L'ACTINOBACILLOSE HUMAINE

Par Maurice LANGERON

L'actinobacillose est une maladie rarement signalée chez l'homme. On en connaît actuellement trois cas : celui de Ravaut et Pinoy (1911), celui de Thompson et Willius (1932) et celui de Beaver et Thompson (1933). Ces trois cas proviennent du Nouveau-Monde : le malade de Ravaut et Pinoy était argentin ; les deux autres cas ont été observés aux États-Unis.

Le cas dont nous donnons ici l'étude mycologique est autochtone. C'est le quatrième cas connu et il a été observé chez une française de Seine-et-Oise n'ayant jamais quitté son pays. Ce cas a été découvert par le Dr E. Kalt qui a bien voulu m'en communiquer l'observation et me confier du matériel pour en faire l'étude. Voici cette observation :

OBSERVATION. — Mlle B..., 16 ans, d'une famille de cultivateurs de Seine-et-Oise, a été atteinte à l'âge de 13 ans d'abcès multiples de la face et de la partie supérieure du cou qui ont été pris tout d'abord pour des gommes tuberculeuses. L'enfant fut envoyée à Berck où elle resta deux ans. L'absence de signes de tuberculose générale et l'aspect particulier des lésions firent soupçonner une mycose et la malade subit des traitements intensifs par des composés iodés, sans résultat.

Les foyers gommeux éclosaient successivement au côté droit de la face, remontant jusqu'à la région fronto-pariétale, sans rapports avec les ganglions.

Toujours les os sous-jacents étaient atteints superficiellement et une large hyperostose s'étendait sur le pariétal, le frontal et le temporal. En face de l'articulation temporo-maxillaire un foyer avait pénétré en profondeur et déterminé une ankylose de la mâchoire.

Au côté interne de l'orbite, une gomme déversait du pus. Elle avait gagné en profondeur la grande aile du sphénoïde et l'os épaissi avait chassé le globe oculaire en avant. Comme la peau de la paupière supérieure avait été détruite, la paupière s'était rétractée jusqu'au rebord orbitaire, laissant le globe oculaire à découvert, sans protection (fig. 1).

Quand l'enfant eut été hospitalisée à la Clinique des Quinze-Vingt, le diagnostic de mycose paraissait évident. La malade fut présentée dans le service de dermatologie du professeur Gougerot, à Saint-Louis.

ANNALES DE PARASITOLOGIE, T. XVIII, nos 4-5-6. — 1941, 270-278.

Le traitement par l'iodure de potassium, 5 gr. par jour, fut repris. On fit deux séances de radiothérapie, sans résultat. Les examens de laboratoire

FIG. 1. — Actinobacillose humaine. Malade du Dr E. Kalt.
Photographie communiquée par le Dr E. Kalt.

ne révélèrent rien dans le pus qui sortait des ulcères gommeux. On ne vit jamais de grains. L'inoculation au cobaye fut négative.

Ce n'est qu'au bout de plusieurs mois que l'on fut fixé. Il était apparu sur la joue un petit foyer inflammatoire gros comme un pois. Je l'enlevai *in toto* comme une tumeur et fixai la masse dans le liquide de Bouin. La plaie guérit en quelques jours sans suppuration. La cicatrice est inapparente.

Peu après, un volumineux foyer gommeux avait pris naissance au cou. Sans attendre l'ouverture spontanée, on détacha le couvercle épidermique et il s'échappa une cuillerée à café de pus visqueux dont la surface était constellée de points brillants blanc-jaune. M. Rivallier, chef de laboratoire à Saint-Louis, recueillit de ces grains avec une pipette et les semença en surface et en profondeur dans de la gélose glucosée. Rien ne poussa. Les grains écrasés sur lame ne montrèrent pas de filaments mycéliens.

