

# Transmissibilité au cobaye d'*Histoplasma duboisii* à partir de la forme parasitaire humaine,

PAR

R. VANBREUSEGHEM (\*),  
A. DUBOIS, P. BRUTSAERT & P. G. JANSSENS.  
(Reçu pour publication le 16 mai 1953.)

Dans un travail récent, A. Dubois, P. G. Janssens et P. Brutsaert (1952) décrivent le premier cas d'histoplasmose découvert au Congo Belge. L'agent fungique responsable de cette affection fut décrit par R. Vanbreuseghem (1952) sous le nom d'*Histoplasma duboisii* n. sp. La valeur de cette espèce nouvelle repose d'une part sur la morphologie des cultures, d'autre part sur la mise en évidence chez l'homme et chez l'animal infecté expérimentalement de très grandes formes parasitaires absolument distinctes des parasites découverts dans l'histoplasmose classique. Chez l'animal d'expérience, l'apparition de cette forme est précédée d'un stade parasitaire dans lequel le champignon pathogène a la même morphologie que dans l'histoplasmose classique à *H. capsulatum*. Cette phase n'a pas été reconnue chez l'homme jusqu'ici. Pour distinguer ces deux formes l'une de l'autre on a appelé la première: forme *duboisii*, tandis qu'on désignait la seconde sous le nom de: forme *capsulatum*.

Cependant, l'étude de la littérature fit reconnaître que des cas semblables avaient déjà été décrits et attribués à *H. capsulatum*. J. T. Duncan (1947), toutefois, avait émis l'hypothèse qu'on pouvait se trouver en présence d'une espèce nouvelle et Vanbreuseghem (1952) avait attiré l'attention sur l'origine africaine de ces différents cas. Ultérieurement, A. Dubois et R. Vanbreuseghem (1953) esquissèrent un tableau d'une histoplasmose africaine qui serait distincte par son étiologie et par sa clinique de l'histoplasmose classique à *H. capsulatum*.

(\*) Travail effectué avec l'aide et un subside de l'Institut pour la Recherche Scientifique en Afrique Centrale (I. R. S. A. C.).

Les essais de transmission expérimentale de l'histoplasmose à *Histoplasma duboisii*, tels qu'ils furent rapportés dans le travail princeps de Dubois, Janssens, Brutsaert et Vanbreuseghem (1952), avaient abouti essentiellement aux conclusions suivantes : 1° L'inoculation au cobaye de pus humain très riche en formes *duboisii* n'est pas suivie de l'infection de l'animal; 2° L'inoculation au cobaye d'une émulsion de la culture de *H. duboisii* aboutit régulièrement à l'infection de l'animal.

Le but de la présente note est de montrer que l'infection du cobaye par le pus humain riche en formes *duboisii* est possible mais qu'elle est infiniment plus lente à se manifester que l'infection réalisée à partir des cultures d'*H. duboisii*.

### Expérimentation.

*Cobaye n° 1.* — Le 12 juin 1952, un cobaye fut inoculé par voie intratesticulaire (testicule droit) avec 0,2 ml d'une émulsion de pus prélevé par ponction chez le malade. L'émulsion fut préparée en ajoutant à 1 ml de pus 1 ml d'eau physiologique. Une ponction testiculaire pratiquée le 24 juillet 1952 fut complètement négative. Etant donné les résultats constants obtenus dans l'entretemps par inoculation de la culture, notre attention fut détournée du sort de cet animal. Cependant, le 24 avril 1953, soit 10 mois et demi plus tard, l'animal étant mourant, il fut sacrifié en vue d'une autopsie (chloroforme) qui nous permit de relever les faits suivants : la région scrotale est transformée en une masse irrégulière, fistulisée. Dans le pus, on retrouve une énorme quantité de parasites se présentant exclusivement sous l'aspect morphologique de la forme *duboisii*. Dans la cavité abdominale, le testicule droit, hypertrophié, et déformé, est refoulé. Les reins et les capsules surrénales sont hypertrophiés. Le foie a l'aspect d'un foie cardiaque. La rate est normale. Le poumon droit est normal tandis que le poumon gauche, transformé en une masse purulente, a déterminé, par réaction de voisinage, une péricardite.

