LES RONGEURS DOMESTIQUES, RÉSERVOIRS DE VIRUS EN MYCOPATHOLOGIE HUMAINE ET VÉTÉRINAIRE

Par F. COUTELEN et G. COCHET

Des recherches, effectuées durant ces dernières années par l'un de nous, dans nos laboratoires de Parasitologie, ont permis d'isoler à l'état pur, du contenu intestinal de divers rongeurs domestiques (lapins, cobayes, rats blancs et souris blanches), 46 souches de champignons microscopiques.

Sur ces 46 souches, 11 espèces et 4 variétés mycologiques, appartenant à 6 genres différents, ont été identifiées ; leur étude complète, morphologique et physiologique, a permis de préciser et de compléter certains caractères utiles à la diagnose des espèces déjà connues et de décrire en détail, pour la première fois, quatre espèces ou variétés nouvelles.

L'étude d'ensemble de cette flore mycologique a permis en outre de mettre en évidence un certain nombre de faits biologiques intéressants :

1° La répartition systématique des espèces mycologiques étudiées et leur fréquence respective chez les divers rongeurs qui les hébergent, établissant ainsi le degré et la pluralité du parasitisme pour chacun de ces animaux de laboratoire.

2° Le comportement réciproque de ces champignons et de leurs hôtes (parasitisme facultatif, parasitisme obligatoire, association symbiotique) et les modifications morphologiques et physiologiques déterminées par ces hôtes sur leurs parasites.

3° L'existence d'un véritable cycle évolutif chez certaines de ces espèces coprophiles.

4° Le rôle possible de réservoir de virus joué par les rongeurs, quelques uns des espèces levuriformes qu'ils hébergent exerçant, dans certaines conditions, une action pathogène indéniable sur l'homme et les animaux.

C'est seulement cet aspect médical et épidémiologique des résultats obtenus que nous désirons exposer ici, très brièvement.

Toutes les souches de champignons microscopiques, rencontrées

chez ces lapins, cobayes, rats blancs et souris blanches, appartenaient au groupe des *Thallosporés* : soit *Blastosporés*, anascosporés ou ascosporés, soit *Arthrosporés* ; et trois espèces sur treize, appartenant à la famille des *Torulopsidacées* (sous-famille des *Mycotoruloidées*) et au genre *Candida*, intéressent la mycopathologie humaine et vétérinaire et sont des parasites obligatoires : *Candida albicans*, *Candida parakrusei* et *Candida brumpti*.

Nous pensons qu'il n'est pas sans intérêt de rappeler l'énumération des recherches, longues et très précises, qui sont, à l'heure actuelle, nécessaires pour la détermination exacte des champignons levuriformes pathogènes, car c'est à leur méconnaissance que nous devons les innombrables synonymes qui encombrant la littérature médicale et vétérinaire en mycopathologie générale et surtout en dermatologie.

La morphologie d'une levure est si pauvre qu'elle ne suffit pas le plus souvent à sa détermination exacte ; il faut y joindre une étude approfondie de ses propriétés physiologiques et ce n'est que sur l'ensemble de ses caractères biologiques, ainsi que Langeron et Guerra l'ont bien précisé dans leurs travaux, qu'on est en droit, avec certitude, de la nommer et de lui assigner une place dans la systématique.

Voici, par exemple, sur quels points a porté l'étude complète des 46 souches de champignons isolés du contenu intestinal des rongeurs domestiques (1), et, en particulier, des trois espèces, levuriformes et pathogènes, dont nous parlerons ultérieurement :

a) l'examen coprologique répété, à frais, des fécès des animaux et leur ensemencement, par des techniques appropriées, en vue de l'isolement de chaque souche de champignon microscopique. Puis, pour chacune des souches,

b) l'étude des caractères macroscopiques des cultures pures, en milieux solides (aspect des colonies, couleur, consistance, évolution dans le temps, etc...), puis, en milieux liquides (formation d'un dépôt, d'un anneau ou d'un voile) ;

c) l'étude des caractères microscopiques : examens à frais, recherches cytologiques et histochimiques ; cultures en gouttes pendantes et cultures sur lame pour l'étude de l'appareil filamenteux et des formes de reproduction ; recherche des asques ;

(1) On trouvera l'exposé détaillé de ces recherches (techniques, résultats, photos et microphotographies, bibliographie) dans le travail suivant :

COCHET (G.). — *Recherches sur la flore mycologique de l'intestin des rongeurs domestiques*. Thèse de la Faculté des Sciences, Paris, 1940.

d) l'étude des caractères physiologiques : utilisation de l'alcool éthylique, fermentation des sucres, élection des sucres et assimilation de l'azote.

