

RECHERCHES SUR L'INFESTATION EXPÉRIMENTALE  
A *STRONGYLOIDES STERCORALIS* AU TONKIN

(2<sup>e</sup> note)

Par Henri GALLIARD

VIII. — LES SOUCHES IMPORTÉES

Nous avons eu l'occasion d'isoler de deux malades infestés, dans des régions éloignées du Tonkin, des souches que nous avons étudiées comparativement aux souches locales.

I) Souche Tr. (1.425), Antilles. — La formule du développement exogène chez l'homme était mixte avec cycle indirect prédominant (2, 76, 22). Il y avait 40 larves par gramme de selles. La fécondité des femelles rhabditoïdes était de 26 œufs environ.

Quatre chiens ont été infestés avec la coproculture des selles du patient.

100 larves sur la peau, autopsie au bout de 15 jours . . . .	0 ♀
2.000 larves sur la peau, autopsie au bout de 14 jours . . . . .	0 ♀
100 larves sous la peau, autopsie au bout de 13 jours . . . .	12 ♀
2.000 larves sous la peau, autopsie au bout de 15 jours . . . . .	53 ♀

La coproculture de ce dernier chien a servi à infester trois autres chiens (2<sup>e</sup> passage) :

10.000 larves sous la peau, autopsie 4<sup>e</sup> jour : rien dans duodénum, trachée, poumons.

20.000 larves sous la peau, autopsie 12<sup>e</sup> jour : rares femelles immatures dans duodénum ; rien dans trachée et poumons.

2.000 larves sous la peau, autopsie 14<sup>e</sup> jour : 20 ♀ dans duodénum jusqu'à 40 cm. du pylore ; 40 larves par gr. dans duodénum ; jamais de larves dans les selles.

Ainsi, le chien si sensible aux souches locales ne peut être infecté par voie cutanée. Par voie sous-cutanée, il existe une différence considérable entre la virulence de cette souche par rapport à la souche Th., par exemple, qui donne près de 500 femelles pour 2.000 larves dans le même temps.

II) Souche Afrique du Nord (2.104). — Le malade présente 1.245 larves par gramme de selles. La coproculture donne un type de développement exogène mixte (formule : 34, 40, 26). La fécondité des femelles rhabditoïdes est de 41 œufs.

SOUCHE AFRIQUE	CYCLE DIRECT				CYCLE INDIRECT			
	L. stron- gyloï- des %.	Femel- les %.	Mâles %.	Femel- les retrou- vées	L. stron- gyloï- des %.	Femel- les %.	Mâles %.	Femel- les retrou- vées
Homme . . .	33	40	27		33	40	27	
1 <sup>er</sup> passage.	43	33	24	120	45	35	20	178
2 <sup>e</sup> passage..	64	24	12	84	60	24	16	69
3 <sup>e</sup> passage..	67	15	18	17	00	00	00	0
4 <sup>e</sup> passage..	0	0	0	0				
CYCLE MIXTE (2 SÉRIES)								
SOUCHE AFRIQUE	L. stron- gyloï- des %.	Femel- les %.	Mâles %.	Femel- les retrou- vées	L. stron- gyloï- des %.	Femel- les %.	Mâles %.	Femel- les retrou- vées
Homme . . .	33	40	27		33	40	27	
1 <sup>er</sup> passage.	47	39	14	194	42	38	20	+
2 <sup>e</sup> passage..	59	22	19	121	60	21	19	+
3 <sup>e</sup> passage..	61	18	21	21	59	20	21	+
4 <sup>e</sup> passage..	0	0	0	0	0	0	0	0

Contrairement à la souche précédente, les chiens ont pu être infestés par la peau. Quatre séries de passages ont été établies avec 500 larves des cycles direct, indirect, et larves mixtes (deux séries). L'autopsie a été faite le 40<sup>e</sup> jour. Un 5<sup>e</sup> chien inoculé avec les larves de la 4<sup>e</sup> série au 3<sup>e</sup> passage ne s'est pas infecté non plus.

Ainsi, les caractères qui différencient cette souche des souches tonkinoises sont :

1) l'évolution du type d'évolution exogène vers le type direct par passages chez le chien, contrairement à tout ce que nous avons observé ;

2) la perte de virulence par passages. Le nombre des femelles dans le duodénum décroît progressivement. Un état complètement réfractaire se manifeste au troisième passage pour le cycle indirect et au quatrième passage pour le cycle direct et les larves mixtes chez cinq chiens en expérience. Les chiens réfractaires n'ont présenté à aucun moment de larves dans les selles ni de femelles dans le duodénum. L'un d'eux (3<sup>e</sup> chien de la série mixte ayant résisté à l'infection avec 2.000 larves), surinfecté au 40<sup>e</sup> jour avec 10.000 larves de la souche tonkinoise Th., est mort 17 jours après avec une infestation massive ;

3) aux premiers passages, les larves strongyloïdes du cycle direct se sont montrées moins virulentes que celles du type mixte, alors que le contraire s'observe généralement (voir chap. VII). Par contre, les séries directe et mixte ne sont devenues stériles qu'au cinquième passage.

L'étude de ces deux souches montre qu'il existe des biotypes géographiques différents de *S. stercoralis*, qui se distinguent par leur pouvoir infestant plus ou moins marqué pour le chien. C'est ce qui explique la divergence d'opinion concernant l'unicité ou la dualité des *Strongyloides* de l'homme et du chien.

## IX. — LA STRONGYLOIDOSE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHAT

Nous n'avons jamais trouvé de chat spontanément infesté par un Strongyloïde. Nous avons recherché si sa réceptivité était comparable à celle du chien.