Examen histologique des organes : Le testicule présente l'aspect que nous avons déjà rencontré plusieurs fois et en particulier — à peu de choses près — dans des ganglions du malade. A part quelques tubes excréteurs, le tissu de la glande a complètement disparu. Le centre est composé d'une masse nécrotique assez fortement calcifiée avec des parasites libres, forme *duboisii*, de taille assez variable. La périphérie montre un granulome composé quasi uniquement de cellules géantes avec des formes *duboisii* dans leur protoplasme. Des zones à un stade moindre de nécrose sont riches en polynucléaires du reste altérés. On observe toujours la même réaction vis-à-vis des formes *duboisii* : granulome à cellules géantes avec nécrose caséuse.

Le scrotum — les coupes montrent seulement du tissu inflammatoire — présente dans les parties profondes un granulome à cellules géantes et formes *duboisii*, dans les parties superficielles une zone nécrotico-purulente avec parasites libres.

La vessie et l'ampoule du canal déférent ne montrent pas de parasites. Un micro-abcès sous-muqueux dans la vessie.

Les autres organes examinés n'ont pas montré de parasites. Le poumon était le siège d'une alvéolite intense avec nombreux polynucléaires. Le cœur montrait une péricardite exsudative dépendant vraisemblablement de la même cause que la pneumonie. L'identification de cette cause, faite de cultures, n'a pu être faite. Il s'agit sans nul doute d'une infection intercurrente chez cet animal affaibli. Les reins présentaient des glomérules volumineux, riches en cellules y compris des polynucléaires.

En résumé, lésions locales d'*H. duboisii* et : Pneumonie, péricardite, glomérulite, toutes trois de nature imprécisée.

*Cobayes n<sup>os</sup> 2 et 3.* — Le 1<sup>er</sup> août 1952, deux cobayes sont inoculés par voie intra-testiculaire avec une émulsion de pus (0,2 ml préparée par dilution dans l'eau physiologique comme ci-dessus) recueilli dans un ganglion prélevé chirurgicalement chez le malade. Une ponction pratiquée chez un des deux animaux sept jours plus tard montra quelques rares formes *duboisii* qui proviennent vraisemblablement de l'inoculum. Une nouvelle ponction pratiquée 28 jours après l'inoculation chez le même animal est négative. Une troisième ponction, pratiquée 35 jours après l'inoculation chez le même animal, montre de très rares formes *duboisii*.

Les deux animaux sont perdus de vue pour la même raison qui nous avait fait délaissier le premier cobaye.

Cependant, ils sont ré-examinés le 25 avril 1953. Tous deux sont apparemment bien portants mais la région scrotale des deux animaux est transformée en une énorme masse fistulisée. L'examen du pus éliminé par les fistules permet de constater dans les deux cas la présence de très nombreuses formes *duboisii*.

Nous souvenant qu'un des cas d'histoplasmose africaine (Friess et Delvoye) s'accompagnait d'importantes lésions osseuses, nous avons fait radiographier les deux animaux. Ces radiographies ne nous ont montré aucune lésion osseuse mais, par contre, chez un des deux animaux (cobaye brun), nous pûmes constater la présence de calcifications dans la région scrotale.

### Commentaires.

De ces trois observations, il résulte, contrairement à ce que nous avons pu croire antérieurement, qu'il est possible de transmettre au cobaye le parasite de l'histoplasmose africaine par voie testiculaire à partir de la forme *duboisii*, renfermée dans le pus humain. Cependant, l'évolution de l'affection déterminée de la sorte est extrêmement lente, beaucoup plus lente en tous cas que celle déterminée par l'inoculation de la culture. Lorsque l'inoculum est constitué par la culture d'*H. duboisii*, on voit apparaître dans les 15 jours qui suivent l'inoculation de nombreuses formes *capsulatum* intracellulaires. La forme *duboisii* fait son apparition plus tard, environ 1 mois après l'inoculation, mais n'atteint son développement complet que vers le troisième ou quatrième mois.

D'autre part, l'inoculation de la culture aboutit à des lésions beaucoup plus étendues puisque dans un cas il nous a été possible de retrouver chez le cobaye, quatre mois après l'inoculation intratesticulaire, des lésions des paupières, sous forme d'ulcérations riches en formes *duboisii*. Le cobaye n<sup>o</sup> 1, dont nous avons fait l'autopsie, n'est du reste pas mort de son histoplasmose, mais, semble-t-il, d'une pneumonie intercurrente.

