

Enfin, les épithéliomas cutanés se localisent le plus souvent à la face et les cancers thyroïdiens ne sont pas exceptionnels (0,99 0/0) (*).

Institut Pasteur de Saigon.

BIBLIOGRAPHIE

1. BABLET (J.). — *Arch. Inst. Pasteur Ind.*, 1926, 3 et 4.
2. KIRSCHÉ (P.). — *Rev. Col. Méd. Chir.*, février 1947, 139, 22.
3. DESTOMBES (P.). — *Rev. Méd. et Hyg. O.-M.*, 1956, 28, 90.
4. JOYEUX (B.) et NGUYEN-VAN-NGUYEN. — Le cancer au Sud-Viêt-Nam. Institut du Cancer Hanoi-Saigon, 1950.
5. VU-CONG-HOE. — *Presse Méd.*, 1953, 61, 1319.
6. DENOIX (P. F.). — *Monogr. Inst. Nat. Hyg.*, 1952, 1.
7. DENOIX (P. F.). — *Bull. Inst. Nat. Hyg.*, 1950, 8, 44-84.
8. NETTER (R.). — Considération sur le cancer thyroïdien au Sud-Viêt-Nam en 1956. Communication personnelle (publ. en cours).
9. TRUONG-NGOC-HON. — Thèse Saigon, 1958.
10. KOUWENAR (W.). — *Doc. de Méd. Geog. et Trop.*, 1955, 7.
11. PESTEL (M.) et CHAMBON (L.). — *Presse Méd.*, 1957, 65, 1791.
12. Rapp. Ann. de l'Inst. Pasteur de Saigon de 1952 à 1956.
13. DESTOMBES (P.) et DUPERRAT (B.). — *Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 1953, 60, 166.

ESSAIS DE TRAITEMENT DE L'ANÉMIE DRÉPANOCYTAIRE PAR L'ACÉTAZOLAMIDE. A PROPOS DE DIX OBSERVATIONS

Par G. CHARMOT et R. REYNAUD (**)

Il est généralement admis que les crises douloureuses de l'anémie drépanocytaire relèvent de thromboses capillaires par des hématies falciformées *in vivo* et agglutinées. On sait que cette déformation se produit lorsque les hématies sont privées d'oxygène et qu'elle est liée, du moins en partie, à la faible solubilité de l'Hb S réduite.

Or, l'Acétazolamide, en inhibant l'anhydrase carbonique et en abaissant la tension du CO², devrait, en théorie, inhiber la falciformation et permettre d'agir efficacement sur les crises douloureuses de la sicklanémie. Telle a été notre base de départ.

HILKOVITZ a déjà publié en 1957 l'observation d'un enfant de 8 mois traité par le diamox, avec des résultats apparemment favorables.

(*) Nous tenons à remercier les Docteurs J.-C. LEVADITI et P. DESTOMBES du Service d'Anatomie Pathologique de l'Institut Pasteur de Paris d'avoir bien voulu contrôler nos interprétations dans les cas les plus difficiles.

(**) Séance du 11 juin 1958.

Ce travail est surtout intéressant par l'étude qu'a faite HILKOVITZ, à partir de son cas unique, des effets de l'Acétazolamide sur la falciformation provoquée *in vitro* et sur le pourcentage des hématies falciformées dans le sang veineux. Il en résulte que l'aptitude à la falciformation est inhibée par le diamox dans ces deux conditions ; le médicament n'agit pas (*in vitro*), si le sang est désoxygéné.

Nous-mêmes, avons traité par l'Acétazolamide dix enfants âgés de 8 mois à 7 ans, atteints de maladie drépanocytaire. L'homozygotisme pouvait être affirmé par les analyses d'hémoglobine (type S) et les enquêtes familiales (père et mère de type AS).

Ce traitement a d'abord été réservé aux crises douloureuses, puis nous l'avons étendu aux crises hémolytiques. Les doses ont été soit de 1/4, soit de 1/2 comprimé par jour (60 ou 125 mg.), pris en une fois. Elles ont donc varié de 5 à 10 mg. par kilogramme de poids.

OBSERVATION I. — O... MARIE, 2 ans, entre le 25-2. Anémie extrême sans subictère. Œdèmes très importants des membres inférieurs et de la face, gros cœur. Antécédents de douleurs articulaires. Poids 8 kg., 850.000 G. R. avec 2.000 normoblastes/mm³. Cryoglobulines ++, agglutinines froides 1/32. Hyper- γ -euglobulinémie. Hb S sans Hb alcalino-résistante. Nombreux œufs d'ankylostomes dans les selles.