Un certain nombre de passages ont été faits à partir de la souche Thu., au 66<sup>e</sup> passage chez le chien, avec des larves mixtes, et à partir de deux souches canines.

SOUCHE TH.	L. STR.			SOUCHE CHIEN I	L. STR.			SOUCHE CHIEN II	L. STR.		
	♀	♂	♂		♀	♂	♂		♀	♂	♂
Chien.....	6	72	23	Chien (21 <sup>e</sup> p.)	6	73	21	Chien.....	100	0	0
Chat (1 <sup>er</sup> p.)	7	76	17	Chat (1 <sup>er</sup> p.)..	8	73	19	Chat (1 <sup>er</sup> p.)	100	0	0
« (2 <sup>e</sup> p.)	9	72	19	« (2 <sup>e</sup> p.)..	7,2	71,8	21	« (2 <sup>e</sup> p.)	98	0,5	1,5
« (3 <sup>e</sup> p.)	3,8	72,2	24	« (3 <sup>e</sup> p.)..	5	76	19	« (3 <sup>e</sup> p.)	97	1	2
« (4 <sup>e</sup> p.)	3	76	21	« (4 <sup>e</sup> p.)..	4	73	23	« (4 <sup>e</sup> p.)	94	1	14
« (5 <sup>e</sup> p.)	5,3	70,7	24	« (5 <sup>e</sup> p.)..	6,8	72	21	« (5 <sup>e</sup> p.)	82	6	12
« (6 <sup>e</sup> p.)	0	0	0	« (6 <sup>e</sup> p.)..	5	75	20	« (6 <sup>e</sup> p.)	81	7	13
				« (7 <sup>e</sup> p.)..	0	0	0	« (7 <sup>e</sup> p.)	0	0	0

La virulence a été également éprouvée sur le chat avec un nombre de larves connu :

Souche Th.....	1.200 lar.	sur la peau	4 jrs	0 ♀	Normal	
—	—	—	8 «	0 ♀	0	4 larves dans l'œso- phage.
—	—	—	13 «	1 ♀	295	16 l. rh. par gr. dans duodénum.
—	—	sous la peau	17 «	15 ♀	312	Pas de larves rhabd.,
—	—	sur la peau	17 «	0 ♀	250	L. str. dans estomac.
Souche chien I..	1.200 «	—	8 «	0	125	4 l. str. dans trachée.
—	—	—	13 «	106	324	Duodénum : pas de larves.
Souche chien II.	1.200 «	—	10 «	66		Duodénum : 6 l. par gramme.
—	—	—	13 «	132		Duodénum : 72 lar ves par gr.

Après un certain nombre de passages sur chats, la virulence a été testée de nouveau sur le chien :

Souche Th.....	3 <sup>e</sup> passagesur chat	500 l. sur chien	25 jours	93 femelles	contre 118 normal
— chien I.	3 <sup>e</sup> —	500 l. —	25 «	152 «	« 167 «
— chien II	4 <sup>e</sup> —	500 l. —	25 «	91 «	« 105 «
— Thu ...	3 <sup>e</sup> —				
	2 sur chien	500 l. —	25 «	122 «	« 118 «
— chien II	4 <sup>e</sup> —				
	2 sur chien	500 l. —	25 «	97 «	« 105 «

Ainsi, lorsqu'une souche du chien est passée chez le chat, le type du cycle exogène reste le même s'il a atteint son point d'équilibre (souches Th. et chien I), ou tend du type direct au type mixte (souche II passée directement du chien spontanément infesté), comme chez le chien. Cependant, le chat manifeste un état réfractaire à partir du 6<sup>e</sup> ou 7<sup>e</sup> passage, aussi bien pour les souches humaines que pour les souches d'origine canine.

En ce qui concerne le pouvoir infestant, la souche Th. (d'origine humaine), s'est montrée beaucoup moins virulente que pour le chien, surtout par voie cutanée. Par contre, les souches chien I et surtout chien II sont d'une virulence presque normale.

Enfin, après trois et quatre passages par le chat, la virulence pour le chien était à peine diminuée.

Sandground (1928) a étudié aussi la réceptivité du chat aux souches de *S. stercoralis* d'Amérique du Nord. Il a observé également que le chat est un hôte expérimental moins favorable que le chien. L'infection est plus légère, plus éphémère, souvent abortive en une à trois semaines et dure au maximum six semaines. De plus, le chat guéri ne peut être réinfesté. Il s'immunise plus rapidement et plus uniformément que le chien. Mais l'auteur n'a pas tenté les passages en série.

Le chat est donc aussi bien en Amérique du Nord qu'au Tonkin un hôte peu réceptif et il n'existe pas de souches de *Strongyloides* (*S. cati* ou autres) spontanément adaptées à cet animal, contrairement à ce qui a été observé au Bengale par Chandler (1926), où 20 p. 100 des chats sont infestés.

## X. — STRONGYLOIDOSE HYPERVIRULENTE, MORTELLE. SOUCHES HYPERINFESTANTES

La strongyloïdose est, ici, en général bénigne. Mais il arrive de rencontrer parfois des infestations massives se terminant par la mort.

Nous en avons signalé un premier cas en 1937. Il s'agissait d'un enfant de huit ans, entré à l'hôpital pour pneumonie, qui était dans un état grave et qui présentait une immense quantité de larves rhabditoïdes de *Strongyloides stercoralis*, ainsi que des larves filariformes infectieuses dans les selles fraîchement émises. Le malade mourut trois jours après son entrée, mais l'autopsie ne put être faite.

