



RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'INFECTION GÉNÉRALE

PRODUITE PAR

LE CHAMPIGNON DU MUGUET

PARALLÈLE PATHOGÉNIQUE

ENTRE LA MALADIE MYCOTIQUE ET L'INFECTION BACTÉRIENNE

PAR

Emanuel OSTROVSKY

DOCTEUR EN MÉDECINE DE LA FACULTÉ DE PARIS

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1896



www.dlibra.wum.edu.pl

Monsieur le Professeur Pouchet
salutations très-respectueuses
de l'auteur

Dr. P. Ostrowsky

le 24 Juillet 1896

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'INFECTION GÉNÉRALE

PRODUITE PAR

LE CHAMPIGNON DU MUGUET

PARALLÈLE PATHILOGÉNIQUE

ENTRE LA MALADIE MYCOTIQUE ET L'INFECTION BACTÉRIENNE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'INFECTION GÉNÉRALE

PRODUITE PAR

LE CHAMPIGNON DU MUGUET

PARALLÈLE PATHOGÉNIQUE

ENTRE LA MALADIE MYCOTIQUE ET L'INFECTION BACTÉRIENNE

PAR

Emanuel OSTROVSKY

DOCTEUR EN MÉDECINE DE LA FACULTÉ DE PARIS

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1896

Biblioteka Główna WUM

Br.6298



000027608



www.dlibra.wum.edu.pl

Biblioteka Główna WUM



A MES CHERS PARENTS

A MON FRÈRE

S. OSTROVSKY

LICENCIÉ EN DROIT
INGÉNIEUR-AGRONOME

A MON BEAU-FRÈRE

J. ORSCHANSKY

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE KHARKOW

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

BORIS HALPÉRINE

A MON CHER MAITRE

M. LE DOCTEUR A. CHARRIN

MÉDECIN DES HOPITAUX

AGRÉGÉ DE LA FACULTÉ

VICE-PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

ASSISTANT PRÈS LA CHAIRE DE MÉDECINE AU COLLÈGE DE FRANCE

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
D'HEIDELBERG

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE DOCTEUR CH. RICHEL

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

AVANT-PROPOS

En tête de ce travail je veux mettre le nom de mon cher maître et ami, le D^r A. Charrin.

Ayant eu l'honneur et le plaisir d'être pendant plusieurs années l'élève de M. Charrin, j'ai toujours trouvé pendant le cours de mes études, auprès de ce jeune et illustre savant, des conseils précieux et des encouragements bienveillants.

Notre maître nous a témoigné encore une fois son amitié en nous choisissant l'an dernier, comme collaborateur pour l'étude du muguet.

Ainsi, ce travail commencé sous son inspiration et sous son étroite surveillance, n'est qu'un faible témoignage d'élève reconnaissant.

Nous tenons à manifester également notre profonde reconnaissance à M. le professeur Bouchard pour la haute bienveillance qu'il nous a témoignée en nous permettant de faire des recherches scientifiques dans son laboratoire ; sans les nombreuses ressources que nous y avons trouvées il nous eût été impossible de mener à bien ce travail.

Nous remercions aussi M. le D^r Heim, agrégé de la Faculté, qui nous a fourni des renseignements éclairés sur la partie botanique du champignon du Muguet.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre vive gratitude à tous ceux qui ont bien voulu nous assister de leurs pré-

cieux conseils et de leur haute compétence, ce sont : M. le professeur Vuillemin, de Nancy, M. Radais, agrégé et chef des travaux micrographiques à l'école supérieure de Pharmacie de Paris, M. le D^r Abelous, agrégé à la Faculté de Toulouse, M. le D^r Langlois, chef du laboratoire de Physiologie, M. le professeur Kauffman, à l'école vétérinaire d'Alfort, M. le D^r Desgrez, chef du laboratoire de pathologie et thérapeutique générales, enfin notre ami, M. le D^r L. Meyer.

Que M. Roux, sous-directeur à l'Institut Pasteur, veuille bien recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance pour son bon accueil et notre admiration pour son brillant enseignement de bactériologie.

M. le professeur Ch. Richet a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, qu'il daigne agréer nos sincères remerciements.

INTRODUCTION

Au mois de janvier 1895, une femme, convalescente de fièvre puerpérale, entrain dans le service de médecine du Dr Charrin à la Maternité de Paris, pour un abcès lymphangitique de la région sous-maxillaire.

Cet abcès ouvert aseptiquement a donné issue à du pus blanc, épais, crémeux ; après un drainage et grâce à des pansements iodoformés, cet abcès a guéri en quelques jours.

Le pus examiné au microscope a présenté des éléments insolites, en ce sens qu'on s'attendait d'y trouver des staphylocoques ou des streptocoques, agents habituels de la suppuration ; grand fut l'étonnement de M. Charrin d'apercevoir à côté des globules du pus des cellules tassées, de forme ovoïde, présentant assez bien l'aspect des levures.

Le pus futensemencé sur gélose et dans une solution glucosée au 1/25. Le lendemain, les cultures sur gélose ont présenté des taches mamelonnées, d'un blanc éclatant, exhalant une odeur aromatique, assez agréable. Au microscope, on a trouvé des cellules ovalaires, polyédriques, identiques à celles qui existaient dans le pus de l'abcès.

La solution glucosée a fermenté, le sucre a été détruit complètement en 24 heures, la culture exhalait l'odeur vineuse, due à l'alcool, comme nous avons pu nous en convaincre (la culture, traitée par une solution de potasse caustique au 1/10, puis par un cristal d'iode, après quel-

ques minutes de chauffage, a présenté l'odeur caractéristique de l'iodoforme; autre preuve, en grattant avec un scalpel les parois du tube, on pouvait apercevoir au microscope les paillettes brillantes d'iodoforme).

Pour savoir si ce champignon était pathogène à l'égard des animaux, on a délayé la culture de 24 heures sur gélose dans 3 cc. de bouillon ordinaire et on l'a injecté dans les veines d'un lapin. Deux jours après l'injection, l'animal a succombé avec des reins augmentés de volume, parsemés dans toute la substance corticale de granulations blanchâtres ayant une ressemblance grossière avec des tubercules.

Quelques granulations existaient également dans le foie. Tous les viscères étaient hyperémiés.

Une goutte de sang, prélevée dans le cœur et dans la pulpe rénale, ensemencée sur gélose, a reproduit les cultures obtenues avec du pus de l'abcès.

Il n'y avait aucun doute : on était en présence d'un champignon inférieur ayant causé l'abcès chez la malade.

C'est alors que le D^r Charrin nous a prié de vouloir bien étudier ce végétal parasite qui présentait beaucoup d'analogie avec les levures d'une part, surtout avec le champignon du Muguet, d'autre part.

Nous avons consacré à l'étude de ce champignon plusieurs mois et au cours de nos recherches, poursuivies sous la direction de M. Charrin, dans le laboratoire du professeur Bouchard, après avoir identifié ce végétal parasite au champignon du Muguet, nous avons eu l'occasion de faire des remarques intéressantes sur la biologie de ce parasite.

Quelques résultats de nos recherches faites en collaboration avec M. Charrin ont été déjà communiqués, grâce à l'obligeance du professeur Bouchard, à l'Académie des Sciences le 4 juin 1895.

Nous croyons que ce ne sera pas une œuvre inutile de consigner toutes nos études sur le champignon du Muguet dans notre dissertation, en faisant ressortir surtout les notions de ces dernières années sur la pathologie générale de l'infection.

Depuis quelque temps, nous assistons à une véritable transformation de la pathologie microbienne.

On commence à juger avec beaucoup plus de sang-froid ces petits êtres auxquels on attribuait, à la naissance de la bactériologie, tous les méfaits ; c'est ainsi qu'on donne avec plus de circonspection le nom de spécifiques aux micro-organismes dont l'action pathogène n'est pas suffisamment étayée par les recherches modernes.

D'autre part, les recherches bactériologiques, qui prennent plus d'extension tous les jours, nous apprennent que les parasites d'une organisation plus élevée que celle des bactéries, comme les levures, les mucors, les aspergillus, les streptothrix, peuvent avoir une grande action pathogène et simuler souvent l'œuvre de parasites définitivement classés.

Il me serait facile de citer, à l'appui de mon assertion, la tuberculose pulmonaire, provoquée par l'*Aspergillus fumigatus* (1), la pseudo-tuberculose par le streptothrix d'Eppinger (2), l'abcès où MM. Auché et Le Dantec ont

(1) L. RENON, Thèse de Paris, n° 89, 1893.

(2) EPPINGER, IX^e congrès, tenu à Vienne, avril 1890.

trouvé une mucédinée du genre *Botrytis* (1), les abcès cérébraux causés par le *streptothrix* (2) (communications de Sabrazès et Rivière, de Ferré et Faguet au congrès de Bordeaux, juillet 1895), l'angine produite par la levure vraie (3) (Troisier et Achalme), angine pseudo-membraneuse provoquée par le champignon du Muguet (Teissier) (4), le pharyngomycosis par le *leptothrix buccalis* (Garel) (5), une conjonctivite causée par un *streptothrix* (MM. Du Bois St-Sévrin et Mercier) (6), etc., etc.

Au cours de notre travail bien qu'ayant en vue surtout le champignon du Muguet, nous ne négligerons pas d'insister sur les analogies et les différences qu'on peut faire ressortir entre la pathologie microbienne et la pathologie mycotique.

Nous avons divisé notre travail en trois parties : dans la première, nous étudions le champignon du Muguet, comme un végétal, nous passons brièvement sur sa place en botanique, nous traitons de sa morphologie, de ses modes de reproduction, nous décrivons enfin avec beaucoup de détails la bactériologie de cet intéressant champignon.

Dans la seconde partie, nous faisons une étude complète du champignon, comme du parasite. Au cours de notre exposé nous nous appliquons à montrer tous les traits communs de ce champignon avec les microbes, ainsi que les différences.

(1) In *Archives de méd. expér. et d'anat. path.*, novembre 1894.

(2) *Bulletin médical*, n° 41, 1895, p. 485.

(3) In *Archives de méd. expér. et d'anat. path.*, janvier 1893.

(4) *Archives de méd. expér. et d'anat. path.*, n° 2, 1895.

(5) In *Sem. méd.*, 1893, p. 243.

(6) In *Sem. méd.*, 1895, p. 202.

Nous consacrons la troisième partie à la mycose expérimentale produite par le champignon du Muguet, en insistant surtout sur le mécanisme de la maladie, en nous éclairant de notions acquises par la pathologie générale de l'infection.

Nous faisons quelques remarques sur la possibilité de vacciner les animaux contre ce champignon et nous terminons notre étude par l'exposé de nos recherches sur l'action des antiseptiques sur le muguet.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Notions succinctes sur la Botanique du champignon du Muguet.

Peu de végétaux ont suscité autant de recherches, de travaux, de sagacité de la part des savants de tous les pays que le champignon du Muguet.

Entrevu déjà en 1839 par Langenbek, il a été reconnu comme agent pathogène de la stomatite crémeuse par Berg en 1841. Depuis cette époque ont paru d'innombrables travaux sur la morphologie de ce parasite, nous nous bornerons à ne citer que les principales études.

En France, Gruby, Robin, Quinquaud, Ch. Audry, enfin Roux et Linossier, en Allemagne, Grawitz, Plaut, Stumpf, Kehrer, Reess et autres, en Russie, Cienkowsky ont contribué à nos connaissances sur ce champignon (1). Nous passons directement à la description morphologique de ce végétal.

(1) Pour la bibliographie générale, Voir Art. *Muguet* du *Dict. encyclop. des sciences médicales*. ZIEGLER, *Traité d'anat. path.*, t. I, 1892. — DUBREUILH, *Arch. de méd. expér.*, 1891, p. 428 et 566. — GRASSET, thèse de Paris, n° 346, 1894. — ROUX et LILOSSIER, *Arch. de méd. expér.*, t. II, 1890, janvier.

La première analogie que nous trouvons avec les microbes, c'est le polymorphisme.

En effet le champignon du Muguet se présente sous deux formes principales : f. levure, f. filamenteuse.

Toutes les deux sont des formes adultes du champignon.

La place du champignon du Muguet en botanique systématique, malgré des recherches très nombreuses, n'est pas encore déterminée.

C'est grâce à cette lacune que le muguet possède une riche synonymie. *Sporothrichium* pour Gruby, *Saccharomyces albicans* pour Rees et Van Tieghem, *Oidium albicans* pour Robin et la plupart des auteurs français, enfin *Syringospora Robinii*, terme créé par Quinquaud qui s'est mépris sur l'existence des spores dans l'intérieur des filaments du champignon (en réalité, ce sont, soit des noyaux segmentés, soit des fragments altérés du protoplasma).

Quoiqu'il ait des raisons pour supposer que le champignon du Muguet ne rentre dans aucun des genres précités, nous lui laisserons provisoirement la dénomination de l'*Oidium albicans*.

Ainsi, l'*Oidium albicans* se présente sous deux formes végétatives. Les formes levures ou globuleuses ressemblent à s'y méprendre aux levures ordinaires (surtout au *Saccharomyces ellipsoïdes*) ou aux mucolevures de Duclaux. Elles ont la forme de cellules ovalaires, arrondies, quelquefois irrégulières par pression réciproque, ayant de 6 à 10 millièmes de millimètre de diamètre.

Leur paroi externe est constituée par une membrane d'enveloppe qui paraît épaisse, lisse, claire.

Leur centre et souvent la majeure partie de leur aire, est occupé par un protoplasma granuleux.

Ces corps ovalaires ont une grande affinité pour les matières colorantes.

La seconde forme végétative, forme mycélienne, dérive de la première ; elle est constituée par des filaments cylindriques, incolores, plus ou moins fins, d'un diamètre de 3 à 5 μ , sur une longueur minimum de 15 à 20 μ . Ces filaments très réfringents et cloisonnés à intervalles irréguliers peuvent acquérir une assez grande longueur. Ils peuvent présenter surtout au niveau des étranglements des ramifications latérales, généralement courtes.

Ces deux formes peuvent être agencées de mille façons. A nos connaissances sur la morphologie du muguet, s'est ajoutée une nouvelle notion introduite dans la science en 1889 par MM. Roux et Linossier (1), c'est la forme chlamyospore, connue déjà de Grawitz sous la forme durable, mais dont la signification biologique lui a échappé.

Ces auteurs, dans des recherches remarquables, ont démontré que cette dernière forme caractérise le champignon du Muguet et la dénomination de spore octroyée par les auteurs à la forme levure du champignon, devait se rapporter dorénavant à la chlamyospore qui est son organe de reproduction sporulée.

Ce sont des sphérules de 14 à 20 μ de diamètre appendues au sommet d'un court chapelet des formes levures, gorgées de glycogène, ou intercalées au milieu d'un chapelet semblable.

(1) MM. ROUX et LISSIER, *Archives de méd. expér.*, mars 1890.
OSTROVSKY

Ces chlamydospores contiennent des spores, lesquelles sortent par déhiscence et peuvent germer.