Après utilisation de cette méthode d'étude systématique, voici, très brièvement résumés, les caractères morphologiques et physiologiques des trois *Candida* pathogènes hébergés par nos animaux de laboratoire (G. Cochet, 1940) :

I. *CANDIDA ALBICANS*

(Ch. ROBIN 1853), BERKHOUT 1923, LANGERON et GUERRA 1938

Synonymie (1) : *Oidium albicans* Robin 1853.

Syringospora robini Quinquaud, 1868.

Saccharomyces albicans Reess, 1877.

Monilia albicans Zopf, 1890.

Endomyces albicans Vuillemin, 1898.

Parasaccharomyces harteri Verdun, 1912.

Des 48 animaux examinés, 7 souches de *Candida albicans* ont été isolées : 4 du lapin, 2 du cobaye et 1 du rat.

Examen coprologique. — L'examen d'un fragment de crottes dans le Lugol montre quelques éléments levuriformes ronds et bourgeonnants d'un diamètre de 4 μ environ.

Caractères macroscopiques des cultures. — a) *Milieu solide.* — Sur gélose glucosée à 2 p. 100, les colonies sont blanches, lisses, crémeuses et convexes ; certaines ont le centre légèrement creusé en forme de cratère ; en général les bords sont lisses, mais une souche a présenté à chaque repiquage des bords irrégulièrement et finement crénelés (variété *denticulata*, Cochet, 1940). A la partie supérieure de la gélose on observe sur les bords de la strie un début de formation d'appareil filamenteux. Sur le revers du tube, on peut noter, au centre des colonies, un faisceau de filaments pénétrant assez profondément dans la gélose.

(1) Le genre *Candida* présentant une nombreuse synonymie et ayant fait l'objet d'une refonte importante de la part de Langeron et Guerra (1938), nous prions le lecteur de bien vouloir se reporter au travail bibliographique complet de ces auteurs. Il en va de même pour l'espèce *Candida albicans* qui ne comporte pas moins de 102 synonymes dont nous ne pouvons mentionner ici que les plus connus.

b) *Milieu liquide*. — En eau peptonée, glucosée, on observe un abondant dépôt et un anneau parfois bien net, parfois irrégulier, formé de petites colonies juxtaposées sur le verre. Cet anneau met une dizaine de jours au moins à apparaître. Il n'y a jamais de voile.

Caractères microscopiques des cultures. — L'examen à frais d'un fragment de culture dans une goutte d'eau distillée montre des blastospores rondes et ovales, bourgeonnantes, d'un diamètre moyen de $4\ \mu$ à $5\ \mu$. On observe aussi un pseudomycélium ramifié et plus ou moins développé. Sur tranches de carotte et en eau de pomme de terre, ce mycélium acquiert un plus grand développement que sur les milieux sucrés.

Dans ces mêmes milieux, on trouve en plus grande abondance des chlamydospores particulières, constituées par une grosse cellule réfringente, à double contour bien visible, et par une cellule basale (protochlamydospore).

Les cellules, de même que les articles des filaments, sont toujours uninucléées. Le cytoplasme est homogène et on observe dans chaque cellule une vacuole arrondie avec des grains métachromatiques. Dans les cellules âgées, on met en évidence, dans le Lugol, du glycogène souvent réparti dans le cytoplasme en petites plages irrégulières ; on peut voir aussi de rares corpuscules graisseux réfringents, mais ils ne sont jamais abondants.

Les cultures sur lames donnent de bons résultats et pour la plupart des souches on obtient de beaux filaments et des verticilles de blastospores.

Le milieu pomme de terre-carotte gélosé a donné de meilleurs résultats. Il y pousse de longs filaments et des rameaux portant de petits verticilles simples qui se terminent généralement par un bouquet de 2 ou 3 blastospores.

