SUR L'HISTOPLAMOSE ET SA PRÉSENCE EN GUYANE FRANÇAISE

Par H. FLOCH

La curieuse histoire de l'histoplasmose montre qu'il s'agit bien d'une affection qui, pour être sortie du mystère complet il y a quelques années, est encore loin d'être actuellement connue ; bien de ses côtés restent mystérieux.

En 1906, le D^r Samuel Taylor Darling (1) découvre à l'autopsie d'un malade suspect de « Kala-Azar », au Board of Health Laboratory, Ancon (Panama), le premier cas de la maladie. Bientôt (1908), il recueille deux nouvelles observations (2). Or, l'affection ne sera retrouvée à Panama qu'en 1945, lorsque Tomlinson et Grocott (3) reconnaissent un cas d'atteinte canine ; et c'est seulement en mars 1951 que Tucker (4) relève la quatrième observation humaine de la zone du Canal ; ce quatrième cas est d'ailleurs le premier indiscutablement autochtone, car ceux de Darling intéressaient des immigrants, un Chinois de Canton et deux Martiniquais ; aussi pouvait-on se demander où ils avaient pu contracter leur affection. L'enquête épidémiologique menée par Tucker permet à celui-ci d'écrire, toujours en 1951 : « The sum of the circumstantial evidence would support the contention that histoplasmosis does occur on the Isthmus of Panama, apparently in the non-fatal or « benign » form. These data do not in themselves prove the existence of *H. capsulatum* here but suggest that further search may disclose additional local cases in the future. »

**

C'est que, en effet, le problème de l'histoplasmose s'était depuis 1908 quelque peu développé, quoique fort lentement, en dehors de Panama.

Darling avait pensé que l'agent pathogène qu'il avait vu en 1906 était un protozoaire, mais da Rocha Lima (5), en 1912, affirme la nature mycosique du parasite. En 1926, W. Riley et C. Watson (6) reconnaissent un cas d'histoplasmose, le premier aux Etats-Unis

(Minnesota). Il faut attendre 1932 pour que Dodd et Tomkins (7) établissent le premier diagnostic clinique de l'affection. W. A. de Montbreun (8) réussit, en 1934, la culture d'*Histoplasma capsulatum* (à partir du cas de Dodd et Tomkins). En 1937, alors qu'une dizaine de cas seulement sont connus, Negroni (9) relève la première observation sud-américaine, puis de Montbreun décrit en 1940, aux U.S.A., la première infection chez le chien (10).

A ce moment, 35 cas d'histoplasmose sont connus dans le monde. La maladie est alors considérée comme très rare et constamment mortelle.

*
**

Van Pernis, Benson et Hollinger (11) montrent en 1941 qu'un malade et des souris infestées expérimentalement donnent des intra-dermo-réactions positives (après 24 à 48 heures) à l'aide d'un bouillon où s'est développé *Histoplasma capsulatum*. Christies et Peterson (12), en 1945, constatent une réaction positive chez les parents d'un enfant de cinq mois atteint d'histoplasmose et eux-mêmes apparemment sains. C'est la première observation d'infection « inapparente » par *H. capsulatum*.

Des recherches systématiques sur le test à l'histoplasmine sont alors pratiquées aux Etats-Unis par Peterson et Christies (13) en 1945, Palmer (14) aussi en 1945, Furcolow et coll. (15) en 1946. Ces études sont poursuivies durant les années suivantes et on s'aperçoit que les 4/5 de la population de l'Etat du Missouri et les 3/4 de celles des Etats du Tennessee et du Kentucky donnent des résultats positifs à l'intradermo-réaction à l'histoplasmine. Dans d'autres Etats des U.S.A., le pourcentage des résultats positifs n'excède pas 10. Finalement, les Etats où l'affection paraît endémique aux U.S.A. sont ceux de Missouri, Arkansas, Ohio, Tennessee, Indiana et Kentucky ; les Etats moins atteints sont ceux de Floride, Alabama, Caroline du Nord, Virginie, Minnesota, Michigan, Iowa et Californie (16).

*
**

On rapproche de ces constatations le fait que de nombreuses calcifications pulmonaires sont relevées chez des individus absolument négatifs aux épreuves tuberculiniques. Ces calcifications seraient-elles dues à des atteintes bénignes d'histoplasmose (ou de coccidioïdose) ? Certains répondent par l'affirmative. D'autres, comme J. Zapatéro Dominguez (17), font remarquer qu'il existe des allergies infra-tuberculiniques bien connues et attendent pour conclure que des études nouvelles les envisagent. Il faut, en outre, observer que

s'il y a une relation qui paraît nette entre les foyers de calcifications pulmonaires et les zones endémiques d'histoplasmoses révélées par l'intradermo-réaction à l'histoplasmine, celles-ci répondent mal aux régions où les cas cliniques ont été observés.

C'est le moment de signaler que des réactions croisées, dues probablement à un antigène commun (Smith), ont été constatées entre histoplasmine, coccidioïdine et blastomycine. En réalité, les études parallèles effectuées avec les antigènes chez de nombreuses séries de sujets ont montré que, pratiquement, on pouvait accorder une réelle valeur au test intradermique à l'histoplasmine. E. Grasset et P. Press (18) écrivent à ce sujet : « Bien qu'on ne puisse pas attribuer à la réaction cutanée à l'histoplasmine une valeur absolue, car il peut exister des réactions croisées avec d'autres antigènes extraits de champignons (coccidioïdine par exemple), il semble cependant qu'au point de vue statistique, ce test possède une valeur indicative considérable. »

*
**

Toujours est-il que l'histoplasmoses est devenue subitement une maladie d'intérêt mondial, à tel point que l'O.M.S. a confié une étude d'ensemble de la question au Centre International des Recherches sur la Tuberculose à Copenhague.