MM. Roux et Linossier obtenaient la production des chlamydospores en cultivant le champignon du Muguet dans le liquide minéral sucré de Noegeli.

Il nous a été donné d'observer assez souvent des chlamydospores germant dans nos cultures sur bouillon glucosé et mieux encore lévulosé (5 gouttes pour 10 centimètres cubes).

M. Radais obtenait facilement ces organes en cultivant le muguet sur de petits blocs de plâtre, coulé dans un verre de montre et mis à l'étuve à 25°C, dans des boîtes de Petri au fond desquelles l'on versait un peu de solution sucrée pour entretenir l'humidité du milieu.

A côté de ces trois formes principales, on peut rencontrer dans les différents milieux de culture, beaucoup d'autres formes insolites se ressemblant peu et que l'on considère comme des formes d'involution du champignon. Ces formes d'involution ont une grande importance pour la systématisation du champignon du Muguet.

M. le D^r Heim, ayant remarqué que ces formes ont beaucoup de ressemblance avec les formes semblables que présentent des nombreux végétaux parasites des insectes, de la famille des *Entomophthorées* (Frésenius), est enclin à faire rentrer le champignon du Muguet dans cette famille. (Communication orale.)

CHAPITRE II

Bactériologie du champignon du Muguet.

Les botanistes qui étudiaient le champignon du Muguet l'ont cultivé sur les tranches du citron ou dans les infusions végétales.

Stumpf et après lui Baginsky (1) en 1885 ont fait des essais sur les cultures du muguet en appliquant à leurs études la méthode de Koch. Deux ans plus tard, M. Ch. Audry (2) dans une remarquable étude, à laquelle nous ferons de nombreux emprunts, a fait faire des progrès considérables à l'étude bactériologique de l'*Oïdium albicans*.

MM. G. Roux et Linossier l'ont cultivé presque sur tous les milieux naturels, employés en botanique cryptogamique. Ces auteurs ont étudié ces cultures sur les milieux très variés et très différents les uns des autres, pour arriver à fixer le rapport de la forme du champignon avec le milieu où il végète.

Je ne veux pas omettre dans ce petit historique ni M. Achalme (3), ni M. Grasset (4), ni M. R. Wurtz (5),

(1) BAGINSKY, Ueber Soorculturen, *Deutsche Medic. Wochenschr.*, 1885, n. 50.

(2) AUDRY, Sur l'évolution du champ. du Muguet, *Revue de Méd.*, juillet 1887.

(3) ACHALME, Revue générale in *Gazette des hôpitaux*, n. 49, 1891.

(4) H. GRASSET, *Arch. de méd. expér.*, septembre 1893, t. V.

(5) R. WURTZ, *Précis de bactériologie clinique*.

qui ont publié quelques travaux sur la même question.

Ayant beaucoup à m'occuper personnellement de ces cultures, je ferai une étude complète et pratique en même temps de la bactériologie du muguet, j'exposerai quelques nouvelles données et j'insisterai au cours de mon exposé sur les différences qu'a présentées la race du muguet que j'ai eu dans mes mains.

Le champignon du Muguet est un aérobie vrai, c'est-à-dire qu'il ne se développe qu'en présence de l'oxygène.

Nous avons essayé de le cultiver sur de la gélose sous l'huile et nous avons obtenu une culture qui présentait ceci de caractéristique que la végétation se faisait surtout en saillie et en fin duvet. Au microscope, à côté du mycélium on observait des chaînettes de formes levures (3 ou 4 éléments réunis).

Nous avons recherché quelle influence pouvait exercer sur la végétation de l'*Oïdium albicans* l'absence complète de l'oxygène ; dans ce but, nous avonsensemencé dans des tubes de Roux contenant du bouillon ordinaire le muguet, puis après y avoir fait le vide avec une trompe à eau, nous avons mis ces cultures anaérobies dans l'étuve à 38°. Il nous a été donné de constater le lendemain que cette culture ne contenait plus de formes levures, quoique ce soit sous cette dernière forme que l'ensemencement ait eu lieu. Au bout de quelques jours, en réensemencant cette culture anaérobie sur de la gélose le champignon n'a plus poussé.

Il est sans doute permis de conclure qu'en l'absence d'oxygène l'*Oïdium albicans* ne vit plus (Charrin et Ostrovsky).

Ce champignon pousse dans les milieux à réaction très

différente, neutre, acide ou alcaline. Nous avons remarqué que les cultures se faisaient plutôt mieux dans les milieux à réaction légèrement alcaline. Faut-il voir dans ce fait que le muguet acidifie tous les milieux où il végète, sa prédilection pour les milieux alcalins qu'il peut neutraliser et continuer ainsi plus longtemps à vivre ?

Le muguet se cultive aisément à la température ordinaire et mieux encore à l'étuve à 25° C.

Toutes nos cultures ont poussé à l'étuve à 38°C.

Nous avons vu au cours de nos recherches que la température minimum à laquelle l'Oïdium végète est de + 13° C, la température maximum qu'il supporte est de + 55°C, à + 58°, réensemencé sur gélose, il ne se développe plus, mais il n'est pas modifié dans sa morphologie.

Après la fixation par la chaleur, on peut facilement colorer le muguet avec toutes les couleurs d'aniline (le violet de méthyle, la fuchsine etc.), mais si l'on veut étudier le champignon vivant et plus encore sa reproduction, il vaut mieux s'adresser à la solution faible de Gram.

Passons maintenant aux cultures du champignon sur les milieux qu'on emploie couramment dans les laboratoires de bactériologie.

Nous remarquerons immédiatement que pour avoir de belles cultures du muguet, il faut ajouter du glucose à ces milieux.

On cultive aisément le muguet dans les tubes de Roux sur quelques milieux naturels ; sur la carotte cuite, la culture est saillante en forme d'un enduit humide, à surface irrégulière, d'un beau blanc sur un fond rose ; sur la pomme de terre, l'Oïdium présente le même aspect, mais avec

cette différence que l'enduit est plus sec et d'un blanc sale, à la longue, la culture se plisse et ternit.

Le champignon pousse abondamment dans ces milieux, il exhale une odeur alcoolique complexe.

Sur gélose, ensemencé en strie, il se développe avec une grande rapidité ; la culture forme un enduit humide, lisse, étalé, d'un blanc éclatant, sans présenter ni des ilots, ni des cercles.

Si on ensemence un tube de gélose avec une pipette avec laquelle on a prélevé une goutte de liquide, contenant en suspension le muguet (par exemple, l'urine des animaux inoculés dans les veines), on obtient des colonies éparses, discrètes, un véritable semis de perles mamelonnées d'un blanc brillant irrisé, rappelant les plaques du Muguet en grains de semoule dans la bouche.

Sur la gélatine glucosée au 1/10 (en strie), la végétation est extrêmement riche, d'une blancheur remarquable. Elle forme des nappes montagneuses, autrement dit elle se fait en surface et en saillie ; la gélatine n'est ni liquéfiée, ni déprimée.

Si les colonies sont éparses, la culture est moins exubérante, se présente avec une surface plus mamelonnée, à forme lobulée.

Quand la gélatine se déprime, c'est que la culture a été contaminée par un microbe liquéfiant.

Sur le bouillon de viande, le muguet pousse et tombe au fond du matras. Cette culture ne présente pas de caractères distinctifs, sauf qu'il ne se forme jamais de pellicule à la surface du bouillon.

La végétation est beaucoup plus riche sur le bouillon glucosé ou lévulosé.

J'ai fait la plupart de mes cultures pour l'inoculation des animaux sur un bouillon artificiel glyciné, composé des substances suivantes (1) :

Peptones sèches.	30 grammes
Extrait de viande	5 —
Chlorure de sodium	5 —
Phosphate de soude	traces
Glycérine.	60 grammes
Eau.	q. s. pour un litre.

Le muguet se cultive très bien sur ce bouillon de peptones, il le trouble légèrement. Ce bouillon exhale cette odeur vineuse que nous avons déjà signalée presque sur tous les milieux de culture.

Le lait est considéré par les auteurs comme un milieu peu favorable au développement du muguet.

En effet, j'ai obtenu un développement inappréciable dans ce milieu, mais j'ai pu faire des observations intéressantes au sujet des modifications apportées à ce milieu par l'*Oïdium albicans*.

Un tube de laitensemencé avec le muguet s'est caillé au bout de 20 jours ; le petit lait filtré et traité par une solution faible de perchlorure de fer, a donné la réaction caractéristique d'acide lactique. Si on ajoutait à un tube de lait du glucose, la précipitation de la caséine en bloc se faisait au troisième jour, au lieu du vingtième. Il y avait en même temps un abondant dégagement de gaz.

N'est-il pas permis de voir dans ce fait de fermentation du lactose en présence du glucose, la mise en train sur la-

(1) *Traité de Microbiologie*, par GEDOELST, 1892.

quelle a insisté Bourquelot (1) dans sa note sur la fermentation alcoolique du galactose en présence du glucose.

Mais le fait qui se dégage de cette observation, c'est qu'à la longue, le champignon du Muguet peut transformer le lactose en acide lactique, ce qui est en contradiction avec les affirmations de MM. Roux et Linossier.

Nous avons pu également cultiver le muguet dans un tube contenant du lactose avec un dépôt de carbonate de chaux.

D'ailleurs, l'acide lactique, ainsi que les lactates sont très propices à la végétation de ce champignon.

En désaccord avec les mêmes auteurs, nous avons vu notre muguet faire subir au saccharose un dédoublement préalable avant de brûler le glucose.

Tous les auteurs ont écrit que le champignon du Muguet ne se cultive pas dans la salive.

Pour ma part, j'ai obtenu une riche végétation du muguet dans cette humeur.

Je ne sais pas à quoi il faut attribuer cette différence. Peut-être à la technique employée par mes devanciers qui ont pu cultiver le muguet dans de la salive fraîche, tandis que j'ai filtré la salive de 24 heures, puis je l'ai stérilisée à l'autoclave à 115° pour tuer les micro-organismes qui auraient pu faire fermenter cette salive (sa réaction est devenue acide) et élaborer des substances nécessaires à la nutrition de ce champignon.

J'étais amené par quelques réflexions à rechercher si

(1) *Soc. de Biologie*, Séance du 26 novembre 1887.

les ferments non figurés de l'organisme exercent une influence sur le développement du Muguet.

Dans ce but, je fis des solutions aqueuses de ptyaline, de trypsine, de glycogène (0,10 sur 10 cc.) puis après stérilisation je les aiensemencées avec de l'Oïdium. Mises à l'étuve, ces solutions m'ont donné des résultats aussi différents qu'inattendus.

Le champignon a abondamment poussé dans de la ptyaline ; dans de la trypsine, il a péniblement cultivé, se colorait très mal, présentait de nombreux vacuoles, indices de sa prochaine mort ; enfin, dans le glycogène, le développement était nul.

Nous avons cultivé également le champignon du Muguet sur beaucoup d'autres milieux nutritifs, nous ne mentionnerons pour clore cet exposé bactériologique que les cultures sur une décoction de carottes, où le champignon pousse très bien et les cultures sur le sérum (liquide ou solidifié) du lapin.

Ces dernières cultures se ressemblent peu : celles du sérum liquide se présentent sous la forme de petites colonies touffues, isolées, en pelote. Ces colonies sont semblables en tous points aux cultures de Cladothrix dans le bouillon ordinaire.

Les cultures sur sérum du lapin, solidifié à l'étuve de Koch à 70°, se présentent sous la forme d'un enduit humide, exubérant, très plissé dans les vieilles cultures ; de couleur blanc-grisâtre, exhalant une forte odeur vineuse.

J'ai omis volontairement jusqu'ici de parler, sous quelle forme végète l'Oïdium albicans dans ces différents milieux de culture, qui, comme l'a bien déterminé M. Ch. Audry,

ont une influence constante et bien définie sur cet organisme. Je comble cette lacune de mon exposé, en présentant sous la forme d'un tableau le résumé de nos connaissances à ce sujet.

Rapports de la forme du champignon du Muguet avec ses milieux de culture.

MILIEUX DE CULTURE.	FORMES DU MUGUET.
Décoction de carottes.	Globulo-filamenteuse.
Carotte et pomme de terre.	Levures, sauf au début.
Citron (tranches).	Levure exclusivement.
Bouillon ordinaire.	Glob. filam.
Bouillon de peptone glycérimé.	Glob. filam. Beaucoup de filaments.
Urine.	Levure exclusivement.
Lait.	Glob. filam.
Gélose.	Glob. filam.
Gélose sous l'huile.	Chainettes de levures.
Gélatine Touraillon.	Levure.
Gélatine glucosée au 1/10.	Filament. Beaucoup de formes d'involution.
Bouillon lévulosé.	Levure. Chlamyospore germant.
Salive.	Glob. filam.
Sérum liquide du lapin.	Filaments, au sommet desquels formes levures en bouquet.
Sérum solidifié.	Glob. filam. Formes d'involution.

Or, il résulte de ce tableau, d'une part, que le champignon du Muguet revêt la forme levure quand il trouve des conditions favorables pour son développement (contact de l'air, présence de matières hydrocarbonées, culture en surface), d'autre part, que la complication de la forme croît avec le poids moléculaire de l'aliment, comme cela était déterminé par MM. Roux et Linossier.

Il ne me reste plus qu'un dernier point à établir, c'est l'action du muguet sur le milieu où il végète.

Nous avons déjà noté que le champignon acidifie ses milieux de culture, cette réaction est due à l'acide acétique.

Nous avons parlé également de l'odeur vineuse à arôme indéterminé qu'exhalaient toutes les cultures du muguet.

L'Oïdium présente cette analogie avec les levures qu'il est un ferment alcoolique, mais beaucoup plus faible que ces dernières. A l'inverse des levures, le muguet transforme l'alcool en aldéhyde et produit de l'acide acétique.

Ces deux derniers caractères peuvent servir pour différencier ces deux micro-organismes.

L'arôme qui se dégage des cultures du muguet rappelle fortement l'odeur de l'acétone et de l'éther acétyl-diacétique, mais nous n'avons pu y déceler ces substances.

En voulant nous rendre compte de l'association du champignon du Muguet avec les bactéries et de la concurrence vitale qui peut résulter de la vie de deux êtres d'une organisation fort différente dans un même milieu, nous avonsensemencé simultanément trois ballons d'Erlenmeyer, contenant du bouillon de peptone glycérimé avec le bacille pyocyanogène et le champignon du Muguet, mais dans des proportions inégales.

Le ballon n° 1 étaitensemencé avec des quantités égales du bacille du pus bleu et du muguet ; dans le ballon n° 2, il y avait prédominance de l'Oïdium ; dans le ballon n° 3, du bacille pyocyanogène.

Les cultures examinées le lendemain au microscope ont montré toutes les trois la prédominance du bacille pyocyanique.

La teinte verdâtre a varié dans les trois ballons, elle a passé de la couleur vert émeraude du ballon n° 1, à la

couleur vert sale dans le ballon n° 2 et la nuance gris sale dans le ballon n° 3.

