ETUDE EXPÉRIMENTALE DES MODIFICATIONS ANATOMIQUES CONSÉCUTIVES AUX INOCULATIONS MYCOSIQUES

Par P. CROIZAT et J. ROUSSET

L'anatomie pathologique n'apporte pas toujours des tests infail-
libles permettant d'affirmer un diagnostic de lésions d'origine
mycosique. Des discussions récentes en sont une preuve trop mani-
feste. Cependant, il nous a paru de quelque intérêt d'analyser cer-
tains caractères des mécanismes présidant à la production des alté-
rations anatomiques expérimentales réalisées par les inoculations
mycosiques.

Une expérimentation menée sur un assez grand nombre d'ani-
maux nous a permis de réunir une série de protocoles dont l'étude
comparée sera poursuivie dans les descriptions qui vont suivre.

MATÉRIEL ET TECHNIQUE D'EXPÉRIMENTATION

Nous avons utilisé, pour nos inoculations, des lapins et des
cobayes. Nous avons choisi ces animaux dont l'histologie normale
nous est familière. Les injections, même répétées, des sérums que
nous utilisions comme véhicules des agents pathogènes, ne pro-
voquent jamais d'accidents ni de lésions histologiques comparables
à celles que nous avons rencontrées. Nous avons pris les précau-
tions nécessaires à l'isolement des animaux d'expériences, afin
d'éviter les risques de contamination.

Nos expériences ont porté sur le champignon du muguet, sur
divers *Aspergillus* et sur *Actinomyces asteroides*. Dans tous les
cas, nous sommes partis de cultures pures. Nous tenons de M. Nanta
lui-même la souche de *Sterigmatocystis nantæ*, que nous avons uti-
lisée. *Monilia albicans* a été isolé par l'un de nous dans un cas de
muguet pulmonaire (1). Un *Aspergillus* provenait des ensemence-
ments de broyages d'une rate d'un malade de M. le professeur

(1) GATÉ (J.) et ROUSSET (J.). — Muguet pulmonaire intense et persistant
ayant masqué une tuberculose abortive révélée uniquement par l'inoculation.
Lyon Médical, 19 mai 1929, p. 628.

Favre. Il avait été obtenu par M. Massia, qui estimait se trouver en présence d'une moisissure banale ; faute d'une détermination, nous l'avons désigné sous le nom d'*A. favrei*. *Actinomyces asteroides* a été également isolé par M. Massia chez un malade de M. Bouchut (1).

Nous avons utilisé des cultures d'âge variable suivant les cas, mais toujours développées dans les mêmes conditions de milieu, de température, d'oxygénation, etc. Nous avons injecté pour le muguet la forme levure, pour les *Aspergillus* la forme sporulée provenant de cultures anciennes. Le véhicule était variable suivant le champignon injecté : lorsqu'il s'agissait du muguet, nous utilisions la solution physiologique ordinaire à 7 p. 1.000 ; au contraire, pour les *Aspergillus*, nous avons recours à une solution glycosée à 30 p. 100. Il nous a paru indispensable pour ces derniers de recourir à ce liquide qui seul nous semble susceptible de donner des solutions homogènes. Nous l'avons préféré à la glycérine, préconisée par certains expérimentateurs, car des expériences préalables nous ont montré que les injections, même répétées, des doses que nous utilisions, ne provoquaient aucune lésion chez le lapin. Nous préparions nos émulsions, soit par raclage de la culture avec une anse de platine, soit par lavage lorsque nous ne redoutions pas d'entraîner le mycélium. Pour compter les spores contenues dans la solution injectée, nous avons eu recours au compte-globule d'Hayem-Nachet. Pour les solutions très riches en spores, nous procédions à une dilution préalable afin de rendre cette opération plus simple et plus exacte.

Quant aux expériences faites avec *Actinomyces asteroides*, la technique en était encore beaucoup plus simple. Le produit de raclage des cultures sur pomme de terre était introduit dans un trocart du type dit à hydrocèle, mais d'un modèle ancien, muni d'un pavillon en entonnoir et préalablement mis en place ; à l'aide du mandrin de l'appareil, le champignon était refoulé dans le corps de l'animal.

Pour chaque champignon en expérience, les doses utilisées variaient suivant l'animal et la voie employée ; nous les indiquons à propos de chaque cas particulier. D'une façon générale, cependant, nous pouvons dire que dans les injections intraveineuses et intrapéritonéales, nous avons utilisé des doses faibles ; dans celles faites dans le tissu cellulaire sous-cutané des doses fortes. La voie

(1) Disson (A.). — *Contribution à l'étude des nocardoses humaines (Nocardia asteroides, ses effets pathogènes). A propos d'une observation nouvelle.* Thèse de Méd., Lyon, 1925-26, n° 37.

intraveineuse était utilisée seulement chez le lapin, les autres chez le lapin et le cobaye. N'ayant pas en vue de localiser l'affection sur tel ou tel organe, nous n'avons utilisé aucun moyen adjuvant.

Après l'injection, nos animaux se sont comportés différemment ; presque tous maigrissent au moins passagèrement, certains moururent rapidement, d'autres présentèrent des signes de localisation dont le plus constant fut la diarrhée ; nous reviendrons sur ces particularités. Nous avons attendu la mort naturelle de quelques-uns d'entre eux, nous avons sacrifié les autres au gaz d'éclairage. Dans tous les cas, une autopsie complète a été pratiquée, des prélèvements faits pour rétrocultures et examen histologique.

Les coupes ont été faites suivant les méthodes ordinaires, après fixation des fragments prélevés dans les liquides de Bouin et de Regaud ou dans le formol salé à 10 p. 100 et leur inclusion dans la paraffine. Elles ont été colorées à l'hématéine-éosine safran et lorsque des lésions étaient constatées, d'autres coupes du fragment qui les présentait étaient traitées par le trichrome de Masson, la méthode de Mann ou les méthodes de Ziehl ou de Gram.

Les fragments fixés dans le liquide de Regaud ont été colorés par l'hématoxyline ferrique.

EXPÉRIENCES

A. *Monilia albicans*

Nous avons utilisé dans nos expériences trois lapins et six cobayes. Les lapins ont été inoculés tous trois par la voie intraveineuse, avec les mêmes doses de cultures, mais celles-ci d'âges différents. Des six cobayes, quatre ont été inoculés avec des cultures de même origine et également d'âge différent (trois par voie sous-cutanée, un par voie intrapéritonéale) ; deux autres par voie sous-cutanée avec des rétrocultures provenant du matériel prélevé dans l'autopsie d'un des cobayes précédents.

