

culose circonscrite au sommet d'un poumon, l'ont vue sommeiller pendant dix, vingt, quarante ans, avant qu'elle ne se généralise, généralisation qui n'est même pas fatale. Cependant, telle n'est pas la règle et le plus souvent à la première phase succède la seconde dans un délai assez rapproché.

Ce qui se passe alors chez l'animal est de tous points comparable aux phénomènes que nous observons tous les jours chez nos malades : l'habitus extérieur se modifie, le poil est sec ; il ne tarde pas à tomber, tout comme nous verrons la chute des cheveux et des poils chez les phthisiques. La fièvre s'allume, fièvre d'abord rémittente, prenant ensuite les caractères de la fièvre hectique et donnant une courbe de température analogue à celle de nos tuberculeux. L'amaigrissement fait des progrès, la cachexie s'établit et les animaux ne tardent pas alors à succomber dans le marasme. A l'ouverture de leurs cadavres, il est facile de retrouver la lésion initiale et locale, l'adénopathie qui lui a succédé ; mais de plus, l'organisme est tout entier envahi par des néoformations tuberculeuses, qu'on retrouve dans les parenchymes des viscères et à la surface des diverses séreuses, avec des adhérences et des lésions circonvoisines qui ne diffèrent en rien de celles de l'homme.

CINQUIÈME LEÇON

SOMMAIRE. — Phénomènes généraux des tuberculoses expérimentales. — Voies de propagation. — Epoque de la généralisation. — Expériences de Jeannel. — Microbisme latent. — Inoculations intra-veineuses. — Koch. — Cornil. — Yersin. — Processus tuberculeux. — Propagation de la tuberculose par les voies lymphatique et sanguine. — Points d'élection de l'infection tuberculeuse. — Granulation grise, granulation jaune, caséification.

Nous avons vu que la tuberculose expérimentale présentait deux phases. La première phase, locale, évolue sur place et gagne de proche en proche les vaisseaux lymphatiques et les ganglions ; l'autre, d'une importance encore plus considérable, phase de généralisation, affecte une marche absolument identique à celle de la tuberculose humaine. Nous voyons alors se succéder d'une manière absolument comparable les phénomènes généraux, l'état fébrile, et survenir enfin un véritable état cachectique. La courbe de température présentée par un lapin inoculé montre une élévation thermique dès le lendemain de l'opération : la température, de 39 degrés avant l'inoculation, oscille autour de 40 degrés, puis le douzième jour nous la voyons s'élever à 41 degrés pour redescendre le lendemain matin un peu au-dessous de 40 degrés, c'est à ce moment que nous avons

sacrifié l'animal. Une seconde courbe présente dès le début une élévation dépassant 41 degrés, mais c'est là le résultat d'un petit accident opératoire, l'animal en se débattant fit glisser l'aiguille et ce n'est qu'à la troisième tentative que le liquide pénétra dans la veine et non plus dans le tissu cellulaire. Mais, depuis, la température s'est montrée élevée quoique irrégulière, et s'accroît en même temps que la généralisation se produit. Des troubles de nutrition accompagnent cet état fébrile : dès le quatrième jour les poils deviennent durs et cassants et au douzième jour l'amaigrissement est très marqué, et les saillies osseuses s'accroissent nettement au travers de la peau presque complètement dépouillée de poils. Je possède à mon laboratoire un lapin inoculé dans la chambre antérieure de l'œil depuis quatre mois. L'œil est atrophié, enfoncé dans l'orbite ; c'est là un type très net de la phtisie oculaire dont je vous parlais plus haut. Ici, la lésion semble encore locale et tout au moins l'état général est excellent.

Il ne suffit pas de constater seulement la généralisation, il nous importe encore d'en étudier le processus. Dans certains cas d'inoculation péritonéale par exemple, le mécanisme est facile à suivre. Vous vous souvenez du cas de propagation à la plèvre dont je vous ai entretenu à propos du choix d'un lieu d'élection pour les inoculations. Dans ce cas, le rôle des voies lymphatiques n'est pas discutable.