Entre temps j'avais débité la pièce extirpée à la paraffine et j'eus la chance de tomber sur un grain isolé au milieu d'une masse de pus coagulé. Contrairement à mon attente je ne vis ni cellules épithélioïdes, ni cellules géantes au voisinage du grain et même il n'y avait eu au pourtour aucun afflux particulier de polynucléaires. Le grain se comportait comme un corps étranger indifférent. Sur les débris de la paroi je trouvais des fibres musculaires, du tissu conjonctif, mais sans grains et avec une faible réaction cellulaire. Le grain apparaissait constitué par une masse amorphe dans laquelle ne se voyait pas de filaments mycéliens. La masse prenait intensément l'hématoxyline phosphotungstique, ce qui fit dire à un histologiste de profession qu'il s'agissait de masse calcaire.

Par la méthode de Gram je ne réussis pas à voir des filaments et je cédai la place à M. Langeron, espérant qu'il serait plus heureux que moi.

Un mot pour finir sur ce que m'a appris l'expérience clinique :

Le traitement médical de l'actinomycose a été ici absolument illusoire. De même le traitement radiothérapique.

Il est inutile de chercher des *grains* dans le pus d'une gomme ouverte. On ne les trouve que dans le pus des gommages fermées.

Il ne faut pas laisser suppurer les foyers ouverts en raison de la propagation de la maladie aux os sous-jacents (ankylose maxillaire, exophtalmie).

Tant qu'une gomme est petite, le mieux est de l'extirper comme une tumeur. La guérison est rapide.

Pour les foyers gommeux ouverts il faut les tamponner avec de la gaze iodiformée deux fois par jour.

J'y ai ajouté avec grand avantage une ionisation intensive avec un courant de 50 à 60 milliampères : électrode négative garnie de gaz mouillée avec une solution d'iodure de potassium à 10 p. 100, introduite dans la plaie. Le pôle positif au voisinage, sur la peau. Après huit séances j'ai obtenu la guérison d'une vaste gomme frontale avec décollement cutané.

Notre diagnostic d'actinobacillose est mycologique et anatomo-pathologique : il est basé sur la morphologie des grains. Ceux-ci ont été trouvés par le Dr E. Kalt, qui a surmonté toutes les difficultés que présentait ce cas et est arrivé, à force de persévérance, à un heureux résultat.

Les grains produits par l'actinobacille sont absolument caractéristiques et ne laissent aucun doute sur leur nature. Ils ont été parfaitement décrits en 1902 par Lignières et Spitz, qui ont noté toutes les particularités des massues.

Ces grains sont petits (20 à 60 μ), mais généralement groupés en amas plus ou moins volumineux, noyés dans le pus ou inclus dans un tissu réactionnel. Ils sont formés d'une petite masse centrale d'éléments coccoïdes ou bacilloïdes, ne prenant pas le Gram. Ce noyau bactérien est entouré d'une touffe de massues très acidophiles, volumineuses, allongées, étroitement cylindriques, terminées par une tête peu ou pas renflée, souvent bifurquée et quelquefois même ramifiée et bourgeonnante.

Le contraste avec les grains de l'actinomycose classique à *Actinomyces israeli* est si net que la confusion n'est pas possible. Le grain actinomycosique est plus volumineux (50 à 150 μ) ; il est centré par une masse mycélienne, formée d'articles plus ou moins filamenteux ou bacilloïdes, prenant énergiquement le Gram. Il y a bien des massues périphériques, mais elles sont moins développées, moins acidophiles, de taille inégale, en général très renflées et reliées par un mince pédicule à un des filaments du noyau, ce qui leur donne un aspect longuement piriforme ou stalagmoïde. Ces grains sont fréquemment serpigneux, comme l'a décrit Brumpt (1906) et le corps du grain est beaucoup plus volumineux par rapport aux massues que dans l'actinobacillose.

En outre, dans l'actinomycose classique, on trouve, dans le pus des fistules, des filaments Gram-positifs épars et souvent ramifiés, tandis que, dans l'actinobacillose, les cocco-bacilles Gram-négatifs ne se rencontrent pas dans le pus.

