-245 (♀)
Fénitrothion. . . .	0,0051	0,0048-0,0054	0,0067	242 (♂)-433 (♀)
Bromophos	0,0105	0,0098-0,0111	0,0154	3.000 (♀)
Naled (Dibrom). . .	0,061	0,058 -0,065	0,090	430 (♀)
Malathion	0,023	0,021 -0,026	0,043	940 (♂)-1.200 (♀)
D. D. T..	0,010	0,007 -0,017	0,020	150-200
Carbaryl (Sevin) . .	0,532	0,504 -0,555	0,681	561 (♀)

©Soc. pathol. exo

Dans l'ensemble, ces résultats montrent qu'*Aedes detritus* est légèrement plus sensible aux insecticides essayés qu'*Aedes caspius*. Le Fenthion et le Fénitrothion sont les composés les plus actifs, le Carbaryl est le moins actif.

Le Fenthion est plus actif que le Fénitrothion, mais cette différence est encore plus nette sur le terrain puisqu'une dose de 50 g./ha. est suffisante pour obtenir une efficacité de 100 0/0 sur *Aedes detritus* alors qu'une dose de 250-350 g./ha. est nécessaire pour obtenir les mêmes résultats avec le Fénitrothion. Cette différence est probablement due à la plus grande stabilité de la molécule de Fenthion. Nous avons en effet constaté que le métabolite aminé du fénitrothion (*p*-aminofénitrothion) qui prend naissance sous l'action des micro-organismes, présentait une CL 50 supérieure à 100 p. p. m. pour *Aedes detritus* et *Culex pipiens*.

Ceci montre également qu'il n'y a pas toujours une relation entre les effets enregistrés sur les larves, au laboratoire et dans la nature. De nombreux facteurs peuvent intervenir, en particulier la composition physico-chimique de l'eau (pH, teneur en matières organiques, quantité d'argile et de limon en suspension, concentration en chlorures, etc.). L. L. Lewallen et W. H. Wilder ont pu montrer que certains larvicides comme le Fenthion et le D. D. T. conservent leur efficacité dans les eaux polluées ; par contre le Parathion et le Carbophénothion sont plus actifs dans les eaux non polluées.

La température de l'eau a également une grande importance, car la vitesse d'hydrolyse des organo-phosphorés est très influencée par ce facteur. Dans un travail antérieur nous avons montré que dans les conditions de terrain le temps de demi-vie du Fénitrothion est de 20 heures à 19° et de 7 jours à 10°.

Ces diverses considérations montrent que si les tests de laboratoire constituent une étape indispensable dans la recherche de larvicides efficaces ils ne suffisent pas, à eux seuls, pour orienter la lutte pratique. Ces essais permettent d'opérer un tri de manière à ne conserver en tests de terrain que les produits dont l'activité a été jugée suffisante. Nous pensons avec M. S. Mulla que les composés organophosphorés qui présentent, au laboratoire, une activité inférieure à celle du Malathion ne doivent pas être retenus.

Faculté de Pharmacie.
Laboratoire de Pharmacie chimique.
Faculté de Médecine.
Laboratoire d'Écologie médicale
et Pathologie parasitaire, Montpellier.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Brown (A. W. A.). — Methods employed for determinary insecticide resistance in mosquito larvae. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1957, **16**, 201-204.

Chapman (H. C.). — Laboratory evaluation of materials as larvicides against mosquitoes in Nevada. *Mosq. News*, 1962, **22** (1), 24-26.

Chauvet (G.). — Sensibilité comparée aux insecticides chlorés et organophosphorés des larves et adultes de *Culex pipiens fatigans* Wied. dans la région de Tananarive. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, **55** (6), 1156-1161.

Finney (D. J.). — *Probit analysis : a statistical treatment of the sigmoid reponse curve.* Second edit., Cambridge Univ. press, 1952.

Gras (G.). — La démoustication en Californie. Organisation et moyen de lutte. *Soc. Pharm. Montpellier*, 1964.

Gras (G.). — Toxicité du Fénitrothion pour *Aedes detritus*, *Anguilla anguilla*, *Gambusia affinis* et *Pelodytes punctatus*. *Soc. Pharm. Montpellier*, 1966, fasc. 6 *(sous presse)*.

Jakob (W. L.) et Schoof (H. F.). — Laboratory studies of new insecticides against mosquito larvae and adults. *Mosq. News*, 1963, **23** (4), 304-309.

Klassen (W.), Keppler (W. J.) et Kitzmiller (J. B.). — Laboratory evaluation of certain larvicides against *Anopheles albimanus* Wied., *Anopheles quadrimaculatus* Say. *Mosq. News*, 1965, **25** (4), 415-419.

Lewallen (L. L.) et Wilder (W. H.). — Laboratory tests of insecticides on mosquito larvae in polluted and tap water. *J. Econ. Ent.*, 1963, **56** (6), 834-835.

Mouchet (J.). — Resistance de *Culex pipiens fatigans* Wied. aux insecticides organo-phosphorés. WHO/Vector Control/125.65, 108-112.

Mulla (M. S.), Isaak (L. W.) et Axelrod (H.). — Laboratory and field evaluation of new insecticides against mosquito larvae. *Mosq. News*, 1960, **20** (3), 256-261.

Mulla (M. S.), Axelrod (H.) et Isaak (L. W.). — Effectiveness of new insecticides against mosquito larvae. *Mosq. News*, 1961, **21** (3), 216-224.

Mulla (M. S.), Metcalf (R. L.) et Isaak (L. W.). — Some new and highly effective mosquito mosquito larvicides. *Mosq. News*, 1962, **22** (3), 231-238.

Mulla (M. S.), Metcalf (R. L.) et Kats (G.). — Evaluation of new mosquito larvicides with notes on resistant strain. *Mosq. News*, 1964, **24** (3), 312-319.

Rioux (J. A.). — Contribution à l'étude systématique et écologique des culicides du « Midi » méditerranéen. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Montpellier, 1955, 364 p.

Rioux (J. A.). — Rapport de mission en Californie pour l'E. I. D., Montpellier, 1964.

Rioux (J. A.), Croset (H.), Gras (G.) et Juminer (B.). — Priorité aux méthodes antilarvaires dans la lutte contre les *Aedes* halophiles en Languedoc-Roussillon (principes logistiques généraux et applications pratiques). *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1964, **41** (3-4), 386-395.

Schrader (G.). — *Die Entwicklung never insektizider Phosphorsäureester.* Verlag Chemie GMBH., Weinheim/Bergstr., 1963, 444 p.

©Soc.pathol.
exo

NOTE SUR LA PRÉSENCE EN MARTINIQUE DE *PHLEBOTOMUS ATROCLAVATUS* *(DIPTERA : PSYCHODIDAE)*

Par P. FAURAN, E. COURMES et R. MILLE (*)

La présence de phlébotomes en Martinique ne paraît pas avoir été signalée jusqu'à ce jour, sans doute parce que les investigations d'entomologie médicale y ont toujours été fort rares.

Cependant, l'existence dans cette île de la leishmaniose cutanée fut démontrée en plusieurs occasions :

En 1917, Stevenel publia l'observation d'un martiniquais atteint d'une ulcération de l'arête nasale, en mentionnant : « Le malade aurait contracté son affection dans les hauteurs boisées du nord de l'île : il nous a signalé que beaucoup de personnes de ces régions présentaient des ulcérations analogues sur les parties découvertes du corps... ».

En 1951, Fouche et Montestruc relatent un cas apparu chez un homme jeune sans toutefois préciser en quelle région de l'île le malade aurait pu être infecté.

En 1965, l'un de nous eut connaissance d'un diagnostic de leishmaniose, établi par examen anatomo-pathologique d'une tumeur épidermique, chez une femme Martiniquaise résidant à Rivière Pilote.

Dans l'île voisine de la Guadeloupe, au contraire, la présence de phlébotomes était signalée dès 1945, par Floch et Abonnenc, grâce à la mission entomologique effectuée par Chassignet, tandis que le premier cas de leishmaniose autochtone était diagnostiqué en 1965 par l'Institut Pasteur de Pointe-à-Pitre. Il s'agissait cette fois d'une leishmaniose viscérale, apparue chez une fillette de 7 ans qui n'avait jamais quitté la Guadeloupe.

Du 2 au 11 juillet 1966, des prospections entomologiques furent effectuées en Martinique, conjointement par l'Institut Pasteur de Pointe-à-Pitre et par celui de Fort-de-France, en vue de rechercher la présence de vecteurs possibles.

Deux régions de l'île furent particulièrement visitées : d'une part, les hauteurs boisées situées entre Macouba et Grand-Rivière, mentionnées par le malade de Stévenel ; d'autre part, les environs de Rivière-Pilote où fut signalé le dernier cas. Contrariées par de fortes

(*) Séance du 12 octobre 1966.

©Soc.pathol.
exo

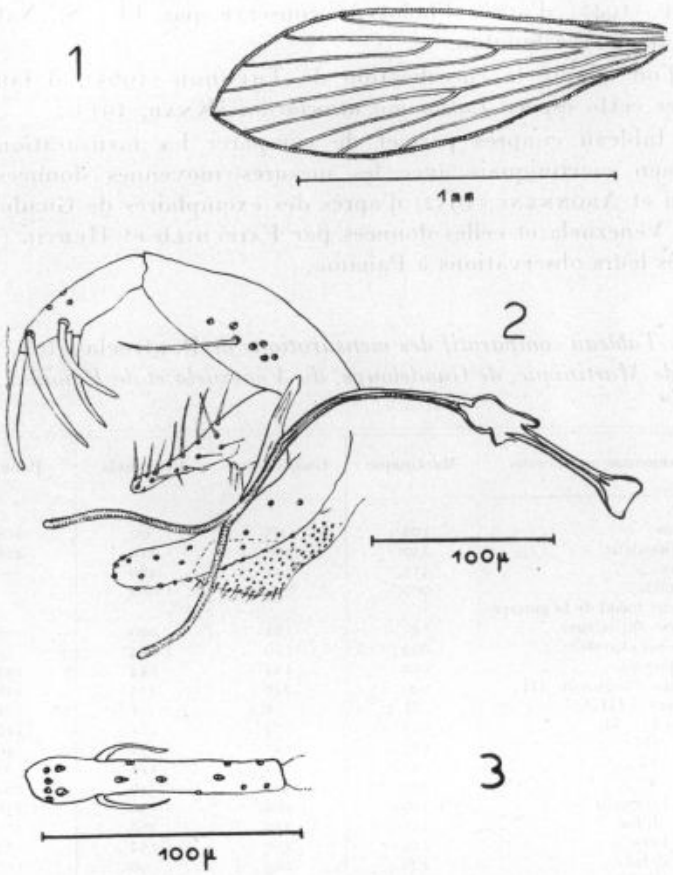
pluies, ces investigations aboutirent cependant à la capture d'une espèce de phlébotome à proximité du bourg de Grand-Rivière.

Voici les principaux caractères morphologiques de l'unique spécimen mâle recueilli à cette occasion :

Antennes (fig. 3) avec le segment III le plus long, approximativement égal à la somme des longueurs IV + V, mais plus court que la somme IV + V + VI ; épines géniculées courtes (1/3 environ de la longueur du segment) sans prolongement postérieur marqué.

Palpes atteignant le VIIe segment antennaire ; segment V le plus long, à peu près égal à la somme II + III + IV.

Ailes (fig. 1) allongées, avec un rapport longueur/largeur = 3,46 ;



Phlebotomus atroclavatus (exemplaire de Martinique).

Fig. 1. — Aile.
Fig. 2. — Appareil génital.
Fig. 3. — Antenne, segment IV.

©Soc.pathol.
exo

alpha plus grand que la somme bêta + gamma ; delta fortement positif.

Appareil génital (fig. 2) présentant quatre épines sur le segment distal de la gonapophyse supérieure, insérées à des niveaux différents, l'épine proximale se trouvant un peu au-delà du milieu du segment ; sur le segment basal, on distingue les insertions de 5 à 6 soies différenciées en touffe, dont une seule subsiste sur l'exemplaire examiné. Organe intromittent bien développé (80 μ). Filaments génitaux assez courts, 2,4 fois la longueur de la pompe.

Ces caractères montrent une grande similitude avec le mâle de *Phlebotomus atroclavatus* tel qu'il fut décrit de Guadeloupe par Floch et Abonnenc (1945) sous le nom de *P. guadeloupensis*, puis par Dampf (1947) d'après l'holotype conservé par l'U. S. National Museum de Washington.

Si l'on adopte la classification de Théodor (1965), il faudrait appeler cette espèce *Lutzomyia atroclavata* (Knab, 1913).

Le tableau ci-après permet de comparer les mensurations du spécimen martiniquais avec les mesures moyennes données par Floch et Abonnenc (1952) d'après des exemplaires de Guadeloupe et du Venezuela et celles données par Fairchild et Hertig (1948) d'après leurs observations à Panama.

Tableau comparatif des mensurations de P. atroclavatus *de Martinique, de Guadeloupe, du Venezuela et de Panama.*

Dimensions en microns	Martinique	Guadeloupe	Venezuela	Panama
Clypeus	100	95	90	108
Tête (hauteur)	230	208	210	216
Thorax	417	431	486	—
Abdomen	990	804	1.062	—
Segment basal de la gonapophyse supérieure	146	181	206	—
Longueur totale	1.893	1.719	2.054	—
Épipharynx	152	134	144	152
Antenne, segment III	196	248	235	228
Rapport A III/E	1,3	1,8	1,6	1,5
Palpes I + II	113	124	111	116
» III	123	138	132	140
» IV	87	100	111	88
» V	295	300	346	284
Ailes, longueur	1.350	1.400	1.530	1.476
» alpha	435	250	288	306
» bêta	212	250	252	234
» delta	268	103	90	108
Alpha/bêta	2,05	1,0	1,1	1,3
Alpha/delta	1,62	2,4	3,2	2,8
Rapport filaments génitaux/pompe	2,4	3,0	3,0	—

©Soc. pathol. exo

Il fait ressortir des différences assez considérables entre l'*atroclavatus* de Martinique et ceux d'autres provenances, en ce qui concerne les caractères alaires. Le mâle récolté à Grand-Rivière présente, en effet, au niveau de la deuxième veine longitudinale, une longueur alpha beaucoup plus importante, ce qui entraîne une élévation du rapport alpha/bêta ; delta est aussi beaucoup plus grand, donnant un rapport alpha/delta nettement inférieur à 2.

La capture du phlébotome fut réalisée dans la nuit du 4 au 5 juillet 1966, grâce à un piège lumineux du type « New Jersey » placé à 2 m. du sol environ, contre le tronc d'un *Ceiba* (fromager), se trouvant à l'entrée du bourg de Grand-Rivière. Cet arbre, qui avait été vainement inspecté dans l'après-midi du 4 juillet se trouve à une trentaine de mètres de la première maison et à 20 m. environ de la rivière ; quelques cochons domestiques étaient attachés autour de ce fromager.

Il est souhaitable que des récoltes ultérieures permettent de préciser si les différences morphologiques constatées chez ce phlébotome martiniquais sont seulement d'ordre individuel ou s'il s'agit d'une espèce ou sous-espèce distincte de *P. atroclavatus* typique.

Les auteurs expriment leurs remerciements à M. et Mme Jean de Lucy de Fossarieu, propriétaires de l'habitation Beauséjour à Grand-Rivière, qui ont aimablement contribué à la réalisation de ces prospections.

Résumé

La présence de phlébotomes est signalée pour la première fois en Martinique où plusieurs cas de leishmaniose ont été constatés. L'unique spécimen mâle recueilli à Grand-Rivière, dans le nord de l'île, paraît appartenir à l'espèce *atroclavatus* Knab, 1913, avec toutefois quelques différences dans les caractères alaires qui devront être vérifiées sur d'autres exemplaires.

Summary

A *Phlebotomus* species is recorded for the first time from Martinique (F. W. I.) where occured some cases of Leishmaniasis. The only male examined was taken near Grand-Rivière, in the north of the island; it seems closely related to *P. atroclavatus* Knab, 1913 with differences in some other characteristics.

Institut Pasteur de la Guadeloupe.
Institut Pasteur de la Martinique.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

Dampf (A.). — Notas sobre Flebotomidos Americanos *(Diptera, Psychodidae). Rev. Entom.*, 1947, nº 3, 296-316.

Fairchild (G. B.) et Hertig (M.). — Notes on the *Phlebotomus* of Panama (IV). *Ann. Ent. Soc. Amer.*, 1948, nº 4, 455-460.

Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Description d'un phlébotome nouveau de la Guadeloupe. *Inst. Pasteur Guyane*, publication nº 96, 1945, 1-4.

Floch (H.) et Abonnenc (E.). — Faune de l'Union Française. XIV. Diptères phlébotomes de la Guyane et des Antilles Françaises. Office de la Recherche Scientifique Outre-Mer, Paris, 1952, 107-112.

Fouche (V.) et Montestruc (E.). — Un cas de leishmaniose américaine cutanée. *Arch. Inst. Pasteur Martinique*, 1951, nº 3-4, 12-13.

Knab (F.). — A new american *Phlebotomus*. *Ins. Ins. Mens.*, 1913, **1**, 135-137.

Stevenel (L.). — Présence à la Martinique d'ulcérations de la peau dues à *Leishmania americana*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1917, nº 5, 379-381.

Theodor (O.). — On the classification of American *Phlebotominae*. *J. Med. Ent.*, 1965, nº 2, 171-197.

ÉTUDE DES PROTÉINES, DES HAPTOGLOBINES, DES TRANSFERRINES ET DES HÉMOGLOBINES D'UNE POPULATION NOIRE DE GUYANE FRANÇAISE (BONI)

Par R. CABANNES (*), A. SCHMIDT-BEURRIER et B. MONNET (**)

Les Boni du Haut-Maroni sont environ un millier, dont la plupart résident en territoire français de Guyane (Villages de Boniville, l'Enfant Perdu, Loka, Asisi, Papaïston et Kormotibo).

Ce sont des Noirs dits « Réfugiés » dont les tribus, Saramaka, Djuka, Paramaka et Boni, furent constituées au XVIIIe siècle par des esclaves rebelles, échappés des plantations de la Guyane hollandaise (actuel Suriman).

D'après Hurault (6), les Noirs Réfugiés sont des Africains purs, à de très rares exceptions. Ils représentent une population sélectionnée, vigoureuse et bien adaptée au pays. Ils ont connu au cours des XVIIIe et XIXe siècles, un essor démographique important puisque, issus de quelques centaines d'individus, ils groupent actuellement plus de 25.000 sujets.

(*) Maître de Recherches INSERM.

(**) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

Leur structure sociale a pour base le matrilignage. Leur généalogie est connue en ce qui concerne les femmes. Elle est moins précise pour les hommes.

Les Boni sont un peuple de piroguiers. Leur vie est entièrement liée à la rivière au bord de laquelle sont établis villages et cultures. Leurs principales activités sont l'agriculture, la pêche et le canotage.

Les Boni, comme leurs voisins Indiens, ne sont pas sous-alimentés. La forêt et la rivière leur fournissent une ration alimentaire très satisfaisante en aliments de toutes sortes.

Du point de vue pathologique, suivant l'avis de SAUSSE (12), les Boni présentent certaines particularités :

— tolérance au paludisme par prémunition (chez l'adulte) ;

— atteinte importante par affections cutanées : Pian, Leishmaniose cutanée forestière ;

— fréquence des maladies vénériennes à gonocoques.

Nous avons étudié 163 Boni, se répartissant par âge et par sexe de la manière suivante :

	Femmes	Hommes
0 à 5 ans	2	1
5 à 10 ans	8	5
10 à 20 ans	15	23
20 à 30 ans	24	5
30 à 40 ans	22	12
40 à 50 ans	7	8
50 à 60 ans	4	6
60 à 70 ans	13	8
Total	95	68
Total général	163	

TECHNIQUES

Dosage des protéines :

La méthode de dosage par le Biuret, spécialement adaptée à l'auto-analyseur Technicon, a été utilisée pour ces examens en série. La gamme est constituée par une solution d'albumine bovine titrant de 40 à 120 g. par litre.

Protéinogramme électrophorétique :

Nous employons la technique de GRASSMANN et HANIG (4), l'appareil Elphor, le tampon de Michaelis de pH 8,6. L'électrophorèse est poursuivie pendant 14 heures à 110 V. Les bandes colorées à l'amido-

©Soc.pathol.
exo

schwartz, sont lues à l'enregistreur-intégraphe de Zeiss, pour établir le pourcentage des différentes fractions.

Détermination des haptoglobines :

Par l'électrophorèse en gel d'amidon suivant la technique de SMITHIES (13) en tampon de POULIK (11). Le gel est scindé en deux. Une moitié, colorée par la benzidine permet de reconnaître les haptoglobines : phénotypes Hp 0, Hp 1-1, Hp 2-2 et Hp 2-1 M.

Détermination des transferrines :

La seconde moitié du gel est révélée par l'amido-schwartz pour la mise en évidence des groupes Tf (Transferrines) C, D et B.

Détermination des hémoglobines :

Les hémoglobines anormales ont été dépistées et étudiées par les méthodes habituelles : R. D. A. « One minute test » de SINGER (15), électrophorèse sur papier, amidon (gel et bloc) et gélose.

RÉSULTATS

TABLEAU I

	Nos examinés	Val. extrêmes	Moyenne	Écart type
Protéines	158	53 à 109 g./l.	83 g./l.	± 3 g. 5/l.

TABLEAU II

	Nos examinés	Alb.	α_1	α_2	β	γ
Protéinogramme	158	46,3 o/o	4,6 o/o	7,0 o/o	14,5 o/o	27,6 o/o
	Écart-type o/o	± 3,4	± 0,5	± 0,8	± 1,4	± 2,3

TABLEAU III

	Nos examinés	0	1-1	2-1	2-2	2-1M
Haptoglobines	157	5	39	67	24	22
	o/o	3,1	24,9	42,6	15,5	14

©Soc.pathol.
exo

Tableau IV

	Nos examinés	CC	CD	DD
Transferrines	156	103	48	5
	o/o	65,2	31	3,8

Tableau V

	Nos examinés	AA	AS	AC	F	A
Hémoglobines	162	115	29	11	7	—
	o/o	71	17,9	6,8	4,3	—

Commentaires

1) *Les protéines* (tableaux I et II).

Les Boni présentent de 53 à 109 g. de protéines par litre de sérum (moyenne = 83 g./litre).

Chez les Noirs on trouve de 55 à 116 g./litre avec une moyenne de 82 g. 6/litre (Linhart et coll.) (10).

D'une manière générale la protidémie est relativement élevée chez les habitants des régions équatoriales. Elle est presque toujours voisine de 80 g./litre. On retrouve cette particularité chez les Indiens de Guyane Française (1), le tableau VI permet de se rendre compte

Tableau VI

Protéinogrammes.

	Nos examinés	Prot. tot	Alb.	α_1	α_2	β	γ
Boni	158	83 g./l.	46,3 o/o	4,6 o/o	7,0 o/o	14,5 o/o	27,6 o/o
Galibi	150	78,3	50,2	3,5	7,3	10,1	28,9
Oayana . . .	94	77,8	51,4	4,0	7,2	10,1	27,3

©Soc.pathol.
exo

que les taux de protéines sont identiques chez les Boni, et les Indiens Galibi et Oayana qui vivent dans la même aire géographique et sont soumis au même environnement.

On note également que le protéinogramme moyen du Boni est superposable à celui des Indiens :

— le rapport S/G est inversé,
— la fraction γ-globuline est très élevée (27,6 + — 2,3 0/0).

Cette hypergamma-globulinémie, de règle chez les aborigènes des pays tropicaux peut être interprétée comme le résultat d'agressions multiples : parasitaires, bactériennes ou virales.

Nous n'avons pas eu la possibilité de préciser la nature immunochimique de ces gamma-globulines comme nous l'avons fait chez les Indiens (1). Sonnet et Michaux (14) ont trouvé chez les Bantous une augmentation parallèle des 3 composants : γ_{ss}, γ_{1A} et γ_{1M}. Chez les Indiens Guyanais, cette augmentation est due électivement aux gamma-globulines vraies ($\gamma_{ss} = \gamma_1 + \gamma_2$).

D'une manière générale, les tracés électrophorétiques de sérum de Boni ne nous ont jamais montré de fractions anormalement élevées pouvant faire penser à une augmentation élective de $\gamma_{1M}(\beta_{2M})$. Ceci confirme l'opinion de Sonnet et Michaux (14) suivant laquelle l'hypergammaglobulinémie γ_{1A} et la macroglobulinémie γ_{1M} sont rarement rencontrées chez le Noir, en dehors des zones d'endémie de trypanosomiase africaine.

2) *Les haptoglobines* (tableau III).

On considère comme caractères négroïdes la haute fréquence d'Hp 1 ainsi que la présence de nombreux cas d'Hp 2-1M et d'Hp 0 (anhaptoglobulinémie).

Les Boni que nous avons examinés n'atteignent pas les fortes proportions d'Hp 0 retrouvées chez certains noirs (Hp 0 = 48 0/0 chez les Ibo de la Nigeria ; Harris et coll. (5), Moullec et coll. (9). De même la fréquence d'Hp 1 n'atteint pas les chiffres voisins de 0,7 signalés dans plusieurs populations noires. La fréquence de 0,55 des Boni se situe au-dessous des fréquences moyennes d'Hp 1 chez les Noirs.

Elle reste cependant supérieure à la fréquence d'Hp 2, à l'inverse de ce qui est noté pour les Indiens Guyanais (tableau VII).

Par les types d'haptoglobine les Boni se situent donc entre leurs semblables, mélanodermes d'Afrique, et les Amérindiens ou les caucasiens.

S'agit-il d'un phénomène adaptatif ou d'un métissage ? Il semble que les gènes Hp 1 et Hp 2 chez les Boni, profitent de mêmes facteurs d'équilibre que chez leurs voisins Indiens.

©Soc. pathol. exo

TABLEAU VII

Types d'haptoglobines en o/o.

	Nos examinés	o	1-1	2-1	2-2	2-1M
Boni	157	3,1	24,9	42,6	15,5	14
Galibi	178	2,8	21,8	50	13,6	28
Oayana . . .	97	4,1	17,5	53,5	21	4,1

3) *Les transferrines* (tableau IV).

L'étude des transferrines montre chez les Boni comme chez les Noirs d'Afrique la prédominance de la Tf C, la fréquence relativement haute de Tf D et l'absence de Tf B.

TABLEAU VIII

Types de transferrines en o/o.

	Nos examinés	C	CD	D	CB
Boni	156	65,2	31	3,8	—
Galibi	153	69,4	22,6	3,9	4,5
Oayana . . .	95	65,5	23,2	3,1	8,2

4) *Les types hémoglobiniques* (tableau V).

Outre l'Hb A on trouve chez les Boni des gènes β^s et β^c. L'Hb S est plus fréquente. L'Hb C atteint plus les femmes que les hommes, comme l'a montré WENT (17).

L'étude de la stratification par âge permet de constater que la répartition des Hb anormales est équitable dans les générations. Cet argument est en faveur de l'ancienneté de la mutation.

La comparaison de la distribution des Hb anormales chez les Boni et les Indiens Galibi, leurs voisins, mérite un commentaire.

Nous venons de voir que l'Hb S est uniformément répartie dans les générations Boni. Compte tenu de leur qualité de population sélectionnée ayant conservé ses caractères négroïdes « purs », il est logique de penser que cette hémoglobine importée d'Afrique est fréquente et bénéficie d'un équilibre génétique bien établi.

©Soc.pathol.
exo

Tableau IX

Hémoglobines en o/o.

	Nos examinés	AA	AS	AC	AF↗	A_2↗
Boni	162	71	17,9	6,8	4,3	—
Galibi	214	87,3	9,8	0,5	2,8	0,5

La même étude chez les Galibi nous révèle que la répartition de l'Hb S n'est pas uniforme. Elle atteint de préférence les enfants dont l'âge est compris entre 5 et 15 ans. Seuls deux adultes sont porteurs de la sicklémie. De plus la reconstitution généalogique des familles montre que sur 21 cas d'Hb S, 17 appartiennent aux membres de deux familles.

Tableau X

Hémoglobinoses : stratification par âge et par sexe.

	Boni								Galibi							
	F				H				F				H			
	N°	S	C	F	N°	S	C	F	N°	S	C	F	N°	S	C	F
0 à 5 ans	2	1			1				2				2			
5 à 10 ans	8		3	1	5	2		1	27	5			34	5		
10 à 20 ans	15	2			23		1	1	32	2			38	6	1	
20 à 30 ans	24	5		1	5	4	1		19				14			1
30 à 40 ans	23	4	2	1	12	4	1		14	1			12	1		
40 à 50 ans	7	1			8	2			7				4			
50 à 60 ans	4	1			6	1			5				3			
60 à 70 ans	13	2	1	1	8	1	1		—				1			

Peut-être cette différence tient-elle au fait que la mutation Hb S chez les Galibi aurait été introduite récemment, à la suite d'un discret métissage négroïde, mis d'ailleurs en évidence par l'étude des groupes sanguins (8) et des groupes sériques (3).

Peut-on connaître l'origine des hémoglobinopathies chez les Boni, comme l'a fait Van der Saar (16) à propos des populations noires de Curaçao ?

©Soc.pathol.
exo

La plupart des Boni sont les descendants d'esclaves originaires du Cameroun où l'Hb S atteint plus de 25 0/0 des individus. Il semble donc normal de retrouver chez les Boni une quantité élevée de sicklémiques.

Par contre, l'Hb C est absente au Cameroun. Mais on sait que les Noirs Réfugiés n'ont pas reconstitué des tribus racialement homogènes. Les évadés des plantations pouvaient être aussi bien Voltaïques que Ghanéens ou Nigériens. C'est certainement à ceux-ci que l'on doit l'introduction de la mutation comme l'a montré Van der Saar (16) en remontant dans la généalogie des Noirs habitant actuellement Curaçao. Jonxis (7) le confirme en étudiant les populations noires de la région des Caraïbes et du Surinam, où il obtient des fréquences d'Hb S et d'Hb C voisines des nôtres (Bosch du Surinam : Hb S = 18 0/0, Hb C = 6 0/0).

L'étude des Boni de Guyane Française permet de dégager deux idées :

On peut considérer qu'ils ont acquis comme leurs voisins Indiens des caractères biologiques conditionnés par leur environnement commun : taux et nature des protéines.

Du fait de leur structure sociale, ils ont conservé et entretenu la plupart des caractères de leurs ancêtres : haptoglobines, transferrines et hémoglobines. Ils ont cédé certains de ces gènes à leurs voisins immédiats. C'est le cas notamment pour les Galibi chez qui les mutations négroïdes β_s et β_c constituent un événement à diffusion limitée relativement récent mais qui permettra sans doute à la tribu bénéficiaire de gagner un certain nombre d'avantages biologiques dont, en particulier, une résistance accrue au paludisme.

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Directeur Général : Professeur Aujaleu). *Centre d'Hémotypologie du C. N. R. S., Toulouse* (Directeur : Professeur J. Ruffie).

Travail réalisé à la faveur de la convention 63 FR 076. Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique.

Bibliographie

1. Cabannes (R.), Beurrier (A.) et Monnet (B.). — Étude des protéines, des haptoglobines et des transferrines chez les Indiens de Guyane Française. *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, 1965, 5 (2), 247-260.

©Soc.pathol.
exo

2. Cabannes (R.), Ruffie (J.) et Beurrier (A.). — Les hémoglobines anormales dans les populations indiennes de Guyane Française. *Proc. IXe Congr. Europ. d'Hémat. Lisbonne*, 1962. In vol. S. Karger, édit., Bâle-New York.

3. Fernet (P.), Larrouy (G.) et Ruffie (J.). — Étude hémotypologique des populations indiennes de Guyane Française. II. Les groupes sériques du système Gm. *Bull. et Mém. Soc. Anthrop. Paris*, 1964, **7** (XI S), 119-123.

4. Grassmann (W.) et Hanig (K.). — *Z. Physiol. Chem.*, 1952, 290.

5. Harris (H.), Robson (E. B.) et Siniscalco (M.). — Globulin variants in man. *Nature*, 1960, **182**, 452.

6. Hurault (J.). — Étude démographique comparée des Indiens Oayana et des Noirs réfugiés Boni du Haut-Maroni (Guyane Française). *Population*, 1959, XIV (3), 509.

7. Jonxis (J. H. P.). — Haemoglobinopathies in West Infian Groups of African Origin. Vol. *Symp. sur les Hémoglobinopathies en Afrique*. Ibadan, mars 1963. Blackwell, édit., Sc. Publ., Oxford, 1965, p. 329-338.

8. Larrouy (G.), Marty (Y.) et Ruffie (J.). — Étude hémotypologique des populations indiennes de Guyane Française. I. Les groupes érythrocytaires. *Bull. et Mém. Soc. Anthrop. Paris*, 1964, **7** (XI S), 107-117.

9. Moullec (J.), Reuge (Cl.), Linhard (J.), Nguyen Van Cong et Diebolt (G.). — Taux d'haptoglobine chez les donneurs de sang de Paris et de Dakar. *Transfusion*, 1965, VIII (4), 277-292.

10. Linhard (J.). — Quelques normes hématologiques chez les Africains de la région de Dakar. *Le sang*, 1956, **27**, 142.

11. Poulik (M. D.). — Starch Gel Electrophoresis in a discontinous system of buffers. *Nature*, 1957, **180**, 477.

12. Sausse (J.). — *Populations primitives du Maroni*. Larose, édit., Paris, 1951.

13. Smithies (O.). — Zone electrophresis in starch gel : group variations in the serum protein of human adults. *Biochem. J.*, 1955, **61**, 629-641.

14. Sonnet (J.) et Michaux (J. L.). — Composants homogènes (monoclonal) chez le Bantou. *Proc. IIth Coll. on the biological fluids*. Elsevier, édit., 1964.

15. Singer (K.) et Chernoff (A. I.). — Studies on abnormal hemoglobins. I. Theri demonstration in sickle cell anemia and the hematological disorders by mean of alcali denaturation. *Blood*, 1951, **6**, 413.

16. Van der Saar (A.). — The occurrence of carriers of abnormal haemoglobins S and C un Curaçao. *Thèse Groningen* (Hollande), 1959.

17. Went (L. N.). — Segregation-ratio advantage of abnormal haemoglobins. *Nature* (Londres), 1961, **192**, 4800, 382-383.

©Soc.pathol.
exo

L'ANÉMIE DE BIERMER EN AFRIQUE. A PROPOS D'UN CAS DAKAROIS

Par J. LINHARD, H. COLLOMB, G. LEMERCIER et A. BOURGEADE (*)

L'anémie de Biermer est considérée comme exceptionnelle chez le Noir, mais depuis l'observation de TROWELL à Kampala en 1951, de nombreux cas ont été publiés en Afrique. Cette opinion mérite donc d'être révisée.

L'affection est vraiment exceptionnelle en Afrique Centrale et en Afrique de l'Ouest. Le cas dakarois que nous venons d'observer (4) est, sauf erreur, le premier pour l'ensemble de ces territoires.

En Afrique de l'Est et en Afrique du Sud, la maladie est régulièrement signalée : à Kampala par TROWELL (cas princeps) en 1951, par MONEY (un cas en 1961), à Naïrobi par FOY et KONDI (quatre cas en 1951, 1952, 1955). En Afrique du Sud par ADAMS et WILMOT (2 cas en 1953), WOODS (un cas en 1956), ADAMS (un cas en 1957), METZ (dix cas en 1958, trois cas en 1961), ADAMS et HIFT (cinq cas en 1962).

Toutes les observations concernent les Noirs de l'Ouganda, du Kenya et les Bantous. Le Bantou semble le plus prédisposé à l'anémie de Biermer. Curieusement, son voisin de Rhodésie y échappe (GELFAND).

La répartition géographique n'est donc pas régulière. L'affection reste rare. Trente cas environ sont bien peu par rapport à la population et au nombre des anémiques.

Chez le Noir Américain la situation serait différente. Au seul JOHN HOPKINS Hospital de Baltimore, 33 cas d'anémie pernicieuse chez des Noirs furent observés de 1925 à 1940.

Comment expliquer ces faits ? On sait aujourd'hui que l'atrophie de la muqueuse gastrique responsable de l'avitaminose B_{12} par absence de facteur intrinsèque est le résultat d'une action auto-immune dirigée contre les cellules du fundus. 80 0/0 au moins, des patients atteints d'anémie de Biermer présentent, dans leur sérum, des anticorps actifs contre le cytoplasme des cellules pariétales, 40 0/0 des anticorps anti-facteur intrinsèque. Le développement de ces anticorps serait contrôlé par un *gène autosomique*. TE WELDE et coll. (18) qui ont examiné les familles de 21 Biermériens (220 personnes en tout) ont trouvé ces anticorps avec une grande fréquence.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

Leur présence ne s'accompagne pas toujours d'une anémie mégaloblastique. Il existerait, dans une même famille, des formes complètes de la maladie, des formes incomplètes infracliniques ou préclinques caractérisées par un simple défaut d'absorption de vitamine B_{12}, une achlorhydrie gastrique ou une atrophie gastrique, des formes purement latentes.

Ces notions qui demandent à être précisées expliqueraient de façon très séduisante les grandes variations de fréquence de la maladie selon les pays et les groupes raciaux.

Autre point remarquable en Afrique : la carte des anémies Biermeriennes et celle des anémies para-biermeriennes se superposent. Ces dernières sont rarissimes en Afrique Occidentale, fréquentes en Afrique de l'Est et en Afrique du Sud. Dans ces régions, elles ont pour étiologies habituelles, souvent intriquées, la grossesse, les carences alimentaires d'apport en vitamine B_{12} ou en acide folique, les infections intestinales, plus rarement les cirrhoses. En Afrique de l'Ouest, les conditions écologiques ne sont pas très différentes ; seuls les régimes alimentaires et surtout les coutumes culinaires ne peuvent être strictement comparées. Et pourtant les anémies para-biermeriennes sont exceptionnelles.

Clinique

1. Le cas d'anémie de Biermer que nous avons récemment observé à Dakar (4) présente peu de particularités. Nous en rappelons les grandes lignes.

Mme S. D..., sénégalaise de race wolof, âgée de 37 ans est hospitalisée en juillet 1964 pour une paraparésie spasmodique.

L'examen montre :

a) une anémie hyperchrome à 1.500.000 hématies. La valeur globulaire est de 1,3, le diamètre moyen des hématies 10 μ 5.

b) la présence dans la moelle sternale de nombreux mégaloblastes ;

c) une langue dépapillée, une achlorhydrie gastrique histamino-résistante ;

d) une sclérose combinée s'exprimant cliniquement par un syndrome pyramidal diffus prédominant aux membres inférieurs, des troubles des sensibilités superficielle et profonde ;

e) un infiltrat tuberculeux sous-claviculaire gauche.

Les tests à la vitamine B_{12} marquée ne peuvent être pratiqués. Un traitement à la vitamine B_{12} est institué. Son effet sur l'anémie est net. Huit jours plus tard le gain en hématies est de 1.000.000/mm³. Au dixième jour, la malade meurt de façon imprévue dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire.

L'*autopsie* ne permet pas de découvrir la cause du décès, mais confirme le diagnostic d'anémie de Biermer.

a) *Estomac* (fig. 1). — La muqueuse pylorique est légèrement hypo-

©Soc.pathol.
exo

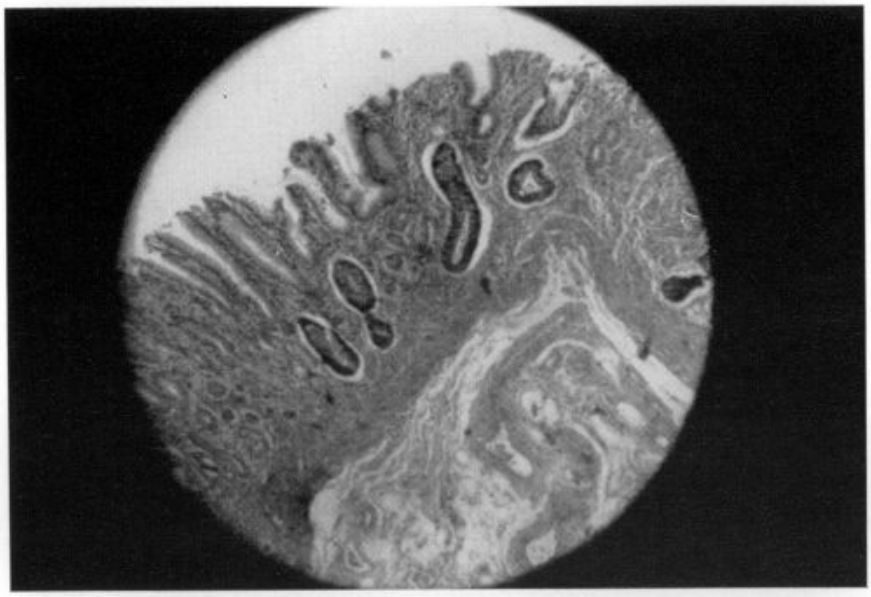


Fig. 1. — Estomac (région fundique). Atrophie des glandes fundiques (Gr. : 75 diam.).

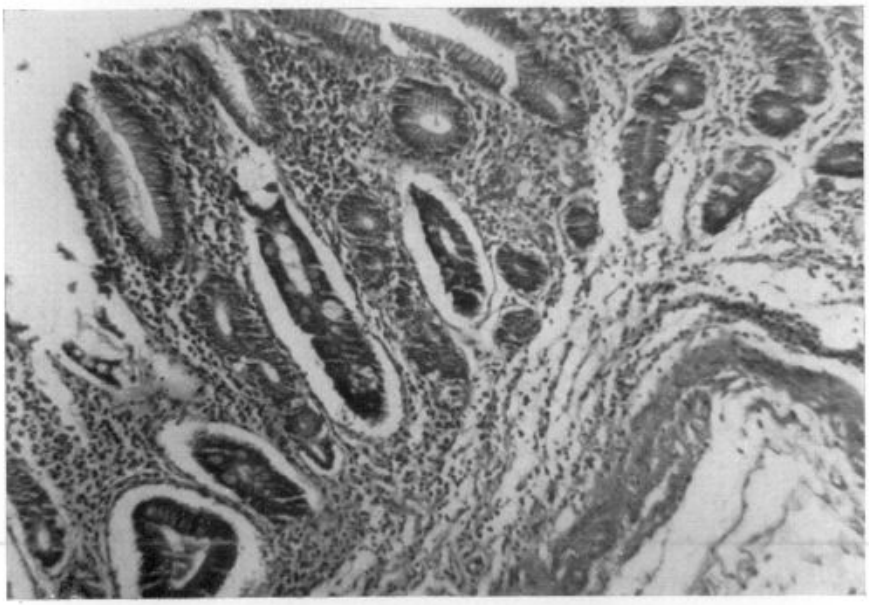


Fig. 2. — Estomac (région fundique).
L'atrophie porte surtout sur les glandes fundiques, dont on remarque la métaplasie caliciforme de type intestinal (Gr. : 100 diam.).

©Soc.pathol.
exo

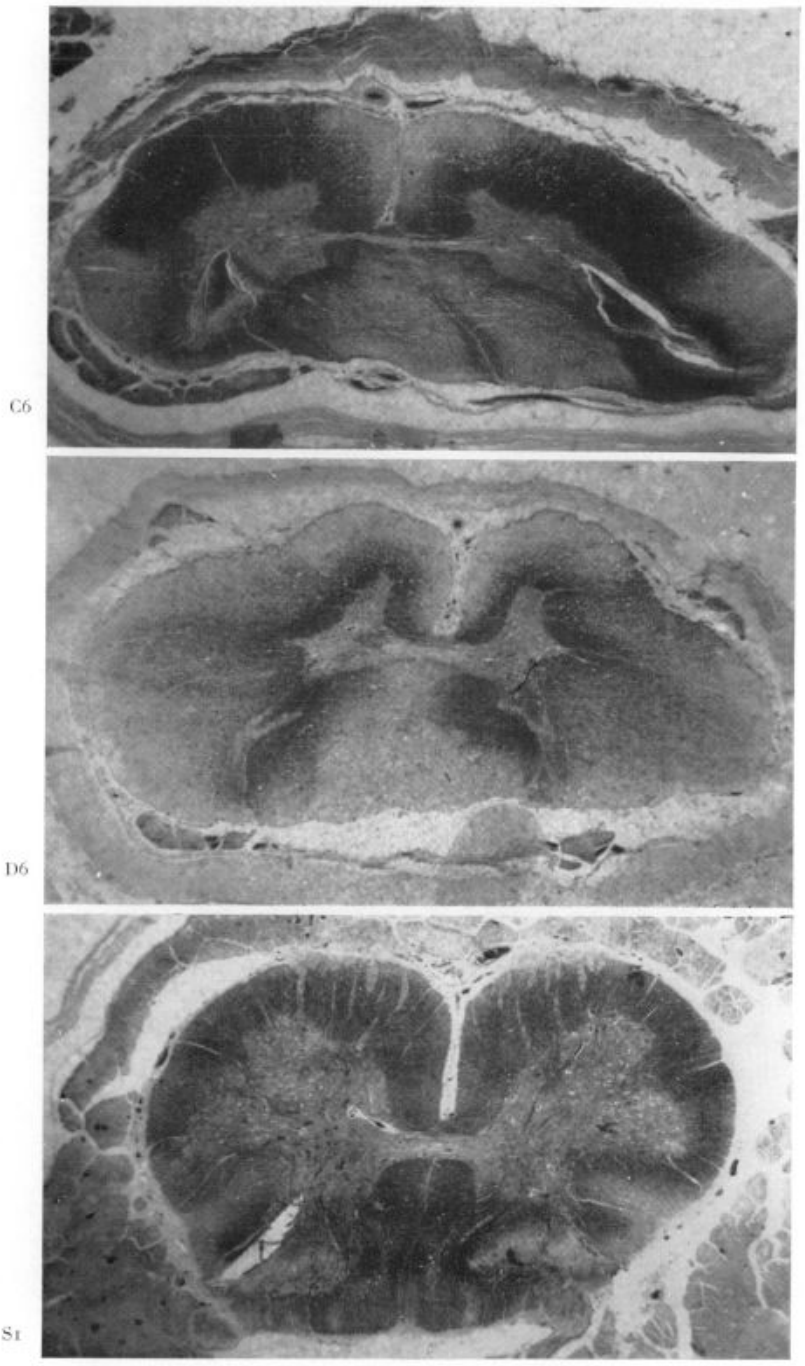


Fig. 3. — De haut en bas : moelle cervicale (C6), dorsale (D6), sacrée (S1).
Les lésions maximum sont celles de la moelle dorsale.