Caractères physiologiques. — a) *Milieu alcoolique*. — On n'observe ni anneau, ni voile, mais seulement un léger dépôt.

b) *Fermentation*. — Elle est positive pour le glucose, le fructose, le galactose (peu) et le maltose.

Elle est négative pour le saccharose, le lactose et le raffinose.

c) *Election des sucres*. — Elle est positive pour le glucose, le galactose, le saccharose et le maltose.

Elle est négative pour le lactose et le raffinose.

d) *Assimilation de l'azote*. — Elle est positive pour le sulfate

d'ammonium, la peptone, l'asparagine, l'histidine et l'urée (très peu).

Elle est négative pour le nitrate de potassium.

II. *CANDIDA PARAKRUSEI*

(CASTELLANI 1912), LANGERON et GUERRA 1938

Synonymie (1) : *Monilia parakrusei* Castellani et Chalmers, 1913.
Saccharomyces unguium Bourgeois, 1915.
Monilia parapsilosis Ashford, 1928.

Il a été isolé de cette espèce trois souches provenant toutes les trois du lapin.

Examen coprologique. — A l'état frais, dans le Ringer, l'examen des fèces montre quelques cellules levuriformes, petites, rondes et très bourgeonnantes.

Caractères macroscopiques des cultures. — a) *Milieu solide.* — Sur gélose glucosée à 2 p. 100, les colonies sont blanches, rondes, peu convexes, brillantes et humides. Les colonies, d'un blanc uniforme au début, présentent en vieillissant des secteurs (2) plus ou moins larges d'un jaune un peu mauve, et ces modifications s'accroissent avec l'âge. Certaines colonies donnent quelques longs filaments à leur pourtour.

b) *Milieu liquide.* — En eau peptonée glucosée, on observe, au bout de quinze jours environ, un léger anneau régulier et, un peu plus tard, quelques îlots de voile muqueux, en plaques, à la surface du liquide.

Caractères microscopiques des cultures. — L'examen d'une culture jeune, à frais, montre des blastospores rondes, régulières, très bourgeonnantes, de dimensions variant de $3\ \mu$ à $5\ \mu$. Les cellules sont uninucléées, le cytoplasme est homogène et présente dans chaque élément une petite vacuole ronde. Dans les cultures plus âgées, on observe souvent du glycogène diffus et de la graisse ramassée en un gros globule réfringent ; d'autre part, dans les secteurs jaunâtres,

(1) La synonymie de *Candida parakrusei* est aussi trop abondante pour être citée intégralement ici ; le lecteur est prié de se reporter au travail bibliographique de Langeron et Guerra, 1938.

(2) M. Langeron et P. Guerra (1941) ont décrit, dans un travail d'ensemble, les secteurs des colonies de champignons levuriformes.

on peut observer très nettement des chaînettes de très grosses blastospores qui sont les blastospores géantes caractéristiques de cette espèce.

Les cultures sur lame donnent des résultats excellents. On peut obtenir des verticilles touffus en « rameaux de sapin » parmi lesquels des chaînettes de blastospores géantes.

Caractères physiologiques. — a) *Milieu alcoolique.* — On n'obtient ni voile, ni anneau, seulement un léger dépôt.

b) *Fermentation.* — Elle est positive pour le glucose et le fructose (très peu).

Elle est négative pour le galactose, le maltose, le saccharose, le lactose et le raffinose.

c) *Election des sucres.* — Elle est positive pour le glucose, le galactose, le saccharose et le maltose.

Elle est négative pour le lactose et le raffinose.

d) *Assimilation de l'azote.* — Elle est positive pour le sulfate d'ammonium, la peptone, l'asparagine et l'histidine.

Elle est négative pour le nitrate de potassium et l'urée.

III. *CANDIDA BRUMPTI*

(LANGERON et GUERRA, 1935), LANGERON et GUERRA, 1938

Synonymie : *Blastodendrion brumpti* Langeron et Guerra, 1935.

Candida ravauti Langeron et Guerra, 1935.

Cette levure a été isolée de l'intestin du rat et a été rencontrée une seule fois.

