RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LE TRAITEMENT DE LA STRONGYLOÏDOSE MURINE

Par A. ARREZA-GUZMAN

Depuis la découverte chez l'homme, par Normand, de *Strongyloides intestinalis*, de nombreuses autres espèces de ce genre ont été trouvées chez les mammifères. Chez le rat, Grassi et Segré, en 1887, avaient rencontré un *Strongyloides* dans des recherches faites à Rovallasca, ils le retrouvèrent plus tard à Catane.

Ce ver du rat avait été inclus par Hall dans l'espèce *Strongyloides papillosus*, parasite habituel du lapin. Plus tard, Sandground lui conféra une individualité propre sous le nom de *Strongyloides ratti*. C'est à cette espèce que nous nous sommes adressé pour des recherches thérapeutiques.

Méthodes d'expérimentation

Animaux d'expérience. — Nous nous sommes servis pour notre travail de rats blancs infestés artificiellement avec une souche de *Strongyloides ratti*, isolée par le prof. Brumpt d'un surmulot capturé en 1932, à Paris, dans le quartier de Ménilmontant. Ce virus a subi un grand nombre de passages et s'est toujours montré extrêmement infectieux pour les rats qui, même à un degré intense de parasitisme, semblent le supporter parfaitement.

Les animaux étaient dans des cages à fond grillagé, de façon à permettre aux déjections de ne pas y séjourner et empêcher toute réinfestation capable de fausser les résultats. Par ailleurs, j'avais toujours soin de faire l'examen coprologique sur des crottes expulsées au moment même de l'examen et, ainsi, j'étais assuré de l'absence de tous les nématodes rhabditoïdes à vie libre qui peuvent envahir les selles séjournant longtemps dans des plateaux découverts.

Cultures. — Pour obtenir des larves infectieuses, nous avons employé la méthode de Brumpt pour la coproculture, qui nous a paru être la plus simple et la plus propre :

Les matières fécales recueillies sont passées à travers un tamis à mailles fines (1 mm.), qui retient les parties grossières, qui restent sur le filtre, et laisse passer les portions plus fines, renfermant les œufs avec l'eau de lavage ; le produit obtenu est filtré sur une toile épaisse qui se laisse traverser par l'eau et conserve toutes les parties solides. C'est cette pâte molle, très riche en œufs, qu'on étale dans des boîtes de Petri, sur plusieurs épaisseurs de papier buvard mouillé, et que l'on porte ensuite à la température moyenne de 25° C.

Les œufs éclosent et les larves se développent en trois ou quatre jours, devenant infectieuses, c'est-à-dire larves strongyloïdes avec œsophage cylindrique.

Infestations. — Nous n'avons jamais essayé d'infester nos animaux par voie buccale. De l'avis de Sandground, le procédé le plus pratique pour obtenir de riches infections chez les animaux est l'infestation par voie transcutanée.

La technique que nous employons était la suivante : nous baignons nos rats pendant une heure et demie environ dans de l'eau tiède contenant les larves filariformes obtenues dans les cultures, le tout étant maintenu à une température de 30° C. pour permettre aux larves de conserver leur mobilité. Ce simple mode d'agir nous a toujours donné de très bons résultats et tous nos animaux ont présenté de très belles infections.

Coprologie. — Les crottes de chaque rat étaient examinées systématiquement tous les deux jours et le nombre d'œufs, calculé toujours de la même manière, porté dans une courbe propre à chaque animal. Cette courbe nous montrait par ses fluctuations toutes les variations que pouvait souffrir l'infection sous l'influence de l'administration des médicaments.

Pour compter les œufs, nous avons recours à un procédé assez grossier et infidèle, mais susceptible de nous rendre service, étant donnée la richesse de notre matériel d'expérience : nous prélevions un petit fragment de selles fraîchement émises et, après dilution avec un peu d'eau physiologique bouillie, on l'étalait soigneusement entre lame et lamelle ; nous comptions alors les œufs dans dix à vingt champs en différents points de la préparation et la moyenne était considérée comme indice de l'infection. Avec la pratique, nous étions arrivés à la fin à prélever pour chaque examen presque la même quantité de matières fécales et à les diluer dans le même volume d'eau, de telle façon que nos résultats sont assez comparables entre eux.

Traitements médicamenteux

Une fois que le ver strongyloïde est arrivé à l'intestin, il s'enfonce dans la muqueuse, au fond des glandes de Lieberkühn. Il commence alors son action spoliatrice et, quand il est en très grand nombre, il devient toxique. C'est peut-être à sa situation dans la profondeur de la paroi qu'il doit en grande partie sa résistance à l'action nocive des anthelminthiques qui, en général, se montrent inefficaces.

Dans la recherche du produit capable de débarrasser l'organisme de ce parasite, l'expérimentation sur l'animal est indispensable et c'est, comme contribution à cette étude nécessaire, que nous avons essayé les six drogues signalées plus loin, sur la strongyloïdose expérimentale du rat.

Les médicaments que nous avons employés sont les suivants : les pyréthrinés, le violet de gentiane, le thymol, l'essence de chéno-podium, le tétrachloréthylène et la glycérine.

Pour chacune de ces substances, nous ferons d'abord un très bref résumé pharmacologique, nous relaterons ensuite les observations des rats traités et, enfin, exposerons les déductions qu'on peut tirer des résultats obtenus.

I. Pyréthrinés

Les pyréthrinés sont le principe actif des fleurs du pyrèthre. Ces fleurs proviennent de *Chrysanthemum cinerariæfolium*, composée originaire de Dalmatie, du Monténégro, de l'Herzégovine, du Caucase, du Japon et cultivée dans le Midi de la France.

