

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

389

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond, Messanvi JOHNSON

né le 29 Juin 1925 à ANECHO - Togo-

Présentée et soutenue publiquement le

MARSEILLE  
1961

CONSEIL AMÉRICAIN ET MALGACHE  
POUR L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
C. A. M. E. S. — CÔTE D'IVOIRE  
Arrivée ... 27/07/1961  
Enregistré sous n° ... 1007

L'A.C.T.H. ET LA CORTISONE DANS LES PROTOZOSES

ET LES HELMINTHIASES

Président : Monsieur le Professeur GALLIARD

Liste des Professeurs offerte par  
L'IMPRIMERIE R. FOULON — 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS-XIV<sup>e</sup>

## I N T R O D U C T I O N

L'action des hormones corticotropes a déjà été étudiée dans les maladies bactériennes.

Dans les maladies parasitaires notamment les protozooses et les helminthiases, il a paru intéressant à certains auteurs de rechercher avec l'A.C.T.H. et la cortisone quels résultats expérimentaux pouvaient être obtenus par leurs effets anti-inflammatoires et anti-allergiques.

L'action hématologique, la plus notable, porte sur les éosinophiles qui caractérisent souvent l'évolution des maladies parasitaires. Cette propriété de l'A.C.T.H. surtout d'abaisser l'éosinophilie a été proposée dans le test de Thorn comme moyen diagnostique de parasitoses.

Plusieurs essais ont été également faits pour déterminer le rôle de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans l'établissement de l'immunité et son maintien dans certaines parasitoses et voir si ces hormones pouvaient modifier les réponses des tests sérologiques ou cutanés employés dans le diagnostic de ces maladies.

Du point de vue thérapeutique, les fortunes ont été très variées et parfois même contradictoires. Toujours

est-il qu'une courte durée du traitement des parasites permet d'éviter les incidents qui peuvent survenir au cours de traitements intensifs et prolongés. En particulier l'action de rétention du sodium et d'élimination du potassium, les effets métaboliques de catabolisme protidique et l'effet hypophysaire ne sont guère à redouter. L'expérience nous manque en ce qui concerne les parasitoses, sur les effets de nouveaux corticoïdes anti-inflammatoires.

Il est bien évident que l'A.C.T.H. et la cortisone n'ont aucun effet parasiticide mais c'est par leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques qu'elles peuvent au cours d'un épisode aigu et sauver un malade.



Avant d'arriver à une conclusion nous allons considérer l'action des parasites sur l'organisme, les faits expérimentaux avec les helminthes, les protozoaires, et les observations cliniques. Ensuite nous discuterons de l'éosinophilie dans les maladies parasitaires, le test de Thorn et les réactions sérologiques en parasitologie sous l'influence de l'A.C.T.H. et la cortisone.

°  
° °

## II - ACTION DES PARASITES SUR L'ORGANISME

=====

Les parasites peuvent exercer sur l'organisme des actions diverses, quelquefois isolées, généralement associées qui rendent souvent complexe la pathogénie des maladies parasitaires.

Ainsi tous les parasites s'accroissent plus ou moins directement aux dépens de l'organisme auquel ils dérobent une partie des substances assimilables qui lui étaient destinées. Dans certains cas cette action est insignifiante (Ascarides, Oxyures) dans d'autres cas elle est très importante (Ankylostomes, Plasmodium etc...).

Les métabolites de certains parasites, ainsi que certaines substances secrétées par d'autres ont une action toxiques ou allergisantes qu'il est parfois facile de mettre en évidence par l'expérience. Les réactions variables de l'organisme aux larves d'helminthes pénétrant par la peau (Cercaires, Ankylostomes, Strongyloïdes) sont dûes à l'inoculation de substances toxiques spéciales à ces divers animaux.

De nombreux parasites traumatisent plus ou moins l'organisme. Grâce à la résistance habituelle de l'organisme et une phagocytose intense, tous ces traumatismes sont en général assez bien supportés.

Il est facile de comprendre que certains parasites relativement anodins lorsqu'ils sont peu nombreux, produisent des troubles mécaniques lorsqu'ils pullulent dans l'organisme ou bien lorsqu'ils cherchent à émigrer par suite de conditions particulières qui leur sont peu favorables dans le milieu où ils habitent. C'est le cas en particulier pour les Ascarides qui peuvent oblitérer le canal de Wirsung, le canal cholédoque, la cavité appendiculaire ou encore produire par leur accumulation de l'obstruction intestinale. C'est en arrêtant le cours de la lymphe que la filaire de Bancroft produit la stase lymphatique qui aboutit peu à peu à l'éléphantiasis et aux autres manifestations filariennes (chylurie, lymphorragies etc...). C'est aux embolies causées par les parasites du paludisme dans les capillaires viscéraux que l'on attribue la production des accès pernicioeux.

Certains parasites occasionnent par leur présence une irritation plus ou moins intense. Les Trichines produisent une irritation gastro-intestinales qui peut entraîner la mort dans les premiers jours de l'infestation.

Les réactions de l'organisme diffèrent suivant les infestations et l'action du parasite. Certaines d'entre elles sont nettement défensives.

L'organisme lutte contre la nocivité des parasites en utilisant ses éléments cellulaires, mobiles ou fixes et

ses propriétés humorales.

Les éléments cellulaires s'opposent souvent par la phagocytose à l'infestation chez les êtres en état d'immunité naturelle ou acquise. La première représente un état spontanément réfractaire à un ou plusieurs parasitismes donnés, la seconde est le fruit d'une immunisation active provoquée, par le contact plus ou moins prolongé avec un parasite ayant un pouvoir antigénique.

Si la phagocytose constitue dans la plupart des cas, un moyen de défense de l'organisme il est juste de signaler que dans d'autres cas, ce phénomène favorise l'évolution de redoutables parasites dont l'habitat très strict est constitué par le protoplasme des macrophages.

C'est ainsi que les jeunes éléments de l'Actinomyces israeli vivent dans les mononucléaires qui les disséminent dans l'organisme. Les cellules lépreuses bourrées de Bacilles, les cellules du Kala-azar dans lesquelles les Leishmania se reproduisent, les cellules de la Verruga du Pérou ainsi que celles où se multiplie l'histoplasma capsulatum sont des macrophages.

Les parasites de l'homme et des animaux peuvent être le point de départ de réactions diverses : inflammatoires, métaplasiques, hyperplasiques et néoplasiques.

Des réactions inflammatoires peuvent se produire à

distance, sous l'influence de toxines parasitaires. On observe alors des modifications cytologiques sanguines qualitatives et quantitatives d'une grande importance. Certaines infections produisent une augmentation des leucocytes éosinophiles (éosinophilie) d'autres une diminution notable du nombre des globules blancs (leucopénie) ou encore une diminution considérable des globules rouges (anémie). Certaines produisent parfois de l'hyperglobulie.

°  
° °

L'ECSINOPHILIE qui semble due à une réaction de l'organisme en présence de divers produits n'est pas spécifique des maladies parasitaires dans lesquelles elle est souvent fort élevée et qu'elle permet de soupçonner.

Le pourcentage d'éosinophiles varie d'ailleurs beaucoup au cours de l'évolution d'une maladie déterminée: il peut être très élevé au début, comme dans les bilharzioses et diminuer progressivement. C'est surtout dans les helminthiases que l'éosinophilie est marquée. Dans l'anguillulose intestinale par exemple, on a pu observer de 25 à 85 % d'éosinophilie (de Langen 1928). L'éosinophilie est moins élevée dans les autres infections (lo dans les bilharzioses). Elle est plus ou moins absente dans les protozooses.

Donc les parasites sont nocifs par leurs actions spoliatrices, toxiques, traumatiques et infectieuses, mécaniques, irritatives et inflammatoires. L'organisme se défend ou s'adapte à son hôte; l'éosinophilie étant une manifestation de ces processus.

On sait que peu de maladies dues au parasitisme par les helminthes présentent un caractère de gravité. Les épisodes inflammatoires, au contraire, sont exceptionnels bien que dans certains cas cliniques particuliers dus à un parasite bénin, la mort puisse se produire par choc anaphylactique. On les rencontre surtout dans les distomatoses hépatiques, dans les bilharzioses et surtout la trichinose.

Ces dernières constituent donc un matériel de choix pour l'expérimentation avec l'A.C.T.H. et la cortisone

o

o o

HELMINTHIASES

ACTION EXPERIMENTALE

A- Effets de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans la trichinose expérimentale.

La trichine est un parasite qui s'adapte à tous les mammifères sans distinction.