Lapins

Lapin D 52. — Poids : 2 kilogr.

Inoculation le 3 décembre 1928 avec une culture de 73 jours. Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un $\text{cm}^3 \frac{3}{4}$ d'eau physiologique tenant en suspension 73.000.000 de levures, soit 36.500.000 au kilogr.

11 décembre : poids 1 kgr. 840.

17 janvier : poids 2 kgr. 350. Inoculation de 5 cm^3 d'eau physiologique contenant 672.500.000 levures, soit 286.000.000 au kgr. dans les mêmes conditions que précédemment.

Trouvé mort le 20 janvier.

AUTOPSIE : lésions infarctoïdes blanchâtres cunéiformes, paraissant anciennes, un peu lardacées, laissant voir une striation longitudinale. La capsule n'adhère pas. Pas d'hémorragie.

Les reins sont un peu plus volumineux que normalement. Chacun d'eux présente 6 ou 7 infarctus.

L'atmosphère périrénale présente un semis de granulations ressemblant à des grains de semoule. Infarctus rouge de la base du poumon probablement post-mortem.

Rétrocultures positives.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Le rein présente des lésions caractéristiques de pyélonéphrite aiguë avec, en certains points, des zones infarctoïdes en voie de sclérose, mais encore richement inflammatoires et avec néoformations kystiques. Il n'a pas été rencontré de dépôts pigmentaires.

Le poumon comporte un certain degré d'inflammation avec splénisation, par endroits petites hémorragies.

Dans le myocarde, petits îlots inflammatoires inclus dans les interstices des fibres musculaires et formés de polynucléaires. Dégénérescence hyaline des fibres.

Dans les surrénales, petits îlots à polynucléaires limités et peu nombreux, infiltrés entre les cordons de la couche fasciculée de la corticale.

Foie, porteur de cirrhose spontanée.

Lapins D 53 — Poids : 2 kgr.

Inoculation le 3 décembre 1928 avec une culture jeune (7 jours). Injection dans la veine marginale de l'oreille de 5 cm³ d'eau physiologique tenant en suspension 73.000.000 de levures, soit 36.500.000 au kilogr.

Le 5 décembre, l'animal, qui ne mange plus, a l'air très malade et a de la diarrhée. Poids : 1 kgr. 650. Sacrifice au gaz d'éclairage.

AUTOPSIE. — Granulations blanchâtres à aspect de grains de semoule sur les deux reins et dans la graisse périrénale. Ganglions lombaires bilatéraux hypertrophiés à granulations claires. Les lymphatiques abdominaux ont un aspect granuleux.

Hémorragie sous-scléroticale de l'œil gauche. Sous cet œil un kyste à contenu séreux de la grosseur d'un œuf de pigeon avec dedans de gros grains de semoule.

Un frottis du contenu diarrhéique du gros intestin montre en très grande abondance de gros bâtonnets contenant des spores.

Rétrocultures positives avec le sang, l'urine, le contenu du grêle, du gros intestin, des kystes. Cultures très abondantes et poussant rapidement.

Lapins D 54 — Poids : 2 kgr. 500.

Inoculation le 3 décembre 1928 avec une culture de 47 jours en plein développement. Injection dans la veine marginale de 1 cm³ 1/3 d'eau physiologique tenant en suspension 91.250.000 levures, soit 36.500.000 au kilogr.

Le 19 décembre : poids 2 kgr. 120.

Le 17 janvier : poids 2 kgr. 100. Inoculation de 5 cm³ d'eau physiologique contenant 672.500.000 levures, — soit 290.000.000 au kilogr. — dans les mêmes conditions.

Trouvé mort le 20 janvier.

AUTOPSIE. — *Rein* droit augmenté de volume, d'aspect blanchâtre. Petites formations cunéiformes disposées en étoiles par rapport aux bassinets, allant jusqu'à la capsule, déprimant la surface rénale qui prend un aspect légèrement ficelé. Mais la capsule n'adhère pas. Ces petites zones cunéiformes sont blanchâtres, très étroites, semblent fibreuses et déjà anciennes.

Rate plutôt petite.

Rétrocultures positives.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Le *rein* présente des lésions de pyélonéphrite avec îlots inflammatoires à polynucléaires. Les macrophages à inclusions sont nombreux dans les différentes zones des lésions.

Le *poumon* présente des formations nodulaires inflammatoires moulées sur les vaisseaux en ce sens que la paroi des gros troncs vasculaires et en particulier l'endartère est boursouflée et le siège d'œdèmes ; elle est, de plus, envahie par les polynucléaires. Présence de macrophages à inclusions. Infiltration pigmentaire constituée, suivant les régions, de pigments de couleur assez claire ou plus foncée rappelant l'anthracose.

Le *myocarde* renferme des îlots inflammatoires à polynucléaires, parfois juxta-vasculaires, d'autrefois dans les interstices musculaires. Grands macrophages à inclusions fréquents.

La *moelle osseuse* présente une sorte d'œdème, mais sans îlots inflammatoires.

L'*intestin* présente des formations lymphoïdes hyperplasiées à centre germinatif très développé.

Le *foie* présente des îlots de cirrhose spontanée.

Le *cerveau* renferme de petits nodules inflammatoires contenant un certain nombre de polynucléaires. Il s'agit de formations miliaries avec ramollissement central. On retrouve isolées dans le parenchyme quelques petites trainées inflammatoires. Les macrophages à inclusion ne sont pas rares.

Cobayes

Cobaye D 55. — Poids 450 gr.

Inoculé le 3 décembre, avec une culture d'âge moyen (17 jours). Inoculation sous la peau du flanc d'un cm³ 1/2 d'eau physiologique tenant en suspension 72.500.000 levures au centimètre cube, soit 8.750.000, au 100 gr. d'animal.

Le 23 décembre, il est trouvé mort (de froid peut-être).

AUTOPSIE. — Macroscopiquement, rien d'anormal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Les *reins* présentent des lésions à type infarctoïde, avec prédominance d'une formule inflammatoire aiguë.

Les *poumons* ont des capillaires dilatés et quelques petites hémorragies.