Dans un deuxième cas, que nous avons signalé déjà en 1938, c'était un malade, Ng. B. T., 41 ans, entré dans le service de clinique chirurgicale à l'hôpital du Protectorat, à Hanoï, avec une tuméfaction douloureuse de la fosse iliaque droite : il présentait une réaction péritonéale et une dysenterie semblant remonter à deux mois. La tuméfaction est incisée. L'état général est bon. Pas d'éosinophilie. L'examen des selles montre la présence d'œufs de douves, d'ascaris, de trichocéphales, mais pas de larves rhabditoïdes. A partir du cinquième jour, le malade présente de la diarrhée, cinq à six selles par jour. Quarante-cinq jours après son entrée, on fait un nouvel examen de selles qui montre la présence de très nombreuses larves rhabditoïdes. Le malade présente alors dix selles par jour, fluides, noirâtres, en petite quantité, sans ténésme, ni épreintes. L'état général est à ce moment très altéré, l'asthénie extrême, anorexie, cachexie. La mort se produit quatre jours après.

A l'autopsie, on trouve une péritonite plastique diffuse. Une grosse poche d'abcès prévésical contient du pus et des selles avec de nombreuses larves rhabditoïdes. Le duodénum contient de nombreuses femelles, œufs et larves rhabditoïdes de *Strongyloides* et des larves strongyloïdes en voie de transformation. Le cæcum présente de grosses ulcérations probablement d'origine amibienne, avec deux perforations situées au-dessus de l'abouchement de l'iléon. On trouve quelques larves filariformes dans la partie terminale de l'intestin, mais les coupes ne montrent pas la pénétration de ces larves à travers la paroi (obs. complète in Thèse Lau, Hanoï, 1938).

Dans un troisième cas, il s'agissait d'une femme de 30 ans, N. T. T., entrée le 1<sup>er</sup> juillet 1939 dans le service de clinique chirurgicale pour prolapsus rectal. Pas d'intervention en raison de l'état de cachexie avancé de la malade. Elle présente depuis un mois une diarrhée muqueuse. On trouve dans les selles un très grand nombre de larves rhabditoïdes et strongyloïdes enrobées dans du mucus. Du mucus prélevé à l'aide d'une sonde dans le rectum, à dix centimètres environ de l'anus, montre également la présence de nombreuses larves rhabditoïdes et strongyloïdes. Deux jours après son entrée, la malade meurt. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Dans un quatrième cas, il s'agit d'un malade, B., 40 ans, entré à l'hôpital pour diarrhée depuis deux mois. Mort deux jours après. De nombreuses larves rhabditoïdes sont trouvées dans les selles, mais pas de larves strongyloïdes. A l'autopsie, pratiquée par notre assistant le D<sup>r</sup> Ngu, on trouve dans le duodénum et l'intestin grêle antérieur un nombre considérable de femelles mûres et en voie de développement, des larves rhabditoïdes jusqu'à trois mètres du

pylore. Des larves strongyloïdes existent dans le duodénum et la première partie du grêle. Les coupes histologiques ne permettent pas de déceler la pénétration des larves à travers la paroi intestinale.

Dans un cinquième cas, déjà signalé en 1928, il s'agit d'une femme de 35 ans, Ng. Thi-V., entrée dans le service de clinique médicale pour œdème de la face et des pieds. On trouve dans ses selles de très nombreuses larves d'anguillules. Le début remonte à deux mois. La malade a présenté des crises diarrhéiques devenant de plus en plus fréquentes. A la fin, la diarrhée devient profuse, la malade meurt dans un état de cachexie complète. A l'autopsie, on trouve de nombreuses femelles de *Strongyloides stercoralis* dans le duodénum. Pas de larves strongyloïdes. La muqueuse de l'intestin grêle et surtout du côlon présente de très nombreuses ulcérations à l'emporte-pièce, qui montrent, en coupe histologique, des foyers de suppuration et de nécrose de la muqueuse et de la sous-muqueuse avec des éosinophiles. Des femelles d'anguillule et des œufs sont logés dans certaines de ces ulcérations. Mais la pénétration de larves dans l'épaisseur de la paroi n'a pu être observée.

Comme dans la plupart des pays d'Asie, les individus, malgré les contaminations auxquelles ils sont perpétuellement exposés, témoignent d'une résistance raciale certaine vis-à-vis de la strongyloïdose et de l'ankylostomose.

Quelle peut être alors la cause de ces quelques cas d'infestation graves et mortels ? Ils ne sont certainement pas dus à une contamination massive dans le milieu extérieur, car ces cas seraient beaucoup plus fréquents qu'ils ne le sont. D'ailleurs, notre malade n° 2 en est une preuve, puisque son infestation a crû en intensité pendant son séjour à l'hôpital.