Alors qu'en 1940 on n'en connaissait que 35 cas, nous l'avons vu, on en relevait 71 en 1945, 85 en 1949, 170 au début de 1952 (sans compter les cas de Guyane hollandaise). Ces 170 cas provenaient en majorité des Etats du Centre et de l'Est des Etats-Unis, puis une dizaine d'entre eux d'Argentine, 8 du Brésil, 4 de la zone du canal de Panama, 2 d'Afrique du Sud, 2 de Cuba, 2 de Java, 2 d'Uruguay, 2 du Soudan français et un de chacun des pays suivants: Autriche, Angleterre, Australie, Espagne, Egypte, France, Honduras britannique, Mexique, Philippines, Rhodésie du Sud, Soudan anglais, Turquie. Ajoutons que les D^r W. A. Collier et C. Winckel, à Surinam, avant août 1952, auraient rencontré 42 cas d'histoplasmoses, dont trois mortels (19), et nous verrons que nous avons nous-même diagnostiqué un cas humain en Guyane française, ce qui nous conduit au chiffre de plus de 210 vers le milieu de l'année 1952 ; ces deux derniers pays sont donc aussi à ajouter à la liste ci-dessus.

Dans d'autres pays du monde que les Etats-Unis, des enquêtes à l'aide du test à l'histoplasmine ont donné des résultats positifs, parfois numériquement importants : 29 % au Brésil, 24 % en Argentine, 18 % au Paraguay, 14 % en Uruguay, 47 % en Guyane hollandaise, sans oublier l'Afrique du Sud : 8 % au Transvaal, 5 % au

Natal (Blancs, Hindous et Noirs). Par contre, des enquêtes analogues semblent montrer en Asie une absence de sensibilité à l'histoplasmine (Indes, Japon, Hong-Kong) ; n'oublions cependant pas les observations cliniques relevées à Java.

Absolument opposés à ceux relevés sur le Continent occidental, sont ceux enregistrés en Europe, où les cas positifs sont pour le moins exceptionnels.

C'est ainsi que sur 1.548 étudiants de l'Université de Genève (18), aucune réaction positive à l'histoplasmine ne fut révélée chez les jeunes Européens, tandis que, chez les étudiants d'origine américaine, on en trouvait 14,85 %. En Espagne, mêmes constatations chez les étudiants de l'Université de Madrid : sur 2.133 testés, 21 seulement donnèrent un résultat positif, mais, dans aucun de ces 21 cas, il ne s'agissait d'étudiant espagnol ; tous étaient Américains et en majorité Porto-Ricains (17). Quelques résultats « partiellement positifs » auraient été enregistrés en Italie, mais, fait-on remarquer, toujours en relation avec des résultats positifs de la tuberculino-réaction (18). Rappelons, en outre, qu'un cas autochtone d'histoplasmosse a été publié à Montpellier (20).

Ces exceptions demandent confirmation et explication. Elles n'enlèvent rien, en tout cas, à l'opposition d'ensemble qui permet d'admettre la spécificité pratique suffisante de l'histoplasmine. L'opinion de Negroni (21) : « As skin test with histoplasmin is not specific it was not possible to establish with absolute certitude the extension of endemic area », ne peut être prise à la lettre qu'à l'intérieur du Continent américain, au maximum. Voici d'ailleurs l'opinion de H. A. Tucker à ce sujet : « Analysis of results obtained with the heterologous antigens (E.g., candidin, blastomycin, coccidioidin) suggested that whereas each might well have been associated with some few cross reactions, it was highly improbable that these could account for prevalence ratios of the magnitude shown in Table I. » (4).

On comprend cependant fort bien des conclusions prudentes comme le sont celles de J. Zapatéro Dominguez : « Todos ello, cuando menos, vendria a mostrar que algo existe en el ambiente de aquel continente que no existe en el nuestro, cuando menos con la frecuencia que alli se da, y que originaria la sensibilidad histoplasminica, y ello sin que pueda asegurar que sea la misma infeccion por el histoplasma. La falta de acuidad antigenica de la histoplasmina y la existencia des reacciones cruzadas justifican este modo de pensar. »

Nous devons signaler par ailleurs les travaux français de Babet (22) et de Sénevet et Catanei (23) sur l'histoplasmosse en général.

L'histoplasmose est une réticulo-endothéliose chronique, commune à l'homme et aux animaux, plus particulièrement aux carnivores et aux rongeurs, puisqu'elle a été trouvée naturellement chez les chiens, les chats, les furets, les rats, les souris (mais aussi chez le cheval). Le singe, le jeune chien et la souris blanche y sont expérimentalement très sensibles, puis viennent par ordre de sensibilité décroissante : le rat blanc, le lapin et le cobaye ; il faut attendre deux à trois mois pour obtenir des lésions caractéristiques chez ces animaux, mais on peut sacrifier les souris blanches inoculées après trois semaines et rechercher alors les histoplasmes dans leurs organes.

Il est vraisemblable que les animaux, et notamment le chien, peuvent jouer un rôle de réservoir de virus, mais l'origine de l'infection peut être, aussi bien pour l'homme que pour les animaux, saprophytique (24). Emmons et ses collaborateurs (1943), puis Negroni (1952) ont obtenu l'isolement d'*Histoplasma capsulatum* à partir du sol (25).

La porte d'entrée habituelle du parasite est, semble-t-il, située au niveau des voies digestives et respiratoires supérieures ; celles-ci sont très fréquemment atteintes par le processus pathologique. On considère que 32 % des cas connus seraient relatifs à des nourrissons alimentés artificiellement (Negroni) ; par ailleurs, R. M. Allen, en 1948, a pu infecter 75 % des souris et des cobayes en expérience par les voies nasale et buccale. Tout ceci donne bien à penser que les hommes et les animaux s'infectent par inhalation et ingestion à partir du sol, à travers les muqueuses du nez, de la bouche et du pharynx.