Rate. — L'ensemble du parenchyme présente un notable degré de sclérose diffuse en voie d'organisation, avec épaissement des travées. Les éosinophiles sont abondants. Grande quantité de pigments jaunes.

Cerveau. — Il existe, à l'intérieur du centre ovale, un semis inflammatoire à polynucléaires, mais qui reste très discret. On trouve des formations éosinophiles du type des corpuscules de Russel.

Cobaye D 56. — Poids 500 gr.

Inoculé le 3 décembre, avec une culture ancienne (73 jours). Inoculation sous la peau du flanc gauche d'un cm³ d'eau physiologique, tenant en suspension 42.500.000 levures, soit 8.750.000 aux 100 gr. Le 5 décembre : diarrhée. L'examen des matières fécales montre de gros bâtonnets très nombreux, contenant des spores. On sacrifie l'animal.

AUTOPSIE. — Estomac dilaté, sur lequel on constate l'existence d'une dizaine de points caséeux (gros comme des têtes d'épingles en fer ou en verre). En un point, menace de perforation.

Infiltration du mésentère.

L'étalement du caséum gastrique montre de nombreux microbes et des levures indiscutables.

Les *rérocultures* sont positives avec la bile de la vésicule, le caséum périgastrique, le contenu de l'intestin grêle, du gros intestin, de l'anus. Cultures rapides et très abondantes. A noter qu'avec le contenu intestinal (grêle et gros intestin) il ne pousse que *Monilia albicans* en culture pure.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Ne montre que peu de lésions. *Rein* légèrement congestif. Polynucléaires en assez grande abondance, la plupart éosinophiles, à l'intérieur des villosités intestinales.

Cobaye D 59. — Poids 600 gr.

Inoculé le 3 décembre 1928, avec une culture jeune (7 jours). Inoculation intra-péritonéale d'un cm³ d'eau physiologique tenant en suspension 15.000.000 de levures, soit 2.500.000 pour 100 gr. d'animal.

Bon état apparent et bon appétit jusqu'au 22 décembre. A ce moment, l'animal ne mange plus, reste couché sur le flanc, présente des contractions des membres, se paralyse et a des convulsions agoniques: sacrifie au gaz d'éclairage.

AUTOPSIE. — L'animal a beaucoup maigri. Poids : 350 gr.

Macroscopiquement, rien de particulier.

Rérocultures positives avec le sang du cœur, la bile de la vésicule, l'urine de la vessie. Négatives avec le contenu du grêle et du gros intestin.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Rein.* — Nodule inflammatoire isolé, constitué par des traînées intertubulaires de plasmocytes et de lymphocytes. Présence de macrophages à inclusions.

Poumon. — Présente un certain degré de pneumonie interstitielle avec,

par endroits, des zones fibro-hémorragiques. Assez grosse quantité de cellules à poussières rappelant de très près l'antracose pulmonaire.

Surrénale. — Riche en cellules acidophiles, parfois groupées en amas. Assez grosse quantité de pigments à l'intérieur de la zone réticulée qui est très développée.

Cobaye D 58. — Poids 440 gr.

Inoculé le 14 décembre 1928, avec une rétroculture provenant du caséum périgastrique du cobaye D 56 (culture de 9 jours).

Inoculation sous la peau du flanc gauche d'un cm³ et demi d'eau physiologique tenant en suspension 43.500.000 levures au cm³, soit environ 15.000.000 de levures aux 100 gr.

Trouvé mort le 24 décembre (de froid peut-être). Poids 220 gr.

AUTOPSIE. — Adhérences de l'épiploon gastrique à la paroi latérale de l'abdomen et adhérences du pôle supérieur de la rate par des brides.

Exsudats périgastriques et périspléniques.

A l'union du cervelet et des hémisphères se trouve un enduit blanchâtre, probablement méningé.

Les *rétrocultures* sont peu abondantes, avec des îlots isolés et très disséminés (sang du cœur, urine de la vessie, exsudat périgastrique).

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Reins.* — Lésions nodulaires à polynucléaires réalisant par endroits de véritables abcès et rappelant les lésions de pyélonéphrite aiguë. Les glomérules paraissent relativement indemnes. Il semble bien que les lésions soient à point de départ des tubes contournés.

Foie congestif.

Rate. — Foyers inflammatoires nodulaires assez rares mais assez nets.

Cobaye D 61. — Poids : 520 gr.

Inoculé le 14 décembre 1928, avec une rétroculture datant de 9 jours et provenant du caséum périgastrique du cobaye D 56. Inoculation sous la peau du flanc gauche de 2 cm³ d'eau physiologique tenant en suspension 43.500.000 levures au cm³, soit environ 16.000.000 de levures aux 100 gr.

Rien d'anormal jusqu'au 24 décembre. Trouvé mort ce jour-là, de froid peut-être. Poids : 270 gr.

AUTOPSIE. — Deux anses grêles agglutinées par une masse caséuseuse blanc crémeux, dont le volume est à peu près celui d'une tête d'épingle en fer.

La face latérale du lobe gauche du foie est dépolie.

La languette postérieure gauche du foie, l'estomac et une anse grêle sont agglomérés par de la périgastrite. Il y a également de la périhépatite avec adhérences du diaphragme et du foie avec une petite gomme ou un abcès à ce niveau. Il y a, sur le foie et à la coupe, de petites lésions blanc-jaunâtre dépolies. La rate est un peu grosse. Il y a une véritable coulée qui fixe la rate, le foie, l'estomac et l'intestin avec même une

adhérence du gros intestin à l'estomac. Les lésions sont surtout périgastriques. Il y a, au niveau du flanc gauche, une gomme ou un abcès caséux.

Rétrocultures positives avec le caséum de la paroi, la bile de la vésicule, l'urine de la vessie, le contenu du grêle et du gros intestin.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Estomac.* — Dans la couche sous-péritonéale, une formation abcédée à polynucléaires, enfermée dans une coque assez épaisse. Il s'agit avant tout d'un processus sous-péritonéal. Un autre fragment des tuniques gastriques présente un très gros épaissement de la couche sous-péritonéale, avec des formations abcédées parsemant une nappe scléro-inflammatoire. Certaines de ces formations sont encerclées par une nappe de cellules épithélioïdes.