Examen coprologique. — A l'examen à frais, on observe quelques éléments levuriformes, petits, ovales et irréguliers, leur plus grande dimension étant de 3,2 μ .

Caractères macroscopiques des cultures. — a) *Milieu solide.* — Sur gélose glucosée à 2 p. 100, il pousse des colonies blanc-crème, légèrement convexes, brillantes et lisses au début. Puis le centre devient vermiculé, d'un aspect très caractéristique. Les bords des colonies sont régulièrement lobés et bordés d'une frange serrée de filaments très fins. Les filaments sont bien développés à la partie supérieure du tube.

b) *Milieu liquide*. — En eau peptonée glucosée, on observe la formation d'un anneau assez irrégulier et d'un voile muqueux complet ; un épais dépôt s'amasse au fond du tube.

Caractères microscopiques des cultures. — Il y a un dimorphisme net des blastospores suivant qu'on prélève un fragment de culture dans les parties lisses ou dans les parties vermiculées.

Dans les parties lisses des colonies, on trouve des blastospores ovales, en général très petites ($3\ \mu$) et des filaments formés de blastospores ayant subi une elongation considérable ; ceci donne au filament un aspect arthrosporé dans lequel l'extrémité des articles serait effilée.

Dans les parties vermiculées, on trouve des blastospores beaucoup plus grosses ($4,5\ \mu$), ovales, d'autres blastospores très arrondis et des filaments beaucoup plus rares.

Tous ces éléments sont uninucléés, le cytoplasme en est homogène et présente de belles vacuoles remplissant en grande partie les cellules et s'adaptant à leur forme ; dans certaines grandes blastospores, on peut mettre en évidence un globule de graisse, mais celle-ci n'est jamais très abondante. On n'observe pas de glycogène.

Les cultures sur lame donnent d'excellents résultats, la formation d'un appareil filamenteux étant très facile à obtenir ; mais elle présente un caractère spécial, les filaments étant constitués par de longues et fines chaînettes de blastospores considérablement étiées.

Caractères physiologiques. — a) *Milieu alcoolique*. — On n'observe ni anneau ni voile ; le dépôt est peu abondant.

b) *Fermentation*. — Elle est positive pour le glucose seulement et faiblement.

c) *Election des sucres*. — Elle est positive pour le glucose, le galactose et le maltose (peu).

Elle est négative pour le saccharose, le lactose et la raffinose.

d) *Assimilation de l'azote*. — Elle est positive pour le sulfate d'ammonium, la peptone et l'asparagine.

Elle est négative pour l'histidine, le nitrate de potassium et l'urée.

*
**

1° *Candida albicans*, dont la présence a été relevée chez le lapin, le cobaye et le rat, est une espèce bien connue, vivant habituelle-

ment en parasite inoffensif dans l'arrière-bouche d'un grand nombre d'individus sains ; à Buenos-Aires, Negroni (1934) l'a décelé dans le vagin de 31 p. 100 des femmes enceintes normales, ce qui explique l'infection facile des enfants à la naissance ; on l'a aussi rencontré maintes fois dans les selles de l'homme et de divers animaux, singes, hérissons (R. Talice l'a isolé, en 1930, chez des hérissons, *Erinaceus europæus*, d'une localité du centre de la France), oiseaux ; il n'est donc pas étonnant de le retrouver dans l'intestin de nos rongeurs de laboratoire bien portants ; mais cette levure a aussi été isolée très souvent, et y pullulant, de lésions diverses où elle était associée à d'autres germes.

