LE TRAITEMENT DES POLYGLOBULIES PAR L'ANKYLOSTOMOSE PROVOQUÉE

(A propos de cinq cas)

Par M. DUVOIR et L.-C. BRUMPT

Parmi les thérapeutiques des polyglobulies, trois seulement ont été retenues : l'administration de *phénylhydrazine*, méthode qui n'est pas sans danger et dont les effets sont transitoires : l'injection de substances radio-actives, dont l'action risque de dépasser le but poursuivi, sans qu'il soit alors possible d'y remédier, et enfin la radiothérapie qui paraît avoir à son actif des succès durables, mais qui est d'application délicate et nécessite un matériel qui n'existe pas partout (1).

C'est pourquoi nous nous sommes crus autorisés à utiliser, dans des formes sévères de polyglobulie, les propriétés anémiantes durables des ankylostomes.

Nous résumons nos cinq cas dans le tableau suivant en remerciant vivement le Professeur Harvier, les Professeurs agrégés Carrot (du Val-de-Grâce) et Paul Chevallier et le Docteur Laederich, de nous avoir autorisés à faire état de leurs observations encore inédites.

I. Technique de l'infestation

1° Une coproculture est faite à partir de selles contenant des œufs d'*Ancylostoma duodenale*. Les matières fécales sont émulsionnées dans de l'eau avec un volume au moins égal de noir animal qui empêche la putréfaction et aère la culture. On décante dans un grand verre à pied. Le sédiment, semi-fluide ou pâteux, est réparti dans des cupules de terre cuite ou des boîtes de Pétri. On laisse

(1) Cet article était écrit lorsqu'a paru dans *Le Sang* (n° 6, 1942-43, p. 315) un travail du Prof. ABRAMI sur « L'équilibre cytotologique de la moelle osseuse », où cet auteur, rapprochant l'anémie de Biermer de la polyglobulie de Vaquez, annonce la prochaine publication de l'observation d'un érythrémisme chez lequel l'administration d'extrait hépatique eut pour résultat de réduire la polyglobulie de 8.000.000 à 5.000.000 et de ramener à la normale le rapport érythrocytaire de la moelle sternale.

N°	1	2	3	4	5	6	7
Malade suivi dans le service du.....	Prof. Duvoir	Prof. agrégé Carrot	Prof. Harvier	Prof. Harvier	Prof. agrégé P. Chevallier	M. Laederich	M. Duvoir
Nom.....	M ^{me} P.....	M. R.....	M. C.....	M. D.....	M ^{me} C.....	M. B.....	M. G.....
Age.....	57	69	57	58	36	51	44
Profession.....	Concierger	Bureauclate	Barman	Manœuvre	Bobineuse	Manœuvre	Plombier couvreur
Ancienneté des troubles..	un an	?	six mois	six mois	deux ans	2 ans	4 ou 5 ans
Erythrose.....	+	+	+	+	+	++	++
Céphalée, algies diverses, douleurs des membres inférieurs.....	+	+	+	+	++	+	+
Splénomégalie.....	—	Palpable 4 cm.	—	—	percutable sur 12 cm.	palpable	palpable dim. 15 × 7
Hépatomégalie.....	—	déborde de 10 cm.	—	déborde de 6 cm.	—	19 cm.	normal
Adénites.....	—	—	cervicale	—	—	—	—
Autres signes et complications.....	Hémiplégie, infarctus pulmonaire, tens. art. 17-11, claudication, suffle systolique en écharpe	Tens. art. 20-10 albuminurie, purpura, démence sénile	tens. art. 11-7, bronchites répétées. B. Wassermann ++	Thromboses veineuses, tens. art. 13-8, hémoptysies	tens. art. 19-12, épistaxis	Echymose sous-conjonctivale. Accès d'amaurose. Hématurie cyl. hématisques, albuminurie. Urée s. 0,69 T.A. 20-13	Hémiplégie D. + aphasie Urée s. = 0,35. T.A. 15-11
Taux moyen des hématies avant traitement.....	8.000.000	8 à 9.000.000	8 à 9.000.000	7.300.000	9 à 10.000.000	8 à 10.000.000	6 à 6.500.000