L'A.C.T.H. accroît légèrement la réceptivité de la souris pour la trichine. L'éosinophilie apparaît la 3ème semaine aussi bien chez les non traités que les traités. Les anti-corps apparaissent dans les deux groupes en même temps le 25ème jour, et atteignent le même taux. Il n'y a pas de différences histologiques concernant le degré d'infiltration cellulaire et le nombre des larves encapsulées.



La cortisone au contraire provoque une réceptivité beaucoup plus grande et une mortalité beaucoup plus élevée que chez les témoins. L'éosinophilie n'apparaît pas chez la souris traitées par la cortisone.

Dans les deux cas l'association du traitement par les hormones avec les antibiotiques n'a aucunement réduit la mortalité.

Les mêmes auteurs ont constaté aussi que la cortisone inhibe la résistance acquise par une primo-infestation.

Par contre, l'A.C.T.H. chez les souris immunisées et réinfestées ne provoque pas une augmentation significative de la mortalité.

Pour C.M. COKER la cortisone détermine une formation chez la souris d'un nombre plus grand et plus persistant d'adultes de trichine dans l'intestin et plus de larves dans les muscles. De plus la cortisone supprime l'infiltration cellulaire et la myosite généralisée, intense d'ue aux larves à condition que le traitement dure 30 jours. S'il est plus court, l'inflammation se produit mais le nombre de larves n'en est pas réduit, ce qui prouve qu'elle est allergique et n'a aucune influence immunisante contre les larves. Quand les souris sont déjà immunisées par une primo-infestation la cortisone supprime cette immunité et empêche d'autre part chez la souris neuve d'acquérir la résistance à la surinfection que présentent les témoins non traités dans un délai de 10 à 14 jours après l'infestation.

Pour MARKELL et LEWIS, les rats traités pendant 30 jours par la cortisone étaient légèrement plus infectés que les témoins ; mais au bout de 60 jours, l'infestation était considérable.

De plus, si les rats infestés une première fois étaient surinfestés le parasitisme musculaire des témoins n'est pas augmenté alors qu'il est massif chez les rats traités. On a pu constater aussi qu'après 30 jours de traitement par la cortisone le taux des anticorps était très élevé

alors qu'il était nul après 60 jours.

Les auteurs expliquent l'absence d'immunité contre la surinfestation, malgré la présence d'un taux élevé d'anticorps circulant après 30 jours de cortisone, par le fait que l'hypersensitivité tissulaire, intéressant la muqueuse intestinale, qui joue probablement un rôle important dans la résistance à l'infestation, est marquée par la cortisone.

R.A. LORD (1958) a comparé les effets de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur la trichinose expérimentale du rat par l'observation du changement de poids et de l'évolution de l'éosinophilie, de la durée de survie et de la réaction tissulaire au parasitisme.

En ce qui concerne le poids l'A.C.T.H. ne produit aucune modification et le développement est absolument normal alors que les témoins infestés mais non traités perdent du poids. Quand l'infestation est plus intense, l'A.C.T.H. est moins capable d'empêcher l'amaigrissement. Mais il s'agit en réalité de différences minimales avec les témoins non infestés, car la perte de poids n'est que de 6 % avec 1 000 larves alors qu'elle est de 30 % chez les rats infestés et non traités. Quand la dose atteint 5 000 larves, il n'y a plus de différence significative entre les animaux traités et non traités.

Dans le cas de la cortisone, la perte de poids est la même que chez l'animal non traité quelle que soit la dose

dé larves infestantes. Quand cette dose s'élève, l'effet toxique de la cortisone se révèle et s'intensifie. Joint au parasitisme il finit par provoquer une mortalité considérable.

L'A.C.T.H. réduit efficacement la mortalité expérimentale même si elle est appliquée au plus au haut point de l'infestation. Tous les animaux survivent alors que la cortisone tue 50 % des sujets par sa toxicité et n'a aucun effet protecteur contre la trichinose. Elle réduit la durée de survie et dans les infections intenses son effet toxique contribue à aggraver les effets du parasitisme et accélérer l'évolution fatale. Quoi qu'il en soit, lorsque les rats ont franchi le cap du 60<sup>ème</sup> jour le parasitisme est devenu morbide le poids augmente chez les traités et la thérapeutique est sans objet.

L'éosinophilie dans la trichinose du rat non traité atteint 10 à 12 % du 10<sup>ème</sup> au 30 J. et retourne graduellement à 0. Le taux d'éosinophilie est légèrement réduit par l'A.C.T.H. en ce sens que le maximum de la courbe est retardé de 5 jours. Par contre la cortisone supprime l'éosinophilie dans tous les cas.

La réaction tissulaire est également différente. Dans le cas de l'A.C.T.H. l'inflammation se traduit par la présence de monocytes et d'éosinophiles ; sauf lorsque l'infection est massive le nombre de larves est inférieur à celui des témoins.

Mais avec la cortisone la réaction inflammatoire est inexistante et le nombre de larves est 10 fois supérieur à celui des animaux non traités et ces larves ne sont pas encapsulées. On peut donc expliquer ces faits par l'abolition de la réaction tissulaire due à l'hormone, soit dans le muscle soit au niveau de la muqueuse intestinale, facilitant la pénétration des larves. Et le défaut d'encapsulation permet peut-être à l'hôte d'avoir ses tissus plus longtemps exposés aux métabolites de la larve.

H. GALLIARD pour expliquer la différence d'action de ces hormones qui lui paraît surprenante, émet l'hypothèse que l'A.C.T.H. met probablement en jeu non seulement la cortisone mais aussi d'autres hormones que la cortisone injectée seule est incapable de faire apparaître. Quoi qu'il en soit, ces expériences montrent que l'A.C.T.H. doit être utilisé à l'exclusion de la cortisone dans la trichinose humaine.

#### B - Effets des hormones dans la bilharziose expérimentale

Mais la cortisone ne semble pas toujours favoriser le parasitisme. Ainsi dans le cas de *Schistosomo mansoni*. COKER a essayé l'effet de la cortisone chez la souris infectée. Un traitement commencé avant l'infestation et poursuivi longtemps après n'a pas semblé avoir augmenté la réceptivité de l'animal à en juger par le nombre de vers adultes retrouvés dans le foie. On peut penser cependant que le traitement

peut avoir accru la résistance naturelle si l'on en juge comparativement avec les témoins par le faible nombre de parasites retrouvés.

WEISSMAN et HUNTER (1959) ont observé que.. quelle que soit la dose, le nombre d'injections et le moment, en se basant sur le nombre des vers retrouvés dans la veine porte et le foie 6 semaines après l'exposition à 50 cercaires, on pouvait estimer que les souris traitées étaient moins parasitées que les témoins.

La Cortisone a souvent un effet toxique dans la bilharziose expérimentale. Ainsi ont été étudiés les effets produits par les injections de cortisone chez des souris infestées par *Schistosoma japonicum* et la répercussion du traitement sur le tissu hépatique. Il a été constaté une perte de poids rapide et une mortalité augmentée. Le foie perd de son poids, sa réserve de glycogène, mais les réserves graisseuses augmentent considérablement.

C - Effet de la Cortisone et de l'A.C.T.H. sur la spécificité parasitaire et l'immunité d'âge.

Il existe des trichines qui présentent une spécificité très stricte pour un hôte donné. Dans ce cas la Cortisone et l'A.C.T.H. peuvent supprimer cette spécificité et rendre sensibles des animaux normalement réfractaires.

De mêmes, ces hormones peuvent annuler l'immunité conférée par l'âge et créer chez les animaux âgés le terrain réceptif des jeunes.

L'effet de la cortisone sur la réceptivité du chien à la Strongyloïdose humaine a été montré en 1953 par H. GALLIARD et BERDONNEAU. Dans un cas il s'agissait d'un chien âgé, à qui on avait appliqué depuis 2 ans des doses de larves infestantes sans résultat. Il reçut 25 mgr. de cortisone par jour pendant 8 jours avant l'infestation. Puis 2 000 larves lui furent appliquées sur la peau. La cortisone fut continuée pendant 8 jours. Les larves furent trouvées dans les selles le 15ème jours; le 27ème j. il y avait 100 larves par gramme de selles. Le 40ème j. le résultat de l'examen fut négatif. L'éosinophilie atteignit 14 % le 20ème j. et le taux redevint normal le 45ème j. Le résultat du test de Thorn fut négatif le 3ème j. positif le 93ème jour après guérison.



Dans un second cas un chien fut infecté avec 20 000 larves le 14ème j. 500 à 800 larves le 30ème j. Du 27ème au 33ème j. on lui donne 25 mgr. de cortisone par jour. Les larves sont trouvées jusqu'au 180 j. Trois autres chiens du même âge infectés dans les mêmes conditions, mais non traités, perdent leur infection du 35ème au 40ème jours. Notons que les tests de Thorn donnent un résultat négatif le 60ème j., positif le 180ème jour.