La transmission par les arthropodes a été suspectée, notamment par des puces et des tiques (de Montbreun), mais aussi par des moustiques.

Darling recherchait des leishmanies dans une « grosse rate » lorsque, on le sait, il rencontra un autre organisme arrondi ou légèrement ovoïde ($3\ \mu$ de large sur $3,5\ \mu$ de long), se différenciant morphologiquement des leishmanies, notamment par la présence d'une capsule et l'absence de kinétoplaste ; cet organisme était très abondant sur les frottis et les coupes histologiques colorés au Giemsa.

H. capsulatum est décélé en général (lésions naturelles ou expérimentales) à l'intérieur des cellules fixes du système réticulo-endothélial du foie et de la rate et de cellules géantes où peuvent être groupés plusieurs dizaines (quelquefois près d'une centaine) de

parasites ; fréquemment aussi, il est trouvé phagocyté dans d'autres cellules : grands mononucléaires et polynucléaires du sang et de la moelle osseuse, cellules endothéliales mobiles du tissu.

On ne trouve jamais d'éléments mycéliens *in vivo*. La lésion histologique est un petit granulome dont le centre est souvent nécrotique ; le tissu granuleux périphérique est riche en mononucléaires, dans le protoplasme desquels on voit les histoplasmes.

Lorsque les parasites ne sont pas décelables, la lésion histologique rappelle le sarcoïde de Besnier-Boeck (26).

Macroscopiquement, les organes atteints présentent des nodules de dimensions fort variables (quelques millimètres à deux ou trois centimètres).

A 37°, sur milieu au sang, après ensemencement de pulpe d'organe atteint, on obtient des colonies rappelant celles des staphylocoques blancs et formées d'éléments levuriformes (colonies levuriformes, premier type cultural). A la température du laboratoire, sur milieu ordinaire, ou mieux sur gélose Sabouraud glucosée (une certaine acidité est favorable), on obtient des colonies duveteuses blanches (colonies filamenteuses, second type cultural), formées d'hyphes ramifiées et segmentées, dont l'angle de division est plus grand que 45° et portant trois types de spores : les unes (3 μ de diamètre), arrondies ou piriformes, s'implantant directement ou par un court pédicule sur les filaments ; d'autres plus grandes (5-25 μ), arrondies ou ovoïdes, à paroi lisse, le long des hyphes ou à leur extrémité (chlamydospores) ; enfin, d'autres ressemblant aux secondes, mais dont la paroi superficielle est recouverte d'excroissances verruqueuses, c'est le type le plus caractéristique : chlamydospores verruqueuses ou tuberculeuses, stalagmospores de Ciferri et Redaelli.

Les cultures sont lentes, 15 jours et même plus : ne rejeter les ensemencements de pulpe d'organe pour recherche du parasite qu'après un mois d'incubation.

Histoplasma capsulatum est l'espèce type des Histoplasmales de Ciferri et Redaelli (1934) (27). On trouve dans le même genre *Histoplasma farcinosum* (Rivolta et Micellone 1883), agent de la lymphangite épizootique des solipèdes, et *Histoplasma mirandei* (Velu 1924), agent de l'histoplasmose des voies lacrymales de l'âne ; on a encore décrit *Histoplasma muris*, vu chez une souris, mais non cultivé.

*
**

Nous n'insisterons pas sur la symptomatologie d'un polymorphisme exceptionnel, de l'histoplasmose. En effet, *Histoplasma capsulatum* peut atteindre tous les organes, et à côté des formes généralisées de l'affection, rencontrées surtout chez des enfants âgés de

moins de dix ans (fièvre modérée, troubles gastro-intestinaux — vomissements, diarrhée, hémorragies —, hépato-splénomégalie, anémie, leucopénie, lymphocytose, hypertrophies ganglionnaires, congestion pulmonaire, lésions cutanées diverses et atteintes muqueuses — bouche, nez, oreille moyenne), on peut rencontrer toutes sortes de formes localisées (plus particulièrement chez l'adulte), avec leur symptomatologie propre, à côté des formes bénignes inapparentes qui, on le sait maintenant, sont de beaucoup les plus fréquentes. A signaler aussi les cas d'associations : présence de *H. capsulatum* dans des lésions cancéreuses, tuberculeuses, lépreuses (granulome tuberculoïde, W. A. Collier, communication verbale).

*
**

On conçoit que le diagnostic différentiel de l'histoplasmosse soit particulièrement difficile et qu'il soit d'abord nécessaire de penser à cette affection, en pays d'endémie, devant tout syndrome clinique comportant des adénopathies, de la splénomégalie, de la fièvre, de l'anémie avec leucopénie et lymphocytose légères, des troubles digestifs, des ulcérations muqueuses ou cutanées, etc...

Le diagnostic positif devra se faire par la mise en évidence des parasites dans la sérosité ganglionnaire, dans la moelle sternale, le sang, la rate, etc..., les principaux organes atteints étant par ordre de fréquence décroissante : les ganglions lymphatiques, le foie, les poumons, la rate, les capsules surrénales, les intestins, la moelle osseuse, le nez et la cavité bucco-pharyngée. Les parasites peuvent être mis en évidence sur simples frottis colorés au Giemsa ou dans des fragments de tissus obtenus par biopsie ; il vaut mieux évidemment pratiquer en plus des ensemencements et des inoculations à la souris blanche. La réaction à l'histoplasmine donne des résultats fort variables, ce qui n'est pas d'ailleurs étonnant, au point de vue diagnostic.