Intestin. — Sur une coupe, accolement de l'intestin grêle et du gros intestin, réunis entre eux par une formation abcédée très riche en polynucléaires et développée à la jonction des deux sous-séreuses.

Dans les lymphatiques du voisinage, embolies cellulaires formées de grands macrophages à noyaux souvent bourgeonnants et de petits mononucléaires.

Foie. — Formation abcédée à polynucléaires dans la couche sous-péritonéale. Parenchyme assez congestif par place.

B. *Aspergillus favrei*

Nos expériences n'ont porté que sur un cobaye et un lapin.

Lapin D 64. — Poids : 2 k. 400.

Inoculé le 3 janvier 1929, avec une culture d'âge moyen (21 jours). *Inoculation* de 10 cm³ d'eau physiologique glycosée à 30 p. 100, tenant en suspension 1.250.000 spores au cm³, soit environ 6.000.000 de spores par kgr. d'animal.

Le 17 janvier : poids, 2 kgr. 750. Inoculation dans les mêmes conditions de 8 cm³ de véhicule contenant 46.500.000 spores au cm³, soit environ 137.000.000 de spores au kgr. Cinq minutes après, convulsions et mort.

AUTOPSIE IMMÉDIATE. — A l'ouverture du corps, liquide sanglant abondant dans le péritoine. C'est du sang rouge. Mésentère très infiltré, tous les vaisseaux turgescents. Poumons très finement grenus sur les coupes. Coccidiose hépatique. Kystes mésentériques nombreux à contenu séreux. *Rétrocultures* positives avec le contenu des kystes, de la vésicule, de la vessie, du cœur.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — La plupart des organes et en particulier l'intestin, le cerveau, le foie sont très fortement vascularisés, mais ne présentent pas de lésions importantes.

Cobaye D 62. — Poids : 550 gr.

Inoculé le 14 décembre 1928, avec une culture d'âge moyen (21 jours). *Inoculation* intra-péritonéale de 5 cm³ d'eau physiologique glycosée à

30 p. 100, tenant en suspension 5.500.000 spores au cm^3 , soit environ 5.000.000 de spores pour 100 gr. d'animal.

Rien d'anormal jusqu'au 24 décembre; décès ce jour-là, de froid peut-être. Poids, 280 gr.

AUTOPSIE. — Epiploon infiltré, épaissi, rouge, avec des nodules caséeux nombreux, de couleur blanc jaunâtre. Il y a, en outre, des taches blanchâtres, nombreuses sur le lobe droit du foie. Ganglion lombaire droit caséifié. Très grosse vésicule. Grosse rate. Rétrocultures positives avec le caséum et l'épiploon, la vésicule biliaire, la vessie, l'intestin grêle et le gros intestin.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Poumon.* — Cellules à poussières un peu plus abondantes que normalement.

Intestin. — On trouve dans sa muqueuse des cellules du tissu intestinal chargées d'un pigment jaune granuleux assez pâle. Des cellules à protoplasme assez abondant semblent être des macrophages du tissu réticulo-endothélial.

Epiploon. — La portion inflammatoire comprend de nombreux nodules parsemant une nappe scléro-inflammatoire. Ils ont un aspect histologique extrêmement spécial. Ils affectent trois types différents. Le premier, le plus répandu, a une zone centrale de polynucléaires dégénérés et une zone périphérique de cellules épithélioïdes avec quelques polynucléaires peu nombreux, la plupart éosinophiles. Autour de cette seconde zone, on trouve une coque inflammatoire fibreuse, riche en vaisseaux et en éléments de types variés : fibroblastes, plasmocytes, macrophages à inclusions. On y trouve même des formations qui rappellent les cellules géantes ou plutôt les ostéoclastes. Le second type est constitué par des follicules composés de cellules épithélioïdes et de polynucléaires distribués irrégulièrement. Ces derniers tendant à subir la dégénérescence pycnotique. Enfin, le troisième type est constitué par des formations composées presque exclusivement de cellules épithélioïdes. Les polynucléaires y sont rares (deux ou trois au centre). D'autres formations sont très comparables à l'abcès habituel. Cependant, la zone épithélioïde de voisinage est ébauchée. On trouve également, à proximité, de très rares cellules géantes du type ci-dessus.

Dans ces différentes formations on retrouve de façon constante, en grand nombre, des macrophages à inclusions.

C. Sterigmatocystis nantæ

Nous avons également inoculé un lapin et un cobaye.

Cobaye D 63. — Poids : 350 gr.

Inoculé le 23 janvier 1929, avec une culture d'âge moyen (21 jours). Inoculation d'un demi cm^3 d'eau physiologique glycosée à 30 p. 100, tenant en suspension 29.000.000 de spores au cm^3 , soit environ 4.000.000 de spores par 100 gr. d'animal.

Mort le 31 janvier, après une courte phase morbide pendant laquelle l'animal présentait de la diarrhée.

AUTOPSIE. — Péritoine et intestin très rouges.

Rate un peu grosse.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — La plupart des organes sont indemnes de lésions. On trouve, au niveau de l'intestin, une formation nodulaire constituée par des lymphocytes, entre lesquels se glissent un certain nombre de polynucléaires et de macrophages à inclusion.

Lapin D 60. — Poids : 2 kgr. 720.

L'animal subit une série d'injections, du 14 décembre 1928 au 15 mars 1929. La quantité totale de spores injectée était d'1.161.500.000.

Nous avons publié ailleurs (1) les détails de cette expérience et les résultats que nous avons constatés. Nous renvoyons le lecteur à cet article, afin de ne pas surcharger ce mémoire.

D. Actinomyces astéroïdes

Nous avons inoculé deux lapins. L'un avec des cultures anciennes (deux mois), l'autre avec des cultures jeunes (15 jours).

Lapin D 69. — Poids : 3 kgr. 912.

Inoculé le 15 novembre 1929. Inoculation au trocart de 0 gr. 70 d'une culture ancienne dans le flanc droit, sous la peau.

Dans les jours qui suivent on constate, au point d'inoculation, la formation d'une gomme qui grossit et qui, un mois après, atteint le volume d'un œuf de pigeon. Elle se prolonge par une sorte de cordon développé sur le trajet par lequel le trocart a été retiré. Pas de tendance au ramollissement. L'animal ne semble nullement incommodé.