Les choses se passent autrement lorsque l'injection du

liquide virulent a été pratiquée dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Il est facile de comprendre la marche du bacille jusqu'au niveau des ganglions. Cette explication devient insuffisante pour justifier l'envahissement de tout l'organisme. Il a fallu pour en arriver là que le bacille fit véritablement effraction dans les voies sanguines, et qu'entraîné par le torrent circulatoire, il ait été porté dans les points les plus variables, justifiant ainsi pleinement l'expression de *graine tuberculeuse*. Ce fait rappelle d'ailleurs certains cas de généralisation des cancers où le néoplasme ulcérant la paroi d'un vaisseau s'y désagrège ; les débris emportés par le sang vont constituer dans les différents organes de vraies greffes cancéreuses.

Mais à quelle époque cette généralisation se produit-elle ! Est-elle précoce ou tardive ? On tend à la considérer comme variant directement avec la richesse du liquide injecté ; il est difficile d'admettre que la généralisation soit presque concomitante avec l'injection. Cependant les expériences de Jeannel semblent donner raison à cette manière de voir. Jeannel, inoculant des séries de lapins au niveau de l'extrémité de l'oreille, amputait cet organe à une époque plus ou moins éloignée de l'opération. Ce mode d'expérimentation lui permettait de préciser le moment de l'infection générale, puisqu'il ne lui servait de rien de supprimer le foyer local si la généralisation était commencée, et que dans ce cas le lapin devait naturellement mourir tuberculeux. Or,

en procédant ainsi, il put constater que l'ablation de l'oreille pratiquée au bout d'une semaine, de quatre jours et même d'un jour, n'empêchait nullement les animaux de succomber à la tuberculose.

Bien plus, les animaux chez lesquels l'amputation de l'oreille avait lieu au bout d'une heure et même de dix minutes n'en succombaient pas moins. Il est difficile de concilier le résultat de ces expériences avec les notions que nous avons acquises sur la phase de la localisation primitive et de propagation lente aux ganglions lymphatiques. Une explication plausible est celle de l'ouverture d'un vaisseau lymphatique, ce qui paraît malgré tout peu probable. — Une hypothèse infiniment plus vraisemblable est celle qui suppose l'introduction directe du virus dans l'intérieur d'un vaisseau sanguin, ouvert par l'aiguille. En somme, il y a là véritablement effraction sans manifestations immédiates ; c'est ce que Jeannel a dénommé le *microbisme latent*, sur lequel le professeur Verneuil a tant insisté dans ces derniers temps. En réalité rien ne fait soupçonner l'universalité des lésions et rien ne permettait de l'affirmer dès le début, si ce n'est l'examen direct des lymphatiques, du sang, des viscères et la présence prouvée des bacilles dans les leucocytes. Ce serait un fait gros de déductions, si sa constance venait à être démontrée : toute intervention du chirurgien dans les tuberculoses locales deviendrait formellement contre-indiquée, condamnée qu'elle serait d'avance à un insuccès certain. Mais en présence des faits cliniques bien établis, il semble

indiscutable que les résultats obtenus par Jeannel sont les conséquences de son mode opératoire et la destruction précoce des tuberculoses locales n'en reste pas moins la règle.

On peut rapprocher de ces données les tentatives d'extirpation de l'accident primitif de la syphilis, pour en éviter les manifestations secondaires et tertiaires. Si rationnelle que puisse paraître cette méthode, si elle n'a pas donné les résultats que l'on en attendait, c'est qu'il est probable que dès le début l'infection générale s'est produite.