Tucker (4) confirme pour son propre compte, à Panama, la remarque d'Hodgson : « Authentical cases (of histoplasmosis) continue to be more numerous in the areas where interest in the condition is greatest » ; il n'en a pas été autrement en Guyane française comme en Guyane hollandaise.

*
**

Au point de vue thérapeutique, on peut dire qu'à peu près tous les essais logiques ont été pratiqués. Il ne peut être retenu actuellement comme médicaments recommandables (et encore provisoirement, car,

s'ils ont donné des résultats à certains auteurs, il n'en a pas toujours été ainsi) que le vanillate d'éthyle et les sulfones.

Nous avons recherché en Guyane française les résultats que pourraient donner les intradermo-réactions à l'histoplasmine. Nous avons utilisé pour ce faire le produit d'Eli-Lilly and C^o (Histoplasmin concentrated for clinical trial only), dont une partie fut aimablement mise à notre disposition par le D^r W. A. Collier, que nous remercions bien sincèrement. Cette histoplasmine concentrée doit être, d'abord, diluée : 0,1 cc. dans 100 cc. d'une solution d'eau physiologique contenant 0,5 % de formol, pour obtenir une solution finale à 1/1.000.

Nos résultats furent lus 48 heures après l'intradermo-réaction. Furent considérés comme positifs ceux se manifestant par une induration rouge dont le diamètre était égal ou supérieur à 6 mm.

En même temps, fut pratiquée chez chaque sujet, suivant la technique habituelle, une cuti-réaction à la tuberculine de Von Pirquet, les résultats des deux réactions étant lus au même moment.

*
**

Interprétons les résultats groupés dans les tableaux ci-contre, qui les résument.

Si l'on considère la question raciale, quoique nous n'ayons eu que peu de non-autochtones (au nombre de huit seulement), dans notre statistique, nous enregistrons des résultats positifs en proportions relativement importantes, aussi bien chez les Européens que chez les Asiatiques et les Africains du Nord, mais, et c'est ce qui est capital, tous ont vécu de nombreuses années en Guyane française.

Les chiffres obtenus avec l'histoplasmine et avec la tuberculine sont en somme tout à fait analogues, égaux même dans le groupe racial de beaucoup le plus important et le plus intéressant, celui des Créoles : 32 % de résultats positifs et 68 % de résultats négatifs de chaque côté. Mais le tableau 2 démontre qu'il ne s'agit là que d'une coïncidence d'ensemble. En effet, nous trouvons 63 % de concordances, mais encore 37 % de discordances ; et, pour les cas à réaction positive à l'histoplasmine (au nombre de 138), 59 (soit 40 %) sont positifs à la tuberculine contre 79 (soit 57 %) qui sont négatifs. D'autre part, les discordances sont exactement (50 %) aussi fréquemment $H - T +$ que $H + T -$. Nous pouvons donc conclure qu'il n'y a pas, dans nos observations, plus de coïncidences, par rapport aux discordances, que ne pourrait fournir le seul hasard.

TABLEAU I

Répartition des résultats des réactions par races

RACES	HISTOPLASMINE			TUBERCULINE		
	+	—	Totaux	+	—	Totaux
Créoles	129 (32 %)	268 (68 %)	397	127 (32 %)	270 (68 %)	397
Européens	3 (20 %)	12 (80 %)	15	4 (26 %)	11 (74 %)	15
Arabes	2 (50 %)	2 (50 %)	4	2 (50 %)	2 (50 %)	4
Asiatiques	4 (44 %)	5 (56 %)	9	4 (44 %)	5 (56 %)	9
Totaux	138 (32 %)	287 (68 %)	425	137 (32 %)	288 (68 %)	425

TABLEAU II

Rapports entre l'histoplasmino-réaction et la tuberculino-réaction

CONCORDANCES	DISCORDANCES	TOTAUX
H — et T — 209 (78 %)	H — et T + 78 (50 %)	H — 287
H + et T + 59 (22 %)	H + et T — 79 (50 %)	H + 138
Total 268 (63 %)	Total 157 (37 %)	Total 425

Le tableau 3 montre que, de 0 à 10 ans, une proportion déjà importante d'enfants créoles (20 %) réagissent à l'intradermo-réaction à l'histoplasmine ; cette proportion monte à 36 % de 10 à 20 ans, proportion qui se maintient pratiquement ensuite, puisque, de 41 à

TABLEAU III

Répartition des résultats des réactions par groupes d'âge
(créoles seulement)

AGES	0-10 ans	11-20 ans	21-30 ans	31-40 ans	41-50 ans	51-60 ans	61-70 ans	71-80 ans	Totaux
Histoplasmine +.....	19 (20%)	50 (36%)	4 (40%)	3 (27%)	9 (36%)	13 (44%)	15 (34%)	16 (34%)	129 (32%)
Histoplasmine -.....	75 (80%)	88 (64%)	6 (60%)	8 (73%)	16 (64%)	16 (56%)	29 (66%)	30 (66%)	268 (68%)
Totaux.....	94	138	10	11	25	29	44	46	397
Tuberculine +.....	14 (13%)	36 (26%)	2 (20%)	3 (27%)	15 (60%)	16 (53%)	21 (47%)	20 (43%)	127 (32%)
Tuberculine -.....	80 (87%)	102 (74%)	8 (80%)	8 (73%)	10 (40%)	13 (47%)	23 (53%)	26 (57%)	270 (68%)
Totaux.....	94	138	10	11	25	29	44	46	397

TABLEAU IV

Répartition des résultats des réactions par sexe

SEXE	HISTOPLASMINE			TUBERCULINE		
	+	-	Totaux	+	-	Totaux
Masculin.....	72 (32%)	156 (68%)	228	79 (35%)	149 (65%)	228
Féminin.....	66 (33%)	131 (67%)	197	58 (29%)	139 (71%)	197
Totaux.....	138 (32%)	287 (68%)	425	137 (32%)	288 (62%)	425

80 ans (pour prendre des nombres suffisamment importants de sujets), nous relevons 53 réactions positives sur un total de 144 sujets testés (exactement encore 36 %). Ceci tendrait à prouver que c'est bien durant les premières années de l'existence que l'histoplasmosse se contracte..., si l'on admet qu'il s'agit bien là de cas bénins d'histoplasmosse.