Il y a eu dans ces deux cas un effet certain de la

Cortisone. Dans le 1er cas un chien âgé résistant à tous les inoculations, a pu être infecté et présenter une infection massive, mais temporaire. Dans le second cas, un chien plus jeune conserve son infection jusqu'au 180ème jour alors que les témoins furent stérilisés le 40ème jour.

On a réussi à infecter avec des doses de Cortisone allant de 100 mgr. à 12 mgr. des souris blanches, habituellement refractaires avec strongyloïdes ratti.

En ce qui concerne les filaridés on sait que le rat blanc présente un état refractaire absolu à l'infection par *Litomosoides carini*, parasite du "coton rat" et que lorsque l'on introduit des larves infestantes chez cet hôte anormal il se forme des anticorps dont la présence est démontrée par la formation de précipités à l'orifice buccal des larves plongées dans l'anti-sérum spécifique. La cortisone administrée à la dose de 30 à 50 mgr par jour pendant 6 à 10 jours avant ou le jour même de l'infestation supprime l'immunité naturelle du rat blanc, ou on retrouve chez lui, au bout de 25 jours; un nombre de vers adultes à peu près égal à celui qu'on aurait trouvé chez l'hôte spécifique le "coton rat". Cependant les vers ne parviennent pas à un développement complet. D'autre part, le sérum des rats traités préalablement par la cortisone ne contient pas d'anticorps qui sont au contraire présents si la première dose est donnée le jour même de l'infection.

Il a été constaté que dans le cas de *Litomosoides carini*, parasite du cotton rat, la cortisone, injectée journellement à 30 mgr par kilog. inhibe la réponse cellulaire, empêche l'encapsulation des larves dans la cavité pleurale des rats blancs, mais n'augmente pas le nombre des larves accomplissant un cycle complet de migration. La cortisone supprime également l'immunité du rat blanc.

Des rats et des souris âgés traités avec l'acétate de cortisone, à la dose de 10 à 25 mgr par Kg de poids, préalablement pendant une semaine et pendant toute la durée de l'observation, ont pu être infestées avec le cestode *Hymenolepis fraterna* comme si l'hormone avait créé chez lui un terrain de jeunes.

L'étude expérimentale des effets de la cortisone sur la trichinose montre que les animaux traités présentent une réceptivité accrue au parasitisme qui peut devenir considérable et ne contractent pas l'immunité solide acquise par les témoins en quelques jours.

Sous les effets de la cortisone les animaux solidement immunisés par une primo-infestation perdent complètement leur résistance à la surinfestation.

Et pourtant s'il est une maladie parasitaire qui a bénéficié au premier chef de la thérapeutique hormonale c'est la trichinose. Ce que nous verrons dans les résultats cliniques.

## I - RESULTATS CLINIQUES

=====

DAVIS et MOST, les premiers ont utilisé en 1950 l'A.C.T.H. pour le traitement de la trichinose dans un cas très grave. La dose fut de 200 mg par jour en injections intra-musculaires, 50 mg toutes les 6 heures pendant 10 jours. Puis 10 mg par jour 3 jours, puis 200 mg par jour pour le reste de la cure ; en tout 2 950 mg en 17 jours.

Il y eut une amélioration remarquable de l'état général et une sédation presque complète des symptômes : fièvre, vomissements, inapétence absolue, oedème de la face et des extrémités, état confusionnel, délire, excitation. Seul persiste un état de fatigue intense, d'épuisement. Le taux d'éosinophilie qui était de 45 % au début du traitement tomba à 5 % le 17ème jour.

Les biopsies musculaires furent faites à trois reprises. Le 7ème jour de traitement, on trouva de nombreuses larves vivantes, 216 larves par gramme. L'examen histologique montra un oedème interstitiel considérable et une infiltration cellulaire considérable. Le 17ème jour, les larves étaient encore plus nombreuses 980/gr mais l'oedème

et l'état inflammatoire avaient diminué. Mais 12 jours après la cessation du traitement, il y avait encore des larves vivantes mais en plus petit nombre 12/gr. Par contre la myosite diffuse et l'infiltration cellulaire étaient redevenues intenses.

Malgré cela, l'amélioration clinique observée au cours du traitement persista. 15 jours après la fin du traitement le malade rentrait chez lui et 3 mois après, il reprenait son métier de chauffeur de taxi.

Notons également que la fièvre avait remonté après la cessation de l'A.C.T.H. pour baisser de nouveau progressivement, de même que le taux d'éosinophiles qui passe de 5 % à 55 % sans que l'état clinique s'en ressente.

D'autres auteurs ont fait des observations semblables avec l'A.C.T.H. et la cortisone. Les doses varient suivant les cas, entre 40 et 300 mg par jour. Chez l'adulte en 4 injections intra-musculaires. Il y a parfois rechute et le traitement doit être repris avec des doses fortes.

Les effets de la cortisone et de l'A.C.T.H. sont remarquables. Les symptômes les plus graves, comme la myocardite, cédant en quelques heures. La température cède ainsi que les douleurs, l'état général s'améliore. L'éosinophilie remonte après arrêt du traitement, mais sans qu'il y ait modification des symptômes ni hausse de température. Cette persistance de l'éosinophilie s'explique par la présence

de larves vivantes et l'état inflammatoire qui a d'ailleurs tendance à disparaître après encapsulement définitif des larves. On peut constater aussi que les hormones n'interviennent pas sur le développement de l'immunité. Il y a, en effet, chez les malades traités une élévation progressive du taux des anti-corps. Par contre comme on peut s'y attendre, il y a suppression de l'allergie cutanée et les tests donnent des résultats négatifs.

Le mode d'action de l'A.C.T.H. et la cortisone, selon H. GALLIARD peuvent trouver leur explication dans le mode d'évolution de la trichine. Lorsque les larves observées avec la viande sont libérées dans l'intestin leur maturation sexuelle nécessite un métabolisme intense. Ceci entraîne un état de sensibilisation extrême, et la mort au début de la trichinose, a été attribuée à un choc anaphylactique.

Mais si le cycle se poursuit, les femelles vont pondre dans la paroi intestinale et les larves vont gagner les muscles. Avant de s'encapsuler et de venir à l'état de vie ralentie, elles vont provoquer une infiltration leucocytaire et une myosite intenses. C'est cette localisation qui provoque ces myalgies atrocement douloureuses, entraînant une gêne de la mastication, de la déglutition et de la respiration. Ces symptômes allergiques sont également empêchés ou supprimés par l'A.C.T.H. et la cortisone.

Il est cependant difficile d'analyser exactement les effets des hormones car cette division pathogénique en période est forcément un peu schématique. Les symptômes de la première période hypertoxique dûs au développement des larvès en adultes, peuvent se prolonger pendant longtemps car les larves n'atteignent pas toutes à la fois le stade de maturation génitale.

Il est intéressant de constater la différence entre la clinique humaine et l'expérimentation à propos de la trichine et des hormones hypophysaires et cortico-surrénale.

Si l'on s'était basé sur des résultats expérimentaux on ne les aurait jamais utilisées. Chez la souris elle rend le sujet plus réceptif à l'infestation et le parasitisme plus intense; elle supprime l'immunité acquise par une primo-infestation et elles empêchent les souris neuves d'acquérir l'immunité.

Il est possible que de tels effets se produisent chez l'homme; mais il suffit pour le sauver de neutraliser pendant la période hypertoxique les effets cliniques résultant de l'inflammation et de l'allergie aussi bien dans l'intestin que dans les muscles. La trichinose est donc une maladie où l'on peut négliger le parasite, mais on sauve le malade en traitant les symptômes.

---

Il est évident que toutes les affections dûes aux helminthes, surtout les trématodes et les nématodes qui sont plus allergisantes, peuvent bénéficier du traitement par l'A.C.T.H. et la cortisone.

C'est le cas des Schistosomoses ou bilharzioses. On observe en effet assez fréquemment des crises aiguës avec fièvre élevée, atteinte grave de l'état général qui ne répondent absolument pas au traitement antimonié. Des auteurs ont rapporté en 1956, 13 cas d'individus ayant une infection probable récente, présentant tous des oeufs dans les selles et qui souffraient de fièvre à 40°, cyanose hépatomégalie et splénomégalie, douleurs abdominales, toux avec des ombres labiles pulmonaires visibles à la radiographie.