Elles sont au nombre de deux :

La *pyrèthrine I*, qui se présente sous la forme d'une huile relativement visqueuse, incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans les dissolvants organiques ;

Et la *pyrèthrine II*, qui a la forme d'une masse visqueuse, moins stable que la première.

D'après Chevalier, les pyréthrinés, au contact du sang des homéothermes, des tissus vivants, des sucs digestifs et de leurs ferments, se saponifient en mettant en liberté un alcool cétonique, la *pyrèthrone de Fujitania*, qui a perdu la toxicité des pyréthrinés.

Cela explique l'innocuité relative, pour les animaux à sang chaud, des pyréthrinés prises par voie buccale à des doses nocives pour les vers intestinaux.

Par voie intraveineuse, les pyréthrinés se montrent très toxiques.

Elles déterminent des troubles de l'équilibre, des violentes convulsions toniques et cloniques et des troubles respiratoires qui amènent la mort par arrêt pendant la période des convulsions.

D'après ce que j'ai observé au cours des mes expériences, les doses très élevées, même administrées par voie buccale, pourraient reproduire ces mêmes phénomènes.

Les pyréthrinés sont depuis longtemps employées comme insecticides. En 1928, Chevalier attire l'attention sur les propriétés anthelminthiques et vermicides des fleurs de pyrèthre.

Depuis cette époque, les essais ont été poursuivis, et les pyréthrinés ont été utilisées par un grand nombre de médecins et de vétérinaires. La majorité de ces expérimentateurs sont d'accord pour affirmer la toxicité de ces substances sur tous les helminthes et autres animaux inférieurs et l'absence relative de nocivité pour les malades ou animaux traités.

En médecine vétérinaire, le médicament a été employé avec succès par Chevalier, Ricaud et Camus contre la bronchite vermineuse des bovidés et par Urbain et Guillot contre le parasitisme des chevaux.

Anglade, Gaudin et Arcony ont montré l'intérêt qu'il y a à faire arriver intactes les pyréthrinés au contact des parasites qu'on veut tuer. Etant donnée l'inactivation rapide des pyréthrinés au contact des liquides digestifs, ils ont proposé de recourir à un granulé spécial, dont la composition assurerait le dégagement progressif des pyréthrinés dans toute la longueur du tube digestif. Cette forme médicamenteuse serait surtout utile pour les bovidés, chez qui les aliments séjournent longtemps dans l'estomac, ce qui crée des possibilités pour que les pyréthrinés, substances très fragiles, soient altérées pendant cette période de digestion et ne puissent plus agir suffisamment sur les parasites intestinaux.

Grâce à l'amabilité du D^r Gaudin, nous avons pu nous procurer, pour nos expériences, des pyréthrinés sous les formes de granulés, d'huile pyréthrinée et des solutions alcooliques à 1 p. 100 et 5 p. 100.

Au début, nous avons tâché d'administrer les granulés à nos rats. Tout de suite, nous nous sommes rendu compte de l'inefficacité de nos efforts. On arrivait en effet avec difficulté à leur faire avaler une certaine quantité de granulés, mais ils n'absorbaient presque jamais la totalité de la dose et, dans un grand nombre d'occasions, ils en vomissaient une partie. Nous avons d'ailleurs pensé que, chez nos rats maintenus à jeun depuis la veille, le transit intestinal étant beaucoup plus rapide que chez les bovidés, il y avait là un moindre risque d'atténuation des propriétés parasitocides du produit.

Nous avons alors eu recours aux autres solutions dont l'administration devait être beaucoup plus facile et sur lesquelles nous voulons faire ici quelques remarques.

L'huile pyréthrinée à 2 p. 1.000, donnée à des doses plus élevées que celles qui correspondaient au poids de l'animal, a toujours été parfaitement supportée. Par contre, les solutions à 1 et 5 p. 100 que nous émulsionnions dans de l'eau se sont montrées très toxiques pour les animaux, même pour des teneurs en pyréthrine ne dépassant pas celles administrées sous forme d'huile pyréthrinée. Pour éviter ces accidents, j'ai été obligé de diminuer très sensiblement la dose et suis arrivé, en agissant de la sorte, à poursuivre assez longtemps le traitement.

Pendant un temps variant de quinze jours à un mois, neuf rats ont été soumis au traitement par les pyréthrine. Pour les placer dans les conditions les plus favorables à l'action du médicament, ils étaient mis à jeun pendant vingt-quatre heures et on ne leur donnait de nouveau à manger que deux heures après l'absorption du produit. La drogue leur était donnée tous les deux ou trois jours pour qu'ils puissent se remettre de leur jeûne. Malgré tout, on remarquait un notable amaigrissement des animaux qui, quelquefois, mouraient au milieu de phénomènes aigus, à la suite de l'administration d'une dose du produit qui avait été plusieurs fois supportée sans inconvénient. Dans les derniers jours, pressés par le temps, nous nous limitons à enlever le matin toute nourriture aux bêtes et faisons absorber le médicament l'après-midi, vers trois heures. De cette façon, nous avons pu donner une dose quotidienne du produit.

RAT I

Poids : 200 grammes.

Infecté le 25-1-35.

Traitement commencé le 13-2-35.

Il a reçu : 10 doses de 1 millig. et 8 de 2 millig. de pyréthrine sous la forme d'huile à 2 p. 1.000 ; 1 de 2 millig. d'émulsion alcoolique.

Durée : 21 jours.

Coprologie : le 1-2-35 : 3 œufs par champ (obj. 4).

—	13-2-35 : 5	—	—
—	25-2-35 : 5	—	—
—	5-3-35 : 4	—	—

Mort intoxiqué par la dernière dose.

Autopsie : grand nombre de vers vivants dans l'intestin.

RAT II

Poids : 120 grammes.

Infecté le 25-1-35.

Traitement commencé le 13-2-35.