Il n'est pas sans intérêt de remarquer que chez les cobayes inoculés avec le pus humain, nous n'avons pas retrouvé la forme *capsulatum*, pas plus d'ailleurs que chez le malade qui fit l'objet de la première note. Selon toute vraisemblance, l'infection du malade s'est réalisée à partir de la phase saprophytique de l'*H. duboisii* et il est fort probable que la forme *capsulatum* aura fait son apparition chez lui avant la forme *duboisii*. En est-il de même chez

le cobaye inoculé avec la forme *duboisii* ? Nous ne saurions jusqu'ici donner de réponse à cette question : tout ce que nous pouvons dire jusqu'à présent c'est que chez les cobayes inoculés avec la forme *duboisii*, nous n'avons retrouvé que cette forme tandis que chez les cobayes inoculés avec la culture, nous avons toujours retrouvé la forme *capsulatum* avant que la forme *duboisii* ne fasse son apparition.

Parmi les cas d'histoplasmose africaine, que nous avons rassemblés, se trouvaient ceux dont nous devons la connaissance à une communication personnelle de J. T. Duncan, et plus particulièrement les cas 7 et 8. Ces cas, rappelons-le, étaient basés sur l'examen de testicules de cobayes inoculés au Congo Belge par le Dr. Zabary Simon avec du pus prélevé dans des abcès de la tête chez deux indigènes. Le Prof. Duncan retrouva dans ces testicules des parasites vraisemblablement identiques à ce qui fut décrit ultérieurement sous le nom de formes *duboisii*. Nous comprenons maintenant leur présence puisque l'inoculation pratiquée avec du pus humain par voie intratesticulaire a donné un résultat positif.

Les parasites observés dans les lésions des cobayes 1, 2 et 3, ont la même morphologie et les mêmes dimensions que ceux observés dans le pus humain. Cependant, comme Vanbreuseghem l'a signalé dans un travail récent (1953), à côté des formes *duboisii* régulièrement ovales qui correspondent à la morphologie des formes trouvées chez le malade s'en trouvent d'autres beaucoup plus irrégulières. Dans ces formes quelque peu anarchiques, souvent très grandes, le bourgeonnement, au lieu de se faire à l'un des pôles de la cellule ovoïde, peut se produire en plusieurs endroits. Il en résulte des images en trèfle à trois, voire à quatre feuilles, et d'autres beaucoup plus anormales encore. Cependant la majorité des cellules parasitaires adopte la morphologie caractéristique de la forme *duboisii*.

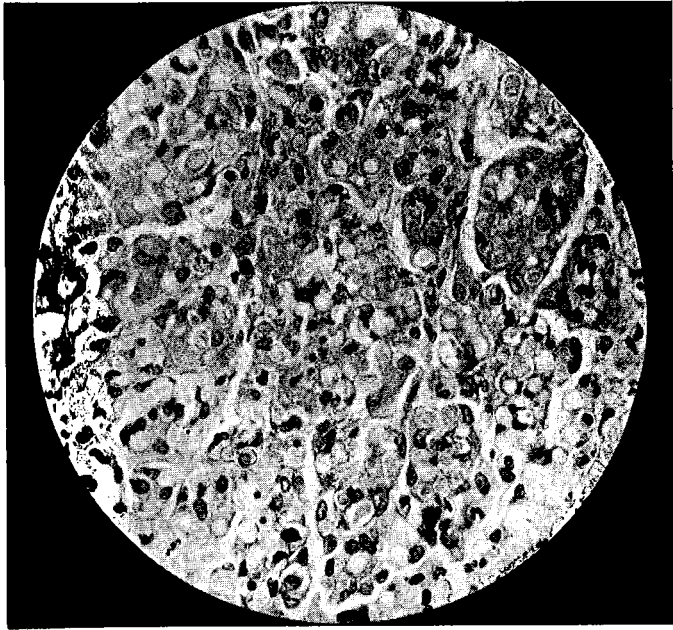
*Résumé.* — Il est possible de transmettre au cobaye, par voie intratesticulaire, *Histoplasma duboisii* à partir du pus humain riche en forme *duboisii*. L'évolution de l'affection ainsi déterminée est beaucoup plus lente que celle résultant de l'inoculation de la culture. Jusqu'à présent, nous n'avons pu observer dans ces cas de formes *capsulatum* alors que cette forme précède régulièrement l'apparition de la forme *duboisii* lorsque l'inoculation se fait à partir de la culture.