Grassi et Segré, dès 1887, et Leichtenstern, en 1898, avaient déjà trouvé nécessaire d'admettre la possibilité d'une auto-infestation, c'est-à-dire le passage direct de larves strongyloïdes, prématurément formées dans l'intestin, à travers la paroi intestinale, pour expliquer la longue persistance de la strongyloïdose qui peut, dans certains cas, durer 20 ou 30 ans. En 1911, Darling, à Panama, trouve de nombreuses larves dans la paroi intestinale et suggère que ces larves peuvent se transformer directement. Gage, en 1910-1911, découvre des larves strongyloïdes dans les crachats d'un malade de la Nouvelle-Orléans, et à l'autopsie, trouve des larves dans toutes les couches de la paroi intestinale et les lymphatiques. Mais l'auteur ne spécifie pas la nature de ces larves. Il conclut à une auto-infestation. Yokogawa, en 1913, trouve des larves filariformes dans l'intestin et dans les vaisseaux de la rate. Thira (1919), a vu des larves filariformes dans la *muscularis mucosæ*, les vaisseaux lymphatiques, les veines sous-muqueuses ; Ohira et Shimura (1919-1920), en trouvent dans les crachats d'un pa-

lient et à l'autopsie, retracent toute la migration des larves depuis l'intestin jusqu'aux bronches. Shimura et Ogawa (1920) trouvent des œufs de larves rhabditoïdes et strongyloïdes dans les crachats d'un malade au cours d'une auto-infestation. Stekhoven (1928), trouvant des larves filariformes dans les selles, conclut à la possibilité d'une auto-infestation. Ophuls (1929) a vu de très nombreuses larves filariformes dans la sous-muqueuse et la musculuse du côlon, ainsi que dans les ganglions mésentériques. D'où il conclut que les larves infectieuses se forment dans l'intestin. Froès (1929) a trouvé des larves rhabditoïdes dans les poumons et dans un exsudat hémorragique pleural d'un malade présentant une infestation intestinale intense. Faust (1930) a trouvé 7 fois, sur 17 cas de strongyloïdose, des larves filariformes dans les selles. Il proposa pour ces souches le nom d' « hyperinfective strains », pensant que c'était elles qui étaient responsables du phénomène d'auto-infestation. Kreis (1932) a trouvé des larves filariformes dans les selles. Yoshino (1932), sur 25 cas observés, a vu la mort se produire 13 fois, du fait de complications broncho-pulmonaires. Dans un cas on trouvait des œufs et des formes rhabditoïdes dans les crachats, dans deux autres, des larves filariformes. D'où, pour l'auteur, possibilité d'auto-infestation due à la présence de femelles dans les bronches. En 1936, Nolasco et Africa rapportent un cas mortel par ileus paralytique avec infestation considérable par les vers adultes et invasion générale par les larves filariformes. En 1938, Torrès et P. de Azevedo trouvent dans deux cas des larves rhabditoïdes émigrant d'ulcères de la muqueuse colique par voie des lymphatiques mésentériques, des veines coliques, au foie et aux poumons. D'où hyperinfestation. En 1940, Faust et de Groat ont rapporté un nouveau cas chez un garçon de 12 ans, affamé et moribond. De nombreuses larves rhabditoïdes émigraient dans la *muscularis mucosæ* du grêle, et se transformaient en larves naines, délicates, filariformes. On les trouvait jusqu'à la séreuse et dans les veinules, mais beaucoup passaient dans le péritoine. Il y avait également, dans le cæcum et l'appendice des femelles, des larves rhabditoïdes, et dans la profondeur, des larves strongyloïdes. Dans les ganglions mésentériques, on trouvait quelques larves filariformes. Dans le foie, des larves filariformes étaient présentes dans les espaces porte. En dépit de l'action toxique et traumatique sur la muqueuse, la réaction locale était nulle. Une fois que les larves avaient rompu la barrière de la *muscularis mucosæ*, le dommage était nul, sauf une apparition modérée d'éosinophiles.

Lie Kian Joe (1940) a observé chez un pêcheur japonais la présence de quantités énormes de larves rhabditoïdes dans les fèces et le liquide duodénal. En plus, des larves filariformes furent trouvées dans les vomissements.

Hartz (1946) a rapporté un cas d'auto-infection à Curaçao. L'autopsie fut pratiquée 40 minutes après la mort, ce qui élimine certaines possibilités de transformation des larves *post-mortem*.

Les vers adultes se trouvaient exclusivement dans le duodénum. Les larves, presque toutes filariformes, avaient envahi la paroi du grêle et

surtout du côlon, indépendamment de toute lésion ulcéralive, et formant des granulomes à éosinophiles, aussi bien dans le mésocôlon que dans le foie.

Au point de vue expérimental, Fulleborn (1924 et 1926) ne réussit pas à produire l'auto-infestation par voie interne chez les mammifères. Thira (1929) obtint une infestation du chien par inoculation intra-rectale de selles fraîches. Ohira et Shimura (1920) réussirent à obtenir l'auto-infestation chez le chien. Nishigori (1928) à la suite de recherches expérimentales très complètes, est arrivé à la conclusion que les larves rhabditoïdes de l'intestin peuvent se transformer en larves strongyloïdes dans certaines circonstances, et produire une auto-infestation. Faust, avec ses collaborateurs, en 1934, a rapporté une preuve certaine de l'auto-infestation chez le chien en montrant que le nombre des femelles retrouvées dans l'intestin était souvent supérieur à celui des larves inoculées. D'autre part, l'infestation de deux chiens par l'inoculation de larves strongyloïdes dans le cæcum permet, d'après l'auteur, de démontrer la possibilité de l'auto-infestation.

Cependant, Fulleborn (1926), à la suite de ses échecs expérimentaux, avait émis une hypothèse différente, celle de l'auto-infestation par voie cutanée. Il avait pensé que la transformation et la pénétration des larves se faisaient au niveau de la peau de la région péri-anale, dans des traces de matières fécales. Il signalait l'apparition dans cette région, dans les cas d'infestation importante, de larges placards dus probablement à la pénétration de larves strongyloïdes. Chez des individus cachectiques, diarrhéiques, c'est une explication qui présente une certaine valeur, mais pour Nishigori, l'auto-infestation par voie externe ne serait qu'une extension du processus intra-intestinal.