L'A.C.T.H. fut employé à la dose de 5 mg; la dose totale fut 40 mg par perfusion. Même dans un cas particulièrement grave la fièvre tomba en 3 jours. Mais le traitement ayant cessé, la température remonte à 40° pour redescendre en 4 jours à 37° à la reprise du traitement antimonié beaucoup plus précocement, à la période fébrile, sans danger. Naturellement, les accidents infectieux qui peuvent se manifester, phlébite par exemple dans un cas, sont traités et guéris par la pénicilline.

BREINSTEIN et STEINGERG en 1958 ont appliqué la corticothérapie à 3 malades de trichinose issus d'une même famille. Les résultats ont été spectaculaires aussi bien sur les douleurs musculaires que sur les complications myocardiques ou encéphaliques. Il convient d'utiliser des doses fortes, la durée du traitement n'excédant pas quelques jours. Le mode d'action du traitement restant encore obscur, l'action anti-allergique des corticoïdes n'expliquant pas à elle seule, l'excellence des résultats.

MARKELL a montré en 1955 qu'en traitant avec la cortisone l'éléphantiasis dû au *Wuchereria bancrofti*, on provoque une diurèse et une augmentation du nombre de microfilaires dans le sang. Ces deux effets pourraient être attribués à la diminution de la réaction inflammatoire qui entoure les filaires adultes. Ceci permet un libre drainage des lymphatiques de la jambe malade. Les microfilaires sortent ainsi plus facilement des vaisseaux lymphatiques. Mais chez cinq des six malades ainsi améliorés, l'induration disparaît dès l'arrêt du traitement.

L'auteur pense que la Cortisone pourrait être employée dans les cas douteux de filariose en l'absence de microfilaires dans le sang. Un traitement à la cortisone de 2 à 3 jours aiderait à confirmer le diagnostic, en plus du soulagement marqué des symptômes qui est très souvent observé.

Cette action anti-inflammatoire serait également responsable de la disparition des douleurs et autres symptômes dans les trichinoses.

La propriété des corticoïdes de libérer les microfilaires a été observé par P. JOURDAN à Tahiti chez des malades hospitalisés. Les femmes en fausse couche et les grands traumatisés, souffrant par ailleurs d'une filariose, présentent une plus grande microfilarémie que les autres malades.

Il est probable que ce soit dû à une sécrétion d'hydrocortisone accrue dans les traumatismes et doublée pendant la grossesse.

Un cas d'hémato-chylurie filarienne guérie par une association notésine-cortisone a été signalé par VIC-DUPONT et MEGARBANE. Le cas est d'autant plus intéressant qu'il a déjà été traité à la notésine seule. La nobésine-cortancyl a apporté la guérison. Le rôle anti-allergique de la cortisone parait ici encore seul insuffisant pour expliquer l'effet favorable de cette hormone, car les anti-histaminiques étaient déjà demeurés sans effet. La cortisone, en réduisant le blocage inflammatoire des lymphatiques, a exposé les microfilaires à l'action de la notésine. Il faut pourtant accorder une importance à l'action anti-allergique dans le soulagement des oedèmes, des céphalées et des vertiges dûs probablement aux toxiques libérées par la lyse des microfilaires.

CONCLUSIONS SUR LES HELMINTHIASES

Pouvons-nous espérer les mêmes résultats dans les autres helminthiases ?

Ces études ont porté surtout sur la trichinose, la filariose et la bilharziose, dans lesquelles les réactions inflammatoires et toxi-allergiques sont plus importantes. Dans les ascaridioses, strongyloïdioses, ankylostomoses etc... les expériences sont rares pour être conclusives sur les effets de l'A.C.T.H. et de la Cortisone. Mais l'on peut s'attendre à soulager le malade sans atteindre le parasite avec ses hormones.



Ces dernières offrent une possibilité de diagnostic des parasitoses en extériorisant les parasites, dans les filarioses et en permettant de différencier entre les diverses éosinophilies. Mais dans les protozooses, la propriété hématologique de l'A.C.T.H. et la Cortisone, fait prévoir des résultats encore plus variables.

-----

PROTOZOSES

Dans les affections parasitaires à protistes l'on a cherché avec l'A.C.T.H. et la cortisone quels résultats expérimentaux pouvaient être obtenus par leur effet à la fois exaltant sur le germe et anti-inflammatoire sur les tissus et de voir dans quelle mesure ces effets pouvaient recevoir une application thérapeutique.

Nous considérerons les faits expérimentaux dont les résultats sont très variables et ensuite les observations cliniques.

I - Faits expérimentaux.

Les protozoaires réagissent différemment suivant leurs hôtes. Ces derniers peuvent présenter, plus encore que dans les helminthiases, une immunité acquise ou naturelle. Ainsi les noirs résistent au paludisme infiniment mieux que les autres races.

Il est donc nécessaire de faire des essais sur différents animaux avec des souches variées de parasites.

Chez les primates, le Macacus rhésus infecté par Plasmodium cynomolgi, l'administration de cortisone 10mg/j.

14 à 21 j. pendant l'attaque primaire produit une recrudescence considérable de la parasitémie. Avec 10 à 50 mg pendant la période de latence ils provoquent des rechutes d'une grande sévérité. Que ce soit dans les infections récentes ou anciennes, les résultats du traitement par la cortisone semblent être exactement calqués sur ceux de la splénectomie. Il se produit de la lymphopénie, les ganglions axillaires et inguinaux diminuent de volume. Il y a des modifications très importantes de la structure histologique de la rate : régression et épuisement des éléments lymphoïdes à la fois dans les nodules et la pulpe, avec blocage de l'activité prolifératrice qui aboutit normalement à la production des macrophages. Les auteurs en concluent que cette réduction est responsable, plutôt que l'inhibition de phagocytose, de l'aggravation de la maladie produite par la cortisone.

En ce qui concerne les rongeurs c'est au *Plasmodium berghei* que l'on s'est adressé, car sa conservation au laboratoire est particulièrement aisée. Il provoque une infection qui est toujours mortelle, sans exception, chez la souris alors que le rat meurt rarement mais conserve longtemps l'infection.

Chez le rat, FABBIANI et IZZO avec une seule injection (2 mg) d'A.C.T.H. ont vu la parasitémie augmenter.

FRIDLAND et HOWARD ont constaté chez la souris que la cortisone (5 mg) avant l'inoculation (6 heures et 4 j. après

provoque une apparition plus précoce des parasites que chez les témoins dans le sang périphérique et une augmentation de l'intensité de la parasitémie. La mort survient plus tôt (5j. au lieu de 9 jours). L'atrophie de la rate observée chez la souris suggère l'idée que la réponse cellulaire à l'infection est inhibée par l'hormone. Mais d'après SCHNEIDER, la cortisone (10 mg/kg par jour) n'a aucun effet sur l'infection chez la souris.

Recherchant l'effet de la cortisone sur le cours de cette infection chez la souris et le rat H. GALLIARD M. LARIVIERE et J. LAPIERRE ont constaté que la mort survient plus tôt - 6 jours au lieu de 9 avec des doses journalières de 0,5 à 5 mg. L'augmentation de la parasitémie varie avec les sujets. Mais chez le rat, lorsqu'en raison de son âge et de son poids, il doit normalement survivre, la cortisone ou l'A.C.T.H. (5 à 12 mg) n'apportent que des modifications légères et sont incapables même à des doses fortes, de provoquer une parasitémie intense et mortelle. Chez des rats de 100 gr, à la période de latence (1 mois) l'A.C.T.H. et la cortisone à des doses n'ont provoqué que rarement une rechute temporaire.

Signalons également les recherches faites avec les Plasmodium d'oiseaux. Chez le pigeon infecté de Plasmodium relictum et traité par la cortisone (5 mg par jour) le degré de parasitémie passe par un maximum plus élevé et la mort s'ensuit fréquemment, alors que la guérison est la règle chez

les témoins. Quand le traitement par l'hormone est tardif, il se produit une rechute mortelle.

Certains antifalariques, comme le Proguanil guérissent les animaux traités par l'hormone, ce qui signifie que la cortisone n'agit pas directement sur les parasites mais intervient dans le processus de l'immunité. D'ailleurs lorsque la période de latence est suffisamment longue, la prémunition est assez forte pour que la cortisone devienne incapable de produire des rechutes. Ainsi l'infection à Plasmodium peut être aggravée par un traitement à l'A.C.T.H. ou la cortisone.

Dans le cas de la toxoplasmose avec les souches hypervirulentes qui sont utilisées dans les laboratoires et qui tuent les souris en 5 jours, il est difficile d'apprécier l'hyperparasitémie si elle existe. FINDLAND et HOWARD ont constaté la même exaltation qu'avec P. BERGHEIR en traitant à la cortisone.