La malade est d'abord transfusée. Le 5-3, souffre des 2 genoux : début du diamox (poids 8 kg. 300). Le 6-3, régression des douleurs articulaires et des œdèmes. Le 9-3, poids 7 kg. 700. Le 11-3, poids 6 kg. 800, arrêt de l'Acét. (la chute de poids se poursuivra jusqu'au 17 : 6 kg. 200). Déparasité au didakéne. Sort le 20-3, emmenée par sa mère (2.650.000 G. R.).

En résumé : anémie par hémoglobinose S et par ankylostomose. Importants œdèmes de type protéoprive. Bons résultats, apparemment de l'Acét. sûr les douleurs. Résultats spectaculaires sur les œdèmes (est passée de 8 kg. 300 à 6 kg. 200).

OBSERVATION II. — B... PIERRE, 6 ans 1/2, hospitalisé le 31-1 pour épistaxis, myalgies et arthralgies diffuses. Pâleur, subictère, gros foie, rate non palpable. 1.350.000 G. R. ; 9.000 normoblastes/mm³. Hb S à l'électrophorèse, sans Hb alcalino-résistante. D'abord traité par 2 transfusions.

Le 26-2, poussée fébrile, polyarthralgies, subictère. Acét. Chute thermique et amélioration au 4^e jour. Le 6-3, sous traitement, tuméfaction douloureuse de la face interne du tibia gauche, mais qui rétrocedera rapidement. Sort le 10-3 ; 2.700.000 G. R.

En résumé : sédation rapide d'une crise douloureuse fébrile, mais, sous traitement, nouvelle poussée, d'évolution écourtée.

OBSERVATION III. — S... SUZANNE, âgée de 8 mois. Sujette aux crises douloureuses des extrémités. Hospitalisée le 20-2 pour ostéomyélite à para B du 3^e métatarsien gauche. En outre, le genou gauche est un peu gonflé et douloureux. 2.650.000 G. R., 8.000 normoblastes/mm³. Hb S à l'électrophorèse, pas d'alcalino-résistante.

Traitement par la Tifomycine. L'Acétazolamide est prescrit du 16 au 24 mars, avec bon résultat sur la gonalgie. Mais, trois jours après l'arrêt : tuméfaction douloureuse des 2 avant-bras, du poignet gauche et du pied gauche. Petite déglobulisation (1.900.000 G. R.). Reprise de l'Acét. du

27-3 au 31-3 : amélioration dès le lendemain ; le 30, les avant-bras sont redevenus normaux. Ni cryoglobulines, ni agglutinines froides le 31-3. Arrêt du diamox. Le 7-4, poussée hémolytique : 1.900.000 G. R. Sort ce jour, emmenée par sa mère.

En résumé : bon résultat sur une crise douloureuse du genou. Douleurs des avant-bras après l'arrêt du traitement (rebond ?). Très bons résultats à la reprise du traitement. Crise hémolytique après le 2^e arrêt (nouveau rebond ?).

OBSERVATION IV. — M... JEAN-MARIE (Docteur FOSSEY), 2 ans 9 mois, suivi depuis 10 mois. Antécédents de gonflement des mains et d'ictère. Hospitalisé le 24 mars : tuméfaction douloureuse des pieds et de la 1^{re} phalange du médius droit, avec poussée fébrile. Par ailleurs : faciès peu déformé, gros foie, rate non palpable, hippocratisme discret. Anémie modérée à 2.900.000 G. R. avec 700 normoblastes/mm³. A l'électrophorèse : Hb S ; 14 o/o d'Hb alcalino-résistante. Cryoglobuline +. Agglutinines froides : 1/8.

Le 27-3, le coude gauche est gonflé et on note une tuméfaction douloureuse à la partie moyenne du tibia gauche. Début de l'Acétazolamide, à 60 mg./jour.

L'amélioration est nette le 30-3, la guérison est totale le 4-4.

Les radios n'ont montré qu'une ostéoporose diffuse des mains avec probablement une petite image lacunaire d'une phalange.

En résumé : crise articulaire, amélioration rapide.

OBSERVATION V. — M... ELOI, 7 ans. Hospitalisé le 24-2 pour crise abdominale douloureuse, avec fièvre, gros foie, rate non palpable. Ictère hippocratisme digital. Galop 2.000.000 de G. R. avec 5.000 normoblastes/mm³. Hb S, sans alcalino-résistante traité par bipénicilline pendant 8 jours, et Acét. pendant 15 jours. Au 3^e jour, défervescence et disparition des douleurs. Amélioration de l'E. G. 2.600.000 G. R. le 8-3.

Revu, à titre externe, le 22-4 pour nouvelle crise abdominale. 2.900.000 G. R., cryoglobuline ±, agglutinines froides 1/4. Acét. Amélioration rapide.

En résumé : 2 crises abdominales, dont une sévère. L'Acét. a paru agir favorablement.