On sait enfin que *Candida albicans*, à la faveur d'un terrain favorable (acidité du milieu, débilité de l'organisme), peut devenir tout à coup pathogène : c'est ce qui arrive chez les nouveau-nés avant le deuxième mois, chez les nourrissons athrepsiques, gastro-entéritiques, et enfin chez les vieillards où les adultes cachectiques, à la période terminale d'une maladie longue et incurable (diabète, tuberculose, cancer) ; cette levure devient alors virulente et peut provoquer, soit diverses lésions cutanées ou organiques ayant l'aspect clinique de certaines *blastomycoses*, soit une affection mycosique qui est bien connue depuis longtemps sous les noms de *muguet*, *blanchet*, *millet*, *stomatite crémeuse*, etc. ; il faut noter aussi que son apparition assombrit le pronostic de certaines infections telles que la pneumonie, la fièvre typhoïde et la fièvre puerpérale et, qu'associée au bacille de Koch (Redaelli, 1925 ; Gomes et Correa, 1928), elle aggrave singulièrement la tuberculose pulmonaire. On voit combien est intéressant ce champignon levuriforme, *Candida albicans*, qui nous montre, dans tous leurs degrés, les interactions d'une levure avec ses hôtes : suivant le cas, en effet, elle peut passer tour à tour d'un parasitisme inoffensif à un parasitisme offensif, par infection surajoutée et en s'associant à l'agent microbien causal de l'infection, puis, d'autres fois, elle peut exalter par sa présence la virulence d'une mycobactérie, et souvent, enfin, agissant à elle seule pour son propre compte, elle devient capable de déterminer chez son hôte une affection parfaitement caractérisée au point de vue clinique.

2° *Candida parakrusei* offre cette particularité fort intéressante, au point de vue épidémiologique, qu'elle a été isolée pour la première fois de l'animal (trois fois de l'intestin du lapin), alors que, jusqu'à ce jour, on ne l'avait jamais rencontrée que chez l'homme (crachats, lésions épidermiques diverses, onychomycoses, etc...),

chez lequel, du reste, elle est très répandue dans les régions tropicales du monde entier, dans des cas de diarrhée des pays chauds ; Castellani (1912) et Ashford (1917) avaient même accusé cette espèce, entrevue pour la première fois mais non décrite par Le Dantec (1908), d'être la cause déterminante de la *sprue*, tant elle était abondante dans le tube digestif des sujets malades ; cependant, actuellement, Ashford lui-même et la plupart des médecins coloniaux pensent que la diarrhée de Cochinchine et des pays chauds est due à un déséquilibre de la nutrition qui favorise seulement le développement et la virulence de *Candida parakrusei* et que la présence de cette levure constitue simplement une affection mycosique intestinale surajoutée et aggravante de la première ; il est probable que *Candida parakrusei*, ainsi que toutes les levures que l'on isole de selles diarrhéiques, existe préalablement dans l'intestin des malades et y passe inaperçu jusqu'au jour où sa pululation, favorisée par les modifications du milieu intestinal, en permet l'isolement facile et, par suite, l'identification : nous connaissons mieux aujourd'hui, en épidémiologie, l'importance des facteurs de nombre, de milieu, d'hôtes et d'associations parasitaires, sur le déclenchement de l'action pathogène des parasites animaux et végétaux.

3° Le cas de *Candida brumpti* est aussi très intéressant à considérer. Cette levure n'avait été isolée jusqu'ici que deux fois seulement et de dermatoses humaines : d'une perlèche et d'une hyperkératose du talon (Guerra, 1935) ; en sorte qu'on pouvait, ainsi que pour *Candida parakrusei*, la considérer comme un parasite obligatoire spécifiquement adapté à l'homme ; or, l'un de nous a isolé la troisième souche connue du contenu intestinal d'un animal domestique, le rat blanc. La souche obtenue, d'ailleurs, semblait, dans toutes ses propriétés biologiques et culturelles, en particulier, beaucoup plus vigoureuse que les deux souches précédemment isolées de l'homme ; si nous admettons que le pouvoir agressif d'une espèce parasitaire est, en général, en raison directe de sa récente adaptation à son nouvel hôte, il nous est permis de penser que le rat, chez qui elle vit de toute évidence en parasite inoffensif, est un hôte plus ancien pour elle que l'homme et peut-être son hôte habituel dans la nature ; aussi sera-t-il fort intéressant de rechercher systématiquement *Candida brumpti* chez le rat d'égout, dont on connaît déjà le rôle important en pathologie humaine et vétérinaire comme réservoir de virus.