Du 13-2 au 5-3, même traitement que le précédent ; ensuite 7 doses de 1 milligr. de pyréthrinés émulsionnées.

Durée du traitement : 40 jours.

Coprologie : le 1-2 : 3 œufs par champ (obj. 4).

— 13-2 : 4 — —

— 23-2 : 4 — —

— 5-3 : 3 — —

— 15-3 : 3 — —

— 27-3 : 1 œuf tous les 3 champs.

Intoxiqué par la dernière dose.

Autopsie : quelques vers vivants sont recueillis par raclage de la muqueuse intestinale.

RAT III

Poids : 130 grammes.

Infecté le 26-1-35.

Début du traitement : le 21-2-35.

Il a reçu : 5 doses de 1 milligr. de pyréthrinés (huile à 2 p. 1.000), une de 2 et deux de 1 milligr. (émulsion).

Durée du traitement : un mois.

Coprologie : le 2-2 : 7 œufs par champ (obj. 4).

— 21-2 : 9 — —

— 5-3 : 9 — —

— 15-3 : 10 — —

— 22-3 : 9 — —

Mort intoxiqué le 23-3-35.

Autopsie : grand nombre de vers vivants dans l'intestin.

RAT IV

Poids : 115 grammes.

Infecté le 2-2-35.

Traitement : début le 21-2-35 même traitement que le précédent.

Durée : un mois.

Coprologie : le 10-2 : 5 œufs par champ (obj. 4).

— 21-2 : 8 — —

— 5-3 : 6 — —

— 15-3 : 6 — —

— 22-3 : 4 — —

Mort intoxiqué le 23-3-35.

Autopsie : nombreux strongyloïdes vivants dans l'intestin.

RAT V

Poids : 110 grammes.

Infecté le 2-2-35.

Traitement : commencé le 25-2-35.

5 doses de 2 millig. (huile) et 2 de 1 millig. (émulsion) de pyréthrine pures.

Durée : 18 jours.

Coprologie : le 10-2 : 9 œufs par champ (obj. 4).

— 25-2 : 14 — —

— 5-3 : 11 — —

— 15-3 : 10 — —

Mort intoxiqué le 15-3-35.

Autopsie : nombreux vers vivants dans l'intestin.

RAT VI

Poids : 190 grammes.

Infecté le 2-2-35.

Traitement : commencé le 25-2-35.

5 doses de 2 millig. (huile), 8 doses de 1 millig. et 3 de 1,25 millig. (émulsion) de pyréthrine pures.

Durée : 45 jours.

Coprologie : le 10-2 : 4 œufs par champ (obj. 4).

— 25-2 : 6 — —

— 5-3 : 5 — —

— 20-3 : 3 — —

— 12-4 : très rares œufs dans toute la préparation.

Mort intoxiqué le 12-4-35.

RAT VII

Poids : 165 grammes.

Infecté le 18-3-35.

Traitement : commencé le 27-3-35.

4 doses de 2 millig. et 12 de 1,25 millig. (émulsion) de pyréthrine pures.

Durée : 26 jours.

Coprologie : le 25-3 : 9 œufs par champ (obj. 4).

— 5-4 : 11 — —

— 15-4 : 11 — —

— 20-4 : 7 — —

Mort intoxiqué le 20-4-35.

Autopsie : des nombreux vers vivants dans l'intestin.

RAT VIII

Poids : 150 grammes.

Infecté le 18-3-35.

Traitement : commencé le 27-3-35.

4 doses de 1 millig. et 7 de 1,25 millig. (émulsion) de pyréthrine pures.

Durée : 19 jours.

Coprologie : le 25-3 : 8 œufs par champ (obj. 4).

— 5-3 : 12 — —

— 15-3 : 11 — —

Mort intoxiqué le 16-3-35.

Autopsie : très grand nombre de vers vivants.

RAT IX

Poids : 135 grammes.

Infecté le 30-3-35.

Traitement : 15 doses de 1,50 millig. de pyréthrine.

Durée : 15 jours.

Coprologie : le 6-4 : 3 œufs par champ (obj. 4).

— 16-4 : 3 — —

— 23-4 : 2 — —

Mort intoxiqué le 23-4-35.

Autopsie : grand nombre de vers vivants dans l'intestin.

Toutes ces observations mettent en évidence le peu d'action des pyréthrine sur les strongyloïdes du rat.

On voit bien, dans la majorité des cas, une diminution du nombre d'œufs dans les selles. Si l'on tient compte du peu d'exactitude de la méthode suivant laquelle nous faisons nos calculs, on ne doit vraiment pas donner beaucoup d'importance à des variations si minimes.

Dans le cas du *Rat II*, on remarque que, deux mois après avoir été infecté et après 40 jours de traitement, le nombre d'œufs dans ses crottes avait baissé dans des proportions assez fortes. On pourrait voir là un certain succès du médicament et nous-mêmes avons été au début tentés de le croire, mais, ayant fait l'examen coprologique de deux autres rats infectés à la même époque que le *Rat II* et ayant eu comme lui des selles très riches en œufs, nous avons pu constater, chez ces animaux n'ayant jamais reçu aucune drogue, une diminution du nombre d'œufs parallèle à celle observée chez notre rat. La baisse remarquée ne pouvait être alors attribuée à l'action du médicament et nous la croyons due à un épuisement spontané de l'infection.

En résumé, des traitements par les pyréthrinés, longuement poursuivis et à des doses très proches de la toxicité, ne nous ont permis de débarrasser aucun de nos animaux de ses parasites.

II. Violet de gentiane

Le violet de gentiane, violet de méthyle, violet de Paris ou pyocanine bleue, se présente sous la forme d'une poudre verte, à éclat bronzé, inodore, soluble dans vingt parties d'eau ou d'alcool à 90°, en donnant des belles solutions violettes.