Il existe également un autre hématozoaire Babesia Rhodaini (Piroplasmidé), pathogène pour la souris mais qui peut donner une infection chronique d'emblée et même inapparente. Dans ces cas, H. GALLIARD et J. LAPIERRE ont pu avec l'A.C.T.H. réveiller l'infection qui provoque alors la mort en 9 jours avec 90 % des hématies parasitées et hémoglobinurie reproduisant exactement ce que l'on obtient par la splénectomie seule.

Les Trypanosomes se comportent différemment en présence de cortisone et d'A.C.T.H. suivant leur virulence. Ainsi dans le cas de *Trypanosoma brucei* qui tue les souris et les rats en 5 à 7 jours, l'A.C.T.H. (0,10 mg à 5 mg par j. peut provoquer la mort à partir du 4ème jour. Par contre, l'hormone n'a donné aucun résultat dans l'infection à *Trypanosoma gambiense* récemment isolé d'un cas humain (souche vaucel) chez le rat la souris et le cobaye.

En ce qui concerne le *Trypanosoma cruzi*, agent de la maladie de Chagas on constate des divergences d'opinion. Pour MEGHUNE et ses collaborateurs au Chili (depuis 1951), la cortisone à haute dose exerce une action exaltante, augmente la parasitémie, écourte la vie, accroît le pourcentage de la mortalité. Cependant il n'y a pas de modification chez la souris surrénalectomisée, ce dont les auteurs tirent argument pour conclure que l'aggravation déterminée par la cortisone serait la conséquence de l'involution de la surrénale par suite de l'action frénatrice de l'hypophyse. Mais pour PIZZI et Coll. l'action aggravante n'est pas constante, elle serait due à des doses trop élevées (0,5 mg) pour l'animal donné et cette action serait variable avec la nature de l'hôte et la période de la maladie. Par contre les doses réduites (0,05 et 0,1 mg) auraient plutôt une action favorable sur le cours de la maladie. L'action aggravante s'explique par les modifications intenses, involutives des éléments lymphoïdes, et non pas par une réduction de l'activité phagocytaire.

SENECA et JOYCE (1959) ont pu exalter une souche peu virulente de *Trypanosoma cruzi* et la rendre mortelle, avec deux injections de 6 mg<sup>25</sup> en 24 heures. Mais il s'agit de rats nouveaux-nés. Par contre PIZZI n'observe aucun changement chez le rat adulte, 2,8 à 5,5 mg pour 100 gr). Chez des *Macacus rhésus* venant de Malaisie WOLF, KABAT, BESA et FOUSECA 1951 ont pu cependant obtenir la recrudescence d'une infection latente à *Trypanosoma cruzi*.

Toutes ces divergences d'opinion tiennent apparemment à la virulence de la souche parasite surtout, mais aussi à la sensibilité de la souche des animaux d'expérience et à leur âge, beaucoup plus qu'aux doses d'A.C.T.H. et de cortisone.

Avec une souche de *Trypanosoma cruzi* de virulence atténuée conservée depuis 10 ans sur le vecteur *Triatoma infestans*, H. GALLIARD a réussi avec l'A.C.T.H. chez le rat (1 à 12 mgr) et la souris (0,5 à 5 mgr) qu'à obtenir une réduction de la période prépatente et une accélération de l'évolution aiguë avec une légère augmentation du taux de parasitisme. Mais à un moment quelconque de la période de latence on peut provoquer une recrudescence de la parasitémie comme par splénectomie.

Ces faits expérimentaux démontrent que, sur les infections à *Plasmodium* et *Trypanosoma cruzi*, les fortes doses d'A.C.T.H. et de Cortisone agissent de façon défavorable

probablement par atrophie et involution du système lymphoïde et aggravation de la parasitémie, alors que les doses faibles sont capables de réduire l'inflammation sans augmenter la parasitémie et ont donc plutôt un effet favorable.

Dans les autres protozooses, ces hormones ont une action exaltante dans le cas des protistes virulentes (Toxoplasme) *Trypanosoma brucei*, souche virulente du *Trypanosoma cruzi*. Mais sont sous action sur des germes à virulence atténuée. (*Trypanosoma cruzi* peu virulent, *T. gambiense* récemment isolé de l'homme.

Mais l'A.C.T.H. peut être utilisée non seulement pour tenter d'aggraver une infection mais aussi comme test de fonctionnement du cortex surrénal dans le test de Thorn.

Nous discuterons de ce test, qui porte sur la réductibilité ou non de l'éosinophilie, après avoir passé en revue les effets de l'A.C.T.H. et de la Cortisone dans les cas clinique de protozooses.

## II - FAITS CLINIQUE

Après les résultats en général si décourageants faits expérimentaux, certains auteurs ont proposé de bannir l'A.C.T.H. et la cortisone du traitement des protozooses et d'éviter leur usage dans les régions malariques.

Un cas de paludisme traité avec de la cortisone publié par LINDLEY ADAMS donnait plutôt une note très optimiste. Un petit garçon yoruba de 19 mois est amené à l'hôpital, moribond avec une fièvre à 40° et hémoglobinurie. Il a déjà présenté depuis sa naissance plusieurs épisodes de paludisme favorablement traités avec la quinine. Mais la quinine est devenue sans effet et l'anémie était sévère. Une première dose de 100 mg de cortisone a amorcé la guérison.

KASS, GEIMAN et FINLAND 1951 ont essayé l'A.C.T.H. (200 mg journallement, 3 jours 1/2 à partir du 5ème jour) chez 3 humains infectés expérimentalement avec plasmodium vivax. La durée de la période fébrile a été légèrement réduite au moment des paroxysmes, mais ni le rythme de la périodicité ni le degré de température n'ont été affectés. Cependant la parasitémie fut nettement plus élevée que chez les sept témoins.

WARL, GILLESPIE, BEISEL 1952 ont traité six malades présentant une rechute de tierce bénigne avec la cortisone, journallement pendant 3 à 6 jours. Chez 4 d'entre eux

l'évolution fut normale. Chez l'in, les symptômes furent atténués sans que la parasitémie fut modifiée. Le 6ème fût plutôt amélioré.

J. SCHNEIDER (1953) constate que deux malades inoculés avec Plasmodium vivax recevant de la cortisone (l'un 100 à 200 mg pendant 12 jours, l'autre 300 mg par jour pendant 13 jours) n'ont présenté aucune modification des symptômes, du rythme fébrile ni de la parasitémie, ni aucune action sur les manifestations fonctionnelles de l'hépatite palustre.

Cependant LOWE (1953) a observé une femme blanche prenant de la paludrine depuis 3 mois, n'ayant jamais eu de paludisme clinique, présenter un accès grave à P. falciparum 3 jours après une injection de 50 mg d'A.C.T.H. L'accès fut jugulé par la quinine intra-veineuse et la chloroquine.

DARBON et PORTAL ont signalé (1959) un cas d'amibiase intestinale, vraisemblablement aggravé par la corticothérapie.

Il n'y a pas d'antagonisme entre l'A.C.T.H. et la chimiothérapie spécifique. Pour certains, la cortisone et l'A.C.T.H. en raison de leur effet anti-inflammatoire, pourraient entrer dans la thérapeutique courante non spécifique symptomatique de l'accès pernicieux paludéen.

Il est donc exagéré d'affirmer que l'utilisation de ces hormones est à éviter dans les régions malariques et

celles où sévit la maladie de Chagas, car les doses employées expérimentalement sont manifestement très élevées comparativement à celles utilisées en clinique humaine.

L'emploi de la cortisone et de l'A.C.T.H. comme nous venons de le voir a des résultats très variables dans les parasitoses notamment les helminthiases et les protozooses. Dans les premières les propriétés anti-allergiques et anti-inflammatoires des hormones sont bénéfiques, mais sans effet sur les parasites eux-mêmes. Dans les protozooses la prudence est recommandée dans les essais en clinique humaine, à cause de l'effet exaltant que peut avoir ces hormones sur les germes.

Dans tous les cas, en éliminant les barrières inflammatoires l'A.C.T.H. et la Cortisone permettent d'extérioriser les parasites pour un diagnostic plus facile.

L'effet de l'A.C.T.H. sur les éosinophiles a été proposé dans le test de Thorn comme moyen de diagnostic des parasitoses.

Nous allons donc discuter brièvement des différentes sortes d'éosinophilies et les effets de l'A.C.T.H. de la Cortisone dans ce domaine.

## E O S I N O P H I L I E

On dit qu'il y a éosinophilie quand le nombre absolu des cellules éosinophiles du sang circulant dépasse environ 200 éosinophiles par  $MM^3$  de sang circulant 0,5 à 2 % environ.

Le problème de l'origine, de la nature et de l'interprétation de l'éosinophilie demeure, malgré le nombre important des travaux que cette question a suscité, parmi les plus obscurs de l'hématologie.