Le 3 décembre on inocule, dans les mêmes conditions, la même quantité de champignon (0 gr. 70) dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc gauche. Poids de l'animal : 3 kgr. 845. On constate également la formation d'une gomme analogue à celle du côté droit.

Le 8 janvier 1930 : poids 3 kgr. 900.

Le 15 janvier l'animal est tué accidentellement par un chien également en expérience.

AUTOPSIE IMMÉDIATE. — La gomme du côté droit renferme un caseum blanchâtre, marron au centre. La gomme du côté gauche contient le même produit, mais a un aspect ficelé, lobulé, en grappe de raisin. Rien de particulier aux autres organes. Coccidiose hépatique. Kystes séreux méésentériques. L'étalement du caseum montre des polynucléaires altérés, avec, par places, des amas de champignons bien reconnaissables.

(1) CROIZAT (P.) et ROUSSET (J.). — Lésions anatomiques observées chez le lapin après inoculations intra-veineuses de *Sterigmatocystis nantæ*. C. R. Soc. biol., Cl, 1929, p. 461.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Tous les organes sont indemnes de lésions. Les gommes sont formées d'un magma de polynucléaires en pycnose, sans parois nettes. On trouve le champignon inoculé en amas disséminés dans le caseum.

Lapin D 68. — Poids 3 kgr. 480.

Inoculé le 8 janvier 1930. *Inoculation* intrapéritonéale de deux centigrammes de culture jeune. Le trocart est introduit dans les muscles abdominaux, le mandrin est retiré à mi-course et les muscles et le péritoine sont franchis seulement par le trocart pour ne pas léser les organes abdominaux.

Dans les jours qui suivent rien de particulier, il se forme un cordon analogue au précédent sur le trajet du trocart.

Le 14 mars. Poids 3 kgr. 730. Inoculation de 1 gr. 30 de champignon dans les mêmes conditions. L'animal est très malade pendant quelques jours, il reste couché sur le flanc et refuse toute nourriture pendant trois jours. Il mange beaucoup moins ensuite.

Cette observation est donnée pour mémoire, l'animal n'ayant pas été sacrifié et devant être inoculé de nouveau.

LES LÉSIONS ANATOMIQUES CONSTATÉES

A. Aspect général des lésions

Nous avons pu, au cours des diverses expériences ci-dessus, réaliser les aspects très variés que peuvent revêtir les dégâts anatomiques au cours des mycoses expérimentales.

Il s'agit en réalité de types extrêmement polymorphes entre lesquels il semble à première vue difficile d'établir un lien de parenté.

En effet, suivant les cas, nous avons observé des lésions banales hémorragiques simples, des foyers suppuratifs très comparables aux abcès engendrés par des causes banales (microbes, irritations, toxiques, etc...).

Dans un autre ordre de faits, les injections mycosiques ont pu produire des figures très différentes mais n'affectant pas non plus une signification pathognomonique ; il s'agit alors d'aspects pseudo-tuberculeux et il serait sur coupes extrêmement difficile de reconnaître la signature étiologique et de les différencier, du moins par les procédés ordinaires, des nodules de tuberculose expérimentale : on y retrouve en effet les trois zones caractéristiques : cellules géantes, cellules épithélioïdes, cellules lymphoïdes avec réaction scléreuse que l'on rencontre habituellement au niveau du follicule tuberculeux.

De Beurmann et Gougerot donnent cependant comme un signe distinctif possible la grosse réaction hyperhémique périfolliculaire

qui arguerait en faveur d'une étiologie mycosique. Il nous semble que l'on puisse tenir compte également de certaines particularités des altérations vasculaires : des coupes recueillies dans notre matériel expérimental, il ressort que les plages caséuses sont rarement étendues, les follicules de volume réduit sont centrés autour d'un unique plasmode. Sont-ils plus étendus ? Leur contenu n'affecte pas l'allure d'une plage caséuse uniforme, mais comporte un centre puriforme à polynucléaires bordé d'une zone caséogène, en sorte qu'il s'agit d'une formation spéciale, intermédiaire entre l'abcès banal et le tubercule caséux. Les lésions ont été particulièrement fréquentes au niveau du poumon par le mode d'injections intra-veineuses dans le cas de *S. nantæ*. Il est à remarquer, d'ailleurs, qu'elles sont en beaucoup de points très comparables aux lésions obtenues par Charrin à l'aide de spores de lycopode introduites par voie intraveineuse chez l'animal.

Il est un aspect histologique que l'on retrouve décrit à chaque pas au cours des protocoles expérimentaux des divers auteurs, voire même dans les descriptions anatomocliniques : c'est le nodule de Gougerot. Cette entité histologique revêt certainement une allure très particulière qui, tant par sa fréquence que par ses caractères assez spéciaux, doit évoquer au moins l'idée de lésion mycosique. Il est inutile de revenir ici sur sa constitution bien décrite dans le beau livre de la sporotrichose.

Le nodule attire immédiatement l'attention par la coexistence dans un foyer suppuré d'une large zone macrophagique pavée de grands éléments à protoplasme mousseux et vacuolaire dans lequel on reconnaît des enclaves de types variés. La capsule fibreuse qui l'entoure renferme également de grands plasmodies multinucléés, cellules géantes à type spécial très différentes de l'élément rencontré dans les lésions tuberculeuses. Les noyaux moins nombreux, moins dégénérés, de plus gros volume, à chromatine visible, offrent une individualité particulière qui les ferait ressembler davantage aux myéloplaxes qu'aux plasmodies tuberculeux. On rencontre également dans la coque des nodules de nombreux plasmocytes et des formations vasculaires très développées ainsi que d'assez nombreux macrophages pourvus d'inclusions et enchatonnés à l'intérieur du tissu fibreux.

*Existe-t-il des types de lésions superposables
à la virulence du germe ou au mode d'introduction ?*

De nos divers protocoles, il résulte que les foyers à polynucléaires à type de suppuration aiguë ont été plus fréquents à la suite des

injections de *Monilia albicans*. Ce dernier champignon a d'ailleurs présenté des aspects végétants filamenteux, facilement colorés par le Gram. L'âge des cultures semble également intervenir dans l'intensité des processus de réaction.