CONCLUSIONS

On est frappé, à l'heure actuelle, de constater que si la faune intestinale des animaux et de l'homme a été abondamment étudiée, il n'en va pas de même pour la flore, peut-être à cause des difficultés techniques d'isolement et de détermination que comportaient, jusqu'à ce jour, de telles recherches ; or, les examens coprologiques des animaux, effectués à d'autres fins, montrent la fréquence, dans leurs fécès, de cette flore des champignons levuriformes ; et nous venons de voir que les rongeurs domestiques, communs dans nos laboratoires, hébergent à eux seuls au moins trois espèces pathogènes dont deux n'avaient été isolées jusqu'ici que de lésions humaines ; il est permis de penser que de nouvelles recherches de cet ordre, étendues aux rongeurs semi-domestiques et sauvages, ou même à d'autres ordres de mammifères, pourront nous apporter d'utiles renseignements sur l'épidémiologie de certaines affections mycosiques de l'homme et des animaux.

BIBLIOGRAPHIE

- ASHFORD (B.). — The etiology of sprue. *Amer. J. Med. Sc.*, 1917, CLIV, p. 157-176.
- BOURGEOIS (M.). — Ueber Onychomycosis saccharomycetica. *Derm. Ztschr.*, XXII, 1915, p. 411-420.
- BRUMPT (E.). — *Précis de Parasitologie*, 5^e édition, Masson et Cie, édit., Paris, 1937.
- CASTELLANI (A.). — Observations on the fungi found in tropical bronchomycosis. *Lancet*, 1912, I, p. 13.
- CASTELLANI (A.) et CHALMERS (A.-J.). — *Manual of tropical medicine*, 3^e édit., 1919, p. 1092.
- COCHET (G.). — Etude morphologique et biologique d'un champignon nouveau, *Trichosporum condensatum*, nov. sp., isolé du contenu intestinal du lapin domestique. *C.R. Soc. Biol.*, 1940, CXXXIII, p. 77.
- Etude morphologique et biologique d'un champignon nouveau, *Trichosporum multisporum*, nov. sp., isolé du contenu intestinal du rat blanc. *C.R. Soc. Biol.*, 1940, CXXXIII, p. 78.
- GOMES (J.-M.) et CORREA (C.). — Os fungos na tuberculose pulmonar. *Rev. de biol. e hyg. de São Paulo*, 1928, n° 3, p. 25-49.
- GUERRA (P.). — *Rôle des levures en dermatologie. Etude clinique et mycologique*. Thèse Faculté de Médecine, Paris, 1935, 51 p.
- LANGERON (M.) et GUERRA (P.). — Nouvelles recherches de Zymologie médicale. *Ann. de Parasit.*, 1938, XVI, p. 36 à 84, p. 162 à 179, p. 429 à 476 et p. 481 à 525, pl. XII-XXXIII.
- Les secteurs clairs et sombres des colonies de levures. *Ann. de paras.*, XVIII, 1941, p. 95-111, pl. IV-IX.

- LE DANTEC (A.). — Présence d'une levure dans la sprue. *C.R. Soc. Biol.*, 1908, LXIV, p. 1066.
- QUINQUAUD (M.). — Nouvelles recherches sur le muguet. Classification et conditions de développement du *Syngospora robinii* (dit *Oidium albicans*). *Arch. physiol. norm. et path.*, 1868, I, p. 290-305, pl. VIII.
- REDAELLI (P.). — *I miceti come associazione microbica nella tubercolosi polmonare cavitaria. Osservazioni micropathologiche, istopatologiche e sperimentali*, Pavia, 1925, 99 p., 9 pl.
- REESS (M.). — Ueber den Soorpilz. *Sitzungsber. phys. med. Soc. Erlangen*, 1877, IX, p. 190-195.
- ROBIN (Ch.). — *Histoire naturelle des végétaux parasites qui croissent sur l'homme et sur les animaux vivants*. Paris, Baillière, 1853, 704 p., 15 pl.; cf. p. 488-513.
- VERDUN (R.). — *Précis de parasitologie humaine*, 2^e édition, Paris, Doin édit., 1913, p. 731.
- VUILLEMIN (P.). — Les caractères spécifiques du champignon du muguet (*Endomyces albicans*). *C.R. Acad. Sc.*, 1898, CXXVII, p. 630-633.
- ZOPF (W.). — *Die Pilze*. Breslau, 1890, 500 p.

*Institut de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris
et Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Lille*