Les propriétés bactériostatiques et bactéricides du violet de gentiane ont été bien mises en évidence par Churchman, mais c'est à De Langen, de Java, que revient l'honneur d'avoir reconnu le premier ses effets helminthicides et de l'avoir appliqué au traitement de la strongyloïdose humaine. Dans ses observations, faites sur des malades qui présentaient de l'hyperéosinophilie, leucocytose, douleurs épigastriques et diarrhée intermittente, il a obtenu la disparition de tous ces troubles à la suite d'un traitement par le violet de gentiane à la dose de 0 gr., 10 à 0 gr., 30, trois à cinq fois par jour. Il faut pourtant remarquer que ce traitement, s'il fait disparaître les phénomènes toxiques, ne réussit pas à débarrasser l'organisme du parasite dont les larves se retrouvent encore dans les selles.

Divers auteurs confirment les bons effets du violet de gentiane sur la strongyloïdose. Olivier et Kandou, à Java même, et Sioe, en Afrique, ont des nombreux succès en employant ce colorant.

Faust, en Amérique, considère le violet de gentiane comme le médicament spécifique de cette affection tenace. D'après ses expériences, le colorant agirait en teintant la muqueuse de l'intestin (véritable réaction vitale cytoplasmique). Le parasite adulte qui vit dans la profondeur de la muqueuse absorbe la teinture et se montre très sensible à ses effets toxiques ; il se libère alors de la muqueuse et peut passer dans les selles. Toutes les parties du produit qui traversent la muqueuse intestinale sont réduites en substance incolore qui n'est pas toxique.

Pour prouver l'action toxique *in vitro* du violet de gentiane sur les strongyloïdes, Faust a employé des formes libres de *Strongyloides fülleborni*, qui ont été rapidement tuées par une concentration à 1 pour 1.000 du colorant.

Nous avons refait la même expérience, non pas sur les formes libres du ver qui sont très fragiles, mais sur les formes parasites extraites par raclage de l'intestin d'un animal infecté. Dans une table à part, nous donnons les effets comparatifs *in vitro* des médi-

caments que nous avons employés sur les formes parasites de *Strongyloides ratti*, mais nous pouvons dire ici que, dans notre expérience, les vers mis dans une solution de violet de gentiane à 1 pour 1.000. étaient pour la plupart vivants au bout de deux heures.

Quatre rats ont été traités par l'administration quotidienne de violet de gentiane en solution dans l'eau.

RAT X

Poids : 180 grammes.

Infecté le 6-3-35.

Traitement : commencé le 20-3.

5 doses de 1 millig., 4 de 2 millig. et 11 de 5 millig. de violet de gentiane pur.

Durée : 17 jours.

Coprologie : le 14-3 : 6 œufs par champ (obj. 4).

— 20-3 : 7 — —

— 30-3 : 5 — —

— 7-4 : 2 — —

Trouvé mort le 9-4-35.

Autopsie : tous les organes sont teints en violet intense. De nombreux parasites vivants ont été retrouvés dans l'intestin.

RAT XI

Poids : 150 grammes.

Infecté le 17-3-35.

Traitement : commencé le 27-3-35.

6 doses de 2 millig. et 10 de 5 millig. de violet de gentiane.

Durée : 16 jours.

Coprologie : le 27-3 : 3 œufs par champ (obj. 4).

— 5-4 : 3 — —

— 12-4 : 2 — —

Meurt après la dernière ingestion du médicament.

Autopsie : mêmes constatations que chez le précédent, nombreux vers vivants.

RAT XII

Poids : 135 grammes.

Infecté le 17-3-35.

Traitement : commencé le 27-3-35.

6 doses de 2 millig. et 4 de 5 millig. de violet de gentiane.

Durée : 10 jours.

Coprologie : le 27-3 : 4 œufs par champ (obj. 4).

— 31-3 : 4 — —

— 6-4 : 2 — —

Mort après l'absorption de la dernière dose.

Autopsie : dans l'intestin teint, comme les autres organes en violet, on retrouve de nombreux vers vivants.

Poids : 190 grammes.

Infecté le 17-3-35.

RAT XIII

Traitement : commencé le 27-3-35.

6 doses de 2 millig. et 8 de 5 millig. de violet gentiane.

Durée : 14 jours.

Coprologie : le 27-3 : 8 œufs par champ (obj. 4).

— 4-4 : 6 — —

— 10-4 : 5 — —

Mort le 10-4-35.

Autopsie : mêmes résultats que chez le précédent.

Des observations antérieures, on peut tirer les mêmes conclusions que pour les pyrèthrine.

A la fin du traitement, les rats se trouvaient dans un état d'intense saturation par le violet de gentiane. Tous les organes et les muqueuses, en particulier celle de l'intestin, étaient violemment teintés en violet. Cependant, à chacune des autopsies des rats morts de l'intoxication profonde et chronique par le produit, nous recueillions de grandes quantités de vers qui étaient parfaitement vivants et mobiles.

Après cela, et sans exagérer la valeur de nos expériences, nous ne croyons pas que le violet de gentiane, administré à des doses moindres que celles qu'ont reçues nos animaux, puisse faire disparaître le strongyloïde parasite de l'homme pas plus que celui du rat.

III. Thymol

Le thymol se présente sous la forme de cristaux incolores, transparents, à odeur aromatique ressemblant à celle du thym, à saveur irritante, très peu solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, l'éther, la glycérine, etc.

A des doses moyennes, il peut produire des vomissements et on observe que la respiration se ralentit ; le pouls s'accélère d'abord pour devenir ensuite plus lent ; la température s'abaisse. A fortes doses, on constate une congestion intense des poumons, des bronches et des reins ; il y a parfois de l'albuminurie, de l'hématurie, de la dégénérescence graisseuse du foie.