En définitive, que l'inoculation ait eu lieu dans le tissu cellulaire sous-cutané, au niveau d'une membrane séreuse ou de l'œil, le maximum de l'absorption se fait par les voies lymphatiques, le minimum par la voie sanguine. Si telle est la règle générale, on peut renverser cette proportion par l'emploi de certains procédés d'expérimentation, qui permettent d'obtenir le maximum de diffusion par les voies sanguines et en même temps de faire abstraction complète des voies lymphatiques. Pour obtenir ce résultat, il suffit d'utiliser la méthode des injections intra-veineuses. Employée pour la première fois par Koch sur une série de cinq lapins, ce procédé fut repris par Cornil et tout récemment encore par Yersin. Cette manière d'opérer fournit des notions intéressantes sur la généralisation du processus tuberculeux, notions sur lesquelles nous reviendrons à propos de l'anatomie pathologique. De ce fait, les lésions locales sont supprimées, mais il en résulte une série d'acci-

dents viscéraux très différents. Sur le cadavre d'animaux inoculés de cette façon nous ne retrouverons pas de tubercules isolés formant des nodules bien visibles tels que nous les avons rencontrés jusqu'ici. D'emblée les altérations sont générales, et sous l'influence de la pénétration directe des bacilles dans le torrent circulatoire, tous les organes sont atteints; deux organes surtout semblent constituer un lieu d'élection, en raison sans doute de la disposition anatomique de leurs vaisseaux, la rate et le foie. Cette prédominance sur la rate peut être si marquée que ce viscère, dont le poids normal est d'un gramme chez le lapin, peut peser jusqu'à cinq grammes, dès le huitième jour qui suit l'inoculation. A cette époque, il n'existe pas encore de tubercules visibles à l'œil nu, mais au microscope la rate nous apparaît farcie de bacilles ainsi que le foie. En attendant la mort naturelle de l'animal ou vers le quinzième jour, on peut constater la présence de nombreux petits nodules disséminés dans les viscères, mais leur existence n'est qu'accessoire. Il y a également, d'après Yersin, des lésions des poumons, du rein et enfin des os, dans la moelle desquels l'invasion semble se faire la dernière.

Est-ce dans les leucocytes, est-ce dans les éléments cellulaires fixés par karyokinèse, que se fait le développement des éléments du tubercule, c'est une question que je réserve et sur laquelle je reviendrai plus tard.

Étudions de plus près les diverses lésions ainsi produites. Nous connaissons déjà les altérations locales consécutives

aux injections sous-cutanées, nous avons assisté au développement d'une tumeur augmentant peu à peu de volume, au ramollissement de cette tumeur, à l'hypertrophie et à la lobulation des ganglions voisins. Mais là ne se bornent pas les désordres provoqués chez l'animal en expérience. A côté de ces lésions locales, superficielles pour ainsi dire, il existe des modifications profondes des différents organes. Nous trouvons des productions tuberculeuses au niveau du foie, de la rate, des poumons, des ganglions lymphatiques et surtout des séreuses qui constituent indiscutablement le lieu d'élection pour l'étude du développement de la tuberculose expérimentale. Mais il ne suffit pas de constater ces lésions, il est d'une importance plus grande encore de les étudier dans leurs transformations successives et de bien préciser les modifications qui correspondent à leurs différentes phases. Quinze jours après l'inoculation, la loupe est nécessaire pour révéler l'existence des granulations. A cette époque ces granulations sont grises, demi-transparentes. Laissez la lésion s'accroître davantage, cette granulation devient légèrement jaune au centre, plus tard encore cette teinte jaune gagne la totalité du tubercule, il est dur, c'est là le véritable tubercule cru de Laënnec. Que l'animal survive plus longtemps, le centre se ramollit et si l'inoculation a été pratiquée avec une culture peu riche en bacilles pour permettre une évolution plus lente et plus complète, le ramollissement s'accroîtra de plus en plus jusqu'à la liquéfaction, allant jusqu'à la production d'une caverne. Dès 1867

j'avais, avec le D^r Roustan, acquis la certitude que les faits se passaient bien ainsi, je l'ai fréquemment vérifié depuis, aussi n'hésiterai-je pas à me montrer des plus affirmatifs. La pathologie expérimentale nous donne donc la vérification de l'unité du tubercule, commençant par la granulation grise, devenant ensuite tubercule cru et ayant comme terme ultime la formation d'une caverne. C'est donc là une éclatante confirmation de ce qu'avait prévu Laënnec.