Il est à noter aussi que la présence de *Strongyloides* femelles dans le poumon est également une source de réinfestation.

Ainsi donc, l'auto-infestation, qu'elle se produise par voie interne, intra-intestinale, ou qu'elle soit extra-intestinale, comme l'a montré Fulleborn, est admise par la plupart des auteurs comme une explication de ces infestations intenses, se terminant par la mort.

Dans les cas observés par nous, l'auto-infestation est cliniquement démontrée dans le cas de notre malade n° 2, qui avait probablement, à son entrée à l'hôpital, un parasitisme léger, indécélable par le premier examen, mais qui présentait une infestation intense au bout de quarante-cinq jours.

Ces faits ne sont pas niables. Au cours d'autopsies de cas où la strongyloïdose était accessoire, nous avons trouvé des larves strongyloïdes soit dans le duodénum, soit dans l'intestin grêle. Il est évident que ces larves, venues par voies œsophagienne et gastrique et destinées à se transformer en femelles, provenaient d'une auto-infestation produite au cours du séjour du malade à l'hôpital, puis-

qu'il faut environ douze jours pour que le cycle s'accomplisse. D'autre part, la présence, du vivant du malade, ce qui écarte l'hypothèse d'une transformation *post-mortem*, dans le côlon et l'ampoule rectale, d'un grand nombre de larves strongyloïdes infestantes provenant de la transformation prématurée des larves rhabditoïdes, montre qu'il y a possibilité de passage à travers la paroi intestinale. Mais nous ne pouvons pas donner une preuve histologique, comme certains auteurs l'ont fait, de la pénétration de ces larves.

Expérimentalement, nous avons dit que Faust, Thira, par inoculation des selles contenant des larves strongyloïdes dans le côlon des chiens et infestation consécutive, avaient démontré la possibilité de l'auto-infestation. Et nous en avons aussi donné la preuve par introduction directe de larves strongyloïdes par laparotomie pratiquée aseptiquement, dans le duodénum, l'intestin grêle, le cæcum et le côlon du chien. D'après nos recherches, il paraît même évident que la voie colique est la plus favorable, plus favorable même que la voie transcutanée. La possibilité de pénétration de larves infectieuses à travers l'intestin ne peut donc faire de doute.

De plus, l'auto-infestation a été invoquée comme seule explication de l'extraordinaire ténacité d'infestations légères. Nous avons souvent trouvé des formes évolutives dans l'intestin, à l'autopsie, même dans des cas de strongyloïdose bénigne sans aucune gravité.

Cependant, nous ne pouvons admettre l'opinion de Nishigori : la transformation prématurée de larves rhabditoïdes en strongyloïdes serait un phénomène banal dû au ralentissement du transit intestinal. S'il est probable qu'un certain nombre de larves subissent cette transformation, même dans les cas bénins, ce qui explique l'extraordinaire ténacité de la strongyloïdose, il nous semble que la durée du transit n'a rien à voir avec ce phénomène. Nous avons souvent constaté que des larves prélevées dans le duodénum mettaient le même temps à se transformer que celles trouvées dans l'ampoule rectale. Les malades observés par nous étaient atteints de diarrhée profuse et si l'on considère que, dans ces infestations massives, des femelles sont situées très bas dans la paroi intestinale, la durée du séjour des larves dans l'intestin en était singulièrement raccourcie.

Puisque ce phénomène semble se produire dans tous les cas bénins ou graves, il faut admettre que d'autres facteurs interviennent pour expliquer ces infestations massives qui se terminent par la mort.

L'explication la plus simple est évidemment celle de l'infestation par voie cutanée (Fulleborn) : la transformation des larves rhabditoïdes en larves strongyloïdes, au niveau de la peau de la région

péri-anale, et la réinfestation immédiate consécutive chez des malades diarrhéiques, cachectiques, mal soignés, trop faibles pour se déplacer, peut se faire en quelques minutes, dans des conditions favorables de température et d'humidité. Mais, comme l'a noté Nishigori, le processus externe, cutané, n'est que l'extension du processus par voie interne.

En ce qui concerne l'auto-infestation par voie interne, d'abord on peut se demander si l'existence d'ulcérations peut favoriser le passage des larves à travers la paroi intestinale. Deux de nos malades présentaient en effet des ulcérations d'origine dysentérique et même des perforations. Un autre malade présentait de nombreuses ulcérations non amibiennes, dans lesquelles on trouvait parfois des vers femelles. Mais nous ferons remarquer que certains auteurs ont démontré histologiquement le passage des larves à travers un intestin sain. Nous l'avons démontré expérimentalement chez le chien. Nous avons vu également des malades atteints de typhoïde ou de dysenterie qui présentaient une strongyloïdose peu importante, qui persista après la guérison, mais ne fut nullement aggravée. Ainsi, l'existence de lésions intestinales peut favoriser l'auto-infestation, mais n'en est pas une condition nécessaire.

Nous avons dit que Faust a montré qu'il existait des souches qu'il appela *hyperinfestantes* (hyperinfective strains), caractérisées par la présence de larves filariformes formées directement dans l'intestin et trouvées dans les selles fraîchement émises. Mais Faust, qui avait observé le type hyperinfestant pur sept fois sur vingt-sept cas, n'a pas précisé si cela correspondait à un état clinique ou à un degré d'infestation particulier.

On peut en effet se demander si la strongyloïdose massive est due à l'existence d'une souche spécialisée et si la gravité des cas n'est pas liée au mode de développement exogène de la souche infestante.