(Travail effectué à l'Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers. Directeur : Prof. A. Dubois.)

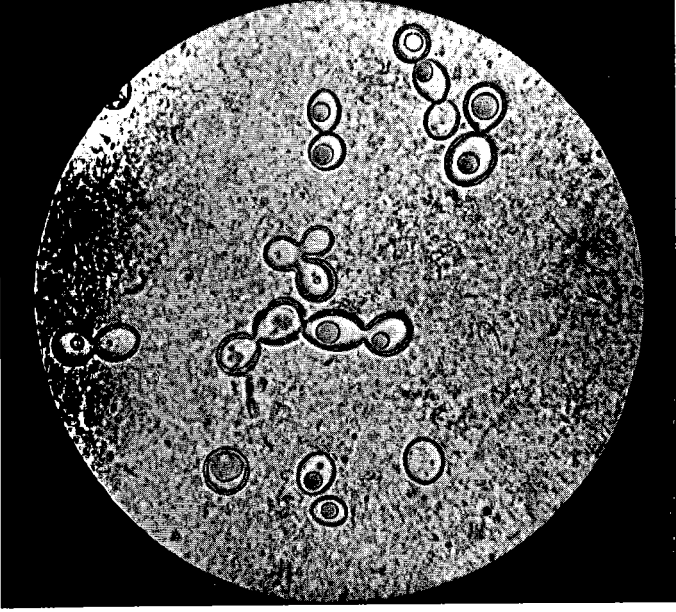
*Samenvatting.* — Het is mogelijk de cavia te besmetten met *H. duboisii* wanneer men deze inent, langs intratesticulaire weg, met menselijke etter, rijk aan *duboisii*-vormen. De evolutie van de aldus verkregen aandoening is veel trager dan wanneer men een zuivere kultuur inent. Wanneer etter ingespoten werd konden tot nu toe geen *capsulatum*-vormen aangetoond worden. Wanneer, integendeel, de besmetting verkregen werd door het inspuiten van een kultuur, werd het voorkomen der *duboisii*-vormen regelmatig voorafgegaan door het voorkomen van *capsulatum*-vormen.

REFERENCES.

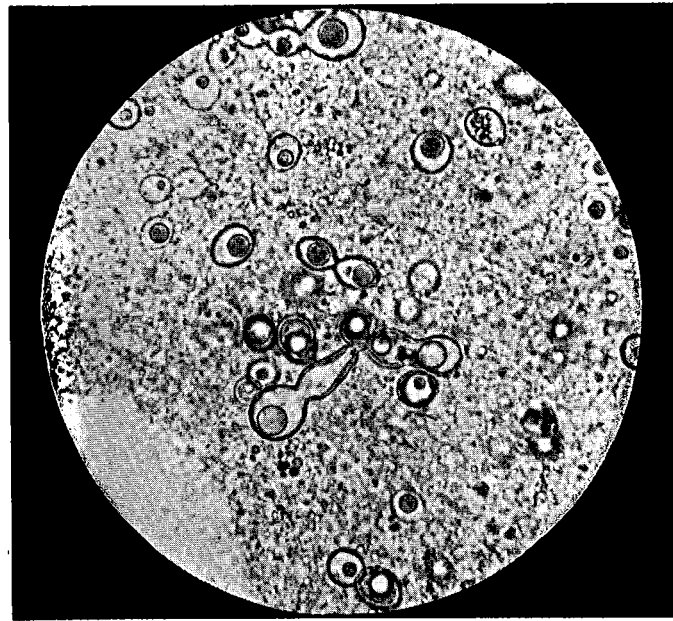
- Duncan, J. T. A unique form of *Histoplasma*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* (1946-1947) 40 : 4 (March 1947), 364-365. Lab. Meetings.
- Vanbreuseghem, R. In Langeron et Vanbreuseghem. *Précis de Mycologie*, 2<sup>me</sup> édition, Masson, Paris, 1952.
- Dubois, A., Janssens, P. G., & Brutsaert, P. Un cas d'Histoplasmose africaine. Avec une Note Mycologique sur *Histoplasma duboisii* n. sp. par R. Vanbreuseghem. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* (1952) 32 : 6, 569-584.
- Vanbreuseghem, R. Cfr. Dubois, A., Janssens, P. G., & Brutsaert, P.
- Vanbreuseghem, R. *Histoplasma duboisii* Vanbreuseghem 1952 and African histoplasmosis, *Mycologia* (1953), sous presse.
- Dubois, A., & Vanbreuseghem, R. L'histoplasmose africaine. *Bull. Acad. Roy. Méd.* (1952), VI<sup>e</sup> série, 17 : 11, 551-564.