Le thymol est un des anthelminthiques les plus anciennement connus.

Depuis la découverte du parasitisme humain par *Strongyloides stercoralis*, un grand nombre de médecins, dans toutes les parties du monde, ont essayé le thymol pour lutter contre cette maladie.

Dans l'ensemble, les résultats sont plutôt décevants. Des cas de mort par strongyloïdose, malgré le traitement par le thymol, ont été signalés (Moss). Dans d'autres occasions (Whiddon), on constate une amélioration de l'état général et un gain de poids, mais, à l'examen coprologique, les selles contiennent autant de parasites qu'avant le début du traitement.

Dans des expériences *in vitro* que nous avons faites, ayant pour but de nous rendre compte de l'action du thymol sur les formes parasites de *Strongyloides ratti*, nous avons vu qu'une concentration de 1 pour 1.000 tuait tous les vers en deux heures.

Le thymol s'est montré très toxique pour les rats. Même donné à des doses quatre ou cinq fois moindres que celles qui correspondaient au poids de l'animal, nous avons eu des nombreux cas d'intoxication.

Le nombre de rats traités par le thymol a été de quatre. Aucun traitement n'a pu être poursuivi pendant longtemps, les animaux mourant bientôt par intoxication, malgré les longs intervalles laissés entre les cures.

Le thymol était administré en suspension dans l'eau et les rats mis à jeun depuis la veille. La dose était partagée en trois portions et chacune ingérée à une heure d'intervalle, deux heures après la dernière, on donnait 0 gr. 10 de sulfate de soude.

RAT XIV

Poids : 165 grammes.

Infecté le 17-3-35.

Traitement : commencé le 30-3-35.

3 cures de 0,01 gms. chacune et 5 autres de 5 millig. de thymol en suspension.

Durée : 26 jours.

Coprologie : le 30-3 : 5 œufs par champ (obj. 4).

— 10-4 : 2 — —

— 20-4 : 1 — —

— 24-4 : 1 — —

Mort après la dernière dose.

Autopsie : nombreux vers vivants dans l'intestin.

RAT XV

Poids : 180 grammes.

Infecté le 17-3-35.

Traitement : commencé le 30-3-35.

3 cures de 0,01 gr. de thymol.

Durée : 8 jours.

Coprologie : le 30-3 : 12 œufs par champ (obj. 4).

— 6-4 : 12 — —

Mort par intoxication aiguë après la dernière dose.

Autopsie : grand nombre de vers vivants dans l'intestin.

RAT XVI

Poids : 200 grammes.

Infecté le 30-3-35.

Traitement : commencé le 8-4.

2 cures de 0,01 gr. et 5 de 5 millig. de thymol.

Durée : 21 jours.

Coprologie : le 8-4 : 3 œufs par champ (obj. 4).

— 18-4 : 3 — —

— 28-4 : 2 — —

Mort après la dernière dose.

Autopsie : grande quantité de vers vivants dans l'intestin.

RAT XVII

Poids : 185 grammes.

Infecté le 19-4-35.

Traitement : commencé le 29-4.

5 cures de 5 millig. et 2 de 3 millig. de thymol.

Durée : 19 jours.

Coprologie : le 29-4 : 3 œufs par champ (obj. 4).

— 6-4 : 4 — —

— 17-4 : 3 — —

Mort après la dernière dose.

Autopsie : des vers en abondance dans l'intestin.

Comme avec les deux autres médicaments précédents, on a observé une légère diminution des œufs dans les selles, mais qui n'est pas non plus très appréciable. Par contre, la toxicité du thymol est grande et, au moins chez les petits animaux, son emploi n'est pas recommandable.

En définitive, mauvais résultats. A la vérité, nous ne nous attendions pas à autre chose puisque de nombreux auteurs avaient déjà signalé son inefficacité dans la strongyloïdose humaine et nous devons avouer avoir été bien moins déçus qu'avec les deux médicaments précédents, avec lesquels nous espérions vraiment avoir un succès.

IV. Essence de *Chenopodium*

L'essence de *Chenopodium* s'obtient par distillation, dans la vapeur d'eau, de tiges fleuries et fructifères de *Chenopodium anthelminthicum*, chénopodiacée originaire d'Amérique.

C'est un liquide incolore ou légèrement jaunâtre, à odeur camphrée pénétrante et désagréable, à saveur amère et brûlante.

Son principe actif est l'ascaridol ou camphre de chénopodium.

L'essence de chénopodium irrite le tube digestif, déprime le cœur et la respiration. A doses toxiques, elle occasionne des vertiges, de l'ataxie, des nausées et des vomissements.

Sur différents vers, elle exerce une action toxique. On note successivement une augmentation du tonus, puis de la paralysie.

C'est un très puissant vermifuge. Contre l'anckylostome, c'est un des médicaments les plus efficaces que nous possédions.

Dans la strongyloïdose humaine, elle s'est montrée beaucoup moins active et les résultats rapportés prouvent que ce n'est pas non plus le médicament spécifique de cette affection rebelle.

Nous avons fait aussi un contrôle de l'activité *in vitro* de l'essence de chénopodium sur les formes parasites de *Strongyloides ratti* : avec deux gouttes du médicament, des vers mis dans 5 cm³ de Ringer étaient dans leur majorité morts au bout de deux heures.

L'essence de chénopodium s'est montrée très toxique pour les animaux. Pour pouvoir donner des doses supportables pour les rats, nous avons été obligés de l'administrer en émulsion.

Les bêtes restaient vingt-quatre heures à jeun et, deux ou trois heures après l'absorption du médicament, on leur faisait ingérer 0,10 gr. de sulfate de soude.