©Soc.pathol.
exo

trophique, la muqueuse fundique franchement atrophique. La couche des glandes fundiques est extrêmement réduite ; elle est représentée par quelques tubes très courts, d'où toute cellule bordante a disparu. La couche des infundibula est d'épaisseur sensiblement normale mais ses cellules mucipares subissent, en grand nombre, une métaplasie caliciforme de type intestinal. Une sclérose modérée se manifeste de manière discontinue dans le chorion conjonctif infiltré de lymphocytes, de plasmocytes et d'assez nombreux polynucléaires éosinophiles.

b) *Système nerveux* (fig. 2). — Seule la moelle épinière a été examinée. Les lésions démyélinisantes sont bilatérales, à peu près symétriques. Elles atteignent essentiellement les cordons postérieurs et les régions marginales des cordons postéro-latéraux et antérieurs. Les lésions connaissent le maximum de développement dans la moelle thoracique. Sont essentiellement intéressés : la zone du faisceau gracile, les régions du faisceau spino-cérébelleux dorsal et du faisceau spino-thalamique antérieur. Les faisceaux spino-cérébelleux ventraux et spino-thalamiques latéraux sont très partiellement atteints. Histologiquement, la démyélinisation n'est pas homogène. Elle n'apparaît totale qu'en des régions très limitées des cordons postérieurs, disposées autour des sillons médians, et dans les régions marginales des cordons antérieurs et postéro-latéraux. Au sein du processus de destruction myélinique, se manifestent la disparition des oligodendrocytes, une forte hyperplasie astrocytaire et fibrillaire, plus intense dans les régions où l'atteinte myélinique n'est pas totale, et des phénomènes macrophagiques.

Le détail de toutes ces lésions figure dans notre précédente publication (4).

c) L'*examen des différents viscères* ne permet pas de découvrir de signe de dissémination tuberculeuse chez cette malade atteinte de tuberculose pulmonaire. Seul le tissu adipeux péricardique abrite un follicule tuberculeux jeune, isolé. Le myocarde montre un gros œdème interstitiel, une dégénérescence vacuolaire de certaines fibres myocardiques. Le foie, une congestion centrolobulaire avec mésenchymatose diffuse non spécifique et petites plages disséminées de stéatose, sans follicule tuberculeux.

Notre observation est incomplète puisque la cause du décès reste indéterminée, mais elle permet d'affirmer le diagnostic d'anémie de Biermer par l'atrophie caractéristique du fundus gastrique. Les lésions nerveuses sont celles d'une sclérose combinée subaiguë, sévère et étendue. Le diagnostic d'anémie mégaloblastique tuberculeuse un instant envisagé peut être éliminé par les constatations anatomiques : absence de dissémination des lésions tuberculeuses, présence de lésions gastriques spécifiques de l'anémie pernicieuse.

2. Toutes les observations recueillies en Afrique ne sont pas aussi typiques. Celle de Trowell (20) chez un homme de 43 ans ne comportait ni signes digestifs, ni signes neurologiques.

La majorité d'entre elles ont deux particularités : le jeune âge des malades, parfois inférieur à 30 ans et la rareté des signes neurologiques.

Adams et Hift (1) proposent une explication : En Afrique la pauvreté du régime en acide folique contribue à l'installation rapide d'une anémie mégaloblastique avant que ne se manifestent les

©Soc.pathol.
exo

signes neurologiques. En Europe Occidentale au contraire, le régime riche en acide folique protège contre l'anémie cependant que s'installent à bas bruit les signes neurologiques.

La notion de jeune âge se retrouve cependant chez le Noir Américain placé dans des conditions alimentaires très différentes. Les particularités cliniques de l'anémie de Biermer chez le Noir peuvent n'être dues qu'à des facteurs génétiques. La rareté des signes neurologiques dans l'anémie pernicieuse est remarquable dans des régions où les myélopathies funiculaires sont fréquentes.

Diagnostic

Le diagnostic différentiel avec les autres anémies mégaloblastiques est difficile en milieu tropical. L'âge n'est pas un élément de diagnostic. Les anémies para-biermériennes peuvent s'accompagner d'une achlorhydrie gastrique, d'une atrophie gastrique, d'un taux effondré de vitamine B_{12}, même si un déficit d'apport en acide folique est seul en cause (9). Elles peuvent coexister avec une sclérose combinée ne répondant pas à une étiologie neuroanémique. L'achlorhydrie gastrique est un signe fréquent au cours de ces myélopathies tropicales, ce qui accroît les possibilités de confusion. D'après Montgomery il n'y aurait pas au cours de ces syndromes neuro-achlorhydriques de déficit d'absorption de vitamine B_{12} (15).

Dans ces conditions le diagnostic d'anémie de Biermer ne peut reposer que sur deux critères : la constatation histologique de l'atrophie fundique ou la mise en évidence de troubles caractéristiques de l'absorption de la vitamine B_{12}, c'est-à-dire sa non-absorption intestinale spécifiquement corrigée par l'administration de facteur intrinsèque. Les critères cliniques sont peu utilisables. L'épreuve thérapeutique n'a pas de valeur car bien des anémies para-biermériennes relèvent d'un autre type d'avitaminose B_{12} (carence d'apport, carence d'utilisation). Le taux sérique de vitamine B_{12} peut ainsi être très abaissé dans certaines anémies para-biermériennes. Dans 16 cas de ces anémies, Adams et Hift ont trouvé en Afrique du Sud des taux de vitamine B_{12} inférieurs à 100 µµg./litre (1).

Conclusion

L'anémie de Biermer n'est exceptionnelle chez le Noir qu'en certaines régions d'Afrique. Elle est moins rare en Afrique de l'Est et chez le Bantou d'Afrique du Sud. Elle serait assez fréquente chez le Noir Américain.

©Soc.pathol.
exo

A Dakar, où les anémies mégaloblastiques sont rarissimes, la première observation d'anémie de Biermer ne présente pas de caractère particulier. Ailleurs, deux faits sont signalés : le jeune âge des malades, l'absence ou la discrétion du syndrome neuroanémique.

La fréquence des achlorhydries gastriques au cours des anémies para-biermériennes, les causes multiples de carence en vitamine B_{12}, l'existence de scléroses combinées non neuroanémiques, rendent difficile le diagnostic clinique d'une anémie mégaloblastique. L'emploi de la vitamine B_{12} marquée est en pratique indispensable au diagnostic positif d'anémie de Biermer, mais ce procédé d'exploration est à la portée de bien peu de laboratoires.

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
Laboratoire d'Hématologie
(Professeur Agrégé J. Linhard)
Service de Neuro-Psychiatrie.

Bibliographie

1. Adams (F. B.) et Hift (W.). — Pernicious anaemia among Africans and Indians in Durban. An Investigation of 25 patients with megaloblastic anaemia and achlorhydria. *East African Medical Journal*, 1962, **39**, 5, 172-181.
2. Dissern (B.). — Medical memorandum. Pernicious anaemia from Jamaïca. *Transactions of Royal Society of Tropical Medecine and Hygiene*, 1963, **57**, 6, 458-459.
3. Choubrac (P.). — Les syndromes neuro-anémiques. *Presse Médicale*, 1963, **71**, 54, 2639-2642.
4. Collomb (H.), Linhard (J.), Lemercier (G.) et Bourgeade (A.). — Premier cas d'anémie de Biermer observé chez une sénégalaise. A paraître in *Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française*, juillet 1965.
5. Debray (C.), Laumonier (R.), Besançon (F.) et Housset (P.). — La gastrite atrophique du fundus dans l'anémie pernicieuse. Étude biopsique. *Archives des Maladies de l'Appareil Digestif et des Maladies de la Nutrition*, 1955, **44**, 1, 28-40.
6. Foy (H.) et Nondi (A.). — Anaemia of the tropics : East Africa. *Transactions of the Royal Tropical Medecine and Hygiene*, 1958, **52**, 1, 46-70.
7. Greenfield (J. G.). — *Neuropathology*. Edward Arnold éd., London, 1958.
8. Hausser (E.). — Les anémies mégaloblastiques para-biermériennes. *Médecine et Hygiène*, 1964, 650-651.
9. Hift (W.) et Adams (F. B.). — Malabsorption of vitamine B_{12} in megaloblastic anaemia among Africans and Indians in Durban. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medecine and Hygiene*, 1963, **57**, 6, 445-447.
10. Hyland (H. N.) et Farguharson (R. P.). — Subacute combined degeneration of the spinal cord in pernicious anaemia. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1936, **36**, 6, 1166-1205.

©Soc.pathol.
exo

11. Juhasz (P.). — Étude anatomoclinique de 16 cas de syndrome neuroanémique. *Revue Neurologique*, 1949, **81**, 1, 3-43.
12. Metz (J.), Randail (T. W.) et Kniep (C. H.). — Addisonian Pernicious Anaemia in Young Bantu Females. *Britisch Medical Journal*, 1961, **1**, 5220, 178-179.
13. Monekosso (C. L.). — *Tropical endemic neuropathies : pyruvic metabolisme in ataxic syndromes in Southern Nigeria. Tropical Neurology*. Bopez, Libreros ed., Buenos Aires, 1963, 278-293.
14. Money (G. L.). — Addisonian megaloblastic anaemia with funicular myelopathy in a Uganda African. *East African Medical Journal*, 1960, **37**, 8, 534-539.
15. Montgomery (R. D.), Cruickshansky (E. K.), Robertson (W. B.) et McMenemey (W. H.). — Clinical and pathological observations in Jamaïcan neuropathy. A report en 206 cases. *Brain*, 1964, **87**, 3, 425-461 (128 réf.).
16. Payet (M.), Collomb (H.), Sankale (M.) et Ayats (H.). — Syndrome de Parinaud curable, élément d'un tableau neuroanémique complexe. *Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française*, 1959, **4**, 3, 294-298.
17. Taylor (K. B.). — Immun-phenomene in pernicious anaemia. *Gastro-enterology*, 1963, **45**, 670-673.
18. Te Welde (K.) et coll. — A family study of pernicious anaemia by an immunologic method. *J. Lab. Clin. Med.*, 1964, **64**, 177.
19. Turner (P. P.). — Megaloblastic anaemia in African at the Coast province Central Hospital during 1960. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medecine and Hygiene*, 1963, **57**, 1, 34-40.
20. Trowell (H. C.). — Pernicious anaemia and macrocytic anaemia in Africans in Uganda. *The Lancet*, 1951, **261**, 6687, 761-763.
21. Woods (J. D.) et Rymer (J. J. H.). — *The Lancet*, 1956, **2**, 1274.
22. Genetic facters and pernicious anaemia. *British Medical Journal*, 1965, **78**, 5427.

INDICE RÉFRACTOMÉTRIQUE DU SÉRUM CHEZ LE VIETNAMIEN

Par PHAN-THE-TRAN (*)

La mesure de l'indice de réfraction d'un sérum permet d'avoir une idée assez précise de sa teneur en protides totaux. Nous avons donc déterminé l'indice réfractométrique du sérum chez le Vietnamien « normal », tant pour connaître sa valeur moyenne que pour déterminer ses relations avec le taux de protides.

(*) Séance du 6 juillet 1966.

©Soc.pathol.
exo

Technique

Nous avons utilisé pour nos mesures un réfractomètre de type Abbe (Réfractomètre Universel O. P. L., Optique et Précision de Levallois, Levallois-Perret). Toutes nos mesures ont été faites après circulation d'eau dans les montures des prismes pour amener le sérum à une température stable de 17,5° C.

Résultats et discussions

Nous avons étudié l'indice réfractométrique de sujets apparemment sains, donneurs de sang au Centre de Transfusion Sanguine de l'Hôpital Cho-Rây, Saigon (Viet-Nam). Notre échantillonnage a porté sur la population de Saigon, en particulier sur la classe laborieuse. Les résultats de notre étude se rapportent aussi aux relations entre l'indice de réfraction et le taux en protides du sérum.

1. — *Valeurs normales de l'indice réfractométrique du sérum.*

La valeur moyenne de l'indice réfractométrique du sérum a été trouvée chez le Vietnamien comme étant égale à $n = 1{,}3515$ (écart-type $= \pm 0{,}0005$) à 17,5° C. Cette valeur est légèrement supérieure à celle déterminée chez l'Européen, où elle varie de 1,3465 à 1,3502.

Tableau I

Valeurs normales de l'indice de réfraction du sérum chez le Vietnamien.

Nombre de sujets	Taux moyen (n à 17,5° C)	Écart-type	Valeurs limites
161 ♂ ♀	1,3515	± 0,0005	1,3490-1,3530

2. — *Relations entre l'indice de réfraction et le taux en protides du sérum.*

Parallèlement à l'indice de réfraction, nous avons déterminé pour chaque sérum le taux des protides totaux par la méthode de Gornall, Bardawill et David (2) qui consiste à ajouter une solution de sulfate

©Soc.pathol.
exo

de cuivre alcaline au sérum ; la coloration violette obtenue est stable, proportionnelle à la quantité de protides et peut être appréciée par spectrophotométrie à 550 mμ. L'établissement de la courbe de référence de la méthode au biuret a été d'autre part réalisé avec une solution connue de protides (Labtrol, Dade Reagents, Miami, Floride, E. U.).

Nos résultats montrent qu'à un indice de réfraction moyen de 1,3515 correspond un taux en protides égal à 72 g. 9 par 1.000 ml. de sérum. Ce taux est légèrement inférieur à celui déterminé récemment par Truong-Manh-Khai : 77 g. 24 par 1.000 ml. (écart type : ± 4,76) chez le Vietnamien et 77 g. 34 par 1.000 ml. (écart type : ± 3,65) chez la Vietnamienne (7). Il est cependant supérieur à celui déterminé par Tran-Van-Du (6) par la même méthode : 66 g. 0 par 1.000 ml. (écart type : ± 4,38).

En comparant nos résultats avec le tableau de Reiss (3) (4) qui donne la relation entre l'indice de réfraction et le taux en protides sériques chez l'Européen, nous remarquons que pour une même quantité de protides, l'indice réfractométrique du sérum de l'Européen est plus faible que celui du Vietnamien. Cette différence peut être due en partie à la grande quantité de globulines présentes dans le sérum du Vietnamien, car on sait que pour une quantité approximativement égale de protides totaux, le rapport albumines/globulines est plus faible chez le Vietnamien, dénotant ainsi une proportion plus grande de globulines (7). Il n'en reste pas moins que l'indice de réfraction légèrement élevé du sérum chez le Vietnamien, doit trouver sa cause dans une teneur plus grande en lipides totaux.

Tableau II

Répartition des valeurs moyennes de l'indice de réfraction du sérum chez le Vietnamien.

Indice de réfraction (n à 17,5° C)	Protides totaux (g. par 1.000 ml.)	Pourcentage des sujets (o/o)
1,3490	60,8	1,3
1,3495	63,2	2,5
1,3500	65,6	4,3
1,3505	68,0	11,8
1,3510	70,5	12,4
1,3515	72,9	24,2
1,3518	75,3	23,6
1,3521	77,8	9,3
1,3524	80,2	6,2
1,3527	82,6	3,1
1,3530	85,0	1,3

©Soc.pathol.
exo

Mme NGUYEN-HAC HUONG-THU utilisant la technique de BLOOR (1) a ainsi trouvé que la lipémie moyenne du Vietnamien est égale à 7 g. 26 par 1.000 ml. de sérum (5) ; cette valeur est constamment supérieure à celles déterminées pour les Européens.

TABLEAU III

Tableau de REISS *donnant les correspondances entre l'indice de réfraction et la concentration en protides totaux du sérum.*

Indice de réfraction (*n* à 17,5° C)	Protides totaux (g. par 1.000 ml.)	Indice de réfraction (*n* à 17,5° C)	Protides totaux (g. par 1.000 ml.)
1,34612	59,0	1,34836	72,0
1,34650	61,2	1,34873	74,2
1,34687	63,4	1,34910	76,9
1,34724	65,5	1,34947	78,5
1,34761	67,7	1,34984	80,6
1,34798	69,8	1,35021	82,6

RÉSUMÉ

Les valeurs normales de l'indice réfractométrique du sérum chez le Vietnamien sont légèrement plus élevées (n 17,5° C = 1,3515, écart-type ± 0,0005) que chez l'Européen. Cette différence est peut-être due à une valeur plus élevée de la lipémie.

SUMMARY

Normal values of serum refractive index is higher for the Vietnamese (n 17,5° C = 1.3515, standard deviation = ± 0.0005). This increase may be the result of a higher value in lipemia.

Instituts Pasteur du Viet-Nam.
Laboratoire de Chimie Biologique
de l'Institut Pasteur de Saigon
(Directeur Général : Professeur NGUYEN-VAN-AI).

BIBLIOGRAPHIE

(1) FLEURY (P.). — *Fiches techniques de chimie biologique.* Véga, édit., Paris, 1960.
(2) GORNALL (A. G.), BARDAWILL (C. J.) et DAVID (M. M.). — Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J. Biol. Chem.*, 1949, 177, 751.

©Soc.pathol.
exo

(3) LECOQ (R.). — *Manuel d'analyses médicales et de biologie clinique.* Doin, édit., Paris, 1962.
(4) LOISELEUR (J.). — *Techniques de laboratoire.* Tome II, Masson, édit., Paris, 1963.
(5) *Rapp. Ann. Fonct. Techn. Inst. Pasteur Viet-Nam*, 1963.
(6) TRAN-VAN-DU. — Protidémie comparée de l'homme et des animaux domestiques au Viet-Nam. *Rec. Méd. Vét.*, 1963, **139**, 39.
(7) TRUONG-MANH-KHAI. — La protéinémie normale chez les Vietnamiens. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, **55**, 1202.

L'HÉMOGLOBINÉMIE DES VIETNAMIENNES EN ÉTAT DE GROSSESSE

Par NGUYEN-VAN-AI, PHAN-THE-TRAN et NGUYEN-THI KIM NHON (*)

Dans une précédente note (5), l'un d'entre nous a déterminé les valeurs normales de l'hémoglobinémie chez les Vietnamiens adultes des deux sexes et a trouvé qu'elles étaient plus élevées chez l'homme que chez la femme, tout en étant comparativement plus faibles que celles déterminées chez l'Européen. Nous avons aussi constaté que ces valeurs diminuaient progressivement en fonction de l'âge, ce phénomène étant particulièrement net chez la femme.

Dans cette étude, nous avons utilisé la même technique de WONG (3) (4), dans laquelle le fer de l'hémoglobine est libéré par action combinée de l'acide sulfurique concentré et d'une solution saturée de persulfate de potassium. Après défécation tungstique, le dosage du fer est réalisé sous forme de thiocyanate ferrique, au spectrophotomètre à 530 mμ.

Sachant qu'un gramme d'hémoglobine contient 3 mg. 38 de fer (2), on exprime les résultats en gramme d'hémoglobine par 100 ml. de sang :

$$\text{Hémoglobine (gramme/100 ml.)} = \frac{\text{Fer (milligramme/100 ml.)}}{3{,}38} =$$

Fer (milligramme/100 ml.) × 0,296.

Les sujets qui font l'objet de cette étude proviennent de la Maternité Tu-Du, Saigon (Viet-Nam). Le sang, prélevé le matin chez les sujets à jeun par ponction veineuse au pli du coude, est recueilli sur oxalate et bien agité avant le transport au laboratoire.

(*) Séance du 12 octobre 1966.

©Soc. pathol. exo

Résultats et discussions

1. *Influence de la gestation :* nous constatons que les valeurs moyennes de l'hémoglobinémie chez les Vietnamiennes gestantes sont identiques à celles trouvées chez les femmes normales non enceintes (5).

Tableau I

Influence de la gestation sur l'hémoglobinémie de la Vietnamienne.

Vietnamiennes	Nombre de sujets	Taux moyen g. o/o	Écart type	Valeurs limites
Non gestantes. . . .	116 ♀	10,88	± 1,71	6,96-14,71
Gestantes	110 ♀	10,84	± 2,54	6,40-17,10

2. *Influence du poids :* les valeurs moyennes de l'hémoglobinémie des Vietnamiennes gestantes varient proportionnellement avec le poids ; ainsi plus le poids augmente, plus le taux d'hémoglobine est élevé.

Nos résultats se rapportent à des sujets au premier trimestre de la grossesse, période où le poids du fœtus et du placenta est insignifiant. Dans notre étude, la majorité des Vietnamiennes gestantes (71 o/o) possède un poids compris entre 41 et 50 kg. ; la valeur de l'hémoglobinémie (11 g. 84 o/o, écart type = ± 2,04) de ce groupe est donc la plus représentative.

Tableau II

Influence du poids sur l'hémoglobinémie de la Vietnamienne gestante.

Poids (kg.)	Nombre de sujets	Taux moyen (g. o/o)	Écart type	Valeurs limites
⩽ 40	11 ♀	10,37	± 2,70	6,50-13,76
41-50	48 ♀	11,84	± 2,04	7,15-13,92
⩾ 51	18 ♀	12,03	± 3,06	6,95-15,28

©Soc.pathol.
exo

3. *Influence de la taille :* nous constatons que les femmes de taille moyenne comprise entre 1 m. 46 et 1 m. 55 ont le taux d'hémoglobine le plus élevé, alors que celles qui ont une taille plus petite ou plus grande ont un taux d'hémoglobine plus faible.

TABLEAU III

Influence de la taille
sur l'hémoglobinémie de la Vietnamienne gestante.

Taille (m.)	Nombre de sujets	Taux moyen (g. o/o)	Écart type	Valeurs limites
⩽ 1,45	7 ♀	10,70	± 1,55	6,60-14,12
1,46-1,55	60 ♀	12,44	± 1,74	6,95-15,85
⩾ 1,56	10 ♀	12,06	± 1,50	6,80-14,00

4. *Influence de l'âge :* au-dessous de 20 ans, l'hémoglobinémie des Vietnamiennes gestantes atteint une valeur de 11 g. 55 o/o (écart type : ± 1,37) ; elle augmente ensuite légèrement pour le groupe d'âge compris entre 21 et 40 ans. Après 41 ans elle accuse une baisse très nette ; ce phénomène trouve son explication d'une part dans le nombre élevé des maternités de nos sujets et d'autre part dans l'approche de la ménopause qui constitue un *stress* important chez les femmes gestantes.

TABLEAU IV

Influence de l'âge
sur l'hémoglobinémie de la Vietnamienne gestante.

Age (années)	Nombre de sujets	Taux moyen (g. o/o)	Écart type	Valeurs limites
⩽ 20	8 ♀	11,55	± 1,37	9,45-15,35
21-30	51 ♀	12,08	± 2,56	6,40-17,55
31-40	34 ♀	11,97	± 2,32	6,60-17,15
⩾ 41	8 ♀	10,06	± 2,70	6,60-16,75

5. *Influence de la parité :* l'hémoglobinémie des sujets primigestes est nettement plus élevée que celle des sujets multigestes. La diminution de l'hémoglobinémie en fonction de la parité est très significative et tire son origine dans le nombre élevé des maternités de nos

©Soc.pathol.
exo

sujets. On sait en effet que l'anémie assez rare chez les primipares, apparaît souvent chez les multipares à la quatrième maternité, surtout chez les femmes ayant allaité antérieurement (1).

TABLEAU V

Influence de la parité
sur l'hémoglobinémie de la Vietnamienne gestante.

Parité	Nombre de sujets	Taux moyen (g. o/o)	Écart type	Valeurs limites
Primigestes.	12 ♀	12,93	± 2,24	9,71-14,35
Multigestes.	67 ♀	11,41	± 2,21	7,02-14,02

RÉSUMÉ

L'hémoglobinémie de la Vietnamienne gestante est identique à celle de la Vietnamienne non gestante. Chez la Vietnamienne gestante, l'hémoglobinémie varie sous l'influence du poids, de la taille, de l'âge, et de la parité des sujets étudiés.

SUMMARY

Mean values of hemoglobinemia of pregnant and non pregnant Vietnameses are identical. For pregnant women, these values changes with weight, size, age and parity.

Institut Pasteur du Viet-Nam.
Laboratoire de Chimie Biologique
de l'Institut Pasteur de Saïgon
(Directeur Général : Professeur NGUYEN-VAN-AI).

BIBLIOGRAPHIE

(1) CROIZAT (P.), NOEL (R.) et REVOL (L.). — *Hématologie clinique.* Un vol., 1936, Camugli, édit., Lyon.
(2) CROSBY (W. H.) et HOUCHIN (D. N.). — *Blood*, 1957, nº 12, 1132.
(3) WONG (S. Y.). — *J. Biol. Chem.*, 1923, **55**, 421.
(4) WONG (S. Y.). — *J. Biol. Chem.*, 1928, **77**, 409.
(5) PHAN-THE-TRAN, BUI-DUY-TAM, NGUYEN-HAC HUONG-THU et PHAM-HUU-HIEP. — *Bull. Soc. Path. Exot.* 1966, **59**, 2, 267-272.

©Soc.pathol.
exo

RECTIFICATION

COURDURIER (J.), DELGADO Y GARNICA (R.), LOPEZ FERNANDEZ (J. R.) et GUILHON. — Étude des variations de l'éosinophilie sanguine chez le rat infesté expérimentalement par *Angiostrongylus cantonensis*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1966, 59, n° 3, 359 et 365 (réf. 2 et 5). *Lire* GUILLON *au lieu de* GUILHON.

Le Directeur de la Publication : GEORGES MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1966, 3e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4267, MASSON ET Cie ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 5497. — 7-1967

©Soc. pathol. exo

T. 59 1966 Nº 6 (Novembre-Décembre)

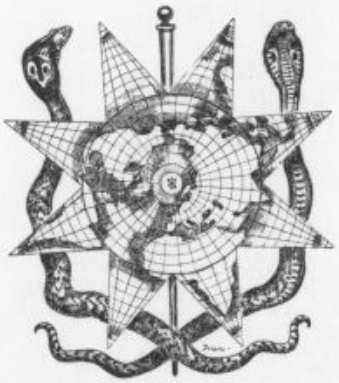
BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

AE 8° Sup. 4.640

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET A. RIVOALEN

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 6

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 931

HOMMAGE A MADAME Albert CALMETTE 933

ÉLECTIONS 937

PRÉSENTATION D'OUVRAGE 938

COMMUNICATIONS. 939

Schollhammer (G.) et Aubry (P.). — La lèpre en Polynésie française. Esquisse épidémiologique . . . 939

Delage (B.). — Survie des *Salmonella* ingérées dans le tractus digestif de quelques animaux . . . 943

Le Gac (P.) et Arquie (E.). — Considérations épidémiologiques sur la fièvre exanthématique boutonneuse méditerranéenne 949

Drouhet (E.) et Campos Magalhaes (M. J.). — Dermatophytes et autres champignons kératinophiles isolés du sol du Mozambique 953

Abed (L.), Delemotte (J.), Mabill (R.), Ripert (Ch.) et Tordjman (G.). — Localisation pleuro-pulmonaire du *Trichomonas* 962

Lamy (L.), Wonde (Teferra) et Lamy (Huguette). — Activité de l'amphotéricine B sur *Leishmania donovani* en multiplication dans des macrophages de souris entretenus *in vitro* 964

Deschiens (R.), Brottes (H.) et Mvogo (L.). — Application sur le terrain au Cameroun, dans la prophylaxie des bilharzioses, de l'action molluscicide de l'oxyde de tributylétain 968

Barbier (M.). — Détermination d'un foyer de bilharziose artério-veineuse au Sud-Laos (Province de Sithadone). 974

Lagraulet (J.), Monjusiau (A.) et Dessolle (N.). — Action du Mel W sur les nodules et sur la positivité des biopsies dans l'onchocercose 984

Le-Van-Hoa et Nguyen-Van-Liem. — Un nouveau physaloptère, *Abbreviata deschiensi*, n. sp., parasite des reptiles *Calotes versicolor* (Daud.), au Sud Viet-Nam 991

Floch (H.). — Sur quelques composés chimiques doués de propriétés molluscicides et larvicides susceptibles d'utilisations pratiques dans la lutte contre certains moustiques 997

Phan-The-Tran, Nguyen-Hac Huong-Thu et Bui-Duy-Tam. — Point cryoscopique et pression osmotique du plasma chez le Vietnamien 1003

Nguyen-Hac Huong-Thu et Phan-The-Tran. — Estimation du taux de l'iode protéique sérique chez des Vietnamiens. Valeur normale et variations pathologiques 1007

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES 1014

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS 1019

TABLE ANALYTIQUE DES AUTEURS 1033

©Soc.pathol.
exo.

Cinquante-neuvième année 1966 N° 6

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 9 NOVEMBRE ET 14 DÉCEMBRE 1966

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 9 NOVEMBRE 1966

PRÉSIDENCE DE M. F. BLANC

ABED (L.), DELEMOTTE (J.), MARILL (R.), RIPERT (CH.) et TORDJMAN (G.). Localisation pleuro-pulmonaire du *Trichomonas*. — DESCHIENS (R.), BROTTES (H.) et MVOGO (L.). Application sur le terrain au Cameroun, dans la prophylaxie des bilharzioses de l'action molluscicide de l'oxyde de tributylétain. — FLOCH (H. A.). Sur quelques composés chimiques doués de propriétés molluscicides et larvicides susceptibles d'utilisations pratiques dans la lutte contre certains moustiques. — LE GAC (P.) et ARQUIE (E.). Considérations épidémiologiques sur la fièvre exanthématique boutonneuse méditerranéenne. — SCHOLLHAMMER (G.) et AUBRY (P.). La lèpre en Polynésie Française, esquisse épidémiologique.

©Soc.pathol.
exo

SÉANCE DU 14 DÉCEMBRE 1966

PRÉSIDENCE DE M. F. BLANC

BARBIER (M.). Détermination d'un foyer de bilharziose artério-veineuse au Sud-Laos (Province de Sithadone). — DELAGE (B.). Survie des *Salmonella* ingérées dans le tractus digestif de quelques animaux. — DROUHET (E.) et CAMPOS MAGALHAES (M. J.). Dermatophytes et autres champignons kératinophiles isolés du sol du Mozambique. — LAGRAULET (J.), MONJUSIAU (A.) et DESSOLLE (N.). Action du Mel W sur les nodules et sur la positivité des biopsies dans l'onchocercose. — LAMY (L.), WONDE (TEFERRA) et LAMY (HUGUETTE). Activité de l'amphotéricine B sur *Leishmania donovani* en multiplication dans des macrophages de souris entretenus *in vitro*. — LE-VAN-HOA et NGUYEN-VAN-LIEM. Un nouveau physaloptère, *Abreviata deschiensi*, n. sp., parasite des reptiles, *Calotes versicolor* (Daud), au Sud Viet-Nam. — NGUYEN-HAC HUONG-THU et PHAN-THE-TRAN. Estimation du taux de l'iode protéique sérique chez des Vietnamiens. Valeur normale et variations pathologiques. — PHAN-THE-TRAN, NGUYEN-HAC, HUONG-THU et BUI-DUY-TAM. Point cryoscopique et pression osmotique du plasma chez le Vietnamien.

©Soc.pathol.
exo

HOMMAGE
A MADAME ALBERT CALMETTE (*)

En ce début d'automne, dans la cent troisième année de son âge, avec une discrétion de bonne compagnie, Mme Albert Calmette, Membre Bienfaiteur de la Société de Pathologie Exotique, a quitté notre vie temporelle et l'hôtel particulier qu'elle habitait à l'Institut Pasteur de Paris, entourée du respect et de l'affection des Savants de cette illustre Maison.

C'est en 1864 que naquit, à Lamballe, d'une famille de la noblesse des Côtes-du-Nord, Émilie de la Salle ; elle était appelée à devenir l'épouse du célèbre Professeur Albert Calmette, de l'Institut Pasteur, inventeur de ce vaccin B. C. G. qui est le fondement moderne de la prophylaxie de la tuberculose.

Éloignée par le sérieux de l'esprit et par une aristocratique distinction des vanités et des fracas mondains, elle était demeurée attentive aux problèmes majeurs du Monde Moderne et à l'évolution des Sciences médicales que son mari avait profondément marquées ; il était émouvant de l'entendre, le mardi soir, demander avec curiosité à ses intimes de lui rendre compte de la séance de l'Académie de Médecine qui s'était déroulée dans l'après-midi.

Cependant, ses qualités intellectuelles et les distances que lui donnait une éducation reçue au Couvent du Sacré-Cœur de Saint-Brieuc, s'accordaient avec l'espièglerie, l'enjouement spirituel et la profonde sollicitude qui soutinrent et embellirent le foyer d'Albert Calmette aux heures d'épreuves et de joie et qui fleurissaient encore, alors qu'elle avait dépassé le siècle, pour les amis qu'elle recevait à l'Institut Pasteur. « Je prends de l'âge mais je ne vieillis pas » disait-elle — en les raccompagnant, elle-même, jusqu'à la porte de son salon — aux visiteurs qui la complimentaient sur son alerte hiver.

« Le gaspillage est une injure faite aux pauvres et je m'informe des prix dans les boutiques », disait-elle encore à ceux qui la rencontraient chez les fournisseurs du quartier de Vaugirard où elle se promenait volontiers.

L'anecdote — qu'elle aimait à relater — des prémices de ses fiançailles avec Albert Calmette était tout à fait dans sa « manière ». C'est à Saint-Brieuc, à l'occasion d'une mission de prédication à la Cathédrale qu'Émilie de la Salle, élève adolescente au Couvent

(*) Allocution prononcée à l'Académie de Médecine par M. R. Deschiens.

©Soc.pathol.
exo

du Sacré-Cœur, rencontra Mme Léon Calmette, Mère de son futur époux. Celle-ci était assise, dans la Chapelle de la Vierge, à l'extrémité d'un banc libre derrière ceux qui étaient occupés par les jeunes filles et par les religieuses et elle se préparait à écouter le prédicateur. Une élève du Sacré-Cœur, en retard — c'était Émilie de la Salle — toute agitée et souhaitant pourtant ne pas être remarquée, entra et s'assit précipitamment sur le bout du banc, à l'autre extrémité duquel était assise Mme Léon Calmette ; le banc s'ébranla, Mme Calmette faillit tomber ... brouhaha, courroux et réprimande de la Sœur surveillante, naturellement rires des jeunes filles, excuses d'Émilie de la Salle à Mme Calmette qui, à l'adolescente confuse et rougissante, déclara : « Ce n'est pas tout à fait votre faute... mais vous êtes charmante, venez donc vous excuser à la maison ». Les excuses à la maison conduisirent la Dame à une bienveillante affection pour la gracieuse, sensible et intelligente jeune fille, puis à une intention de mariage avec un médecin de marine, Albert Calmette, qui faisait campagne dans les Mers de Chine, sous l'Amiral Courbet. En 1886, le marin revint d'Extrême-Orient, admira la charmante Émilie, s'en enthousiasma et l'épousa en 1888.

Le premier poste Outre-Mer du jeune ménage fut dans les brumes de Terre-Neuve, aux îles de Saint-Pierre-et-Miquelon. Émilie Calmette, qui était excellente musicienne, y voulut partir avec son piano. Les officiers et leurs familles rejoignaient souvent, alors, leurs postes lointains sur des navires de guerre, il en fut ainsi pour les jeunes mariés ; l'apparition d'un piano dans les bagages des passagers embarqués sur la frégate de l'État *Le Drac* suscita pour le Commandant Reculou — un breton — un problème administratif que, seule, résolut, avec succès, l'aménité primesautière d'Émilie Calmette puisque non seulement on chargea le piano, mais, encore, on donna l'appartement du Commandant au médecin de la marine Albert Calmette et à sa jeune épouse.

La campagne des îles Saint-Pierre-et-Miquelon achevée, Albert Calmette fut chargé, en 1891, par Louis Pasteur, lui-même, et par Émile Roux — l'inventeur du sérum antidiphtérique — de créer à Saigon la première filiale d'Outre-Mer de l'Institut Pasteur.

Sous ce climat d'Extrême-Orient, alors particulièrement redoutable pour les Européens, Albert Calmette, outre l'accomplissement de ses responsabilités pastoriennes et de ses tâches sanitaires mit au point la sérothérapie antivenimeuse que nous lui devons. Nos grands anciens ont évoqué, à cette époque, le souvenir d'une jeune femme blonde et frêle, conduisant elle-même, dans Saigon, un équipage attelé de petits chevaux annamites, qui faisait rayonner, au foyer du Directeur de l'Institut Pasteur d'Indochine — dont

©Soc. pathol. exo



Mme Albert Calmette conduisant son phaéton à Saigon en 1892.

©Soc.pathol.
exo

l'Amiral Fournier était un familier — les vertus charmantes de l'épouse et de la femme française, malgré les maléfices du climat et des endémies tropicales. Cet élégant héroïsme féminin demeure heureusement de nos jours l'un des supports moraux de ceux qui, servant sous les tropiques, ont la joie de le faire avec leur compagne.

L'épreuve de deux guerres mondiales a permis de prendre la mesure de l'élévation d'âme et du courage civique d'Émilie Calmette. En 1914, Albert Calmette était Directeur de l'Institut Pasteur de Lille ; il subit avec son épouse, de 1914 à 1918, l'occupation ennemie et tous deux s'élevèrent avec tant de patriotisme et d'efficacité contre l'arbitraire des autorités allemandes qu'ils furent séparés et qu'Émilie, prise comme otage, fut internée avec vingt-quatre dames de Lille au camp de Holzminden, dans le Hanovre. La contrainte ne put dominer son esprit de résistance, elle galvanisait ses compagnes de captivité. Elle appartenait à l'une de ces familles nobles chez lesquelles on est brave aussi simplement qu'on respire.

Lorsqu'en 1920, le Gouvernement de la République voulut récompenser Émilie Calmette de son mérite exceptionnel, en la nommant Chevalier de la Légion d'Honneur, elle fit connaître qu'elle ne pouvait accepter une telle distinction que si les vingt-quatre dames de Lille qui l'avaient accompagnée en déportation étaient aussi nommées. En 1963, après le Jubilé d'Albert Calmette — décédé en 1933 —, célébré au grand amphithéâtre de la Sorbonne, sur l'initiative du Chef de l'État et de l'Institut Pasteur, le projet de nomination dans l'Ordre de la Légion d'Honneur de Mme Albert Calmette fut repris mais celle-ci déclara, de nouveau, avec un entêtement breton, qu'elle voulait voir associer à cette marque d'estime les vingt-quatre autres dames du camp de Holzminden. Or Mme Calmette avait cent ans, elle était l'unique survivante des vingt-cinq dames : nous le lui dîmes en la pressant d'accepter l'hommage de la Nation, elle se rendit difficilement à l'argument mais, enfin, elle accepta.

Et voici que le livre de la vie se ferme sur cette femme d'élite.

Il y a, bien sûr, pour une Chrétienne, comme elle, la vie qui ne finit pas. Cependant apparaissent, pour saluer son départ, les témoins temporels d'une existence si noblement remplie, ceux qui ont attesté, pour l'avenir, par le livre et par l'image, l'œuvre vécue d'Émilie Calmette et la place importante qu'elle occupait dans le génie et dans les entreprises de son époux. Ils proclament qu'elle alliait à un jugement sûr, à un esprit critique pénétrant et à la rigueur intellectuelle, une simplicité supérieure, ainsi que cet amour du prochain, largement conçu, qui s'exprime avec tant de force dans l'Épître de Saint-Paul aux Corinthiens (I. Chap. 13) qu'elle aimait entendre ; elle ajoutait, malicieusement, en le commentant : « Méfiez-vous, comme

©Soc.pathol.
exo

le dit le proverbe breton : Un pauvre, c'est Jésus-Christ, déguisé, pour vous éprouver ».

Il s'en faut de beaucoup que ces hautes qualités rendissent son commerce austère ou morose ; elle était, au contraire, libre dans ses propos, spirituelle, enjouée et, même, un peu moqueuse.

Il y avait, aussi, heureusement, chez elle, ces petites aspérités caractérielles qui concourent à l'aspect séduisant de la personne, bien qu'elles soient appelées défauts par les esprits chagrins.

La fin d'Émilie Calmette, à cent trois ans, fut sereine ; dans les dernières semaines, elle n'éprouvait plus qu' « une certaine difficulté de vivre » et elle s'éloigna dans un léger soupir, soutenue par son très cher neveu, le Comte Hervé de Brossard.

Robert Deschiens,
de l'Académie de Médecine.

©Soc.pathol.
exo

ÉLECTIONS

Séance du 14 décembre 1966.

Membre d'honneur :

M. P. C. C. Garnham est élu Membre d'honneur de la Société de Pathologie Exotique.

Membres du Conseil :

MM. P. Destombes et A. Rivoalen sont élus Membres du Conseil de la Société de Pathologie Exotique.

Membres titulaires :

MM. H. Ardisson, J. C. Beaucournu, A. Chippaux, Mme C. Chippaux-Hyppolite, A. Escudié, R. Faucon, M. Gentilini, P. Hocquet, G. Raffier, J. H. Ricosse, C. R. Silverie sont élus Membres titulaires de la Société de Pathologie Exotique.

Membres correspondants étrangers :

MM. Claude-Happi, R. Delgado y Garnica, Etoundi Essomba Many, F. Gatti, Abdoulay Kante, E. Macotela-Ruiz, M. Tahiri-Zagret, I. Vincke, J. Vandepitte sont élus Membres correspondants étrangers de la Société de Pathologie Exotique.

©Soc.pathol.
exo

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

VAN RIEL (J.). — *Santé Publique Tropicale.* Liège (Belgique), Éditions Desoer, 2e éd., 1965, 1 vol. in-8°, 387 pages.

Ce livre, à la fois didactique, informateur et pratique, est consacré à l'hygiène générale ainsi qu'à l'épidémiologie et à la prophylaxie des maladies transmissibles dans les régions inter-tropicales.

Il est destiné aussi bien au Corps médical qu'aux auxiliaires médicaux (Ingénieurs et Agents sanitaires, Sages-femmes, Infirmières) et aux Administrateurs et Agents civils ayant des responsabilités de Santé Publique.

Bien que les questions traitées et leurs corollaires pratiques soient volontairement exposés avec concision et clarté, la documentation apportée par le Professeur VAN RIEL a un caractère quasi exhaustif, elle est épaulée de schémas ainsi que d'illustrations très démonstratifs. L'ouvrage témoigne de la grande expérience du milieu tropical et des responsabilités sanitaires majeures prises aussi bien dans le cadre industriel et administratif que dans les organisations agricoles d'état ou privées, de l'auteur ; c'est celui d'un Professeur insigne, d'un Administrateur et d'un Praticien ; il est, à tous égards, recommandable.

R. D.

©Soc.pathol.
exo

COMMUNICATIONS

LA LÈPRE EN POLYNÉSIE FRANÇAISE.

Esquisse épidémiologique

Par G. SCHOLLHAMMER et P. AUBRY (*)

L'endémie lépreuse en Polynésie Française n'a pas actuellement un caractère alarmant et l'éradication de la lèpre semble possible dans les années à venir, si les structures classiques et permanentes telles que le dépistage, le traitement, l'hospitalisation sont complétées par des actions rénovées : l'éducation sanitaire et la surveillance des contacts.

Si on en croit D. A. Lonie (1) la lèpre en Polynésie Française est d'introduction relativement récente et se situe aux alentours de 1870 ; Sasportas (2) précise d'importation chinoise et cite le chiffre de 8 lépreux pour 1874, tous Chinois. Depuis la maladie a évolué, certes sur un mode mineur, mais l'endémie n'en pose pas moins un problème important de santé publique. Cette évolution n'a jamais revêtu un caractère épidémique et la maladie s'est répandue lentement, les chiffres sont éloquents :

1874	8 cas
1887	24 cas
1895	42 cas
1907	84 cas
1914	168 cas

Ces chiffres sont cités par Sasportas (2).

1952, Velten (3) dans sa thèse cite le chiffre de 267 lépreux et précise le taux de prévalence : 4,76.

1964, le nombre de lépreux recencés est de 327, le taux de prévalence globale : 3,89.

1965, 334 lépreux.

(*) Séance du 9 novembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

40 0/0 de ces lépreux appartiennent au type lépromateux. Ce total est dispersé dans tout l'archipel polynésien avec trois points de concentration :

Tahiti avec 62,3 0/0 du total des lépreux.

Tuamutu avec 15,5 0/0 du total des lépreux.

Marquises avec 12,6 0/0 du total des lépreux.

Ceci situe assez grossièrement la lèpre en Polynésie Française et les chiffres cités montrent en valeur absolue, une progression qui en fait n'est qu'apparente. Il est en effet intéressant de connaître les indices épidémiologiques qui seuls donnent sa véritable physionomie à l'endémie lépreuse dans un territoire.

La prévalence globale qui situe la position du territoire sur la carte de l'endémie lépreuse mondiale est actuellement de 3,89. Deux autres indices nous intéressent particulièrement :

a) la prévalence lépromateuse qui mesure l'importance du réservoir de virus potentiel, elle est de 1,58 ;

b) la prévalence infantile qui est de 0,2.

Un autre indice possède son importance, l'incidence qui nous renseigne sur la marche, la progression ou la régression de l'endémie ; l'incidence globale est de 0,13.