Dans le tableau 4, nous envisageons l'influence du sexe sur la positivité du test à l'histoplasmine, avec toujours en comparaison les résultats de la réaction de Von Pirquet.

Si nous trouvons une sensible différence entre nos résultats de la réaction de Von Pirquet chez les individus du sexe masculin et ceux

du sexe féminin (35 % de positivité chez les premiers pour 29 % chez les seconds), les résultats sont pratiquement semblables avec l'histoplasmine (32 et 33 % de positivité) dans les deux sexes.

Signalons ici que W. A. Collier nous a dit n'avoir trouvé que 5,3 % de positivité à l'histoplasmine dans le district rural de Nickerie, chez des adultes, contre, chez des adultes aussi, 47 % dans la ville de Paramaribo. Tous les sujets que nous avons testés jusqu'ici proviennent d'une zone urbaine (Cayenne).

Ajoutons à propos des réactions croisées possibles que, parmi les sujets que nous avons testés, se trouvaient 67 enfants de l'Ecole-Préventorium Marchoux, de Cayenne. Il s'agit là d'enfants lépreux non contagieux, atteints de formes tuberculoïdes et indifférenciées. Nous avons pu constater dans ce groupe qu'il n'y a pas plus de réactions croisées entre intradermo-réaction à l'histoplasmine et intradermo-réaction de Mitsuda à la lépromine, qu'entre test à l'histoplasmine et test à la tuberculine.

*
**

Au sujet de la possibilité, en Guyane française, de réactions croisées entre l'histoplasmine et d'autres antigènes d'origine mycosique (quoique nous ayons signalé que, pratiquement, la réaction à l'histoplasmine a, dans les recherches systématiques, une réelle valeur), remarquons qu'en Amérique existent, avec l'histoplasmosse, à l'état endémique, la coccidioïdomycose et les blastomycoses nord et sud-américaines (21), la première et la dernière plus particulièrement intéressantes pour nous, on le conçoit. Mais la coccidioïdomycose est surtout une affection des zones arides des U.S.A., si elle intéresse aussi, vraisemblablement, les régions correspondantes d'Amérique du Sud. Quant à la blastomycose sud-américaine, dont l'agent pathogène est *Paracoccidioides brasiliensis*, elle n'est pratiquement (à part quelques cas de Costa-Rica et pour le moment) qu'une affection des Etats situés déjà dans le Sud du Brésil (São-Paulo, Minas-Geraes, Rio-de-Janeiro) et de République Argentine, toutes régions géographiquement situées fort loin de notre Département sud-américain.

*
**

Il aurait évidemment été intéressant de pouvoir pratiquer en même temps des examens radiographiques pulmonaires systématiques, ce qui ne nous a malheureusement pas été possible de réaliser en raison du manque d'installation adéquate en Guyane.

*
**

Voyons maintenant dans quelles conditions nous avons pu porter le premier diagnostic d'histoplasmosse humaine en Guyane française :

Le jeune X. est dirigé sur l'Institut Pasteur, pour examens sanguins, en juin 1952. Le diagnostic porté est celui de maladie de Banti et une opération chirurgicale (splénectomie) est envisagée.

Le malade est âgé de 16 ans ; il présente depuis quelques années un syndrome assez mal défini (hémorragies gastriques, splénomégalie, poussées fébriles).

Nous l'avons déjà examiné au laboratoire, en novembre 1950. Il est alors anémié à la suite d'une hématémèse. Le 10 novembre 1950, on enregistre les résultats suivants :

Hématies : 3.600.000 ; leucocytes : 9.600 ; formule leucocytaire : polys neutros 88, polys éosinos 1, monos 2, lymphos 9.

Cette formule devient, le 20 novembre 1950 : polys neutros 55, polys éosinos 15, monos 4, lymphos 26.

Une recherche d'hématozoaires est négative. Une ponction sternale, pratiquée le 13 décembre, donne peu de renseignements : « moelle osseuse diluée dans le sang, des éléments des séries rouge et blanche sont présents, l'érythropoïèse est normale ».

Le 5 janvier 1951, le nombre des hématies atteint 4.000.000, le taux d'hémoglobine 65 p. 100 et les leucocytes 8.000.

En novembre 1951, le malade est revu au laboratoire :

Hématies : 4.600.000 ; taux d'hémoglobine : 90 p. 100 ; leucocytes : 5.400 ; formule leucocytaire : polys neutros 74, polys éosinos 4, monos 6, lymphos 16 ; recherche d'hématozoaires : négative.

Le 16 juin 1952, un examen de la moelle sternale donne les résultats suivants : promyélocytes 1, myélocytes neutros 22, myélocytes éosinos 1, myélocytes basos 1, monos 7, grands lymphos 7, petits lymphos 9, érythroblastes 15.

Le 5 juillet, on relève :

Hématies : 4.300.000 ; taux d'hémoglobine : 80 p. 100 ; leucocytes : 17.800 ; globuline : 312.000.