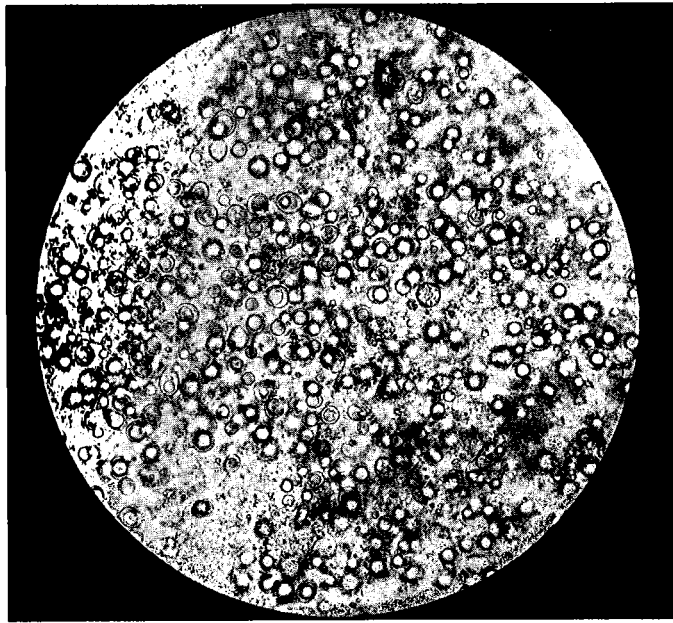
Cobaye N° 1 mort 10 mois  $\frac{1}{2}$  après inoculation avec le pus humain.  
Très nombreuses formes duboisii dans le testicule ( $\times 270$ ).



Cobaye N° 2 inoculé le 1-VIII-52 avec le pus humain.  
Très nombreuses formes duboisii dans le pus scrotal.  
Au centre une forme en trèfle ( $\times 565$ ).



Cobaye N° 3 inoculé le 1-VIII-52 avec le pus humain.  
Diverses formes d'uboisii dans le pus scrotal ( $\times 565$ ).



Cobaye N° 1 mort 10 mois  $\frac{1}{2}$  après inoculation  
avec le pus humain.  
Très nombreuses formes d'uboisii dans le pus scrotal ( $\times 270$ ).