Tous ces chiffres sont à peu près stables depuis 1960.

Le tableau suivant donne les indices de prévalence et de l'incidence de la morbidité lépreuse actuelle en Polynésie Française.

	< 15	> 15	Femmes	Hommes	Globale	L.	T.	I.
Prévalence	*0,2*	7,0	3,0	4,7	*3,89*	*1,58*	1,04	1,26
Incidence	0,02	0,22	0,14	0,11	*0,13*	0,023	0,059	0,047

L'étude de la distribution de l'affection dans l'ensemble de la population malade nous donne pour chaque type de la maladie et par sexe en pour cent le tableau suivant :

	Femmes	Hommes	o/o totaux
L.	16,2	24,47	40,67
T.	6,25	18,66	26,91
I.	13,1	19,32	32,42
o/o totaux	37,55	62,45	100

©Soc.pathol.
exo

Par groupe morbide, par sexe et par âge, chiffres en pour cent.

	L.	T.	I.
Femmes . .	39,8	30,6	40,5
Hommes. .	60,2	69,4	59,5

	L.	T.	I.
Adultes . .	99,02	98,8	94,3
Enfants . .	0,98	1,2	5,7

Il faut remarquer la chute du taux de prévalence globale de 4,76 à 3,89. Avec ce chiffre la Polynésie est un territoire de faible endémicité ; à titre de comparaison citons les indices relevés par Desmoulins (4) en Nouvelle-Calédonie : 10,7 ; par Sansaricq et Ducasse (5) :

Pour l'Espagne : 0,12.
Pour le Venezuela : 1,77.
Pour le Congo belge : 28,8.

Il est évident que l'accroissement démographique polynésien n'a pas été suivi par un accroissement parallèle du nombre de nouveaux cas de lèpre. La population polynésienne est de type jeune.

La maladie de Hansen n'a donc pas actuellement une évolution alarmante, mais la vigilance doit rester la règle. En effet le type lépromateux est prédominant ; la dissémination du bacille de Hansen est théoriquement assurée et favorisée. Le réservoir de virus potentiel représente pour la Polynésie une masse importante que mesure la prévalence lépromateuse. Cependant, il faut remarquer qu'actuellement l'incidence lépromateuse est très inférieure aux incidences tuberculoïde et indéterminée, il y a donc une régression de la forme maligne et disséminatrice majeure en faveur des formes paucibacillaires. Nous sommes épidémiologiquement au moment le plus favorable de la lutte contre la lèpre en Polynésie Française ; car nous sommes en présence : *a*) d'une population de type jeune en pleine évolution démographique ; *b*) d'un taux de prévalence globale en régression ; *c*) d'un taux d'incidence globale stationnaire ; *d*) d'un taux d'incidence lépromateuse en régression.

Quels sont nos moyens de lutte ? Dans tout programme de lutte antilépreuse il est nécessaire de dépister et de traiter la maladie, ce sont là des principes fondamentaux, le dépistage étant lié par ailleurs à la prévention. Nous savons que le choix des méthodes de dépistage est fonction du taux de prévalence ; faut-il s'adresser à un groupe sélectif ? Faut-il pratiquer une enquête par échantillonnage ? D'autre part la prévalence est étroitement liée à l'examen des contacts, l'intérêt porté à ces contacts réside dans un diagnostic précoce, d'où un traitement précoce et de ce fait la stérilisation du réservoir de virus.

©Soc.pathol.
exo

En Polynésie, le dépistage est à la fois global et sélectif. Global car il ne s'exerce par sur un groupe particulier de la population. Sélectif du fait de la très grande dispersion de la population polynésienne il s'exerce sur un groupe déterminé tout au moins géographiquement.

Nous pensons avec Desmoulins (4) que l'autodépistage est voué à l'échec, il est indispensable d'aller au-devant du malade. Les structures actuellement en place assurent efficacement ce dépistage. La prévention est intimement liée à la surveillance des contacts, un fichier « contact » permet de suivre les individus les plus exposés à la contagion, et ce sont les jeunes qui sont surtout exposés ; la durée de contrôle est de 5 ans avec une périodicité annuelle ou semestrielle.

Le dépistage va nous permettre de traiter les malades soit en centre hospitalier pour la lèpre ouverte, soit à titre externe. Les malades externes bénéficient d'un traitement ambulatoire et doivent se présenter à des visites périodiques dont la fréquence est subordonnée à l'impératif thérapeutique, à l'éloignement du lieu d'habitation, à l'amélioration clinique des lésions. Ces traitements externes sont-ils régulièrement suivis ? L'absentéisme était de 24,3 0/0 en 1964. Le Congrès de Tokyo en 1958 estime qu'un pourcentage de présence de 75 0/0 indique un résultat satisfaisant.

Si l'éradication de la lèpre reste notre but, et si épidémiologiquement nous tenons cette possibilité grâce à une population jeune à croissance rapide, des indices en régression, un réservoir de virus qui s'épuise, la collaboration des malades ; cela ne se fera pas en un an, ni même en cinq ans, il faut compter en dizaines d'années, car la lèpre maladie chronique reste encore mystérieuse et décevante.

(Travail du Centre Hospitalier de Mahina et du Fichier central lèpre Tahiti).

Résumé

L'endémie lépreuse en Polynésie Française est actuellement en régression, et nous sommes au moment épidémiologique le plus favorable pour en entreprendre l'éradication.

Bibliographie

1. Lonie (D. A.). — Évolution de la lèpre dans le Pacifique. *Circulaire d'information technique*, nº 32, C. P. S., Nouméa.
2. Sasportas (L.). — *La lèpre dans les établissements français de l'Océanie*, Papeete, 1924.

©Soc.pathol.
exo

3. Velten (J. P.). — Essai de recensement des lépreux dans le monde et traitements utilisés contre la lèpre. *Thèse Paris*, 1952.
4. Desmoulins (G.). — Rapport technique, I. P., Nouméa, 1964.
5. Sansaricq et Ducasse. — Cités *in* Desmoulins.

SURVIE DES *SALMONELLA* INGÉRÉES DANS LE TRACTUS DIGESTIF DE QUELQUES ANIMAUX

Par B. DELAGE (*)

Depuis huit ans nous poursuivons une enquête épidémiologique, systématique dans les forêts du Néfifik et du Cherrat (entre Casablanca et Rabat) sporadique dans d'autres régions du Maroc.

Des animaux, surtout petits mammifères et reptiles, ont été capturés et l'on a fait un inventaire des protozoaires, bactéries, rickettsies et virus hébergés par ces animaux et par leurs ectoparasites.

Les résultats détaillés de cette enquête ont été donnés dans différentes publications (1) (2) (3). Le présent travail a trait aux *Salmonella* isolées du contenu intestinal des animaux (**).

Sur les 1.292 animaux capturés jusqu'au 31 décembre 1965 nous notons :

Tableau I

Animaux	Nombre d'animaux examinés	Pourcentage de *Salmonella*	Pourcentage d'*Arizona*
Rongeurs (9 espèces)	740	2,70	0
Hérisson (insectivores)	227	38,0	1,9
Musaraigne (insectivores)	154	5,2	0
Tortue *(Testudo Graeca)*	48	75,0	0
Ophidiens (7 espèces)	40	32,5	35,0

(*) Séance du 14 décembre 1966.

(**) Technique : Les matières fécales prélevées en deux ou trois points de l'intestin sont émulsionnées en eau physiologique et ensemencées (2 à 3 ml.) dans deux milieux d'enrichissement (tétrathionate, sélénite). Après 15 à 18 heures les cultures sont ensemencées sur deux milieux d'isolement (Kristensen, SS Difco). Identification habituelle (Kliger, urée indole, saccharose). Détermination sérologique du sérotype.

©Soc.pathol.
exo

On ne peut manquer d'être frappé par les pourcentages extrêmement différents d'infestation par *Salmonella* et par *Arizona* chez des animaux capturés sur les mêmes territoires, ayant un comportement biologique analogue, très en contact avec la terre et par leur habitat et par leur nourriture.

Déjà en 1959, Serie et Le Minor (4), Chambon, Le Minor et Martin (5) avaient trouvé des taux d'infestation extrêmement différents chez des espèces zoologiquement assez voisines. Par exemple :

Sur 350 Nahia (colubridés) : pas de *Salmonella* ni d'*Arizona*.

Sur 25 Dendraspis (colubridés) : 10 0/0 de *Salmonella*, 80 0/0 d'*Arizona*.

La recherche des causes de telles différences constitue l'objet du présent travail. L'infestation des animaux se fait par l'eau, par les aliments, et surtout par la terre qui souille plus ou moins ceux-ci et tapisse les terriers et anfractuosités servant de gîte aux animaux. La terre est plus ou moins polluée par les déjections humaines et animales.

Nous avons d'ailleurs trouvé dans un échantillon de terre prélevé au Cherrat à proximité d'un trou de rocher une *Salmonella* et un *Arizona* (6).

De plus nous avons montré (7) que les *Salmonella* pouvaient se conserver plus d'une année dans la terre naturelle avec sa microflore et sa microfaune et soumise aux conditions naturelles. La température y a varié de + 5° à + 30° et l'humidité depuis la saturation en eau jusqu'à l'extrême sécheresse (4 0/0 d'humidité).

Voici donc le mécanisme que nous envisageons :

La proportion d'animaux qui s'infectent en absorbant des germes appartenant à une même espèce microbienne est statistiquement à peu près la même, quelle que soit l'espèce animale, pour un même territoire et un même régime alimentaire.

Mais, par un mécanisme qui reste à élucider, les germes absorbés s'éliminent plus ou moins rapidement ou bien prolifèrent dans le tube digestif où ils subsistent pendant un temps souvent fort long.

Ainsi la vitesse d'élimination est fonction de l'espèce animale-hôte et de l'espèce microbienne.

Dès lors il est facile de comprendre que si le temps d'élimination est n fois plus grand pour l'espèce animale A que pour l'espèce B, les taux d'infestation de A et de B seront entre eux dans le même rapport.

Pour étudier ce phénomène nous avons choisi trois espèces animales : la tortue terrestre *(Testudo graeca)*, le mérion *(Meriones shawii)* et le hérisson *(Aetechinus algirus)*.

©Soc.pathol.
exo

Observations sur la tortue.

Nous avons trouvé un taux d'infestation (75 0/0) voisin de celui qu'on relaté VINCENT, NEEL et LE MINOR (78,5 0/0), à Tanger (8).

Chez deux individus naturellement porteurs de *Salmonella* nous avons retrouvé le même sérotype cinq et huit mois après. La tortue présente l'inconvénient, pendant la période hivernale, de ne pas s'alimenter ni d'émettre de déjections.

Un auteur anglais très patient, BOYCOTT en 1962 (9) a constaté que la tortue était coprophage et même coprophile et il a retrouvé la même *Salmonella* après trois ans chez une première tortue, après neuf ans chez une autre !

Autrement dit la tortue qui a ingéré des *Salmonella* reste porteuse de germes pratiquement tout le reste de sa vie.

Nous avions déjà constaté avec G. BLANC et L. ASCIONE (10) (11) l'extraordinaire passivité de cet animal vis-à-vis des *Salmonella* après inoculation intracardiaque. On retrouve la *Salmonella* dans le sang plus de deux mois après l'inoculation et, à la température ordinaire, il n'y a pas formation d'agglutinines.

Expérimentation sur le mérion.

Cet animal a été choisi parce que, dans les conditions naturelles nous ne l'avons jamais trouvé infecté (60 mérions). De plus c'est un rongeur assez doux qui supporte bien la captivité. Dans les champs il creuse des galeries et emmagasine d'importantes quantités de grains. Il est volontiers coprophage.

Le processus expérimental a été le suivant :

On prépare une suspension en eau physiologique de *Salmonella (S. durban, S. manhattan)* après culture de 18 à 20 heures sur gélose inclinée. On ajuste à 10 millions de bactéries par millilitre.

L'animal étant tenu par un aide, on introduit dans la bouche à la pipette calibrée X gouttes de l'émulsion soit 5 millions de bactéries. Une sonde n'est jamais utilisée pour éviter l'introduction du liquide dans la trachée.

Deux coprocultures préalables ont pour objet de s'assurer de l'absence de *Salmonella* ; elles ont lieu à intervalle de 3 à 5 jours.

Chaque jour on recueille les crottes émises en 24 heures dans le tiroir métallique de la cage. Celui-ci est soigneusement nettoyé pour recueillir les crottes émises entre 24 et 48 heures. De même de 48 à 72 heures, etc.

©Soc.pathol.
exo

Résultats

I. *Après ingestion unique : on ne retrouve* jamais la *Salmonella* après le 5e jour. Moyenne pour 12 mérions 2,4 jours.

II. *Après plusieurs ingestions* la survie paraît encore diminuée mais, faisant état de résultats trop peu nombreux, nous nous garderons de conclure.

Deux mérions H et L ont reçu une deuxième fois *S. durban* par voie orale 3 mois après la première, une troisième fois 15 jours après la deuxième. Les quantités ingérées étaient chaque fois les mêmes.

Tableau II

Durée d'élimination de S. durban
chez les mérions infectés par ingestion.

	Après la 1re	Après la 2e	Après la 3e
Mérion H	3 jours	0 jour	1 jour
Mérion L	3 jours	2 jours	1 jour

Expérimentation sur le hérisson.

Même protocole expérimental, mêmes doses.

Avec un peu de patience on arrive assez facilement à faire ingérer l'émulsion aux hérissons.

Malheureusement en captivité la mortalité est très forte, même chez les animaux témoins, ce qui a obligé à multiplier les essais pour ne retenir qu'un assez petit nombre d'animaux.

Résultats

Chez 10 hérissons nous retrouvons la *Salmonella* ingérée après 39, 33, 16, 12, 8, 8, 4 et 3 jours.

Cependant les trois derniers hérissons sont morts prématurément avant qu'une coproculture négative ait permis de fixer une limite supérieure.

Il reste donc 7 animaux pour lesquels on trouve les chiffres suivants : 20 jours par défaut, 27 jours par excès ; moyenne : 23,5 jours.

©Soc.pathol.
exo

Le rapport des survies pour le mérion et le hérisson est 2,4 à 23,5 soit sensiblement 0,10.

Le rapport des pourcentages d'infestation pour les rongeurs et le hérisson est de 2,7 à 38 soit 0,07.

La concordance est donc satisfaisante étant donné le nombre réduit d'animaux étudiés.

Le taux d'infestation par *Salmonella* sur un même territoire est très différent d'une espèce animale à l'autre.

Commentaire

1° Chez la tortue, le taux d'infestation par *Salmonella* est très élevé (75 0/0 pour 48 tortues). Lorsque l'animal s'infeste il reste porteur de germes pendant un temps qui peut atteindre plusieurs années, donc pratiquement le reste de sa vie durant.

La tortue se comporte de façon particulièrement passive vis-à-vis des *Salmonella*. Il semble n'y avoir aucun mécanisme d'expulsion ou de neutralisation, même pour les *Salmonella* introduites directement par voie sanguine.

2° Aucun des 60 mérions préalablement examinés n'était porteur de *Salmonella*. Pour l'ensemble des rongeurs le taux d'infestation est très bas : 2,7 0/0 (740 rongeurs étudiés). Lorsqu'on fait ingérer 5 millions de *Salmonella* au mérion, la survie de ces germes dans l'intestin est très brève 2,4 jours en moyenne, 5 jours au maximum. Expérimentation sur 12 mérions.

3° Le taux d'infestation chez 227 hérissons examinés est assez élevé : 38 0/0. Les *Salmonella* ingérées subsistent environ 23,5 jours, avec un maximum de 42 jours. La mortalité des hérissons en captivité est assez grande ce qui limite à 7 notre expérimentation sur le hérisson.

Nous avons pensé expliquer ainsi les différences énormes d'infestation :

La proportion d'individus qui s'infectent en absorbant des *Salmonella* est statistiquement très voisine quelle que soit l'espèce animale pour un même régime alimentaire et un même territoire.

Mais si le taux d'infestation est bas, c'est que l'animal élimine rapidement les germes absorbés. S'il est élevé c'est que les germes subsistent longtemps dans le tractus digestif.

Ainsi le rapport des survies pour le mérion et le hérisson est de 0,10.

Le rapport des taux d'infestation est 0,07. Etant donné le nombre réduit d'animaux étudiés la concordance est tout à fait satisfaisante.

Il reste, bien entendu, à élucider le mécanisme de ce phénomène. Ce sera l'objet d'un travail ultérieur.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

Le taux d'infestation intestinale par les *Salmonella* varie considérablement d'une espèce animale à une autre.

L'explication de cette constatation a été abordée par l'observation (tortue) et l'expérimentation (mérion, hérisson). On a pu montrer que ce taux d'infestation était fonction du temps de survie des *Salmonella* ingérées dans le tractus digestif des animaux étudiés.

Summary

The rate of intestinal infestation by the *Salmonella* varies considerably from one animal to another.

The explanation of that statement has been approached by observation (turtle) and by experimentation (meriones, hedge-hog). It has been possible to show that this rate of infestation was dependent on the time of survival of the *Salmonella* ingested in the bowels of the animal studied.

Travail de l'Institut Pasteur du Maroc.

Bibliographie

1. Blanc (G.), Delage (B.) et Ascione (L.). — Étude épidémio-écologique dans la forêt du Cherrat. *Arch. Inst. Past. du Maroc*, 1962, **6**, 223-234.
2. Delage (B.), Chevrier (L.), Neel (R.) et Ascione (L.). — Enquête sur les *Salmonella* et *Arizona* chez les animaux au Maroc. *Maroc méd.*, 1963, **42**, 420-425.
3. Rapports sur le fonctionnement de l'Institut Pasteur du Maroc depuis 1957.
4. Serie (Ch.) et Le Minor (L.). — *Salmonella* et *Arizona* isolées par coproculture de colubridés et vipéridés. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 130.
5. Chambon (L.), Le Minor et Martin. — Recherche d'entérobactéries chez les animaux à sang froid du centre et du sud Vietnam. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 720.
6. Delage (B.). — Présence de *Salmonella* et d'*Arizona* dans la terre. *Bull. Acad. méd.*, 1961, **145**, 575.
7. Delage (B.). — Survie des *Salmonella* dans la terre. *Bull. Acad. méd.*, 1960, **144**, 686.
8. Vincent (J.), Neel et Le Minor. — Les *Salmonella* des tortues. *Maroc méd.*, 1960, **39**, 1076.
9. Boycott (J. A.). — *Salmonella* species in turtles. *Science*, 1962, **137**, 761.

©Soc. pathol. exo

10. Blanc (G.), Delage (B.) et Ascione (L.). — Comportement des *Salmonella* inoculées par voie intracardiaque à *Testudo mauritanica*. *Bull. Soc. Path. exot.* 1960, **53**, 131.

11. Blanc (G.), Delage (B.) et Ascione (L.). — Comportement des *Salmonella* inoculées par voie sanguine à *Testudo graeca*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 774.

CONSIDÉRATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LA FIÈVRE EXANTHÉMATIQUE BOUTONNEUSE MÉDITERRANÉENNE

Par Paul Le Gac et Émile Arquié (*)

(Deuxième note)

Dans une communication présentée en janvier 1964 (1), nous avons confirmé les répercussions de la myxomatose sur la fièvre exanthématique boutonneuse méditerranéenne signalées dès 1956 par Ranque et Depieds (2).

Des faits que nous exposions, à propos de cette épizootie, il ressortait que la plupart des données classiques concernant l'épidémiologie de cette rickettsiose demandaient à être reconsidérées.

Aujourd'hui, nous envisagerons tout d'abord la répartition des cas de fièvre exanthématique boutonneuse observés sur l'ensemble de la région méditerranéenne française, depuis l'apparition en 1952 de la myxomatose et ensuite l'intérêt que présente, de ce fait, l'étude du terrier dans la recherche du véritable réservoir de virus de cette rickettsiose.

La fièvre exanthématique boutonneuse ayant été classée, comme d'ailleurs toutes les rickettsioses, maladie à déclaration obligatoire en 1952 (décret n° 52955, *J. O.*, n° 194, 13 avril 1952), nous nous sommes adressés, chaque année, aux Directions départementales de la Santé de la région méditerranéenne qui, très aimablement, nous ont fait parvenir les renseignements demandés que nous reproduisons ci-dessous :

1. Dans quatre départements où l'observation de cette affection était exceptionnelle, avant même l'apparition de la myxomatose à savoir : les Pyrénées-Orientales, l'Aude, les Alpes-Maritimes et le Vaucluse, aucun cas de fièvre boutonneuse n'a été signalé depuis 1952.

(*) Séance du 9 novembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

2. Cependant que sont signalés pour la période 1952-1965 :

Hérault	3 cas
Gard	5 cas
Bouches-du-Rhône	31 cas
Var	7 cas
Total	46 cas

3. Pour avoir une documentation complète nous nous sommes adressés aux Services sanitaires du département de la Corse et à ceux de la Principauté de Monaco.

Les renseignements reçus de Corse nous ont appris que la fièvre boutonneuse a été très rarement observée dans cette île ; que seuls 2 cas ont été signalés, l'un en 1963 et l'autre en 1965. De plus, la Direction des services vétérinaires de ce département nous a fait savoir que la myxomatose n'a pas encore été constatée en Corse et que les lapins de garenne y sont d'ailleurs extrêmement rares sinon inexistants.

Constatation qui vient en confirmation du rôle de l'*Oryctologus cuniculus* dans la distribution du virus de la fièvre exanthématique boutonneuse méditerranéenne.

Le Commissariat général à la Santé publique de la Principauté de Monaco nous a appris qu'aucune déclaration de fièvre boutonneuse ne lui est parvenue au cours de ces dernières années et que l'élevage du lapin étant interdit sur le territoire de la Principauté, essentiellement citadin, on n'y avait jamais entendu parler de myxomatose.

Au cours de ces treize dernières années, n'ont été officiellement enregistrés que 48 cas de fièvre exanthématique boutonneuse pour l'ensemble de la région méditerranéenne française, alors qu'avant l'apparition de la myxomatose, on pouvait estimer que cette endémie se manifestait chaque année, dans cette région, par 120 à 160 cas, chiffres vraisemblablement au-dessous de la vérité. En effet, l'un de nous, avait l'occasion en 1946 d'en observer 12 cas et uniquement à Saint-Raphaël, l'année suivante 1947, première année de la réouverture de la chasse après le conflit, il en enregistrait 27 dans la même localité.

Ajoutons à ces observations que le docteur Régis, le plus ancien médecin de Saint-Raphaël, rappelait, tout récemment encore, qu'aux environs des années 1930-1935, il lui arrivait de donner ses soins chaque année à une quarantaine de malades atteints de fièvre boutonneuse.

Comment expliquer l'existence des cas aberrants relevés ces dernières années ?

©Soc.pathol.
exo

Il faut tenir compte que dans les régions vallonnées, particulièrement accidentées, on peut observer des zones isolées dans lesquelles la myxomatose n'a pas pris pied.

Tel le cas dans les Maures d'une vallée encaissée, d'un abord extrêmement difficile, même pour les chasseurs et dans laquelle les lapins de garenne n'ont eu aucun contact avec la myxomatose.

En exemple : au cours du mois de septembre 1962, deux chasseurs de Cavalaire s'y rendent, capturent plusieurs lapins et 8 à 10 jours après s'alitent tous deux avec une fièvre boutonneuse classique caractérisée par la triade : fièvre, exanthème, escarre.

Lors de ces dernières années deux nouveaux facteurs sont venus compliquer l'étude du problème des réservoirs de virus de cette rickettsiose :

1. la réapparition des lapins de garenne sur la côte varoise ;
2. la disparition presque totale des petits mammifères sauvages du littoral (rongeurs et insectivores).

1. *Réapparition du lapin de garenne.* — Cette race devenue résistante à la myxomatose se terre à nouveau et présente tous les caractères de la race disparue.

Ce repeuplement est devenu possible, comme l'a si bien souligné le professeur Jacotot (3), par l'apparition de souches de virus possédant un pouvoir pathogène amoindri et s'expliquant par la mutation du virus à la faveur d'innombrables passages subis par l'organisme du lapin, au cours d'épizooties saisonnières répétées.

Nous nous retrouvons dès lors, au point de vue épidémiologique dans les mêmes conditions qu'avant l'apparition de la myxomatose, avec toutefois cette différence que, contre toute attente, la fièvre exanthématique boutonneuse ne se manifeste pratiquement plus.

Cette constatation, si elle se confirmait, serait d'une grande importance, car elle permettrait de considérer, ainsi que nous l'avons déjà dit, que le lapin ne jouerait qu'un rôle de distributeur de virus dont il se trouve actuellement totalement démuni parce qu'il ne représente pas le véritable réservoir de virus.

2. *Disparition des petits mammifères.* — Il y a trois ou quatre ans, la faune des petits rongeurs et insectivores du littoral varois était très importante et comprenait entre autres espèces :

Rongeurs
- *Microtus agrestis*
- *Arvicola sapidus*
- *Apodemus sylvaticus*
- *Clethrionomis glareolus*
- *Mus musculus spretus*
- *Pitymys duodecimcostatus*

©Soc.pathol.
exo

Insectivores { *Surex araneus*, *Neomys fodiens*, *Crocidura leucodon*, *Crocidura russula*, *Suncus etruscus* }

Or actuellement cette faune est en voie de disparition presque totale.

Cette disparition a été tout d'abord attribuée à la myxomatose. Mais des contrôles effectués vis-à-vis de la plupart de ces petits mammifères, et surtout vis-à-vis de *Pitymys duodecimcostatus*, ont montré que l'ensemble de cette faune n'était pas sensible à la myxomatose.

H. Mollaret (4) en particulier, n'a pu transmettre le virus à plusieurs exemplaires de *Pitymys duodecimcostatus*, capturés sur les bords de la Durance, et son expérimentation s'est vue confirmée par le laboratoire de Miss Miriam Rothschild (Ashton-Peterborough) (5).

En l'absence de toute épizootie nous avons été amenés, pour expliquer la disparition de cette faune à envisager le rôle possible des projections par hélicoptère d'insecticides destinés à la lutte antimoustique entreprise sur le littoral méditerranéen.

Ces substances toxiques pour les insectes font disparaître la pâture habituelle des insectivores, mais elles agissent également sur les plantes qui, n'étant plus fécondées du fait de la disparition des insectes ne produisent plus de graines, baies, etc., et réduisent ainsi à la famine un grand nombre de rongeurs.

L'éventualité de la disparition du virus méditerranéen « à l'air libre », si nous pouvons nous exprimer ainsi, nous a amenés à considérer deux phases dans le cycle épidémique de la fièvre exanthématique boutonneuse :

1. Une première phase, phase d'adaptation, se limitant au terrier.
2. Une deuxième phase, phase de diffusion, se poursuivant à l'extérieur.

Ces deux phases sont intimement liées l'une à l'autre par un intermédiaire absolument indispensable, car sans lui le cycle prend fin. La disparition du lapin de garenne l'a prouvé.

Le terrier représente pour nous l'objectif principal dans la recherche de l'origine du virus, non seulement pour la fièvre exanthématique boutonneuse méditerranéenne, mais vraisemblablement aussi pour l'ensemble des rickettsioses, car c'est lui seul qui peut nous apprendre d'où viennent les rickettsies et comment elles entrent dans le cycle épidémique dont nous ignorons toujours le point initial (6).

©Soc.pathol.
exo

Les observations que nous poursuivons, depuis de nombreuses années sur des biotopes bien connus nous amènent à penser que le rongeur n'occupe que la deuxième place dans la conservation et la diffusion du virus exanthématique, la première revenant vraisemblablement à un autre agent, hypothèse actuellement à l'étude.

Bibliographie

1. Le Gac (P.) et Arquié (E.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1964, **57**, 8.
2. Ranque (J.) et Depieds (R.). — *Rev. Path. gén. et Phys. Clin.*, 1956, nº 674, p. 93-96.
3. Jacotot (H.). — *L'opinion*. Revue illustrée, 1960, 2e trimestre, p. 33-34.
4. Mollaret (H.). — Communication personnelle, 1965.
5. Rothschild (Miss Miriam). — Communication personnelle, 1965.
6. Le Gac (P.). — 1er Congrès international de parasitologie, Rome, 1964.

DERMATOPHYTES ET AUTRES CHAMPIGNONS KÉRATINOPHILES ISOLÉS DU SOL DU MOZAMBIQUE

Par E. DROUHET et M. J. CAMPOS MAGALHAES (*)
(avec la collaboration technique de Luce IMPROVISI)

De nombreuses recherches ont été effectuées ces derniers temps sur les dermatophytes du sol européen et américain mais peu de recherches ont eu pour objet les champignons dermatophytes du sol africain (3) (8) (16) (19) (21) (23). Notre étude est la première en ce qui concerne le Mozambique.

Matériel et méthodes.

Le matériel concernant cette note est constitué de 106 échantillons de terre provenant de 6 régions différentes du Mozambique.

Ces échantillons, récoltés dans des sachets en matière plastique, proviennent du sol d'arbres creux, de terriers d'animaux sauvages, de basses-cours, de fermes, en général des endroits supposés riches en kératine afin de favoriser l'isolement des dermatophytes par la méthode d'appât à la kératine, mais aussi susceptibles d'héberger *H. capsulatum* dont l'isolement a été tenté par l'inoculation à l'animal.

La recherche des dermatophytes est faite par la méthode classique

(*) Séance du 14 décembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

de piégeage sur kératine préconisée par KARLING, modifiée par VANBREUSEGHEM (22), en boîtes de Petri remplies de terre humidifiée par de l'eau stérile. La surface de la terre est parsemée de crin de cheval coupé en fragments de 1-2 cm. Nous avons utilisé également d'autres sources de kératine comme des cheveux d'enfant et de femme, des plumes de poule et des écailles de poisson.

Ce matériel, dégraissé auparavant par un mélange de xylol et d'alcool, est stérilisé à l'autoclave. Les boîtes de Petri fermées par des bandes de toile adhésive afin de garder l'humidité sont conservées dans une étuve à une température de 25° C. Le développement des dermatophytes est suivi régulièrement pendant plusieurs semaines en rétablissant l'humidité avec de l'eau stérile selon la nécessité. Après une dizaine de jours d'incubation, les fragments de cheveux, poils ou plumes sont entourés d'un feutrage mycélien qui devient riche en conidies à la fin de la première quinzaine. Dans une troisième étape, on peut observer la formation de cleistothèces presque toujours parasités par des nématodes microscopiques, responsables de l'appauvrissement progressif ultérieur du feutrage mycélien.

Les fragments du matériel kératinique entourés du feutrage mycélien ou de cleistothèces sont :

1° d'une part, examinés au microscope entre lame et lamelle dans du bleu coton au lactophénol après avoir déposé une goutte d'alcool sur la lame pour chasser l'air entourant les cheveux,

2° d'autre part, cultivés sur le milieu gélosé glucosé de Sabouraud additionné d'actidione et de chloramphénicol à 0,5 0/00.

Pour la recherche d'*H. capsulatum*, les échantillons de sol sont inoculés par voie intrapéritonéale à des souris et des hamsters dorés. Chaque animal d'un lot de 5 animaux est inoculé avec 0 ml. 5 d'une suspension de 1 g. de terre dans 10 ml. d'eau stérile contenant 1.000 U. O. de pénicilline et 1.000 µg. de streptomycine par millilitre. Les fragments de rate et de foie des animaux sacrifiés un mois après l'inoculation sont ensemencés sur le milieu gélosé glucosé de Sabouraud additionné d'actidione et de chloramphénicol (0,5 0/00).

Résultats et commentaires.

Sur les 106 échantillons de terre du Mozambique examinés, nous avons isolé les dermatophytes (*) suivants:

(*) Le terme de dermatophyte désigne les champignons kératinophiles pathogènes pour l'homme ou l'animal. Ainsi *Keratinomyces ajelloi* considéré lors de sa découverte comme un champignon kératinophile dépourvu de pouvoir pathogène, s'est montré par la suite un vrai dermatophyte, agent de teignes animales ou humaines (10) (17).

©Soc.pathol.
exo

15 souches de *Microsporum gypseum*.
5 souches de *M. fulvum*.
2 souches de *M. cookei*.
1 souche de *M. vanbreuseghemii*.
1 souche de *Keratinomyces ajelloi*.

En outre, nous avons isolé 26 souches d'un champignon kératinophile identifié à *Arthroderma tuberculatum*.

Le crin de cheval et les plumes se sont révélés l'appât de choix, permettant l'isolement du plus grand nombre de dermatophytes. Les écailles de poisson se révélèrent moins favorables, permettant plus particulièrement le développement des moisissures.

1) *Microsporum gypseum* (Bodin, 1907), Guiart et Grigorakis, 1928, est le dermatophyte le plus fréquemment isolé au cours de notre étude (62,5 0/0 des dermatophytes obtenus). L'incidence de ce dermatophyte comme agent de dermatophyties humaines ou animales est en général réduite : en France, par exemple, nous l'avons isolé seulement 5 fois dans 738 dermatophyties (9) ; aux États-Unis il a été isolé dans une proportion de 3,6 0/0 sur 2.361 animaux teigneux (12) et en Afrique il a été trouvé rarement responsable de mycoses (15) (23). En revanche, son incidence dans le sol de nombreuses régions du globe est plus importante. *M. gypseum*, après sa première découverte dans le sol de l'Amérique du Nord en 1952, par Gordon et par Ajello, a été signalé en Amérique Centrale (Costa Rica), en Amérique du Sud (Argentine, Brésil), en Australie, en Nouvelle-Zélande et dans de nombreux pays européens. Sur le continent africain, *M. gypseum* a été trouvé dans le sol de Tunisie par Rioux, Juminer et Jarry (19) dans une proportion semblable à celle que nous avons trouvée dans le sol du Mozambique. Il a été également signalé dans le sol du Nigeria (1), du Congo ex-belge (8) (12) et du Tanganyika (2). L'incidence élevée de ce dermatophyte dans le sol africain du Mozambique (14, 15 0/0) est en contraste avec sa faible répartition dans les sols belges où Ajello et coll. (5) ne trouvent qu'une souche de *M. gypseum* sur 51 échantillons.

Les caractères mycologiques des souches isolées étaient classiques. Sur les 15 souches étudiées, 4 se sont présentées sous leur forme parfaite décrite par Stockdale en 1961, sous le nom de *Nannizzia incurvata*, avec des cleistothèces globuleux sous forme de boules blanchâtres de 350 à 650 mm. de diamètre, des hyphes péridiales qui s'incurvent en s'éloignant du centre, contenant des asques à 8 ascospores ; l'appareil conidien était formé de macroconidies éliptiques, échinulées, à paroi peu épaisse et à appendice flagelliforme et de microconidies piriformes (fig. B).

©Soc.pathol.
exo

2) *Microsporum fulvum*, Uriburu, 1909, est pour la première fois isolé du sol africain. Cinq souches identifiées à *M. fulvum* se distinguent de *M. gypseum* par leur croissance un peu plus rapide, par la teinte un peu plus rougeâtre des colonies poudreuses de couleur cannelle, par les macroconidies verruqueuses (fig. C) à parois parfois crénelées un peu plus cylindriques, atteignant 44,8-51 μ de longueur, par l'abondance de microconidies et surtout par la présence de vrilles. Cette espèce oubliée très longtemps, étant considérée par Conant (1941) comme synonyme de *M. gypseum*, a retrouvé son individualité grâce à la forme parfaite *Nannizzia fulva*, décrite par Stockdale (20). Une de nos souches (IM 116315), malgré sa ressemblance avec *M. fulvum* constatée par P. Stockdale, à qui nous l'avons envoyée pour étude (*), n'a pas donné de cleistothèces fertiles en présence de cultures monospores + et — de *N. fulva*, *N. gypsea* et *N. incurvata*. Les cleistothèces de *N. fulva* sont en effet, d'après P. Stockdale, très difficiles à obtenir, nécessitant l'utilisation d'un sol non stérile mais exempt de champignons kératinophiles, condition qui n'est pas facile à mettre en pratique.

Les souches africaines se rapprochent de la souche que l'un de nous (15) a isolé d'un daman congolais, qui a été étiquetée comme une variété de *M. gypseum* et que nous considérons actuellement comme *M. fulvum* ; cette détermination a d'ailleurs été confirmée par P. Stockdale, qui a réussi à obtenir des cleistothèces par croisement avec les souches monospores IMI 86179 et IMI 86180 de *Nannizzia fulva*.

3) *Microsporum cookei*, Ajello, 1959. Les deux souches identifiées à *M. cookei* sont pour la première fois isolées du sol du Sud-Est Africain. Ce dermatophyte observé en 1952 par W. H. C. Cooke, dans le sol du Michigan, a été obtenu par la suite du sol et du pelage d'animaux qui ne présentaient aucune lésion clinique, dans d'autres

(*) Nous remercions vivement Mlle P. Stockdale, du Commonwealth Mycological Institute, Kew, Grande-Bretagne, pour cette étude.

Fig. 1.

A. Nématode tellurique dans le feutrage mycélien de *Microsporum gypseum* (Isolement direct sur crin de cheval). × 200.

B. Hyphes péridiales et fuseaux d'un cleistothèce de *N. incurvata* (Isolement direct sur crin de cheval). × 400.

C. Fuseaux et microconidies de *Microsporum fulvum* (culture sur milieu de Sabouraud). × 400.

D. Fuseaux de *Microsporum cookei* (isolement direct sur crin de cheval). × 500.

E. Fuseaux et vrilles de *Microsporum vanbreuseghemii* (Culture sur crin de cheval-sol). × 500.

F. Fuseaux de *Keratinomyces ajelloi* (isolement direct sur crin de cheval). × 500

©Soc. pathol. exo

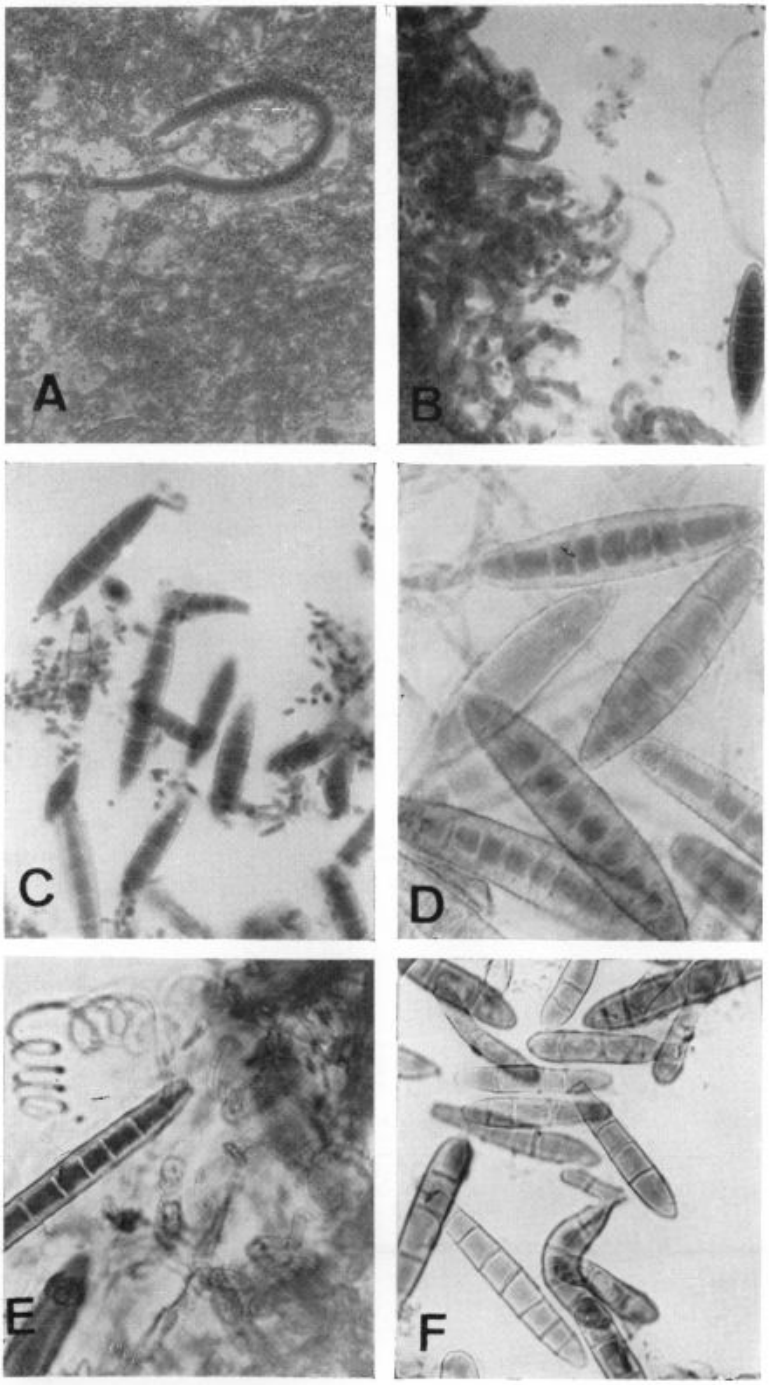


Fig. 1.

©Soc.pathol.
exo

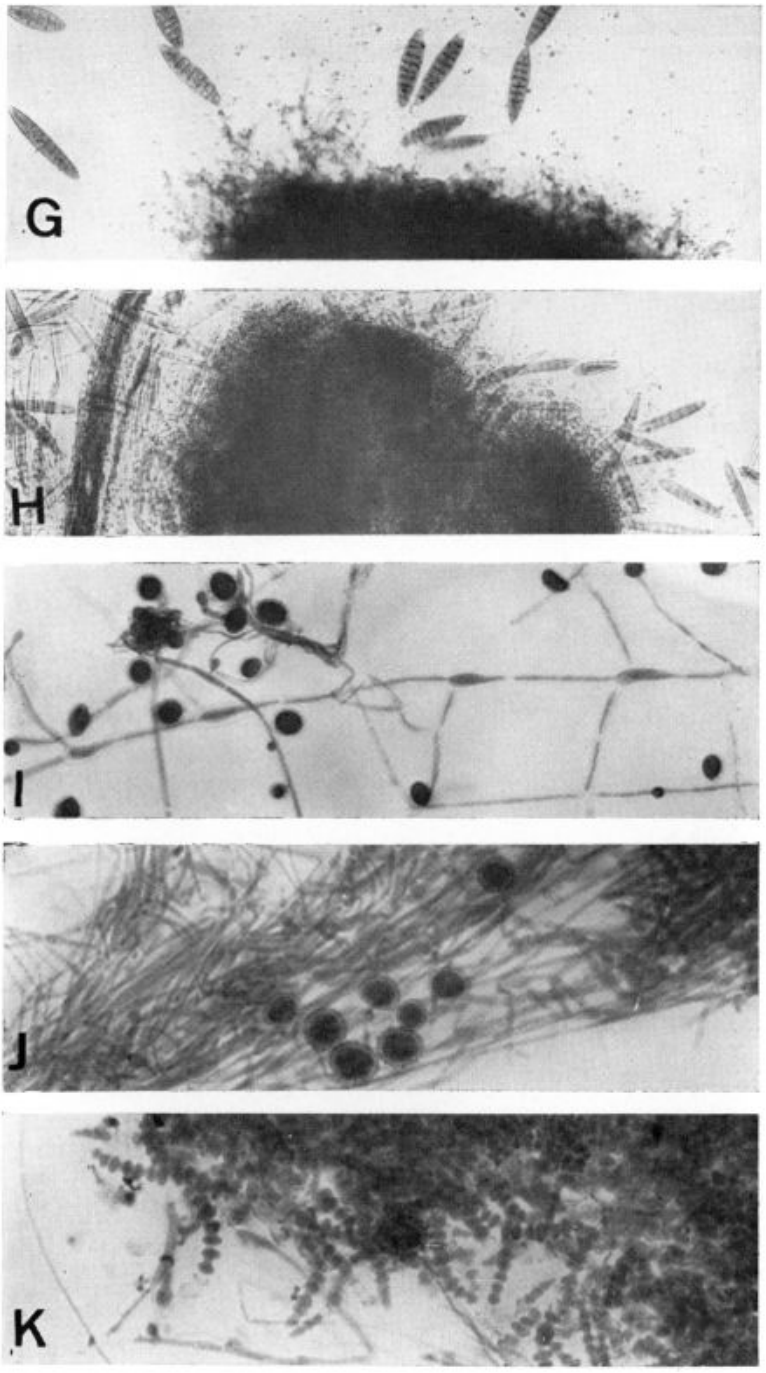


Fig. 2.

©Soc.pathol.
exo

régions des États-Unis, ainsi qu'en Europe, aux Indes, en Australie, en Amérique du Sud. AJELLO et COCKSHOTT (3) l'ont isolé pour la première fois en Afrique en 1962, du sol d'une grotte du Nigeria et RIOUX et coll. (19) dans le sol de la Tunisie. MARIAT (14) vient d'isoler cette espèce de la fourrure de cynocéphales *(Papio papio)* de Guinée, maintenus en captivité à l'Institut Pasteur de Paris, ce qui montre l'ubiquité de ce dermatophyte.

Après repiquage sur milieu glucosé de Sabouraud, nos deux souches présentent une surface poudreuse au centre, duveteuse en périphérie, de couleur jaune ocre au recto, rouge sombre au verso ; au microscope les fuseaux elliptiques échinulés mesurent 30 à 50 μ de long sur 10 à 15 μ de large, ressemblant à ceux de *M. gypseum* mais ayant une paroi plus épaisse (fig. D). La forme parfaite de ce dermatophyte, décrite par AJELLO (4) sous le nom de *Nannizzia cajetana*, a pu être obtenue sur crin de cheval-sol par croisement d'une des souches isolées avec une culture monospore de *N. cajetana* (+) FCC × 422 (IP 486). Les cleistothèces globuleux jaunâtres sont entourés d'hyphes péridiales (fig. G), mesurent en moyenne 500 μ et renferment des asques à 8 ascospores.