Le 9 juillet, après la splénectomie, une recherche d'hématozoaires est encore effectuée ; elle donne un résultat négatif. La formule leucocytaire est : polys neutros 86, polys éosinos 0, monos 1, grands lymphos, 8, petits lymphos 5.

Le 11, une hémoculture et un séro-diagnostic (T.A.B. ; *melitensis* ; *Proteus*, O. et H. de Kingsbury, Metz et Syrie), sont pratiqués ; ils donneront des résultats négatifs ; le nombre des hématies est alors de 4.500.000, celui des leucocytes de 14.200, celui des plaquettes de 374.000 et le taux d'hémoglobine de 80 p. 100.

Le malade est mort le 12 juillet.

En examinant plus attentivement les frottis de la moelle sternale, nous décelons alors des corpuscules qui rappellent indiscutablement les histoplasmes. Quelques semaines plus tard, les D^{rs} Collier et Winckel, à Para-

Il s'agissait bien dans ce cas d'histoplasmose généralisée simulant par sa symptomatologie la maladie de Banti qui, d'ailleurs, rappelons-le, n'est pour certains auteurs qu'un syndrome de causes multiples qui peuvent, dans certains cas, être la syphilis, le paludisme, la tuberculose et peut-être aussi, par conséquent, l'histoplasmose.

Nous avons vu que certains animaux avaient été trouvés naturellement infectés par *H. capsulatum*, surtout des rongeurs et des carnivores. Les D^{rs} W. A. Collier et C. Winckel (19) ont, de leur côté, rencontré des « histoplasmes » chez plusieurs animaux sauvages de Guyane hollandaise, notamment chez des « paresseux », des « pians » (sarigues), et aussi des oiseaux sauvages et des lézards. De notre côté, nous avons trouvé des parasites ressemblant à des histoplasmes chez les animaux suivants : trois perroquets (« Jacquot meunier ») sur six examinés (trois foies et une rate) ; un rat gris sur quatorze examinés (rate) ; un pac sur un examiné (rate et inoculation à la souris blanche) ; un agouti sur un examiné (inoculation à la souris blanche) ; un aïra sur un examiné (rate) ; un lézard sur un examiné (foie et rate) ; un oiseau (« kiki ») sur six examinés. Par contre, les examens pratiqués chez les animaux suivants ont donné des résultats négatifs : trois « pians », sept souris grises, deux porcs, deux cobayes, deux poulets, une chauve-souris, un requin.

Il faut se méfier de toute confusion avec les pigments, plus particulièrement chez les oiseaux ; aussi est-il recommandé de pratiquer, en cas de doute, une coloration au Gram en plus de la coloration habituelle au Giemsa. Mais s'agit-il là d'*Histoplasma capsulatum* ? Il serait bien téméraire de l'affirmer, puisque, jusqu'ici, nous n'avons pas obtenu de culture.

Il faut remarquer d'ailleurs que des données assez discordantes au point de vue dimensions peuvent être relevées dans la littérature au sujet de ce qui a été appelé *H. capsulatum*. C'est ainsi que A. Catanei et P. Kervran (28) ont rencontré en Afrique, dans un pus, des éléments parasitaires de forme ovulaire le plus souvent et dont le diamètre variait de 6 à 12-15 μ . P. Kervran et R. Aretas (29), revenant sur cette particularité, signalent qu'ils ont retrouvé ce parasite chez un second malade : « Les caractères du champignon dans l'organisme et les cultures sont semblables à ceux attribués à *Histoplasma capsulatum* Darling 1906, sauf en ce qui concerne ses dimen-

sions *in vivo* que nous avons trouvées sensiblement plus grandes (5 à 15 μ) que celles données par les auteurs américains (1 à 4 μ). » Les mêmes auteurs rapprochent d'ailleurs leur parasite (*H. capsulatum*) de celui découvert pendant la guerre 1914-1918, par Lecène, dans une tumeur de l'épaule, chez un Noir d'Afrique.

Certains auteurs reconnaissent d'ailleurs maintenant à *H. capsulatum* plusieurs formes morphologiques, plus particulièrement quant aux dimensions. R. Day signale une petite forme du parasite chez le lapin inoculé par la voie oculaire (30).

W. A. Collier, au sujet de ses constatations en Guyane hollandaise, nous a dit que lui-même ne pensait pas pouvoir affirmer encore qu'il s'agissait d'*H. capsulatum*, mais seulement d'un « *Histoplasma sp.* » (19).

RÉSUMÉ

Nous résumerons ce travail en disant, qu'après un rappel historique montrant la curieuse « évolution » de l'histoplasmosse depuis la découverte du premier cas par Darling, en 1906, dans la zone du canal de Panama d'abord, puis aux U.S.A., puis dans toute l'Amérique, et de là dans le monde entier, nous y étudions l'histoplasmosse en général, puis les constatations qui nous conduisent à admettre que la Guyane française fait partie de la zone d'endémicité de cette affection.

L'histoplasmosse est fort répandue sur le Continent américain, tandis que, pratiquement, elle n'existe pas en Europe ; les rarissimes exceptions qui ont été signalées, à condition encore qu'elles soient justifiées, ne font que confirmer cette règle. En Asie, en Afrique et en Australie, la maladie paraît exister, mais certainement avec une fréquence qui n'a rien à voir avec celle rencontrée sur le Continent occidental, où, dans certains Etats des U.S.A. (Missouri), les 4/5 de la population se montrent positifs à l'histoplasmino-réaction.

L'intérêt mondial de l'histoplasmosse, maladie récemment rajeunie, est venu de ce que son aspect s'est complètement modifié depuis le relevé des résultats du test à l'histoplasmine, mettant en évidence la grande fréquence des formes bénignes et inapparentes de l'affection (bien plus communes que les formes mortelles, les seules pratiquement connues auparavant), formes au surplus en relation, semble-t-il, avec des calcifications pulmonaires précédemment considérées comme tuberculeuses.