Nous croyons pouvoir invoquer plusieurs raisons pour expliquer cette intéressante expérience.

D'abord, le bacille du pus bleu pullule beaucoup plus vite et plus abondamment que l'*Oïdium albicans*; il préfère les substances albuminoïdes à l'inverse du muguet qui se trouve mieux des hydrates de carbone. Le bacille pyocyanique dégage beaucoup de triméthylamine, il végète mieux dans un milieu fortement alcalin; par contre, le champignon du Muguet acidifie ses cultures, il secrète également, mais beaucoup plus lentement et à la condition que son milieu soit modérément alcalin et contienne beaucoup de substances hydro-carbonées, au dépens desquelles il pourrait fabriquer de l'alcool, de l'acide acétique, etc.

D'ailleurs, les variations de teinte qu'ont présenté les trois cultures prouvent que l'*Oïdium albicans* a modifié par ses sécrétions la fonction chromogène du bacille pyocyanogène, autrement dit sa vitalité.

Cette constatation que le champignon du Muguet, d'une organisation plus élevée que les bactéries, en concurrence vitale s'est montré inférieur au bacille pyocyanique, va à l'appui des expériences de MM. Bouchard et Charrin (1) sur l'*Oospora Guignardii* et le bacille du pus bleu.

Nous terminerons ce chapitre sur la bactériologie du champignon du Muguet par une remarque pratique.

On peut rencontrer quelquefois dans des cultures, un

(1) *Congrès international à Rome, 11^e session. Causes de l'innocuité de certains parasites.*

micro-organisme, présentant uniquement des formes levures, mais qui n'est pas une levure vraie.

Ce végétal est la torule blanche.

Les cultures de ce végétal présentent sur quelques milieux (carotte cuite et gélose) les mêmes caractères que celles du muguet, mais cet organisme possède le signe différentiel suivant : il ne fait pas subir de fermentation alcoolique à une solution de glucose.

DEUXIÈME PARTIE

Pathogénèse.

A présent, que nous connaissons bien l'Oïdium albicans, dans ses formes, dans ses modes de reproduction, dans ses cultures, nous nous proposons de l'étudier dans ses causes, comme dans ses effets par rapport à l'organisme animal.

C'est à l'origine de sa découverte, que Berg lui a attribué l'action pathogène dans la production de la stomatite crémeuse. Depuis ce moment, considéré comme parasite, le champignon du Muguet a été l'objet d'un nombre considérable de recherches.

Dans cette deuxième partie de notre thèse, nous voulons faire une étude complète de l'Oïdium comme d'un parasite qui, par son organisation élevée, peut avoir une autre pathogénèse que celle des microbes.

Nous verrons dans le cours de notre travail que l'Oïdium albicans, habituellement agent pathogène local, peut devenir dans certaines conditions morbides, l'agent d'une maladie générale.

Ce champignon possède presque tous les attributs des microbes, il peut déterminer les processus que provoquent ces microbes, en simulant à s'y méprendre leurs effets.

Ces cas morbides, malgré leur rareté, n'en sont pas moins très instructifs au point de vue de la pathologie générale de l'infection.

Ces préambules faits, nous entrons dans le cœur de notre question et nous exposerons dans la suite la pathogénèse générale des affections produites par le champignon du Muguet.

CHAPITRE PREMIER

Étiologie, pathogénie et anatomie pathologique des affections provoquées par l'Oïdium albicans.

La diffusion de l'Oïdium albicans dans la nature doit être très grande.

La stomatite crémeuse qu'il produit, quand il se développe sur l'épithélium de la muqueuse buccale, a été mentionnée dans tous les pays et sur un grand nombre d'enfants malades ou de personnes affaiblies.

On doit admettre que le champignon du Muguet provient du milieu ambiant et qu'il se met à végéter sur l'épithélium où il a été déposé accidentellement, quand il y trouve toutes les conditions requises à son développement.

En effet, plusieurs auteurs ont pu trouver ce parasite dans l'air atmosphérique.

Lebrun (1) l'a décelé dans l'air des salles des hôpitaux ; plus récemment, G. Roux et Valtat (2) ont confirmé les observations de cet auteur.

On ignore encore si le muguet se trouve dans l'eau de rivière. M. Pouchet assure l'y avoir rencontré.

Il est sans doute permis de supposer que le Muguet peut être transmis à l'homme par quelques animaux domestiques, comme la vache, le veau, la brebis. Ces animaux

(1) LEBBUN, Thèse de Paris, 1883.

(2) G. ROUX et VALTAT, *Lyon médical*, 1893.

OSTROVSKY

ont une maladie qui présente beaucoup d'analogie avec la stomatite crémeuse de l'homme ; leur lait contient dans certains cas un champignon, auquel on a donné le nom de l'*Oidium lactis*, dont les rapports avec l'*Oidium albicans* mériteraient, d'après R. Blanchard (1), d'être déterminés avec plus de précision bactériologique. Zurn (2) croyait à la transformation de l'*Oidium lactis* en *Oidium albicans* ; de Seynes rejetait sans preuves scientifiques cette hypothèse.

Jusqu'à ce jour il a été impossible d'incriminer d'autres aliments que le lait, dans le transport des germes du Muguet.

Un fait qui peut nous intéresser tout particulièrement, c'est que le champignon du Muguet a pu provoquer la stomatite crémeuse chez des brebis malades, d'après les expériences du célèbre vétérinaire Delafond (3).

Depuis très longtemps, dans les hôpitaux d'enfants, on a constaté la contagion directe du Muguet, par le biberon ou par des objets contaminés lorsqu'on alimentait les enfants à la cuiller, ces observations datent certainement avant l'ère antiseptique.

On a même décrit dans les crèches un Muguet épidémique, comme s'il y avait une véritable exaltation de l'*Oidium albicans* par les passages successifs à travers l'organisme des enfants (Tordéus) (4).

(1) R. BLANCHARD, *Progrès médical*, 1891, n° 52.

(2) Cité par NEUMANN, *Traité des maladies parasitaires des animaux domestiques*, 1888.

(3) DELAFOND, *Gazette hebdom.*, 1858.

(4) TORDÉUS, *Essais sur le Muguet des nouveau-nés*, Th. d'agrég., 1882, Bruxelles.

Uennerkorf et Baum établirent sa propagation du nourrisson au sein et réciproquement.

Ainsi, un premier fait acquis, est que les affections provoquées par le champignon du Muguet sont contagieuses et inoculables.

Un second fait très probable, mais non démontré à l'heure actuelle, c'est la transmission par le lait du Muguet des animaux à l'homme.

Nous pouvons nous demander maintenant, si le transport par l'intermédiaire de l'air de l'Oïdium albicans sur une muqueuse favorable à sa culture, est une condition suffisante pour que ce champignon devienne agent pathogène local.

Notre réponse devrait être affirmative, mais, à cause de certains faits, que nous exposons plus loin, nous croyons que pour que l'Oïdium albicans puisse se développer même localement dans l'organisme, il faut l'intervention de plusieurs causes secondes.

Quelques observations absolument authentiques démontrent que le champignon du Muguet peut se développer et vivre en saprophyte chez des personnes en état de parfaite santé.

C'est ainsi que M. Brocq (1) l'a constaté chez un homme bien portant et le D^r S. Rémy (2) affirme, comme résultat de ses nombreuses observations, que le Muguet ne doit pas être classé toujours parmi les accidents de l'atropsie,

(1) BROCC, *Du Muguet développé chez un adulte* etc. Brochure, 1881.

(2) S. RÉMY, Note sur le Muguet et les ulcérations ptérygoïd. des nouveau-nés. *Rev. méd. de l'Est*, 1889, XXI, Nancy.

puisqu'il atteint souvent des enfants prospères et en dehors de toute tare pathologique.

On pourrait expliquer les faits observés par le D^r Remy par l'exfoliation physiologique de l'épithélium buccal chez les tout petits enfants. Epstein (1), qui a démontré l'existence de cette cause, lui attribuait volontiers une grande influence dans la prolifération du champignon sur la muqueuse buccale, bien que celle-ci paraisse absolument normale. Mais, cette explication ne s'applique plus au Muguet bénin qu'on observe souvent chez les vieillards [Schachman (2) et Mettenheimer (3)].

Ces observations ne sont pas la règle générale et tous les cliniciens sont unanimes pour proclamer, que dans la pathogénie du Muguet, les causes secondes, comme le surmenage, les fatigues, les intoxications, enfin toutes les maladies débilitantes ou cachectisantes jouent un rôle prépondérant. Et alors on assisterait à l'éclosion du Muguet dans les affections suivantes : dothiéntérie, tuberculose pulmonaire au troisième degré, infection urinaire, troubles de dentition et athrepsie des enfants, sénilité, états cachectiques consécutifs au cancer, aux paralysies, à l'inanition, etc.

Nous avons parlé jusqu'à présent de causes générales qui mettent l'organisme en état d'infériorité, de réceptivité imminente, mais ces causes ne suffisent pas toujours pour expliquer l'apparition du Muguet local.

(1) EPSTEIN, *Prag. med. Wochenschr.*, 1880.

(2) *France médicale*, 3 mai 1883. Epidémie du Muguet bénin chez le vieillard.

(3) In *Allg. Wiener med. Zeitschr.*, 6 février 1894.

Ainsi, pour nous faire une conception exacte de la pathogénie des affections produites par le champignon du Muguet, nous sommes obligé de passer en revue toutes les causes d'ordre local.

Gubler (1), Quinquaud (2), Achalme ont insisté sur les quatre facteurs suivants pour expliquer l'éclosion de la stomatite crémeuse : acidité du milieu intra-buccal, hypo-sécrétion salivaire, stase alimentaire, enfin fermentation microbienne primitive qui préparerait le terrain à l'ensemencement de l'Oïdium albicans.

Nous sommes très porté à rejeter immédiatement comme facteur important l'hypo-sécrétion salivaire. Le fait en lui-même n'est pas suffisamment établi pour l'ériger en cause d'ordre général.

En effet, si l'on observe la diminution de la sécrétion salivaire chez les tout petits enfants, cette sécrétion de salive est très abondante chez les enfants plus âgés et chez les adultes (Baginsky) (3).

Autre preuve : on a signalé souvent le Muguet pendant les troubles de dentition, durant laquelle la sécrétion salivaire est accrue.

Par contre, nous avons vu que l'acidité moyenne est très propice au développement de l'Oïdium albicans.

Ce facteur s'applique également au vagin, dans lequel on a trouvé un grand nombre de fois le champignon du

(1) GUBLER, *Gazette médicale de Paris*, 1852.

(2) QUINQUAUD, *Archives de physiologie*, t. I, 1868, p. 68.

(3) BAGINSKY, *Traité des maladies des enfants*, t. II, 1892.

Muguet [Hausmann (1), Guilini (2), Otto von Herff (3)].

Cette acidité du milieu intra-buccal est corrélative de la fermentation microbienne qui est un fait bien établi pour toutes les infections ou intoxications.

Vignal, Müller, Rappin (4), David, Maurel, Galippe, Dittrich (5) et autres ont fait des études importantes sur la flore bactérienne de la bouche et ils ont constaté la réalité des fermentations qui se poursuivent dans ce milieu.

Ces microbes en acidifiant le milieu intra-buccal préparent des substances offensives pour eux-mêmes et ils font ainsi triompher le champignon du Muguet, puisque la concurrence vitale n'est plus possible pour eux dans un milieu fortement acide.

Il nous semble qu'il faut attribuer également une grande importance à la stase alimentaire.

A l'appui de ce facteur nous pourrions citer notre expérience sur la culture de l'Oïdium dans la salive fermentée où il a végété abondamment.

Ce ne sont pas les seuls facteurs qui peuvent entrer en jeu.

La présence du sucre dans l'organisme facilite le développement du Muguet dans de fortes proportions, c'est

(1) HAUSSMANN, *Die parasiten der Weiblichen Geschlechtorgane*, 1870.

(2) GUILINI, *Centralbl. für Gynaekol.*, 1891.

(3) O VON HERFF, Ueber Scheidenmycosen, *Sammlung klin. Vorträge*, n° 137, 1895.

(4) RAPPIN, Thèse de Paris, 1881.

(5) In *Prag. med. Woch.*, 1890, XV, p. 475. Die Bedeutung der Microorganismen der Mundhöhle für den Menschlichen Organismus.

ainsi qu'on l'observe très fréquemment chez les diabéliques.

Les associations microbiennes sont incompatibles comme nous l'avons déjà vu, à cause de la concurrence vitale dans un milieu fortement acide, où les microbes succombent ou s'effacent devant le muguet, mais ce fait n'empêche pas de voir l'apparition du Muguet chez des personnes ayant des fermentations acides, comme ceux qui souffrent, par exemple, de dilatation de l'estomac. Dans ce cas particulier, si le Muguet se développe, c'est parce que l'organisme est déprécié par les substances toxiques qui se forment en grande quantité, aux dépens des matières ingérées et séjournant dans l'estomac parasité à une température très favorable à des fermentations diverses.

Dans le même sens, nous comprenons sans peine qu'une stomatite érythémateuse peut servir de terrain approprié à la germination du muguet.

Après avoir étudié dans ses détails le champignon du Muguet et ayant défini les causes d'ordres différents qui président à son développement, nous passerons au substratum anatomique sur lequel il se fixe pour produire un désordre morbide déterminé.

On a constaté la présence du muguet dans presque toutes les régions anatomiques de l'organisme humain, mais d'après sa fréquence, on voit que tous les organes ne sont pas atteints uniformément et qu'on doit faire des catégories importantes d'après la porte d'entrée dans l'économie de l'*Oïdium albicans* (1).

(1) In R. MONIEZ, *Traité de parasitologie animale et végétale*, 1896.

C'est le tube digestif qui tient la première place parmi les affections à muguet, puis viennent les organes génitaux externes (surtout ceux de la femme), le tégument externe (le mamelon), les voies respiratoires ; enfin, le passage du muguet dans le système circulatoire et lymphatique prouve qu'il peut devenir infectant.

De cette énumération, on peut conclure que le champignon du Muguet préfère les organes qui possèdent une muqueuse à épithélium pavimenteux, bien qu'il ne dédaigne pas non plus ceux à épithélium cylindrique.

Des recherches microscopiques entreprises dans un but de découvrir où se faisait la première germination du champignon, ont démontré qu'elle avait lieu dans les couches moyennes de l'épithélium.

L'Oïdium, une fois déposé sur une muqueuse, saine ou altérée, s'insinue activement entre les cellules épithéliales ; sans les pénétrer, il les rançonne, en altère le protoplasma, produit enfin leur exfoliation. De là, il gagne, d'une part, la surface, en formant ou de petits grains ou des plaques plus ou moins étendues, d'une blancheur éclatante, d'autre part, pénètre dans la profondeur de la muqueuse, où il peut se multiplier, soit, dans le derme sous-muqueux et ses vaisseaux (Wagner), soit dans les vaisseaux lymphatiques (Bubl), soit enfin dans les couches situées plus profondément.