Le mode de transport lymphatique (voie sous-cutanée et intra-péritonéale) nous a permis de réaliser chez le cobaye des foyers à distance, localisés en particulier dans la couche sous-péritonéale du revêtement viscéral : il a été ainsi obtenu des nodules sous-séreux hépatiques, para-gastriques, para-intestinaux. Dans tous ces cas, paraissant relever d'une extension lymphatique dans la zone mésentérique ou péri-viscérale, la formation histologique la plus fréquemment rencontrée a été sans conteste le nodule à trois zones du type Gougerot.

Les lésions pseudo-tuberculeuses ont été produites en particulier par *S. nantæ*, qui n'a pas végété activement et semble s'être arrêté dans les petits vaisseaux pulmonaires conditionnant l'apparition de véritables granulations pseudo-tuberculeuses.

Il semble donc résulter de ces faits différents que la virulence du germe et peut-être le mode d'inoculation soient capables, jusqu'à un certain point, de conditionner la formule histologique : le polynucléaire sera le témoin d'une invasion rapide et virulente et d'une activité particulière du germe.

La défense macrophagique sous ses formes variées (cellules marginales du nodule de Gougerot, plasmodies tuberculeux) est de mise au contraire dans les formes plus torpides et dans les inoculations moins directes.

Il nous a été permis de vérifier, avec la plupart des auteurs, la disparition rapide des spores inoculées ; les formes mycéliennes semblent d'une conservation plus prolongée. Le délai de dix jours après l'introduction nous a paru un maximum au delà duquel les éléments sporulés ne persistent qu'à l'état de vestiges extrêmement rares.

Tels sont, en règle générale, les caractères des lésions observées.

Nous nous sommes attachés à en décrire l'aspect anatomique et nous avons eu surtout en vue les modifications histologiques apportées par la présence du parasite.

B. De quelques aspects particuliers des lésions expérimentales

Il sera envisagé par la suite un certain nombre de points qui nous ont paru mériter une description particulière en raison du peu ou de l'absence de développement que leur accordent les différents auteurs dans la description des phénomènes.

Ces faits plaident en faveur de l'importance des lésions vasculaires et sont un argument de plus à ajouter à la discrimination du facteur mécanique qui intervient dans les processus mycosiques.

1° Les panvascularites. — Il nous a été donné de rencontrer, en particulier dans les septicémies à *Monilia albicans*, des lésions vasculaires pulmonaires extrêmement importantes. La voie d'inoculation des levures avait été la veine marginale de l'oreille.

Parmi les cas observés, on peut dire que les lésions ont été à peu près strictement localisées aux enveloppes vasculaires. Elles frappent en général des artérioles de volume moyen, mais elles s'étendent également aux artérioles terminales.

Elles se présentent sous la forme de foyers nodulaires moulés sur la lumière vasculaire. Les lésions sont de degré variable suivant les cas. Elles peuvent aboutir à une oblitération complète de la lumière, en particulier au niveau des petits vaisseaux, il est alors difficile d'en préciser la topographie ; en d'autres points, elles sont incomplètes et laissent persister une partie de la lumière qui est le plus souvent rejetée de façon excentrique.

La réaction des parois est extrêmement marquée, en sorte que l'architecture disparaît et que toutes les tuniques (tunique moyenne, endartère) sont envahies par des processus inflammatoires. Ce tissu inflammatoire est constitué par un réticulum lâche en voie d'organisation, dans lequel se rencontrent, non seulement un grand nombre de polynucléaires, mais également des lymphocytes, en sorte que l'aspect rappelle celui du granulome ; parfois, ce bourgeon intravasculaire fait saillie en battant de cloche à l'intérieur de la lumière. Par endroits, des cellules macrophagiques peuvent affecter le type de plasmodes multinucléés. On trouve, parsemant le granulome, de petits débris extracellulaires métachromatiques, paraissant correspondre à des parcelles de désintégration, relevant probablement d'embolies mycosiques. D'ailleurs, le Gram a montré des embolies plus récentes, probablement contemporaines des dernières injections. Le parenchyme du voisinage a réagi en certains points par des foyers infarctoïdes avec zones hémorragiques. Il a été rencontré, dans la trame épaissie des travées pulmonaires, une grosse quantité de pigments, soit clairs, rappelant l'aspect du pigment biliaire, soit plus foncés, du type anthracosique. Ces pigments n'ont pas donné par la calcination d'images rouges à l'éclairage latéral en faveur d'une origine ferrique.

En somme, il ressort de ces faits l'importance des modifications vasculaires avec thromboses à type de granulome affectant l'en-

semble des tuniques vasculaires jusqu'à en diminuer fortement ou même à en oblitérer la lumière (pl. II, fig. 1).

Il est un autre type d'altérations vasculaires qu'il nous a été permis de rencontrer, en particulier avec les souches peu virulentes d'*A. favrei*. Nous voulons parler des réactions plasmodiales thrombosantes décelées au niveau du poumon à la suite d'injections intra-veineuses de spores. En ce cas, les lumières vasculaires apparaissent pavées de cellules géantes multinucléées qui s'appuient sur les parois vasculaires et qui semblent véritablement nées aux dépens de l'endothélium du vaisseau. Il existe à leur voisinage quelques cellules épithélioïdes. La tunique musculaire, encore reconnaissable, sertit ces formations. Elle est environnée sur toute sa circonférence externe de cellules embryonnaires du type lymphoïde ; en somme, la disposition précédente reproduit l'amorce d'une granulation nodulaire avec ses trois zones caractéristiques, mais le squelette vasculaire persiste encore, témoin du mécanisme pathogénique qui a présidé à cette organisation (pl. II, fig. 2). Il est à remarquer que l'on trouve dans les parois vasculaires de petits dépôts pigmentaires ; d'autre part, il existe dans le voisinage des transformations importantes des revêtements alvéolaires qui tendent à prendre le type cubique et à réaliser même de véritables néoformations alvéolaires. Il ressort de ces différents faits la participation intense des vaisseaux aux processus réactionnels, participation variable d'ailleurs suivant la virulence et suivant l'activité des germes. Réaction granulomateuse dans certains cas, réaction plasmodiale pseudofolliculaire dans d'autres observations.

2° Les lésions infarctoïdes du rein. — Les lésions rénales, reconnues à peu près constamment par les différents auteurs au cours des infections expérimentales réalisées par le muguet, sont décrites suivant un type assez uniforme affectant l'allure de la pyélonéphrite.