A ce sujet, il faut souligner que l'intradermo-réaction à l'histoplasmine est de réelle valeur aux points de vue statistique et épidé-

miologique, les réactions croisées avec d'autres antigènes mycosiques existant bien, mais étant en somme loin d'être de règle.

A mesure que l'intérêt de l'histoplasmosse augmente, augmente aussi le nombre des cas cliniques connus : on peut considérer que ceux-ci dépassaient le nombre de 210 vers le milieu de l'année 1952.

L'histoplasmosse est une réticulo-endothéliose chronique, commune à l'homme et à divers animaux.

Il paraît vraisemblable que l'homme et les animaux s'infestent à partir du sol, et surtout par les voies respiratoires et digestives supérieures.

Tous les organes peuvent être atteints ; aussi la symptomatologie de la maladie est-elle très variable suivant les malades ; pour poser le diagnostic d'histoplasmosse, plus encore que pour toute autre maladie, il faut d'abord avoir à l'esprit la possibilité de cette affection. Signalons simplement ici, au point de vue clinique, les grandes divisions en formes généralisées, le plus souvent mortelles, formes localisées, fort diverses, et formes associées dont l'importance et la fréquence sont encore assez mal appréciées.

Histoplasma capsulatum n'est jamais rencontré *in vivo* sous la forme mycélienne, mais seulement sous une forme arrondie ou ovoïde, classique, à l'intérieur, le plus souvent, de cellules fixes du système réticulo-endothélial, de grands mononucléaires ou de cellules géantes.

Au point de vue histologique, *H. capsulatum* détermine des lésions granuleuses à centre nécrotique ; lorsque les parasites ne sont pas décelables, la lésion histologique ressemble au sarcoïde de Besnier-Boeck.

H. capsulatum se cultive à 37° sur gélose au sang et à la température du laboratoire (optimum 30°) sur gélose glucosée de Sabouraud. Son développement est toujours lent et l'on ne doit rejeter les milieux d'ensemencements primitifs qu'après un mois d'incubation négative. Sur gélose glucosée de Sabouraud, le mycélium développe des spores caractéristiques, les stalagmospores de Ciferri et Redaelli. Sur gélose au sang, on obtient des cultures « levuriformes ».

*
**

Nous avons étudié en Guyane française l'intradermo-réaction à l'histoplasmine, tout en pratiquant en même temps sur chaque sujet une cuti-réaction à la tuberculine.

Nos résultats sont résumés en quatre tableaux.

L'influence raciale ne nous a pas paru exister, ce qui s'explique par le fait que tous nos non-autochtones, notamment les Européens, avaient vécu de nombreuses années en Guyane.

Quoique nos résultats d'ensemble soient exactement les mêmes avec l'histoplasmino-réaction qu'avec la tuberculino-réaction (32 % de réactions positives), l'étude détaillée de ces résultats chez chacun de nos malades montre que les concordances ne sont pas plus fréquentes que ne le comportait le seul hasard.

Au sujet des relations entre la réaction à l'histoplasmine et d'autres réactions cutanées, ajoutons que nous avons pu constater qu'il n'y avait pas plus de relation entre histoplasmino-réaction et lépromino-réaction (réaction de Mitsuda) qu'entre histoplasmino-réaction et tuberculino-réaction.

Nous n'avons noté aucune influence du sexe sur la positivité de l'histoplasmino-réaction.

Quant à celle de l'âge, nous avons trouvé de 10 à 20 ans le pourcentage de résultats positifs de 36, pourcentage que nous retrouvons ensuite de 41 à 80 ans, ce qui tend à confirmer que l'affection se contracte surtout dans le jeune âge.

Tous les sujets que nous avons testés provenaient d'une zone urbaine.

Pour la discussion de l'interprétation des résultats de l'histoplasmino-réaction, il est utile de souligner que les autres mycoses endémiques du Continent américain (coccidioidomycose et blastomycoses nord et sud-américaines) ne semblent pas devoir être en cause en Guyane française pour des raisons de climat et de géographie.

Nous avons, en outre, eu l'occasion de porter le premier diagnostic d'histoplasmose humaine généralisée grave en Guyane française. Il s'agissait d'un jeune Créole de 16 ans, dont l'affection a été prise pour une maladie de Banti.

Les recherches pratiquées chez divers animaux, sauvages pour la plupart (examens directs du foie et de la rate, inoculations à la souris blanche), nous ont permis de rencontrer chez un certain nombre d'entre eux des « histoplasmes ». Il est en effet, nous semble-t-il, impossible d'affirmer qu'il s'agit bien de *H. capsulatum*, nos recherches, jusqu'ici, ne nous ayant pas permis d'obtenir de culture. Des constatations analogues ont été faites en Guyane hollandaise (D^r Collier et Winckel).

Il faut noter d'ailleurs qu'il y a de grandes différences morphologiques, notamment de dimensions, *in vivo*, entre les divers parasites qui ont été décrits sous le nom de *H. capsulatum* ; mais ajoutons que certains auteurs reconnaissent, *in vivo* aussi, plusieurs formes morphologiques en provenance d'une seule souche de *H. capsulatum* Darling 1906.

Ce sujet fort intéressant mérite des recherches plus approfondies.