Les rapports du muguet avec les glandes sont peu connus, mais Parrot admettait très bien sa pénétration dans les cavités mêmes des glandes de la muqueuse gastrique où le Muguet revêtait un aspect tout particulier d'efflorescences jaunes, ombiliquées, en godet de favus.

Quand on fait l'examen microscopique des productions (discrètes ou confluentes) dues à la prolifération du parasite, on trouve des cellules épithéliales nécrosées, quelques rares schizomycètes, pouvant habituellement se développer dans un milieu acide et des colonies abondantes de l'Oïdium, sous ses deux formes végétatives (levures isolées ou réunies deux à deux ou en série et des filaments mycéliens enchevêtrés).

Il serait très intéressant de savoir quelles modifications apporte cette végétation parasitaire à la muqueuse sous-jacente. Aussi, si l'on détache par un raclage, à l'aide d'un linge fin ou avec une spatule, une colonie superficielle du Muguet, on arrive sur une muqueuse dénudée, d'une coloration rouge sombre, violacée, mais non ulcérée.

Si l'enlèvement a été fait par une main inhabile, la muqueuse peut légèrement saigner.

Autour de ces colonies parasitaires la muqueuse présente également une teinte rougeâtre, mais elle n'est jamais aussi vive que dans l'inflammation vraie.

Toutes les parties malades offrent en même temps une réaction manifestement acide; ce fait ne doit pas nous étonner car nous avons mentionné plus haut que ce champignon acidifie ses milieux de cultures.

Contrairement aux assertions de plusieurs auteurs, Parrot insista sur ce fait que la température de la muqueuse sous-jacente aux plaques du Muguet ne s'élève jamais au-dessus de la normale.

De notre description du processus morbide auquel donne lieu le développement de l'Oïdium albicans, nous pou-

vons tirer cette conclusion que ce champignon peut être considéré comme un agent phlogogène.

Dans la suite, nous verrons que le muguet ne donne pas naissance seulement à un rudiment de réaction inflammatoire de la part de la muqueuse, mais qu'il provoque, dans certaines conditions pathologiques, de la suppuration.

Qu'il nous soit permis d'ouvrir ici une parenthèse.

Nous avons signalé que la muqueuse sous-jacente aux plaques du Muguet n'est jamais ulcérée.

Le D^r Remy, dans un travail déjà cité, affirme malgré l'autorité de Parrot, que les ulcérations ptérygoïdiennes succèdent au Muguet du voile du palais, et qu'elles existent aussi bien chez des enfants prospères atteints du Muguet, que chez les athrepsiques présentant le même accident.

L'analogie avec les lésions microbiennes peut se poursuivre plus loin, puisque l'Oidium albicans donne naissance à de fausses membranes.

Ces fausses membranes formées de cellules épithéliales nécrosées et d'une abondante prolifération mycotique, se détachent spontanément et laissent une surface congestionnée, recouverte de cellules lymphoïdes.

M. Teissier a publié récemment l'observation d'une femme syphilitique ayant présenté une angine provoquée par le champignon du Muguet qui avait l'aspect caractéristique d'une angine diphtérique.

A cette observation de M. Teissier, nous pourrions rapprocher le fait de MM. Troisier et Achalme, dans lequel l'angine a été causée par un saccharomycète vrai.

Cette dernière observation comporte des conclusions intéressantes.

Et d'abord elle montre un nouvel exemple du même complexe symptomatique créé par des parasites absolument différents; en outre, elle indique qu'un micro-organisme habituellement inoffensif, peut devenir, dans certaines conditions indéterminées, pathogène et donner naissance à une affection bien caractérisée.

L'*Oïdium albicans*, se trouvant souvent en suspension dans l'air ambiant, peut également pénétrer dans les voies respiratoires.

Depuis Parrot qui le premier a décrit un nodule pulmonaire isolé, causé par le champignon du Muguet, plusieurs auteurs ont constaté sa présence dans l'appareil pleuro-pulmonaire. Birch-Hirschfeld a vu l'*Oïdium* dans le foyer d'un cas de pneumonie chez un enfant âgé de 4 jours; Rosenstein l'a trouvé dans les poumons d'une petite fille souffrant de bronchite putride; Ross (1) a observé une lésion pulmonaire due au muguet et simulant un kyste hydatique du foie. Enfin, Preyhan (2) rapporte en détail l'histoire d'un homme âgé de 22 ans, chez lequel la fluxion de poitrine, compliquée de pleurésie hémorragique, a été causée par l'*Oïdium albicans*.

Cet auteur croit que chez son malade le processus morbide a évolué d'après le mécanisme suivant: embolie dans le poumon, suivie d'une infiltration hémorragique, en-

(1) Ross, *Centralbl. für Bukt.*, 23 avril 1891. Vorläufige Mittheilung über einige Fälle von Mycosis in Menschen.

(2) *Berlin. klin. Wochenschr.*, 14, XII, 1891, Pneumonomycosis.

fin greffe du champignon du Muguet dans ce point nécrosé.

De toutes ces observations, il résulte que l'Oïdium peut créer des processus pathologiques dans l'appareil pulmonaire, mais qu'il présente cette différence avec des bactéries qu'il ne provoque pas d'inflammation réactionnelle vive, ni des tubercules ou des formations suppuratives ou caséuses.

Par ces derniers caractères, il n'a aucun point de ressemblance avec d'autres champignons pathogènes, comme l'*Aspergillus fumigatus* ou l'*Actinomyces*.

Le champignon du Muguet présente une dernière analogie avec les microbes, puisqu'il peut devenir, dans certaines conditions morbides, certainement rares, agent pyogène pour l'homme.

Langerhans a émis déjà l'idée que l'Oïdium peut provoquer la suppuration, mais il croyait que ce champignon pouvait agir par ses produits solubles : une erreur, comme nous le démontrerons plus loin.

M. H. Grasset a publié en 1893 une observation d'abcès gingival produit par le champignon du Muguet ; mais cet auteur ayant vu des staphylocoques blancs à côté de l'Oïdium, on pourrait se demander si la suppuration a été provoquée uniquement par le muguet, bien que dans ce cas les staphylocoques aient été dénués de toute virulence.

Dans le travail cité, M. Grasset a démontré que le muguet, introduit dans le tissu cellulaire des animaux, avait la propriété de donner naissance à du pus.

M. Charrin a publié un cas, où l'abcès lymphangitique a été dû uniquement à l'Oïdium albicans.

L'histoire de cette malade étant mentionnée dans notre introduction, nous n'y reviendrons plus.

J'ai fait plusieurs expériences sur la virulence des cultures du muguet et j'ai toujours obtenu des résultats positifs sur les lapins et les cobayes à partir de 2 centimètres cubes de culture, en inoculation sous-cutanée.

D'autres champignons inférieurs possèdent la propriété de provoquer la suppuration, ainsi MM. Auché et Le Dentu ont décrit une mucédinée du genre *Botrytis*, ayant provoqué des abcès chez un garçon du laboratoire atteint de diabète.

Busse (1) et San Felice ont démontré l'action pathogène d'une levure (suppuration, production des foyers dans les viscères) isolée par M. Kahane d'un cancer utérin.

Toutes ces constatations nous ont amené à étudier si le processus phagocytaire s'exerçait sur ce champignon.

En injectant les cultures virulentes du muguet (3 cc.) dans les sacs lymphatiques dorsaux de la grenouille, nous avons pu observer une phagocytose intense. Au cinquième jour, une goutte de sérosité prélevée dans le sac lymphatique avec une pipette stérilisée et semée sur gélose, ne donnait plus qu'un petit nombre de colonies (3 ou 5 au lieu de 50 et 100).

Il est facile également d'étudier ce processus dans la synovie du lapin, dont l'articulation a été inoculée avec 1 centimètre cube de culture virulente du muguet.

A ce propos, nous mentionnerons ce fait que l'inoculation de culture virulente du muguet dans l'articulation du

(1) *Sem. méd.*, p. 127, 1895.

genou chez un lapin, provoque son inflammation et même la destruction complète de tout l'article, d'une façon lente et par un processus analogue à celui des tumeurs blanches.

Grohe a fait déjà des constatations pareilles avec l'*Aspergillus*.

Nous arrivons maintenant aux rapports qu'affecte le champignon du Muguet avec les vaisseaux et à son passage dans la circulation générale.

Wagner (1) connaissait déjà ce fait que l'*Oïdium* proliférait dans le derme sous-muqueux et dans les vaisseaux intra-dermiques, mais pour lui c'était un phénomène cadavérique.

L'honneur revient à Heller (2) d'avoir démontré que cette pénétration du Muguet dans les vaisseaux était corrélatrice de l'acte vital du champignon.

Cet auteur, en s'appuyant sur l'autopsie et l'examen microscopique de 25 cas de Muguet graves, a pu se convaincre que le champignon, sans se limiter toujours à l'épithélium pavimenteux, envahissait aussi l'épithélium cylindrique, le traversait souvent et proliférait alors dans le tissu conjonctif. De là, il pénétrait dans les vaisseaux et pouvait amener dans quelques cas, d'ailleurs très rares, une sorte d'infection générale qui se terminait par la mort avec des abcès métastatiques dans le cerveau, les reins, la rate, etc. Le muguet se présentait dans l'intérieur des viscères contaminées sous un enchevêtrement inextricable des filaments

(1) WAGNER, *Jahr. ber. f. Kinderheilk.* N. F. I.

(2) HELLER, *Beitrage zur Lehre vom Soor. Deutsche Arch. f. klin. Med.*, vol. 53, p. 123, et *Tagebl. d. Heidelberg Naturforschervers.*, 1889.

mycéliens. En décrivant ces faits en détail, Heller insistait sur ce fait que l'Oïdium ouvrait ainsi la porte aux infections secondaires qui, dans ces cas, aggravent la marche du Muguet primitif et peuvent le rendre mortel.

Nous avons recherché dans la bibliographie médicale des observations où le muguet pouvait être incriminé comme agent d'infection générale.

Il en existe peu d'observations authentiques du muguet généralisé, dans lesquelles on a pratiqué la détermination bactériologique de l'Oïdium albicans.

Zenker (1), Ribbert (2) ont signalé sa présence à l'intérieur d'abcès cérébraux multiples.

Baginsky a observé, dans un cas de Muguet mortel de l'œsophage, outre la nécrose de la muqueuse atteinte (remarque intéressante), de petits infarctus multiples dans les reins ; mais il a été impossible à cet auteur de démontrer l'existence du champignon dans ces foyers, ni de découvrir la cause du processus embolique qui a existé à un certain moment de la maladie.

Un autre savant allemand, le Dr Schmorl (3), a été plus heureux, car il a pu faire dans un cas de Muguet généralisé des cultures de l'Oïdium.

Cette observation se résume en ceci : une fillette, âgée de 10 ans, a présenté un Muguet œsophagien très intense au cours d'une dotbiéentérie grave. A son autopsie on a constaté des abcès miliaires des reins, de la rate, dans

(1) ZENKER, *Jahresber. d. Ges. f. Nat. n. Heilkunde in Dresden*, 1861-62.

(2) RIBBERT, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1879, p. 78.

(3) SCHMORL, *Centralbl. f. Bakt. und Parasitenkunde*, 1890, n° 2.

lesquels on a décelé l'Oïdium albicans et des staphylocoques unis au streptocoque.

Ces deux dernières observations viennent à l'appui de l'opinion émise par Heller sur l'association microbienne par appel.

Tous les auteurs qui ont eu l'occasion d'observer le Muguet généralisé et qui pratiquèrent l'examen microscopique des organes contaminés, ont remarqué des différences notables de cette mycose générale avec les septicémies microbiennes.

Ils ont constaté que l'Oïdium albicans, agent de cette infection, se développait là où il était transporté par la voie du métastase ; qu'il produisait peu de lésions inflammatoires, et même, ces lésions, d'ordre plutôt dégénératif, rayonnaient peu, elles revêtaient le caractère local.

Ces processus si différents des lésions microbiennes font pressentir que les procédés que met en jeu ce champignon ne présentent que peu d'analogie avec le mécanisme à l'aide duquel les bactéries créent des désordres morbides.

Pour élucider tous ces points, nous consacrerons la troisième partie de notre thèse à l'étude expérimentale du mécanisme de cette infection mycotique.

TROISIEME PARTIE

MYCOSE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

Historique. — Anatomie pathologique.

Ayant trouvé des analogies très grandes entre la mycose produite par le champignon du Muguet et les mycoses causées par des moisissures, je veux faire un mot d'historique sur les mycoses en général (1).

Pour montrer par quelles étapes a passé cette notion, nous devons remonter à 1870, quand Grohe et Block ont fait les premières recherches sur la manière de se comporter dans la circulation générale des spores de moisissures.

Ces auteurs ont observé que les spores d'*Aspergillus glaucus* et du *Penicillium glaucum*, introduites dans l'organisme par la voie veineuse ou dans les cavités séreuses, pouvaient germer et déterminaient dans certains cas, une

(1) Pour la bibliographie, voir : ZIEGLER, *Traité d'anat. path.*, t. 1, 1892. — DUBREUILH, *Arch. de méd. expér.*, 1891, pp. 428 et 366. — BAUMGARTEN, *Pathologische Mykologie* et HUEPPE, *Microbiologie*. — FLUGGE, *Les microorganismes*.

maladie générale, dont les animaux succombaient après un temps variable.

Cette maladie se caractérise surtout par le développement dans tous les viscères, et principalement dans les reins, des nombreuses colonies mycotiques.

Plus tard, Grawitz (en 1877 et 1880), ayant répété les mêmes expériences, s'est trouvé en désaccord complet avec les auteurs précédents.

Les recherches de contrôle de Kaufmann de Lyon, de Koch (qui a eu une vive polémique avec Grawitz), de Gaffky, de Ribbert et plusieurs autres savants n'ont pas amené de lumière dans cette question embrouillée.

C'est Lichtheim (1), de Berne, en 1882, qui, ayant appliqué à cette étude le déterminisme scientifique, a démontré que les contradictions apparentes tenaient à ce fait que ses prédécesseurs avaient employé des cultures impures et alors, il arrivait souvent que les moisissures injectées qui germaient dans le corps des animaux, n'appartenaient point à celles qu'ils croyaient avoir reconnues, mais à d'autres espèces.

Depuis cette époque, de nombreux auteurs ont suivi la voie ouverte par Lichtheim et ont observé que certaines espèces d'hyphomycètes (*Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus flavescens*) et de mucors pouvaient réellement germer dans l'organisme.

Ainsi, d'après les travaux de Lichtheim, de Hückel, de Lindt, les spores du *Mucor corymbifer*, introduits dans la circulation du lapin, germent dans les reins et l'appareil

(1) LICHTHEIM, *Zeitschr. f. klin. med.*, VII et *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1882, nos 9 et 10.

lymphoïde de l'intestin, et y provoquent des hémorrhagies.