Ces caractères permettent, lorsqu'on peut avoir des grains soit dans le pus, soit par biopsie, de poser le diagnostic en toute sécurité. La culture peut être en effet très difficile à obtenir, surtout chez l'homme, lorsqu'on est en face de lésions anciennes, profondément fistuleuses, compliquées d'infections secondaires et dont on ne peut obtenir que quelques très rares grains. On sait d'ailleurs que, même dans des conditions favorables, la culture de l'*Actinomyces israeli* est difficile à obtenir.

L'actinobacille est beaucoup plus facile à cultiver, mais cette culture n'est pas toujours bien caractéristique. Elle donne de petites colonies généralement translucides et assez difficilement repiquables, formées de bâtonnets Gram-négatifs, ressemblant aux bactéries du groupe de l'*Escherichia coli*. Pourtant ces cultures peuvent présenter une parti-

cularité très remarquable : c'est la présence de formes en massue, analogues ou identiques aux massues des grains. Ces formes si spéciales permettent d'identifier à coup sûr l'actinobacille.

Dans le cas du Dr Kalt, la culture n'a pas été possible, à cause de la très faible quantité de matériel, consistant en fragments minuscules de tissu renfermant de très petits grains. Mais, je le répète, la morphologie de ces grains permet d'identifier sûrement le parasite.

Dans les trois cas déjà connus, aucune lésion caractéristique n'a pu être mise en évidence et le diagnostic a été fait par des méthodes purement bactériologiques, aussi donne-t-il prise à la critique.

Dans le cas de Ravaut et Pinoy, il s'agissait d'un jeune argentin, présentant des phénomènes méningés consécutifs à une otite et à une mastoïdite purulente. Deux ponctions lombaires ont suffi pour guérir le malade. L'ensemencement du liquide céphalo-rachidien a donné de petites colonies translucides difficilement repiquables, formées de cocco-bacilles entremêlés de nombreuses formes en massues. Ravaut et Pinoy donnent trois figures de frottis de ces cultures d'actinobacilles : deux de ces figures représentent l'organisme isolé de leur cas humain et la troisième un actinobacille bovin. Ces figures sont un peu déconcertantes : elles montrent des massues courtes, se colorant par les bleus basiques et ne ressemblant pas aux belles et longues massues acidophiles, telles que Lignières et Spitz les ont figurées et telles que nous les avons obtenues dans les trois cas d'actinobacillose bovine que nous avons étudiés en collaboration avec L. Cauchemez et V. Alleaux (ces *Annales*, III, 1925, pp. 225-231). D'après Ravaut et Pinoy, le milieu optimum serait une gélose glycosée à 2 p. 100, additionnée d'un tiers de sérum de bœuf. Mais nous avons obtenu les très belles colonies de massues typiques, figurées dans ces *Annales*, simplement sur milieu d'épreuve de Sabouraud.

La présence de massues dans les cultures et surtout la confirmation par Lignières lui-même de la détermination bactériologique de Ravaut et Pinoy, rendent difficile de douter de l'exactitude de cette détermination. Mais on ne peut se défendre de trouver étonnante la bénignité de cette infection qui cède à deux ponctions lombaires et disparaît, au moins en apparence, sans laisser de traces. Par ce qu'on sait de l'évolution de l'actinobacillose chez les bovins, il est permis d'envisager cette maladie comme une affection d'abord locale et produisant des lésions d'allure chronique, plus ou moins étendues, avec grains caractéristiques. Ces lésions, à supposer qu'elles guérissent, ne peuvent disparaître sans laisser une cicatrice conjonctive dans le tissu ou l'organe atteint, puisque celui-ci a été le siège d'un mycétome actinobacillaire. Rien de tout cela dans ce cas surprenant, où l'organisme

incriminé se comporte comme un banal agent de septicémie, qui cède sans laisser la signature d'une réelle actinobacillose.

Le cas de Beaver et Thompson, bien que terminé par la mort du malade, n'est pas non plus à l'abri de la discussion. Ce malade était un diabétique de 34 ans, soigné à la Clinique Mayo. Il y meurt en trois jours, après avoir présenté, pendant quelques mois, des troubles qui s'étaient manifestés surtout par une perte progressive de poids. En dehors de la faiblesse, de l'épuisement et de la fièvre élevée, les symptômes ayant précédé la mort étaient surtout pulmonaires (matité aux bases, avec large hépatisation à gauche décelée par la radiographie, râles humides).