Dans les cas mortels observés par nous, deux fois le type direct était pur, une fois il était nettement prédominant. Il est évident qu'une souche du parasite dont la majorité et parfois la totalité des larves rhabditoïdes se transforment directement en larves infestantes, capables de traverser immédiatement la peau ou l'intestin, est plus apte à déterminer une infestation grave que des souches où prédomine le cycle indirect sexué et qui par conséquent ne formeront des larves infestantes que quatre ou cinq jours plus tard.

Mais, par contre, nous avons étudié des souches du type direct pur, provenant d'un cas de strongyloïdose extrêmement léger, sans aucune manifestation clinique. La virulence d'une souche n'est donc pas obligatoirement liée au type de développement exogène direct.

On peut se demander si les cas de strongyloïdose mortels ne sont pas dus à certaines races de *S. stercoralis* particulièrement virulentes. Dans ces cas, on observe en effet deux particularités : l'existence de très nombreuses larves infestantes dans l'intestin terminal et dans les selles fraîchement émises, et, à l'extérieur, la transformation immédiate des larves rhabditoïdes en larves infestantes dans les selles émises. Cette transformation, qui d'habitude demande 23 heures environ, se fait dans ces cas en quelques minutes, d'où chez ces malades la possibilité d'être réinfestés par voie intestinale d'une part et par voie cutanée d'autre part.

Nous avons cherché à savoir si ces caractères d'hypervirulence chez l'homme se conservaient par passage expérimental. Avec les larves filariformes prélevées directement dans le rectum de la malade, nous avons infesté un chien par voie intra-rectale, en donnant ainsi la preuve de la possibilité de l'auto-infestation par voie interne, et deux chiens par voie transcutanée. La virulence de la souche s'est rapidement atténuée et, à partir du cinquième passage, elle a conservé pendant 88 passages sur chien, en cinq ans, une virulence et un type d'évolution exogène remarquablement fixes.

Nous avons cherché aussi, à différentes reprises, à reproduire ce type pernicieux par l'inoculation de quantités considérables de larves à des chiens et des chats nouveau-nés. Il s'est produit une accélération de la formation des femelles parasites et de leur ponte, et des modifications du cycle de développement endogène et exogène comparables à celles que nous avons observées chez l'homme.

Mais, cependant, s'il existait des races hyperinfestantes, elles seraient contagieuses, on pourrait retrouver la filière des différents cas. Or, ici, nous n'avons pas encore la notion de strongyloïdose grave épidémique. Les cas mortels observés sont sporadiques et infiniment rares.

Nous avons démontré (1942) la remarquable malléabilité des caractères biologiques et de la virulence de *S. stercoralis* sous l'action des agents physiques, comme le froid, dans son évolution exogène, et des agents chimiothérapeutiques dans sa vie parasitaire. Nul doute que des conditions d'ordre humoral dépendant de l'hôte puissent intervenir également pour modifier la biologie du parasite de façon si profonde.

On peut donc admettre qu'une souche de parasite, même possédant toutes les propriétés biologiques nécessaires pour devenir hyperinfestantes, ne le devient que si l'hôte parasité lui offre un terrain favorable et lui confère des propriétés nouvelles.

Nous avons constaté en effet, dans les cas mortels, que le parasitisme massif survenait en général pour compliquer un état général

très déficient : tuberculose, dysenterie, péritonite chroniques. La plupart des observations des auteurs que nous avons cités concernent des individus à l'état de cachexie, de famine, de misère physiologique.

Par contre, chez des malades résistants, une maladie aiguë générale, et même un état inflammatoire grave de l'intestin, comme la typhoïde ou la dysenterie, ne modifient aucunement l'importance du parasitisme qui présente identiquement les mêmes caractères après la guérison.

La strongyloïdose aggrave donc l'état général et elle est favorisée par lui. Nous pensons que, chez ces malades, ce sont les modifications du milieu intestinal qui favorisent la transformation en masse, immédiate et prématurée, des larves rhabditoïdes en larves filariiformes. La surinfestation massive qui en résulte hâte la mort du malade, mais n'en est pas la cause directe : elle en est le signe prémonitoire et annonciateur.

## XI. — L'IMMUNITÉ DANS LA STRONGYLOIDOSE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHIEN ESSAIS DE VACCINATION

Nous avons signalé dans les chapitres précédents les différences qui existaient dans l'infection expérimentale chez le chien entre les souches de *Strongyloides stercoralis* du Tonkin et celles du Nouveau Monde.

Nous n'avons jamais constaté en particulier la guérison spontanée chez le chien, ni l'état réfractaire qui se manifeste, d'après Sandground, au bout de quelques semaines (chap. VII), rendant la surinfestation impossible.

Cette absence d'immunité, dans nos expériences, est démontrée par le fait que le taux de l'infestation avec un nombre donné de larves peut se maintenir pendant des mois.

Par ailleurs, la diminution du nombre des larves rhabditoïdes et les longues périodes de latence, qui d'après Sandground font prévoir la guérison, ne signifient nullement une réduction du nombre des femelles, qui sont toujours retrouvées en nombre proportionnel au nombre des larves infestantes.

Nous avons constaté à plusieurs reprises que des chiens pouvaient être tués par une surinfestation massive au cours d'une période de

latence, soit avant, soit après la période de deux mois fixée par Sandground pour l'établissement de l'état réfractaire.

Nous avons cherché aussi à savoir si les chiens réinfestés périodiquement avec un nombre restreint de larves pouvaient en définitive avoir un nombre de vers dans le duodénum correspondant à celui que l'on obtient en les infectant en une fois par le même nombre de larves. La souche Thu. a été utilisée.