A ce propos, je citerai l'observation de M. Paltauf (1), qui, dans un phlegmon pharyngo-laryngien avec ulcérations intestinales et broncho-pneumonie, trouva dans tous les foyers (cerveau, reins, etc.) une moisissure analogue, sinon identique au *Mucor corymbifer*.

Il est intéressant de constater une fois de plus, qu'une moisissure peut devenir virulente, dans certaines conditions, pour l'homme, aussi bien qu'elle l'est pour le lapin.

Les auteurs ont recherché les causes de virulence de certaines espèces de moisissures, nous ne voulons pas aborder cette question qui pourrait nous entraîner trop loin dans le domaine de la mycologie et nous entrons immédiatement dans l'analyse de travaux qui traitent de la virulence de l'*Oidium albicans*.

Grawitz (2) en 1877 a montré que le champignon du Muguet peut végéter dans le corps vitré, ou dans le péritoine, grâce à certaines conditions (nous ne pouvons confirmer ces expériences); mais il n'admettait pas que le muguet puisse se développer dans le sang du lapin, en invoquant pour expliquer cette absence de végétation dans l'appareil circulatoire plusieurs facteurs; l'alcalinité du sang et des tissus, le mouvement du sang, la température trop élevée, l'insuffisance d'oxygène, enfin l'action propre des cellules animales vivantes.

Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de ces fac-

(1) PALTAUF, *Mycosis mucorina*. *Virchow's Archiv.*, t. CII, p. 543.

(2) GRAWITZ, *Ueber Schimmelvegetationen im Thierischen Organismus*, et *Virchow's Archiv.*, t. LXX, p. 546, 1877 et t. LXXXI, p. 355, 1880.

teurs, pour le moment, nous ferons observer que Gratz est revenu de ces vues en 1880.

Nous trouvons ensuite une belle étude sur la mycose expérimentale produite par le champignon du Muguet; elle a pour auteur Klemperer (1).

Cet expérimentateur a employé des cultures pures du champignon du Muguet et a vu fort bien, au microscope, les lésions mycotiques du rein.

Presqu'en même temps, les deux savants lyonnais MM. Roux et Linossier ont fait de très belles études sur la morphologie et la biologie du muguet. Ces auteurs ont expérimenté la virulence de l'Oïdium en l'inoculant au lapin; mais ils se sont mépris sur la signification des désordres morbides observés chez cet animal, en voulant théoriquement que cette mycose ressemblât en tous points à l'Aspergillose.

C'est ainsi que MM. Roux et Linossier ont décrit des troubles de déséquilibration, que personne n'a jamais vus au cours de cette infection.

Pour ce point spécial, il est tout à fait inutile de discuter plus longtemps, attendu que ces auteurs ont tiré ces conclusions seulement de deux expériences.

J'arrive immédiatement au travail de M. Grasset qui a publié des belles recherches sur la mycose expérimentale dans sa thèse inaugurale (1894).

Au cours de notre exposé, nous ferons de larges emprunts à la thèse de cet habile expérimentateur pour pouvoir reconstituer l'histoire de l'infection générale par le

(1) KLEMPERER, Ueber die Natur des Soorpilzes. *Centrabl. f. klin. med.*, 1885.

champignon du Muguet, mais en même temps, nous ne manquerons pas de relever des omissions ou des erreurs.

Ayant pratiqué de très nombreuses inoculations à des lapins avec du muguet, cultivé sur des milieux très variés et d'âges différents, nous avons pu nous convaincre qu'il existe des procédés constants et bien déterminés qu'emploie ce champignon pour provoquer l'infection et la mort de l'animal inoculé.

Nous sommes obligé de reconnaître, avant de passer à la description des lésions produites par la mycose, que nous sommes en désaccord complet avec quelques observations de M. Grasset.

Plusieurs faits nous portent à supposer que la race de l'*Oïdium albicans* que nous avons eu l'occasion d'avoir entre nos mains, était douée d'une virulence beaucoup moins grande que celle dont se servit M. Grasset, bien que leur origine semblât à peu près identique. Le muguet que possédait M. Grasset avait provoqué un abcès gingival, tandis que celui avec lequel nous avons expérimenté, avait causé un abcès lymphangitique de la région sous-maxillaire.

Avec les inoculations sous-cutanées chez les lapins, M. Grasset avait obtenu des résultats très variables, quelquefois, il n'obtenait rien, plus souvent, il provoquait un abcès local; enfin, la mort de l'animal survenait dans de très rares cas par généralisation.

Cette généralisation existait quand la dose de culture virulente montait à 3 centimètres cubes ou au-dessus, écrit M. Grasset.

Nous pouvons confirmer les deux premières observa-

tions de cet expérimentateur, mais dans aucune de nos dix inoculations sous-cutanées du lapin et du cobaye, nous n'avons observé de généralisation du muguet, bien que nous ayons employé dans quelques expériences des inoculations assez élevées (6 cc. et 10 cc. de culture virulente).

D'ailleurs, il est difficile de se rendre compte du mécanisme de cette généralisation, sans invoquer le passage dans le sang de l'agent infectieux, ce qui est peu probable.

Ce micro-organisme provoque dans certaines conditions le processus phagocytaire, comme nous l'avons déjà vu, mais il influence peu, en général, les leucocytes et il est peu admissible qu'on puisse se baser sur son transport par les phagocytes pour expliquer cette généralisation.

Le processus que crée l'*Oidium albicans* par sa présence dans l'organisme animal, ne ressemble en aucune façon aux processus provoqués par d'autres champignons pathogènes, comme, par exemple, l'*Aspergillus fumigatus* ou le *Mucor corymbifer*, qui se reproduisent dans l'économie par des spores, que les leucocytes transportent dans toutes les régions anatomiques, ce fait explique leur constante généralisation quelle que soit la porte d'entrée de l'agent infectant.

Nous n'avons jamais constaté pour le champignon du Muguet de reproduction sporulée dans l'organisme animal, et c'est pour cette raison que nous tenons pour erronée l'opinion de M. Grasset, qui croit que l'infection pourrait s'étendre au delà du territoire où on a déposé la culture virulente du muguet.

Un autre fait très important qui donne l'appui à notre manière de voir, est la constatation faite par M. Grasset lui-même et que nous pouvons confirmer personnellement, à savoir, que les inoculations intra-péritonéales, même avec des doses colossales de 4 centimètres cubes et 10 centimètres cubes, restent sans effet sur l'animal, c'est-à-dire, ne provoquent ni de collection purulente, ni de généralisation du muguet.

Tout ce que l'on observe dans ces injections intra-péritonéales, c'est un peu de péritonite locale adhésive qui n'incommode en rien l'animal en observation.

Je ne parviens pas à m'expliquer ce fait que le muguet introduit par la voie sous-cutanée puisse donner lieu à la généralisation du processus infectieux, alors que la voie intra-péritonéale, beaucoup plus sensible, le rend inapte à devenir infectant.

Je n'insiste pas davantage.

Il m'a paru également, et là dessus je suis en concordance avec M. Grasset, qu'il existe une véritable exaltation de la virulence de ce champignon par les passages successifs par l'animal.

Il semblerait d'après mes observations qu'on obtient par ce passage une autre race du muguet avec un pouvoir pathogène accru qui influence la maladie dans tous ses détails ; dans un cas, la durée de l'évolution est écourtée ; dans d'autres, la mort survient beaucoup plus rapidement, ce qui s'explique par l'étendue plus considérable des lésions.

Il n'est pas inutile de noter cette constatation et pour plusieurs raisons, comme nous allons le voir.

D'abord, on peut en conclure que le muguet possède cette propriété avec les bactéries et que c'est une loi générale pour tous les agents pathogènes quelle que soit la classe à laquelle ils appartiennent.

D'autre part, le fait bien constaté, expliquerait le Muguet épidémique grave qu'on observait fréquemment dans les hôpitaux d'enfants avant l'ère antiseptique.

Je laisse de côté pour l'instant les variations de virulence de l'*Oidium albicans*, suivant le milieu de culture, l'âge de la culture, la dose employée, pour passer directement à la description des lésions de la mycose expérimentale.

Nous verrons plus loin, dans un tableau qui résume toutes nos expériences sur l'injection intra-veineuse des cultures du champignon du Muguet, que ce sont surtout ces lésions qui sont influencées par les variations de virulence des cultures.

A la nécropsie des animaux ayant succombé à l'inoculation intra-veineuse des cultures virulentes du muguet, on observe toujours à peu près les mêmes lésions, bien que leur distribution ne soit pas répartie d'une façon égale entre tous les organes.

On constate que les viscères ne sont pas tous égaux devant l'infection, que leurs propriétés vitales ont une influence considérable sur la localisation de ces lésions, qu'ils représentent pour ainsi dire une série de milieux de culture juxtaposés, ayant chacun son autonomie, en présence de laquelle le muguet devra succomber ou triompher.

C'est ainsi qu'on observe surtout des lésions des reins,

du foie, du myocarde, de la rate, du cœcum, du diaphragme etc.

Grawitz ayant remarqué que ce sont les reins qui sont le plus souvent atteints et que leurs lésions revêtent toujours une forme très intense, frappé de ce fait, a émis l'hypothèse d'après laquelle le manque de besoin de l'oxygène expliquerait cette localisation (en effet, le rein supporte assez bien la ligature complète pendant un certain temps de son artère nourricière).

Ce n'est pas la seule raison qui explique la localisation rénale du champignon et il serait beaucoup plus rationnel d'invoquer la fonction d'élimination de ces organes.

Dans notre description des lésions causées par l'Oïdium albicans introduit dans la circulation générale, nous allons suivre la voie anatomique qu'il parcourt.

Or, le premier organe qu'il traverse, une fois injecté dans les veines de l'animal, est le poumon.

Dans aucune de nos expériences nous n'avons constaté le développement de colonies mycotiques dans ce viscère.

La lésion constante des poumons est le piqueté hémorragique.

Ainsi, le champignon trouve les capillaires du poumon trop exigus pour son passage et mécaniquement il les obstrue et provoque des hémorrhagies parenchymateuses de cet organe.

Ayant pratiqué des coupes de ces foyers hémorrhagiques, nous avons vu à un faible grossissement (Zeiss, tube tiré, oc. 4 ; obj. 4 et 7) une forte extravasation des globules sanguins dans le centre du foyer représenté par le paren-

chyme pulmonaire dilacéré et à sa périphérie de nombreux leucocytes, qui sont venus ici par diapédèse ; les cellules des alvéoles pulmonaires ont perdu leurs contours et fixaient moins bien le picrocarmin ; mais la présence du champignon au microscope dans ces foyers n'a jamais été constatée, bien qu'une goutte du sang prélevé dans le parenchyme pulmonaire, et semée sur l'agar, ait donné assez souvent des cultures de l'Oïdium.

Pour expliquer ce fait que le champignon ne se développe pas dans le poumon, nous pourrions invoquer encore une fois l'opinion de Grawitz qui admettait pour la localisation du muguet le manque de besoin de l'oxygène, quoique ce fait soit en contradiction avec les cultures de ce champignon à l'air libre.

Pour l'instant, je veux revenir sur ce fait que la présence de l'Oïdium dans le poumon ne provoque pas du côté de son parenchyme les processus pathologiques que nous avons l'habitude d'observer avec les bactéries ou d'autres champignons, comme *aspergillus fumigatus*, *actinomyces*, etc., c'est-à-dire, des tubercules, pseudo-tubercules, des foyers de pneumonie, ou de broncho-pneumonie, enfin de la gangrène.

Il est intéressant de faire cette remarque pour la pathologie générale de l'infection que l'Oïdium albicans ne provoque que deux lésions qui ne lui sont même pas spéciales, l'une l'embolie, l'autre la leucocytose qui est un mécanisme général de défense pour les tissus.

Nous nous trouvons donc en présence d'une congestion passive comme cela s'observe dans tous les foyers d'embolie pulmonaire, ce qui nous conduit déjà à admettre que

le champignon du Muguet crée des lésions par sa seule présence et qu'il est bien difficile d'invoquer pour le poumon l'action de ses produits solubles.

Nous étudions après le poumon les lésions des reins que nous avons retrouvées constamment chez les animaux ayant succombé à la mycose.

Ces organes sont profondément atteints, mais avec une répartition inégale des lésions, puisque nous n'avons constaté qu'une seule fois les lésions de la substance médullaire. Ils sont augmentés de volume, pèsent 11, 12 et 13 grammes au lieu de 7 et 8 grammes, leur poids normal. Leur surface est criblée, ainsi que toute la substance corticale, de petites granulations saillantes, de nodules arrondis, de couleur blanc-grisâtre ou jaunâtre et présentant le volume d'une tête d'épingle à un grain de mil.

Ces granulations atteignent quelquefois des dimensions plus considérables, comme celle de petits pois.

Au niveau de ces granulations, dont la constitution sera décrite plus loin, la capsule est épaissie et se détache avec une certaine difficulté.

Les nodules bien limités, bien enchâssés dans la substance rénale, tranchent par leur coloration sur la petite auréole congestive qui les entoure.

En pratiquant l'examen microscopique de ces granulations, de ces nodules parasitaires, on voit qu'ils sont essentiellement constitués par un feutrage inextricable de filaments mycéliens, cloisonnés, au milieu du parenchyme rénal nécrosé et plus ou moins infiltré de leucocytes.

Si on dissocie une granulation pareille, comme l'a fait

M. Grasset et que j'ai pu contrôler, on voit des débris du tissu rénal, quelques cellules parenchymateuses gonflées, en dégénérescence trouble, avec perte de noyaux et puis de très nombreux filaments du champignon.

Je ferai remarquer immédiatement que, quelle que soit la forme sous laquelle l'on injecte l'*Oidium albicans* dans le sang, on le retrouve dans les organes sous la forme de mycélium et dépourvu de sa membrane d'enveloppe.

Nous verrons plus loin quelle signification on doit attribuer à ce fait important.

Quel est le mécanisme de ces productions pathologiques ?

Les filaments mycéliens du muguet, une fois parvenus dans le rein, débutent généralement par l'envahissement des glomérules, où il est bientôt impossible de discerner les rapports normaux des différents éléments qui rentrent dans sa constitution ; puis ils prolifèrent dans tous les sens, paraissent pouvoir traverser les capillaires glomérulaires et de là pénétrer dans les tubes urinifères, puisque l'on retrouve le muguet dans l'urine.

Le passage du champignon dans l'urine m'a paru aussi constant que les lésions rénales elles-mêmes, car je l'ai constaté trente fois et nous nous étonnons qu'une pareille constatation ait échappé à un si habile expérimentateur que M. Grasset.

La nature des lésions glomérulaires, ainsi que l'existence constante d'albuminurie étaient déjà en faveur de ce passage du champignon dans l'urine.

Il est à noter le peu de rayonnement de ces lésions glomérulaires.

On peut observer dans le foyer mycotique une infiltration de leucocytes qui viennent des capillaires dilatés ; plus rarement, on constate des amas de leucocytes de même origine entre les tubes urinifères qui entourent immédiatement le glomérule, mais jamais on ne voit de lésion inflammatoire des épithéliums nobles du rein : par exemple, les cellules des tubes urinifères ne souffrent aucunement du passage de l'Oïdium.