A l'autopsie, on trouva des lésions nodulaires dans les poumons, le foie et la rate : ces nodules ne paraissent pas avoir été centrés par des grains parasitaires, mais les auteurs signalent des amas de bactéries à la périphérie des lésions. Des cultures ont été faites avec les organes et une hémoculture a été pratiquée 24 heures avant la mort. Toutes ont donné un bâtonnet Gram-négatif ressemblant aux *Escherichia* du groupe *coli*. Des inoculations ont été faites à des lapins, cobayes et souris avec les cultures. Ces animaux ont présenté des lésions de la rate et du foie, ressemblant aux lésions humaines, c'est-à-dire revêtant l'aspect d'abcès granulomateux. Dans le texte il n'est pas question de grains avec massues et, parmi les figures, seule la figure 5 (coupe de foie de lapin) laisse deviner deux très petits grains, autour desquels on n'aperçoit pas de massues.

Nous nous trouvons donc encore ici devant un diagnostic purement bactériologique, sans soutien anatomo-pathologique précis, alors que, s'il s'agissait vraiment d'actinobacillose, la forme et la structure des grains seraient tout à fait caractéristiques.

Il en est de même pour le cas de Thompson et Willius. Il s'agit ici d'un boucher de 26 ans qui se blesse une première fois à la cuisse avec son couteau professionnel ; la blessure guérit normalement sans infection. Cinq ans plus tard, après des accidents fébriles, il se blesse de nouveau à la paroi abdominale en découpant du bœuf. De nouveau aussi, la coupure se cicatrise promptement, mais les crises fébriles irrégulières reparaissent et se succèdent pendant dix semaines. Il entre alors à la Clinique Mayo, émacié et blafard, sans autre symptôme précis que de la fièvre. Une hémoculture révèle un bacille Gram-négatif. On pose, en se basant surtout sur la blessure professionnelle, le diagnostic de bactériémie à *Actinobacillus*. On ordonne un traitement ioduré qui, disent les auteurs, paraît sans effet et le malade sort guéri au bout de 24 jours.

Les examens bactériologiques ont été pratiqués consciencieusement :

quatre hémocultures successives ont été positives et semblent avoir donné le même organisme, mais le nombre des colonies par centimètre cube de sang est allé en décroissant de 20 à 1. Ces colonies, au bout de 48 heures, avaient 2 à 5 millimètres de diamètre et étaient aplaties et arrondies, avec des bords un peu irréguliers. Les plus grandes avaient une surface plissée et les plis radiés délimitaient cinq ou six secteurs; ces colonies étaient donc membraneuses et humides. Elles étaient formées d'un organisme bacilloïde Gram-négatif.

Les expériences aboutirent à un résultat négatif : des lapins, inoculés par voie intraveineuse, sont morts en moins de 24 heures, mais sans lésions appréciables; les inoculations sous-cutanées n'ont rien donné; les inoculations intrapéritonéales ont généralement produit, chez les cobayes, la mort en 24 heures, mais sans lésions viscérales.

Faute d'avoir pu trouver dans les Instituts une culture d'actinobacille (ce qui n'est pas surprenant puisqu'on ne peut les conserver) on a isolé cet organisme de cas bovins et on a répété sur ces souches toutes les manipulations effectuées sur la souche humaine. Les ressemblances ont paru suffisantes pour conclure à une actinobacillose humaine.

Ce cas a fait en outre l'objet d'autres investigations de la part de W. Lawrence, I. Neuhauser et K. Howell, à l'Institut Nelson Morris pour les hémocultures. On obtint d'abord le même bacille Gram-négatif, étiqueté actinobacille, puis, après un traitement arsenical, les hémocultures furent négatives. Les inoculations aux animaux furent aussi négatives.