4) *Microsporum vanbreuseghemii*, Georg, Ajello, Friedman, Brinkman, 1962. L'unique souche de *M. vanbreuseghemii* que nous avons isolée a été obtenue à partir de rétrocultures de rate des souris inoculées par voie intrapéritonéale avec une suspension de sol, suivant la technique d'isolement de *H. capsulatum*. C'est la première fois qu'est isolé du sol ce dermatophyte obtenu aux États-Unis par GEORG et coll. (11) de teignes tondantes humaines (2 cas) et animales (un écureuil de Malabar et un chien). La morphologie macroscopique est caractérisée par des colonies cotonneuses, duveteuses, présentant une surface poudreuse d'une délicate couleur rose à revers jaune clair. La morphologie microscopique est représentée par des macroconidies (fig. E) à parois relativement épaisses, finement échinulées, mesurant de 43,2 à 120 μ de long (moyenne 75 μ),

Fig. 2.

G. Périphérie d'un cleistothèce de la forme parfaite de *Microsporum cookei* : *Nannizzia cajetana*. × 135.

H. Périphérie d'un cleistothèce de la forme parfaite de *Microsporum vanbreuseghemii* : *Nannizzia grubyia* (culture sur crin de cheval-sol). × 135.

I. Mycélium en raquette et macroconidies échinulées d'*Arthroderma tuberculatum* (culture sur Sabouraud). × 500.

J. Macroconidies échinulées d'*Arthroderma tuberculatum* (culture sur Sabouraud). × 400.

K. Hyphes péridiales en haltère et une macroconidie échinulée d'*Arthroderma tuberculatum* (isolement direct sur crin de cheval). × 400.

©Soc.pathol.
exo

sur 10 à 12 μ de large, avec un nombre variable de logettes (en moyenne de 9 à 12) ; les microconidies en abondance sont ovoïdes ou piriformes, latérales ou terminales. La forme parfaite de ce dermatophyte décrite sous le nom de *Nannizzia grubyia* par GEORG et coll. (11) a été obtenue sur crin de cheval-sol par croisement avec la souche (—) FCC 471 (IP 493) de *N. grubyia* sous forme de cleistothèces globuleux, blanchâtres, mesurant de 150 à 600 μ (fig. H).

5) *Keratomyces ajelloi*, Vanbreuseghem, 1952. Une seule souche de cette espèce a été isolée des sols du Mozambique, ce qui contraste avec la fréquence de ce dermatophyte dans les sols français (14 souches sur 24 échantillons de sol de la Beauce que nous avons étudiés comparativement) ou dans les sols belges (33 souches sur 72 échantillons étudiés par AJELLO (5)). *K. ajelloi* est signalé également dans d'autres régions d'Afrique mais sa fréquence est relativement peu élevée en Tunisie (5 souches sur 359 échantillons), en Égypte (1 souche sur 392 échantillons), au Soudan (1 souche sur 42 échantillons), mais un peu plus élevée en Éthiopie (12 souches sur 105 échantillons) (19) (21). Les caractères de la souche isolée étaient classiques : surface poudreuse avec pigment saumon devenant rouge vineux sur le revers ; au microscope, nombreuses macroconidies lisses, allongées, à paroi épaisse, sans microconidies (fig. F).

6) *Arthroderma tuberculatum*, Kuehn, 1960, est le champignon kératinophile le plus fréquemment isolé de sol du Mozambique, étant obtenu dans près de 25 0/0 des échantillons étudiés. La confusion possible entre les chlamydospores échinulées d'*Histoplasma capsulatum* et les aleuriospores d'*Arthroderma tuberculatum*, ainsi que quelques remarques personnelles qui s'ajoutent à la description originale de Kuehn, nous incitent à donner quelques précisions sur ces souches. Cette nouvelle espèce (*) vient d'être signalée également au Panama, en Australie, en Europe (5) et en Tunisie (19).

Arthroderma tuberculatum s'est développé plus précocement et plus abondamment sur la kératine des plumes que sur celle des cheveux humains ou du crin de cheval. Cette affinité pour les plumes peut expliquer le fait que ce champignon a été isolé par Kuehn pour la première fois à partir des plumes d'un moineau et d'une boulette d'aliments dégorgés par un hibou ; d'autre part, AJELLO et coll. (5) ont retrouvé *A. tuberculatum* dans des échantillons de sols belges contaminés par des excréments d'étourneaux *(Sturnus vulgaris)*.

(*) Une de nos souches envoyée au docteur KUEHN, a été confirmée comme identique à *Arthroderma tuberculatum* par le docteur G. F. ORR (Biological Division, Dugway, Utah) à qui nous adressons nos vifs remerciements.

©Soc.pathol.
exo

Les fragments de plumes déposés sur les échantillons des sols du Mozambique sont engainés d'une trame jaune crème dans laquelle les périthèces sont innombrables.

Le repiquage des périthèces sur milieu de Sabouraud (simple ou additionné d'actidione et de chloramphénicol qui n'empêchent en rien le développement d'*Arthroderma tuberculatum*) donne lieu après 7 jours et à température ambiante de 24°-25°, à des colonies denses, poudreuses, à surface lisse, de couleur jaune-crème, auréolées d'une étroite zone plus claire ; le revers est jaune pâle à jaune chamois.

Sur les colonies, des petites touffes cotonneuses, supportant des gouttelettes brillantes d'exsudat, marquent le siège des agrégats de formations fertiles. Il est rare d'observer de petites zones de croissance pléomorphique discontinue, même après des repiquages successifs. Le développement sur gélose ordinaire est moins exubérant que sur milieux de Sabouraud. Sur milieu gélosé maltosé *(Maltea)*, ce développement, quoique plus pauvre, est accompagné d'une abondante production de cleistothèces. Cet état parfait se caractérise par des cleistothèces sphériques, de diamètre compris entre 480-960 µ, formés d'une masse centrale arrondie de couleur jaune-citron, constituée par des asques et d'un péridium composé d'un réseau d'hyphes à parois très rugueuses. Les hyphes sont formées de cellules plus ou moins symétriques, affectant la forme d'haltères qui mesurent de 10 µ 4 à 14 µ 4 de long. Ses extrémités élargies ont de 6 µ 4 à 7 µ 2 et l'isthme de 3 µ 6 à 4 µ de large (fig. K). Les asques sont ovoïdes, hyalines, de dimensions de 3,9 — 4,8 × 5,4 µ. Elles renferment 8 ascospores elliptiques mesurant 1,2 — 1,8 × 2,5 — 3 µ.

L'état conidien est représenté par de grosses aleuriospores rondes, ovoïdes ou elliptiques, parfois en forme de « gouttes » ou de « figues », fortement échinulées à la maturité, mesurant à ce stade de 8,8 — 12,8 × 11,2 — 14,4 µ (fig. I, J).

Ces aleuriospores correspondant au stade *Chrysosporium* de Caramichael (1962), commencent à apparaître au 4e jour des cultures ; elles sont latérales pour la plupart, isolées, sessiles ou portées à l'extrémité de pédicelles de longueur variable (jusqu'à 12 µ).

En lumière de Wood, les colonies jaune-crème d'*Arthroderma tuberculatum* prennent une intense coloration rouge-brique. D'autre part, nous avons constaté que les colonies bien que se développant également à 28° et 30°, ne croissent pas, en revanche, à 27°.

Les essais d'inoculation par voie intrapéritonéale à des souris ont montré l'absence de pouvoir pathogène d'*Arthroderma tuberculatum*. Les résultats de quelques inoculations animales (cobayes, poules) et une expérience sur volontaire nous permettent d'autre part, d'affirmer que ce champignon kératinophile n'est pas capable de déterminer des lésions cutanées.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

106 échantillons de sol provenant de 6 endroits différents de Mozambique ont été étudiés par la méthode du piégeage sur kératine en vue de l'isolement des dermatophytes telluriques. Par cette méthode, les espèces suivantes de dermatophytes ont été isolées et identifiées. 15 souches de *Microsporum gypseum* dont 4 sous la forme parfaite correspondante *(Nannizzia incurvata)*, 5 souches de *M. fulvum*, 2 souches de *M. cookei* et 1 souche de *Keratinomyces ajelloi*. En plus, une souche de la nouvelle espèce de champignon kératinophile, *Arthroderma tuberculatum*, Kuehn, 1960, a été isolée dans 25 0/0 des échantillons. Une souche de *Microsporum vanbreuseghemii* a été obtenue à partir des rétrocultures de rate de souris inoculées par voie intrapéritonéale avec des suspensions de sol, méthode utilisée pour la mise en évidence d'*Histoplasma capsulatum* dans les mêmes échantillons de sol. Pour la première fois, ce dermatophyte est isolé du sol. Cette observation montre l'intérêt du passage par l'animal comme procédé complémentaire de la méthode de l'appât de kératine.

Summary

Dermatophytesand keratinophylic funogi isolated from soil in Mozambic

The technique of isolation of soil dermatophytes fungi using « traps » with keratin baits, allowed to isolate in Mozambic 15 strains of *Microsporum gypseum*, 5 strains of *M. fulvum*, 2 strains of *M. cookei* and 1 strain of *Keratinomyces ajelloi*.

(Institut Pasteur, Service de Mycologie, Paris
et Serviço de Combate à Lepra,
Serviços de Saude e Higiene de Mozambique).

Bibliographie

1. Ajello (L.). — Soil as natural reservoir of human pathogenic fungi. *Science*, 1956, **123**, 867-879.
2. Ajello (L.), Manson-Bahr (P. E. C.) et Jane (C.). — Amboina Caves, Tanganyika, A new endemic area for *Histoplasma capsulatum*. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1960, **9**, 633-638.
3. Ajello (L.) et Cockshott (W. P.). — Occurence of *Microsporum cookei* in *Africa*. *Mycologia*, 1962, **54**, 110-111.
4. Ajello (L.). — The ascigerous state of *Microsporum cookei* *Sabouraudia*, 1961, **1**, 173-177.

©Soc.pathol.
exo

5. Ajello (L.), Varsavsky (E.) et Delvingt (W.). — Keratinophilic fungi from belgian soils. *Trans. Brit. Mycol. Soc.*, 1965, **48**, 417-421.

6. Ajello (L.), Varsavsky (E.), Sotgiu (G.), Mazzoni (A.) et Mantovani (A.). — Survey of soils for human pathogenic fungi from the Emilia-Romagna region of Italy. Isolation of keratinophilic fungi. *Mycopathol. Mycol. Appl.*, 1965, **26**, 65-71.

7. Campos Magalhaes (M. J.) et Drouhet (E.). — Dermatophytes champignons kératinophiles isolés du sol de Mozambique. Mention particulière sur *Arthroderma tuberculatum*. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd.*, 1965, nº 9, 6.

8. Doupagne (P.). — Isolement de *Microsporum gypseum* du sol et de guano au Congo belge. *Ann. Soc. belge Med. Trop.*, 1959, **39**, 281-286.

9. Drouhet (E.). — Observations sur les dermatophytes isolés au Service de Mycologie de l'Institut Pasteur au cours des 10 dernières années. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.*, 1966, nº 11, 23-24.

10. Evolceanu (E.) et Alteras (I.). — Considérations à propos des caractères mycologiques et pathogéniques de *Keratinomyces ajelloi* Vanbreuseghem, 1952, saprophyte du sol. *Mycopathol. Mycol. Appl.*, 1959, **11**, 196-204.

11. Georg (L. K.), Ajello (L.), Friedman (L.) et Brinkman (S. A.). — A new species of *Microsporum* pathogenic to man and animals. *Sabouraudia*, 1962, **1**, 189-196.

12. Kaplan (W.), Georg (L. K.) et Ajello (L.). — Recent developments in animal ring-worm and their public health implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, **70**, 636-649.

13. Kuehn (H. H.). — Observation on Gymnoascaceae VIII, A new specie of *Arthroderma*. *Mycopathol. Mycol. Appl.*, 1960, **13**, 189-197.

14. Mariat (F.) et Tapia (G.). — Observations sur une souche de *Microsporum cookei*, parasite du cynocéphale *(Papio papio)*. *Sabouraudia*, 1966, **5**, 43-45.

15. Mollaret (H.) et Drouhet (E.). — Teigne à *Microsporum gypseum* chez le Daman. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, **51**, 474.

16. Pattyn (S. R.) et Sassen (S. A.). — Étude des dermatophytes au Katanga. *Ann. Soc. belge Med. Trop.*, 1960, **40**, 541-548.

17. Rieth (H.) et El-Fiki (A. Y.). — Dermatomykose beim Pferd durch *Keratinomyces ajelloi*, Vanbreuseghem, 1952. *Bull. Pharm. Res. Inst* (Osaka), 1959, nº 21, 1-6.

18. Rioux (J. A.), Jarry (D. T.) et Jarry (D. M.). — Isolement et identification de quelques dermatophytes du sol dans le Sud de la France. *Ann. Parasit.*, 1964, **39**, 635-650.

19. Rioux (J. A.), Juminer (B.) et Jarry (D. T.). — Les Gymnoascacées kératinophiles des sols de Tunisie. Essais de corrélations bioclimatiques et écologiques. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.*, 1966, nº 11, 11-12.

20. Stockdale (P. M.). — The *Mycrosporum gypseum* complex, *Nannizzia incurvata* Stock, *N. Gypsea* (Nann.) comb. nov., *N. fulva* sp. nov. *Sabouraudia*, 1963, **3**, 114-126.

21. Taylor (W. W.), Radcliffe (F.) et Van Peenen (P. F. D.). — The isolation of pathogenic fungi from the soil of Egypt, the Soudan and Ethiopia. *Sabouraudia*, 1964, **3**, 235-238.

©Soc.pathol.
exo

22. VANBREUSEGHEM (R.). — Technique biologique pour l'isolement des termatophyres du sol. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1952, **32**, 173-178.

23. VANBREUSEGHEM (R.) et LAUWERS (R.). — Tinea circinata due to *Microsporum gypseum* from the soil. *Ann. Soc. belge Med. Trop.*, 1960, 409-413.

LOCALISATION PLEURO-PULMONAIRE DU *TRICHOMONAS*

Par L. ABED, J. DELEMOTTE, R. MARILL, Ch. RIPERT et G. TORDJMAN (*)

Les Flagellés du genre *Trichomonas* se rencontrent chez nombre de Vertébrés et d'Invertébrés dans le tube digestif, les organes génitaux, au niveau des séreuses et dans les tissus. Chez l'Homme, la localisation habituelle de ces parasites est cependant limitée à la lumière des cavités digestives et urogénitales. Leur pouvoir pathogène est peu important et elles ne franchissent généralement pas la barrière de la muqueuse, à la différence de ce que l'on observe pour certains *Trichomonas* d'animaux tels que *T. foetus*, *T. columbae*, *T. felis* (1).

Une suspension de *T. vaginalis* de culture, expérimentalement introduite sous la peau du dos de la Souris blanche, provoque l'apparition d'un abcès caséeux dans le pus bactériologiquement stérile duquel évoluent les Flagellés (2). Des lésions tissulaires nécrotiques de type analogue peuvent se produire naturellement chez l'Homme et, en 1921, PARISOT et SIMONIN (3) découvrent dans la cavité pleurale et les abcès pulmonaires d'un sujet, intoxiqué trois ans auparavant par l'hypérite, un parasite qu'ils identifient à *T. intestinalis*, confirmant ainsi les observations d'auteurs précédents auxquelles ils se réfèrent dans leur article. Nombre de cas semblables ont été observés par la suite en Russie (4) et aux États-Unis (5), chez des sujets souvent cachectiques, atteints de carcinomes ou d'affections pulmonaires purulentes.

Nous rapportons à notre tour une observation analogue.

Le 5 mai 1966 entre dans le service de l'un de nous un homme de 40 ans qui consulte pour une toux sèche, avec douleur thoracique inférieure gauche à type de point de côté, d'apparition récente. Aucun antécédent, personnel ou collatéral, pulmonaire ou urogénital.

A l'*examen*, l'état général est médiocre et le malade présente une matité thoracique gauche remontant à la moitié de l'omoplate. La formule et la numération sanguines sont peu modifiées. La vitesse de sédimentation

(*) Séance du 9 novembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

du sang est de 56 mm. pour la première heure et de 85 pour la deuxième. Le taux du fibrinogène sanguin est de 9 g. 2 par litre.

La *ponction exploratrice et évacuatrice* ramène le premier jour 500 ml. et, de nouveau le deuxième jour, 500 ml. d'un liquide verdâtre, visqueux, d'odeur aigrelette, bactériologiquement stérile, contenant 40 g. de protides par litre ainsi que de très nombreux Flagellés du genre *Trichomonas*, mobiles et bien visibles à l'examen microscopique direct. L'examen cytologique de ce liquide révèle la présence de nombreux leucocytes, souvent altérés, constitués de 79 0/0 de polynucléaires neutrophyles et de 21 0/0 de lymphocytes. Cinq ponctions pleurales effectuées par la suite ramèneront encore au total 1.620 ml. de liquide. Une fistule broncho-pleurale, se traduisant par l'apparition de crachats mucopurulents abondants, s'est produite lors de la troisième ponction. Le liquide provenant des dernières ponctions ne contenait plus de *Trichomonas*. Six jours après son entrée à l'hôpital, le malade présente une poussée d'insuffisance ventriculaire droite qui répond bien aux tonicardiaques et aux diurétiques.

Les *examens de salive, des urines et des selles* n'ont permis de déceler la présence d'aucun Protozoaire.

Un *traitement local* par injection dans la plèvre, après ponction, de 100 mg. de Nivaquine associée à des antibiotiques antibactériens, est institué et complété par un *traitement par voie générale* par le Flagyl, à la dose de 4 comprimés par jour à 0 g. 25 pendant 10 jours.

Un mois après son entrée à l'hôpital, le malade se porte bien.

Il s'agit en résumé d'un cas de Trichomonose pleurale ou pleuro-pulmonaire, confirmé par l'examen parasitologique du liquide de ponction à l'état frais, ayant bien réagi au traitement par le Flagyl. Malheureusement, il n'a pas été possible de cultiver le microorganisme, ce qui aurait permis de déterminer l'espèce du *Trichomonas* en cause.

SUMMARY

Pleuro-pulmonary localization of a Flagellate belonging to the « Trichomonas » genus.

In a patient presenting a pleural suffusion, an exploration puncture demonstrated Flagellates belonging to the genus *Trichomonas*, neutrophil polymorphonuclear leukocytes and lymphocytes. A broncho-pleural fistula and a right ventricular insufficiency appeared on the 6th day; but recovery was obtained by injection of Nivaquin into pleura and a systemic treatment with Flagyl (1 g./day for 10 days).

Hôpital Parnet et Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine d'Alger.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Brumpt (E.). — Précis de parasitologie. Masson, 1949, 352-358.
2. Dargelos (R.). — Biologie des *Trichomonas*. *Thèse Pharmacie, Bordeaux*, 1963.
3. Parisot (J.) et Simonin (P.). — Gangrène pulmonaire à *Trichomonas*. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1921, **85**, 1077-1079.
4. Tumka (A.). — Invasion des poumons par le *Trichomonas*. *Klin. Med. Moscou*, 1956, **34**, 35-40.
5. Walton (B.) et Bacharach (T.). — Présence de *Trichomonas* dans le tractus respiratoire. Trois cas. *J. Parasitology*, 1963, **49**, 35-38.

ACTIVITÉ DE L'AMPHOTÉRICINE B SUR *LEISHMANIA DONOVANI* EN MULTIPLICATION DANS DES MACROPHAGES DE SOURIS ENTRETENUS *IN VITRO*

Par Louis LAMY, Teferra WONDE et Huguette LAMY (*)

Nous avons montré antérieurement (1).

1° Qu'il est possible d'installer et d'entretenir une souche de *Leishmania donovani* dans des cellules type histiocytaire cultivées *in vitro* sur un milieu approprié.

2° Que d'autre part, *L. donovani* peut très bien être conservée *in vitro* dans des macrophages de Souris maintenus en survie et renouvelés (2).

Partant de ces données, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'appliquer cette méthode de culture à l'étude de l'activité chimiothérapique de diverses substances.

Les résultats obtenus par divers auteurs dans le traitement de la leishmaniose, par l'amphotéricine B (3 à 7) nous ont incité à contrôler cette activité sur *L. donovani in vitro*.

Rappelons que les seuls travaux expérimentaux ayant été faits en ce sens ont porté sur l'activité de l'amphotéricine B et de la nystatine sur les formes *Leptomonas* de diverses *Leishmania*. Citons en particulier le travail intéressant de Bruce MacMillan, 1960 (8). Rien à notre connaissance n'a par contre été publié concernant l'utilisation des formes *Leishmania* en cultures cellulaires.

(*) Séance du 14 décembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

Nous avons pour notre part effectué plusieurs séries d'expériences avec l'amphotéricine B :

1° Sur les formes *Leptomonas* de *L. tropica* en milieu liquide.

2° Sur les formes *Leishmania* de *L. donovani* en culture cellulaire.

Ce sont les résultats de ces essais que nous allons rapporter :

Protocole d'expériences : Plusieurs types de tests ont été utilisés :

1° Avec les formes *Leptomonas* : *a*) Les milieux (Bouillon + sang) sont additionnés de doses croissantes d'amphotéricine B, puis les *Leptomonas* sont ensemencés = *Test au départ.*

b) Les milieux sont ensemencés avec les formes *Leptomonas*, ceux-ci sont laissés en multiplication pendant quelques jours puis après contrôle positif, l'amphotéricine B est ajoutée à des doses croissantes = *test après multiplication.*

2° Avec les formes *Leishmania* : *c*) On ensemence les macrophages de Souris sur milieu 199 et on attend qu'ils s'étalent (après 24 à 36 heures) sur les lamelles.

α) Nous ajoutons en même temps l'amphotéricine B à des doses croissantes et nous ensemençons aussitôt les formes *Leishmania* provenant d'une rate de Hamster contaminé.

β) On ensemence les formes *Leishmania* et on attend qu'elles pénètrent à l'intérieur des macrophages (18 à 24 heures) puis on ajoute l'amphotéricine B.

Pour nous assurer que les formes *Leishmania* restantes sont vivantes ou mortes, nous décollons à l'aide de billes de verre les macrophages fixés sur les lamelles nous centrifugeons et réensemençons sur milieux neufs avec macrophages. La multiplication ultérieure ou le défaut de multiplication indiquera si les formes *Leishmania* ont été tuées ou non.

d) Dans une autre série d'expériences (et dans le but d'éviter l'action préliminaire de l'amphotéricine B sur les macrophages eux-mêmes), nous avons placé des quantités approximativement égales de formes *Leishmania* provenant d'un broyat de rate de Hamster, dans des tubes à essais contenant un milieu de survie.

Après des temps variables, nous centrifugeons et nous lavons à plusieurs reprises le culot pour récolter les formes *Leishmania* et les débarrasser de l'amphotéricine B. Nous avons d'autre part préparé 24 ou 48 heures au préalable, des tubes à lamelles avec des macrophages de Souris.

Nous ensemençons les formes *Leishmania* traitées comme nous venons de le dire. Nous laissons en contact de 1 à 4 jours. Nous

©Soc.pathol.
exo

colorons et contrôlons le devenir des formes *Leishmania* dans les macrophages.

Résultats obtenus :

1) *Avec les formes Leptomonas de L. tropica* (expériences 1 *a* et 1 *b*).

Nous faisons tout d'abord une différence entre l'activité de l'amphotéricine B quand elle est ajoutée dès le départ des cultures et seulement après multiplication préalable.

L'amphotéricine B est active à 1 µg./ml. au départ ; à 3 µg./ml. après multiplication.

Dans les deux cas, ces concentrations sont relativement moins fortes que celles qui ont été observées par Bruce MacMillan sur la même espèce. Par contre elles rejoignent celles qu'il a observées sur les formes *Leptomonas* de *L. donovani*.

De toutes façons, l'ensemble des résultats restent du même ordre de grandeur : 1 µg. à quelques µgrammes/millilitre.

2) *Avec les formes Leishmania de L. donovani* :

Expérience 2 c : Avec des concentrations situées entre 7 et 10 µg./ml., non seulement les formes *Leishmania* sont tuées rapidement mais les macrophages sont également détruits et rapidement décollés des lamelles.

A 5 µg./ml. après 4 à 6 heures d'action, la plupart des formes *Leishmania* sont atteintes.

A 2 µg. 5/ml. en 24 heures, les formes *Leishmania* sont tuées.

On pourrait penser que les macrophages sont en quelque sorte capables de protéger un peu les formes *Leishmania* de l'action de l'amphotéricine B. Mais si l'on regarde ce que donne les expériences 2 *d*, nous constatons que cela n'intervient guère.

Expérience 2 d : Ces expériences sont en fait beaucoup plus faciles à conduire et permettent des observations plus nettes.

Après 4 heures de contact avec l'amphotéricine B à une concentration de 2 µg. 5/ml., les formes *Leishmania* sont vivantes et on les retrouve ensuite en multiplication dans les macrophages.

Après 7 heures, on observe des formes *Leishmania* intracellulaires, mais elles semblent avoir subi un début de digestion.

Après 4 heures de contact avec une concentration de 5 µg./ml., on ne retrouve pas de formes *Leishmania*.

Après 7 heures il en est naturellement de même.

Des témoins ont chaque fois été ensemencés et contrôlés.

©Soc.pathol.
exo

En conclusion : Des différentes conditions expérimentales que nous venons d'envisager, nous pouvons donc déduire que l'activité de l'amphotéricine B est forte sur les différentes formes du cycle des *Leishmania*. Cette activité est de l'ordre de quelques µgrammes/millilitre.

Il est intéressant de remarquer que les essais cliniques qui ont été pratiqués font état de concentrations qui se situent bien dans les mêmes zones d'activité. En effet si nous prenons l'observation de P. CHALCHAT et coll. (7) publiée dans ce *Bulletin*, nous constatons que les doses actives utilisées chez ce malade guyanais ont varié progressivement de 5 à 40 mg. dans 500 ml. de sérum glucosé. Or si nous rapportons ces doses au volume total du sang, nous constatons que cela représente des concentrations allant de 1 à 8 µg/ml., c'est-à-dire encadrant à peu de chose près les concentrations que nous avons relevées dans nos expériences.

D'autre part et bien que nous n'ayons pas fait de contrôles systématiques, nous pouvons dire que cette activité de l'amphotéricine B semble supérieure à celle de substances comme l'antimoniothiomalate de Li (Anthiomaline), l'antimoniate de N-méthylglucamine (Glucantime) et la pentamidine (Lomidine).

RÉSUMÉ

Nous avons indiqué une technique capable de permettre de tester l'activité de substances diverses et dans le cas particulier, celle de l'amphotéricine B sur *L. donovani*. Cette technique consiste à utiliser *L. donovani* en multiplication dans des macrophages de Souris entretenus *in vitro*.

L'activité de l'amphotéricine B tant sur les formes *Leptomonas* que sur les formes *Leishmania* est très forte : il suffit de quelques µgrammes par millilitre pour tuer les parasites.

SUMMARY

Activity of amphotericin B on « Leishmania donovani ».

It is possible to test this activity on Leishmania using *L. donovani* grown in mice macrophages *in vitro*. This activity is very high, and a few µg./ml. are sufficient to kill the parasites. These results are significant from the therapeutical viewpoint.

Institut Pasteur.
Service de Protozoologie.

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

(1) Lamy (L.), Samso (A.) et Lamy (H.). — Installation, multiplication et entretien d'une souche de *Leishmania donovani* en culture cellulaire. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1964, **57**, 16-21.

(2) Lamy (L.) et Wonde (T.). — Comportement de *Leishmania donovani* en présence de macrophages de Souris, entretenus *in vitro*. *C. R. Acad. Sci.*, 1966, **263**, 671.

(3) Cappucino (E. F.) et Stauber (L. A.). — Some compounds active against experimental visceral *Leishmaniasis*. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1959, **101**, 742.

(4) Furtado (T. A.). — Tratemento da Leishmaniose tegumenter americana con a amfotericine B. Resultados preliminares en 4 casos. Preliminary report read the Brazilian Dermatologic Society (State of Minas gerais Section of march 10, 1959 et 1961).

(5) Sampaios (S. A.), Godoy (J. T.), Paiva (L.), Dillon (N. L.) et Lacaz (C. da S.). — The treatment of american Leishmaniasis with Amphotericin B. *Arch. Dermat.*, 1960, **82**, 4, 627.

(6) Prata (A.). — Treatment of Kala-Azar with amphotericin B. *Transac. of the Royal Society of Trop. Med. and Hyg.*, 1963, **57**, 266-268.

(7) Chalchat (P.), Colas-Belcour (J.), Destombes (P.), Drouhet (E.), Fromentin (H.), Martin (L.), Ravisse (P.) et Silverie (J.). — A propos d'un cas guyanais de leishmaniose cutanéo-muqueuse résistant aux antimoniaux et guéri par l'amphotéricine B. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 73-80.

(8) McMillan (B.). — The inhibition of Leptomonads of the genus *Leishmania* in culture by antifungal antibiotics. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1960, **54**, 3, 293.

APPLICATION SUR LE TERRAIN, AU CAMEROUN, DANS LA PROPHYLAXIE DES BILHARZIOSES DE L'ACTION MOLLUSCICIDE DE L'OXYDE DE TRIBUTYLÉTAIN

Par R. DESCHIENS, H. BROTTES et L. MVOGO (*)

Les travaux de Lewis et Hedges en 1959 (1), de Deschiens et Floch en 1962 (2), de Hopf et Muller en 1962 (3) et de Floch et Deschiens en 1964 (4) ont mis en évidence les propriétés molluscicides aux très faibles concentrations de 0,03 à 1 p. p. m. des trialkyl et triarylétain, en épreuve de laboratoire. La connaissance pratique que nous avons acquise de l'oxyde de tributylétain, molluscicide (épreuve O. M. S. de 24 heures) à la concentration de 0,075 p. p. m.,

(*) Séance du 9 novembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

sur *Biomphalaria (Australorbis) glabratus* et sur *Bulinus contortus*, mollusques vecteurs des bilharzioses nous a conduit à utiliser ce sel, dans des bassins de pisciculture de Yaoundé (Cameroun) qui sont infectés par des mollusques vecteurs de la bilharziose intestinale *(Biomphalaria camerounensis)*, afin de préciser la posologie molluscicide de l'oxyde de tributylétain dans des conditions naturelles et les limites de son action piscicide ou antiplancton. Ceci nous a amené parallèlement à peser le problème de son emploi pratique comme molluscicide chimique.

Les applications menées à bien ont intéressé des bassins de 50 tonnes d'eau (surface 50 m² ; profondeur 1 m.). Les bassins éprouvés avaient reçu une charge d'eau de la rivière (marigot Olézoa) assurant l'approvisionnement de la station de pisciculture. Les caractères physico-chimiques de l'eau chargée étaient les suivantes :

Température : 23° C ; turbidité moyenne : pH : 6,4 ; alcalinité totale : 12 g. 04 de CaO par litre ; degré hydrotimétrique : 2 ; CO_2 dissous : 5 g. 2 ; matières organiques : 0 g. 027 ; phosphates : faibles traces.

L'analyse du plancton mettait en évidence les formes suivantes : Pour le *Zooplancton* : Rotifères, Nauplius de Cyclops, Cyclops, Cladocères, Nématodes, Hydracariens, larves d'Insectes.

Pour le *Phytoplancton* : *Scenedesmus*, Diatomées, Euglènes, *Docidium*, *Phacus*, *Cosmarium*, *Trachelomonas*. Le renouvellement partiel de l'eau des bassins était conduit avec un très faible débit de 5 litres, environ, à l'heure.

Investigations molluscicides

Les actions molluscicides ont porté sur deux espèces camerounaises de mollusques gastéropodes dulcaquicoles : *Biomphalaria camerounensis* et *Lymnea* sp.

La « charge » de l'eau en mollusques a été faite, à la fois, par dispersion d'échantillons en nombre connu (500 à 1.000 mollusques) et par distribution de cages de nylon (10 cages) contenant chacune un approvisionnement de 10 mollusques (100 mollusques sentinelles, au total) et des produits alimentaires appropriés, en qualité et en quantité (salade de laitue) ; les cages de mollusques sentinelles étaient placées dans les bassins en des points définis et à des niveaux différents (fond, niveau moyen, surface).

Le renouvellement des cages pour l'étude de la rémanence des produits utilisés était fait en fonction des besoins de l'expérience (tous les trois jours, par exemple).

©Soc.pathol.
exo

Investigations piscicides

Les poissons éprouvés ont été choisis, naturellement, parmi ceux des élevages de la station de pisciculture de Melen ; les espèces suivantes, en particulier, ont été contrôlées : *Tilapia nilotica*, *Hemichromis* sp. Des adultes géniteurs, comme des alevins ont été prospectés.

Investigations concernant le plancton

Le plancton — défini ci-dessus — des bassins de pisciculture a, bien entendu, été contrôlé, aussi bien dans sa qualité que dans son abondance au cours des épreuves.

*
* *

L'oxyde de tributylétain que nous avons utilisé correspondait au produit industriel préparé, sous le nom de Bio Met T. B. T. O. (*) titrant 50 0/0 d'oxyde de tributylétain et 50 0/0 d'un excipient dispersif, toxicologiquement neutre.

La dispersion du produit molluscicide dans l'eau à traiter a été obtenue par l'utilisation de seaux, pompes ou d'arrosoirs, contenant une suspension mère d'oxyde de tributylétain, correspondant à la dose nécessaire pour traiter le volume du bassin [1 g. 50 d'oxyde de tributylétain (**) pour 50 tonnes d'eau (0,03 p. p. m.)].

La répartition de la dose appropriée au volume d'eau était menée à bien à partir d'un canot pneumatique à avirons sur lequel les opérateurs étaient embarqués.

*
* *

Les résultats obtenus à partir des dispositions exposées ci-dessus peuvent être répartis en quatre catégories : 1° Action molluscicide ; 2° Rémanence de l'action molluscicide ; 3° Action piscicide ; 4° Action sur le plancton.

(*) Billiton Met Chemische Industrie N. V., La Haye, Hollande.

(**) Cette posologie correspond à 0 g. 03 d'oxyde de tributylétain par tonne d'eau, soit à 0 g. 06 de Bio Met T. B. T. O. contenant 50 0/0 d'oxyde de tributylétain.

©Soc.pathol.
exo

1° *Action molluscicide.*

a) Une action molluscicide, à 100 0/0, est obtenue en 24 à 48 heures, avec une *posologie d'oxyde de tributylétain* de 0,045 p. p. m. Cependant, à cette dose, 70 0/0 des poissons sont tués.

b) Une action molluscicide, à 100 0/0, est réalisée en 2 à 3 jours, à la concentration d'oxyde de tributylétain de 0,03 p. p. m. A cette dose, il n'est pas observé d'action piscicide après 15 jours d'observation.

Une action molluscicide à 100 0/0 est acquise, à la concentration de 0,015 p. p. m. d'oxyde de tributylétain en 4 à 7 jours. Cette action lente, à une posologie minima, peut avoir, nous le verrons, un intérêt pratique. A cette dose, il n'y a pas d'action piscicide.

2° *Rémanence de l'action molluscicide.*

Dans les conditions de renouvellement très faible de l'eau des bassins (5 litres, environ, par heure) et pour une turbidité moyenne de celle-ci, la rémanence de l'action molluscicide a été de 12 à 15 jours, pour une concentration de 0,045 p. p. m., 12 jours pour une concentration de 0,03 p. p. m. et 10 jours pour une concentration de 0,015 p. p. m.

3° *Action piscicide.*

L'action piscicide de l'oxyde de tributylétain s'exerce à la concentration de 0,045 p. p. m. ; à cette dose 70 0/0 des poissons (géniteurs et alevins) sont tués. Aux concentrations de 0,03 et de 0,015 p. p. m. d'oxyde de tributylétain, il n'a pas été noté d'action piscicide après une observation de 15 jours.

4° *Action sur le plancton.*

Expérimentalement, certains éléments du plancton aquatique (algues desmidiées, daphnées, *Cypridopsis*) résistent à des concentrations de 0,5 à 1 p. p. m. d'oxyde de tributylétain ; d'autre part, certaines plantes aquatiques vasculaires *(Lemna, Elodea)* offrent une résistance analogue. En ce qui concerne le plancton naturel, libre, des bassins de pisciculture — plancton défini ci-dessus, la concentration de 0,5 p. p. m. est létale, les concentrations de 0,045 à 0,03 p. p. m. (doses molluscicides fortes) sont inhibantes mais non destructrices et celle de 0,015 p. p. m. (dose molluscicide lente) est sans action.

Cette constatation est intéressante à souligner, car une action planctonicide est indirectement (carence alimentaire) piscicide ; or à la dose molluscicide, l'oxyde de tributylétain n'est pas planctonicide.

©Soc.pathol.
exo

Conclusions

Les résultats que nous avons obtenus sur le terrain (bassins de pisciculture, marigots à cours lent) dans l'application molluscicide (prophylaxie des bilharzioses) de l'oxyde de tributylétain conduisent aux conclusions suivantes :

1° L'oxyde de tributylétain est molluscicide, en 4 à 7 jours (action lente) à la concentration de 0,015 p. p. m. et, en 2 à 3 jours, à la concentration de 0,03 p. p. m. ; à ces concentrations, ce sel organique n'est ni piscicide *(Tilapia, Hemichromis)*, ni planctonicide, ce qui lui confère un intérêt pratique, avec la réserve que le rapport entre la dose molluscicide (0,015 p. p. m.) et la dose piscicide (0,045 p. p. m.) ne donne qu'un coefficient de sécurité pour les poissons de 3 (0,045 : 0,015).

2° A la concentration de 0,045 p. p. m., l'oxyde de tributylétain se montre piscicide pour 70 0/0 des poissons (géniteurs et alevins de *Tilapia* et d'*Hemichromis*) (*).

3° A la concentration de 0,5 p. p. m., une action létale s'exerce sur le plancton naturel ; les concentrations molluscicides de 0,045 et de 0,03 p. p. m. sont inhibantes pour certains éléments du plancton, mais non destructrices, car celui-ci se reconstitue ultérieurement ; la concentration molluscicide, non piscicide de 0,015 p. p. m. est sans action sur le plancton.

Il apparaît, ainsi, que l'oxyde de tributylétain se trouve à la limite des molluscicides chimiques électivement antimollusques (type, oxyde cuivreux et chlorure cuivreux) et des molluscicides à toxicité générale (type pentachlorophénate de sodium et Bayer 73 ou Bayluscide), et qu'il peut, dans des circonstances bien définies, se comporter comme un molluscicide non piscicide et non antiplancton, utilisable dans la pratique.

On sait, d'autre part, que les suspensions aqueuses d'oxyde de tributylétain, aux concentrations molluscicides (0,015 à 0,045 p. p. m.) consommées en boisson ne sont pas toxiques pour les animaux domestiques.

L'action rémanente de l'oxyde de tributylétain aux concentrations molluscicides non piscicides (0,015 à 0,03 p. p. m.) est de 10 à 12 jours.

(*) La toxicité aiguë orale, chez le rat, du Bio Met T. B. T. O. est de 200 mg./kg.; la mort dans ces conditions survient en moins de 6 jours chez tous les animaux éprouvés.

©Soc.pathol.
exo

Résumé

L'oxyde de tributylétain se montre molluscicide, dans le cadre de la prophylaxie des bilharzioses et dans les conditions naturelles aux concentrations de 0,015 à 0,03 p. p. m. A ces mêmes concentrations, ce composé n'est pas piscicide et planctonicide et il se comporte comme un molluscicide électivement antimollusque.

A la concentration de 0,045 p. p. m., l'oxyde de tributylétain est piscicide (D. L. : 70 0/0) et inhibiteur de plancton.

La dose piscicide d'oxyde de tributylétain s'établissant à 0,045 p. p. m., environ, et la dose molluscicide étant de 0,015 p. p. m., le coefficient de sécurité (rapport de la dose toxique à la dose tolérée) vis-à-vis des poissons est de 3, ce qui est faible.

La rémanence de l'oxyde de tributylétain dans les conditions naturelles est de 10 à 12 jours, aux doses molluscicides.

L'oxyde de tributylétain se trouve à la limite des molluscicides électivement antimollusques (oxyde et chlorure cuivreux) et des molluscicides à toxicité générale ; manipulé avec pertinence, il semble pouvoir être introduit dans la pratique des actions molluscicides chimiques antibilharziennes.

Summary

Bilharziosis prophylaxis by means of organic tin salts.

The use of tributyl tin oxide in a prophylactic campaign in Cameroon (0,015 to 0,03 p. p. m.) proved efficient. At these concentrations, the compound is not piscicid, does not destroy plancton, is not toxic for man and domestic animals.

Laboratoire d'Épidémiologie
de la Société de Pathologie Exotique (Institut Pasteur)
et Institut Pasteur du Cameroun.

©Soc.pathol.
exo

DÉTERMINATION D'UN FOYER DE BILHARZIOSE ARTÉRIO-VEINEUSE AU SUD-LAOS (PROVINCE DE SITHADONE)

Par M. BARBIER (*)

Dans cette communication nous voudrions attirer l'attention sur cinq observations de bilharziose artério-veineuse concernant des sujets laotiens venus poursuivre leurs études en France et suivis dans notre service de parasitologie de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

En effet, depuis la dernière guerre et en dehors des foyers antérieurement reconnus au Japon, en Chine, à Formose, aux Philippines, aux Celebes quelques cas sporadiques de cette affection ont été signalés en particulier en Thaïlande (KRUATRACHVE et HARINASUTA ; HONG FANG LEE et BEAVER).

En 1957, VIC DUPONT avait déjà signalé au Professeur GALLIARD l'observation d'un malade laotien, porteur d'une splénomégalie bilharzienne. L'enquête de l'O. M. S., menée sur place en 1960 à la suite de cette découverte, était restée négative et nous en verrons plus loin les raisons.

OBSERVATIONS

OBSERVATION nº 1. — La première de ces observations concerne un attaché de l'Ambassade du Laos à Pékin. Il a été admis dans notre service pour des crises comitiales, sans modifications électro-encéphalographiques, survenues pour la première fois au mois d'août 1963, c'est-à-dire à l'âge de 23 ans, alors qu'il séjournait à Londres.

Nous savons qu'il est né à Vientiane mais nous n'avons pas de renseignements précis sur d'éventuel séjour dans le sud du Laos. Nous savons qu'à l'âge de 16 ans il a souffert d'un syndrome dysentérique complet avec plusieurs rechutes traitées par la pharmacopée indigène. Jusqu'à l'âge de 18 ans, il a souffert de troubles colitiques subaigus qui semblent par la suite avoir spontanément disparu.

Son séjour à Pékin s'est effectué dans d'excellentes conditions hôtelières. Il n'est pratiquement pas sorti de la ville.

Sur le plan clinique, le bilan pratiqué ne montrait aucune modification dans le domaine digestif. Biologiquement, la seule anomalie était une éosinophilie à 14 0/0.

Les tests hépatiques étaient sensiblement normaux.

(*) Séance du 14 décembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

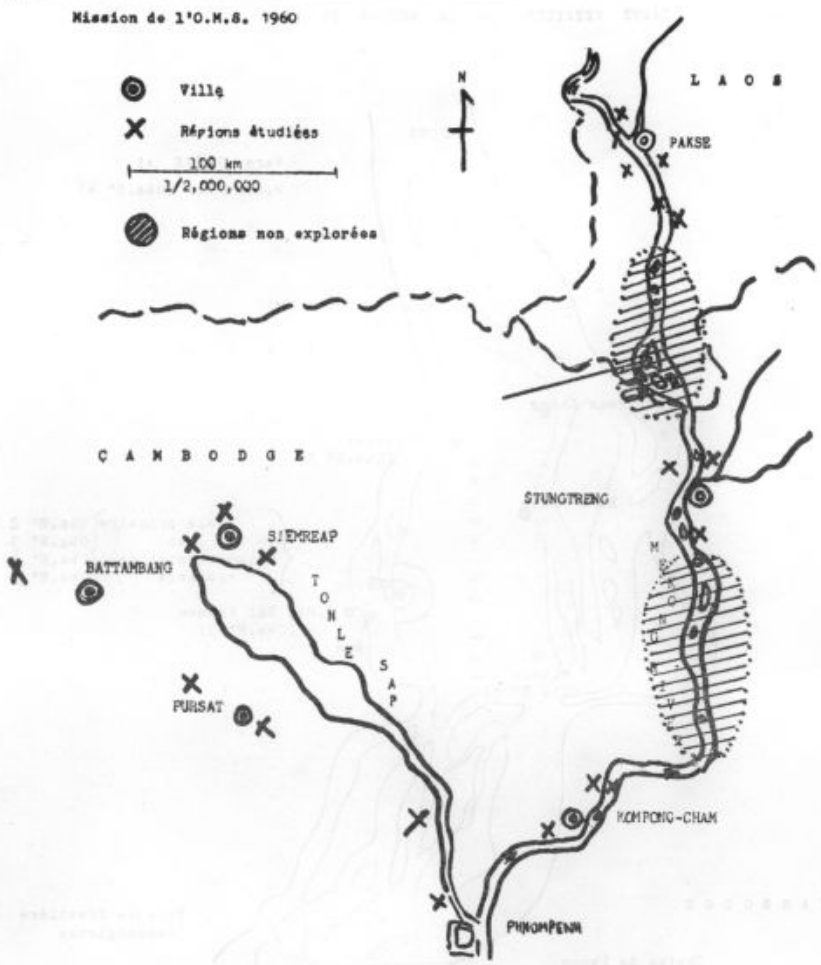


Fig. 1.

La coprologie parasitaire mettait en évidence : *Iodamoeba butschlii*, *Trichocephale*, *Clonorchis Sinensis*, *Schistosoma japonicum*.