Grawitz a bien observé ces faits et croyait à une force éliminatrice de l'organisme infecté. Sans rien préjuger, nous remarquerons que le champignon du Muguet se développe aussi bien dans le parenchyme rénal que dans l'urine recueillie sur l'animal.

Nous rapprochons plutôt ces faits de la bactériurie constatée par M. le professeur Bouchard (1) et par Kannenberg (2) dans les néphrites infectieuses, avec cette différence que le muguet agit surtout par le traumatisme direct et engendre des lésions mécaniques en obstruant le filtre glomérulaire.

M. Renon (3) a vu après nous le passage du mycélium de l'*Aspergillus fumigatus* dans les urines au cours de l'aspergillose expérimentale.

On aurait pu supposer, en se basant sur les effets favorables de l'addition des hydrates de carbone (glucose, lévulose) aux cultures du muguet, qu'il aurait des affinités plus grandes pour la glande hépatique, en réalité, il n'en est rien.

(1) Prof. BOUCHARD, *Congrès de Londres*, 1880.

(2) In *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd I.

(3) RENON, *Soc. de Biol.*, séance du 18 avril 1896.

Cette contradiction n'est qu'apparente ; elle s'explique par ce fait que le glycogène n'est pas un aliment pour ce champignon. Dès lors, on voit que l'Oïdium albicans, aussi subtil, qu'un physiologiste, sait reconnaître que dans la glande hépatique, ce glucose n'existe qu'en petite quantité à l'état libre, qu'à peine arrivé, il devient glyco-gène [Charrin et Ostrowsky (1)].

Les lésions du foie sont analogues à celles de la glande rénale mais elles ont beaucoup moins d'importance.

Macroscopiquement, elles se présentent sous l'aspect de traînées blanchâtres disséminées dans les différents territoires de la glande hépatique.

Ces foyers mycotiques naissent de préférence au voisinage des vaisseaux interlobulaires, quelquefois dans le lobule lui-même.

A la coupe de cet organe on aperçoit à la périphérie du lobule des ilots où l'on retrouve au milieu du mycélium enchevêtré de l'Oïdium des cellules hépatiques disjointes. La leucocytose est peu abondante et les lésions des cellules hépatiques sont tout à fait insignifiantes ; elles prennent très bien les matières colorantes. Les vaisseaux ne paraissent pas le siège d'une lésion appréciable.

Ainsi, nous constatons une fois de plus le peu d'étendue des lésions créées par le champignon du Muguet.

Dans une seule expérience il nous a été donné d'observer des granulations mycotiques de la vésicule biliaire.

La rate est atteinte assez souvent dans cette mycose.

(1) *C. R. de l'Académie des Sciences*, 4 juin 1895.

On trouve des granulations mycotiques disséminées à la surface et dans la pulpe splénique.

Il ne nous a pas paru qu'il existait des rapports constants entre la distribution des corpuscules de Malpighi et les amas mycéliens.

Dans toutes nos expériences, la rate était augmentée de volume, mais elle n'a jamais présenté cet aspect diffusé qu'on rencontre dans les maladies microbiennes.

Nous avons remarqué assez souvent des lésions analogues du myocarde. Cet organe hypertrophié était farci de milliers de granulations mycotiques blanc jaunâtre, de dimensions pouvant atteindre un grain de mil.

Ces granulations anémient l'organe et, en dissociant ses fibres, provoquent une myocardite parenchymateuse généralisée, comme l'a vu déjà Grawitz.

Nous avons pu constater dans quelques cas une péricardite séreuse abondante.

Les muscles striés dans toutes mes observations m'ont paru indemnes, à l'exception du diaphragme qui contenait assez souvent des granulations submiliaires très abondantes disposées suivant la longueur des fibres musculaires.

C'est une grande différence d'avec les bactéries qui attaquent assez rarement le tissu musculaire, sauf le bacille de la tuberculose, dans des cas très rares.

Nous arrivons à un dernier viscère dont l'examen des lésions qui sont fréquentes au cours de cette mycose, peut nous intéresser à différents égards ; j'ai nommé le tube digestif. C'est surtout la partie terminale de l'iléon, le cœcum et l'appendice vermiculaire qui nous ont paru les plus lésés.

Nous avons vu maintes fois la muqueuse intestinale congestionnée avec une desquamation par places de son épithélium.

Dans la lumière de l'intestin grêle on trouvait une matière muqueuse, très gluante, ressemblant au frai de la grenouille.

Les granulations mycotiques se rencontraient le plus souvent dans l'appendice cœcal.

Le gros intestin était trouvé dans quelques observations très parésié et rempli de matières fécales dures ; ces cas correspondaient à une aggravation des lésions viscérales, surtout de celles du rein.

Nous n'avons pas observé de lésion du pancréas, ni des ganglions lymphatiques.

Dans quelques cas nous vîmes de rares granulations dans les capsules surrénales qui nous ont semblé augmentées de volume et congestionnées.

Pour contrôler la loi de Wyssokowitch, nous étions obligé d'ensemencer presque tous les organes et toutes les humeurs du lapin et nous sommes arrivé à la conclusion que le champignon du Muguet n'échappe pas à cette loi.

Nous avons retrouvé l'Oidium dans le sang du cœur, dans les pulpes splénique, hépatique, rénale, cérébrale, dans la bile, dans l'urine, enfin dans la moelle osseuse. Il nous a été donné de voir toutes ces lésions au cours de nos recherches sur le mécanisme des lésions dans cette mycose expérimentale.

Je résume mes trente expériences sous forme d'un tableau, en insistant sur les particularités dignes d'attirer l'attention.

Je me permettrai de tirer quelques conclusions en me basant sur ces observations.

Grawitz supposait déjà qu'on pouvait rendre le muguet plus virulent en le cultivant dans les milieux sucrés.

Ce fait me paraît incontestable d'après mes expériences.

Les cultures *in vitro* du champignon dans le bouillon glucosé exaltent certainement sa virulence puisqu'elles abrègent la durée de l'évolution de la mycose expérimentale.

En jetant un coup d'œil sur les expériences avec les lapins n^{os} 11, 12 et 13, on se fait une idée claire de cette influence du glucose sur l'infection mycotique.

Ces trois lapins ont reçu dans les veines la même dose de la même culture du muguet, en outre le lapin n^o 12 a reçu en injection intra-veineuse trente grammes de glucose et le lapin n^o 13, la moitié de cette dose du glucose, lapin n^o 11 étant témoin.

La durée de l'évolution de la maladie a été singulièrement abrégée, puisque le lapin n^o 12 a succombé en 24 heures, le lapin n^o 13 en 60 heures, tandis que le témoin a mis six jours pour succomber à cette infection. De même, les lésions ont pris une autre étendue chez les lapins qui étaient soumis à l'influence du sucre.

Nous nous attendions cette fois-ci à constater dans les tissus et les humeurs des animaux succombés cette odeur vineuse que le muguet exhale dans ses cultures, mais nos vues étaient démenties par la nécropsie.

Ainsi, le champignon du Muguet possède avec les bactéries la propriété d'être exalté dans sa virulence par l'addition du glucose.

Tableau résumant trente expériences d'inoculation intra

REGISTRE DU LAPIN	POIDS	MILIEUX DE CULTURE	AGE DES CULTURES	DOSE INJECTÉE	DURÉE DE L'ÉVOLUTION MORT
1	2 410	Sur agar et pomme. Dilution dans le bouillon ordinaire.	24 heures	1 1/2 cc	2 jours 1/2
2	2 72	id.	id.	1 cc	4 jours
3	1 940	id.	id.	1 1/2 cc	4 jours
6	1 865	Sur agar. Dilution dans le bouillon glucosé.	10 jours	1 cc	5 jours
7	2 55	Bouillon glucosé } àà	14 jours et	4 cc et	7 jours
		Bouillon glycérimé }	2 jours	5 cc	
11	7 475	B. glycérimé	5 jours	7 cc	6 jours
12	1 820	id. + 30 gr. de glucose	id.	7 cc	24 heures
13	1 650	id. + 15 gr. de glucose	id.	7 cc	60 heures
14	2 280	Urine du lapin n° 7	—	100 cc	6 jours
15	1 820	R. glycérimé	6 jours	2 1/2 cc	3 jours
16	—	id.	id.	2 1/2 cc	id.
17	1 730	B. glucosé	id.	2 1/2 cc	id.
18	1 800	id.	id.	1 cc	60 heures
19	1 785	B. glycérimé	id.	4 cc	3 jours
10	1 870	id.	id.	6 1/2 cc	60 heures
21	2 175	id.	id.	id.	4 jours
22	2 940	id.	id.	8 1/2 cc	40 heures
23	1 760	id.	id.	2 cc	80 heures
27	2 45	B. ordinaire	—	2 1/2 cc	Saignée
28	1 880	id.	—	2 1/2 cc	id.
8	1 880	id.	—	2 1/2 cc	65 heures
29	2 175	B. glucosé	3 jours	2 cc	26 heures
30	2	id.	id.	2 cc	50 heures
31	1 870	B. ordinaire	19 jours	2 1/2 cc	60 heures
32	2 135	id.	id.	2 1/2 cc	3 jours
34	1 730	id.	8 jours	1/2 cc	id.
25	2 150	B. glycérimé	2 jours	2 1/2 cc	48 heures
35	1 875	id.	id.	2 1/2 cc	2 jours
39	1 920	Décoction de carottes	20 jours	2 1/2 cc	6 jours
41	2 150	id.	28 jours	9 1/2 cc	12 jours

veineuse des cultures virulentes du champignon du Muguet.

OBSERVATIONS

L. typiques.

id.

id.

id. Beaucoup d'albumine.

id. Paralyse de la vessie. 180 cc. de l'urine albumineuse, peu toxique. 23 grammes d'urée.

Plusieurs infarctus des reins. Vésicule biliaire distendue. Granulations dans la substance médullaire.

Ascite. Œdème très considérable des parois de l'estomac avec hémorragie circonscrite. Hyperhémie de l'intestin. Vessie contractée.

L. typiques très intenses. Péricardite. Des ecchymoses du poumon gauche.

Après l'injection, le lapin présente un fort myosis. T. 36°9. L. typiques.

L. typiques.

id.

id. Diarrhée muqueuse intense. Vessie vide.

id. Rate normale. Gros intestin paralysé. Urine en 24 heures : 145 cc.

id. Diarrhée abondante. Paralyse. Beaucoup d'albumine. Mort avec T. 35°.

Ce lapin a reçu 20 cc. de produits solubles en injection sous-cutanée. Vessie vide. Granulations de la première portion du duodénum. Œdème des parois de l'estomac.

Congestion de tous les viscères. Pas de lésions mycotiques. Diarrhée. Amaigrissement.

Ce lapin a été vacciné contre le bac. pyocyanique. Collection purulente du mésentère.

Rate petite, très dure. Vessie contient 20 cc. d'urine albumineuse.

L. typiques. Hyperhémie des parois vésicales.

id. Rate pèse 5 grammes.

id. Myosis très prononcé.

Typ. Ce lapin a préalablement reçu des produits chauffés du muguet. Poids : 1 k. 550.

Congestion de tous les viscères. Culture pure dans les reins. Urine très toxique.

L. typiques. Diarrhée verte. Cholécystite à muguet.

id.

id. Mort par la saignée.

id. Saignée. Vessie pleine.

Ce lapin a préalablement reçu 25 cc. de produits solubles du muguet. Lésions typiques. Hémorragie des parois de l'estomac. Poids : 1 k. 670.

Sacrifié par la saignée. L. typiques. Gros intestin parésié.

T. 33°5. Lésions typiques. Vessie contient 180 cc. d'urine. Pas de diarrhée.

Poids : 1 k. 515. Infarctus des reins. Collection sanguine entre la capsule et le parenchyme du rein droit.

D'autre part, nous pouvons confirmer en tous points les conclusions de M. Grasset qui a parfaitement observé que l'âge des cultures n'influe en aucune façon sur la virulence de ce champignon, que le vieillissement des cultures paraît atténuer cette virulence, enfin que ce qu'il y a de plus important, c'est la question des doses qui influencent et la durée de l'évolution et l'étendue plus ou moins grande des lésions.

Je crois qu'il ne faut pas passer sous silence les associations microbiennes que nous avons observées au cours de nos recherches. Ainsi, l'observation du lapin n° 12 qui a reçu dans les veines 7 centimètres cubes du bouillon glycérimé âgé de 5 jours et en plus 30 grammes de glucose, relate qu'à la nécropsie de ce lapin, on a trouvé un œdème gélatineux très considérable des parois de l'estomac, avec une hémorragie circonscrite. Nous étions bien étonné en semant la sérosité de cet œdème de reconnaître qu'il avait été causé par le staphylocoque blanc.

Voilà un fait remarquable d'association microbienne par appel.

Le second cas a été observé sur le lapin n° 10 qui, à la nécropsie, a présenté également de l'œdème de l'estomac, mais cette fois dû au coli-bacille.

On peut donc dire que l'existence des infections secondaires au cours de la mycose expérimentale, ayant été dûment constatée, la pathologie humaine n'aurait qu'à profiter de cette notion.

Il faut rapprocher de ces expériences, l'observation de Schmorl.

Nous sommes obligé, avant de passer à la symptoma-

tologie et à la physiologie pathologique de la mycose expérimentale, de dire quelques mots, qui pourraient servir de conclusion à ce long exposé.

M. Grasset a fait une expérience absolument décisive et qui peut se résumer en ceci : l'intensité de la maladie dans la mycose expérimentale produite par le champignon du Muguet, est directement proportionnelle à la quantité de germes introduits dans l'économie.

Ce fait en accord avec les vues de Grawitz signifie, en d'autres termes, que le germe introduit dans l'économie végétale, se développe, mais ne se reproduit pas, ne se multiplie pas et c'est là la clé de la différence d'avec les maladies bactériennes qui se caractérisent à côté d'autres facteurs importants, par la propriété que possède l'agent pathogène de se multiplier, de se régénérer dans l'organisme envahi.

CHAPITRE II

Symptomatologie et physiologie pathologique de l'infection mycotique.

Dans ce chapitre nous voulons traiter des modifications apportées dans le fonctionnement de l'économie par l'injection intra-veineuse des cultures virulentes du muguet ou de ses produits solubles et des symptômes qui révèlent les désordres morbides provoqués.

Nous ferons d'abord remarquer que pour faciliter l'étude de la pathogénie des lésions de la mycose, nous avons divisé la description de la maladie en deux parties.

Dans la première, nous étudierons surtout des lésions dépendant du développement du muguet ; et dans la seconde les symptômes relevant de l'intoxication.

Le premier symptôme qui apparaît chez un animal inoculé avec l'Oïdium est l'élévation de la température. Nous n'avons qu'à confirmer les données fournies à ce sujet par M. Grasset.