En restant dans les limites des faits d'observation ou d'expérimentation, on constate que l'hyper-éosinophilie apparaît dans des états pathologiques dont l'étiologie est très avariée, intéressant : les infestations parasitaires (helminthiases), les infections bactériennes ou virales (scarlatine), les états allergiques, les affections cutanées, (dermatose bulleuse, gale) les intoxications endogènes et exogènes (benzol, sels d'or, streptomycine), les états diathésiques (asthme), les maladies du sang (Hodgkin), des manifestations comme l'éosinophilie familiale des leucémies dites à "éosinophiles" généralement aiguës ou subaiguës qui sont, d'ailleurs exceptionnelles.

L'étude comparée des hyperéosinophilies sanguines en fonction :

1° de leur fréquence par rapport à l'incitation éosinophilogène.

2° de leur évolution chronologique et épisodique;

3° de leur résistance aux actions hormonales (A.C.T.H. cortisone ou médicamenteuse (pipérazine) conduit dans une certaine mesure à leur discrimination étiologique.

Les discordances constatées permettent de considérer deux groupes. Hyperéosinophilies parasitaires et hyperéosinophilies non parasitaires.

Nous allons considérer surtout le rôle de l'A.C.T.H. et la cortisone dans cette différenciation.

---

Effets de l'A.C.T.H. et de la Cortisone sur l'éosinophilie d'origine parasitaire.

On sait que la stimulation de la cortico-surrénale provoque de nombreuses modifications, métaboliques ou autres, qui se font par l'intermédiaire de la sécrétion de corticoïdes du type de l'hydro-cortisone, et dont la plus apparente est l'éosinopénie. L'A.C.T.H. la corticostimuline excitant physiologique de la surrénale est le type des substances éosinopéniantes. L'éosinopénie est donc un signe d'hypercorticisme.

Ainsi l'irréductibilité de l'éosinophilie observée souvent après injection d'A.C.T.H. se comprend dans une certaine mesure puisque cette hormone doit agir sur un cortex surrénal normal pour provoquer l'éosinopénie par sécrétion de cortisone. Par ailleurs, l'injection de cortisone devra toujours provoquer l'éosinopénie du moins temporairement.

On a cherché à savoir, d'une part, s'il était possible de distinguer les éosinophilies d'origine parasitaire d'après les effets de l'A.C.T.H. et de la cortisone et si, d'autre part les résultats du test de Thorn à l'A.C.T.H. était suffisamment constante et significatifs pour permettre une telle différenciation d'origine.

Dans la trichinose grave ou bilharziose aiguë traitée par l'A.C.T.H. il y a toujours réduction de l'éosinophilie pendant toute la durée du traitement et remontée de la courbe à un taux supérieur ensuite malgré la cessation de la fièvre et des autres symptômes de la phase aiguë sans que l'état clinique s'en ressente.

En ce qui concerne la cortisone, DESCHIENS et MAUZE à la Guadeloupe, par un traitement continu, ont constaté l'irréductibilité du nombre des éosinophiles dans un cas d'anguillulose et un d'ascaridiose, et l'éosinopénie dans les cas d'éosinophilie dite tropicale. Mais il s'agit d'un véritable traitement : 5 à 7 injections intramusculaires de cortisone à la dose de 100 mg par injection à 48 heures

d'intervalle pour atteindre une dose totale de 500 à 700 mg.

Traitant un cas de filariose et un cas d'anguillulose par la cortisone per os à dose de 200 mg par jour pendant 20 jours, ils n'ont pas pu obtenir l'éosinopénie.

Chez des Africains, H. GALLIARD a observé que l'effet de la cortisone à 200 mg par jour per os était extrêmement variable. Par contre chez six cas européens observés, la cortisone a provoqué toujours une éosinopénie considérable tant que le traitement persistait avec remontée de la courbe aussitôt après cessation.

Dans le cas de larva migrans viscérale de *dent nichols beaver carrera* et *stagers*, l'enfant fut maintenu pendant 40 jours sous l'effet de la cortisone 150 mg par jour per os. Le 2ème jour l'éosinophilie tombe de 54 % à 4 % et ce taux persiste jusqu'à l'arrêt du traitement. La courbe remonte alors neuf jours après à 32 %.

Cet effet temporaire dû à la résistance et au caractère rebelle de l'éosinophilie permet-il d'affirmer avec certitude l'existence d'une parasitose ? L'on ne peut pas généraliser car nombre d'éosinophilies non parasitaire présente ce même caractère de résistance. L'effet est temporaire chaque fois que la cause de l'éosinophilie persiste. Il n'est définitif que si la cortisone agit comme agent thérapeutique sur un état allergique et c'est exceptionnel.



En utilisant des extraits d'helminthes, STUDER et FUST ont montré que la cortisone pouvait réduire l'hyper-éosinophilie et neutraliser la sensibilisation obtenues par des extraits d'ascaris chez le cobaye. Elle réduit aussi les manifestations cliniques et le shock au cours de la ré-inoculation. Ils injectèrent à des cobayes 20 mg d'extrait aqueux par kg de poids. Ils constatèrent que lorsque le traitement était préalable, l'éosinophilie tissulaire était réduite au point de l'injection de l'extrait, bien que la réaction leucocytaire et histiocytaire ne soit pas modifiée. Les symptômes de choc chez les animaux déjà sensibilisés et soumis à un aérosol d'antigène, la dyspnée, les frissons, l'apathie se manifestèrent à peine. Par contre la cortisone a peu d'influence sur le développement de l'éosinophilie, mais le taux devient moins élevé chez les animaux traités que chez les témoins. La cortisone injectée quand l'éosinophilie est déjà importante, réduit son taux de façon proportionnelle au dosage, mais il y a des variations considérables dans les résultats.

La chute de la courbe se produit entre 1 et 3 heures après l'injection. Elle remonte au niveau originel au bout de 2 jours.

Les auteurs ayant voulu répéter ces expériences chez le rat n'ont pas pu susciter l'éosinophilie tissulaire ou sanguine par la méthode employée.

Par contre DESCHIENS, POIRIER et LAMY ont constaté que chez cinq cobayes sensibilisés par l'extrait de Fasciola hepatica, l'éosinophilie n'était pas irréductible par les injections de cortisone, 5,9 à 1 mg par kg comme dose totale en 7 à 15 jours ni par l'A.C.T.H. Les surrénales ont montré des lésions congestives et dégénératives étendues des cellules glandulaires de la couche corticale et particulièrement de la zone réticulée.

Ceci a conduit les auteurs à penser que dans les helminthiases, il existe une atteinte lésionnelle de la surrénale qui participe à la production de l'hyperéosinophilie.

Cette labilité de l'éosinophilie à l'A.C.T.H. est proposée dans les tests de Thorn.

Le test de Thorn se fait avec 25 mg d'A.C.T.H. par voie intramusculaire et numération de l'éosinophilie après 4 heures. Le test est normal, (positif) s'il y a labilité de l'éosinophilie, (négatif) si cette dernière est irréductible. F. DELBARRE semble avoir été le premier à signaler en 1950, un cas de Filariose décelée par intra-dermo-réaction où l'éosinophilie fut irréductible. TEKKA, WASHSTROM, KOULUMI en 1951, en Finlande, l'appliquent à 33 individus, porteurs de bothriocéphales avec l'A.C.T.H. et l'adrénaline. Dans la majorité des cas, la chute fut de 50 % (test positif). Les résultats sont plus nets avec l'A.C.T.H. qu'avec l'adrénaline. Cependant chez les individus atteints d'anémie bothriocéphale

lique, une certaine irréductibilité du nombre des éosinophile se manifeste. Les autres se comportent comme des individus normaux. D'après les auteurs, chez des témoins injectés avec du sérum physiologique, la chute de 22% et dans quatre cas, plus de 50% a été observée.

En 1953, H. GALLIARD, J. LAPIERRE, R. BERDONNEAU et M. LARIVIERE ont pratiqué systématiquement les tests de Thorn. L'A.C.T.H. qui met en action un mécanisme hormonal plus complet a semblé devoir en effet présenter plus de garanties. Les essais ont fait apparaître dans 24 cas de parasitoses une éosinophilie irréductible et dans 7 cas une éosinophilie labile.

MOLLARET dans une communication orale, signale le cas de sept malades de trichinose, traités avec la cortisone. Chez l'un d'eux un test à l'A.C.T.H. fut négatif avec chute de 24 % seulement de l'éosinophilie.

WARTER et MOISE ont vu dans un cas de *Loa loa* le nombre des éosinophiles passer de 5 140 à 4 660 en 4 heures. test négatif. Dans un second cas - *Filaria perstans*, la chute fut plus marquée de 9 200 à 6 140 - résultat négatif.