La rectoscopie ne montrait pas de modifications inflammatoires ou hyperplasiques de la muqueuse, mais la biopsie, examinée sous gomme au chloral, révélait la présence de nombreuses inclusions ovulaires.

Chez ce malade, malheureusement, l'enquête géographique n'a pas été suffisamment approfondie. Bien que nous ayons eu à l'esprit la notion de l'absence de foyers connus de bilharziose au Laos, ce cas isolé, peut-être à cause des séjours effectués en Chine, n'avait pas suffisamment attiré notre attention.

Il n'en est pas de même pour les observations suivantes qui, par leur caractère de répétition, nous ont amenés à approfondir au maximum l'enquête épidémiologique et géographique.

©Soc.pathol.
exo

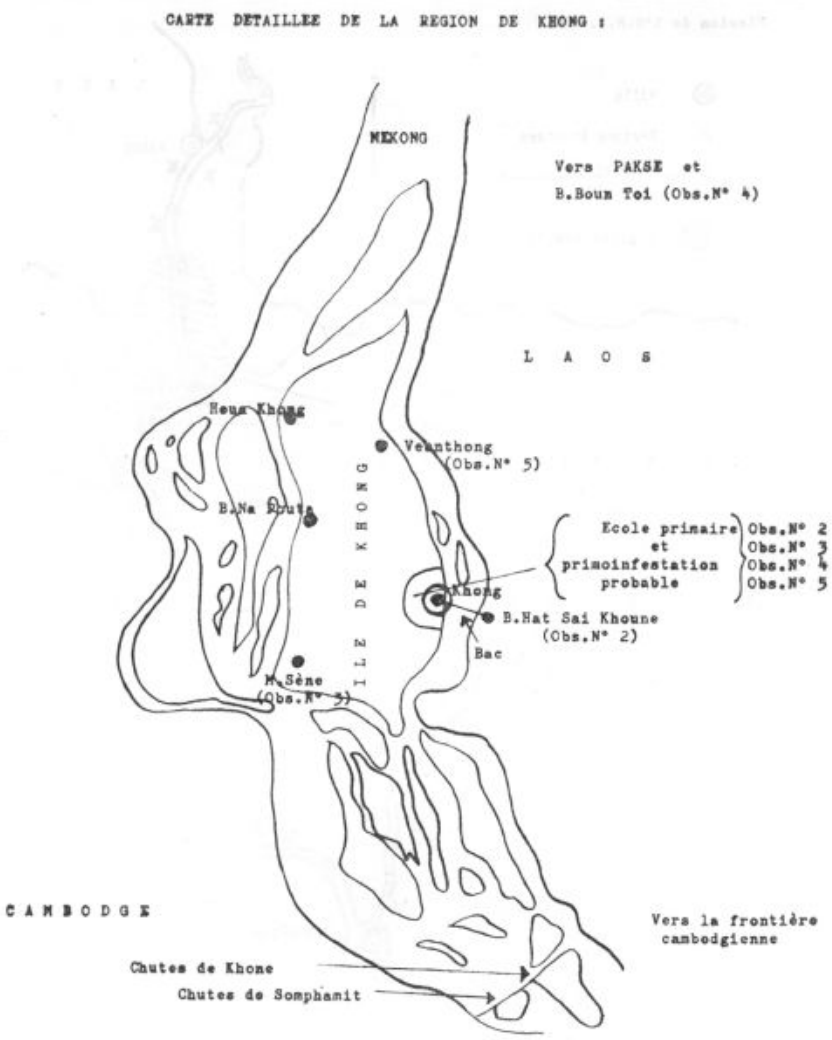


Fig. 2.

Observation n° 2. — Notre deuxième malade est un sud-laotien, âgé de 25 ans, étudiant à l'école des travaux publics, en France depuis six mois. Il est né à Hat Sai Konne (province de Sithadone) village situé sur la rive orientale du Mékong en face de l'île de Khong.

Il est venu consulter pour des signes de colite, des céphalées tenaces sans manifestations migraineuses ou neurologiques, une asthénie importante.

L'interrogatoire révèle qu'il a fréquenté l'école primaire de Khong. Il lui est arrivé fréquemment d'aller pêcher des carpes, des grenouilles, voire des escargots dans les rizières entourant la ville. A la suite de ces

©Soc.pathol.
exo

expéditions, il avait souvent ressenti, au niveau des pieds, un prurigo interdigital pénible persistant plusieurs heures, prurigo également constaté par ses camarades d'expédition.

L'anamnèse révèle, en dehors de crises de paludisme, l'existence de troubles colitiques aigus avec rectorragie ayant pris un caractère paroxystique à l'âge de 18 ans. A 21 ans, un nouvel épisode dysentérique est attribué à une amibiase et traité comme tel.

Sur le plan clinique, on constate une colite gauche, une discrète splénomégalie sans hépatomégalie. Sur le plan paraclinique, l'éosinophilie est à 6 0/0. Les tests hépatiques de floculation peu perturbés. Les tests de traversée hépatique déficitaires avec une clearance de BSP se situant dans la zone des hépatites chroniques cirrhogènes. Dans les selles, on trouve *Clonorchis sinensis*, *Necator americanus* et de très rares œufs de *Schistosoma japonicum*. En rectoscopie, on note une rectosigmoïdite congestive et hyperplasique avec valvulite inflammatoire sans perte nette du profil. La biopsie examinée sous gomme au chloral revèle de nombreuses inclusions ovulaires. La réaction péri-cercarienne de Vogel et Minning est positive à +++.

Observation n° 3. — Notre troisième malade est un étudiant en Sciences, âgé de 20 ans, en France depuis un an. Il est né dans le village de Moun Sene, situé sur la côte occidentale de l'île de Khong. Il fréquentait également l'école primaire de Khong et participait aux expéditions de pêches dans les rizières. Il signale, lui aussi, un prurigo interdigital.

Dans l'adolescence, rares épisodes de rectorragie et signes de colite avec alternance de diarrhée et de constipation.

Sur le plan clinique, on note une splénomégalie modérée sans gros foie et l'absence de signes neurologiques.

Sur le plan biologique, on retient une éosinophilie à 9 0/0, des tests hépatiques de floculation perturbés (Hanger positif, Kunkel zinc 65 U, RCT ++++, MacLagan 20 UV). Les tests de traversée hépatique et notamment la BSP 2 pentes, montrent un déficit net avec un diagramme corrélatif, se situant dans la zone des hépatites cirrhogènes et une hippuricurie provoquée nettement déficitaire.

Dans les selles, on met en évidence *Schistosoma japonicum*. En rectoscopie, les valvules sont hyperplasiques mais peu inflammatoires, la biopsie examinée sous gomme au chloral, montre des inclusions ovulaires. La laparoscopie montre un foie augmenté de volume, surtout au niveau du lobe gauche, d'allure très congestive, sans nodule apparent. Il existe une capsulite en petites plaques blanches prenant parfois un aspect aphtoïde. L'examen anatomo-pathologique de la biopsie hépatique prouve l'intégrité de la structure trabéculaire et des hépatocytes. A proximité des espaces portes, il est noté une discrète sclérose avec épaississement des faisceaux collagènes au contact d'une infiltration inflammatoire lymphoplasmocytaire. Sur un des plans de coupe, on retrouve dans un espace porte un petit nodule fibrohyalin dans lequel il n'existe aucune trace de corps parasitaire nettement identifiable.

Il s'agit donc d'une sclérose portale avec discrète lésion inflammatoire sans cirrhose.

L'examen sous gomme au chloral de la même biopsie hépatique révèle la présence d'inclusions ovulaires nettement identifiables bien que les miracidi soient dégénérés.

©Soc.pathol.
exo

Observation nº 4. — Notre quatrième malade a été dépisté en mars 1966 par le docteur Jardin de Rennes, qu'il avait consulté pour des rectorragies. La biopsie rectale pratiquée à cette époque, au niveau des lésions hyperplasiques, avait mis en évidence des inclusions d'œufs de *Schistosoma japonicum*. Le résultat avait été confirmé par des examens de selles pratiqués à la Faculté de Pharmacie de Rennes. Une biopsie hépatique, interprétée au Laboratoire d'Anatomo-pathologique de l'Hôtel-Dieu de Rennes, montrait l'intégrité de la structure trabéculaire. Par contre, au niveau d'un espace-porte, on notait une importante fibrose dense, hyalinisée avec infiltrat inflammatoire comportant une association lymphohistiocytaire avec quelques polynucléaires. On notait de plus une discrète dilatation des sinosoïdes, une tuméfaction des cellules de Küpfer sans granulation pigmentaire.

Après une cure d'Anthiomaline, il continue à ressentir des troubles coliques marqués qui semblent s'être notamment aggravés en novembre 1965. Nous le voyons, à cette époque, et décidons, en accord avec le professeur Brumpt, de le faire bénéficier d'une cure de Nitrothiazole.

Chez lui, l'enquête épidémiologique et géographique révèle qu'il est né à Boun Toi, village situé sur la rive orientale du Mékong, entre Phiafay et l'île de Khong. A l'âge de 2 ans, il va habiter avec sa famille à Phiafay. Durant cette période, il fait assez fréquemment des crises de paludisme. A 5 ans, il arrive à Khong où il va vivre jusqu'à l'âge de 14 ans. Il suit les cours de l'école primaire de Khong et participe à des expéditions de pêche. A l'âge de 8 ans, il remarque des rectorragies épisodiques qui vont se répéter pendant deux ans. Il en avertit ses parents mais la fréquence de ces manifestations chez les enfants dans cette région, semble telle que ceux-ci n'y attachent guère d'importance.

Sur le plan clinique, nous n'avons pas retrouvé d'hépatosplénomégalie nette ; l'éosinophilie était à 2 0/0. Les tests de floculation hépatique étaient modérément perturbés, ainsi que les tests de traversée.

En rectoscopie, on notait plusieurs bilharziomes et une déformation typique de la valvule de Houston avec perte du profil concave. Le test de Vogel et Minning était positif +++ et l'analyse immunologique (immunodiffusion et immunoélectrophorèse pratiquées par le professeur Capron à Lille avec des antigènes de *Schistosoma japonicum*) révélait un arc de précipitation insoluble dans le citrate de sodium.

Observation nº 5. — Notre cinquième malade est un haut fonctionnaire, en voyage d'étude en France. Il est né le 20 avril 1930 à Veunthong, village situé dans la partie nord de l'île de Khong.

C'est à l'occasion d'un contrôle de *Taeniasis* que nous lui découvrons une bilharziose à *Schistosoma japonicum* qui paraissait asymptomatique. Dans les antécédents, crises de paludisme probables. Fréquentation de l'école primaire de Khong, participations fréquentes à des expéditions de pêche soit dans le Mékong soit dans les rizières entourant Khong avec, au retour, prurit interdigital. A cette époque, quelques épisodes rectorragiques. Cliniquement, on ne note ni hépatomégalie, ni splénomégalie et l'examen neurologique est normal.

Biologiquement, l'éosinophilie est à 18 0/0 (mais *Taeniasis* récent). Les tests hépatiques de floculation et de traversée sont normaux mis à part un Hanger positif à ++.

Dans la coprologie, on note la présence de nombreux cristaux de Charcot Leyden et de nombreux œufs de *Clonorchis sinensis*. La rectoscopie ne mon-

©Soc.pathol.
exo

tre pas de lésions hyperplasiques. La biopsie rectale examinée sous gomme au chloral, montre la présence d'inclusions ovulaires ; la biopsie hépatique, examinée également sous gomme au chloral, révèle la présence d'assez nombreuses inclusions d'œufs (on en dénombre 47 dans la coupe examinée) ; l'examen anatomo-pathologique de la biopsie hépatique montre l'intégrité des trabécules et des hépatocytes. On note seulement une étroitesse des espace-portes avec, de place en place, une discrète infiltration pigmentaire lipochromique sans infiltrat inflammatoire ou formation nodulaire.

Commentaire

1° *Caractéristiques cliniques.*

L'aspect clinique de nos observations ne constitue pas l'objet de ce travail. Cependant, il paraît justifié d'en souligner brièvement les principales caractéristiques.

a) Les manifestations colitiques à ce stade de la maladie sont loin d'être constantes et leur absence ne doit pas faire écarter le diagnostic.

b) Les modifications cliniques du foie et de la rate restent très discrètes dans nos observations, bien que dans trois d'entre elles, les lésions histologiques hépatiques péri-portales soient nettes.

c) La possibilité de localisation cérébrale n'est pas à négliger.

d) Les résultats des examens coprologiques, positifs trois fois sur cinq, ne doivent pas faire illusion. Le diagnostic est difficile à établir par cette méthode, surtout s'il s'agit d'examens systématiques de routine. Les œufs sont extrêmement rares. Ceux que nous avons pu déceler l'ont été, par des enrichissements spécifiques répétés, représentant de longues heures de travail de laboratoire (Nous préférons, en général, l'enrichissement de Ritchie à celui au merthiolate qui ne nous semble pas donner des résultats supérieurs).

e) Le résultat de la biopsie rectale est positif dans tous les cas, ceci étant dû à l'importance numérique de la ponte des œufs et à leur grande dissémination dans la muqueuse rectosigmoïdienne. La biopsie rectale de la muqueuse rectale représente donc la méthode de choix pour établir le diagnostic parasitologique.

f) L'examen du prélèvement biopsique hépatique, préparé par la technique de la gomme au chloral, nous a permis de retrouver d'assez nombreuses inclusions ovulaires dans deux observations. Il nous paraît intéressant de confronter ce résultat avec celui de l'examen anatomo-pathologique, au moyen duquel aucune inclusion ovulaire n'a été retrouvée. Ces deux techniques devraient donc se compléter mutuellement pour préciser le diagnostic étiologique et le diagnostic lésionnel dans la bilharziose hépatique.

©Soc.pathol.
exo

g) L'action du traitement par Nitrothiazol sur les lésions hépatiques et coliques, sur la ponte ovulaire et les réactions immunologiques n'a pas ici sa place et fera l'objet d'un autre travail.

2° *Les caractéristiques morphologiques des œufs.*

Les vers adultes et les larves n'ont pu être étudiés. En effet, nous avons transmis deux de nos souches à l'Institut de Parasitologie chez le Professeur Brumpt où Mlle Thérizol et M. Picot ont pu obtenir l'éclosion des œufs. Cependant, l'exposition à *Oncomelania hupensis* (exemplaires fournis par le Professeur Vogel de Hambourg) n'a pas abouti à l'infection de cet hôte intermédiaire.

Les œufs obtenus par l'examen coprologique, notamment chez deux de nos malades, ont permis une mensuration moyenne sur un assez grand nombre de spécimens. Nous avons employé les mêmes précautions que Hsu et collaborateurs : élimination de tous les œufs ne se présentant pas dans un plan parallèle à leur grand axe, mensuration à partir de la coque elle-même, en faisant abstraction de l'agglomérat péri-ovulaire. Dans ces conditions, la mensuration moyenne de ces œufs a donné les résultats suivants :

Longueur moyenne 61 μ, largeur moyenne 50 μ 8, l'indice de mensuration se situe donc à 83,2 $\left(\frac{\text{largeur}}{\text{longueur}} \times 100\right)$.

La comparaison de cet indice, avec ceux établis pour les souches connues de *Schistosoma japonicum*, est illustrée par le tableau suivant :

Laos	Thaïlande	Japon	Formose	Philippines	Chine
83,2	83	76,3	71	69,6	68

Cette comparaison fait ressortir, sans aucun doute, une analogie morphologique frappante avec la souche étudiée par Kruatrachve et Harinasuta en Thaïlande.

Par contre, elle montre une différence significative avec les souches chinoises, philippines ou formosanes.

3° *Caractéristiques épidémiologiques.*

Dans quatre de nos observations, l'anamnèse nous permet de fixer l'âge de la primo-infestation d'une façon relativement précise — entre 6 et 10 ans — c'est-à-dire au début de l'âge scolaire et à une période où l'enfant acquiert suffisamment d'indépendance pour

©Soc.pathol.
exo

entreprendre, seul ou en groupe, des expéditions de jeux ou de pêche hors du village.

Fait capital : cette concordance temporelle s'accompagne, dans quatre de nos observations, d'une concordance spatiale étroite illustrée par le tableau ci-dessous :

Observation	Né à	École primaire	Primo-infection probable
N° 2	Hat Sai Khoune	Khong	Pêche dans les rizières autour de Khong.
N° 3	M. Sène	Khong	Pêche dans les rizières autour de Khong.
N° 4	B. Boun Toi	Khong	Pêche dans les rizières autour de Khong.
N° 5	Veun-Thong	Khong	Pêche dans les rizières autour de Khong.

Cette concordance est enrichie par une cinquième observation : celle que nous a obligeamment communiquée le Professeur Vic Dupont concernant son malade laotien splénectomisé en 1957. En effet, ce dernier était originaire de l'île de Khong et il est naturel de penser qu'il a pu fréquenter l'école primaire de Khong. C'est à notre connaissance, la première observation rapportée d'une maladie de Katayama chez un laotien.

Enfin, le 5 juillet le Docteur Ansari de l'O. M. S. auquel nous avions fait part de nos constatations, nous signalait que le Docteur H. Most avait eu l'occasion d'examiner deux patients atteints de bilharziose artério-veineuse et qui avaient pu s'infecter. Soit :

1° en se baignant dans le Mékong, à Khong où ils sont restés plusieurs mois en 1964-1965 ;

2° dans la Namsane et dans un de ses petits affluents près de Borikhane en 1965-1966 ;

3° à Vientiane où les bains sont alimentés en eau de rivière.

Pour nous, il ne fait aucun doute que la première hypothèse doit être retenue. Nous avons, en effet, systématiquement recherché une atteinte bilharzienne chez les étudiants laotiens et cambodgiens venus consulter et n'ayant pas séjourné à Khong.

Jusqu'à ce jour 48 sujets examinés ont tous été trouvés indemnes de cette affection.

Conclusion

L'ensemble des faits que nous avons relatés rend pratiquement certaine la thèse suivant laquelle un foyer d'endémie bilharzienne existe au Sud-Laos et plus précisément dans l'île de Khong.

©Soc.pathol.
exo

Pour quelle raison la mission de l'Office Mondial de la Santé n'a-t-elle pas signalé ce foyer ? Par un hasard malheureux, une des seules régions du bassin du Mékong non explorée par cette mission a été précisément la zone juxta-frontalière Laos-Cambodge et la région de Khong (voir carte).

S'agit-il d'une souche japonaise importée pendant la dernière guerre, adaptée aux conditions écologiques locales et à un nouvel hôte intermédiaire ?

Le fait que ce foyer ait été méconnu jusqu'à ces dernières années peut étayer cette hypothèse. Par contre, l'aspect morphologique des œufs semble l'infirmer. Il est donc plus logique de considérer :

a) cet aspect morphologique ;

b) le fait que *Oncomelania* sp. ne semble pas être l'hôte intermédiaire ;

c) l'absence d'infestation animale,

comme les caractères spécifiques d'une sous-espèce ou variété dont les foyers isolés, répartis au Sud-Laos et en Thaïlande représenteraient l'aire géographique actuelle.

Nous avons transmis nos conclusions à l'Office Mondial de la Santé dont l'intérêt pour la répartition géographique, l'épidémiologique et le traitement des bilharzioses ne se relâche pas. Il ne nous appartient pas de préjuger des décisions pratiques qui pourront être prises à la suite de cette communication. Qu'il nous soit cependant permis de souhaiter qu'elles s'attachent à résoudre des problèmes que nous avons soulevés tant sur le plan théorique (identification et origine du *Schistosoma*, identification de l'hôte intermédiaire) que sur le plan pratique (dépistage et traitement des sujets infectés, lutte épidémiologique).

SUMMARY

Arterio-venous bilharziosis in southern Laos.

The arterio-venous bilharziosis observed in south-eastern Asia was unknown in Laos. Its appearance in Laos is due to Japanese campaigns in Indochina. The author reports 5 cases of arterio-venous bilharziosis in Laotians, demonstrated in Laotians students at the International Hospital of Paris University. An epidemiological survey of these individuals allowed to demonstrate a bilharziosis focus in Kong Island, on the Mekong river (southern Laos).

(*Département de pathologie exotique et parasitaire de l'Hôpital International de l'Université de Paris.*
Service du Docteur BARBIER).

©Soc.pathol.
exo

Discussion.

H. GALLIARD. — Je pense qu'il n'est pas nécessaire d'insister sur l'intérêt de la communication du Docteur BARBIER. Le cas du Professeur VIC DUPONT datant de 1957 et les 5 autres malades ayant été observés entre 1963 et 1966, c'est en somme à Paris que l'étude épidémiologique de la bilharziose au Laos a débuté.

C'est en 1958 que KOONAVISAN, CHAIYAPORN et DHARAMATAT trouvèrent pour la première fois le parasite chez un originaire du Sud de la Thaïlande où en 1960, C. HARINASUTA et K. KRUATRACHU reconnurent le premier foyer d'endémicité.

Pour s'en tenir au Mékong il semblait que la région de l'Ile de Khong à la frontière du Laos et du Cambodge, d'où provenaient les 6 malades parisiens, soit un foyer isolé, puisque en 1960 IRO HITO et S. JATANASEN ne retrouvèrent aucun cas depuis Pakse jusqu'à Phnom-Penh, négligeant cependant la région de Khong, et conclurent à l'inexistence du parasitisme.

Plus au Nord cependant on a retrouvé (H. MOST, C. HARINASUTA, communications personnelles) un certain nombre de cas, dont plusieurs Américains, à Vientiane particulièrement, sans pouvoir préciser l'origine exacte de l'infection. DESOWITZ *et al.* (1967) trouvent 4 cas sur 273 examens dans la région de Ubol. En Thaïlande l'endémie existe aussi à l'ouest du Mékong. LEE, WYKOFF et BEAVER (1966) ont vu deux cas provenant de localités à 300 km. au Nord-Est de Bangkok.

Ainsi l'endémie bilharzienne est relativement étendue dans cette région. De plus les différents auteurs sont d'accord sur un certain nombre de faits. Le nombre de cas dans un foyer est relativement faible. Le diagnostic se fait surtout par biopsie rectale, les œufs étant rares dans les selles. De plus aucun réservoir animal, domestique, ou sauvage, n'a été trouvé et le mollusque hôte intermédiaire est absolument inconnu.

S'agit-il d'une variété particulière de *S. japonicum* ? Il semble qu'il en soit ainsi si l'on en juge par la taille des œufs qui sont plus petits que ceux des autres souches comme nous l'a montré le Docteur BARBIER, et par le mystère concernant l'hôte intermédiaire. Certains ont pensé qu'il s'agissait d'une souche mal adaptée à l'homme, mais les animaux sont aussi réfractaires que lui. Il reste en somme bien des problèmes à résoudre.

Espérons, en attendant, que le Docteur BARBIER nous apportera d'autres cas de l'hôpital de l'Université de Paris pour compléter nos connaissances sur l'épidémiologie de la bilharziose au Laos.

©Soc.pathol.
exo

ACTION DU MEL W SUR LES NODULES ET SUR LA POSITIVITÉ DES BIOPSIES DANS L'ONCHOCERCOSE

(Résultats observés 22 mois après une injection unique de 7 mg. 5 par kilogramme de poids)

Par J. LAGRAULET, A. MONJUSIAU et N. DESSOLLE (*)

Au cours d'une communication à la Société de Pathologie Exotique (12 mai 1965), nous avons relaté de quelle manière nous avions injecté, par voie intramusculaire, 7 mg. 5 de Mel W par kilogramme de poids, avec plafond à 500 mg., à 41 onchocerquiens, dans le village de Koubry, en Haute-Volta, situé en zone d'endémie.

I. — Matériel et méthodes

A) *Sélection des malades*

Nous avions retenu :

— *41 malades à traiter* (injection unique pratiquée le 6 mai 1964 par le Docteur Monjusiau) ;

— *18 malades témoins.*

Les malades retenus étaient porteurs de microfilaires dans la peau et de nodules. Le choix devait être effectué de manière à disposer d'un tiers d'enfants, d'un tiers d'adultes et d'un tiers de personnes âgées. En fait, ce furent surtout des adultes et des personnes âgées qui purent être rassemblés, contrairement à ce qui avait été initialement prévu.

B) *Administration du médicament*

Administré en injection lente intramusculaire, le Mel W fut assez rarement douloureux ; aucun incident sérieux ne fut observé.

(*) Séance du 14 décembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

C) *Caractères épidémiologiques liés au vecteur dans la zone de Koubry*

Dans cette région, le vecteur *Simulium damnosum* ne pique pratiquement qu'en Août et en Septembre, pendant la saison des pluies. Koubry est situé à proximité d'un gîte temporaire (d'après BALAY). Le degré d'infestation est donc faible dans ce village.

II. — CONTRÔLE DES MALADES

Celui-ci a été effectué par le Docteur MONJUSIAU, puis par le Docteur LAGRAULET. Les malades ont été examinés :

— le jour de l'injection,
— 3 mois après le jour de l'injection,
— 6 mois après le jour de l'injection,
— 12 mois après le jour de l'injection,
— 22 mois après le jour de l'injection.

Les examens effectués ont été les suivants :

1) *Recherche des microfilaires* dans 2 biopsies cutanées, l'une haute, l'autre basse, et numération des microfilaires après avoir laissé séjourner 10 minutes le fragment de peau dans du sérum physiologique.

2) *Recherche des nodules :* nous avons noté leur nombre, leur volume et leur emplacement, et signalé l'apparition ou la disparition des nodules.

3) Nous avons observé et relevé les *lésions cutanées* et noté la présence de prurit.

4) Nous avons effectué un examen oculaire portant sur la *recherche de l'acuité visuelle*, un *examen au biomicroscope*, notant en particulier d'une manière précise les lésions cornéennes et iriennes, et des observations, *à l'ophtalmoscope*, signalant les lésions du fond d'œil.

Les malades ont été dénodulisés et classés en 5 groupes :

— groupe I : témoins, dénodulisés le 1er jour,
— groupe II : traités, dénodulisés 3 mois après l'injection,
— groupe III : traités, dénodulisés 6 mois après l'injection,
— groupe IV : traités, dénodulisés 12 mois après l'injection,
— groupe V : traités, dénodulisés 22 mois après l'injection,

c'est-à-dire le *18 mars 1966.*

©Soc.pathol.
exo

III. — Résultats

A) *Présence de microfilaires dans les biopsies cutanées*

1) *Chez les malades traités :*

Initialement, tous les malades présentaient des biopsies positives, ayant été choisis comme tels :

— 3 mois après l'injection : 39/41 = 95 0/0 des malades avaient des biopsies positives.
— 6 mois après l'injection : 36/41 = 87 0/0 des malades avaient des biopsies positives.
— 12 mois après l'injection : 29/38 = 76 0/0 des malades avaient des biopsies positives.
— 22 mois après l'injection : 27/36 = 75 0/0 des malades avaient des biopsies positives.

2) *Chez les témoins :*

— à l'examen du 12e mois, 14/18 = 77 0/0 des malades avaient des biopsies positives ;
— à l'examen du 22e mois, 14/18 = 77 0/0 des malades avaient des biopsies positives.

Tant dans le lot traité que dans le lot témoin, le nombre de microfilaires par biopsie était légèrement inférieur, le 22e mois, à celui observé initialement.

B) *Examen histologique des nodules du groupe témoin et des groupes IV et V*

(enlevés 12 mois et 22 mois après l'injection).

Stades de dégénérescence :

Suivant l'état d'altération des nodules, nous avons classé en 4 stades la dégénérescence de ces derniers :

— Stade I. Nodule paraissant normal. Pas d'altération visible des filaires et microfilaires. Le plus souvent, microfilaires dans les tissus, présence de microfilaires ou d'œufs dans les tubes utérins non altérés.
— Stade II. Pas de microfilaire dans les tissus ; microfilaires ou œufs dans les tubes utérins légèrement altérés, tunique musculaire altérée.

©Soc.pathol.
exo

— Stade III. Cuticule altérée ; tunique musculaire altérée ; tubes utérins altérés, rétractés avec paroi épaisse ; structure intérieure de la filaire très modifiée. Pas d'œufs ni de microfilaires visibles.

— Stade IV. Dégénérescence extrêmement accentuée ; la structure de la filaire est souvent méconnaissable ; parfois cholestérol ; parfois, granulomes entourant des débris de filaires ; quelquefois, calcification (rare).

FIXATION ET COLORATIONS :

50 0/0 des nodules ont été fixés dans le liquide de Bouin, les autres dans du formol.

Nous avons effectué principalement deux colorations :

— Prenant-Gabe.
— Hématéine-éosine-safran.

— *Dans le groupe témoin :*

25 nodules ont été examinés, après avoir été prélevés chez 12 malades :

— 8 étaient histologiquement non altérés (stade I) ;
— 17 étaient histologiquement altérés, soit 68 0/0 (2, stade II ; 10, stade III ; 5, stade IV).

— *Dans le groupe IV* (nodules prélevés 12 mois après l'injection) :

26 nodules ont été examinés après avoir été prélevés chez 9 malades :

— 7 étaient histologiquement non altérés (stade I), soit 27 0/0 ;
— 19 étaient histologiquement altérés, soit 73 0/0 (6, stade II ; 9, stade III ; 4, stade IV).

— *Dans le groupe V* (nodules prélevés 22 mois après l'injection) :

31 nodules ont été examinés après avoir été prélevés chez 7 malades :

— 6 étaient histologiquement non altérés (stade I), soit 19 0/0 ;
— 25 étaient histologiquement altérés, soit 81 0/0 (7, stade II ; 8, stade III ; 10, stade IV).

Nous avons donc trouvé une fréquence à peu près semblable de nodules altérés dans le groupe témoin (non traité) et dans le groupe traité, 12 mois après l'injection. Après avoir effectué le calcul du χ^2, nous avons constaté que la différence de fréquence des nodules

©Soc.pathol.
exo

altérés dans le groupe témoin et dans le groupe des malades traités depuis 22 mois n'était pas significative. Notons qu'il a été souvent fort difficile de classer l'évolution de la dégénérescence dans un groupe ou dans l'autre, car certaines filaires présentaient simultanément, sur une même coupe, des stades différents de l'altération. Remarquons également que le pourcentage de nodules altérés est très important dans nos échantillons, car la majorité de non malades appartenaient à un groupe d'âge allant de 40 à 60 ans.

Nombre de nodules : nous avons pu noter, au cours de non différents examens, l'apparition de très rares nodules, et également la disparition de quelques nodules, tant dans le lot témoin que dans les lots traités.

Après 22 mois, nous avons observé :

a) 4 porteurs de nouveaux nodules dans le groupe témoin, sur 17 personnes ;

b) 3 porteurs de nouveaux nodules dans les groupes II et III sur 20 personnes.

Dans le groupe V, 2 malades ont vu leurs nodules disparaître spontanément.

C) *Modification des lésions oculaires*

En comparant les résultats du dernier examen à ceux des examens précédents, nous n'avons relevé que peu de modifications des lésions oculaires, en particulier une légère diminution du nombre de porteurs de microfilaires dans la chambre antérieure et également une légère amélioration des kératites ponctuées.

IV. — Discussion et interprétation des résultats

Dans notre expérimentation, le Trimélarsan, injecté à raison de 7 mg. 5 par kilogramme de poids a été bien toléré par les malades, mais n'a pas présenté une efficacité très importante. Cependant, il y a lieu de noter que pour tirer des conclusions plus valables, il serait préférable de travailler dans des conditions et sur des échantillons différents des nôtres.

1) Il serait, à notre avis, indispensable d'effectuer les essais dans une *zone où le vecteur est contrôlé,*

2) de choisir des *lots plus importants* que ceux que nous avons réunis (au moins 25 personnes par groupe), en sélectionnant toujours

©Soc.pathol.
exo

25 0/0 de personnes en plus du nombre prévu, car il est pratiquement impossible de revoir les groupes au complet. Il paraît cependant inutile de prendre des lots trop importants, ceux-ci n'étant pas maniables,

3) de ne sélectionner que des personnes âgées de 15 à 25 ans, étant donné que la présence de nodules morts est beaucoup moins importante dans ce groupe d'âge que dans celui que nous avons pu rassembler contre notre gré,

4) *de ne revoir les malades que 6 mois, 12 mois et 18 mois après l'injection,*

5) *de pratiquer un contrôle des nodules* de la manière suivante ; la moitié de chaque nodule devra être examinée à l'état frais suivant la méthode de LARTIGUE et FRIEDHEIM, l'autre moitié devra être fixée et étudiée histologiquement,

6) d'effectuer le contrôle des biopsies au 12e mois et au 18e mois, après avoir fait subir aux malades, 1 mois avant l'examen, une cure de diéthylcarbamazine qui débarrasserait les malades des microfilaires présentes ; on pourrait alors considérer avec plus de certitude que les microfilaires trouvées à l'examen proviennent bien de nodules en activité au moment présent,

7) *enfin, de pratiquer des essais sur 2 lots différents*, avec un protocole de 7 mg. 5 et de 10 mg., sans toutefois dépasser la dose totale de 600 mg. (qui, selon DARRIGOL et coll., serait à la limite de la toxicité, communication orale). Dans toute expérimentation thérapeutique sur les nodules onchocerquiens, il est indispensable de prendre *un lot témoin*, choisi dans le même groupe d'âge que *les groupes traités*.

— L'examen histologique des nodules semble constituer véritablement une méthode utile, mais elle est d'une interprétation difficile, car le nodule est certainement une manifestation de la réaction hôte-parasite ; il est très vraisemblable qu'à peine le nodule formé, la filaire commence à présenter, tout au moins, sur une partie de sa longueur, des signes de dégénérescence. Il paraît donc très important de pousser plus avant l'étude des nodules prélevés chez les sujets non traités et de préciser d'une manière plus approfondie les phénomènes de la dégénérescence spontanée des nodules.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tout particulièrement l'O. M. S., Messieurs les Directeur et Secrétaire Général de l'O. C. C. G. E., et Messieurs

©Soc.pathol.
exo

les Directeur et Chefs de Secteurs des Grandes Endémies de Haute-Volta, qui nous ont apporté leur plus précieux concours pour la réalisation de ce travail.

Résumé

Un examen histologique des nodules a été effectué chez 41 malades traités par une injection unique de Mel W, à la dose de 7 mg. 5 par kilogramme de poids. Ces kystes ont été prélevés 3 mois, 6 mois, 12 mois et 22 mois après l'injection suivant les différents lots. Si l'on compare la fréquence des nodules histologiquement altérés chez les malades traités et dans le lot témoin non traité, la différence n'est pas significative dans les deux lots.

Les biopsies cutanées ont été positives chez :

87 0/0 des malades au bout de 6 mois,
76 0/0 des malades au bout de 12 mois,
75 0/0 des malades au bout de 22 mois après le traitement.

L'examen oculaire a révélé quelques légères améliorations dans certains cas de kératites ponctuées.

Dans cette expérimentation, le Mel W ne paraît donc pas avoir été d'une grande efficacité.

Institut de Parasitologie
(Directeur : Professeur Brumpt).
Faculté de Médecine de Paris.
Laboratoire d'Évolution des Êtres Organisés,
Faculté des Sciences de Paris.

Bibliographie

Friedheim (E. A. H.) et de Jongh (R. T.). — Deux observations d'effets thérapeutiques dans l'onchocercose après des traitements au Mel W et au T W Sb. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1960, **53**, 43-46.

Friedheim (E. A. H.). — Quelques observations concernant le Mel W dans le traitement des filarioses à *O. volvulus* et à *W. bancrofti*. *Ann. Soc. Belge Med. trop.*, 1961, **4**, 367-372.

Lartigue (J. J.). — Le Melarsonyl potassique dans le traitement de l'onchocercose humaine. Constatations après 10 mois d'observation. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1964, **57**, 3, 536-546.

Lagraulet (J. R. C.). — Essais thérapeutiques du Mel W dans l'onchocercose humaine. Note préliminaire. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1965, **58**, 491-496.

©Soc.pathol.
exo

UN NOUVEAU PHYSALOPTÈRE, *ABBREVIATA DESCHIENSI* N. SP., PARASITE DES REPTILES, *CALOTES VERSICOLOR* (DAUD.), AU SUD VIET-NAM

Par LE-VAN-HOA et NGUYEN-VAN-LIEM (*)

Introduction

En dehors des nématodes adultes *Abbreviata deschiensi* n. sp., décrits dans la première note, nous avons obtenu de la même récolte de nombreuses formes larvaires d'*Abbreviata* qui se développent également dans l'estomac de ces reptiles, *Calotes versicolor* (Daudin). Par leur structure céphalique et par leur différence de taille, nous les trions en deux catégories de larves pour faciliter notre étude.

A. — *Larves à structure céphalique différente de celle de l'adulte.*

Description : Longueur du corps de 2 mm. 5 à 3 mm. 5. Corps robuste, incurvé, atténué aux deux extrémités, avec ligne latérale large de 25 μ et cuticule striée transversalement. L'extrémité céphalique munie de deux pseudo-lèvres, portant chacune deux grosses papilles submédianes et une amphide, située au même niveau des papilles (fig. 1, C, D). Le bord libre de chaque pseudo-lèvre est orné :

1) d'une forte dent latérale externe, aiguë et légèrement déjetée vers l'extérieur ;

2) de deux dents internes sublatérales s'insérant au même niveau de la base de la dent latérale externe et parfois dédoublées ;

3) de deux dents submédianes, pointues, hautes et simples (fig. 1, E).

— *Larve mâle* (fig. 1, A). — Chez un spécimen de 2 mm. 9 de long sur 0 mm. 15 de large, la cavité buccale mesure 25 μ de profondeur, l'œsophage musculeux 0 mm. 15 sur 30 μ et l'œsophage glandulaire 0 mm. 75 sur 0 mm. 06. L'anneau nerveux les diérides et le pore excréteur sont respectivement à 165 μ, à 246 μ et à 265 μ de l'extrémité antérieure. L'ébauche génitale, longue de 0 mm. 22, serpentiforme,

(*) Séance du 14 décembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

se situe à 0 mm. 8 de la terminaison œsophagienne (fig. 1, H). La queue, lisse, peu pointue, longue de 0 mm. 15 est dépourvue d'ornement.

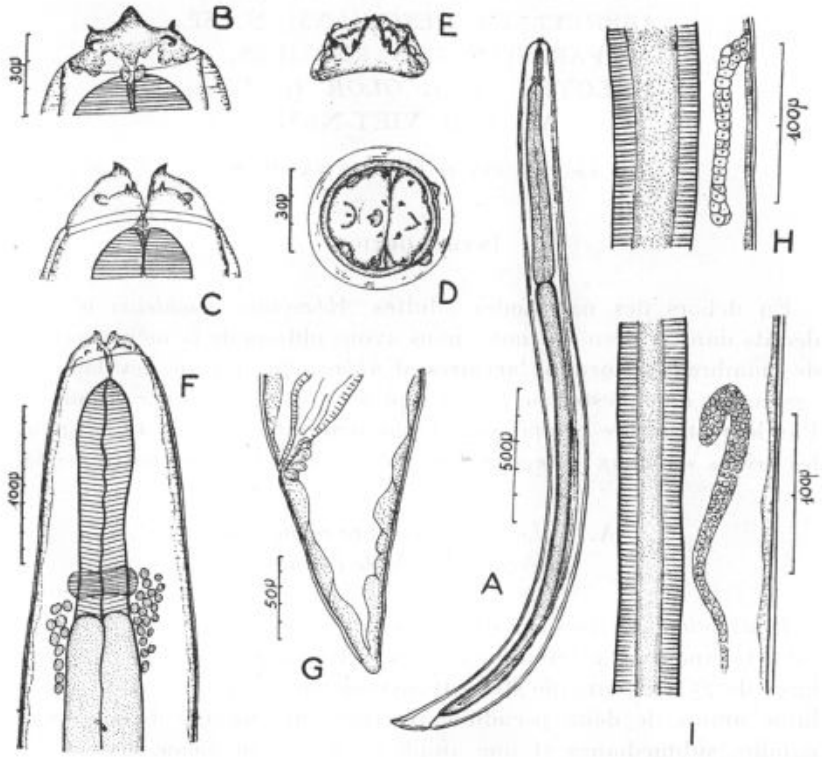


Fig. 1.

A. Larve sexe mâle de 2 mm. 9, vue latérale.
B. Même larve, extrémité céphalique, vue latérale.
C. Même larve, extrémité céphalique, vue ventrale.
D. Même larve, extrémité céphalique, vue apicale.
E. Même larve, pseudo-lèvre, vue interne.
F. Même larve, extrémité antérieure, vue ventrale.
G. Même larve, extrémité postérieure, vue latérale.
H. Même larve, ébauche génitale mâle.
I. Larve sexe femelle, 2 mm. 55, ébauche génitale femelle.

— *Larve femelle.* — Chez une larve de 2 mm. 55 de long sur 0 mm. 18 de large, la cavité buccale mesure 25 µ de profondeur, l'œsophage musculeux 0 mm. 13 sur 35 µ et l'œsophage glandulaire 0 mm. 7 sur 80 µ. L'anneau nerveux, les diérides et le pore excréteur sont respectivement à 0 mm. 13, à 205 µ et à 0 mm. 23 de l'apex. L'ébauche génitale comprend une ébauche vulvaire située à 80 µ en arrière de

©Soc.pathol.
exo

la terminaison œsophagienne et suivie postérieurement d'un cordon long de 0 mm. 1 environ (fig. 1, I). La queue peu pointue, mesure 125 µ.

Discussion. — Il n'existe que peu de travail sur les larves d'*Abbreviata* des reptiles, en dehors des notes de SEURAT (1916, 1917 et 1919) et celles de CHABAUD (1954). Il est à noter qu'il existe une grande similitude morphologique entre nos larves et celles décrites par CHABAUD, chez un *Bufo mauritanicus*, à l'Institut Pasteur de Casablanca (fig. 1, E). Il est vraisemblable que ces caractères sont communs aux larves de 3e stade des *Abbreviata* du même groupe.

B. — *Larves à structure céphalique comparable à celle de l'adulte.*

Description : Longueur du corps de 3 mm. 5 à 7 mm. Corps robuste, incurvé, muni de deux lignes latérales granuleuses larges de 30 µ. Cuticule striée transversalement. Extrémité céphalique formée par deux pseudo-lèvres, portant chacune deux grosses papilles submédianes et une amphide, située au même niveau des papilles. Le bord libre de chaque pseudo-lèvre est orné :

1) d'une forte dent latérale externe, déjetée vers l'extérieur et garnie sur son versant interne d'une dent latérale interne ;
2) de deux doubles dents submédianes ;
3) d'une crête denticulée apparente dont le nombre des dents est assez variable (fig. 3, B, C et D).

— *Larve de sexe mâle.* — Corps incurvé, long de 5 mm. 6, large de 0 mm. 25 avec cuticule munie de stries transversales fines et lignes latérales larges de 0 mm. 03 (fig. 2, A). Cavité buccale atteint 0 mm. 03 de profondeur. Œsophage musculeux long de 0 mm. 17, large de 0 mm. 05 ; œsophage glandulaire 1 mm. 12 sur 0 mm. 11. Anneau nerveux, diérides et pore excréteur respectivement à 0 mm. 18 à 325 µ et à 340 µ de l'apex. L'ébauche génitale qui était réduite jusqu'alors, devient un cordon aussi long que l'intestin et s'abouche au cloaque. La queue est courte, de 0 mm. 2 de long et munie de deux papilles post cloacales situées à 0 mm. 08 de l'extrémité postérieure (fig. 2, D).

— *Larve de sexe femelle.* — Corps trapu, long de 3 mm. 6, large de 0 mm. 18, couvert d'une cuticule fine, striée transversalement. Ligne latérale large de 0 mm. 03. Cavité buccale atteint 0 mm. 03 de profondeur. Œsophage musculeux long de 150 µ, large de 0 mm. 04, œsophage glandulaire 0 mm. 65 sur 0 mm. 1. Anneau nerveux, diérides et pore excréteur respectivement à 0 mm. 2, à 0 mm. 31

©Soc.pathol.
exo

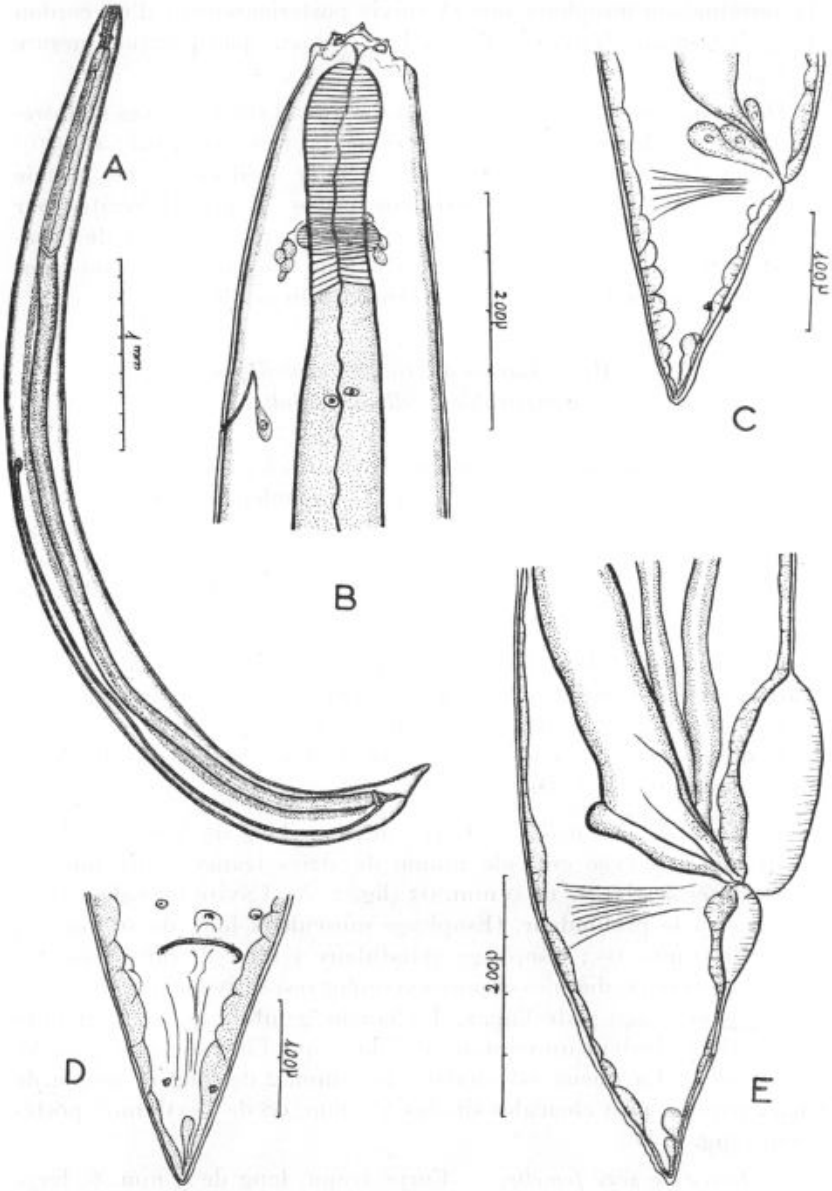


Fig. 2.