Cet auteur a vu que l'élévation de la température commence quelques heures après l'injection de la culture du muguet, se maintient pendant très longtems et dépend de la durée de l'évolution de la maladie, mais en tout cas l'animal meurt en hypothermie.

La température n'oscille que de quelques dixièmes, elle se maintient au même niveau et c'est seulement vers la

fin de l'infection qu'elle baisse progressivement jusqu'à la mort de l'animal.

La température la plus élevée qu'il nous ait été donné d'observer, était de 41°2 C., la plus basse de 33° C.

L'accélération des battements cardiaques a été constatée en même temps que l'élévation de la température, ce qui nous suffit pour dire que le premier symptôme que provoque l'infection mycotique est la fièvre.

Ainsi, la fièvre est le premier indicateur de l'infection quel que soit son agent provocateur, la bactérie ou un champignon inférieur.

Suivant la quantité de culture inoculée, les autres accidents apparaissent au bout de 24 heures et davantage.

L'animal présente de l'abattement, il maigrit et alors l'examen de l'urine révèle, outre son abondance, une forte albuminurie.

Tous ces accidents s'observent à la première période de la maladie.

Une diarrhée glaireuse, pseudo-membraneuse avec émission abondante de gaz, alternant avec expulsion de matières fécales dures, ouvre la scène dans la deuxième période de l'infection et se poursuit jusqu'à la mort de l'animal.

Celui-ci devient immobile, se blottit au fond de la cage, ne répond plus aux excitations de l'expérimentateur ; la somnolence s'empare de lui.

A ce moment on constate un fort myosis et de l'anurie.

La mort survient au milieu de tous ces symptômes au bout de 3 à 7 jours, dans l'hypothermie.

A aucun moment de la maladie l'animal ne présente des troubles d'équilibration.

A quoi faut-il donc attribuer la naissance de tous ces symptômes, de tous ces accidents ?

Quels sont les procédés qu'emploie ce champignon pour engendrer cette maladie générale ?

Nombreuses sont les questions que nous voulons essayer d'éclairer et nous réclavons l'indulgence pour cet exposé complexe.

Le muguet primitivement introduit dans la circulation générale, provoque-t-il des modifications du sang ?

Nous avons constaté deux fois, après l'injection de cultures virulentes du muguet dans les veines du lapin, une augmentation notable des leucocytes dans le sang.

Il est intéressant de noter ce fait, qui prouve que la leucocytose symptomatique de l'infection existe aussi bien avec les microbes, qu'avec l'*Aspergillus* (Ribbert), qu'avec le champignon du Muguet (Charrin et Ostrowsky).

Nous avons recherché si l'isotonie des globules sanguins a été modifiée dans cette infection et nous nous sommes adressé à la haute compétence en cette matière de M. Langlois, qui a trouvé une dialyse faible à 0,70 centigrammes de NaCl.

Ainsi le muguet modifie légèrement cette isotonie, comme le font plusieurs micro-organismes pathogènes (1).

En poursuivant la comparaison de la mycose expérimentale avec la septicémie provoquée par le bacille pyocyanique, nous avons prié M. Kaufman, professeur à l'é-

(1) A. CHARRIN, Art. Infection., p. 233. In *Traité de Path. génér.* du professeur Bouchard, t. II.

cole vétérinaire d'Alfort, d'étudier la teneur en sucre du sang chez les trois lapins inoculés avec le muguet.

En nous basant sur l'affinité de ce champignon pour les hydrates de carbone, nous nous attendions à trouver de l'hypoglycémie, comme le professeur Kaufman a constaté chez les lapins inoculés avec le bacille pyocyanique (1), mais nous avons été démenti par cet habile expérimentateur qui a trouvé chez nos lapins infectés une quantité du sucre sensiblement égale à la normale.

Nous avons recherché également avec notre ami le D^r L. Meyer si la teneur du foie en glycogène était modifiée par l'infection mycotique, mais nos expériences sont restées sensiblement négatives ; les proportions ont peu varié.

Avant de passer à la pathogénie des symptômes isolés de l'infection générale par le champignon du Muguet, nous voulons dire quelques mots sur le mécanisme qu'emploie le muguet pour créer la maladie.

En synthétisant les notions acquises sur les lésions mycotiques, sur leur faible rayonnement, sur leur nature plutôt dégénérative qu'inflammatoire, nous arrivons à cette conclusion que l'*Oidium albicans* agit par ses sécrétions, mais aussi, en grande partie, par lui-même, par action directe.

Traumatiquement, pour ainsi dire, il détériore les viscères, les tissus, en obstruant les vaisseaux et provoque ainsi des troubles circulatoires locaux. Les viscères altérés de la sorte fonctionnent mal, d'où modifications de la nutrition générale et apparition de désordres morbides,

(1) *Soc. de Biologie*, 1^{er} et 22 juillet 1893.

que nous avons décrits en détails. Ce processus mécanique tient en partie à ce que le muguet traverse avec beaucoup de facilité les membranes vivantes.

Nous avons mentionné déjà qu'il passait abondamment du rein dans l'urine, du sang dans la cavité de l'intestin, du foie dans la bile, et créait par ce processus des néphrites, des entérites, etc.

Qu'il nous soit permis d'insister sur cette dernière lésion.

Nous savons qu'à l'état pathologique l'intestin possède la propriété d'élimination, en opposition avec sa fonction physiologique d'absorption. La chose est certaine et mon maître, le D^r Charrin a contribué largement à la démonstration de cette notion.

Nous avons constaté à maintes reprises l'existence chez les lapins inoculés d'une entérite à allure bizarre. L'animal rendait des matières glaireuses, muco-membraneuses et à la nécropsie on constatait de l'hyperhémie de l'intestin.

Nous avons déjà noté la présence du champignon dans l'intestin et c'est à elle que nous avons voulu attribuer la formation de ces productions pathologiques, mais, en semant ces mucosités fécales, nous n'avons trouvé que le coli-bacille et le staphylocoque blanc.

En nous rappelant ce fait que le muguet se développe dans les viscères sous la forme filamenteuse et qu'il se débarrasse de sa membrane d'enveloppe, nous supposons que la pathogénie de ces entérites pseudo-membraneuses s'explique de la façon suivante : l'organisme ayant la tendance d'éliminer par l'intestin ces membranes d'enveloppe qui restent en circulation, provoque son hyperhémie et la

chute partielle de son épithélium, d'où la greffe des agents des infections secondaires et la formation des pseudo-membranes.

Ces phénomènes expliqueraient la genèse des entérites de cette nature, fréquentes dans l'espèce humaine (Charrin), avec cette différence que c'est surtout l'élimination des substances toxiques qui provoque l'hyperhémie et l'exfoliation de l'intestin.

A l'appui de cette hypothèse, nous pourrions citer également ce fait que sur les coupes de l'intestin, correspondant aux nodules mycotiques, nous n'avons jamais constaté de filaments mycéliens, mais des corps granuleux fixant très bien les matières colorantes, sur la nature desquels nous ne sommes pas bien fixé.

En récapitulant l'histoire des lésions mycotiques, nous voyons que l'influence du muguet à distance est ordinairement plus faible que celle des microbes, car les lésions s'atténuent si l'on s'éloigne des colonies mycotiques.

Cette constatation nous explique pourquoi ce champignon ne détermine pas d'une façon aussi marquée, que les bactéries, des changements dans la glycémie, dans la teneur du foie en glycogène, dans l'isotonie des hématies, du moins au degré de virulence fixé par nous, etc.

Les bactéries très actives, en général, utilisent peu leurs effets mécaniques ; elles associent à leur œuvre les détériorations mécaniques des organes ; toutefois, elles agissent spécialement à distance par l'intermédiaire de ses poisons. Par contre, toutes les données acquises sur la pathogénie des lésions mycotiques nous portent à croire que le muguet se sert médiocrement de ses sécrétions.

Pour élucider cette importante question nous avons été obligé d'étudier l'action des produits solubles du muguet.

Nous avons vu qu'ils étaient légèrement thermogènes (on a tenu compte de l'action du bouillon), leur action phlogogène était insignifiante, car leur injection dans la synoviale articulaire du genou n'en provoquait pas d'inflammation.

La toxicité des cultures du champignon du Muguet stérilisées au filtre Chamberland nous a paru faible, en comparaison avec les produits solubles microbiens, puisqu'il en fallait de 20 centimètres cubes à 40 cc. pour tuer un lapin (par kilogramme).

Enfin, un fait que nous reprendrons plus tard : ces produits vaccinent plus difficilement.

Nous voulons maintenant passer à l'étude de la pathogénie des symptômes de la mycose expérimentale.

Nous avons vu que l'inoculation intra-veineuse du muguet élevait, dans toutes nos expériences, la température centrale.

La chaleur animale provenant directement des processus chimiques et indirectement par transformation du travail mécanique non perdu au dehors, nous devrions nous attendre à voir, à côté des augmentations thermiques, la fièvre accompagnée de modifications profondes des tissus et des humeurs diverses, sources de cette chaleur.

En nous rapportant aux notions fournies par la pathologie microbienne nous voyons que MM. Chevalier et Charrin (1) ont reconnu que les toxines agissaient spécialement sur la composition des éléments urinaires.

(1) *Soc. de Biologie*, 18 février 1893.

Ces auteurs ont constaté que le volume de l'urine dans l'infection pyocyanique diminue, de même que le chlore, tandis que l'urée et l'acide phosphorique augmentent, tous ces faits se passent également, chez l'homme fébricitant.

Nous avons pratiqué deux fois, sous la direction de M. le Dr Desgrez, l'analyse de l'urine des lapins inoculés avec le muguet et nous avons trouvé quelques particularités.

Ainsi, le volume de l'urine, présentant une réaction légèrement alcaline, a diminué ; sa densité a augmenté. L'urée et le chlore total ont augmenté, la première substance presque du double, mais l'acide phosphorique dans un cas était sensiblement égal à la quantité normale, dans un autre, légèrement accru.

Comment faut-il interpréter ces résultats, quelle est leur signification ?

Nous concevons sans difficulté que l'excrétion colossale d'azote, sous forme d'urée, doit être rapportée à la combustion des albuminoïdes et à la destruction autophagique des tissus. On ne doit pas s'étonner non plus de voir l'acide phosphorique ne pas subir de grandes variations puisqu'il naît, en partie, de la destruction de la lécithine qui provient du système nerveux.

Le système nerveux, en dehors des paralysies, est souvent peu touché au cours de cette infection, dès lors l'acide phosphorique n'a pas de raisons pour être éliminé en quantité.

Il est plus difficile de se rendre compte du fait suivant, peut-être inconstant : les chlorures légèrement augmentés.

Nous savons que dans le cas d'inanition croissante, la quantité des chlorures baisse progressivement pour arri-

ver au minimum, avec lequel la vie n'est plus compatible.

Peut-être faut-il voir l'explication de cette augmentation des chlorures dans ce fait que le lapin supporte assez bien cette infection peu toxique et continue longtemps son alimentation ordinaire.

Quelle que soit l'interprétation de ce fait, il est intéressant de noter que ces variations urinaires dans l'infection mycotique ne ressemblent pas complètement aux variations analogues de l'infection pyocyanique.

L'albuminurie a été constante dans toutes nos expériences. Nous attribuons sa genèse plutôt aux grossières lésions des glomérules d'ordre mécanique, aux modifications physiques consécutives (filtration, vitesse et pression du sang troublées) qu'à la toxicité des produits éliminés qui cependant peuvent intervenir.

On sait depuis très longtemps que pendant l'état pyré-tique, l'oxygène ainsi que l'acide carbonique augmentent dans de notables proportions.

MM. Charrin et P. Le Noir (1) ont montré qu'on peut provoquer des effets semblables en injectant certaines toxines ; il nous a paru plein d'intérêt de contrôler ces faits sur des lapins ayant reçu dans les veines des cultures du muguet.

Peu confiant dans notre expérience personnelle, nous nous sommes adressé à la haute compétence de M. le Dr Abelous, professeur agrégé de Physiologie à Toulouse, qui nous a fourni les résultats suivants :

(1) *Sem. méd.*, 2 mai 1894.

Echanges calorimétriques.

Le 27 mars 1895.

Lapine I. — Poids, 2 k. 790. Température, 39° 4 C.

Radiation calorique normale, 3.880 calories par kilogramme et par heure.

Après l'injection de 1 centimètre cube de culture virulente du muguet :

Radiation calorique, 5.329 calories par kilogramme et par heure.

Deux jours après la lapine met bas 4 petits avant terme (1).

Trois jours après radiation calorique 4.055 calories par kilogramme et par heure.

Elle succombe le lendemain. A la nécropsie, on trouve les lésions typiques de la mycose expérimentale.

Lapin II. — Poids, 3 k. 390. Température, 39°5 C.

Radiation calorique normale, 2.700 calories par kilogramme et par heure.

Après l'injection de 3 centimètres cubes de culture virulente du muguet :

Radiation calorique, 3.355 calories par kilogramme et par heure.

Température, 40°1 C.

Le taux de l'urée s'est élevé de 0 gr. 61 par kilogramme à 1 gr. 24.

Echanges respiratoires.

Lapin III. — Poids, 3 k. 320. Température, 39°8 C.

Echanges normaux.

	En volume	En poids
CO ² par kilogramme et par heure.	747	1 gr. 41
O consommé.	751	1 » 05
Quotient respiratoire.	0.99	

(1) On constate également des faits analogues d'avortement dans l'infection bactérienne. Il serait important de rechercher si dans cette mycose expérimentale, le champignon du Muguet a traversé le placenta. Pour l'*Aspergillus* cette constatation a été faite. *Progrès médical*, 1895, Influence de l'*Aspergillose* sur la gestation.

La mesure de la ventilation pulmonaire donne 38 litres 26 en 30 minutes.

Après l'injection de 9 centimètres cubes de produits solubles du muguet, le lendemain, température 39°8. L'animal n'a pas mangé.

	En volume	En poids
CO ² par kilogramme et par heure. . .	862	1 gr. 63
0 — — — . . .	1.052	1 » 47
Quotient respiratoire. . .	0.819	

La ventilation pulmonaire est montée de 38 litres 26 à 40 litres 23.

Produits solubles du bacille pyocyanique.

Animal en hypothermie, 37°2.

Avant l'injection. Poids, 3 k. 720. Température, 39° 9.

Ventilation en 30 minutes, 49 litres 92.

	En volume	En poids
CO ² par kilogramme et par heure . .	640.76	1 gr. 21
0 — — — . . .	751.09	1 » 05
Quotient respiratoire. . .	0.86	

20 heures après l'injection. Poids, 3 k. 565. Température, 37°2.

L'animal n'a rien mangé. Diarrhée abondante.

Ventilation, 34 litres 22 en 30 minutes.