Les lésions se présentent en effet en foyers souvent arrondis, paraissant plus nombreux dans la zone corticale que dans la zone médullaire. Ils sont de volume très variable mais intéressent en général plusieurs tubes contournés. Ils consistent essentiellement en des plages riches en polynucléaires ; ceux-ci infiltrant le tissu intertubulaire, mais on les retrouve également agglomérés en bouillons ou en cylindres à l'intérieur des lumières des tubes contournés. Il est même difficile parfois de reconstituer l'endothélium de ces tubes et de savoir si le thrombus polynucléaire est situé dans un capillaire dilaté ou au contraire à l'intérieur d'un tube contourné.

En certains points, les cellules des tubes semblent s'être réunies

et fusionnées au sein de ce milieu inflammatoire. Il apparaît alors des plages à allure plasmodiale dont le protoplasme rappelle par son allure grenue et sa coloration l'aspect du contenu des cellules urinaires. On y retrouve des débris granuleux, témoins de destructions intenses ayant lieu dans le parenchyme. Le semis inflammatoire envahit également les glomérules dans toute leur étendue ou seulement sur une moitié de la circonférence. On note dans les foyers plus anciens une réaction interstitielle à tendance fibro-conjonctive. On relève, au niveau de la zone médullaire, des cylindres à polynucléaires et des détritits de désintégration mycélienne qui encombrant les tubes de Bellini. Enfin, on relève au niveau des vaisseaux une réaction de l'adventice avec infiltrats lymphocytaires en couronne. On trouve même, dans certaines zones, des vaisseaux atteints d'endovascularite oblitérante.

Très fréquemment, voisinant avec ces lésions à type de pyélonéphrite bien décrites, on remarque des figures très spéciales que ne signalent pas les descriptions des protocoles expérimentaux des divers auteurs. Ces formations sont d'ailleurs visibles, même macroscopiquement, sur le rein de l'animal (lapin, cobaye). Elles apparaissent sous forme de pyramides blanchâtres à base externe, de dimensions variables, pouvant atteindre à la périphérie une étendue de trois à quatre millimètres. Ces zones affectent une image tout à fait comparable aux infarctus rencontrés en anatomie pathologique chez les cardiaques par exemple.

L'examen histologique révèle en effet une topographie nettement infarctoïde à ces zones lésionnelles. On y trouve d'ailleurs des formations d'aspects très variés suivant les cas : dans les lésions récentes, la pyramide inflammatoire est riche en polynucléaires, les tubes dans la zone centrale ont presque complètement disparu ; on retrouve en bordure quelques tubes remplis de polynucléaires et enfin, sur la zone marginale, des tubes dilatés, hyperplasiques, tendant à prendre l'aspect cubique et situés dans une zone où les vaisseaux sont fortement congestionnés. Dans les lésions plus anciennes (pl. III, fig. 3), l'aspect est différent, la pyramide infarctoïde est presque complètement fibreuse à son centre. Dans les zones marginales se dessinent des cavités tubulées, vides, dont le revêtement offre le type de cellules cubiques basses à noyau central. En certains points, l'épithélium semblant trop développé pour la cavité qui l'entoure apparaît décollé et festonné.

Ces aspects sont très comparables à ceux rencontrés dans les zones marginales des infarctus anciens du rein.

Notre maître, M. le professeur Favre, a l'habitude d'insister sur ces néoformations tubulaires et les considère comme très souvent

liées à des altérations des vaisseaux commandant le territoire. Il semble qu'au cours de l'expérimentation que nous avons entreprise, il ait été réalisé d'une manière fortuite de véritables thromboses expérimentales ; peut-être est-il nécessaire à la production de ces cavités hyperplasiques que s'associent deux processus jumelés : lésions vasculaires par thrombose mécanique d'une part, irritation inflammatoire par l'agent provoquant la thrombose d'autre part.

En somme, il semble que la physionomie des lésions soit conditionnée par la coexistence des aspects de pyélonéphrite banale et de lésions inflammatoires à type spécial, d'allure infarctoïde, réalisées d'ailleurs chez des animaux inoculés par des voies diverses (intra-veineuse, sous-cutanée, intra-péritonéale).

3° La réaction macrophagique : les inclusions cellulaires et les granulations. — Une constatation nous a paru à peu près constante dans les lésions de types variés avec des germes également différents. A savoir la présence de figures macrophagiques, d'inclusions cellulaires avec granulations à réactions tinctoriales très vives. Cependant, il semble que les aspects précédents soient plus nombreux dans les formations nodulaires du type Gougerot.

Ces figures sont très fréquentes dans les lésions mycosiques.

Les descriptions des différents auteurs signalent la réaction macrophagique sans s'arrêter à ces modalités et sans apporter de précision dans la description de détail. MM. Garin et Massia ont insisté sur l'intérêt histologique des « *granulations fuchsinophiles* » étudiées par les travaux allemands.

Nanta et Oberling ont signalé des éléments cellulaires à inclusions basophiles qu'ils figurent dans leur article des *Archives des maladies du cœur* (1). Il s'agit de granulations assez fines et nombreuses, remplissant de grands éléments cellulaires.

Au cours de l'examen des lésions variées obtenues dans nos protocoles expérimentaux, il nous a été permis de rencontrer des formations granuleuses, variables suivant les cas.

Dans les foyers à polynucléaires à type de réaction inflammatoire aiguë et en particulier au niveau du rein et, dans ce même organe, dans les cylindres intratubulaires, il a été noté de petites sphères de volume variable, parfois assez fines et presque pulvérulentes, souvent extracellulaires, à réaction métachromatique, se colorant en violet-rouge par l'hématéine, prenant le Gram de façon assez intense

(1) NANTA et OBERLING. — Mycoses spléniques. *Archives des maladies du cœur*, mars 1929, p. 129.

quand elles ont un certain volume, prenant au contraire une teinte métachromatique pourprée quand elles sont de volume plus réduit.

Ces granulations, voisinant parfois avec des spores nettement reconnaissables, nous semblent provenir d'une désintégration de ces derniers éléments.

Différentes sont les granulations et les inclusions rencontrées dans les foyers inflammatoires à grands éléments macrophagiques. Nous prendrons pour type de description celles retrouvées dans le nodule de Gougerot.