1 <sup>o</sup> INOCUL.	DURÉE	2 <sup>o</sup> INOCUL.	DURÉE	3 <sup>o</sup> INOCUL.	MORT	FEMELLES RE- TROUVÉE	NOMBRE théorique de femelles qui auraient dû exister
20 larves..	81 jrs	100 larves			205 <sup>e</sup> jour	75	65
20 larves..	15 jrs	100 larves			45 <sup>e</sup> jour	54	65
100 larves..	39 jrs	500 larves	100 jrs	100 larves	230 <sup>e</sup> jour	488	284
100 larves..	35 jrs	500 larves	45 jrs	100 larves	66 <sup>e</sup> jour	238	284
700 larves.. (en 1 fois)					60 <sup>e</sup> jour	284	

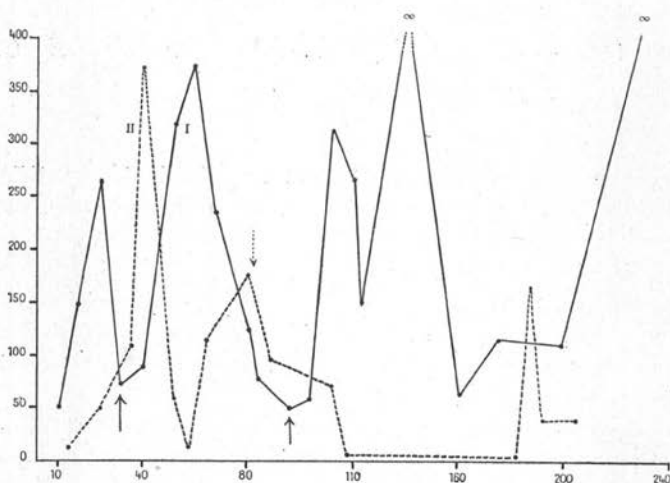


Fig. 5. — Courbe I. surinfestation avec 700 larves en trois fois. Courbe II, surinfestation avec 120 larves en deux fois (les flèches indiquent le jour de la surinfestation).

Ainsi, deux chiens surinfestés à différentes reprises avec un total de 120 larves ont présenté au moment de la mort un nombre de femelles (75) supérieur à celui que l'on aurait obtenu en une fois (65).

Il en est de même pour le second chien qui, infesté avec 100, 500, 1.000 larves, successivement, est mort le 230<sup>e</sup> jour de l'expérience avec 488 femelles, alors que le témoin infecté avec 700 larves à la fois ne présentait que 284 vers au bout de 60 jours (fig. 4).

Même si ce fait était dû à une surinfection accidentelle, ce serait la preuve qu'il n'existait chez ce chien aucun état de prémunition du fait des premières inoculations. Il semble donc qu'au lieu de prémunition, il se produise un phénomène de sensibilisation. Il est une fois de plus évident que les races de *S. stercoralis* étudiées par nous sont très différentes biologiquement de celles du Nouveau Monde.

**Essais d'immunité croisée.** — Nous avons cherché à savoir également si les différentes souches d'origine humaine ou canine que nous avons isolées chez les chiens étaient susceptibles de conférer un état de prémunition les uns contre les autres (tableau XI).

TABLEAU XI

IMMUNITÉ CROISÉE SOUCHES	LARVES 1 <sup>e</sup> INOCUL.	DURÉE EN JOURS	LARVES 2 <sup>e</sup> INOCUL.	DURÉE EN JOURS	DURÉE TOTALE	NOMBRE DE FEMELLES RETROU- VÉES	NOMBRE THÉORIQUE de femelle qui aurait dû exister
Thu + Arn.....	500	35	3.000	25	60	426	640
Arn + Thu.....	500	40	3.000	25	65	698	885
Thu + Chien.....	500	35	3.000	25	60	937	990
Arn + Arn.....	500	40	3.000	25	65	398	937
Ch. + Thu.....	500	35	3.000	25	60	911	970
Chien + Chien...	500	35	3.000	25	60	721	1.039
Thu + Thu.....	500	35	3.000	24	59	671	907
Thu + Fus.....	500	35	1.000	25	60	219	440
Fus. + Th.....	500	35	1.000	25	60	322	440
Chien + Fus.....	500	38	1.000	25	63	273	490
Chien + Chien...	500	35	500	25	60	287	334
Thu + Thu.....	500	35	500	25	60	244	230
Thu + Thu.....	500	45	500	24	69	223	226
Thu + Chien ....	500	41	500	25	66	263	288

Il est difficile de tirer une conclusion de ces résultats. Le nombre de vers trouvés dans le duodénum est généralement inférieur au nombre théorique qui eût été obtenu en infestant deux chiens différents. Quoi qu'il en soit, les souches d'origine canine ne semblent pas prémunir contre les souches d'origine humaine, ni réciproquement.

**Essais de vaccination expérimentale préventive et curative.** — Nous avons eu l'occasion de signaler que le parasitisme dû à *Ancylostoma caninum* et *Strongyloides stercoralis* ne confère au chien au Tonkin aucune immunité contre une réinfestation, et que chacun de ces deux parasites n'immunise pas non plus contre l'autre. Par ailleurs, il n'y a aucune tendance à la guérison spontanée. Aussi, nous n'avons pu vérifier les affirmations de certains auteurs comme Sandground (1926), Otto et Kerr (1939), qui ont obtenu l'immunité par réinoculation répétée de larves vivantes. Un tel procédé détermine, dans nos expériences, une surinfestation qui devient bientôt incompatible avec la vie. Par contre, le fait que l'infestation spontanée du chien soit exceptionnelle par *Strongyloides stercoralis*, que nous ayons à notre disposition des races locales de ce parasite qui ne donnent aucune immunité et des infections n'ayant aucune tendance à la régression spontanée, nous a incité à étudier les effets de la vaccination préventive et curative. Nos recherches avaient porté également sur *Ancylostoma caninum*. Cependant, tous les chiens dès leur naissance sont infestés spontanément, et il n'est pas possible de les déparasiter complètement. Aussi, nous n'avons pu apprécier que l'action curative de la vaccination qui est nulle.