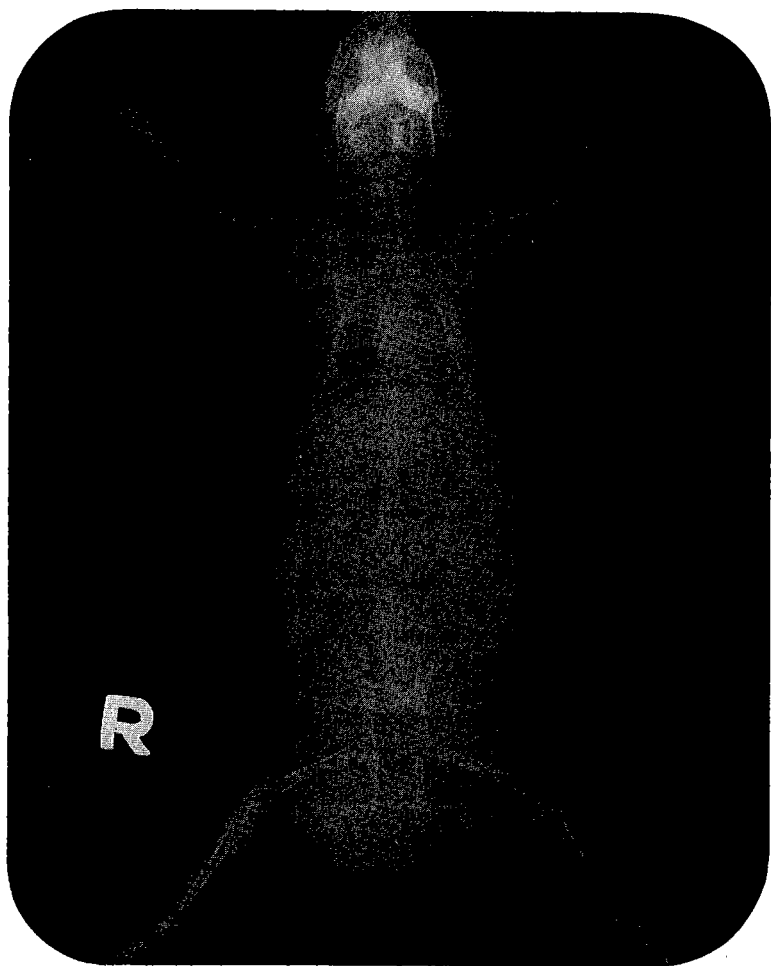


Cobaye N° 2 inoculé le 1-VIII-52 avec le pus humain.  
Photographie prise le 28-IV-1953.  
Correspond à la radiographie montrant des calcifications.

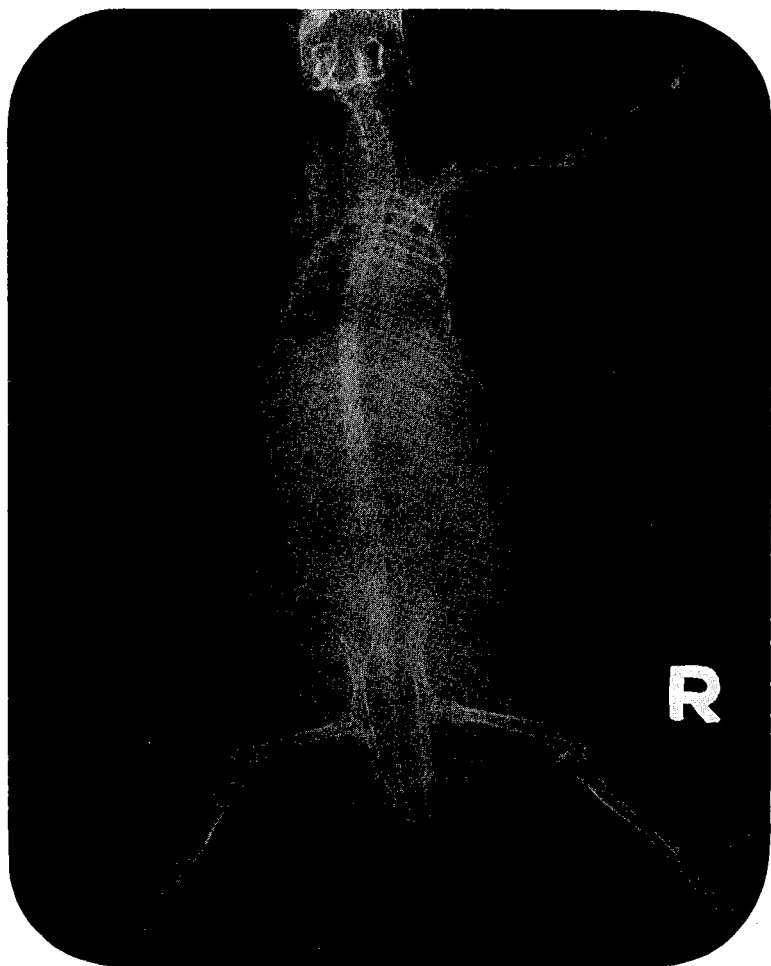




Cobaye N° 3 inoculé le 1-VIII-52 avec le pus humain.  
Photographie prise le 28-IV-1953.  
Correspond à la radiographie ne présentant pas de calcifications.



Cobaye N° 2 inoculé le 1-VIII-52 avec le pus humain.  
Radiographie prise le 28-IV-53. Calcifications scrotales.



Cobaye N° 3 inoculé le 1-VIII-52 avec le pus humain.  
Radiographie prise le 28-IV-53.