A. Larve sexe mâle de 5 mm. 6, vue latérale.
B. Même larve, extrémité antérieure, vue latérale.
C. Même larve, extrémité postérieure, vue latérale.
D. Même larve, extrémité postérieure, vue ventrale.
E. Larve sexe mâle de 7 mm., extrémité postérieure vue latérale.

©Soc.pathol.
exo

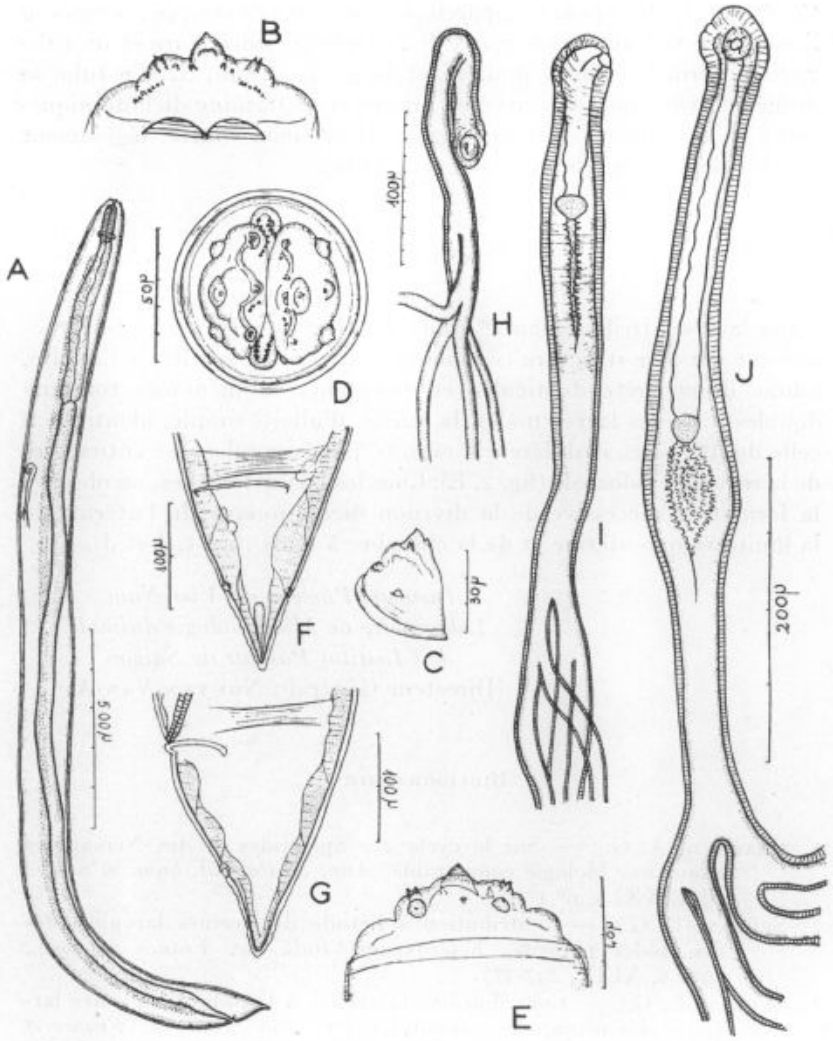


Fig. 3.

A. Larve femelle de 3 mm. 6, vue latérale.
B. Même larve, pseudo-lèvre, vue interne.
C. Même larve, pseudo-lèvre, vue ventrale.
D. Même larve, extrémité céphalique, vue apicale.
E. Même larve, extrémité céphalique, vue latérale.
F. Même larve, extrémité postérieure, vue ventrale.
G. Même larve, extrémité postérieure, vue latérale.
H. Même larve, appareil génital, vue latérale.
I. Larve femelle de 6 mm. 6, appareil génital, vue latérale.
J. Larve femelle de 7 mm. 2, appareil génital, vue latérale.

©Soc. pathol. exo

et à 0 mm. 37 de l'apex. L'appareil génital, assez développé, comprend l'ouverture vulvaire à 1 mm. 05 de l'extrémité antérieure et un tube vagino-utérin long de 0 mm. 18 et large de 0 mm. 02. Ce tube se dirige en avant puis s'incurve en arrière et se termine dichotomiquement en 4 branches utérines (fig. 3, H). Queue courte, légèrement pointue, longue de 0 mm. 18 (fig. 3, F et G).

Commentaire

Ces larves, attribuées au 4e stade d'*Abbreviata deschiensi* se caractérisent par leur structure céphalique comparable à celle de l'adulte, munie d'une crête denticulée et des dents submédianes toujours doubles. Chez les larves mâles, la queue, d'abord simple, identique à celle du 3e stade, se différencie ensuite par le gonflement cuticulaire de la région péricloacale (fig. 2, E). Chez les larves femelles, on observe la formation successive de la division dichotomique de l'utérus, de la limite vagino-utérine et de la chambre à œufs (fig. 3, I et J).

Instituts Pasteur du Viet-Nam.
Laboratoire de Microbiologie animale
de l'Institut Pasteur de Saigon
(Directeur Général : Nguyen-Van-Ai).

Bibliographie

1. Chabaud (A. G.). — Sur le cycle des Spirurides et des Nématodes ayant une biologie comparable. *Ann. de Parasit. hum. et comp.*, 1954, XXIX, nº 1-2.
2. Seurat (L. G.). — Contribution à l'étude des formes larvaires des nématodes parasites hétéroxènes. *Bull. Sc. France et Belg.*, 1916 *a*, XLIX, 297-377.
3. Seurat (L. G.). — Contributions nouvelles à l'étude des formes larvaires des nématodes parasites hétéroxènes. *Bull. Sc. France et Belg.*, 1919, LII, 344-378, fig. 1-12.

©Soc.pathol.
exo

SUR QUELQUES COMPOSÉS CHIMIQUES DOUÉS DE PROPRIÉTÉS MOLLUSCICIDES ET LARVICIDES SUSCEPTIBLES D'UTILISATIONS PRATIQUES DANS LA LUTTE CONTRE CERTAINS MOUSTIQUES

Par H. A. FLOCH (*)

En Guyane Française, où existent 184 espèces de moustiques, nous nous intéressons au premier chef, du point de vue de l'hygiène et de l'épidémiologie, à quatre d'entre elles qui sont : *Anopheles darlingi*, le grand vecteur du paludisme des régions néotropicales, *Aedes aegypti*, le responsable mondial de la fièvre jaune urbaine, *Aedes taeniorhynchus*, le « pest-mosquito » majeur des côtes du Nouveau Monde et *Culex fatigans*, le vecteur le plus vulgaire de la filariose à *Wuchereria bancrofti*, mais devenant périodiquement, pour nous, un second véritable « pest-mosquito » (1).

La lutte que nous menons contre ces deux derniers moustiques est principalement une lutte antilarvaire quoique les adultes soient sensibles aux pulvérisations intra- ou extra-domiciliaire de Malathion que nous utilisons actuellement contre *Aedes aegypti*.

Contre *Aedes taeniorhynchus* nous utilisons, en pratique courante, surtout du Vert de Paris (concurremment avec de l'Actidrine en poudre) et en obtenons de bons résultats (2).

Mais les difficultés sont plus grandes lorsqu'il s'agit de détruire les larves de *Culex fatigans* qui résistent, depuis longtemps déjà, à tous les insecticides chlorés utilisés aux doses habituelles et qu'il est difficile de détruire, en particulier dans nos gîtes larvaires guyanais (ruisseaux à ciel ouvert des banlieues de Cayenne et anciens égouts couverts de la ville), même l'aide des classiques aspersions d'huiles diverses (3).

* * *

Nous avons, en conséquence, étudié au laboratoire, vis-à-vis de *A. taeniorhynchus* et de *C. fatigans*, l'action de quelques composés chimiques que nous avons précédemment étudiés du point de vue de leurs propriétés molluscicides.

En effet, l'étude de ces dernières propriétés (contre *Australorbis glabratus* et *Bulinus contortus* au premier chef) nous a conduit à examiner l'activité des produits éprouvés sur les divers hôtes du biotope aquatique comportant, bien sûr, des insectes ou des larves d'insectes et, parmi ces dernières, des larves de moustiques.

(*) Séance du 9 novembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

Or, si certains toxiques ont une action molluscicide élective (il s'agit surtout des composés cuivreux) d'autres sont doués de toxicité générale (4).

Ces derniers devaient, évidemment, attirer particulièrement notre attention dans le sens « larvicide » qui nous intéresse aujourd'hui.

*
* *

Tout d'abord cependant nous avons étudié les propriétés larvicides du Vert de Paris, déjà appliqué avec succès et depuis longtemps « dans la nature » puisque c'est à l'aide de l'acéto-arsénite de cuivre que, notamment, *Anopheles gambiae*, importé d'Afrique, a été éradiqué d'Amérique du Sud, comme le rappelait récemment F. L. Sloper (5).

Il faut en effet noter tout de suite que les propriétés larvicides de ce composé sont relativement électives puisque Rogers et Rathburn rappellent qu'il fut employé très largement de par le monde entier, pendant près d'un quart de siècle avant 1945, en lutte antilarvaire contre les *Anopheles*, se révélant sans danger réel pour les poissons, la faune sauvage, les animaux domestiques et l'homme (6).

Nous avons, au laboratoire, confirmé cette opinion générale puisque le Vert de Paris nous a paru effectivement dix fois environ plus larvicide que piscicide, du moins vis-à-vis de nos poissons larvivores guyanais, nos poissons de laboratoire, tels que *Hemigrammus ocellifer*, qui n'est tué à la dilution de 20 ppm qu'en 8 jours et qui résiste définitivement à 10 ppm, et *Hemigrammus unilineatus*, qui, lui, résiste définitivement à 5 ppm.

Il est intéressant de noter que ce « larvicide d'origine » qu'est le Vert de Paris, s'est affirmé, au laboratoire, entre nos mains, doué de propriétés molluscicides importantes et qu'ici encore il s'est montré moins ichtyotoxique que molluscicide.

Toujours est-il que le Vert de Paris tua nos larves (au 3e stade) d'*Aedes taeniorhynchus* (comme celles d'*Aedes aegypti*) en 24 heures à la dilution de 0,25 ppm.

Cependant les larves de *Culex fatigans* se sont montrées bien plus résistantes : la D. L. 100 n'est obtenue en 24 heures, suivant les souches culicidiennes, qu'à l'aide de dilutions allant de 5 à 10 ppm.

Nous savons déjà que ceci est confirmé en pratique dans notre lutte antilarvaire.

*
* *

D'autres molluscicides méritaient, eux aussi, d'être testés contre les larves de notre *Aedes taeniorhynchus* et celles de notre *Culex*

©Soc.pathol.
exo

fatigans, il s'agit du *diméthyldithiocarbamate de zinc* ou zirame (*) et du *diméthyldithiocarbamate de cuivre* ou cuprobame (**), d'une part, et du *5,2'-dichloro-4'-nitro-salicylanilide* ou Bayer 73, d'autre part.

En effet, ces composés, nous l'avons constaté, se présentent à nous comme des molluscicides de toxicité générale (7) (8).

Les propriétés larvicides du zirame (contre *Culex fatigans*) ont déjà été étudiées par GRÉTILLAT (9). Mais, nous le savons, il est nécessaire d'expérimenter sur des larves d'espèces différentes de culicidés pour avoir une idée exacte du pouvoir toxique larvaire d'un produit et de juger de son intérêt en application pratique en général limitée à une ou quelques espèces données.

Dans nos propres essais au laboratoire nous avons constaté qu'*Aedes taeniorhynchus* était pratiquement aussi sensible au zirame qu'au Vert de Paris, les larves au 3e stade de ce moustique étant tuées en 24 heures à la concentration de 0,25 ppm.

Par contre, les larves de *Culex fatigans* ne meurent, en 24-36 heures, qu'à la concentration de 10 ppm et certaines d'entre elles résistent 3 jours à 5 ppm ; leur résistance est générale à 2,5 ppm.

Ainsi, vis-à-vis de ces espèces de culicidés, le zirame possède à nos yeux des propriétés larvicides assez analogues à celles que le Vert de Paris, utilisé, nous le répétons, en pratique, pour détruire les larves de *Aedes taeniorhynchus*, mais insuffisant pour détruire celles de *Culex fatigans*, dans les conditions habituelles qui sont les nôtres du moins.

Le diméthyldithiocarbamate de cuivre n'avait donné entre les mains de LE CORROLLER, une mortalité de 100 0/0 des larves d'*Aedes aegypti*, en 24 heures, qu'à la concentration de 5 ppm (7). Nous avons expérimenté le cuprobame sur nos larves (au 3e stade) d'*Aedes taeniorhynchus* et de *Culex fatigans*. Les premières de celles-ci n'ont été tuées (D. L. 100) qu'en 24-30 heures à la concentration de 10 ppm et en 3-4 jours à celle de 5 ppm. Le molluscicide s'est encore montré moins actif sur les larves de *C. fatigans* tuées en 48 heures à 10 ppm, quelques-unes résistant à 5 ppm plus de 5 jours.

Le Bayer 73, molluscicide très actif, nous avait donné une D. L. 100 chez *Australorbis glabratus* (épreuve de l'O. M. S. ; 24 heures de contact) à partir de la concentration de 0,5 ppm. D'autre part l'expérimentation que nous avions effectuée sur les autres hôtes animaux du biotope aquatique nous l'avait fait considérer comme un produit à toxicité générale aux concentrations molluscicides (8).

C'est pourquoi les résultats suivants, que nous avons enregistrés,

(*) *Molurame* de Rhône-Poulenc.
(**) *Planticuivre* de Procida.

©Soc.pathol.
exo

nous ont un peu étonné alors que, il faut le préciser, nous avions vérifié l'activité molluscicide normale de l'échantillon utilisé. Ce n'est donc, qu'à la concentration de 5 ppm que le Bayer 73 a tué nos larves d'*A. taeniorhynchus* en 24 heures ; certaines de ces larves ont résisté plus de 5 jours à 2,5 ppm, la résistance étant générale à 1 ppm. Quant aux larves de *Culex fatigans*, elles résistèrent définitivement à 20 ppm, certaines vivant plus de 5 jours à 40 ppm ; il nous fallut la concentration de 60 ppm pour les tuer en 24 heures.

*
* *

Certains composés organiques de l'étain, sont, nous le savons, eux aussi, des molluscicides puissants, à toxicité générale (8) (10).

Il était donc logique d'en essayer quelques-uns des plus intéressants d'entre eux, en tant que larvicides.

Nous avons souvent insisté sur le fait que les toxicités de ces composés organo-stanniques vis-à-vis des mollusques d'eau douce, étaient importantes mais plus lentes à se manifester que celles d'autres molluscicides puissants, comme le Bayer 73, par exemple, dont l'action est rapide mais qui jouit de peu de rémanence (8).

Le chlorure de triphénylétain tua nos larves de *Aedes taeniorhynchus* (D. L. 100) à la dilution de 1 ppm en 48 heures, à celles de 0,5 ppm en 3 jours, quelques larves résistant à 0,12 ppm.

Les larves de *Culex fatigans*, tuées à 1 ppm en 2-3 jours, l'étaient à 0,5 ppm en 4 jours, mais certaines résistaient encore, au 5e jour, à 0,25 ppm.

L'acétate de tributylétain, à 1 ppm, tua toutes les larves d'*Aedes taeniorhynchus* en 36 heures et, à 0,5 et 0,25 ppm, en 48 heures. Après 60 heures de contact la concentration létale (D. L. 100) tomba à 0,12 ppm. Quelques larves résistaient au 5e jour à 0,06 ppm, mais paraissaient incapables de muer.

Les larves de *Culex fatigans* se montrèrent à peine un peu moins sensibles à cet organo-stannique : mortalité totale en 36-48 heures jusqu'à 0,25 ppm et en 5 jours à 0,12 ppm ; quelques larves résistèrent au 5e jour à 0,06 ppm.

L'oxyde de tributylétain, à l'état pur, liquide, ou sous forme de poudre à 30 0/0 de produit actif (*), nous a donné, vis-à-vis de *Aedes taeniorhynchus*, une mortalité à 100 0/0 à 0,06 ppm ; après 48 heures de contact et, cependant, à 1 ppm, la mortalité totale n'était obtenue qu'en 36 heures.

(*) *Prostannyl* 300 de PIRU.

©Soc.pathol.
exo

Les larves de *Culex fatigans* étaient légèrement plus résistantes à ce dernier composé organique de l'étain : à 1 ppm la mortalité totale était obtenue en 36 heures, à 0,12 ppm il fallait attendre 3 jours pour l'obtenir et à 0,06 ppm quelques larves restaient vivantes encore au 5e jour.

*
* *

A titre de témoin nous avons tenu à étudier les propriétés larvicides d'un sel de cuivre doué, lui, de propriétés molluscicides électives ; il s'agissait du chlorure cuivreux en poudre (11).

Et nous avons constaté, sans étonnement aucun d'ailleurs, que ce très bon molluscicide ne tuait nos larves d'*Aedes taeniorhynchus* au 3e stade, à 10 ppm, qu'en 48 heures alors qu'un certain nombre de ces mêmes larves résistaient définitivement à 5 ppm.

Quant aux larves de *Culex fatigans*, elles n'étaient tuées, en 48 heures, qu'à 160 ppm et, en 5 jours, seulement à 80 ppm, certaines d'entre elles résistant définitivement à la concentration de 40 ppm.

On est loin ici, on le voit, de l'activité du Vert de Paris ou du diméthyldithiocarbamate de zinc sur ces mêmes larves.

*
* *

Nous conclurons finalement que, contre *Aedes taeniorhynchus*, au laboratoire, le Vert de Paris, a confirmé ses propriétés larvicides intéressantes.

Le diméthyldithiocarbamate de zinc ou zirame, de son côté, nous a paru jouir de propriétés larvicides expérimentales favorables à des essais de lutte pratique, contre ce même moustique.

Pour détruire les larves de *Culex fatigans* (tout au moins dans les conditions qui sont les nôtres, à Cayenne), les organo-stanniques nous ont paru assez puissants pour justifier des essais pratiques (prudents en raison de la toxicité générale de ces corps). Plus particulièrement, parmi eux, l'oxyde de tributylétain, semble digne d'intérêt, notamment sous la forme d'une poudre à 30 0/0 de produit actif.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

Bibliographie

(1) Floch (H.). — Sur la lutte antimoustique en Guyane Française fin 1964. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 484, octobre 1964.

©Soc.pathol.
exo

(2) Floch (H.). — Sur *Aedes taeniorhynchus* et la lutte contre ce « pest-mosquito ». *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 499, janvier 1966.
(3) Floch (H. A.). — Les difficultés de la lutte contre *Culex fatigans* à Cayenne. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, publication nº 500, février 1966.
(4) Floch (H.), Deschiens (R.) et Le Corroller (Y.). — Sur l'action molluscicide élective de l'oxyde cuivreux, du cuivre métal et du chlorure cuivreux. *Bull. Soc. Path. Exot.*, janvier-février 1964, **57**, nº 1, 124-138.
(5) Sloper (F. L.(. — Rehabilitation of the Eradication Concept in Prevention of Communicable Diseases. *Public Health Reports*, october 1965, **80**, nº 10, 855-869.
(6) Rogers (A. J.) et Rathburn (C. B.), Jr. — Airplane Application of Granular Paris Green, Mosquito Larvicid. *Mosquito News*, June 1960, **20**, nº 2, 105-110.
(7) Floch (H.) et Deschiens (R.). — Étude comparée de l'action molluscicide des diméthyldithiocarbamates de cuivre et de zinc à des fins de prophylaxie des bilharzioses. *Bull. Soc. Path. Exot.*, septembre-octobre 1962, **55**, nº 5, 807-815.
(8) 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 triphénylétain. *Bull. Soc. Path. Exot.*, septembre-octobre 1962, **55**, nº 5, 816-825.
(9) Grétillat (S.). — Propriétés larvicides d'un dérivé organique de synthèse, le diméthyldithiocarbamate de zinc ou zirame. *Biologie Médicale*, novembre-décembre 1961, vol. L, nº 6, 497-509.
(10) Floch (H.), Deschiens (R.) et Floch (Th.). — Sur les propriétés molluscicides de l'oxyde et de l'acétate de tributylétain (prophylaxie des bilharzioses). *Bull. Soc. Path. Exot.*, mai-juillet 1964, **57**, nº 3, 454-465.
(11) Floch (H.), Deschiens (R.) et Floch (Th.). — Sur les propriétés molluscicides non piscicides du chlorure cuivreux en poudre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, mai-juillet 1964, **57**, nº 3, 377-383.

POINT CRYOSCOPIQUE ET PRESSION OSMOTIQUE DU PLASMA CHEZ LE VIETNAMIEN

Par PHAN-THE-TRAN, NGUYEN-HAC HUONG-THU et BUI-DUY-TAM (*)

La détermination du point cryoscopique ou Δ cryoscopique du plasma, permet de connaître sa pression osmotique totale, et après défalcation de la pression osmotique exercée par les substances non ionisées, en particulier l'urée et le glucose, d'avoir une idée sur sa valeur globale en électrolytes. Cette mesure très simple nécessite

(*) Séance du 14 décembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

peu de plasma et constitue un excellent moyen pour contrôler l'ionogramme établi par le dosage séparé des ions du plasma.

Au Vietnam, en l'absence d'un tableau du bilan ionique plasmatique normal, la détermination du Δ cryoscopique reste la technique la plus recommandable pour apprécier globalement la concentration en électrolytes du plasma.

Technique

Nous avons utilisé pour la détermination du point cryoscopique plasmatique, un cryomètre de précision (Jouan, Paris). Le mélange réfrigérant est préparé par addition de 100 g. de sel marin à 1 kg. de glace pilée.

Pour étalonner le thermomètre au 1/100° C, on détermine le point de congélation de l'eau bidistillée, donc le 0° C réel. La valeur obtenue sert à corriger les lectures ultérieures.

Quand on détermine le point cryoscopique du plasma, on observe parfois le phénomène de surfusion ; le thermomètre descend à — 2° C sans qu'il y ait congélation. Il faut alors agiter le sérum par rotation légère du thermomètre, la surfusion cesse ; on constate alors que la température remonte rapidement, s'arrête quelques secondes au point cryoscopique, avant de redescendre. La température lue doit être corrigée en fonction du 0° C réel du thermomètre ; on obtient alors le point cryoscopique brut.

Résultats et discussions

Dans cette étude nous avons déterminé les valeurs normales du point cryoscopique plasmatique chez le Vietnamien. Les sujets utilisés sont des donneurs de sang du Centre de Transfusion Sanguine de l'Hôpital Cho-Rây, Saigon (Vietnam).

1. — *Valeurs normales du point cryoscopique brut.*

Dans nos conditions opératoires, c'est-à-dire quand nous utilisons du plasma hépariné, nous trouvons que les valeurs normales du point cryoscopique sont les suivantes :

$\Delta = -0{,}59°$ C (écart type : $\pm$ 0,04) pour l'homme,
$\Delta = -0{,}58°$ C (écart type : $\pm$ 0,04) pour la femme.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Valeurs normales du point cryoscopique du plasma.

Sexe	Nombre de sujets	Taux moyen (° C)	Écart type	Valeurs limites (° C)
Homme	31	— 0,592	± 0,038	— 0,55 à — 0,65
Femme	31	— 0,584	± 0,035	— 0,55 à — 0,65

L'âge n'influe pas sur ces valeurs, puisqu'elles sont identiques pour le groupe d'âges compris entre 21 et 40 ans et celui compris entre 41 et 60 ans.

TABLEAU II

Influence de l'âge sur le point cryoscopique du plasma.

Age, années	Nombre de sujets	Taux moyen (° C)	Écart type	Valeurs limites (° C)
21-40	33 ♂ ♀	— 0,588	± 0,045	— 0,55 à — 0,65
41-60	20 ♂ ♀	— 0,587	± 0,027	— 0,55 à — 0,65

2. — *Valeurs normales du point cryoscopique corrigé.*

En clinique, on utilise seulement le point cryoscopique corrigé, obtenu en soustrayant de la pression osmotique totale, celle correspondant aux taux d'urée et de glucose plasmatiques. Ces corps se trouvent à des taux voisins dans les milieux extra-cellulaire et intracellulaire, parce que pouvant diffuser facilement dans le secteur cellulaire de l'organisme et de ce fait ne jouant pratiquement aucun rôle dans la pression osmotique du plasma (1) (2).

Le Δ cryoscopique corrigé correspond à la pression osmotique efficace du plasma, c'est-à-dire à la fraction de la pression osmotique totale correspondant aux seules substances incapables de pénétrer rapidement à l'intérieur des cellules. Pratiquement la pression osmotique efficace correspond à la pression des seuls électrolytes (3).

Pour obtenir le point cryoscopique corrigé, on défalque le point cryoscopique de 0,03° C par gramme d'urée o/oo et de 0,01° C par gramme de glucose supérieur à 1 g. o/oo. Parallèlement à la déter-

©Soc.pathol.
exo

mination du point cryoscopique, nous avons dosé pour chaque plasma l'urée par la méthode à l'hypobromite (4) et le glucose par la méthode de Nelson et Somogyi (7) (9). En ce qui concerne la glycémie de ces sujets, les résultats sont voisins de l'unité, tandis que la valeur moyenne de l'urée plasmatique pour l'ensemble de ce groupe est de 0 g. 31 0/00, résultat comparable à celui que nous avons obtenu dans une précédente étude (8).

Tableau III

Valeurs normales de la glycémie chez le Vietnamien.

Sexe	Nombre de sujets	Taux moyen (g. o/oo)	Écart type	Valeurs limites (g. o/oo)
Homme	19	0,93	± 0,10	0,82-1,18
Femme	17	1,07	± 0,15	0,82-1,29

Avec ces corrections, la valeur moyenne du point cryoscopique corrigé, donc défalqué de la pression osmotique des composés non ionisés devient :

$$\Delta c = -0{,}58^{\circ}\ \text{C pour l'homme,}$$
$$\Delta c = -0{,}57^{\circ}\ \text{C pour la femme.}$$

Si nous appliquons la loi de Vries, qui donne une relation entre la pression osmotique d'une solution et son Δ cryoscopique :

$$\omega = \frac{RT}{B} \times \Delta \times \frac{1}{22{,}26} \simeq 5{,}4\ \Delta$$

ω, pression osmotique d'une solution normale moléculaire à 0° C, en osmoles,
R, constante des gaz parfaits 0,0817,
T, température absolue de la solution,
B, constante du solvant 1,85 pour l'eau,

nous trouvons que la pression osmotique efficace exercée par le sérum du Vietnamien est 313 milliosmoles pour l'homme et 308 milliosmoles pour la femme. Ces valeurs sont légèrement supérieures à celles déterminées chez le Français où pour $\Delta c = -0{,}55$ à $-0{,}56^{\circ}$ C (valeurs normales $= -0{,}54$ à $-0{,}58^{\circ}$ C), la pression osmotique efficace du plasma varie de 297 à 302 milliosmoles (3) (5) (6). Le plasma du Vietnamien possède donc une légère tendance à l'hyper-

©Soc.pathol.
exo

tonie ; ce qui indique un état précaire d'équilibre hydro-minéral pouvant amener lors de sa rupture à une déshydratation du secteur cellulaire.

Résumé

Les valeurs normales du point cryoscopique corrigé du plasma sont :

de — 0,58° C (écart type : ± 0,04) pour le Vietnamien, et
de — 0,57° C (écart type : ± 0,04) pour la Vietnamienne.

Summary

Normal values of plasma freezing point depression are

— 0,58° C (standard deviation : ± 0,04) for the Vietnamese male and
— 0,57° C (standard deviation : ± 0,04) for the female.

Instituts Pasteur du Viet-Nam.
Laboratoire de Chimie Biologique
de l'Institut Pasteur de Saigon
(Directeur Général : Professeur Nguyen-Van-Ai).

Bibliographie

1. Davydoff (S.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1951, **9**, 386.
2. Hamburger (J.), Mathé (G.) et Crosnier (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1950, **26**, 3918.
3. Hamburger (J.) et Mathé (G.). — *Physiologie normale et pathologique du métabolisme de l'eau.* Flammarion, édit., Paris, 1952.
4. Laudat (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **80**, 730.
5. Lecoq (R.). — *Manuel d'analyses médicales et de biologie clinique.* Doin, édit., Paris, 1962.
6. Loiseleur (J.). — *Techniques de laboratoire*, tome II. Masson, édit., Paris, 1963.
7. Nelson (N.). — *J. Biol. Chem.*, 1944, **153**, 375.
8. Phan-The-Tran, Bui-Duy-Tam et Nguyen-Hac Huong-Thu. — *Bull. Soc. Path. exot.*, sous presse.
9. Somogyi (M.). — *J. Biol. Chem.*, 1945, **160**, 62.

©Soc.pathol.
exo

ESTIMATION DU TAUX DE L'IODE PROTÉIQUE SÉRIQUE CHEZ DES VIETNAMIENS VALEUR NORMALE ET VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Par NGUYEN-HAC HUONG-THU et PHAN-THE-TRAN (*)

Le corps thyroïde a pour fonction de fabriquer de l'iode organique hormonal essentiellement constitué de : une thyroxine et une triiodothyronine. Cet iode organique passe dans la circulation où il est lié à des protéines vectrices, spécialisées pour véhiculer les hormones thyroïdiennes, les protéger contre la désiodation et favoriser leur passage dans les cellules.

Les fonctions thyroïdiennes peuvent être explorées en clinique par de multiples tests. Certains cliniciens s'intéressent aux résultats des épreuves fonctionnelles thyroïdiennes, telles que la mesure de l'âge osseux, la mesure du métabolisme de base, le dosage de l'iode protéique sérique et de l'iode butanol-extractible, le test de fixation de la triiodothyronine marquée *in vitro*, la mesure de la fixation thyroïdienne d'iode radioactif, etc.

Cependant, certaines de ces diverses épreuves sont difficiles à mettre en œuvre de façon courante. Actuellement, grâce à des améliorations, le dosage de l'iode protéique ou P. B. I. (Protein Bound Iodine), très longtemps réservé à des laboratoires spécialisés, est devenu accessible en clinique.

On sait que dans les conditions normales, chez un sujet n'ayant pas reçu de traitement iodé, la plus grande partie (80 à 90 0/0) de l'iode sérique correspond à l'iode hormonal. Le dosage de l'iode protéique reflète donc l'activité thyroïdienne. Depuis la publication originale de Barker (1) de nombreuses autres techniques ont été préconisées.

Nous adoptons ici la technique proposée par C. et M. Piette (5) pour ce dosage et nous indiquerons les résultats obtenus chez des Vietnamiens cliniquement sains ainsi que chez des hypothyroïdiens et des hyperthyroïdiens.

(*) Séance du 14 décembre 1966.

©Soc.pathol.
exo

Méthode utilisée

Principe.

Toute méthode de dosage de l'iode protéique comporte deux temps, à savoir la minéralisation de l'iode organique sur un précipité de protéines sériques et la détermination colorimétrique de cet iode.

D'abord on précipite l'iode organique avec les protéines sériques à l'aide du réactif de Somogyi à l'hydroxyde de zinc. La minéralisation peut s'effectuer en milieu acide ou en milieu alcalin. C. et M. Piette préfèrent la minéralisation en milieu alcalin. Ensuite on effectue le dosage de l'iode en appréciant son pouvoir catalytique sur un système d'oxydo-réduction sulfate cérique-acide arsénieux. Au cours de cette réaction le sel cérique jaune passe à l'état céreux incolore. Plus la quantité d'I_2 présente dans la réaction sera grande, plus le réactif sera décoloré. C. et M. Piette adoptent la variante décrite par Fischl (4) qui consiste à arrêter la catalyse par la brucine, qui donne à chaud (70° C) avec les sels cériques une coloration rouge stable.

Mode opératoire

1. — *Préparation des précipités de protéines.*

On utilise 3 tubes à hémolyse en Pyrex par sérum examiné (dosage en triple).

On opère sur 0 ml. 50 de sérum non hémolysé que l'on traite par :

Eau tridistillée	3 ml. 00
SO_4Zn, 7 H_2O à 10 0/0. . .	0 ml. 50
NaOH 0,5 N.	0 ml. 50

On agite avec un petit agitateur de verre et on laisse en repos pendant 30 minutes ; on centrifuge et on rejette le surnageant. On effectue sur le précipité protéique 3 lavages très soigneux à l'eau tridistillée en rejetant chaque fois le surnageant.

Le précipité lavé est soumis à la minéralisation alcaline. Pour cela il est additionné de 0 ml. 5 de CO_3Na_2 4 N dans lequel il est homogénéisé.

2. — *Préparation des tubes « témoins des réactifs » et de la gamme.*

On prend 8 tubes à hémolyse identiques à ceux indiqués plus haut et on les marque de 1 à 8.

©Soc.pathol.
exo

Dans chacun d'eux, on mesure :

Solution de sulfate de zinc à 10 0/0.	0 ml. 50
Eau tridistillée.	3 ml. 50

On mélange avec un agitateur et on ajoute goutte à goutte, en homogénéisant :

NaOH 0,5 N	0 ml. 50

On recommence les opérations de centrifugation et de lavage de précipité décrites à propos de la précipitation de protéines. On reprend finalement par 0 ml. 50 de solution de carbonate de sodium 4 N.

Deux de ces tubes sont laissés tels (1 et 2).

Les autres reçoivent des surcharges en iode utilisées à deux fins :

1) Vérifier la valeur des réactifs de coloration (tubes 4 et 7) ;

2) Établir la gamme pour étalonnage (tubes 3, 5, 6 et 8).

Tube 3 : introduire 0 ml. 20 de la solution d'iode à 0 µg. 1 par millilitre.

Tube 4 et 5 : introduire 0 ml. 40 de la même solution.

Tube 6 : introduire 0 ml. 60 de la même solution.

Tube 7 et 8 : introduire 0 ml. 70 de la même solution.

3. — *Minéralisation simultanée de tous les culots.*

Tous les tubes sont maintenant traités de la même façon. On les porte à l'étuve à 85-90° C pendant 12 heures environ. Après avoir vérifié que le contenu est bien sec, on alcalinise les dépôts obtenus dans un four à moufle pendant 2 h. 30 à 600° C ± 20°.

4. — *Vérification de la catalyse et de la réaction colorée. Colorimétrie.*

On traite chaque résidu de destruction par la solution d'acide sulfurique 7 N. Lorsque le dégagement gazeux est terminé, on agite en grattant doucement les parois du tube à l'aide d'un agitateur. On centrifuge et on recueille le liquide clair dans des tubes à essai (de même qualité de verre et de même calibre que des tubes à hémolyse).

On ajoute alors dans chaque tube la solution arsénicale (0 ml. 50 acide arsénieux 0,10 N). On mélange et on porte simultanément les tubes ainsi traités dans un bain-marie à 70° C.

Après 10 minutes, les tubes étant toujours maintenus dans le

©Soc.pathol.
exo

bain-marie, on ajoute 1 ml. de solution de sulfate ammoniaco-sérique 0,012 N. On déclenche le chronomètre pour le premier tube.

Exactement 10 minutes après l'addition de solution sérique dans le premier tube, on introduit 1 ml. de solution de brucine à 5 0/00 dans chaque tube. Puis on porte ces tubes simultanément dans un bain-marie bouillant et on les y maintient 5 minutes. On les retire ensuite et on les refroidit dans un cristallisoir rempli d'eau.

La vérification de la valeur de la catalyse et celle de la réaction colorée se fait en examinant, d'abord à l'œil nu, puis par photométrie : la teinte doit être rouge et d'intensité correcte (sensible et proportionnelle).

On effectue la lecture photométrique dans l'heure qui suit (la coloration est stable) avec une longueur d'onde de 5.500 A° (avec le spectrophotomètre Coleman Universel Model 14, filtre n° 14.217).

On établit la courbe d'étalonnage (qui est une droite) et on s'y reporte, en considérant que l'iode dosé dans chaque tube à essai correspond à la moitié de l'iode introduit dans le tube à hémolyse correspondant et que le dosage final porte sur 0 ml. 25 de sérum.

Les résultats sont exprimés en microgrammes d'iode pour 100 ml. de sérum.

Résultats

Résultats normaux.

Les résultats normaux sont liés à la technique utilisée, à la race, etc. C'est la raison pour laquelle les résultats sont si variables.

Chez les Vietnamiens, nous effectuons les dosages de l'iode protéique avec les sérums des donneurs de sang (Centre de Transfusion Sanguine de l'Hôpital Cho-Rây, Saigon).

Les résultats obtenus chez 61 sujets sont consignés dans le tableau I, qui se termine par l'étude statistique des valeurs trouvées.

On constate que la valeur moyenne de l'iode protéique ou P. B. I. est de 6 µg. 02 pour 100 ml. de sérum et que l'intervalle des valeurs normales est compris entre 3 et 9 µg. 04 0/0 dans le cas où l'on choisit un intervalle de sécurité de 95 0/0 (Écart type $\pm$ 1,15).

Comme les valeurs normales de l'iodémie organique varient d'un auteur à l'autre, nous rappelons ici quelques chiffres trouvés chez divers auteurs. Pour C. et M. Piette (5), la teneur en iode protéique d'un individu normal oscille entre 4 et 8 µg. 0/0. Blackburn (2) trouve des valeurs qui s'échelonnent entre 2 µg. 5 et 8 µg. 5 0/0. Denys et coll. (3) résumant l'opinion moyenne, admettent comme valeur moyenne 5 à 6 µg. 0/0.

©Soc.pathol.
exo

TABLEAU I

Iode protéique sérique (P. B. I.),
61 sujets euthyroïdiens.

P. B. I. en µg o/o	Taux moyen en µg o/o	Nombre de sujets	Pourcentage
< 4	3,74	5	8,2
De 4 à 6	4,94	26	42,6
De 6 à 8	6,94	23	37,7
> 8.	8,52	7	11,5

Moyenne de l'iode protéique sérique : 6 µg. 02 o/o (sur 61 dosages).
Écart type σ : ± 1,51.

RÉSULTATS PATHOLOGIQUES

Comme l'iode protéique sérique représente directement les hormones thyroïdiennes circulantes, les variations de sa teneur dans le sang permettent d'apporter une confirmation biologique objective au diagnostic clinique sur l'hypo- et l'hyperthyroïdie (tableau II).

Dans les cas pathologiques, DENYS et coll. (3) admettent 12 µg. o/o comme valeur moyenne de l'hyperthyroïdie (extrêmes de 5 µg. à 30-50 µg. o/o) et autour de 1 µg. (0 à 3 µg. o/o, exceptionnellement 5 µg. o/o) dans l'hypothyroïdie.

Il faut rappeler que le dosage de l'iode protéique ne traduit pas la concentration sérique en hormone thyroïdienne dans deux ordres de

TABLEAU II

	Taux moyen de P. B. I. en µg. o/o	Écart type σ	Valeurs limites en choisissant un intervalle de sécurité de 95 o/o (± 2 σ)
Normothyroïdiens (61 cas) . .	6,02	1,51	3 µg. o/o — 9,04 µg. o/o
Hypothyroïdiens (9 cas) . . .	4,14	1,14	1,86 µg. o/o — 6,42 µg. o/o
Hyperthyroïdiens (59 cas) . .	16,35	5,40	5,55 µg. o/o — 27,15 µg. o/o

©Soc.pathol.
exo

circonstances : soit lorsque le sujet a reçu récemment des dérivés iodés ; soit lorsque les protéines du sérum contiennent non seulement des iodothyronines comme normalement, mais également, ou même isolément, des produits organiques iodés anormalement présents : iodotyrosines, polypeptides iodés, fragments de thyroglobuline anormale, iodures fixés sur les protéines. Tous ces éléments majorent artificiellement l'iode protéique sérique indépendamment des variations propres des hormones thyroïdiennes circulantes. C'est pour pallier cet inconvénient que les auteurs anglo-saxons ont mis au point une technique d'extraction par le butanol des hormones thyroïdiennes, technique qui permet de séparer les fragments de thyroglobuline anormale, et, sous couvert de reprises à certains pH, d'éliminer également l'interférence des iodotyrosines, des peptides et des protéines iodés.

Résumé

Les valeurs normales de l'iode protéique sérique (P. B. I.) chez des Vietnamiens s'échelonnent entre 3 et 9 µg. 04 0/0 (Valeur moyenne : 6 µg. 02 0/0 ; Écart type 0 = 1,51).

Dans les cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie, les teneurs de l'iode protéique sérique se trouvent dans les limites suivantes :

Hypothyroïdiens : 1 µg. 86 à 6 µg. 42 0/0 (Moyenne : 4 µg. 14 0/0 ; Écart type : 1,14).

Hyperthyroïdiens : 5 µg. 55 à 27 µg. 0/0 (Moyenne : 16 µg. 35 0/0 ; Écart type : 5,40).

Summary

Normal values of Protein Bound Iodine (P. B. I.) for the Vietnamese are found to be between 3 µg. 00 and 9 µg. 04 0/0 (Mean value: 6 µg. 02 0/0, standard deviation : 1,51).

In case of hypothyroïdism and hyperthyroïdism the values of P. B. I. are the following :

Hypothyroïdism : 1 µg. 86 to 6 µg. 42 0/0 (Mean value : 4 µg. 14 0/0; Standard deviation : 1,14).

Hyperthyroïdism : 5 µg. 55 to 27 µg. 0/0 (Mean value: 16 µg. 35 0/0; Standard deviation: 5,40).

Instituts Pasteur du Viet-Nam.
Laboratoire de Chimie Biologique
de l'Institut Pasteur de Saigon
(Directeur Général : Professeur Nguyen-Van-Ai).

©Soc.pathol.
exo

Bibliographie

1. Barker (S. B.). — *J. Biol. Chem.*, 1948, **173**, 715.
2. Blackburn (C. M.) et Cower (M. H.). — *J. Clin. Endocr.*, 1955, **15**, 1379.
3. Denys (P.) et coll. — Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française, Genève, 1961.
4. Fischl (J.). — *Clin. Chim. Acta*, 1956, **1**, 462.
5. Piette (C. et M.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1960, **18**, 438.

©Soc.pathol.
exo

SOCIÉTÉS CORRESPONDANTES

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE

SÉANCE DU LUNDI 7 NOVEMBRE 1966

Présentations de malades.

— *Un cas d'ulcère géant du bulbe duodénal chez l'Africain*, par M. Sankale, C. Quenum, L. Cave, V. Frament, J. P. Ancelle et P. Comlan.

— *Anévrysme ilio-fémoral rompu. Endo-anévrysmorraphie oblitérante d'urgence. Ischémie distale persistante guérie par rétablissement de la continuité à la 24e heure par prothèse*, par P. Bourrel, C. Poupee, G. Brenot et C. Ballon.

— *Embolie artérielle axillo-humérale. Embolectomie rétrograde à la sonde de Dormia*, par P. Bourrel, G. Brenot et B. Piquard.

Communications.

— *Lithiase biliaire chez l'Africain. A propos de six observations*, par P. Bourrel, G. Malchair, G. Brenot, B. Piquard et J. L. Chatelan.

— *Arthrogrypose multiple congénitale. A propos d'un cas africain*, par V. Agbessi, Rapporteur C. Quénum.

— *Aspects du tétanos chez l'enfant au Dahomey. A propos de 147 cas observés en 3 ans*, par V. Agbessi, Rapporteur M. Rey.

©Soc.pathol.
exo

— *Les électrocardiogrammes avant et après l'effort, chez l'Africain ayant présenté des accidents vasculaires cérébraux d'origine athéromateuse*, par J. Cros, M. Brunel et H. Ayats.

— *La position de Trendelenbourg mérite-t-elle encore une place en radiologie gastro-duodénale ?* par J. Couray et A. Codjia, Rapporteur C. Quénum.

SÉANCE DU LUNDI 21 NOVEMBRE 1966

— *Commentaires* à propos de la communication :

J. Couray et A. Codjia : *La position de Trendelenbourg mérite-t-elle encore une place en radiologie duodénale ?* (Séance du 7 novembre 1966), par L. Cave.

Communications.

— *Constriction permanente des mâchoires. A propos de trois cas opérés*, par M. Lacour, J. Reynaud et L. Diop.

— *Bilharziose et urétérocèle*, par A. Carayon, L. J. Courbil et G. Brenot.

— *Traction cranio-fémorale dans la fracture luxation de la colonne dorsale avec paraplégie*, par A. Carayon et P. Bourrel.

— *Petite place des neurotomies dans les artérites graves*, par A. Carayon, P. Bourrel et L. J. Courbil.

— *Trois cas de rate ectopique, dont deux masculins, chez des Africains*, par P. Bourrel et J. Tranier.