BIBLIOGRAPHIE

1. DARLING (S. T.). — A protozoan general infection producing pseudo-tubercles in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen and lymphnodes. *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 46, 1906, pp. 1283-1285.
2. DARLING (S. T.). — Histoplasmosis : a fatal infectious disease resembling kala-azar found among natives of Tropical America. *Arch. Intern. Med.*, 11, 1908, pp. 107-123.
3. TOMLINSON (W. J.) and GROCOTT (R. G.). — Canine histoplasmosis ; pathologic study of three reported cases and first case found in Canal Zone. *Amer. Jour. Clin. Path.*, 15, 1945, pp. 501-507.
4. TUCKER (Harold A.). — Histoplasmosis on the isthmus of Panama. Summary of epidemiologic survey (1949-1950) and report of fourth local case (1951). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Vol. I, May 1952, n° 3.
5. ROCHA LIMA (H. DA). — Histoplasmosis und epizootische Lymphangitis. *Arch. f. Schiffs und Trop. Hyg.*, 16, 1912, pp. 79-85.
6. RILEY (W.) et WATSON (C.). — Histoplasmosis of Darling with a report of a case originating in Minnesota. *Amer. Jour. of Trop. Med.*, 6, 1926, pp. 271-282.
7. DODD (K.) et TOMKINS (E. H.). — A case of histoplasmosis of Darling in an infant. *Jour. of Trop. Med.*, 14, 1934, pp. 127-134.
8. MONTBREUN (W. DE). — The cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. *Amer. Jour. of Trop. Med.*, 14, 1934, pp. 93-125.
9. NEGRONI (P.). — Estudio micologico del primer caso argentino de histoplasmosis. *Folia Biol.*, n° 90-93, 1938, pp. 390-391.
10. MONTBREUN (W. DE). — The dog as a natural host for *Histoplasma capsulatum*. *Amer. Jour. of Trop. Med.*, 19, 1939, pp. 565-587.
11. VAN PERNIS (P. A.), BENSON (M. E.) and HOLLINGER (P. H.). — Specific cutaneous reactions in Histoplasmosis. Preliminary report of an another case. *Jour. Amer. Med. Ass.*, 117, 1941, pp. 436-437.
12. CHRISTIES (A.) and PETERSON (J. C.). — Benign Histoplasmosis sensitivity. *Jour. Pedic.*, 29, 1946, pp. 417-432.
13. CHRISTIES (A.) and PETERSON (J. C.). — Pulmonary calcification in negative reactors to tuberculin. *Amer. J. Publ. Health*, 35, 1945, pp. 1131-1147.
14. PALMER (C. E.). — Non-tuberculous pulmonary calcification and sensitivity to histoplasmin. *Public Health Reports*, 60, 1945, pp. 513-520.
15. FURCOLOW (M. L.), HIGH (R. H.) and ALLEN (M. F.). — Some epidemiological aspects of sensitivity to histoplasmin and tuberculin. *Public Health Reports*, 61, 1946, pp. 1132-1144.
16. DUBOS (R. J.). — *Bacterial and Mycotic Infections of Man. Histoplasma capsulatum*, Philadelphia-London-Montreal, J. B. Lippincott Company, 1948.
17. ZAPATÉRO DOMINGUEZ (José). — Micosis y calcificaciones pulmonares. VI° Congreso Internacional de Patología Comparada, Vol. I, Ponencias, Madrid, 4-11 Mayo 1952.
18. GRASSET (E.) et PRESS (P.). — L'importance épidémiologique et médecine sociale de l'histoplasmosse. *Presse Médicale*, 60, 9 avril 1952, n° 24.
19. COLIER (W. A.). — Communication personnelle août 1952.

20. JANBON (M.) et BERTRAND (L.). — Histoplasmosse viscérale de l'adulte (note préliminaire). *Montpellier Médical*, 93^e année, t. XXXVII-XXXVIII, nov.-déc. 1950, n° 6, pp. 448-455.
 21. NEGRONI (P. DE) y NEGRONI (C. B. DE). — Micosis endemica. VI° Congreso Internacional de Patologia Comparada, Vol. I, Ponencias, Madrid, 4-11 Mayo 1952.
 22. BABLET (J.). — L'histoplasmosse de Darling, mycose d'avenir ? *Biologie Médicale*, 36, 1947, pp. 1-18.
 23. SENEVET (G.) et CATANÉI (A.). — Histoplasmosse (Maladie de Darling). *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Maladies infectieuses, 3, 1949 C.
 24. GUILHON (J.) et GRACIANSKY (P. DE). — Transmission des mycoses animales à l'homme. VI° Congreso Internacional de Patologia Comparada, Vol. I, Ponencias, Madrid, 4-11 Mayo 1952.
 25. NEGRONI (P. DE). — Fuentes Naturales de Infeccion. Micosis. VI° Congreso Internacional de Patologia Comparada, Vol. I, Ponencias, Madrid, 4-11 Mayo 1952.
 26. CHEDIAK (A. B.), CHEDIAK (M.), MAGRINAT (G.). — Histoplasmosis. *Boletin del Colegio Medico de la Habana*, Vol. II, Agosto 1951, p. 365.
 27. CIFERRI (R.) et REDAELLI (P.). — Caratteri e posizione sistematica dell' agente della « malattia di Darling » *Histoplasma capsulatum* Darling e note sugli *H. farcinosum*, *H. pyriformis* et *H. muris*. *Atti dell' Istituto Botanico dell' Università di Pavia*, 6, 1935, pp. 247-309.
 28. CATANÉI (A.) et KERVAN (P.). — Nouvelle mycose humaine observée au Soudan Français. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, t. XXIII, septembre 1945, n° 3.
 29. KERVAN (P.) et ARETAS (R.). — Deux cas d'histoplasmosse observés au Soudan français. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, n° 7-8.
 30. DAY (R.). — Experimental ocular Histoplasmosis. *Amer. Jour. of Ophtalmology*, V. 32, 1949, n° 10.
-