	1	2	3	4	5	6	7
Oxycarbonémie endogène (norm. 1,5 à 2 cm ³ par litre).....		6 cc.	15 cc.				23
Type de la polyglobulie..	Maladie de Geisbok	Mal. de Geis- bok ou de del Castello.	Polyg. secon- daire à une pneumopathie (artérite pulmonaire)	Maladie de Vaquez	Maladie de Vaquez	Maladie de Vaquez	Maladie de Vaquez
Date d'infestation	3-1-39	10-4-42	13-4-42	30-11-42	11-12-42	28-5-43	26-10-44
Nombre de larves.....	300	500	500	550	600	700	700
Manifestations pulmo- naires cliniques ou radiologiques.....	—	—	—	—	—	Toux, expecto- ration, voix rauque, dys- phagie le 3 ^e j. Radio = 0	Radio = 0
Epigastralgies.....	±	?	±	+	+	début 7 ^e jour ++ du 30 au 60 ^e jour	+++
Diarrhée.....	—	—	+	+	+	faim doulour. + post pran- diale	
Date d'apparition des hémorragies occultes (R. de Meyer).....	23 ^e jour	?	?	40 ^e jour	?	30 ^e jour	+ jusqu'à 10 selles
Nombre d'œufs de para- sites par gramme de selles.....	10.000	2.000	8.000	4.770	2750	6.500	
Amélioration de l'éry- throse et des signes fonctionnels	+	+	+	+	+	+++	
Tension artérielle.....	13-8	20-11	12,5-10		15-10	un mois après	
Oxycarbonémie endogène	taux normal	5 cc. par litre				m. 15-17	
Reinfestations	22-2-40 = 200 10-2-42 = 200 larves					m. 9-11	
Observations.....		Décès dément sénile		Décès le 22-5-43		Urée sanguine = 0 gr. 27	

sécher à l'air jusqu'au moment où le mélange est devenu assez consistant pour ne pas couler si on retourne le récipient. Celui-ci est alors placé dans un cristalliseur couvert, garni d'un peu d'eau, dans laquelle passent les larves d'ankylostome si on maintient le tout à l'étuve à 25°. Les larves strongyloïdes infestantes seront récoltées dans cette eau, à partir du 10^e jour.

2° La *numération des larves* est indispensable pour doser l'infestation. Il suffit de compter toutes les larves contenues dans une goutte de la suspension préalablement agitée. Deux ou trois épreuves donnent un chiffre moyen, puis on met dans un tube à centrifuger le nombre de gouttes nécessaire pour obtenir le chiffre désiré. Nous avons employé, selon les cas, de 300 à 700 larves. Les anémies graves ne se rencontrant que chez des sujets hébergeant plus de 1.000 parasites, nous estimons le chiffre moyen de 500 comme non dangereux. Il peut être dépassé en tenant compte du poids du malade et du taux de la polyglobulie.

Pour opérer, sinon stérilement, du moins avec le maximum de propreté, on lave les larves en les centrifugeant une ou deux fois dans de l'eau physiologique stérile. Le volume de la suspension définitive ne doit pas dépasser 2 cc.

Pour obtenir la pénétration cutanée des larves, nous avons fait divers essais : l'étalement direct de gouttes d'eau larvifères sur la peau ne laisse pas le temps de pénétrer aux larves qui meurent par dessiccation. Un cylindre de verre fixé sur la peau avec de la paraffine et contenant une assez grande quantité d'eau n'est pas plus efficace ; les larves nagent sans chercher à pénétrer. Le meilleur procédé consiste à déposer la suspension sur un disque de papier buvard humide (papier filtre ou papier Joseph) qui est appliqué, comme un cataplasme ou un emplâtre, sur la peau de la cuisse. Les larves strongyloïdes, stimulées par une dessiccation progressive, ont le temps de pénétrer à travers les téguments.