— *Volvulus de rate ectopique*, par J. Gindrey et B. Piquard.

©Soc.pathol.
exo

SÉANCE DU LUNDI 5 DÉCEMBRE 1966

Assemblée générale.

. Élection du nouveau Bureau pour 1967.
. Rapport financier du Trésorier.
. Rapport moral du Président.

Présentations de malades.

— *Sur un cas masculin de cardiothyréose en milieu africain*, par M. Sankalé, P. Koate, G. Karamourtzounis et R. N'Doye.

— *Valve de Starr mitrale chez une jeune fille africaine*, par P. Koate et M. Sylla.

Communications.

— *Sur deux cas de tétralogie de Fallot avec bilan hémodynamique et cure chirurgicale à cœur ouvert chez des enfants africains*, par P. Koate et M. Sylla.

— *Un cas d'accès pernicieux palustre mortel chez un drépanocytaire*, par M. Rey, C. Quénum et M. Guérin.

— *Dermatite muco-synéchiante ou pemphigoïde oculaire (Premier cas observé en Afrique Noire)*, par Y. Privat, I. Faye, J. Diallo et M. E. Boisson.

— *Tumeur sarcomateuse de la main : fibro-sarcome de Darier-Ferrand ?*, par Y. Privat, I. Faye et M. E. Boisson (Histologie C. Quénum et H. Sarrat).

— *Sur une forme grave et mal connue de psoriasis : psoriasis arthropathique et pustuleux d'évolution mortelle*, par Y. Privat, A. Basset, I. Faye et M. E. Boisson (Histologie R. Camain et C. Quénum).

©Soc.pathol.
exo

— *Problèmes de formation des cadres médicaux professionnels au Sénégal*, par M. SANKALÉ, H. BA, I. DIOP MAR et I. WONE.

— *Ascite rebelle chez un enfant tuberculeux traité. Guérison après lymphographie*, par M. SAIGE, A. CARAYON, I. NIANG et R. COLOMAR.

— *A propos d'une série de 174 affections thyroïdiennes vérifiées chez l'Africain*, par A. CARAYON, C. TOURNIER-LASSERVE et P. PERQUIS.

©Soc.pathol.
exo

©Soc.pathol.
exo

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

A

PAGES

ABED (L.), DELEMOTTE (J.), MARILL (R.), RIPERT (Ch.) et TORDJMAN (G.). Localisation pleuro-pulmonaire du *Trichomonas*. 931, 962

ABONNENC (E.). Voir CHASTEL (Cl.) 151

ALDIGHIERI (J.), DUPOUX (R.), QUILICI (M.) et SAUTET (J.). Le sexe des souris joue-t-il un rôle dans l'influence de la température sur les infections à *Plasmodium berghei* traitées par la Nivaquine ? 804

AMBROISE-THOMAS (P.). Voir GARIN (J. P.) 316, 558, 859

ARQUIÉ (E.). Voir LE GAC (P.) 753, 949

AUBRY (P.). Voir SCHOLLHAMMER (G.) 341, 939

AUGER (C.). Voir CHARMOT (G.) 59, 258, 400

B

BAFORT (J.). Voir JADIN (J.) 514

— Voir JANSSENS (P. G.) 665

— Voir VINCKE (I. H.) 483

BAILLY-CHOUMARA (H.). *Culex (Culex) gameti (Diptera, Culicidae)* moustique nouveau du Cameroun. Description du mâle 148

BAILLY-CHOUMARA (H.) et RICKENBACH (A.). Contribution à l'étude des *Culex (Diptera, Culicidae)* de la région éthiopienne. Description de *Culex (Neoculex) garioui* sp. n., moustique nouveau du Cameroun 144

BALOUET (G.). Voir LEVADITI (J. C.) 310

BALTAZARD (M.). Discussion 286

BARBIER (M.). Détermination d'un foyer de bilharziose artério-veineuse au Sud-Laos (Province de Sithadone) 932, 974

BAYET (R.). Voir PAYET (M.) 207

BAYIHA (J. M.). Voir BROTTES (H.) 724

BAYLET (R.), DAUCHY (S.), MAFFRE (A. B.) et HÉBRARD (G.). Gastro-entérites infantiles 178

BEAUCOURNU (J. C.). Deux puces nouvelles du Gabon *Ins. Siphonaptera* . 392

BÉNEX (J.). Les possibilités de la culture organotype en milieu liquide dans l'étude des problèmes parasitaires. III. Le maintien en survie *in vitro* de *Fasciola hepatica* et de *Dicroceolium lanceolatum* 99

— Voir DESCHIENS (R.). 570

©Soc.pathol.
exo

PAGES

BERNARD (J. G.), CAPPONI (M.) et DISCAMP (C.). Réactions cutanées, allergiques, vis-à-vis de *Rickettsia burneti* chez de jeunes adultes. Évolution suivant le temps 297
BERNOU (J. C.). Voir PAYET (M.) 207
BIDEAU (J.), GIDEL (R.) et MOITY (J.). Note préliminaire sur l'étude immuno-électrophorétique du sérum de bovins trypanosomés. 817
BIDEAU (J.). Voir COURTOIS (D.) 809
BIERENT (P.). Au sujet des lésions oculaires provoquées par des rickettsies et des néorickettsies 167
— Voir GIROUD (P.) 161
BLANC (F.) et NOSNY (Y.). Expressions cliniques actuelles du paludisme en France 649
BLANC (F.). Allocution 9
— Allocution à l'occasion de la remise de la médaille d'or de la Société de Pathologie Exotique au Professeur ALBERT DUBOIS. 454
BOIRON (H.) et CASTETS (M.). A propos de la récente épidémie sénégalaise de fièvre jaune. 806
BONNARDOT (R.). Voir PAYET (M.) 207
BROTTES (H.), ETOUNDI ESSOMBA MANY (P.). A propos d'un cas d'histoplasmose osseuse généralisée 302
BROTTES (H.), ETOUNDI ESSOMBA MANY (P.) et BAYIHA (J. M.). Infections à *Salmonella stanleyville* observées au Cameroun . . . 724
BROTTES (H.). Voir DESCHIENS (R.) 231, 968
BOURGEADE (A.). Voir LINHARD (J.) 917
BROUSSAL (J.). Voir GRAS (G.) 898
BRUCE-CHWATT (L. J.). L'épidémiologie du paludisme 459
BRUMPT (L. C.). Voir TRAVERSE (P. M. de) 427
BRYGOO (E. R.) et MOREAY (J. P.). *Bulinus obtusispira* (E. A. SMITH, 1886) hôte intermédiaire de la bilharziose à *Schistosoma haematobium* dans le Nord-Ouest de Madagascar 835
BRYGOO (A.). Voir DODIN (A.) 226
BUI-DUY-TAM. Voir PHAN-THE-TRAN. 267, 272, 275, 1002

C

CABANNES (R.), SCHMIDT-BEURRIER (A.) et MONNET (B.). Étude des protéines, des haptoglobines, des transferrines et des hémoglobines d'une population noire de Guyane Française (Boni) . . 908
CADI-SOUSSI (M.). Voir COUDERT (J.) 859
CAMAIN (R.). Voir DESTOMBES (P.) 532
— Voir VILLASCO (J.) 781
CAMBOURNAC (F. J. C.). Le besoin des études épidémiologiques dans la campagne d'éradication du paludisme en Afrique 501
CAMPOS MAGALHAES (M. J.). Voir DROUHET (E.) 953
CAPPONI (M.). Constatations personnelles pour le diagnostic sérologique de la toxoplasmose par l'immunofluorescence 77
— Voir GIROUD (P.). 283, 761
— Voir BERNARD (J. G.) 297

©Soc.pathol.
exo

PAGES

CARNEVALE-MAUZAN (M.). « La purification des lettres en France et à Malte » 713
CASTETS (M.). Voir BOIRON (H.) 806
CAUSSE (G.). Voir LE NOC (P.) 732
CHABAUD (M.). Voir DESCHIENS (R.) 826
CHARMOT (G.), DODIN (A.), KAUFFMANN (J. M.), VOELCKEL (J.), AUGER (Cl.) et MAILLOUX (C.). A propos de 50 cas de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase observés en milieu hospitalier à Tananarive 400
CHARMOT (G.), DODIN (A.), KAUFFMANN (J. M.), AUGER (C.) et MAILLOUX (C.). Évolution de l'hépatite virale épidémique chez les sujets présentant une déficience en glucose-6-phosphate-déshydrogénase. A propos de six observations 59
CHARMOT (G.) et AUGER (C.). Premier cas d'α-thalassémie identifié à Madagascar. 258
CHARMOT (G.). Discussion 667
CHASTEL (Cl.), RAGEAU (J.) et ABONNENC (E.). Présence de *Culicoides anophelis* Edwards, 1922 *(Diptera : Ceratopogonidae)* au Cambodge 151
CHATENAY (G.). Voir FLOCH (H.) 387, 875
CHIPPAUX (A.), CHIPPAUX-HYPPOLITE (Cl.) et DECOUX (Mme). Les résultats des campagnes de vaccinations antiamariles en République Centrafricaine 42
CHIPPAUX-HYPPOLITE (Cl.). Voir CHIPPAUX (A.) 42
CIFUENTES (E.). La rage chez une chauve-souris insectivore (Rogheessa Tumida Tumida H-Allen) 307
CLIER (J.) et GUNNING (K.). Le goitre endémique dans la région de Demnate (Province de Marrakech) 260
CLIER (J.). Voir DESCHIENS (R.) 826
COLLOMB (H.). Voir LEMERCIER (G.) 533
— Voir LINHARD (J.) 917
COQUELET (M. L.). Voir TRAVERSE (P. M. de) 427
CORCOS (A.). Voir LEVADITI (J. C.) 310
COUDERT (J.), AMBROISE-THOMAS (P.), DESPEIGNES (J.), CADI-SOUSSI (M.) et KIEN TRUONG (T.). Diagnostic sérologique de l'échinococcose alvéolaire par immunofluorescence 859
COUDERT (J.), GARIN (J. P.), AMBROISE-THOMAS (P.), MINJAT (Mme) et RIGAUD (Mlle). Perspectives nouvelles sur l'immunologie paludéenne (A propos de 565 examens effectués par la technique des anticorps fluorescents) 558
COURDURIER (J.), DELGADO Y GARNICA (R.), LOPEZ FERNANDEZ et GUILHON (J. C.). Étude des variations de l'éosinophilie sanguine chez le rat infesté expérimentalement par *Angiostrongylus cantonensis* 359
COURDURIER (J.). Voir FLOCH (H. A.) 365
— Voir DESCHIENS (R.). 349

©Soc.pathol.
exo

PAGES

COURMES (E.), ESCUDIE (A.), FAURAN (P.) et MONNERVILLE (A.). Premier cas autochtone de leishmaniose viscérale humaine à la Guadeloupe 217
COURMES (E.). Voir ESCUDIE (A.) 289
— Voir FAURAN (P.) 904
COURTNEY (K. O.). Voir MICHEL (R.) 797
COURTOIS (D.) et BIDEAU (J.). L'immunofluorescence appliquée au diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine. Valeur comparative avec le titrage de l'immunoglobuline IgM. . . . 809
COZ (J.). — Contribution à l'étude du parisitisme des adultes d'*Anopheles funestus* par *Gastrotermis* sp. (Mermithidae) 881
— Voir HAMON (J.) 466
CRIGNON (I.). Voir LAMY (L.) 70
CROSET (H.). Voir GRAS (G.) 898

D

DAUCHY (S.). Voir BAYLET (R.) 178
DAVADIE (J. A.), DEGREMONT (A.) et POTHIER (M. A.). Enquête préliminaire sur la bilharziose dans la vallée du Niari (République du Congo) 109
DECOUX (Mme). Voir CHIPPAUX (A.) 42
DEGREMONT (A.). Voir DAVADIE (J. A.) 109
DELAGE (B.). Survie des *Salmonella* ingérées dans le tractus digestif de quelques animaux 943
DELEMOTTE (J.). Voir ABED (L.) 962
DELGADO Y GARNICA (R.). Étude des variations de l'éosinophilie sanguine chez le rat infesté expérimentalement par *Trichinella spiralis* 372
— Voir COURDURIER (J.) 359
DELVILLE (J. P.). Voir JADIN (J.) 514
DESCHIENS (R.), BROTTES (H.) et MVOGO (L.). Contrôle sur le terrain des propriétés molluscicides de l'oxyde de tributyl-étain (prophylaxie des bilharzioses) 231
DESCHIENS (R.) et COURDURIER (J.). Commentaires relatifs à la méningite à éosinophiles angiostrongylienne 349
DESCHIENS (R.), FLYE SAINTE-MARIE (P.) et LE CORROLER (Y.). Prospection complémentaire de la bilharziose urinaire dans la Vallée du Draa 332
DESCHIENS (R.) et BÉNEX (J.). Immunité naturelle, prémunition et immunité résiduelle dans le paludisme 570
DESCHIENS (R.), CHABAUD (M.), CLIER (J.), FLYE SAINTE-MARIE (P.), LE CORROLER (Y.), LAURENT (J.) et LECOMTE (J.). Enquête épidémiologique et mesures prophylactiques pilotes relatives à la bilharziose urinaire dans la province de Marrakech. . . 826

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Deschiens (R.), Brottes (H.) et Mvogo (L.). Application sur le terrain au Cameroun, dans la prophylaxie des bilharzioses de l'action molluscicide de l'oxyde de tributylétain 968
Deschiens (R.). Présentation d'ouvrages 714
Despeignes (J.). Voir Coudert (J.) 859
Dessolle (N.). Voir Lagraulet (J.) 984
Destombes (P.) et Camain (R.). Anatomie pathologique du paludisme . 532
Diop Mar (I.). Voir Rey (M.) 683
Discamp (C.). Voir Bernard (J. G.) 297
Doby (J. M.). Discussion 500
Dodin (A.), Brygoo (E. R.), Richaud (J.) et Schoeller (J. P.). Activité glucose-6-phosphate-déshydrogénase des adultes de *Schistosoma mansoni* 226
Dodin (A.), Moreau (J. P.) et Ratovondrahety. Perspective d'avenir en ce qui concerne le traitement et la prophylaxie de la bilharziose 106
Dodin (A.). Voir Charmot (G.) 59, 400
— Voir Le Quellec (R.) 192
Drouhet (E.) et Campos Magalhaes (M. J.). Dermatophytes et autres champignons kératinophiles isolés du sol du Mozambique. 932, 953
Dubois (Albert). Remise de la médaille d'or de la Société de Pathologie Exotique 454
Duchassin (M.). Voir Silverie (Ch.) 199
Dumas (N.). Voir Giroud (P.) 761
Dunjic (A.). Voir Jadin (J.) 514
Dupoux (R.). Voir Aldighieri (J.) 804
Dupuy (R.). Voir Guy (Y.) 895
Duong-Hong-Mo et Huynh-Ngoc-Phuong. Sensibilité à la griséofulvine de quelques dermatophytes isolés au sud-Viet-nam . . 794

E

Escudie (A.) et Courmes (E.). Observations sur l'allergie tuberculinique et lépromínique des enfants cliniquement sains vivant au contact de lépreux en Guadeloupe 289
Escudie (A.). Voir Courmes (E.) 217
— Voir Giroud (P.) 283
Etoundi Essomba Many (P.). Voir Brottes (H.) 302, 724

F

Fabiani (G.). Le rôle de la rate dans l'immunité antipaludéenne . . . 605
Fauran (P.), Courmes (E.) et Mille (R.). Note sur la présence en Martinique de *Phlebotomus atroclavatus (Diptera : Psychodidae)* . 904
Fauran (P.). Voir Courmes (E.) 217
— Voir Giroud (P.) 283

©Soc.pathol.
exo

PAGES

FERON (J.) (1890-1965). Éloge nécrologique 708
FLETCHER (K. A.) et MAEGRAITH (B. G.). Some aspects of the pathogenesis of malaria 526
FLOCH (H. A.). Sur la chimiorésistance du bacille de Hansen et le traitement de la lèpre par des associations médicamenteuses . . 188
FLOCH (H.), COURDURIER (J.) et JACOBI (J. C.). Contribution à l'étude de la répartition géographique d'*Angiostrongylus cantonensis* . . 365
FLOCH (H.) et KRAMER (R.). Présence de *Culex* (M.) *vomerifer* Komp 1932, *Culex* (M.) *portesi* Sénevet et Abonnenc 1941 et *Culex* (M.) *cayennensis* Floch et Abonnenc 1945, en Guyane française . 384
FLOCH (H.), KRAMER (R.) et CHATENAY (G.). Sur les phlébotomes du Venezuela : *P. lichyi* Floch et Abonnenc 1950, *P. vexillarius* Fairchild et Hertig 1952 et *P. foliatus* Mirsa et Ortiz 1953 . . 387
FLOCH (H.), RIST (N.) et JACOBI (J. Cl.). Intérêt de l'éthionamide en thérapeutique antilépreuse 715
FLOCH (H.), KRAMER (R.) et CHATENAY (G.). Le malathion est doué de propriétés insecticides rémanentes utilisables dans la lutte contre divers moustiques 874
FLOCH (H.) et FLOCH (Th.). Le vert de Paris, molluscicide électif (Prophylaxie des bilharzioses) 845
FLOCH (H. A.). Sur quelques composés chimiques doués de propriétés molluscicides et larvicides susceptibles d'utilisations pratiques dans la lutte contre certains moustiques 997
FLOCH (H. A.). Sur la thérapeutique des réactions lépreuses 745
— Voir DESCHIENS (R.) 438
FLOCH (Th.). Voir DESCHIENS (R.) 438
— Voir FLOCH (H.) 845
FLYE SAINTE-MARIE (P.). Voir DESCHIENS (R.) 332, 826
FRAMENT (V.). Voir PAYET (M.) 207
FRIBOURG-BLANC (A.), NIEL (G.) et MOLLARET (H. H.). Confirmation sérologique et microscopique de la tréponémose du cynocéphale de Guinée 54

G

GARIN (J. P.), REY (M.), AMBROISE-THOMAS (P.), RIGAUD (A.) et MINJAT (M.). Réactions sérologiques croisées entre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. Applications au séro-diagnostic, par immuno-fluorescence, du paludisme humain à *Plasmodium falciparum* 316
GARIN (J. P.). Voir COUDERT (J.) 558
GARNHAM (P. C. C.). Immunity against the different stages of malaria parasites 549
GAUBERT (J.). Voir PAUTRIZEL (R.) 325
GAYRAUD (J.). Voir LANGUILLON (J.) 22
GERMAIN (M.), GRENIER (P.) et MOUCHET (J.). Une simulie nouvelle du Cameroun occidental : *Simulium rickenbachi* n. sp. *(Diptera, Simuliidae)* associée à des larves d'éphémères *(Afronurus)* . . 133

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Gidel (R.). Voir Bideau (J.) 817
Girard (G.). Présentation d'ouvrages. 713
Giraudeau (P.). Voir Languillon (J.) 17, 22, 740
Giroud (P.), Capponi (M.), Escudie (A.), Fauran (P.) et Morel (P. C.). Isolement d'une souche de *R. conori* de larves d'*Amblyomma variegatum* de la Guadeloupe 283
Giroud (P.), Vermorel (M.) et Bierent (P.). Les tests allergiques permettent une étude plus approfondie des infections rickettsiennes ou néorickettsiennes passées ou en évolution mineure contractées de façon apparente ou inapparente 161
Giroud (P.), Capponi (M.), Dumas (N.), Lebeuf (M.) et Masson (R.). Lésions cutanées sans fièvre et *R. burneti* 761
Giroud (P.). Éloge de Charles Nicolle. 442
— Discussion. 187, 207, 286
Gramiccia (G.). Le problème de l'éradication du paludisme. 492
Gras (G.), Rioux (J. A.), Crosset (H.), Tour (S.) et Broussal (J.). « Sensibilité de base » d'*Aedes (O.) capsius* (Pallas) et d'*Aedes (O.) detritus* (Halliday) à quelques insecticides organo-phosphorés. 899
Grenier (P.). Voir Germain (M.). 133
Guedes (J. S.). Voir Machado (C. G.) 764
Guilhon (J. C.). Voir Courdurier (J.) 359
Gunning (K.). Voir Clier (J.). 260
Guy (Y.) et Dupuy (R.). Au sujet des inclusions de matériel parasitologique et entomologique en résine polymérisée 895

H

Hamon (J.) et Coz (J.). Épidémiologie générale du paludisme humain en Afrique Occidentale. Répartition et fréquence des parasites et des vecteurs et observations récentes sur quelques-uns des facteurs gouvernant la transmission de cette maladie . . . 466
Hebrard (G.). Voir Baylet (R.) 178
Henrotte (J. G.). Voir Traverse (P. M. de). 427
Holmstedt (B.) et Oudart (J. L.). Mesure de l'activité cholinestérastique plasmatique sur le terrain au moyen d'un papier test. . 411
Huynh-Ngoc-Phuong. Voir Duong-Hong-Mo 794

J

Jacobi (J. C.). Voir Floch (H. A.). 365, 715
Jadin (J.), Vincke (I. H.), Dunjic (A.), Delville (J. P.), Wery (M.), Bafort (J.), Scheepers-Biva (M.) et Willaert (E.). Rôle des pseudomonas dans la sporogonie de l'hématozoaire du paludisme chez le moustique 514
Jaeger (G.). Voir Traverse (P. M. de) 427

©Soc.pathol.
exo

PAGES

JANSSENS (P. G.), VINCKE (I. H.) et BAFORT (J.). Le paludisme d'Afrique Centrale. Son influence sur la morbidité et la mortalité des enfants 665
JANSSENS (P. G.). Voir VINCKE (I. H.) 483
JUMINER (B.). Voir LEVADITI (J. C.) 310
JUNOD (Ch.). Description d'une méthode polyvalente d'enrichissement parasitaire des selles convenant spécialement au diagnostic des helminthiases tropicales. Application à une série d'Antillais et de Laotiens à Paris. 116

K

KAUFFMANN (J. M.). Voir CHARMOT (G.) 59, 400
KIEN TRUONG (T.). Voir COUDERT (J.) 859
KOOY (P.) et OEDAYARAJSINGH VARMA (A.). Quelques données sur le sérodiagnostic de la syphilis en Surinam, II 65
KRAMER (R.). Voir FLOCH (H.) 384, 387, 874

L

LAFARE (H.). Voir MARX (R.) 172
LAGRAULET (J.), MONJUSIAU (A.) et DESSOLLE (N.). Action du Mel W sur les nodules et sur la positivité des biopsies dans l'onchocercose 984
LAIGRET (J.) (1893-1966). Éloge nécrologique 708
LAMY (L.), LAMY (H.), CRIGNON (I.) et THIÉBAULT (M.). La technique de Kohn au chlorazol pour la coloration des protozoaires . . . 70
LAMY (L.), WONDE (T.) et LAMY (H.). Activité de l'amphotéricine B sur *Leishmania donovani* en multiplication dans des macrophages de souris entretenus *in vitro* 964
LAMY (L.). Discussion 525
LAMY (H.). Voir LAMY (L.) 70
LANGUILLON (J.), GIRAUDEAU (P.) et PLAGNOL (H.). Traitement de la réaction lépreuse à type d'érythème noueux par l'(hydroxy-2' éthyl)-1 méthyl-2 Nitro-5 Imidazole (Métronidazole-flagyl) . 17
LANGUILLON (J.), PLAGNOL (H.), SABORET (J.), GAYRAUD (J.) et GIRAUDEAU (P.). Le foie du lépreux 22
LANGUILLON (J.), PLAGNOL (H.) et GIRAUDEAU (P.). L'insuffisance de la cortico-surrénale dans la lèpre lépromateuse. Essai de pathogénie de la réaction lépreuse 740
LARIVIÈRE (M.). Aspects cliniques et épidémiologiques de la leishmaniose cutanée au Sénégal. 83
LATOURELLE (Ph.), RANQUE (J.) et NICOLI (R. M.). Utilisation de la méthode de Castellani pour la conservation des souches de dermatophytes et de levures 52
LAURENT (J.). Voir DESCHIENS (R.) 826
LEBEUF (M.). Voir GIROUD (P.) 761
LECOMTE (J.). Voir DESCHIENS (R.) 826

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Le Corroller (Y.). Voir Deschiens (R.) 332, 826
Le Gac (P.) et Arquié (E.). Sur la prophylaxie du srub-typhus au Viet-nam 753
— Considérations épidémiologiques sur la fièvre exanthématique boutonneuse méditerranéenne. 949
Lemercier (G.), Rey (M.) et Collomb (H.). Lésions cérébrales dans le paludisme de l'enfant 533
Lemercier (G.). Voir Linhard (J.) 917
Le Noc (P.) et Causse (G.). Activité du centre sénégalais des salmonelles et des shigelles (Institut Pasteur de Dakar) en 1965 . . 732
Le Quellec (B.), Dodin (A.) et Moreau (M.). Essais de fongicides dérivés du diméthyl-dithiocarbamate de zinc *in vitro* et *in vivo* dans la chromoblastomycose humaine 192
Levaditi (J. C.), Balouet (G.), Juminer (B.) et Corcos (A.). Borréliose expérimentale du raton nouveau-né. Étude histologique . . 310
Levaditi (J. C.). Discussion 648
Le-Van-Hoa. Cycle évolutif de *Seuratum nguyenvanaii*, Le-Van-Hoa, 1964, parasite de la musaraigne, *Suncus murinus* (L.) au Viet-nam (Note préliminaire) 124
— Description d'un nouveau trichostrongylide *Nochtia tani* n. sp. chez un primate, *Macacus cynomolgus* (L. 1758) du Viet-nam . 128
Le-Van-Hoa et Nguyen-Van-Liem. Un nouveau physaloptère *Abbreviata deschiensi* n. sp., parasite des reptiles *Calotes versicolor* (Daud.) au Sud-Vietnam 866
Linhard (J.), Collomb (H.), Lemercier (G.) et Bourgeade (A.). L'anémie de Biermer en Afrique. A propos d'un cas dakarois . 917
— Un nouveau physaloptère, *Abbreviata deschiensi* n. sp., parasite des reptiles *Calotes versicolor* (Daud.) au Sud-Vietnam . . . 991
Lopez Fernandez (J. R.). Voir Courdurier (J.) 359
Louisia (G.). Voir Pautrizel (R.) 325

M

Machado (C. G.), Zatz (I.), Saraiva (P. A. P.) et Guedes (J. S.). Observations sur un enfant né de mère atteinte de rage et soumis au traitement prophylactique par le sérum et le vaccin antirabiques. 764
Maegraith (B. G.). Voir Fletcher (K. A.) 526
Maffre (A. B.). Voir Baylet (R.) 178
Mailloux (C.). Voir Charmot (G.) 59, 400
Marill (R.). Voir Abed (L.) 931, 962
Marx (R.), Néel (R.) et Lafare (H.). A propos d'une petite épidémie de typhus historique en Algérie. Contribution à l'étude de la valeur du séro-diagnostic en milieu non vacciné. 172
Masson (R.). Voir Giroud (P.) 761
Mazère (J.). Voir Villasco (J.) 781
Meuwissen (J. H. E. Th.). Voir Zuidema (P. J.) 668

page 1081 sur 1110

©Soc.pathol.
exo

PAGES

MICHEL (R.), PÈNE (P.) et COURTNEY (K. O.). Tolérance du *Plasmodium falciparum* à la Pyriméthamine, au Proguanil et au CI. 501 dans la région des Niayes (Sénégal) 797
MILLE (R.). Voir FAURAN (P.) 904
MINJAT (M.). Voir COUDERT (J.) 558
MINJAT (M.). Voir GARIN (J. P.) 316
MOHR (M. W.). Observations cliniques et thérapeutiques dans le paludisme à *Plasmodium falciparum*, en particulier le développement d'une résistance contre le « resochin » 667
MOITY (J.). Voir BIDEAU (J.) 817
MOLLARET (H. H.). Voir FRIBOURG-BLANC (A.) 54
MONJUSIAU (A.). Voir LAGRAULET (J.) 984
MONNERVILLE (A.). Voir COURMES (E.) 217
MONNET (H.). Voir CABANNES (R.) 908
MOREAU (J. P.). L'albuminurie dans la bilharziose vésicale. Son évolution après traitement par le Ciba 32.644 BA 839
— Voir BRYGOO (E. R.) 835
— Voir LE QUELLEC (B.) 192
— Voir DODIN (A.) 106
MOREL (P. C.). Voir GIROUD (P.) 283
MOREL (P. C.). Discussion 289
MOUCHET (J.). Voir GERMAIN (M.) 133
MOUSTARDIER (G.). « Précis de virologie » 714
MVOGO (L.). Voir DESCHIENS (R.) 231, 968

N

NÉEL (R.). Voir MARX (R.) 172
NGUYEN-HAC HUONG-THU et PHAN-THE-TRAN. Estimation du taux de l'iode protéique sérique chez des Vietnamiens. Valeur normale et variations pathologiques 1007
NGUYEN-HAC HUONG-THU. Voir PHAN-THE-TRAN 1002
NGUYEN-THI KIM-NHON. Voir NGUYEN-VAN-AI 926
NGUYEN-VAN-AI, PHAN-THE-TRAN et NGUYEN-THI KIM NHON. L'hémoglobinémie des vietnamiennes en état de grossesse 926
NGUYEN VAN LIEM. Voir LE VAN-HOA 866
NOSNY (Y.). Voir BLANC (F.) 649
NOUHOUAYI (A.). Voir REY (M.) 683
NICOLI (R. M.). Voir LATOURELLE (Ph.) 52
NGUYEN-HAC HUONG-THU (Mme). Voir PHAN-THE-TRAN . 267, 273, 275
NIEL (G.). Voir FRIBOURG-BLANC (A.) 54

O

OEDAYARAJSINGH VARMA (A.). Voir KOOY (P.) 65
ORIO (J.). Voir VILLASCO (J.) 781
OUDART (J. L.). Voir HOLMSTEDT (B.) 411

©Soc.pathol.
exo

P

PAGES

PATERAKI (E.). Voir VASSILIADIS (P.) 31

PAUTRIZEL (R.), TRIBOULEY (J.), GAUBERT (J.), VERDAGUER (S.) et LOUISIA (G.). A propos d'un cas de bilharziose à *Schistosoma intercalatum*. 325

PAYET (M.), PÈNE (P.), SANKALÉ (M.), BAYET (R.), BONNARDOT (R.), BERNOU (J. C.) et FRAMENT (V.). Les leptospiroses à Dakar . 207

PAYET (M.), PÈNE (P.) et SANKALÉ (M.). Cliniques Africaines » . . . 160

— Expressions cliniques et immunologiques du paludisme au Sénégal 677

PÈNE (P.). Voir MICHEL (R.) 797

PÈNE (P.). Voir PAYET (M.). 160, 207, 677

PHAM-HUU-HIEP. Voir PHAN-THE-TRAN 267

PHAN-THE-TRAN, BUI-DUY-TAM, NGUYEN-HAC HUONG-THU (Mme) et PHAM-HUU-HIEP. Valeurs normales de l'hémoglobinémie chez le Vietnamien 267

PHAN-THE-TRAN, BUI-DUY-TAM, NGUYEN-HAC HUONG-THU (Mme). Valeurs normales de l'amylase sérique chez le Vietnamien . . 272

— Note sur le taux d'urée du Vietnamien 275

PHAN-THE-TRAN. Indice réfractométrique du sérum chez le Vietnamien . 922

PHAN-THE-TRAN, NGUYEN-HAC HUONG-THU et BUI-DUY-TAM. Point cryoscopique et pression osmotique du plasma chez le Vietnamien. 1002

PHAN-THE-TRAN. Voir NGUYEN-HAC HUONG-THU 1007

— Voir NGUYEN-VAN-AI 926

PICK (F.). Sur la colorabilité et la non-colorabilité d'*Entamoeba histolytica* par l'éosine 73

PLAGNOL (H.). Voir LANGUILLON (J.). 17, 22, 740

POLITI (G.). Voir VASSILIADIS (P.). 31

POTHIER (M. A.). Voir DAVADIE (J. A.) 109

PY (E.) et RIPERT (C.). Étude du foyer d'ankylostomose de la Chiffa (Algérie). III. Résultats des mesures prophylactiques et du traitement des populations par l'Alcopar 234

PY (Ed.). Voir RIPERT (Ch.) 849

Q

QUELENNEC (G.). Simulies du Dahomey autres que *Simulium damnosum (Diptera, Simuliidae)*. Répartition observations sur l'écologie des stades pré-imaginaux 240

QUILICI (M.). A propos de l'effet de divers sérums sur la croissance de *Candida albicans* 786

— Voir ALDIGHIERI (J.). 804

R

RAFFIER (G.). Étude de l'activité du Ciba 32644 BA (Ambilhar) dans la bilharziose vésicale. Essai d'éradication prophylactique . . 334

RAGEAU (J.). Voir CHASTEL (Cl.) 151

©Soc.pathol.
exo

PAGES

RANQUE (J.). Voir LATOURELLE (Ph.). 52
RATOVONDRAHETY. Voir DODIN (A.) 106
REY (M.), NOUHOUAYI (A.) et DIOP MAR (I.). Les expressions cliniques du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant noir africain (d'après une expérience hospitalière dakaroise) . . 683
REY (M.). Voir GARIN (J. P.) 316
— Voir LEMERCIER (G.). 533
RICKENBACH (A.). Description d'un nouveau *Eretmapodites (Diptera, Culicidae)* capturé au Cameroun 374
— Voir BAILLY-CHOUMARA (H.) 144
RICHAUD (J.). Voir DODIN (A.) 226
RIGAUD (Mlle). Voir COUDERT (J.) 558
RIGAUD (A.). Voir GARIN (J. P.) 316
RIGAUD (J. L.). Voir SCHOLLHAMMER (G.) 341
RIOU (M.). Discussion 278
RIOUX (J. A.). Voir GRAS (G.). 898
RIPERT (Ch.) et PY (Ed.). Étude du foyer de bilharziose urinaire de Khemis-el-Kachena (Algérie). 849
RIPERT (Ch.). Voir ABED (L.) 962
— Voir PY (E.) 234
RIST (N.). Voir FLOCH (H.). 715
RIVOALEN (A.). Discussion. 278
ROMAN (E.). Sensibilité au DDT des larves du moustique citadin à Lyon de 1945 à aujourd'hui ; durée de résistance de ces formes jeunes maintenues à l'abri des insecticides 376

S

SABORET (J.). Voir LANGUILLON (J.) 22
SANKALÉ (M.). Voir PAYET (M.). 160, 207, 677
SARAIVA (P. A. P.). Voir MACHADO (C. G.). 764
SAUTET (J.). Voir ALDIGHIERI (J.) 804
SCHEEPERS-BIVA (M.) 514
SCHINDLER (R.). Further investigations on resistance and immunity in mice against an infection with *Plasmodium berghei* 585
SCHMIDT-BEURRIER (A.). Voir CABANNES (R.) 908
SCHOELLER (J. P.). Voir DODIN (A.) 226
SCHOLLHAMMER (G.), AUBRY (P.) et RIGAUD (J. L.). Quelques réflexions sur la méningite à éosinophiles à Tahiti. Étude clinique et biologique de 165 observations, à propos d'un cas atypique . . 341
SCHOLLHAMMER (G.) et AUBRY (P.). La lèpre en Polynésie Française, esquisse épidémiologique 939
SEGRETAIN (G.). Voir VILLASCO (J.) 781
SÉNEVET (G.). Discussion 286

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Sérié (Ch.). Éloge nécrologique de J. Féron 709

Silverie (Ch.) et Duchassin (M.). Enquête sur l'incidence en Guyane Française de l'histoplasmose en milieu militaire au moyen de tests cutanés à l'histoplasmine. 199

Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française. 156, 279, 434

T

Tahiri-Zagrët (M.) et Tahiri-Zagrët (Cl.). Étude d'un nouveau pesticide chimique possédant une action sélective sur les termites nuisibles des pays tropicaux 889

Tahiri-Zagrët (Cl.). Voir Tahiri-Zagrët (M.) 889

Thiébault (M.). Voir Lamy (L.) 70

Tordjman (G.). Voir Abed (L.) 962

Tour (S.). Voir Gras (G.) 898

Traverse (P. M. de), Jaeger (G.), Coquelet (M. L.), Henrotte (J. G.) et Brumpt (L. C.). Anomalies des hémoglobines chez mille mélano-africains étudiés à Paris 427

Tribouley (J.). Voir Pautrizel (R.) 325

V

Vargues (M.). Discussion 865

Vargues (R.). Éloge nécrologique de J. Laigret 712

Vassiliadis (P.), Pateraki (E.) et Politi (G.). Comportement des *Shigella* dans le milieu d'enrichissement au sélénite. 31

Vaucel (M.). Allocution 3

Verdaguer (S.). Voir Pautrizel (R.) 325

Vermorel (M.). Voir Giroud (P.). 161

Villasco (J.), Camain (R.), Mazère (J.), Orio (J.) et Segretain (G.). Description d'un deuxième cas de phycomycose en Côte-d'Ivoire avec isolement de la souche. 781

Vincke (I. H.), Janssens (P. G.) et Bafort (J.). Aspects de l'épidémiologie et de la lutte antipaludique en Afrique tropicale . . . 483

Vincke (I. H.). Voir Jadin (J.) 514

— Voir Janssens (P. G.) 665

Voelckel (J.). Voir Charmot (G.) 400

W

Wery (M.). Voir Jadin (J.) 514

Willaert (E.). Voir Jadin (J.) 514

Wonde (T.). Voir Lamy (L.) 964

©Soc.pathol.
exo

Y

PAGES

YOELI (M.). Patterns of immunity and resistance in rodent malaria infections 593

Z

ZATS (I.). Voir MACHADO (C. G.) 764

ZUIDEMA (P. J.) et MEUWISSEN (J. H. E. Th.). Malaria ovale ; some clinical and serological observations 668

©Soc.pathol.
exo

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE BULLETIN
DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE
PENDANT L'ANNÉE 1966

A

PAGES

Abbreviata deschiensi. Un nouveau physaloptère, — — n. sp. parasite des reptiles, *Calotes versicolor* (Daud.) au Sud Vietnam. 706, 866

Abbreviata deschiensi. Un nouveau physaloptère,— — n. sp., parasite des reptiles *Calotes versicolor* (Daud.) au sud-Vietnam . . 991

Aedes (O.) caspius. « Sensibilité de base » d'— — — (Pallas) et d'— — *detritus* (Halliday) à quelques insecticides organo-phosphorés 706, 898

Aedes (O.) detritus. « Sensibilité de base » d'— — *caspius* (Pallas) et d'— — — (Halliday) à quelques insecticides organo-phosphorés 706, 898

Afrique centrale. Le paludisme d'— —. Son influence sur la morbidité et la mortalité des enfants 665

Afrique Occidentale. Épidémiologie générale du paludisme humain en — —. Répartition et fréquence des parasites et des vecteurs et observations récentes sur quelques-uns des facteurs gouvernant la transmission de cette maladie . . 466

Afrique tropicale. Aspects de l'épidémiologie et de la lutte antipaludique en — — 483

Albuminurie. L'— dans la bilharziose vésicale. Son évolution après traitement par le Ciba 32-644 BA 706, 839

Alcopar. Étude du foyer d'ankylostomose de la Chiffa (Algérie). III. Résultats des mesures prophylactiques et du traitement des populations par l'— 160, 234

Algérie. Étude du foyer d'ankylostomose de la Chiffa (—). III. Résultats des mesures prophylactiques et du traitement des populations par l'Alcopar 160, 234

— A propos d'une petite épidémie de typhus historique en —. Contribution à l'étude de la valeur du sérodiagnostic en milieu non vacciné. 160, 172

— Étude du foyer de bilharziose urinaire de Khemis-el-Kachena (—) 707, 849

Allergie. Observations sur l'—tuberculinique et lépromínique des enfants cliniquement sains, vivant au contact de lépreux en Guadeloupe. 281, 289

— Les tests allergiques permettent une étude plus approfondie des infections rickettsiennes ou néorickettsiennes passées

©Soc.pathol.
exo

PAGES

ou en évolution mineure contractées de façon apparente ou inapparente 159, 161
— Réactions cutanées allergiques vis-à-vis de *Rickettsia burneti* chez de jeunes adultes. Évolution suivant le temps . 282, 297
Allocution. — de M. F. Blanc à l'occasion de la remise de la médaille d'or de la Société de Pathologie Exotique au Professeur Albert Dubois, Directeur honoraire de l'Institut de Médecine tropicale d'Anvers 454
— F. Blanc 9
— M. Vaucel 3
Ambilhar (Ciba 32-644 BA). Étude de l'activité du — — — dans la bilharziose vésicale. Essai d'éradication prophylactique 282, 334
Amblyomma variegatum. Isolement d'une souche de *R. conori* de larves d'— — de la Guadeloupe 282, 283
Amibes (Coloration des). Sur la colorabilité et la non-colorabilité d'*Entamoeba histolytica* par l'éosine 2, 73
Amphotéricine B. Activité de l'— — sur *Leishmania donovani* en multiplication dans des macrophages de souris entretenus *in vitro* 964
α-Amylase. Valeurs normales de l'— sérique chez le Vietnamien . 160, 272
Anatomopathologie. Anatomie pathologique du paludisme 532
Anémie de biermer. L'— — en Afrique. A propos d'un cas dakarois 706, 917
Angiostrongylus cantonensis. Contribution à l'étude de la répartition géographique d'— — 281, 365
— Étude des variations de l'éosinophilie sanguine chez le rat infesté expérimentalement par — —. 282, 359
— Commentaires relatifs à la méningite à éosinophiles angiostrongylienne 349
Ankylostomose. Étude du foyer d'— de la Chiffa (Algérie). III. Résultats des mesures prophylactiques et du traitement des populations par l'Alcopar 160, 234
Anopheles funestus. Contribution à l'étude du parasitisme des adultes d'— — par *Gastromermis* sp. (*Mermithidae*) . . . 705, 881
Antillais. Description d'une méthode polyvalente d'enrichissement parasitaire des selles convenant spécialement au diagnostic des helminthiases tropicales. Application à une série d'— et de Laotiens de Paris 1, 116

B

Bilharziose. Enquête préliminaire sur la — dans la Vallée du Niari (République du Congo) 1, 109
— Application sur le terrain au Cameroun, dans la prophylaxie des — de l'action molluscicide de l'oxyde de tributylétain . 968
— A propos d'un cas de — à *Schistosoma intercalatum*. . 282, 325
— Perspective d'avenir en ce qui concerne le traitement et la prophylaxie de la — 2, 106
— Le vert de Paris, molluscicide électif (prophylaxie des — 70, 845
— Contrôle sur le terrain des propriétés molluscicides de l'oxyde de tributyl-étain (prophylaxie des —) 159, 231

©Soc.pathol.
exo

PAGES

— Activité glucose-6-phosphate-déshydrogénase des adultes de *Schistosoma mansoni* 159

Bilharziose artério-veineuse. Détermination d'un foyer de — — — au sud-Laos (Province de Sithadone) 974

Bilharziose vésicale. Étude de l'activité du Ciba 32-644 BA (Ambilhar) dans la — —. Essai d'éradication prophylactique . 282, 334

— Prospection complémentaire de la — — dans la vallée du Draa 281, 332

— Étude du foyer de — — de Khemis-el-Kacheba (Algérie) 707, 849

— Enquête épidémiologique et mesures prophylactiques pilotes relatives à la — — dans la province de Marrakech . 707, 826

— *Bulinus obtusispira* (E. A. Smith 1886), hôte intermédiaire de la bilharziose à *Schistosoma haematobium* dans le Nord-Ouest de Madagascar 705, 835

— L'albuminurie dans la — —. Son évolution après traitement par le Ciba 32-644 BA 706, 838

Biopsies. Action du Mel W sur les nodules et sur la positivité des — dans l'onchocercose 984

Boni. Étude des protéines, des haptoglobines, des transferrines et des hémoglobines d'une population noire de Guyane Française (—) 705, 908

Borréliose. — expérimentale du raton nouveau-né. Étude histologique. 282, 310

Bovins. Note préliminaire sur l'étude immuno-électrophorétique du sérum de — trypanosomés 705, 817

Bulinus obtusispira. — — (E. A. Smith, 1886), hôte intermédiaire de la bilharziose à *Schistosoma hæmatobium* dans le Nord-Ouest de Madagascar 705, 835

C

Calotes versicolor. Un nouveau physaloptère, *Abbreviata deschiensi* n. sp., parasite des reptiles — — (Daud.) au sud-Vietnam . 991

Cambodge. Présence de *Culicoides anophelis* Edwards, 1922 *(Diptera, Ceratopogonidae)* au — 1, 151

Cameroun. Une simulie nouvelle du — occidental : *Simulium rickenbachi* n. sp. *(Diptera, Simullidae)* associée à des larves d'éphémères *(Afronurus)* 2, 133

— *Culex (Culex) gameti (Diptera, Cilucidae)* moustique nouveau du —. Description du mâle 1, 148

— Description d'un nouvel *Eretmapodites (Diptera, Culicidae)* capturé au —, *Eretmapodites brottesi* n. sp. 282, 374

— Infections à *Salmonella* Stanleyville observées au — 724

— Première étude sur les virus entériques de l'homme au — . . 768

— Application sur le terrain au —, dans la prophylaxie des bilharzioses, de l'action molluscicide de l'oxyde de tributylétain 968

— Contribution à l'étude des *Culex (Diptera, Culicidae)* de la région éthiopienne. Description de *Culex (Neoculex) garioui* sp. n., moustique nouveau du — 1, 144

Candida albicans. A propos de l'effet de divers sérums sur la croissance de — — 706, 786

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Castellani (Méthode de). Utilisation de la — — pour la conservation des souches de dermatophytes et de levures . . 2, 52

Centrafricaine (République). Les résultats des campagnes de vaccinations anti-amariles en — — 2, 42

Chauve-souris. La rage chez une — — insectivore (*Rogheessa tumida tumida* H-*Allen*) 281, 307

Chlorazol. La technique de Kohn au — pour la coloration des protozoaires 2, 70

Cholinestérase plasmatique. Mesure de l'activité cholinestérasique — sur le terrain au moyen d'un papier test . . . 282, 411

Chromoblastomycose. Essais de fongicides dérivés du diméthyldithiocarbamate de zinc *in vitro* et *in vivo* dans la — humaine 160, 192

CI.501. Tolérance du *Plasmodium falciparum* à la Pyriméthanine, au Proguanil et au — dans la région des Niayes (Sénégal) 706, 797

Ciba 32-644 BA. L'albuminurie dans la bilharziose vésicale. Son évolution après traitement par le — — 706, 839

Congo (République du). Enquête préliminaire sur la bilharziose dans la Vallée du Niari (— —) 1, 109

Côte d'Ivoire. Description d'un deuxième cas de phycomycose en — — avec isolement de la souche 707, 781

Culex (M.) cayennensis. Présence de — — *vomerifer*, Komp, 1932, — — *portesi*, Senevet et Abonnenc, 1941 et — — —, Floch et Abonnenc, 1945, en Guyane Française . . . 281, 384

Culex (Culex) gameti n. sp. — — — *(Diptera, Culicidae)* moustique nouveau du Cameroun. Description du mâle . . 1, 148

Culex (Neoculex) garioui n. sp. Contribution à l'étude des Culex *(Diptera, Culicidae)* de la région éthiopienne. Description de — — —, moustique nouveau du Cameroun 1, 144

Culex (M.) portesi. Présence de — — *vomerifer*, Komp, 1932, — — —, Senevet et Abonnenc, 1941 et — — *cayennensis*, Floch et Abonnenc, 1945, en Guyane Française 281, 384

Culex (M.) vomerifer. Présence de — — —, Komp, 1932, — — *portesi*, Senevet et Abonnenc, 1941 et — — *cayennensis*, Floch et Abonnenc, 1945, en Guyane Française 281, 384

Culicides (**Voir aussi** *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, **etc.**).