OBSERVATION VI. — L... ROMUALD, 1 an 1 mois. Fièvre avec tuméfaction douloureuse des 2 mains et des 2 pieds. 3.100.000 G. R. ; Hb S avec 18 o/o d'alcalino-résistante. Cryoglobulines et agglutinines froides (1/16), élévation des γ -euglobulines.

Pas d'effet de l'Acét. Mais fluctuation des extrémités ; la ponction retire un pus verdâtre ; la culture montrera la présence de *Salmonella typhi*. Guérison après Tifomycine et incisions.

En résumé : ostéomyélite à *S. typhi* des 4 extrémités. L'Acét. ne pouvait donner aucun résultat.

OBSERVATION VII. — M... GABRIEL, 3 ans, hospitalisé le 5-4. Pas d'antécédents de douleurs articulaires. Anémie, ictère, hépato-splénomégalie. Hb S avec 10 o/o d'alcalino-résistante. 1.300.000 G. R. Cryoglobulines +, agglutinines froides 1/8, élévation des γ -euglobulines.

Traité par pénicilline et Acét. : régression rapide de l'ictère et de la fièvre, réglobulisation ; le 15, discret subictère ; 3.400.000 G. R. Arrêt de l'Acét. le 19-4. Sort le 27-4 dans un état satisfaisant. A cette date, il n'y a plus ni cryoglobulines, ni agglutinines froides.

En résumé : ictère hémolytique, pas de douleurs articulaires. Régression rapide. L'action de l'Acét. est difficile à évaluer, mais n'est pas impossible.

OBSERVATION VIII. — L... VICTOR, 4 ans. Entre le 20-12-1957. N'a jamais eu de douleurs articulaires. Subictère, foie un peu gros. Rate non palpable, 2.000.000 de G. R., avec 8.000 normoblastes/mm³. Hb S sans alcalino-résistance.

Revu à titre externe le 12-4 : fatigué, subictérique, dyspnéique, bruit de galop, gros cœur, 2.500.000 G. R. Diamox, 1/2 comprimé.

Amélioration très rapide. Perdu de vue.

En résumé, l'Acét. paraît avoir agi favorablement, peut-être en améliorant une insuffisance ventriculaire droite débutante.

OBSERVATION IX. — O... MARGUERITE, 8 mois, entre le 15-4 pour gonflement fusiforme douloureux de la 1^{re} phalange de l'index gauche ; sub-fébrile. 1.200.000 G. R. avec 20 o/o d'Hb (GOWERS). Hb S, avec 12 o/o d'alcalino-résistante. Cryoglobulines ++, agglutinines froides 1/32.

Diamox à partir du 19-4 : Amélioration nette. Apyrexie, prise de poids. Cependant le 23-4, petit gonflement de la 1^{re} phalange de l'index gauche, qui ne paraît pas douloureux, et ne s'accompagne pas de fièvre, ni d'anémie. Le 25-4, 2.800.000 G. R., 35 o/o d'Hb.

OBSERVATION X. — G..., fillette de 7 ans, entre le 3-4-1958. Faciès très évocateur, ictère conjonctival, hépato-splénomégalie. Ne paraît pas sujette aux douleurs osseuses ou articulaires. Gros cœur. 1.400.000 G. R. avec 35 o/o d'Hb (GOWERS). Hb S, avec 7 o/o d'alcalino-résistante. Cryoglobulines, agglutinines froides 1/8, élévation des γ -euglobulines.

Diamox, 125 mg. du 5-4 au 18-4. Amélioration de l'E. G. (passe de 13 kg. 200 à 13 kg. 800), reglobulisation : 2.100.000 avec 40 o/o d'Hb le 14-4. Légère régression de l'ictère.

Le 27-4, douleurs abdominales le lendemain, fatiguée, reste dans son lit, 38°. Le 29-4, la numération objective une crise hémolytique : 1.150.000 G. R.

En résumé : le traitement coïncide avec une amélioration relativement rapide de l'E. G. et de l'anémie. Petite rechute 10 jours après à l'arrêt du traitement.

RÉSULTATS

Dans l'ensemble, les résultats nous apparaissent favorables, surtout si nous comparons l'évolution chez ces dix malades, à ce qu'elle fut chez plus de 40 enfants non traités.

1^o Effets sur les crises douloureuses. Ils sont nets, nous semble-t-il, dans les observations I, III, IV et V ; la sédation a été obtenue en 2 à 3 jours, ce qui est rapide. Ils sont plus discutables dans les observations II et IX : une nouvelle crise s'est produite sous diamox, mais peu grave et d'évolution courte. Dans l'observation VI, le traitement était voué à l'échec.

2^o Effets sur les crises hémolytiques. Ils sont plus difficiles à évaluer. Cependant, en rapprochant ces observations de celles de nos malades antérieurs, il nous a semblé que la crise hémolytique (isolée ou avec crise douloureuse) était, elle aussi, atténuée. Il serait encore à souligner qu'aucun de nos malades n'est décédé d'anémie aiguë ;

or, les crises douloureuses peuvent entraîner une déglobulisation mortelle, comme nous l'avons vu plusieurs fois.