II. Evolution de l'ankylostomose

1° La *pénétration cutanée* des parasites se manifeste au bout de cinq à dix minutes par un prurit local. On retire le papier buvard lorsqu'il est sec et l'on constate, dès ce moment, un placard urticaire. Vingt-quatre heures après, il existe un érythème en nappe ayant la forme du disque de papier dont il déborde un peu les limites : il est formé de macules ou de papules lenticulaires rouges, s'effaçant le plus souvent à la pression. Certains éléments sont centrés par un follicule pileux. Le malade se plaint de prurit à maximum nocturne, gênant le sommeil. L'éruption est parfois doulou-

reuse à la pression. Non grattée, elle disparaît en 5 à 8 jours, sinon les éléments se surmontent d'une vésicule cornée et persistent une dizaine de jours. Il ne semble pas se produire de sensibilisation, car les lésions de réinfestation au même endroit ont le même aspect qu'à la première application. Si nous avons observé un certain polymorphisme des lésions maculeuses, papuleuses, urticariennes ou à type prurigo, nous n'avons pas vu les dermatites pustuleuses, impétigineuses ou lichénifiées décrites dans la « gourme des mineurs ». Les conditions de propreté où nous avons opéré expliquent que l'on obtienne les lésions à minima de l'ankylostomose cutanée ; dans les conditions naturelles, interviennent en plus le grattage et l'infection secondaire.

2° La migration simultanée à travers le poumon de plusieurs centaines de larves d'ankylostome s'est faite silencieusement. Nous avons guetté en vain les moindres symptômes cliniques. Dans l'observation I, nous avons fait une radiographie pulmonaire le huitième jour et, dans le cas IV, des clichés les sixième, huitième et dixième jours sans trouver la moindre ombre pulmonaire évoquant un syndrome de Löffler dont on a reconnu parfois l'origine parasitaire. Nous ajouterons à ce propos que l'éosinophilie dans l'ankylostomose expérimentale est d'apparition beaucoup plus tardive que l'étape pulmonaire. Ces faits nous conduisent à mettre en doute la spécificité du « catarrhe des gourmes », d'autant plus que les infestations naturelles sont loin d'être aussi massives et qu'il ne semble pas qu'on puisse invoquer une sensibilisation à un passage répété de parasites si l'on tient compte que, lors de réinfestations, dans notre premier cas, nous n'avons pas non plus noté de symptômes pulmonaires. Dans le cas de Laederich, le malade a présenté le troisième jour une douleur rétrosternale et de la toux ; le cinquième jour, de l'enrouement et de la dysphagie qui traduisaient le passage des larves dans la trachée et l'œsophage. Chez ce même malade, on n'a constaté aucun signe pulmonaire clinique ni radiologique.

3° La présence de vers dans le duodénum se traduit dans presque tous les cas par des douleurs épigastriques profondes, non rythmées par l'alimentation, à type de brûlure, de piqure ou de torsion. Dans cinq cas sur sept, elles étaient accompagnées de diarrhée. Ces signes débutent au bout d'un mois ou six semaines, au moment où les œufs d'ankylostomes apparaissent dans les selles. Ils persistent quelques semaines, s'atténuent, puis disparaissent comme si une accoutumance s'installait. Ils sont probablement en rapport avec une duodénite aiguë ; ils cèdent en tout cas remarquablement à l'administration d'extrait d'opium à la dose de 2 à 5 cgr. par jour. Dans le cas VI, des radiographies dues à M. Porcher ont montré