	En volume	En poids
CO ² par kilogramme et par heure. . .	513.8	1 gr. 05
0 — — — . . .	575	0 » 80
Quotient respiratoire. . .	0.88	

DIFFÉRENCES :

Produits solubles du bacille pyocyanique.	Produits solubles du muguet.
CO ² en moins . . . 0 gr. 16.	CO ² en plus. . . . 0 gr. 22
0 en moins . . . 0 gr. 25.	0 en plus. . . . 0 gr. 42
Par kilogramme et par heure.	Par kilogramme et par heure.
Ventilation en moins 15 lit.70	Ventilation en plus 2 lit. 07.
En 30' et par tout le poids.	En 30' et par tout le poids.

Ainsi, ces expériences nous ont conduit à des résultats tout à fait opposés. Cela ne doit pas nous étonner outre

mesure, car les conditions dans lesquelles se trouvaient les animaux pendant l'expérience étaient différentes, puisque le lapin qui a reçu la culture du muguet était en hyperthermie, tandis que l'autre était en hypothermie.

Les conclusions qu'on est en droit de tirer de ces expériences sont les suivantes : au cours de l'infection, l'hyperthermie commande l'augmentation de la ventilation et des échanges respiratoires, tandis que l'hypothermie produit juste le contraire.

MM. Charrin et Langlois (1) étudiant les variations de la thermogénèse dans la maladie pyocyanique, ont vu une diminution dans la radiation calorique, due à l'hypothermie ; d'après nos expériences, il résulte que l'hyperthermie produit au contraire une augmentation dans la radiation calorique.

Il nous reste maintenant à passer à la description pathogénique des symptômes que nous avons constatés chez nos animaux à la deuxième période de l'infection mycotique.

Ces symptômes sont au nombre de quatre : la somnolence, le rétrécissement des pupilles, la diarrhée et l'hypothermie.

Nous attribuons tous ces signes au processus non douteux de l'auto-intoxication qui se développe chez nos animaux, parce que leurs organes d'excrétion cessent de fonctionner régulièrement.

Pour étayer cette hypothèse, nous avons entrepris une série d'expériences que nous allons exposer en détails.

(1) *Arch. de physiologie*, n. 4, octobre 1892.

OSTROVSKY

A cet effet, nous étions obligé d'étudier comparative-ment les caractères toxiques de l'urine pendant les deux périodes de l'infection mycotique.

Nous nous sommes adressé à ce liquide excrémentiel car nous avons vu que le muguet a de grandes affinités pour ce milieu, parce que nous avons remarqué des modifications profondes dans cette excrétion au cours de la maladie mycotique.

Ainsi, dans la première période, l'urine est abondante, contient beaucoup d'albumine, elle est très toxique (7 cc. et 12 cc. de l'urine par kilogr., au lieu de 15 cc.) pour les animaux de la même espèce, bien qu'elle possède encore des propriétés diurétiques et vaso-dilatatrices.

Cette urine correspond au début de la maladie, quand le muguet est charrié par le sang.

Nous avons déjà vu que, grâce à l'excessif développement du champignon dans le rein, sa fonction sécrétoire baisse au moment où cet organe a tous ses glomérules obstrués par le feutrage mycélien ; ainsi, vers la fin de l'infection cet organe devient peu perméable.

Dans cette deuxième période, l'animal excrète peu d'urine, en revanche ce liquide a perdu un peu de sa toxicité.

Que devient le sérum du sang pendant ces deux périodes de la maladie, où la toxicité de l'urine, d'abord accrue, a fléchi progressivement ?

Suit-il la même courbe ?

Nous avons eu quelques difficultés au début de nos recherches pour résoudre toutes ces questions, puisqu'il était très malaisé d'étudier la toxicité du sérum du lapin

sur des animaux de la même espèce ; mais nous avons évité beaucoup de mécomptes en choisissant pour ces expériences la souris.

Nous avons vu, en premier lieu, sur de petits lapins que le sérum des animaux à la deuxième période de la maladie possédait un pouvoir nocif assez net, car il provoquait du rétrécissement des pupilles, de la somnolence, une légère hypothermie.

Puis, en déterminant, d'abord, quelle est la dose de sérum normal de lapin qui tue la souris, nous avons vu qu'il fallait injecter des doses moitié moindres pour tuer aisément les souris, quand on utilisait le sérum d'animaux infectés.

D'autre part, une dose de sérum d'animaux malades, inférieure à 3 centimètres cubes, suffisait pour tuer la grenouille dans l'espace de 36 heures, tandis qu'on obtenait une survie avec 5 centimètres cubes de sérum normal.

Tous ces faits nous montrent que le sérum des lapins inoculés avec le muguet, acquiert à sa deuxième période, un pouvoir toxique indéniable ; retenu dans l'économie par suite de l'anurie mécanique, il provoque des signes non douteux d'intoxication.

Ces expériences nous expliquent la succession des phénomènes déjà constatés ; l'hypothermie après l'hyperthermie, le myosis, la somnolence, l'aggravation de l'entérite ; et on a ainsi le tableau complet de l'urémie.

On constate également des faits pareils dans la pathologie microbienne ; mais la différence dans ce cas particulier réside dans ce fait que le muguet, fabriquant moins de substances toxiques, l'intoxication, dûment

constatée, doit être attribuée, en partie, à l'auto-intoxication.

Voilà un agent pathogène qui tue les animaux par un processus d'auto-intoxication en détériorant mécaniquement les viscères et en supprimant leurs fonctions d'excrétion. — L'action des toxines est mise en lumière par les effets sur la température, les humeurs, le sang, les urines. — L'action mécanique, par l'examen des lésions.

En somme, l'étude de la maladie générale que détermine l'inoculation de l'*Oïdium albicans* révèle au point de vue de la pathogénie des lésions, de la physiologie pathologique, des désordres morbides, toute une série de processus propres à ce champignon.

Si l'on compare ces processus à ceux que mettent en œuvre les bactéries, on constate et des analogies, et aussi des différences.

Il est clair que ces remarques valent surtout pour le degré de virulence de l'*Oïdium* utilisé ; on peut concevoir, suivant cette virulence, des variations dans l'activité des sécrétions. — Il en est de même pour les bactéries qui, peu énergiques, agissent plus localement que dans les cas d'extrême activité.

CHAPITRE III

Vaccination des animaux contre le champignon du Muguet.

Il nous a paru d'un très grand intérêt d'étudier dans quelles conditions on peut faire naître chez nos animaux la résistance contre le champignon.

Grawitz qui s'occupait déjà de l'immunité contre les moisissures, croyait pouvoir augmenter ou produire, diminuer ou abolir leur virulence par la culture. D'autres auteurs ont cherché à atténuer la virulence des moisissures pathogènes par les procédés déjà employés en technique bactériologique.

Ribbert, Nippen, Olsen et Gade ont conclu de leurs expériences avec l'*Aspergillus flavescens*, que l'infection préalable ne produit jamais une véritable immunité, puisque les animaux n'en mouraient pas moins.

Fränkel de même a obtenu des résultats négatifs.

Nous nous sommes adressé au début de nos études sur l'immunité mycotique aux produits solubles du muguet ; mais, *du moins, dans les conditions où nous nous sommes placés*, M. Charrin et moi, ces produits étaient impuissants à faire apparaître une immunité, même, il nous a semblé qu'ils jouissaient des propriétés favorisantes envers cette infection (voir dans le tableau l'observation du lapin n° 10).

Après cet échec, nous avons essayé le procédé déjà employé par Ziegenhorn, c'est-à-dire nous avons chauffé nos cultures à une température voisine de celle qui tue le muguet.

Les résultats sont restés sensiblement négatifs (voir l'observation du lapin n° 25).

Nous avons saigné le lapin n° 24 qui a reçu en l'espace d'un mois et demi, en inoculations sous-cutanées, 50 centimètres cubes de produits chauffés à 60° C. du champignon du Muguet, et nous avons essayé de cultiver le muguet dans le sérum de ce lapin, supposé vacciné. Le muguet a poussé dans ce sérum en formant des touffes caractéristiques. — Ce lapin a succombé plus tard à l'injection de 2 centimètres cubes de culture virulente; il n'était donc pas réfractaire.

Ainsi, ni les produits solubles du muguet, stérilisés au filtre Chamberland, ni sa culture chauffée à 58-60° ne font apparaître une immunité sûre, solide, chez les animaux en expérience.

Nous avons fait quelques recherches avec le virus vivant et nous sommes alors arrivé à cette conclusion qu'il fallait, pour accroître la résistance des lapins contre le muguet, inoculer sous la peau et mieux encore dans les veines des doses successives de virus vivant, mais faible.

Dans ces conditions, l'immunité a pu s'établir; le sérum a pu devenir germicide.

La difficulté rencontrée dans la réalisation de l'immunité par les toxines ne doit pas nous surprendre, car nous avons vu que le muguet, pour créer la maladie, use relativement peu de ses produits solubles.

Encore une fois, nous insistons sur ce fait, c'est que dans d'autres conditions, sur d'autres milieux, avec d'autres virulences, on peut obtenir d'autres résultats ; nous avons précisé nos méthodes de culture, d'inoculation.

Ces théories ont, d'ailleurs, été confirmées, à propos de parasites analogues par Sabrazès, Rivière, etc.

Ces variations, en rapport avec la virulence, constituent, du reste, une notion aujourd'hui banale, générale.

CHAPITRE IV

Equivalent antiseptique de quelques substances chimiques envers le champignon du Muguet.

On sait depuis très longtemps que le muguet est sensible à l'action de quelques médicaments.

Reconnu comme agent pathogène de la stomatite crémeuse, on a recherché dans l'arsenal thérapeutique des substances qui pourraient empêcher son développement dans la bouche, où on peut l'atteindre facilement.

Nous nous sommes appliqué à faire une comparaison entre les substances qui agissent sur les bactéries et le champignon du Muguet et nous voulons exposer dans ce chapitre les résultats de nos recherches en les faisant suivre de quelques déductions applicables à la thérapeutique du Muguet.

La première question qu'il importe de connaître, est la réaction du milieu où végète ce champignon.

MM. Roux et Linossier ont déterminé les limites d'alcalinité et d'acidité des milieux de culture pour le muguet et ils ont vu que 2 grammes de carbonate de soude pour un litre de milieu sont très favorables à sa culture, et que l'acidité du milieu ne doit pas dépasser 24 grammes d'acide tartrique par litre.

Ainsi, d'après ces auteurs, l'alcalinité du milieu est très propice à la végétation du muguet, alors, comment cette constatation s'accorde-t-elle avec l'opinion générale,

que les alcalins sont les meilleurs antiseptiques contre le muguet ?

Pour résoudre cette question, il a fallu instituer des expériences précises et déterminer les limites d'alcalinité du milieu, dans lequel le développement du muguet serait possible.

M. le professeur Bouchard a défini ainsi l'équivalent antiseptique d'une substance pour un agent pathogène donné : « c'est la quantité de substance antiseptique qu'il faut ajouter au milieu de culture (mis à l'étuve à 37°C.) pour empêcher le développement du micro-organisme ensemencé dans ce milieu ».

Au-dessous de cette dose, l'antiseptique est inefficace.

Après de nombreux tâtonnements, je suis arrivé à fixer l'équivalent antiseptique de plusieurs corps chimiques pour le muguet, calculé pour un litre de décoction de carottes.

Nous résumons les connaissances acquises à ce sujet sous forme d'un tableau :

Naphtaline.	10 gr.	Sublimé corro-	
Benzoate de soude. . .	10 »	sif.	0 gr. 05
Perchlorure de fer. . .	10 »	Chlorure de cui-	
Sulfate de quinine. . .	8 »	vre	0 » 10
Carbonate de soude . .	10 »	Nitrate d'argent	0 » 75
Bicarbonate de soude.	5 »	Calomel à la va-	
Sulfate de zinc.	1 »	peur.	0 » 50
Ac. chlorhydrique. . .	9 » 5	Iodoforme	0 » 30
Ac. acétique.	3 » 5	Naphtol β	0 » 20
Camphre.	1 »	Ac. arsénieux	0 » 50
Chloroforme.	2 »	(Calculé par la liqueur de Fow-	
Borax	1 »	ler)	
Menthol	1 »	Lessive de soude. . .	X gouttes
Ac. borique	0 » 70	Sulfure de carbone. II	»

Nous considérons les chiffres obtenus avec le perchlore de fer et le nitrate d'argent comme inexacts, puisque ces substances forment des précipités dans la décoction de carottes et faussent ainsi les résultats.

Nous avons observé également que la glycérine et le miel, qu'on associe fréquemment dans les formules antiseptiques contre le muguet, sont au contraire très favorables à son développement, de même que l'alcool.

Nous conseillerons d'après nos recherches d'employer dans les affections superficielles produites par le champignon du Muguet, les doses infertilisantes du bicarbonate de soude, du borax (ces deux médicaments ont une véritable action spécifique contre le muguet), de l'acide borique, du naphtol β , enfin du sublimé.

En comparant l'équivalent antiseptique pour le champignon du Muguet avec celui que M. le professeur Bouchard (1) a déterminé pour quelques microbes pathogènes, nous voyons des analogies et encore plus de différences.

(1) Prof. BOUCHARD, *Thérapeutique des maladies infectieuses*, 1889, p. 214.

CONCLUSIONS

D'après les recherches expérimentales que nous avons faites nous-même et d'après les travaux publiés dans ces dernières années, nous croyons pouvoir formuler les conclusions suivantes :

I. — L'*Oidium albicans* qui produit habituellement la stomatite crémeuse peut se développer autre part que sur les muqueuses, peut même devenir agent de suppuration et, dans quelques rares cas pénétrant dans la circulation, causer une infection générale.

II. — Ce champignon peut se cultiver dans les différents viscères de l'organisme (rein, rate, foie, cerveau, etc.) et les désordres qu'il y détermine, sont surtout d'origine mécanique.

III. — Le rayonnement relativement modéré de lésions qu'il crée, la moindre toxicité de ses produits, différent, *dans les conditions où nous nous sommes placé*, les deux infections, mycotique et bactérienne.

Dans cette dernière, en effet, nous savons que le rôle mécanique des microbes très actifs est relégué au second plan et que ces micro-organismes agissent surtout par les toxines qu'ils produisent.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.	7
INTRODUCTION.	9

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I. — Notions succinctes sur la Botanique du champignon du Muguet.	15
CHAPITRE II. — Bactériologie du champignon du Muguet	19

DEUXIÈME PARTIE

PATHOGÉNÈSE.

Étiologie, pathogénie et anatomie pathologique des affections provoquées par l'Oïdium albicans.	33
---	----

TROISIÈME PARTIE

MYCOSE EXPÉRIMENTALE.

CHAPITRE I. — Historique. Anatomie pathologique	49
CHAPITRE II. — Symptomatologie et physiologie pathologique de l'infection mycotique	70
CHAPITRE III. — Vaccination des animaux contre le champignon du Muguet	85
CHAPITRE IV. — Equivalent antiseptique de quelques substances chimiques envers le champignon du Muguet	88
CONCLUSIONS	91

Biblioteka Główna WUM



Biblioteka Główna WUM

Br.6298



000027608



www.dlibra.wum.edu.pl