Il faut les considérer au niveau des trois zones, zone centrale à polynucléaires, zone épithélioïde macrophagique et zone de la capsule fibreuse. Au centre, leur étude est plus difficile car elles se mêlent aux noyaux pycnotiques des polynucléaires désintégrés.

Les granulations se détachent beaucoup plus nettement dans la zone épithélioïde ; on les rencontre à ce niveau, surtout incluses dans les macrophages. Elles se présentent sous la forme de sphères arrondies, comme tracées au compas ; elles sont de diamètre variable mais n'atteignent jamais la dimension d'un noyau lymphocytaire. Elles sont parfaitement homogènes, prenant uniformément le colorant ; elles s'entourent parfois d'une légère vacuole protoplasmique ; elles sont uniques ou très souvent groupées en amas et souvent de volume très inégal, une grosse sphère voisinant avec de petits grains arrondis à l'intérieur des macrophages.

Ces granulations se retrouvent avec des dispositions très comparables dans la zone capsulaire fibreuse, loin du foyer suppuré et des amas de polynucléaires. Les éléments granuleux sont dans cette zone périphérique moins nombreux que dans les autres portions du nodule, mais offrent à ce niveau une physionomie plus spécifique encore, car elles se détachent nettement sur le fond du tissu fibro-conjonctif beaucoup mieux qu'elles n'apparaissent au sein des foyers désintégrés des parties centrales du nodule. Les granulations de la coque fibro-inflammatoire se présentent incluses dans de grandes cellules du type macrophagique, parfois sur un fond de grains éosinophiles sur lesquels elles tranchent nettement. Dans d'autres cas, elles sont contenues dans les éléments polynucléaires. Enfin, une troisième disposition est possible, celle de files interfibroblastiques paraissant isolées de tout protoplasme cellulaire (pl. III, fig. 4).

Les diverses granulations décrites précédemment dans les nodules du type Gougerot ont pour caractéristique de prendre intensément les colorants et en particulier l'hématéine, qui leur communique un aspect violet foncé tirant sur le noir. Mais il semble qu'une partie au moins d'entre elles ait également une affinité assez mar-

quée pour la coloration de Gram et aussi pour les colorants à base de fuchsine, le Ziehl par exemple.

Quant à l'origine de ces granulations, à vives affinités tinctoriales, un examen grossier pourrait faire croire à première vue que l'on se trouve en présence de débris mycosiques et, dans le cas particulier de notre expérimentation, de figures de réduction et de désintégration d'éléments sporulés. Cependant leur présence dans les nodules déjà déshabités, d'autre part leurs analogies avec des figures identiques retrouvées dans la sporotrichose humaine alors que toute formation sporulée peut être écartée, paraît devoir faire rejeter la précédente hypothèse.

L'analogie des granulations précitées avec les masses et les débris pycnotiques que l'on rencontre parsemés dans les tumeurs à mitoses nombreuses fait dire qu'il s'agit vraisemblablement simplement de débris nucléaires remaniés par la réaction macrophagique si intense des lésions mycosiques. Les débris se présentent, par suite des modifications subies, avec une silhouette régulière et arrondie, qui ne doit pas prêter à confusion avec des débris sporulés.

Des granulations très comparables ont été décrites dans la lymphogranulomatose inguinale subaiguë par le prof. Favre, et les mêmes hypothèses ont été soulevées par lui dans la thèse de Phylactos.

De tous les faits précédemment notés se dégage l'idée de la diversité et de la complexité des lésions anatomiques provoquées au cours des mycoses expérimentales.

Il semble que l'importance des facteurs mécaniques surajoutés

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE II

FIG. 1. — Panvascularite thrombosante ; vaisseaux pulmonaires au cours d'une infection expérimentale du lapin à *Monilia albicans* (inoculation intraveineuse).

FIG. 2. — Granulations intravasculaires pulmonaires (*Aspergillus favrei*, inoculation intraveineuse).

PLANCHE III

FIG. 3. — Lésion infarctoïde du rein avec figures de régénération (septicémie à *Monilia albicans*).

FIG. 4. — Granulations et inclusions à l'intérieur de la coque fibreuse d'un nodule de Gougerot (inoculation intrapéritonéale de *Monilia albicans*).

FIG. 1

FIG. 2

FIG. 3

FIG. 4

aux réactions inflammatoires leur confère, sinon une individualité, du moins une physionomie à allure un peu spéciale.

En effet, il a été vu chemin faisant le rôle joué par les lésions vasculaires très marquées, qui témoignent de thromboses en partie mécaniques et qui se manifestent tant par l'aspect des lésions des tuniques vasculaires que par la disposition infarctoïde des altérations rénales. Le facteur mécanique apparaît encore pour expliquer la macrophagie intense mise en œuvre en présence de corps pathogènes volumineux. Les inclusions et les granulations à vive affinité tinctoriale sont probablement en relation avec ces phénomènes macrophagiques portant peut-être sur les débris nucléaires.

L'association du pouvoir toxi-infectieux du parasite et de sa nocivité, par le fait même de son volume, crée probablement un double processus qui n'est pas sans communiquer aux lésions anatomiques des caractères sinon spécifiques, du moins évocateurs.

RÉSUMÉ

Nos expériences nous ont permis de réaliser les divers types qui ont été décrits du point de vue anatomique dans les lésions spontanées ou expérimentales à étiologie mycosique.

Les aspects réalisés sont d'ailleurs d'allure très polymorphe, allant de la simple réaction suppurée au nodule de Gougerot et à la lésion pseudo-tuberculeuse.

Deux ordres de faits semblent dominer l'architecture des formations pathologiques. La première condition est représentée par l'importance des lésions vasculaires faisant leur preuve par les figures de panvascularites rencontrées et par les foyers pseudo-infarctoïdes retrouvés en particulier au niveau du rein. Une deuxième condition consiste dans la fréquence des phénomènes macrophagiques. On doit rapporter probablement à ce mécanisme les inclusions à type de granulations sphériques à affinités tinctoriales très vives rencontrées dans les grands macrophages, soit au centre, soit dans la zone marginale et qui répondent probablement à des débris nucléaires secondairement remaniés au niveau des grands éléments phagocytaires.

L'ensemble de ces lésions indique bien l'importance du facteur mécanique dans la réalisation expérimentale des types des lésions mycosiques.

*Laboratoires d'anatomie pathologique et de parasitologie
de la Faculté de médecine de Lyon.*