une dilatation de la troisième portion du duodénum et de la première anse jéjunale avec des images très nettes d'œdème de la muqueuse. Les hémorragies occultes ont été recherchées presque quotidiennement, à la période de début, dans les cas I et IV : la réaction de Meyer est devenue positive le 23^e jour dans le premier cas, le 40^e jour dans le quatrième. Jamais il n'a été observé de mélæna ni d'hémorragies de sang rouge, comme en provoque l'*Ancylostoma caninum* dans les infestations expérimentales massives des jeunes chats. Il est de plus intéressant de signaler que la réaction de Meyer, réputée très sensible, n'est que légèrement positive et seulement par intermittences. Ce fait est en désaccord avec les travaux expérimentaux de Wells (1931) et Nishi (1933) qui ont observé par des lucarnes intestinales l'absorption et le gaspillage d'une grande quantité de sang par les ankylostomes du chien. Les ankylostomes de l'homme ont peut-être une biologie différente ; mais, de toute façon, la spoliation sanguine paraît trop minime pour expliquer à elle seule l'importance de la chute globulaire.

Les œufs d'ankylostome sont apparus le 40^e jour après l'infestation dans le cas I, et le 39^e jour dans les cas IV et VI. La numération des œufs est faite dans une dilution de selles dont, avec un compte-gouttes calibré, une goutte est déposée entre lame et lamelle. Soient d le taux de la dilution, g le nombre de gouttes de dilution par cm^3 , n la totalité des œufs comptés dans toute la préparation. Le nombre d'œufs par gramme $N = n \times g \times d$. L'emploi de techniques plus précises semble inutile alors qu'il existe des causes d'erreur importantes dues aux variations de consistance des selles et à l'irrégularité du volume journalier du bol fécal. Les différences dans le nombre des œufs, constatées chez le même sujet, sont peut-être dues aussi à un cycle particulier de ponte comme en présentent les strongyloïdes du rat. Enfin, l'inégalité des chiffres notés chez les différents malades, pour des infestations égales, montre qu'il est très difficile d'évaluer avec une précision absolue le nombre des parasites hébergés.

4° L'état général n'est pas altéré, l'appétit persiste, la température est normale. Jamais les malades ne se présentent comme des infectés. On a cependant prétendu que l'anémie ankylostomique était due à l'infection secondaire favorisée par les lésions de la muqueuse duodénale. Un des arguments en faveur de cette hypothèse est l'hyperleucocytose à polynucléaires, constamment observée, et que nous avons vue apparaître vers la troisième semaine, augmenter régulièrement pour atteindre son maximum au bout de trois mois, puis redescendre pour se stabiliser, vers le 6^e mois, à un chiffre plus élevé qu'au départ. Dans l'observation I, la leucocytose a atteint

le 3^e mois 47.000, dont 24 p. 100 de polynucléaires neutrophiles et 66 p. 100 d'éosinophiles. Si l'augmentation de ces dernières cellules est le principal facteur de l'hyperleucocytose, le chiffre absolu des neutrophiles est aussi augmenté. Les maxima de la leucocytose et de l'éosinophilie coïncident au troisième mois avec le taux minimum des hématies. Dans les infestations anciennes, le taux de l'éosinophilie baisse considérablement et atteint par exemple 10 p. 100 au bout d'un an. Si l'on procède à des réinfestations, l'ascension de l'éosinophilie et de la leucocytose, ainsi que la chute des hématies, sont beaucoup moindres que la première fois. Ce fait peut s'expliquer, soit par une immunité qui empêche un certain nombre de vers d'évoluer, soit par une accoutumance de l'organisme aux parasites.

III. Evolution de la polyglobulie

En quinze jours ou trois semaines, l'amélioration fonctionnelle est déjà manifeste. La céphalée, les vertiges, les éblouissements, les douleurs des membres inférieurs disparaissent ; l'érythrose s'atténue plus lentement. Dans les cas I, V et VI, nous avons même vu une légère diminution de la tension artérielle. L'amélioration clinique précède la chute globulaire, ce qui est peut-être explicable par une diminution de la masse sanguine dont ne rend pas compte la numération globulaire. Le chiffre des hématies commence à diminuer en moyenne un mois après l'infestation, puis baisse assez régulièrement pour atteindre son minimum au troisième mois ; elle remonte ensuite lentement pour se stabiliser vers le sixième mois à un taux subnormal, donc très inférieur au taux de départ. Le tableau ci-dessous montre l'évolution de la polyglobulie pendant les six premiers mois. Au delà de cette période, la maladie semble stabilisée et nous n'avons jamais observé de complications de la polyglobulie en cours de traitement.