— Sur quelques composés chimiques doués de propriétés molluscicides et larvicides susceptibles d'utilisations pratiques dans la lutte contre certains moustiques 997

— Le Malathion est doué de propriétés insecticides rémanentes utilisables dans la lutte contre divers moustiques. . . . 874

Culicoides anophelis. Présence de — — Edwards, 1922 *(Diptera, Ceratopogonidae)* au Cambodge 1, 151

Culture organotypique. Les possibilités de la — — en milieu liquide dans l'étude des problèmes parasitaires. III. Le maintien en survie *in vitro* de *Fasciola hepatica* et de *Dicrocoelium lanceolatum* 2, 99

Cynocéphale. Confirmation sérologique et microscopique de la tréponémose du — de Guinée 1, 54

©Soc.pathol.
exo

D

PAGES

Dahomey. Simulies du — autres que *Simulium damnosum (Diptera, Simuliidae)*. Répartition, observations sur l'écologie des stades préimaginaux 160, 240

D. D. T. Sensibilité au — des larves du moustique citadin à Lyon de 1945 à aujourd'hui ; durée de résistance de ces formes jeunes maintenues à l'abri des insecticides 376

Dermatophytes. Utilisation de la méthode de Castellani pour la conservation des souches de — et de levures 2, 52

— Sensibilité à la griséofulvine de quelques — isolés au sud Viet-Nam. 705, 794

— — et autre champignons kératinophiles isolés du sol du Mozambique 953

Diagnostic. Description d'une méthode polyvalente d'enrichissement parasitaire des selles convenant spécialement au — des helminthiases tropicales. Application à une série d'Antillais et de Laotiens de Paris 1, 116

Diagnostic sérologique. Constatations personnelles pour le — — de la toxoplasmose par l'immunofluorescence . . 2, 77

Dicrocoelium lanceolatum. Les possibilités de la culture organotypique en milieu liquide dans l'étude des problèmes parasitaires III. Le maintien en survie *in vitro* de *Fasciola hepatica* et de — — 2, 99

Diméthyl-Dithiocarbamate. Essais de fongicides dérivés du — — de zinc *in vitro* et *in vivo* dans la chromoblastomycose humaine 160, 192

E

Échinococcose. Diagnostic sérologique de l'— alvéolaire par immunofluorescence 706, 859

Éloge. — de Charles Nicolle 442

Éosine. Sur la colorabilité et la non-colorabilité d'*Entamoeba histolytica* par l'— 2, 73

Entamoeba histolytica. Sur la colorabilité et la non-colorabilité d'— — par l'éosine 2, 73

Éosinophilie. Étude des variations de l'— sanguine chez le rat infesté expérimentalement par *Trichinella spiralis* . . . 282, 372

— Étude des variations de l'— sanguine chez le rat infesté expérimentalement par *Angiostrongylus cantonensis* . 282, 359

Épidémiologie. — générale du paludisme 459

— — générale du paludisme humain en Afrique occidentale. Répartition et fréquence des parasites et des vecteurs et observations récentes sur quelques-uns des facteurs gouvernant la transmission de cette maladie 466

— Aspects de l'— et de la lutte antipaludique en Afrique tropicale 483

Éradication. Le besoin des études épidémiologiques dans la campagne d'— du paludisme en Afrique 501

— Le problème de l'— du paludisme 492

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Eretmapodites brottesi n. sp. Description d'un nouvel — *(Diptera, Culicidae)* capturé au Cameroun, — — — 282, 374
Erratum. 438, 930
Éthionamide. Intérêt de l'— en thérapeutique anti-lépreuse . . 707, 715

F

Fasciola hepatica. Les possibilités de la culture organotypique en milieu liquide dans l'étude des problèmes parasitaires. III. Le maintien en survie *in vitro* de — — et de *Dicrocoelium lanceolatum* 2, 99
Fièvre exanthématique boutonneuse. Considérations épidémiologiques sur la — — — méditerranéenne 949
Fièvre jaune. A propos de la récente épidémie sénégalaise de — — . . 706
Foie. Le — du lépreux 2, 22
Fongicides. Essais de — dérivés du diméthyl-dithio-carbamate de zinc *in vitro* et *in vivo* dans la chromoblastomycose humaine 160, 192
France. Sensibilité au D. D. T. des larves du moustique citadin à Lyon de 1945 à aujourd'hui : durée de résistance de ces formes jeunes maintenues à l'abri des insecticides 282
— Expressions cliniques actuelles du paludisme en — . . . 649

G

Gabon. Deux puces nouvelles du — *(Ins. Siphonaptera)*. . . . 281, 392
Gastro-entérites infantiles. — — —. Recherche d'une étiologie virale. 159, 178
Gastromermis. Contribution à l'étude du parasitisme des adultes d'*Anopheles funestus* par — sp. *(Mermithidae)* . . . 705, 881
Guinée. Confirmation sérologique et microscopique de la tréponémose du cynocéphale de — 1, 54
Glucose-6-phosphate-déshydrogénase (déficience en). A propos de 50 cas de — — — — observées en milieu hospitalier à Tananarive 282, 400
— Évolution de l'hépatite virale épidémique chez les sujets présentant une — — — —. A propos de 6 observations 2, 59
Glucose-6-phosphate-déshydrogénase. Activité — — — — des adultes de *Schistosoma mansoni* 159, 226
Goitre endémique. Le — — dans la région de Demnate (Province de Marrakech) 159, 260
Griséofulvine. Sensibilité à la — de quelques dermatophytes isolés au sud Viet-Nam 705, 794
Grossesse. L'hémoglobinémie des Vietnamiennes en état de —. 707, 926
Guadeloupe. Observations sur l'allergie tuberculinique et lépromique des enfants cliniquement sains, vivant au contact de lépreux en — 281, 289
— Isolement d'une souche de *R. conori* de larves d'*Amblyomma variegatum* de la — 282, 283
— Premier cas autochtone de leishmaniose viscérale humaine à la — 159, 217

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Guyane Française. Présence de *Culex (M.) vomerifer*, Komp, 1932, *Culex (M.) portesi*, Senevet et Abonnenc, 1941 et *Culex (M.) cayennensis*, Floch et Abonnenc, 1945, en — — 281, 384
— Enquête sur l'incidence en — — de l'histoplasmose en milieu militaire au moyen de tests cutanés à l'histoplasmine. 160, 199
— Étude des protéines, des haptoglobines, des transferrines et des hémoglobines d'une population noire de — — (Boni) 705, 908

H

Hansen (Bacille de). Sur la chimiorésistance du — — et le traitement de la lèpre par des associations médicamenteuses . 159, 188
Haptoglobine. Étude des protéines, des —, des transferrines et des hémoglobines d'une population noire de Guyane Française (Boni) 705, 908
Helminthiases (**Voir aussi Ankylostomose, Bilharziose**, etc.).
— Description d'une méthode polyvalente d'enrichissement parasitaire des selles convenant spécialement au diagnostic des — tropicales. Application à une série d'Antillais et de Laotiens de Paris 1, 116
Helminthes (**Voir aussi** *Angiostrongylus*, *Dicrocoelium*, *Fasciola*, etc.).
— Un nouveau physaloptère, *Abbreviata deschiensi* n. sp. parasite des reptiles, *Calotes versicolor* (Daud.) au sud-Vietnam 706, 866
Hématozoaire. Rôle des *pseudomonas* dans la sporogonie de l'— du paludisme chez le moustique 514
Hémoglobine. Étude des protéines, des haptoglobines, des transferrines et des — d'une population noire de Guyane Française (Boni) 705, 908
Hémoglobine (Anomalies de l'). — — chez mille mélano-africains étudiés à Paris 282, 427
Hémoglobinémie. Valeurs normales de l'— chez le Vietnamien . . . 160
— L'— des Vietnamiennes en état de grossesse . . . 707, 926
Hépatite virale épidémique. Évolution de l'— — — chez les sujets présentant une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase à propos de 6 observations 2, 59
Histoplasmine (réaction à l'). Enquête sur l'incidence en Guyane Française de l'histoplasmose en milieu militaire au moyen de tests cutanés à l'— 160, 199
Histoplasmose. A propos d'un cas d'— osseuse généralisée . 281, 302
— Enquête sur l'incidence en Guyane Française de l'— en milieu militaire au moyen de tests cutanés à l'histoplasmine 160, 199

I

Immunofluorescence. Réactions sérologiques croisées entre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. Applications au séro-diagnostic, par —, du paludisme humain à *Plasmodium falciparum* 282

©Soc. pathol. exo

PAGES

— Constatations personnelles pour le diagnostic sérologique de la toxoplasmose par l'— 2, 77
— Perspectives nouvelles sur l'immunologie paludéenne (A propos de 565 examens effectués par la technique des anticorps fluorescents) 558
— Réactions sérologiques croisées entre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. Applications au sérodiagnostic, par —, du paludisme humain à *Plasmodium falciparum* 705
— L'— appliquée au diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine. Valeur comparative avec le titrage de l'immunoglobine IgM 706, 809
— Diagnostic sérologique de l'échinococcose alvéolaire par — — 706, 859

Immuno-électrophorèse. Note préliminaire sur l'étude — électrophorétique du sérum de bovins trypanosomés . . . 705, 817

Immunité. Immunity against the different stages of malaria parasites. 549
— Perspectives nouvelles sur l'immunologie paludéenne. A propos de 565 examens effectués par la technique des anticorps fluorescents 558
— — naturelle, prémunition et — résiduelle dans le paludisme. 570
— Further investigations on resistance and immunity in mice against an infection with *Plasmodium berghei* 585
— Patterns of immunity and resistance in rodent malaria infections 593
— Le rôle de la rate dans l'— antipaludéenne. 605

Immunoglobine IgM (titrage de l'). L'immunofluorescence appliquée au diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine. Valeur comparative avec le titrage de l'— — . . 706, 809

Immunologie. Expressions cliniques et immunologiques du paludisme au Sénégal 677

Inclusion (technique d'). Au sujet des — de matériel parasitologique et entomologique en résine polymérisée 706, 895

Indice réfractométrique. — — du sérum chez le Vietnamien . 706, 922

Information 438

Insecticides. Le malathion est doué de propriétés insecticides rémanentes utilisables dans la lutte contre divers moustiques 707, 874
— Étude d'un nouveau pesticide chimique possédant une action sélective sur les termites nuisibles des pays tropicaux 889
— « Sensibilité de base » d'*Aedes (O.) capsius* (Pallas) et d'*Aedes (O.) detritus* (Halliday) à quelques — organo-phosphorés 706, 898

Insecticides anticulicides. Sensibilité au D. D. T. des larves du moustique citadin à Lyon de 1945 à aujourd'hui ; durée de résistance de ces formes jeunes maintenues à l'abri des — 282, 376

Insuffisance cortico-surrénale. L'— de la — — dans la lèpre lépromateuse. Essai de pathogénie de la réaction lépreuse . . 740

Iode protéique sérique (taux d'). Estimation du — — — — chez des Vietnamiens. Valeur normale et variations pathologiques . 1007

©Soc.pathol.
exo

K

PAGES

Kératinophiles (Champignons). Dermatophytes et autres — — isolés du sol du Mozambique 953

Kohn (Technique de). La — — au Chlorazol pour la coloration des protozoaires 2, 70

L

Laos. Détermination d'un foyer de bilharziose artério-veineuse au sud — 974

Laotiens. Description d'une méthode polyvalente d'enrichissement parasitaire des selles convenant spécialement au diagnostic des helminthiases tropicales. Application à une série d'antillais et de — de Paris 1, 116

Larvicides. Sur quelques composés chimiques doués de propriétés molluscicides et — susceptibles d'utilisations pratiques dans la lutte contre certains moustiques 997

Leishmaniose cutanée. Aspects cliniques et épidémiologiques de la — — au Sénégal 2, 83

Leishmaniose viscérale. Premier cas autochtone de — — humaine à la Guadeloupe 159, 217

Leishmania donovani. Activité de l'amphotéricine B sur — — en multiplication dans des macrophages de souris entretenus *in vitro* 964

Lèpre. Sur la chimiorésistance du bacille de Hansen et le traitement de la — par des associations médicamenteuses . . 159, 188

— La — en Polynésie Française. Esquisse épidémiologique . . 939

— L'insuffisance de la corticosurrénale dans la — lépromateuse. Essai de pathogénie de la réaction lépreuse . . 706, 740

— Intérêt de l'éthionamide en thérapeutique antilépreuse . 707, 715

— Sur la thérapeutique des réactions lépreuses . . . 705, 745

— Le foie du lépreux 2, 22

— Observations sur l'allergie tuberculinique et lépromínique des enfants cliniquement sains, vivant au contact de lépreux en Guadeloupe 281, 289

— Traitement de la réaction lépreuse à type d'érythème noueux par l'(hydroxy-2′ éthyl)-I méthyl-2 nitro-5 imidazole (Métronidazole-Flagyl) 2, 17

Lépromine (Réaction à la). Observations sur l'allergie tuberculinique et lépromínique des enfants cliniquement sains, vivant au contact de lépreux en Guadeloupe 281, 289

Leptospiroses. Les — à Dakar 160, 207

Levures. Utilisation de la méthode de Castellani pour la conservation des souches de dermatophytes et de — 2, 52

Libyartus notabilis. Deux nouvelles puces du Gabon *(Ins. Siphonaptera)* 281, 392

©Soc.pathol.
exo

M

PAGES

Macacus cynomolgus. Description d'un nouveau trichostrongylide *Nochtia tani* n. sp. chez un primate, — — (L. 1758) du Vietnam 2, 128

Madagascar. A propos de 50 cas de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase observés en milieu hospitalier à Tananarive 282, 400

— Premier cas d'α-thalassémie identifié à Madagascar . 159, 258

Madagascar (Rep. de). *Bulinus obtusispira* (E. A. Smith, 1886), hôte intermédiaire de la bilharziose à *Schistosoma haematobium* dans le Nord-Ouest de — 705, 835

Malathion. Le — est doué de propriétés insecticides rémanentes utilisables dans la lutte contre divers moustiques. . . . 707, 874

Maroc. Le goître endémique dans la région de Demnate (Province de Marrakech) 159

— Enquête épidémiologique et mesures prophylactiques pilotes relatives à la bilharziose urinaire dans la province de Marrakech 707, 826

Malaria ovale. — — ; some clinical and serological observations . . 668

— Prospection complémentaire de la bilharziose urinaire dans la vallée du Draa 281, 332

Martinique. Note sur la présence en — de *Phlebotomus atroclavatus (Diptera ; Psychodidae)* 707, 904

Médaille d'or de la Société de Pathologie Exotique. Remise de la — — — — — au Professeur Albert Dubois, Directeur honoraire de l'Institut de Médecine tropicale d'Anvers . . 454

Mélano-Africains. Anomalies des hémoglobines chez mille — — étudiés à Paris 282, 427

Mel W. Action du — — sur les nodules et sur la positivité des biopsies dans l'onchocercose 984

Méningite à éosinophiles. Commentaires relatifs à la — — angiostrongylienne 349

— Quelques réflexions sur la — — à Tahiti. Étude clinique et biologique de 165 observations, à propos d'un cas atypique 341

Mermithidae. Contribution à l'étude du parasitisme des adultes d'*Anopheles funestus* par *gastromermis* sp. (—) 881

Métronidazole-flagyl (Hydroxy-2′ éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole. Traitement de la réaction lépreuse à type d'érythème noueux par — — — — — — — . . 2, 17

Molluscicides. Contrôle sur le terrain des propriétés molluscicides de l'oxyde de tributyl-étain (prophylaxie des bilharzioses) 159, 231

— Le vert de Paris, — électif (prophylaxie des bilharzioses) 705, 845

— Sur quelques composés chimiques doués de propriétés — et — susceptibles d'utilisations pratiques dans la lutte contre certains moustiques 997

— Application sur le terrain au Cameroun dans la prophylaxie des bilharzioses de l'action — de l'oxyde de tributylétain . 968

Moustiques. Le malathion est doué de propriétés insecticides rémanentes utilisables dans la lutte contre divers — 707

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Mozambique. Dermatophytes et autres champignons kératinophiles isolés du sol du — 953
Musaraigne. Cycle évolutif de *Seuratum nguyenvaii* Le-Van-Hoa, 1964, parasite de la — *Suncus murinus* (L.) au Vietnam (Note préliminaire) 2, 124
Mycoses (Voir aussi Histoplasmose, etc.).
— Dermatophytes et autres champignons kératinophiles isolés du sol du Mozambique 953

N

Nécrologie. Féron Jean (1890-1965) 709
— Laigret Jean (1893-1966) 708
Néorickettsies. Les tests allergiques permettent une étude plus approfondie des infections rickettsiennes ou néorickettsiennes passées ou en évolution mineure contractées de façon apparente ou inapparente 159, 161
— Au sujet des lésions oculaires provoquées par des rickettsies et des — 159, 167
Nicolle Charles. Éloge de — 442
Nivaquine. Le sexe des souris joue-t-il un rôle dans l'influence de la température sur les infections à *Plasmodium berghei* traitées par la — 706, 804
Nochtia tani. Description d'un nouveau trichostrongylide — — n. sp. chez un primate, *Macacus cynomolgus* (L. 1758) du Vietnam 2, 128

O

Onchocercose. Action du Mel W sur les nodules et sur la positivité des biopsies dans l'— 984
Organo-phosphorés (Produits) (Voir aussi Malathion).
— « Sensibilité de base » d'*Aedes* (O.) *Caspius* (Pallas) et d'*Aedes (O.) detritus* (Halliday) à quelques insecticides 898
Ouvrages (présentation d') 160, 713, 714

P

Paludisme. Réunions d'Information sur le —. Paris (7 et 8 juin 1966) 439
— Le rôle de la rate dans l'immunité anti-paludéenne . . . 605
— Immunité naturelle, prémunition et immunité résiduelle dans le — 570
— Perspectives nouvelles sur l'immunologie paludéenne. A propos de 565 examens effectués par la technique des anticorps fluorescents 558
— Immunity against the different stages of malaria parasites . 549
— Some aspects of the pathogenesis of malaria 526
— Le besoin des études épidémiologiques dans la campagne d'éradication du — en Afrique 501

page 1097 sur 1110

©Soc.pathol.
exo

PAGES

— Aspects de l'épidémiologie et de la lutte antipaludique en Afrique tropicale 483
— Épidémiologie générale du — humain en Afrique occidentale. Répartition et fréquence des parasites et des vecteurs et observations récentes sur quelques-uns des facteurs gouvernant la transmission de cette maladie 466
— Épidémiologie générale du — 459
— Le problème de l'éradication du — 492
— Le — d'Afrique centrale. Son influence sur la morbidité et la mortalité des enfants 665
— Rôle des pseudomonas dans la sporogonie de l'hématozoaire du — chez le moustique 514
Paludisme (Formes cliniques du). Les expressions cliniques du — à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant noir africain (d'après une expérience hospitalière dakaroise) 683
— Expressions cliniques et immunologiques du — au Sénégal . 677
Paludisme. Malaria ovale ; some clinical and serological observations . 668
— Observations cliniques et thérapeutiques dans le — à *Plasmodium falciparum*, en particulier, le développement d'une résistance contre le « Resochin » 666
— Expressions cliniques actuelles du — en France 649
— Anatomie pathologique du — 532
Paludisme infantile. Les expressions cliniques du — à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant noir africain (d'après une expérience hospitalière dakaroise) 683
— Lésions cérébrales dans le — — 533
Paludisme. Réactions sérologiques croisées entre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. Applications au sérodiagnostic, par immunofluorescence, du — humain à *Plasmodium falciparum* 282, 316, 705
— Tolérance du *Plasmodium falciparum* à la Pyriméthanine, au Proguanil et au CI.501 dans la région des Niayes (Sénégal) 706, 797
Paludisme des rongeurs. Further investigations on resistance and immunity in mice against an infection with *Plasmodium berghei* 585
— Patterns of immunity and resistance in rodent malaria infections 593
— Le sexe des souris joue-t-il un rôle dans l'influence de la température sur les infections à *Plasmodium berghei* traitées par la Nivaquine 706, 804
Pathogénie. Some aspects of the pathogenesis of malaria 526
Pesticide. Étude d'un nouveau — chimique possédant une action sélective sur les termites nuisibles des pays tropicaux . 706, 889
Phlebotomus atroclavatus. Note sur la présence en Martinique de — — *(Diptera : Psychodidae)* 707, 904
Physaloptère. Un nouveau —, *Abbreviata deschiensi* n. sp., parasite des reptiles, *Calotes versicolor* (Daud.) au sud-Vietnam . 706, 866
— Un nouveau —, *Abbreviata deschiensi* n. sp., parasite des reptiles *Calotes versicolor* (Daud.) au sud-Vietnam 991
Plasmodium berghei. Further investigations on resistance and immunity in mice against an infection with — — 585

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Plasmodium cynomolgi bastianellii. Réactions sérologiques croisées entre — *falciparum* et — — —. Applications au séro-diagnostic, par immunofluorescence du paludisme humain à — *falciparum* 705

Plasmodium berghei. Le sexe des souris joue-t-il un rôle dans l'influence de la température sur les infections à — — traitées par la Nivaquine 706, 804

Plasmodium cynomolgi bastianellii. Réactions sérologiques croisées entre — *falciparum* et — — —. Applications au séro-diagnostic, par immunofluorescence, du paludisme humain à *Plasmodium falciparum* 282, 316

Plasmodium falciparum. Les expressions cliniques du paludisme à — — chez l'enfant noir africain (d'après une expérience hospitalière dakaroise) 683

— Réactions sérologiques croisées entre — — et — *cynomolgi bastianellii*. Application au séro-diagnostic, par immunofluorescence, du paludisme humain à — — 705

— Observations cliniques et thérapeutiques dans le paludisme à — —, en particulier, le développement d'une résistance contre le « Resochin » 666

— Tolérance du — — à la Pyriméthanine, au Proguanil et au CI.501 dans la région des Niayes (Sénégal) . . . 706, 797

Phlébotomes. Sur les — du Vénézuela : *P. lichyi*, Floch et Abonnenc, 1950, *P. vexillarius*, Fairchild et Hertig, 1952 et *P. foliatus*, Mirsa et Ortiz, 1953 . . . . . 282, 387

Phlebotomus foliatus. Sur les phlébotomes du Vénézuela : *P. lichyi*, Floch et Abonnenc, 1950, *P. vexillarius*, Fairchild et Hertig, 1952, et — —, Mirsa et Ortiz, 1953 . . . . . 282, 387

Plasmodium falciparum. Réactions sérologiques croisées entre — — et — *cynomolgi bastianellii*. Applications au séro-diagnostic, par immunofluorescence, du paludisme humain à — — 282, 316

Phlebotomus lichyi. Sur les phlébotomes du Vénézuela : — —, Floch et Abonnenc, 1950, — *vexillarius*, Fairchild et Hertig, 1952 et — *foliatus*, Mirsa et Ortiz, 1953 . . . . . 282, 387

Phlebotomus vexillarius. Sur les phlébotomes du Vénézuela : — *lichyi*, Floch et Abonnenc, 1950, — —, Fairchild et Hertig, 1952 et — *foliatus* Mirsa et Ortiz, 1953 . . . . . 282, 387

Phycomycose. Description d'un deuxième cas de — en Côte-d'Ivoire avec isolement de la souche 707, 781

Point cryoscopique (du Plasma). — — et pression osmotique — chez le Vietnamien 1003

Polynésie Française. Quelques réflexions sur la méningite à éosinophiles à Tahiti. Étude chimique et biologique de 165 observations, à propos d'un cas atypique 341

— La lèpre en — —. Esquisse épidémiologique 939

Prémunition. Immunité naturelle, — et immunité résiduelle dans le paludisme 570

Pression osmotique (du Plasma). Point cryoscopique et — — — chez le Vietnamien 1003

Proguanil. Tolérance du *Plasmodium falciparum* à la Pyriméthanine, au — et au CI.501 dans la région des Niayes (Sénégal) 706, 797

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Prophylaxie. Étude du foyer d'ankylostomose de la Chiffa (Algérie). III. Résultats des mesures prophylactiques et du traitement des populations par l'— 160, 234
— Perspective d'avenir en ce qui concerne le traitement et la — de la bilharziose 2, 106
— Contrôle sur le terrain des propriétés molluscicides de l'oxyde de tributyl-étain (— des bilharzioses) 159, 231
— Enquête épidémiologique et mesures prophylactiques pilotes relatives à la bilharziose urinaire dans la province de Marrakech 707, 826
— Le vert de Paris, molluscicide électif (— des bilharzioses) 705, 845
— Étude de l'activité du Ciba 32-644 BA (Ambilhar) dans la bilharziose vésicale. Essai d'éradication prophylactique 282, 334
— Sur quelques composés chimiques doués de propriétés molluscicides et larvicides susceptibles d'utilisations pratiques dans la lutte contre certains moustiques 997
— Le malathion est doué de propriétés insecticides rémanentes utilisables dans la lutte contre divers moustiques . 707, 874
— Tolérance du *P. falciparum* à la Pyriméthanine, au Proguanil et au CI.501 dans la région des Niayes (Sénégal). 706, 797
— Aspects de l'épidémiologie et de la lutte antipaludique en Afrique tropicale 483
— Sur la — du scrub-typhus au Vietnam 706, 753
Protéine. Étude des —, des haptoglobines, des transferrines et des hémoglobines d'une population noire de Guyane Française (Boni) 705, 908
Protozoaires (coloration des). Sur la colorabilité et la non-colorabilité d'*Entamoeba histolytica* par l'éosine 2
— La technique de Kohn au chlorazol pour la coloration des protozoaires 2, 70
Pseudomonas. Rôle des — dans la sporogonie de l'hématozoaire du paludisme chez le moustique 514
Puces. Deux — nouvelles du Gabon (*Ins. Siphonaptera*) 281, 392
Purification des lettres. « La — — en France et à Malte » 712
Pyriméthamine. Tolérance du *Plasmodium falciparum* à la —, au Proguanil et au CI.501 dans la région des Niayes (Sénégal) 706, 797

R

Rage. La — chez une chauve-souris insectivore (*Rogheessa tumida tumida* H-*Allen*) 281, 307
— Observations sur un enfant né de mère atteinte de — et soumis au traitement prophylactique par le sérum et le vaccin antirabiques 707, 764
Rat. Borréliose expérimentale du raton nouveau-né. Étude histologique 282, 310
— Étude des variations de l'éosinophilie sanguine chez le — infesté expérimentalement par *Angiostrongylus cantonensis* 282, 359

©Soc.pathol.
exo

PAGES

— Étude des variations de l'éosinophilie sanguine chez le — infesté expérimentalement par *Trichinella spiralis* . 282, 372

Rate. Le rôle de la — dans l'immunité antipaludéenne 605

Reptiles. Un nouveau physaloptère, *Abbreviata deschiensi* n. sp. parasite des —, *Calotes versicolor* (Daud.) au sud-Vietnam . 706, 866

Résine polymérisée. Au sujet des inclusions de matériel parasitologique et entomologique en — — 706, 895

Résochin. Observations cliniques et thérapeutiques dans le paludisme à *Plasmodium falciparum*, en particulier le développement d'une résistance contre le — 666

Rickettsies. Les tests allergiques permettent une étude plus approfondie des infections rickettsiennes ou néorickettsiennes passées ou en évolution mineure contractées de façon apparente ou inapparente 159, 161

— Au sujet des lésions oculaires provoquées par des — et des néo — 159, 167

Rickettsioses. Lésions cutanées sans fièvre et *R. burneti* . . . 707, 761

Rickettsia burneti. Réactions cutanées allergiques vis-à-vis de — — chez de jeunes adultes. Évolution suivant le temps . 282, 297

— Lésions cutanées sans fièvre à — — 707, 761

Rickettsia conori. Isolement d'une souche de — — de larves d'*Amblyomma variegatum* de la Guadeloupe 282, 283

Rogheessa tumida tumida H-Allen. La rage chez une chauve-souris insectivore (— — — —) 281, 307

S

Salmonella. Infections à — Stanleyville observées au Cameroun . . . 724

— Survie des — ingérées dans le tractus digestif de quelques animaux 943

— Activité du Centre Sénégalais des Salmonelles et des Shigelles (Institut Pasteur de Dakar) en 1965 . . . . . 707, 732

Schistosoma haematobium. *Bulinus obtusispira* (E. A. Smith, 1886), hôte intermédiaire de la bilharziose à — — dans le Nord-Ouest de Madagascar 705, 835

Schistosoma intercalatum. A propos d'un cas de bilharziose à — — 282, 325

Schistosoma mansoni. Activité glucose-6-phosphate-déshydrogénase des adultes de — — 159, 226

Scrub-typhus. Sur la prophylaxie du — — au Vietnam. . . 706, 753

Sélénite (milieu d'enrichissement au). Comportement des *Shigella* dans le — — — 2, 31

Selles (examens des). Description d'une méthode polyvalente d'enrichissement parasitaire des — convenant spécialement au diagnostic des helminthiases tropicales. Application à une série d'Antillais et de Laotiens de Paris . . 1, 116

Sénégal (République du). Aspects cliniques et épidémiologiques de la leishmaniose cutanée au —. 2, 83

©Soc.pathol.
exo

PAGES

— Expressions cliniques et immunologiques du paludisme au Sénégal 677
— A propos de la récente épidémie sénégalaise de fièvre jaune 706
— Les leptospiroses à Dakar 160, 207
— Activité du Centre Sénégalais des Salmonelles et des Shigelles (Institut Pasteur de Dakar) en 1965 . . . . . 707, 732
— Tolérance du *Plasmodium falciparum* à la Pyriméthamine, au Proguanil et au CI.501 dans la région des Niayes (—) 706, 797
— L'anémie de Biermer en Afrique. A propos d'un cas dakarois 706, 917

Séro-diagnostic. A propos d'une petite épidémie de typhus historique en Algérie. Contribution à l'étude de la valeur du — en milieu non vacciné 160, 172
— Réactions sérologiques croisées entre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. Applications au — —, par immunofluorescence du paludisme humain à *Plasmodium falciparum* 282, 316
— Réactions sérologiques croisées entre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. Applications au —, par immunofluorescence, du paludisme humain à *Plasmodium falciparum* 705
— Diagnostic sérologique de l'échinococcose alvéolaire par immunofluorescence 706, 859
— L'immunofluorescence appliquée au diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine. Valeur comparative avec le titrage de l'immunoglobuline IgM 706, 809
— Quelques données sur le — de la syphilis en Surinam II. 2, 65

Sérologie. Réactions sérologiques croisées entre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. Applications au séro-diagnostic, par immunofluorescence, du paludisme humain à *Plasmodium falciparum* 705

Sérothérapie. Observations sur un enfant né de mère atteinte de rage et soumis au traitement prophylactique par le sérum et le vaccin antirabiques 707

Seuratum nguyenvanaii. Cycle évolutif de — — Le-Van-Hoa, 1964, parasite de la musaraigne *Suncus murinus* (L.) au Viet-Nam (Note préliminaire) 2, 124

Sexe (influence du). Le sexe des souris joue-t-il un rôle dans l'influence de la température sur les infections à *Plasmodium berghei* traitées par la Nivaquine 706, 804

Shigella. Comportement des — dans le milieu d'enrichissement au sélénite 2, 31
— Activité du Centre Sénégalais des Salmonelles et des — (Institut Pasteur de Dakar) en 1965 . . . . . 707, 732

Simulie. Une — nouvelle du Cameroun occidental *Simulium rickenbachi* n. sp. *(Diptera, Simuliidae)* associée à des larves d'éphémères *(Afronurus)* 2, 133
— — du Dahomey autres que *Simulium damnosum (Diptera, Simuliidae)*. Répartition, observations sur l'écologie des stades préimaginaux 160, 240

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Simulium rickenbachi n. sp. Une simulie nouvelle du Cameroun occidental : — — n. sp. *(Diptera, Simuliidae)* associée à des larves d'éphémères *(Afronurus)* 2, 133

Société Médicale d'Afrique Noire de langue française . 156, 279, 434

Souris. Activité de l'amphotéricine B sur *Leishmania donovani* en multiplication dans des macrophages de souris entretenus *in vitro* 964

Sporogonie. Rôle des *pseudomonas* dans la — de l'hématozoaire du paludisme chez le moustique 514

Stivalius smitianus sp. n. Deux nouvelles puces du Gabon *(Ins., Siphonaptera)* 281, 392

Suncus murinus. Cycle évolutif de *Seuratum nguyenvaii* Le-Van-Hoa 1964, parasite de la musaraigne — — (L.) au Vietnam (Note préliminaire) 2, 124

Surinam. Quelques données sur le séro-diagnostic de la syphilis en — II. 2, 65

Syphilis. Quelques données sur le séro-diagnostic de la — en Surinam II 2, 65

T

Température (influence de la). Le sexe des souris joue-t-il un rôle dans l'— — sur les infections à *P. berghei* traitées par la Nivaquine ? 706, 804

Termites. Étude d'un nouveau pesticide chimique possédant une action sélective sur les — nuisibles des pays tropicaux . 706, 889

α-Thalassémie. Premier cas d'— — identifié à Madagascar . 159, 258

Toxoplasmose. Constatations personnelles pour le diagnostic sérologique de la — par l'immunofluorescence . . . 2, 77

Traitement. Étude du foyer d'ankylostomose de la Chiffa (Algérie). III. Résultats des mesures prophylactiques et du — des populations par l'Alcopar 160, 234

— L'albuminurie dans la bilharziose vésicale. Son évolution après — par le Ciba 32-644 BA 706, 839

— Perspective d'avenir en ce qui concerne le — et la prophylaxie de la bilharziose 2, 106

— Sensibilité à la griséofulvine de quelques dermatophytes isolés au sud-Vietnam 705, 794

— Intérêt de l'éthionamide en thérapeutique antilépreuse. 707, 715

— Sur la thérapeutique des réactions lépreuses . . . 705, 745

— — de la réaction lépreuse à type d'érythème noueux par l'(hydroxy-2′ éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (Métronidazole-Flagyl). 2, 17

— Sur la chimiorésistance du bacille de Hansen et le — de la lèpre par des associations médicamenteuses . . 159, 188

— Le sexe des souris joue-t-il un rôle dans l'influence de la température sur les infections à *Plasmodium berghei* traitées par la Nivaquine ? 706, 804

— Observations sur un enfant né de mère atteinte de rage et soumis au — prophylactique par le sérum et le vaccin antirabiques 707, 764

©Soc.pathol.
exo

PAGES

Transferrine. Étude des protéines, des haptoglobines, des — et des hémoglobines d'une population noire de Guyane Française (Boni) 705, 908
Tréponémose. Confirmation sérologique et microscopique de la — du cynocéphale de Guinée. 1, 54
Tributyl-étain (oxyde de). Contrôle sur le terrain des propriétés molluscicides de l'— — — (prophylaxie des bilharzioses). 159, 231
— Application sur le terrain au Cameroun, dans la prophylaxie des bilharzioses, de l'action molluscicide de l'— — . . . 968
Trichinella spiralis. Étude des variations de l'éosinophilie sanguine chez le rat infesté expérimentalement par — — . . . 282, 372
Trichomonas. Localisation pleuro-pulmonaire du — 962
Trichostrongylide. Description d'un nouveau — *Nochtia tani* n. sp. chez un primate, *Macacus cynomolgus* (L. 1758) du Vietnam 2, 128
Trypanosomiase. Note préliminaire sur l'étude immuno-électrophorétique du sérum de bovins trypanosomés . . . 705, 817
Trypanosomiase africaine humaine. L'immunofluorescence appliquée au diagnostic de la — — —. Valeur comparative avec le titrage de l'immunoglobine IgM 706, 809
Tuberculine (réaction à la —). Observations sur l'allergie tuberculinique et lépromínique des enfants cliniquement sains, vivant au contact de lépreux en Guadeloupe . . 281, 289
Typhus historique. A propos d'une petite épidémie de — — en Algérie. Contribution à l'étude de la valeur du séro-diagnostic en milieu non vacciné 160, 172

U

Urée (taux d'). Note sur le — — du Vietnamien 160, 275

V

Vaccination. Observations sur un enfant né de mère atteinte de rage et soumis au traitement prophylactique par le sérum et le vaccin antirabiques 707, 764
— A propos d'une petite épidémie de typhus historique en Algérie. Contribution à l'étude de la valeur du séro-diagnostic en milieu non vacciné 160, 172
Vaccination anti-amarile. Les résultats des campagnes de vaccinations anti-amariles en République Centrafricaine. . . 2, 42
Vénézuela. Sur les phlébotomes du — : *P. lichyi*, Floch et Abonnenc, 1950, *P. vexillarius*, Fairchild et Hertig, 1952 et *P. foliatus*, Mirsa et Ortiz, 1953 . . . . . 282, 387
Vert de Paris. Le — —, molluscicide électif (prophylaxie des bilharzioses) 705, 845
Vietnam. Description d'un nouveau trichostrongylide *Nochtia tani* n. sp. chez un primate, *Macacus cynomolgus* (L. 1758) du Vietnam 2, 128
— Cycle évolutif de *Seuratum nguyenvaii* Le-Van-Hoa, 1964, parasite de la musaraigne *Suncus murinus* (L.) au — (Note préliminaire) 2, 124

©Soc.pathol.
exo

PAGES

— Sur la prophylaxie du scrub-typhus au — . . . 706, 753
— Un nouveau physaloptère, *Abbreviata deschiensi* n. sp. parasite des reptiles, *Calotes versicolor* (Daud.) au sud — . . . 706, 866
— Sensibilité à la griséofulvine de quelques dermatophytes isolés au sud — . . . 705, 794
— Un nouveau physaloptère, *Abbreviata deschiensi* n. sp., parasite des reptiles *Calotes versicolor* au sud — . . . 991
Vietnamien. Valeurs normales de l'hémoglobinémie chez le Vietnamien . . . 160, 267
— Valeurs normales de l'amylase sérique chez le — . 160, 272
— Note sur le taux d'urée du — . . . 160, 275
— Point cryoscopique et pression osmotique du plasma chez le — . . . 1003
— L'hémoglobinémie des Vietnamiennes en état de grossesse . . . 707, 926
— Estimation du taux de l'iode protéique sérique chez des —. Valeur normale et variations pathologiques . . . 1007
— Indice réfractométrique du sérum chez le Vietnamien. 706, 922
Virologie. Précis de — . . . 714
Virus. Gastro-entérites infantiles. Recherche d'une étiologie virale. 159, 178
Virus entériques. Première étude sur les — — de l'homme au Cameroun . . . 768

Le Directeur de la Publication : GEORGES MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1966, 4e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4267, MASSON ET Cie ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. LAVAL, N° 5528. — 10-1967

©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 Épizooties (Bulletins et Statistiques) (Paris).
O Hospital (Rio de Janeiro).
Parassitologia (Rome).

©Soc.pathol.
exo

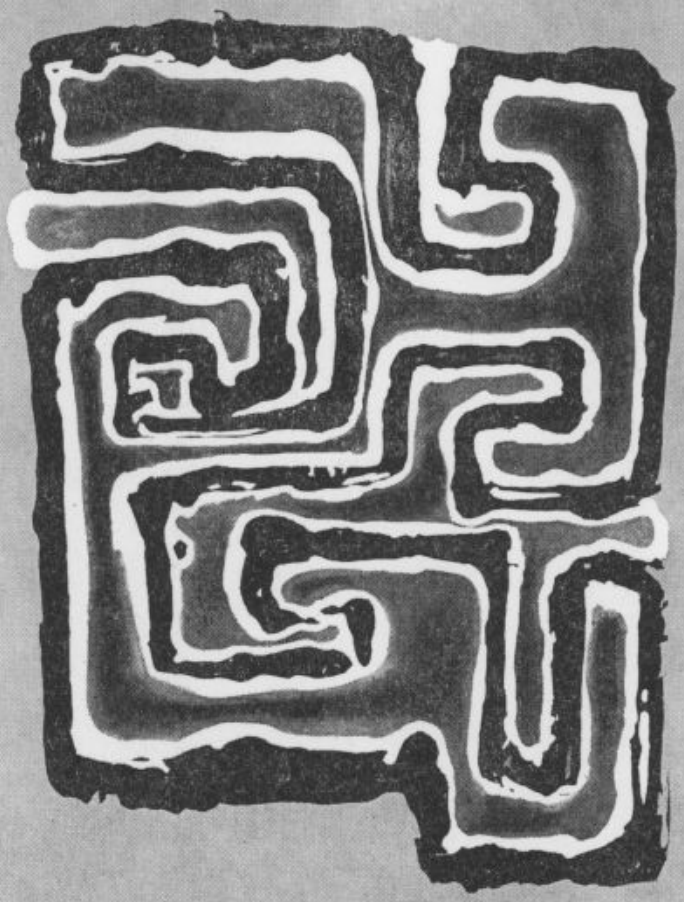
Publications de la F. A. O.
Publications du Bureau Permanent Inter-Africain de la Tsé-Tsé et de la Trypanosomiase (Léopoldville).
Rapports sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de Brazzaville (Brazzaville).
Rapport annuel sur le fonctionnement technique des Instituts Pasteur du Vietnam (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

©Soc.pathol.
exo

SANDOZ

Intestopan



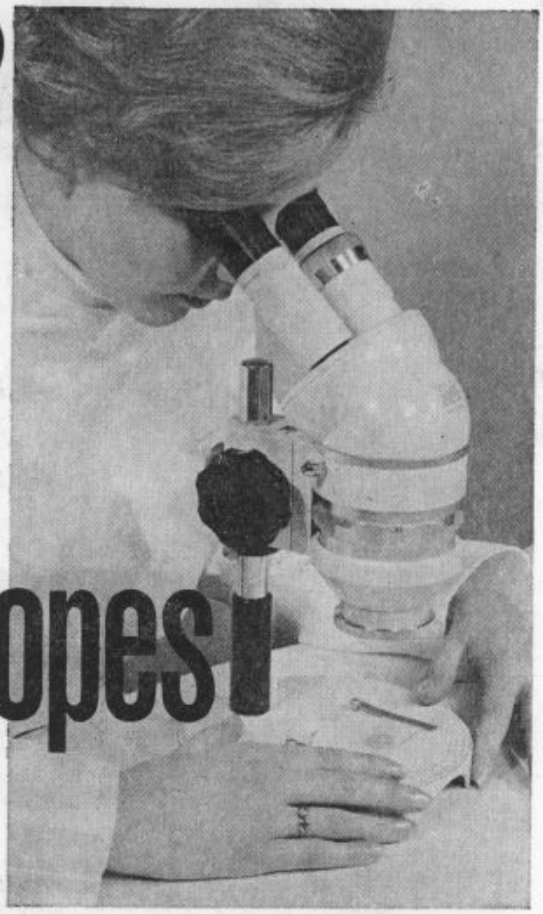
réalise l'antisepsie intestinale

2 à 3 comprimés dosés à 200 mg de broxyquinoléine et 40 mg de brobenzoxaldine, 3 fois par jour. — *Flacons de 25 comprimés. — S.S. — Prix Cl. 4*

LABORATOIRES SANDOZ S.A.R.L. 6 RUE DE PENTHIÈVRE PARIS 8

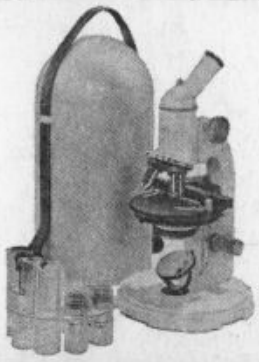
©Soc. pathol. exo

WILD
HEERBRUGG



microscopes

de recherche,
de laboratoire,
et tous accessoires







WILD paris

86, route de St Cloud
92 - RUEIL-MALMAISON
Tél : 967-71-00 (+) et 967-73-00 (+)

DÉPÔT LÉGAL : 1966, 2e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4267. MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A., LAVAL, N° 5466. — 5-1967.