RAT XVIII

Poids : 190 grammes.

Infecté le 18-3-35.

Traitement : commencé le 2-4-35.

Une goutte d'essence de chénopodium.

Durée : un jour.

Coprologie : le 2-4 : 4 œufs par champ (obj. 4), médicament.

Autopsie : nombreux vers vivants dans l'intestin.

RAT XIX

Poids : 140 grammes.

Infecté le 30-3-35.

Traitement : commencé le 8-4-35.

2 doses de 5 millig. et 3 de 3 millig. d'essence de chénopodium.

Durée : 16 jours.

Coprologie : le 8-4 : 4 œufs par champ (obj. 4).

— 16-4 : 3 — —

— 23-4 : 1 — —

Mort après la dernière dose.

Autopsie : des vers vivants dans l'intestin.

RAT XX

Poids : 110 grammes.

Infecté le 30-3-35.

Traitement : commencé le 8-4-35.

2 doses de 5 millig. d'essence de chénopodium.

Durée : 6 jours.

Coprologie : le 8-4 : 4 œufs par champ (obj. 4).

— 13-4 : 4 — —

Mort après la dernière dose.

Autopsie : des vers vivants dans l'intestin.

RAT XXI

Poids : 170 grammes.

Infecté le 18-4-35.

Traitement : commencé le 27-4-35.

4 doses de 2 millig. d'essence de chénopodium.

Durée : 14 jours.

Coprologie : le 27-4 : 3 œufs par champ (obj. 4).

— 5-5 : 3 — —

— 10-5 : 2 — —

Mort après la dernière dose.

Autopsie : grande quantité de vers vivants dans l'intestin.

RAT XXII

Poids : 150 grammes.

Infecté le 18-4-35.

Traitement : commencé le 27-4-35.

4 doses de 2 millig. et 4 de 1 millig. d'essence de chénopodium.

Durée : 24 jours.

Coprologie : le 27-4 : 4 œufs par champ (obj. 4).

— 3-5 : 3 — —

— 12-5 : 3 — —

— 20-5 : 2 — —

Mort après la dernière dose.

Autopsie : grand nombre de vers vivants dans l'intestin.

Dans toutes les observations que nous venons de transcrire, l'essence de chénopodium s'est montrée sans activité très appréciable. Nous ne voulons cependant pas conclure à son inefficacité absolue, nos documents n'étant pas assez nombreux et n'ayant pas, à cause de la toxicité de la drogue, prolongé ce traitement suffisamment longtemps.

V. Tétrachloréthylène

Le tétrachloréthylène est un liquide incolore, à odeur étherée, très peu soluble dans l'eau.

Plus anesthésique que le tétrachlorure de carbone, il est par contre d'une absorption plus facile et moins toxique que celui-ci.

Il est d'un usage courant dans les ankylostomoses animales, contre lesquelles il se montre assez actif.

En 1925, Hall et Schiellinger ont proposé son emploi chez l'homme.

Lamson, Robbins et Ward ont fait une très bonne étude de la toxicité et de l'action de ce produit.

A la suite de son absorption, on a vu survenir des nombreux cas d'intoxication dont quelques-uns ont été même suivis de mort.

Dans la bibliographie que nous avons consultée, nous n'avons pu trouver aucune observation de strongyloïdose humaine traitée par cette drogue et nous croyons être les premiers à avoir cherché à connaître son activité sur la strongyloïdose du rat.

Les épreuves *in vitro* que nous avons réalisées pour contrôler ses effets toxiques sur les formes parasites de *Strongyloides ratti*, nous ont donné des résultats discutables, dus probablement à la faible solubilité du produit et à la difficulté d'obtenir une émulsion bien homogène : 5 gouttes de tétrachloréthylène ne tuent pas en deux heures tous les vers mis dans 5 cm³ de liquide de Ringer.

Le tétrachloréthylène est assez toxique pour les rats. Nous administrions le médicament aux animaux à jeun depuis 24 heures et, deux heures après l'ingestion, nous leur faisons absorber 0,10 gr. de sulfate de soude.

RAT XXIII

Poids : 160 grammes.

Infecté le 30-3-35.

Traitement : commencé le 8-4-35.

Une seule dose de 0,02 gr. de tétrachloréthylène.

Coprologie : le 8-4 : 3 œufs par champ (obj. 4).

Retrouvé mort le lendemain, probablement intoxiqué par la dose ingérée.

Autopsie : nombreux vers vivants dans l'intestin.

RAT XXIV

Poids : 190 grammes.

Infecté le 30-3-35.

Traitement : commencé le 8-4-35.

3 doses de 0,01 gr. de tétrachloréthylène.

Durée : 8 jours.

Coprologie : le 8-4 : 5 œufs par champ (obj. 4).

— 12-4 : 6 — —

— 16-4 : 5 — —

Mort quelques instants après la dernière dose.

Autopsie : nombreux vers dans l'intestin.

RAT XXV

Poids : 130 grammes.

Infecté le 19-4-35.

Traitement : commencé le 29-4-35.

5 doses de 5 millig. de tétrachloréthylène.

Durée : 19 jours.

Coprologie : le 29-4 : 4 œufs par champ (obj. 4).

— 9-4 : 5 — —

— 16-4 : 3 — —

Mort après la dernière dose.

Autopsie : des vers vivants dans l'intestin.

RAT XXVI

Poids : 170 grammes.

Infecté le 19-4-35.

Traitement : commencé le 29-4-35.

6 doses de 5 millig. de tétrachloréthylène.

Durée : 22 jours.

Coprologie : le 29-4 : 7 œufs par champ (obj. 4).

— 9-5 : 6 — —

— 19-5 : 6 — —

Mort quelques heures après la dernière dose.

Autopsie : on a trouvé dans l'intestin un grand nombre de vers vivants.