Signalons enfin que MORALES CASSAS et SAUR à Porto-Rico ont utilisé l'adrénaline (0,3 mg) pour effectuer un test de Thorn dans 7 cas de filariose (*W. Bancrofti*) - 5 cas de bilharziose (*S. Mausei*). Le test donna dans tous les cas un résultat nettement positif, ce qui est normal puisque

l'adrénaline d'après les conceptions actuelles agit directement sur les éosinophiles sauf deux fois : 30 % de réduction des éosinophiles dans la filariose et 17 % dans la bilharziose.

Avec des doses supérieures d'A.C.T.H. par un traitement de plus longue durée H. GALLIARD, J. LAPIERRE sont venus à bout des éosinophiles les plus irréductibles, temporairement tout au moins. D'après ces auteurs, il est judicieux d'utiliser un test aussi bref que possible facilement accepté par le malade et exempt de tout danger, ce qui n'est pas le cas d'un traitement de longue durée. Il faut insister sur le fait que les variations considérables, lentes ou brusques, durables ou temporaires de l'éosinophilie que l'on observe normalement dans les affections d'origine parasitaire échappent constamment aux "lois" les plus formelles et prohibent l'emploi d'un test de longue durée.

L'analyse des résultats obtenues permet-elle de tirer des déductions quant à l'influence du parasitisme sur le test de Thorn.?

Dans le cas de la strongyloïdose, les résultats ont été sur six cas : trois négatifs, un douteux (chuté de 45 %) et un positif, chute de 56 %. D'autre part dans ces cas il ne semble pas y avoir de rapport entre l'irréductibilité du nombre des éosinophiles et l'intensité ou l'ancienneté du parasitisme. Le degré d'éosinophilie n'intervient pas non plus. En ce qui concerne les autres parasitoses à Nématode

Tricocéphales et Ascaris les résultats étaient difficiles à interpréter.

Quelles pouvaient être les raisons de cette absence de réponse à l'A.C.T.H. dans certains cas de parasitoses par helminthes ? Il a paru hasardeux de parler d'une insuffisance surrénale même modérée. Aussi H. GALLIARD et Coll. ont pratiqué sur une malade à Loa loa qui aurait présenté au cours de 4 tests une éosinophilie irréductible une perfusion de 4 heures avec 10 mg d'A.C.T.H. Une éosinophilie considérable s'est produite rapidement. A la 6ème heures il y avait 593 éosinophiles contre 8 913 avant la perfusion. L'éosinophilie est remontée de 593 à 3 460 au bout de 24 heures. Notons aussi que 23 jours après la perfusion le nombre des éosinophiles était le même 3 080 et très vois aussi de celui trouvé 135 jours auparavant, lors du premier test et avant le début du traitement par l'hétrazan (4 268 mm<sup>3</sup>) On peut rapprocher ceci du fait que COSTE, DELBARRE, BASSET et CHABAUD (1953) ont montré que chez un sujet considéré depuis 10 ans comme addisonien, l'A.C.T.H. par perfusion a provoqué une éosinopénie.

On peut donc dire que chez tous ces patients à éosinophilie irréductible il y a non une insuffisance, mais une paresse dans la réponse du cortex surrénal et qui est mise en évidence par les résultats de la perfusion.

Notons aussi que chez un malade 37 jours après la perfusion l'irréductibilité de l'éosinophilie au test

classique existait encore.

Ce test ne présente donc pas une valeur absolue. Il semble que c'est nettement dans la filariose à *Loa loa* qu'il donne les résultats les plus constants. D'ailleurs DELBARRE, puis WARTER et MOISE avaient eu l'attention attirée sur l'irréductibilité de l'éosinophilie dans le cas de ce parasite.

Dans certaines autres maladies parasitaires où l'éosinophilie était anormalement élevée pour le parasite en cause, on pourrait admettre que cette anomalie traduirait l'existence d'une surinfection par un parasite inapparent.

Il en est de même dans les cas d'éosinophilie dite "tropicale". A ce propos FRIESS, PIERRON et SEGALLEN ont montré que chez des rapatriés d'Indochine, l'éosinophilie très élevée et sans cause apparente, étiquetée "éosinophilie tropicale" était d'origine en réalité à une filaire *Wuchereria Malayi* que l'on retrouve uniquement dans les ganglions. Or dans trois cas d'éosinophilie essentielle, dont deux revenant d'Indochine le résultat du test était négatif et il se trouve que, par la suite, CROSMIER et DARBON, chez un de ces sujets, ont retrouvé cette filaire.

Ainsi l'on peut dire d'une part, qu'il est bon de porter le diagnostic d'éosinophilie tropicale avec la plus expresse réserve, et que d'autre part dans ces cas très particuliers, le test a révélé nettement l'existence d'un parasitisme ignoré.

Pour un certain nombre d'auteurs, un résultat positif du test de Thorn - labilité de l'éosinophilie serait un pronostic favorable, alors qu'un résultat négatif irréductible serait le témoin d'une sidération du cortex surrénale. Dans le cas de Plasmodium berghei, FALBIANI et IZZO ont constaté que le test devenait négatif à l'acmé de la parasitémie chez le rat.

H. GALLIARD J. LAPIERRE et M. LARIVIERE ont étudié les résultats du test dans un certain nombre d'infection à protistes sanguicoles. Les résultats sont très nets. Lorsqu'il s'agit d'infections peu graves, cycliques se terminant normalement par la guérison et la latence, le test reste constamment positif. Tel est le cas des infections à P. Berghei chez le rat adulte, à trypanosoma cruzi chez le rat et la souris, T. gambiense (souche Vaucel) chez le cobaye, la souris et le rat, Borrelia duttoni chez la souris.

Par contre s'il s'agit de protistes virulents, tuant l'animal en quelques jours et sans exception on constate que l'irréductibilité de l'éosinophilie apparaît dès que l'infection prend une certaine importance. Il en est ainsi pour Toxoplasma et Plasmodium Berghei chez la souris, le Trypanosoma brucei chez le rat et la souris. Les résultats sont très nets et constants. Ils témoignent probablement d'une atteinte surrénale. H. GALLIARD a traité et guéri avec le Moranyl deux rats à la période agonique avec un nombre incomptable de trypanosomes et dont l'éosinophilie éta

devenue irréductible. Ils ont survécu et ont été sacrifiés 4 mois après. Mais cette irréductibilité cependant persista jusqu'au 30ème et 40ème jour. Le test est redevenu normal ensuite. Cet auteur en conclut que l'atteinte surrénale n'est que fonctionnelle et qu'elle est réversible.

Le test de Thorn dans ces cas graves est d'une certaine utilité.



R E S U M E

L'A.C.T.H. et la Cortisone n'ont aucun effet parasiticide sur les helminthes ou les protozoaires, mais leur action anti-inflammatoire et anti-allergique rend les plus grands services dans les cas où ces processus dominent le tableau clinique.

La trichinose est évidemment le parasitisme où ces hormones ont rendu et doivent rendre les plus grands services en permettant de sauver le malade dans les cas d'infestation grave qui étaient autrefois mortels.

Dans le cas des bilharzioses et des autres parasitoses, les effets de la thérapeutique hormonale sont efficaces dans les épisodes aigus, mais ici l'inflammation ne constitue pas toute la maladie comme dans la trichinose, et la chimiothérapie spécifique reste indispensable.

L'étude expérimentale des effets de la cortisone sur la trichinose montre que les animaux traités présentent une réceptivité accrue au parasitisme qui peut devenir considérable et ne contractent pas l'immunité solide acquise par les témoins en quelques jours.

Sous les effets de la Cortisone les animaux solidement immunisés par une primo-infestation perdent complète-

tement leur résistance à la surinfestation.

Cependant, la Cortisone bien qu'inhibant la résistance n'entrave pas la formation des anticorps qui atteignent le même taux que chez les témoins.

L'A.C.T.H. a chez l'animal, des effets analogues à ceux que l'on observe chez l'homme. Elle n'a pas l'effet toxique de la cortisone ; elle ne rend pas les animaux plus sensibles, elle réduit efficacement la mortalité expérimentale et malgré son effet anti-inflammatoire, l'infiltration cellulaire reste suffisante pour obliger les larves à s'encapsuler alors qu'elles restent libres avec la cortisone.

Expérimentalement, la cortisone et l'A.C.T.H. peuvent dans une certaine mesure, supprimer la spécificité d'un parasite pour un hôte donné et rendre sensible un hôte normalement réfractaire. Tel est le cas des strongyloïdes humains qu'on peut adapter au chien, et celui du rat qu'on peut adapter à la souris ; il est de même pour certaines filaires.