Il est à peine utile de mentionner le cas de méningite actinobacillaire (?) de L. Gerdine et D. Pease, car l'organisme isolé par ces auteurs était anaérobie, ce qui ne peut cadrer avec la diagnose du véritable actinobacille qui est nettement aérobie. Le cas de F. Jacobsohn (ulcère sibérien) n'est pas plus probant, le diagnostic bactériologique ayant été posé par élimination.

Que conclure de cette discussion? Mycologiquement parlant, l'actinobacillose est un mycétome, c'est-à-dire une tumeur fistuleuse, renfermant des grains parasitaires, présentant les caractères morphologiques et tinctoriaux rappelés plus haut. Le cas du Dr E. Kalt répond exactement à cette définition (1); c'est donc un cas authentique d'actinobacillose humaine. Les figures 2 et 3 de la pl. XVI montrent que les grains de la lésion humaine sont superposables à ceux des lésions bovines.

(1) Il y a toutefois cette différence que, chez le bœuf, l'actinobacillose est localisée aux parties molles (langue, ganglions lymphatiques, muscles, viscères, etc.), tandis que, dans le cas étudié ici, les lésions osseuses sont prédominantes. Néanmoins les grains étudiés proviennent de lésions des parties molles.

Il n'en est pas de même pour les trois autres cas connus et étiquetés actinobacillrose. Ces trois cas présentent entre eux une grande similitude : chez des malades ayant des symptômes méningitiques ou fébriles, on isole, soit du liquide céphalo-rachidien, soit du sang, un organisme bacilloïde Gram-négatif, qu'on détermine comme *Actinobacillus lignieresii*. Cette détermination, dans les trois cas, est faite plutôt par élimination que par la constatation de caractères positifs, ce qui n'est pas surprenant, car l'actinobacille est encore bien mal connu et ses caractères sont peu précis. Dans la classification adoptée par les rédacteurs de la 5^e édition (1939) du *Bergey's Manual of determinative bacteriology*, le genre *Actinobacillus* figure dans la XI^e famille des Eubactériales, celle des Bactériacées, collection hétérogène, disent les auteurs de ce *Manuel* justement célèbre, de genres dont les relations entre eux et avec les autres groupes sont loin d'être claires.

Des renflements en massue ont été constatés dans les cultures de Ravaut et Pinoy, mais leur morphologie ne correspond pas à celle des grains de l'actinobacille ou des massues obtenues en cultures abondantes par Langeron, Cauchemez et Alleaux. Il n'est pas question de massues dans les cas nord-américains.

Les inoculations effectuées par Beaver et Thompson ont donné aux rongeurs de laboratoire des abcès granulomateux ressemblant aux lésions humaines, mais pas de grains à massues. Les inoculations de Thompson et Willius, ainsi que celles de Lawrence, Neuhauser et Howell n'ont pas non plus fourni de résultat positif et probant.

Il est possible que les cas de Ravaut et Pinoy et les deux cas nord-américains soient des actinobacillooses, mais alors ils sont dus à un actinobacille différent de l'*Actinobacillus lignieresii*, qui produit des lésions si caractéristiques. J'ai déjà, avec Cauchemez et Alleaux (1925), émis cette hypothèse de la pluralité des actinobacilles. Cette hypothèse est toujours valable, n'ayant été, à ma connaissance, ni confirmée ni infirmée (1). C'est aux bactériologistes de trancher cette question (2). En tout cas on ne peut pas dire que l'actinobacille de

(1) Beijerinck (Ueber das Nitratferment und ueber physiologische Artbildung, *Folia microbiologica*, Delft, III, 1914, p. 91-113; cf. p. 96) a décrit un *Actinobacillus oligocarbophilus* et un *A. paulotrophus*, ce dernier donnant, dans certains cas, des filaments aériens en cultures. Mais il ne s'agit pas d'organismes pathogènes; ce sont des bacilles nitrifiants, formant un voile à la surface des milieux liquides minéraux. Comme Beijerinck ne mentionne pas *Actinobacillus* Brumpt 1910, son genre *Actinobacillus* doit être considéré comme homonyme non valide (cf. R. E. Buchanan, *General systematic bacteriology*, Baltimore, 1925, p. 159).