En résumé, ce médicament n'a pas exercé une très grande action sur le parasitisme, qui a persisté sans grande variation.

Mais, pas plus qu'avec l'essence de chénopodium, il n'est possible de conclure fermement sans une expérimentation plus large.

VI. Glycérine

La glycérine est un liquide incolore, sirupeux, d'une saveur chaude et sucrée. Elle détermine au niveau des muqueuses une sensation de cuisson qui n'est pas très persistante.

Del Pretti, de Pavie, a vanté les bons effets de la glycérine sur la strongyloïdose ; elle ferait disparaître les symptômes morbides et débarrasserait l'organisme de la majorité des parasites. Il donnait 50 grammes de glycérine, moitié en nature, moitié en capsules,

suivis, deux heures après la dernière prise, d'un lavement avec 30 grammes de la même substance.

Castex, de Buenos-Aires, a observé les bons résultats de ce traitement chez deux de ses malades.

Ginsberg a vu mourir un de ses patients, atteint de strongyloïdose sévère, malgré un traitement par le thymol suivi de plusieurs doses de glycérine.

Dans nos expériences chez le rat, nous avons seulement administré le médicament par voie buccale. Etant donné les difficultés des lavements chez ces animaux, nous nous sommes permis de supprimer cette partie d'un traitement qui s'adresse à un parasite qui habite l'intestin grêle.

La dose de glycérine était donnée en deux fois à une heure d'intervalle, les rats étant à jeun depuis la veille.

RAT XXVII

Poids : 210 grammes.

Infecté le 17-3-35.

Traitement : commencé le 30-3-35.

3 doses de 1/4 de cc. et 2 de 1/2 cc. de glycérine pure.

Durée : 12 jours.

Coprologie : le 30-3 : 12 œufs par champ (obj. 4).

— 5-4 : 12 — —

— 12-4 : 12 — —

Trouvé mort le lendemain.

Autopsie : nombreux vers vivants dans l'intestin.

RAT XXVIII

Poids : 200 grammes.

Infecté le 17-3-35.

Traitement : commencé le 30-3-35.

3 doses de 1/4 de cc., 2 de 1/2 cc., et 2 nouvelles doses de 1/4 cc. de glycérine.

Durée : 18 jours.

Coprologie : le 30-3 : 4 œufs par champ (obj. 4).

— 6-4 : 6 — —

— 16-4 : 6 — —

Trouvé mort le lendemain.

Autopsie : grand nombre de vers vivants dans l'intestin.

RAT XXIX

Poids : 185 grammes.

Infecté le 30-3-35.

Traitement : commencé le 8-4.

3 doses de 1/4 cc. et 7 de 1/10 cc. de glycérine pure.

Durée : un mois.

Coprologie : le 8-4 : 6 œufs par champ (obj. 4).

—	18-4 : 6	—	—
—	28-4 : 7	—	—
—	6-5 : 5	—	—

Trouvé mort deux jours après la dernière administration de glycérine quand il était à jeun pour recevoir une nouvelle dose du médicament.

Autopsie : en dehors de l'intoxication, on n'a pu trouver une autre cause de la mort. Rat très amaigri, pesant seulement 140 grammes. Très nombreux vers dans l'intestin.

En définitive, échec total du produit qui, quoique donné pendant un temps assez long (Rat XXIX), n'a pas réussi à diminuer le nombre d'œufs éliminés dans les fèces.

VII. Expériences in vitro

Nous avons voulu faire une épreuve comparative de l'activité *in vitro* des médicaments employés.

Pour cela, nous nous sommes adressés à la forme parasite de *Strongyloides ratti*, délaissant la forme libre qui est très fragile et sensible aux variations de composition du milieu.

Dans un rat très richement infecté, nous avons recueilli un grand nombre de parasites qui ont été examinés et reconnus comme étant dans un état de vitalité et mobilité parfaites. Après les avoir lavés soigneusement à plusieurs reprises pour les débarrasser autant que possible de tous les débris muqueux, nous les avons répartis en six groupes, chacun mis dans 5 cm³ de Ringer stérile, et porté à l'étuve à 37°. Les médicaments étaient alors ajoutés jusqu'à la concentration voulue et le processus suivi à la loupe.

On se rend immédiatement compte que les médicaments les plus actifs sont le thymol à 1 pour 1.000 et l'essence de chénopodium dont on a mis II gouttes.

Pour le tétrachloréthylène, le résultat est douteux. L'expérience avec ce produit, plusieurs fois refaite, n'a jamais été très nette. Mais, comme nous l'avons dit plus haut, cela est peut-être dû à son insolubilité et à la difficulté de l'émulsionner.

Quant aux pyréthrinés (1) et au violet de gentiane, aucune action toxique sur les vers n'a pu être mise en évidence.

(1) De jeunes *Protospirura bonnei*, mis dans une émulsion de pyréthrinés à 1 p. 1.000, ont été trouvés vivants après 48 heures de séjour dans ce milieu.

Résumé

L'action pathogène des nématodes du genre *Strongyloides*, bien que discutée, est évidente chez l'homme et chez certains animaux.

Quand l'infection est intense, la strongyloïdose se présente comme une maladie sévère, capable de causer la mort. Le parasitisme léger ou moyen est bien supporté et ne produit pas des troubles graves.

Les médicaments, au nombre de six, que nous avons essayés, n'ont pas réussi à faire disparaître l'infection expérimentale du rat. Malgré les traitements faits avec des doses proches de la toxicité, on a toujours trouvé des vers vivants en abondance dans l'intestin des animaux morts d'intoxication médicamenteuse.