On peut aussi dans certains cas, neutraliser l'immunité d'âge en créant chez les animaux âgés le terrain réceptif des jeunes.

L'éosinophilie parasitaire présente le caractère particulier d'être dans une certaine mesure rebelle à l'A.C.T.H. qui produit normalement l'éosinopénie.

La Cortisone réduit toujours le taux de l'éosinophilie, mais il remonte toujours au chiffre antérieur dès cessation du traitement. Ce qui est naturel puisque la cause de l'éosinophilie persiste.

Le test de Thorn classique, démontre le caractère rebelle aux faibles doses d'A.C.T.H. de l'éosinophilie parasitaire surtout dans les filarioses. Mais il faut tenir compte de la race humaine. Quoiqu'il en soit cette éosinophilie résistante à l'A.C.T.H. par voie intra-musculaire peut toujours être réduite par l'injection intra-veineuse surtout par perfusion.



## CONCLUSION

Dans les parasitoses, l'A.C.T.H. et la cortisone n'ont, en définitive, d'indication formelle qu'en Trichinose ou encore la chimiothérapie occupe toujours une bonne place. Dans les autres maladies parasitaires ces hormones doivent être manipulées avec prudence.

Leur effet dans le test de Thorn peut aider au diagnostic. Mais il perd beaucoup de son intérêt au bénéfice de l'examen clinique qui permet d'éliminer les autres causes d'origine toxique, allergique ou organique.



VU le Doyen

BINET

VU le Président

GALLIARD

VU le Recteur

SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E  
=====

- 1 - BLAMPIN O.  
La Cortisone et ses dérivés - Produits pharmaceutiques.  
Vol. 15 N) 12 578-586 Déc. 1960
  
- 2 - COCKER C.M.  
Some effects of cortisone in mice with acquired immunity  
to *Trichinella spiralis*.  
J. Infect. Dis.  
Jan. Feb. 1956 - Vol. 98 N) 1 39-44
  
- 3 - DAVIS W.M. et MOST H.  
Trichinosis case report with observations of the effect  
of adrenocorticotrophic hormone.  
Amer. Journ. of Med.  
1951 - XI - 5 : 639-644
  
- 4 - DARBON A. et PORTAL A.  
Cortisone et Parasitose. Un cas d'amibiase intestinale  
vraisemblablement aggravée par la corticothérapie.  
La Presse Médicale  
1959 - 6L : 2345
  
- 5 - DELBARRE F.  
"Les Tests de Thorn"  
Conf. Ecole nationale Santé publique.

6 - DELBARRE F. et LOYAU G.

"Valeur du test hématologique de Thorn".

Le Sang.

1957 - 38 : 528

7 - DESCHIENS R. LAMY L. et ESTIVAL J.

"Action de la cortisone dans l'éosinophilie parasitaire"

Bull. Acad. Nat. Med.

1953 - 137 : 308

8 - DESCHIENS R. et POIRIER M.

Etude comparée des propriétés toxiques et éosinophili-  
nogènes des différents extraits de douves chez le cobaye

C.R. Soc. Biol.

1953 - 147 : 1059 1061

9 - FALIANI G et IZZO M.A.

Le test de Thorn dans le paludisme expérimental du rat  
blanc à Pl. Berghei.

C.R. Soc. Biol.

1952 - 146 (15-16) : 1153

10 - GALLIARD H.

L'éosinophilie dans les Filiarioses.

Rev. de Parasit.

1954 - XV - N° 4.

11 - GALLIARD H.

Trichinose.

Encyclopédie Med. Chir.  
Maladies Infectieuses

8115 A-I-O - 1959

12- GALLIARD H. LAPIERRE J. BERDONNEAU R. et LARIVIERE M.  
 Effets de l'A.C.T.H. et la Cortisone sur l'évolution  
 et l'éosinophilie dans certaines infestations à helminthes  
 humaines et expérimentales.

C.R. Acad. Sci.

1953 - 236 : 639-640

13 - GALLIARD H. et BERDONNEAU R.  
 Strongyloïdose expérimentale chez le chien. Effets  
 de la Cortisone. Resultats du test de Thorn à l'hormone  
 corticotrope A.C.T.H.

Ann. de Parasitologie

1953 - 28 : 163 - 171

14 - GALLIARD H.  
 L'A.C.T.H. et la Cortisone dans les helminthiases"

Progrès médical

1960 - 3 : 43-53

15 - GALLIARD H. LAPIERRE J. LARIVIERE M  
 Réponse du cortex surrénal à l'A.C.T.H. au cours de  
 certaines affections expérimentales à protistes  
 sanguicoles.

Ann de Parasitologie  
 Hum. et Comp.

1954 - XXIX - 1,2 : 1-11

16 - GALLIARD H. LARIVIERE M.  
 Recherches sur l'éosinophilie au cours de la Filiariose  
 à Loa loa et de son traitement. Effets de l'A.C.T.H. et  
 résultats des tests d'insuffisance surrénale.  
 Ann. Paras. Hum. et Comp. 1953 XXVIII - 4 : 312-320

17 - GREINSTEIN N. et STEINBERG D.

The prompt and effective response of trichinosis to corticotrophine.

J. Dis Child

1958 - 95 : 261

18 - JACKSON G.J.

The effect of cortisone on plasmodium berghei infectio in white rats.

The Journal of infections diseases

1955 - Vol 97 - 2 : 152

19 - LINDLEN-ADAMS J.C.

Blackwath treatment with cortisone.

British Medical Journal

1953 - 4814 : 819

20 - LORD R.A.

Studies on the use of cortisone and A.C.T.H. in trichinosis.

Amér. Journ. of Trop. Med. and Hyg

1958 - VII - 16 : 611,-67

21 - LUONGO M.A. REID D.H. et WEISS W.S.

The effect of A.C.T.H. in trichinosis.

The New England J. of Med.

1951 245 : 757

22 - LURIE H.I. et de MEILLON B.

Expérimental bilharziasis in laboratory animals.

Immunity in mice produded by repeated small infections

Helminth. Abstracts 1957 - XXVI - 2 - 68 -69

23 - MARKELL E.K. et KERNEST J.

Treatment of elephantiasis with cortisone in French  
Oceania.

Amér. J. of Trop. Med. et Hyg.

1955 - 4 : 930,939

24 - MARKELL E.K. et LEWIS W.P.

Effect of cortisone treatment on immunity to subsequent  
reinfection with Trichinella in rat

Amér. Journ. of Trop. Med. Hyg.

1957 - VI - 3 - 553

25 - MOLLARET P.

Communication Orale.

26 - MORALES E.H. CASAS C.B. et SANZ M.G.

Thorn test in patients with eosinophilia related to  
parasitic infection.

The Journ. of Amér. Med. Ass.

1950 - CXXXXIV - 373

27 - RANQUES J. DEPIEDS R. et NICOLI R.M.

Les phénomènes d'immunité en parasitologie.

Pathologie et Biologie

1960 - VIII - 1-2

28 - RENAUD W.B.

Influence of cortisone on natural course of malaria  
in pigeon.

Produdings of the society of  
experimental biology and Medicine

1952 - IX - 2 : 758

29 - SCHMIDT L.H. SQUIRES W.L.

La influencia de la cortisone sobre la malaria de la primates.

The Journ. of expér. Medicine

1951 - 94 - 4 : 501

30 - ROSEN E.

Cortisone treatment in trichinosis.

Amer. J. Med Sc.

223 : 16-19

31 - SCHERICIDER J.

Cortisone et paludisme. Action nulle des essais.

Bull. de la Soc. de Path. Exot.

1953 - XLVI - 6 : 1016

32 - SHIGER IRA

The effect of cortisone on infection with plasmodium berghei in white mouse.

The journ. of Inf. Dis.

1954 - 94 - 2 -:164

33 - STONER R.D. et GODWIN I.J.

The effects of A.C.T.H. and cortisone upon susceptibility to trichinosis in mice.

Amer. Journ. Path.

1953 - XXIX - 5 : 943-950

34 - TELKKA A. WAHLSTROM S. et KOULUMIES R.

Eosinophil response to A.C.T.H. and adrenalina in patients infested with fish papeworm. *Diphyllobothrium latum*.

Amer. Med. Intern. Eerimiae

Helsinki 1951 - XL - 4 : 305

35 - VIC.DUPONT et MEGARBARE N.

Un cas d'hématochylurie filarienne guérie par une association notésiné et cortisone.

B. B. Soc. Hôp. Paris

1959 - 26-27: 878

36 - WARBER J. et MOISE R.

Test de Thorn dans deux éosinophilies massives de nature parasitaires.

Société de Médecine de Strasbourg

Séance du Samedi 31 janv. 1953.