Nous avons énuméré brièvement les différents organes dans lesquels se rencontraient ces lésions, mais il est utile maintenant de nous faire une idée plus exacte de leur siège anatomique. Nous avons vu que la tuberculose affectionnait les séreuses et parmi les séreuses particulièrement le péritoine, mais cette élection est encore plus restreinte, ce n'est pas sur le péritoine pariétal, ce n'est pas sur le péritoine viscéral dont nous nous occuperons en même temps que de l'intestin, mais sur un point encore plus limité que nous rencontrerons le maximum des lésions : ce point tout particulier, c'est le grand épiploon et le mésentère. Ici la pénétration par les voies sanguines ne laisse aucun doute, et c'est autour des vaisseaux que nous rencontrerons le plus grand nombre de granulations : tantôt nous les verrons, autour des ramifications artérielles, constituer des gaines, former des manchons entourant tout le calibre du vaisseau ; tantôt c'est latéralement qu'elles se développent ou bien encore dans l'angle de bifurcation de deux branches, rappelant absolument ce qui se passe dans la pathologie humaine et ce qu'on

ne saurait voir nulle part plus nettement que dans la ménigite tuberculeuse. Et cette disposition est d'autant plus utile à connaître que, dans les pseudo-tuberculoses, les granulations ne conservent plus des relations aussi intimes avec les vaisseaux et se développent indifféremment dans n'importe quel point de la séreuse. Les organes abdominaux, foie, rate, ganglions mésentériques, présentent également des tubercules nombreux et volumineux. Vous pouvez voir sur une coupe quel rôle important ces éléments jouent dans l'hypertrophie si remarquable de ces viscères ; le parenchyme splénique est réduit à quelques travées dissociées par les néoformations tuberculeuses. Celles-ci, à divers degrés de leur développement, montrent des granulations grises soit isolées, soit agglomérées, des granulations jaunes, et des masses caséuses dont le centre liquifié laisse voir une perte de substance.

Dans le foie l'altération est analogue et nombre de lobules ne renferment plus que quelques cellules hépatiques entourant un tubercule ; de même dans les planches de la thèse du docteur Roustan, vous trouverez des tubercules développés dans l'intérieur du rein et en dissociant les tubes.

Dans le poumon, les lésions sont plus tardives sans que nous en connaissions exactement la cause ; peut-être pour expliquer ce retard, faut-il invoquer la circulation plus rapide se faisant dans des voies plus larges ?

Le tissu nerveux semble échapper à l'infection tuberculeuse, mais ce peut n'être là qu'une apparence due à des examens insuffisants ; Daremberg en effet a démontré la possibilité de déterminer une méningite tuberculeuse en faisant une injection intra-crânienne.

Quel que soit leur siège, les granulations peuvent présenter des dimensions très variables. Beaucoup d'entre elles ne sont pas visibles à l'œil nu, et pour les mettre en évidence sur les séreuses, par exemple, il suffit d'en étaler un fragment sur la lame porte-objet et de l'examiner au microscope après coloration au picro-carmin. Cette coloration même, avec un peu d'habitude, n'est pas nécessaire. En outre la production du tubercule dans les séreuses semble s'accompagner d'une néoformation vasculaire, et Kiener, dans les *Archives de physiologie* a insisté sur l'existence d'un tissu d'apparence érectile au niveau duquel se feraient surtout le développement et l'agglomération des éléments nucléaires du tubercule. Cependant il n'existe pas à leur centre de cellules géantes, rares d'ailleurs dans les tubercules des séreuses.

Au point de vue histologique les granulations grises et les granulations jaunes sont identiques, sauf au centre, où les éléments tassés les uns contre les autres n'ont plus, dans la granulation jaune, un contour aussi net, des bords aussi distincts, et où déjà s'accuse la tendance à la formation du corpuscule tuberculeux de Lebert. Quand cette coloration jaune l'a envahi tout entier il prend le nom de tubercule

cru, ses dimensions augmentent et il devient alors facilement visible à l'œil nu. A cet état, succède la phase de ramollissement, où le nodule se transforme en une masse plus molle, jaunâtre ou d'un jaune verdâtre. La caséification est accomplie.