Le médicament spécifique de la strongyloïdose est encore à trouver. Si nous n'avons pas réussi à le découvrir, nous croyons avoir montré une méthode simple et précise capable de vérifier l'efficacité de toute nouvelle drogue qui pourra être proposée dans l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

- ANGLADE (M.), GAUDIN (O.) et ARCONY. — Sur quelques résultats cliniques de l'utilisation des pyréthrine dans le parasitisme intestinal et ses troubles secondaires. *Bull. Acad. Méd.*, CVI, n° 40, 1931.
- ANGLADE (M.) et GAUDIN (O.). — Au sujet de trois cas de parasitisme intestinal primitivement méconnus et guéris par les pyréthrine. *Bull. Acad. Méd.*, CVII, n° 26, 1932.
- BRUMPT (E.). — *Précis de Parasitologie*, Paris, Masson, 1927.
- CRAM (E. B.). — A new Roundworm Parasite, *Strongyloides avium* of the Chicken with observations on its Life History and Pathogenicity. *North Am. Vet.*, Chicago, X, 1929, p. 27-30.
- FAUST (E. C.). — *In vitro* effects of certain drugs on *Strongyloides*. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, XXVIII, 1931, p. 691.
- Symptomatology, diagnosis and treatment of *Strongyloides* infection. *J.A.M.A.*, XCVIII, 1932, p. 2276-2277.
- FORNARA. — Le violet de gentiane dans l'anguillulose. *Société Belge de Médecine Tropicale*, séance du 15 juillet 1933 ; in *Bruxelles Médical*, n° 41, 13 août 1933.
- GARIN (C. N.), ROUSSET (J.) et GAUTHIER (B.). — Un nouvel anthelminthique : le tétrachloréthylène. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, XLVII, 1931, p. 1003-1005.
- HALL (M. C.). — Specific Anthelmintic Medication. *Puerto Rico Jl. of Publ. Health and trop. Med.*, VIII, 1932, p. 35-50.
- KENDRICK (J. F.). — The treatment of Hookworm Disease with Tetrachlorethylene. *Amer. Jl. of Trop. Med.*, IX, 1929, p. 483-488.

- KUDICKE (R.). — Neue Verfahren zur Untersuchungen und Prüfung von Wümmitteln. Versuche an Finnen und Strongyloïdeslarven. *Beihefte z. Archiv. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, XXIX, 1925, p. 189-197.
- LAMSON (P. D.), ROBBINS (B. H.) et WARD (C. B.). — The Pharmacology and Toxicology of Tetrachlorethylene. *Amer. Jl. of Hyg.*, IX, 1929, p. 430-444.
- LEICHTENSTERN (O.). — Studien über *Strongyloides stercoralis* Bavay, nebst Bemerkungen über *Ancylostomum duodenale*. *Arbeiten aus dem Kaiser. Gesundheitsamt.*, 1905.
- MAPLESTONE (P. A.) et MUKERHI (A. K.). — Tetrachlorethylene in the treatment of Hock worm Disease. *Indian Med. Gaz.*, 1929, LXIV, n° 8, p. 424-426.
- PERROT (E.), GAUDIN (O.) et RONDEAU DU NOYER. — Les pyrèthrine dans la lutte contre l'helminthiase des Ovins et la syngamose des Gallinacés. *Bull. Acad. Agr.*, 7 décembre 1932.
- Les émulsions pyrèthrinées dans le traitement de la strongylose pulmonaire. *Bull. Acad. Agric.*, 21 mai 1934.
- POUCHET. — Utilisation des pyrèthrine en médecine humaine, vétérinaire et en hygiène. *Bull. Acad. Méd.*, CVI, n° 26, 1931, p. 14-16.
- RICAUD et CAMUS. — Sur l'emploi des pyrèthrine dans le traitement des bronchites vermineuses des bovidés. *Rev. Path. Comp.*, XXXI, 1931, p. 720-724.
- ROY (S. K.). — Strongyloïdes. *Indian Med. Gaz.*, 1923, LVIII, p. 155-158.
- SANDGROUND (J. H.). — Speciation and Specificity in the Nematode Genus *Strongyloides*. *Jl. of Parasitology*, XII, 1926, p. 59-80.
- Some Observations on the Life-Cycle, Methods of Diagnosis and Incidence of *Strongyloides stercoralis* in the tropics. *Fourteenth Annual Report of the United Fruit Company, Medical Department*, 1925.
- Some Biological Studies on the Life-cycle in the Genus *Strongyloides*. *Archiv. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 1926, L, p. 528-533.
- Biological Studies on the Life-cycle in the Genus *Strongyloides*, Grassi, 1879. *Amer. Jl. of Hyg.*, VI, 1926, p. 337-388.
- SARCINELLA (F.). — Anguillulosis graves traitées par l'émétine. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1926, V, p. 205-207.
- SIOE (T. K.). — Strongyloïdosis and its treatment with Gentian Violet. *Far East Ass. trop. Med.*, Seventh Congr., 1927, III, p. 200-204, 1930.
- STILES (C. W.). — Treatment of Strongyloïdosis Infection. *Science*, 1913, janv. 1931, XXXVII, n° 944, p. 198.
- URBAIN (A.) et GUILLOT (G.). — Sur les pyrèthrine. Leur emploi en médecine vétérinaire. *Rev. Path. Comp.*, XXXI, 1931, p. 493-502.
- WHIDDON (R. C.). — Report of a case of *Strongyloides intestinalis*. *Texas State Jl. Med.*, 1916, XI, n° 11, p. 604.
- WILLIS (H.). — Value of Chenopodium Oil in Treatment of *Strongyloides* Infections. *Med. Jl. Australia*, 379, october 16-20.
- ZUNZ (E.). — *Éléments de Pharmacodynamie spéciale*. Masson, Paris.

Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de médecine de Paris.
(Directeur : Prof. E. Brumpt).