Par ailleurs, dans l'observation VIII, l'Acétazolamide a paru agir sur une insuffisance ventriculaire droite au début (elle est une complication possible de la maladie drépanocytaire).

La tolérance a été remarquable et aucun incident n'est à signaler.

Il faut enfin noter la reprise de douleurs ou d'hyperhémolyse, survenant 3-7 et 10 jours après l'arrêt du traitement, dans les observations III et X. Il peut s'agir de la reprise d'une « poussée évolutive » temporairement inhibée par le traitement, mais l'hypothèse d'un phénomène de rebond est aussi à envisager.

COMMENTAIRES

Que l'Acétazolamide agisse en diminuant la falciformation *in vivo*, source de tous les maux, voilà qui paraît simple et évident.

La réalité est peut-être plus complexe. Ainsi, l'explication des crises douloureuses par des thromboses capillaires dues aux hématies déformées, ne nous paraît pas entièrement suffisante : pour qu'il y ait falciformation, il faut que la désaturation de l'Hb en O se prolonge plusieurs minutes, ce qui est peu compatible avec la rapidité de la circulation de retour. Il n'y a guère que dans la rate que puisse se produire une stase prolongée où la fréquence des infarctus spléniques chez ces malades. Par ailleurs, les crises douloureuses, du moins pendant la première enfance, intéressent souvent les extrémités. Cette localisation distale, la symétrie sont suggestives de troubles vasomoteurs, de même que les cryoglobulines ou que les agglutinines froides que nous avons pu mettre en évidence dans les sérums de certains de ces malades.

Ainsi, un trouble circulatoire des extrémités pourrait entraîner une stase au niveau des capillaires, avec alors, falciformation d'un pourcentage élevé d'hématies, d'où obstruction de ces capillaires. Nous n'avons parlé de cette hypothèse que pour montrer la complexité du mécanisme de ces gonflements douloureux des doigts ou des segments de membre et la difficulté de l'interprétation exacte du mode d'action de l'Acétazolamide.

Nous n'avons recherché que chez 4 malades les variations du pourcentage des hématies falciformes dans le sang veineux, suivant la technique utilisée par HILKOWITZ. Chez trois d'entre eux, les résultats sont conformes à celui de cet auteur, par exemple, chez la malade de l'observation X, le taux de drépanocytes, de 14 0/00 avant traitement, est tombé à 5 0/00 pendant le traitement (prélèvement de sang 3 heures après la prise de diamox), puis était à 39 0/00 4 jours après l'arrêt du traitement.

Mais chez un 4^e (obs. VII), les variations n'ont pas été significatives: 34 0/00 avant diamox et 40 0/00 sous traitement.

L'effet possible de l'Acétazolamide sur l'intensité et la durée des crises hémolytiques est encore plus difficile à interpréter. Ces crises présentent beaucoup d'inconnues et les relations entre falciformation *in vivo* et destruction des hématies sont imprécises. Pour HARRIS et collaborateurs la fragilité mécanique de ces G. R. augmente lorsque la tension en O² diminue. L'action de l'Acétazolamide, si elle devait être vérifiée, tendrait à confirmer ce fait, que les hématies de ces malades sont plus fragiles lorsque s'élève la tension du CO².

Pour le clinicien, il suffit de retenir que l'Acétazolamide paraît agir sur les crises douloureuses dont l'évolution semble écourtée, et peut être aussi sur les crises hémolytiques.

Ceci demande à être confirmé. Il resterait alors à préciser la posologie et le mode d'administration. Un traitement discontinu pourrait avoir un effet préventif sur les accidents hémolytiques ou douloureux.

Cette indication originale de l'Acétazolamide serait le premier traitement, palliatif certes, mais efficace, dont pourraient bénéficier les drépanocytaires.

RÉSUMÉ

Dix observations d'anémie drépanocytaire chez des enfants, traitées par l'Acétazolamide. Ce médicament paraît agir favorablement sur la gravité et la durée des crises douloureuses et peut-être aussi des crises hémolytiques.

Brazzaville, Hôpital Général.

BIBLIOGRAPHIE

HILKOWITZ. — *Brit. Med. J.*, 3 août 1957, n° 5039, 266-269.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ENTÉROBACTÉRIES DU MOYEN-CONGO (A. E. F.)

Par P. RAVISSE (*)

Cette étude est basée sur les coprocultures pratiquées dans le Service de Microbiologie de l'Institut Pasteur de Brazzaville au cours d'une période de six mois (4^e trimestre 1957-1^{er} trimestre 1958).

Cette période, au point de vue météorologique, correspond grossière-

(*) Séance du 11 juin 1958.