(2) L. Thompson (1933) a cru devoir rattacher au genre *Actinobacillus* le *Bacillus mallei* ou bacille morveux et le *B. pseudomallei* agent de la mélioïdose. L'actinobacillrose de Lignières, dont nous étudions ici un cas humain, n'a aucun point commun avec ces maladies.

Lignières et Spitz peut produire chez l'homme des lésions et des accidents très différents de ceux qu'on observe chez les bovins, puisque, justement, dans le cas du Dr E. Kalt, les lésions humaines sont identiques aux lésions bovines.

Je me crois donc autorisé à conclure :

1° Que le cas observé par le Dr E. Kalt, le regretté ophtalmologiste des Quinze-Vingts, est un cas typique d'actinobacillose à *Actinobacillus lignieresii*.

2° Que ce cas est le premier constaté en Europe et en France où il est autochtone, les trois autres cas étant d'origine américaine.

3° Que ce cas est le premier cas humain authentique et certain d'actinobacillose humaine, les autres n'ayant montré ni chez l'homme, ni chez les animaux inoculés, les lésions caractéristiques (1).

BIBLIOGRAPHIE

- BEAVER (D. C.) et THOMPSON (L.). — Actinobacillosis of man. Report of a fatal case. *Amer. Jl. of pathol.*, IX, 1933, pp. 603-622.
- BRUMPT (E.). — Les mycétomes. *Archives de parasitologie*, X, 1906, 94 p., 21 pl. et *Précis de parasitologie*, Paris, Masson et Cie, 1910 et 5^e édition, 1936.
- GERDINE (L.) et PEASE (D.). — Actinobacillus meningitis. *Amer. Jl. dis. child.*, XXXII, 1926, pp. 878-888.
- JACOBSSOHN (F.). — Siberian ulcer. *Proc. Roy. Soc. of med.*, XXXII, 1938-1939, p. 57.
- KALT (E.). — Actinomycose faciale et orbitaire. *Bull. Soc. d'opht. de Paris*, LI, mars 1939, pp. 167-169.
- LANGERON (M.), CAUCHEMEZ (L.) et ALLEAUX (V.). — Cultures de massues obtenues dans trois cas d'actinobacillose bovine. *Ann. de paras.*, III, 1925, pp. 225-231.
- LAWRENCE (W.), NEUHAUSER (I.) et HOWELL (K.). — Actinobacillus bacteremia. *Jl. Amer. med. Assoc.*, XC, 1932, pp. 300-301.
- LIGNIÈRES (J.) et SPITZ (J.). — Actinobacillose. *Bull. Soc. centr. méd. vétér.*, XX, 1902, pp. 487-535, 546-565. *Revista Soc. med. Argentina*, 1902, p. 108, 9 pl.
- RAVAUT et PINOY. — Actinobacillose à forme méningée observée à Paris chez un Argentin. *Presse méd.*, 21 janvier 1911, pp. 49-50.
- THOMPSON (L.). — The systematic relationship of Actinobacillus. *Jl. of bact.*, XXVI, 1933, pp. 221-227.
- THOMPSON (L.) et WILLIUS (F. A.). — Actinobacillus bacteremia. *Jl. Amer. med. Assoc.*, XCIX, 1932, pp. 298-301.

Institut de parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris
(Directeur : Prof. E. Brumpt). Section de mycologie
(Chef de service : Dr Maurice Langeron).

(1) On n'a pas de nouvelles de la malade depuis la fin du mois de mai 1940. A cette date, la gomme fronto-pariétale droite restait fistulisée mais ne suppurait plus (Communication du Dr Marcel Kalt, ophtalmologiste des Quinze-Vingts).

FIG. 2. — Groupe de grains d'actinobacillose humaine (tumeur de la joue, cas du D^r E. Kalt).

FIG. 3. — Groupe de grains d'actinobacillose bovine (cas Fouque, 1924). Dans ces deux coupes, les longues massues acidophiles et safraninophiles sont orientées autour de petits amas de cocco-bacilles gram-négatifs.