Nos recherches ont été faites avec deux souches, l'une d'origine canine (A. 1.264) et l'autre humaine (Th. 487). Ces souches sont stables et donnent un nombre fixe et constant de femelles parasites dans l'intestin pour un nombre donné de larves strongyloïdes infestantes.

#### Vaccination préventive avec larves filariformes de *S. stercoralis* et *A. caninum*

La vaccination a été pratiquée par voie sous-cutanée avec des larves isolées des coprocultures tuées dans l'eau à 90°. L'émulsion est directement injectée après refroidissement, sans centrifugation, ni lavage des larves, afin d'éviter la perte de substances ayant pu diffuser dans le liquide et pouvant exercer une action vaccinante. Les chiens se montrent assez sensibles à l'injection de larves mortes. A la dose de 500.000 larves, les chiens meurent après la deuxième ou la troisième injection. La dose de 100.000 ou 200.000 ne peut être dépassée pour un traitement de longue durée.

On obtient donc par la vaccination préventive des résultats surtout chez les chiens infestés avec une race de parasites d'origine canine. Les effets de la vaccination semblent beaucoup moins marqués dans le cas de la souche d'origine humaine. Les chiens n'ont

VACCINATION PRÉVENTIVE AVEC LARVES TUÉES	LARVES INFESTANTES	DATE DE L'INFESTATION	FIN DE L'EXPÉRIENCE	NOMBRE de femelles retrouvées	TÉMOINS
500.000 larves, 5 inj. tous les 5 j. ( <i>S. stercoralis</i> ).....	500 l. (souche Chien I)	25° jour	50° jour	139	167
— —	500 l. (sous la peau)	—	—	289	372
— —	500 l. (souche Thu.)	30° jour	54° jour	119	123
500.000 larves, 5 inj. tous les 5 j ( <i>Ancylostoma caninum</i> ).....	500 l. (souche Chien I)	30° jour	58° jour	125	167
— —	500 l. (souche Thu.)	25° jour	52° jour	115	123

rien présenté de particulier au cours de l'infestation. Les courbes d'élimination des larves n'ont pas été modifiées de façon caractéristique. La vaccination préventive ne permet pas non plus au chien de résister à une infestation massive, qui le tue en 15 à 20 jours comme les témoins.

#### Vaccination préventive et curative avec larves d'*Ancylostoma caninum*

Six injections de 100.000 larves tous les 5 jours ; 25° jour : 500 larves infestantes (souche chien I) ; 30° jour : 4 injections de 100.000 larves tous les 5 jours. Mort 24 jours après, 51° jour de l'expérience ; 128 femelles trouvées ; témoin : 167 femelles.

#### Vaccination curative avec larves de *Strongyloides stercoralis*

LARVES INFESTANTES	LARVES TUÉES	DATE DE VACCINATION	FIN DE L'EXPÉRIENCE	NOMBRE de femelles retrouvées	TÉMOINS
500 (Souche Thu.)....	500.000	15° jour, tous les 5 jours	60° jour	123	127
500 (Souche Chien I)..	—	— —	45° jour	154	167
500 (Souche Chien I)..	1.000.000	500.000 les 14° et 26° jours	33° jour	164	167
500 (Souche Thu.)....	2.500.000	14° jour. 5 fois à 10 jours d'intervalle	60° jour	123	127

Il paraît donc que, pour la souche canine, l'action préventive a été plus marquée qu'avec la vaccination avec les larves strongyloïdes. Pour la souche humaine, la différence est négligeable. Et, pourtant, la dose de larves d'ankylostomes employée correspond à une dose double de larves strongyloïdes, étant donné les dimensions respectives de ces deux sortes de larves.

Ainsi, la vaccination curative semble avoir moins d'effets que la vaccination préventive. Les résultats de cette vaccination prolongée après l'infestation sont absolument superposables à ceux obtenus chez le chien vacciné seulement préventivement avec les larves d'*A. caninum* (125 femelles). La vaccination continuée après le début de l'infestation n'a en effet en aucune façon freiné la transformation des larves en vers adultes, ni contribué à réduire le nombre de parasites, ce qui confirme la non efficacité de l'action curative, même lorsqu'elle s'ajoute à la résistance déterminée par la vaccination préventive.

Nous avons également tenté des essais de vaccination avec un broyat de larves, avec des résultats analogues. Nous avons aussi commencé à utiliser des antigènes extraits des larves quand les événements de 1945 ont interrompu ces expériences.

**Perte de virulence des souches après vaccination.** — Dans une dernière expérience, nous avons cherché à voir si les larves strongyloïdes provenant d'une coproculture d'un chien vacciné perdaient une partie de leur virulence ou pouvoir infestant. Un chien a été infesté sous la peau avec des larves provenant du chien II à la fin de la vaccination. Il a été sacrifié au bout de 25 jours, et l'on a retrouvé 324 parasites dans l'intestin (contre 372 dans les conditions normales). Il y a donc une légère diminution du pouvoir infestant.

(à suivre).

(Institut de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris)

---