Dans le premier cas, l'administration d'anthelminthiques fut suivie d'une réascension des hématies à 7 millions. Deux réinfestations à un an d'intervalle furent nécessaires pour revenir à un chiffre normal. Le taux de l'hémoglobine suivit assez régulièrement la chute globulaire. Certaines polyglobulies, hypochromes au départ, le sont restées. Dans l'observation I, la valeur globulaire resta voisine de l'unité pendant deux ans et tomba ensuite à 0,80. L'hypochromie est d'ailleurs habituelle dans l'anémie ankylostomique, mais peut être corrigée par le traitement martial.

RÉSUMÉ

Cinq cas de polyglobulie primitive ont été traités par ankylostomose provoquée et sont suivis respectivement depuis 5 ans, 19

mois, 13 mois, 8 mois, 3 mois. Un huitième cas est en cours d'infestation.

Deux malades traités sont morts sans qu'on puisse incriminer l'ankylostomose ni la polyglobulie (cas II et IV).

Il est préférable d'appliquer d'emblée un nombre de larves suffisant, soit 500 en moyenne.

L'amélioration fonctionnelle de la polyglobulie précède la chute globulaire. Celle-ci, qui atteint son maximum le 3^e mois, n'est jamais alarmante. Spontanément, sans vermifuges, le nombre des hématies remonte à un taux normal ou légèrement supérieur à la normale.

Le seul inconvénient de la méthode réside dans la duodénite parasitaire, dont les symptômes, épigastriques et diarrhée, sont faciles à corriger par l'extrait d'opium.

Sans vouloir faire de l'ankylostomose provoquée un traitement général de toutes les polyglobulies, nous pensons que cette méthode représente une thérapeutique symptomatique d'application simple, d'efficacité durable et de contrôle facile, puisque le malade, soumis à un régime normal, peut être traité à la consultation sans un contrôle hématologique aussi rigoureux que pour les autres méthodes, telles que la phénylhydrazine, la radiumthérapie et la radiothérapie. Enfin, elle n'est dangereuse ni pour le malade, ni pour la collectivité. Un porteur d'ankylostomes ne saurait, en effet, constituer un danger social, car on peut affirmer que sous nos climats aucune contagion n'est possible, comme le prouve le fait que jamais dans les familles des mineurs parasités on n'a observé de contamination accidentelle ; l'évolution des larves nécessite des conditions de chaleur et d'humidité qui n'existent pas sur le sol français.

BIBLIOGRAPHIE

- DUVOIR (M.), POLLET (L.), BRUMPT (L.-C.) et CHENEBAULT (J.). — Un cas de polyglobulie traité par ankylostomose provoquée (résultats favorables sur la polyglobulie et sur l'hypertension artérielle). *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, séance du 2 février 1940, n°s 4-5-6.
- DUVOIR (M.), POLLET (L.) et BRUMPT (L.-C.). — Un cas de polyglobulie chez une artériopathique traitée depuis trois ans par ankylostomose provoquée. *Le Sang*, XV, 1942, n° 2, p. 81-89.
- DUVOIR (M.) et BRUMPT (L.-C.). — Présentation d'un cas de dermite parasitaire provoquée par *Ancylostoma duodenale*. *Ann. Dermat. et Syphilig.*, févr. 1942, p. 97-102.

Institut de Parasitologie de la Faculté de médecine de Paris
(Directeur : Professeur E. Brumpt).