

que ce n'est point la paralysie vaso-dilatatrice, mais bien la chimiotaxie négative qui est la véritable cause du manque des leucocytes à l'endroit envahi par les microbes dans certaines infections graves. MM. O. HERTWIG (*Physiologische Grundlage der Tuberculinwirkung*, Iéna, 1891) et BUCHNER (*Münchener medicinische Wochenschrift*, 1891) se sont également prononcés dans le même sens.

DIXIÈME LEÇON

SOMMAIRE. — *Inflammations chroniques*. — Tuberculose, comme type d'une inflammation chronique. — Rôle phagocytaire des cellules tuberculeuses. — Destruction des bacilles tuberculeux par les phagocytes. — Résistance du *Meriones* vis-à-vis du virus tuberculeux. — Lèpre.

Après avoir terminé cet aperçu sur les acteurs principaux contribuant à l'inflammation des vertébrés, il faut se demander si leur rôle respectif reste le même dans tous les cas de réaction inflammatoire. Dans les inflammations aiguës en général il se produit une dilatation vasculaire, un état actif de l'endothélium vasculaire et une exsudation avec diapédèse, c'est-à-dire trois actes qui ont pour conséquence un afflux considérable des phagocytes vers l'endroit lésé.

Se fait-il la même chose dans les inflammations chroniques? On a souvent exprimé l'idée que, dans l'inflammation aiguë c'étaient surtout les phénomènes vasculaires avec la diapédèse qui étaient en jeu, tandis que dans l'inflammation chronique le rôle principal devait être attribué aux phénomènes locaux des

tissus sans un concours notable de la part des éléments sanguins et vasculaires.

Les inflammations chroniques, comme les inflammations aiguës, sont dues aux différentes causes d'ordre chimique, physique et surtout biologique. Occasionnées tantôt par une action lente d'une substance nuisible quelconque, comme le plomb, le phosphore ou l'alcool, tantôt par une action prolongée de la chaleur ou autres facteurs physiques nuisibles, elles sont le plus souvent dues à une influence immédiate des microbes et de leurs produits toxiques.

Prenons comme exemple d'une inflammation chronique celle qui aboutit à la formation de tubercules dans la tuberculose bacillaire ou dans un autre granulome quelconque. Ce choix s'explique non seulement par la grande importance du tubercule au point de vue pathologique, mais encore par ceci que, dans sa formation, un rôle prépondérant est attribué justement aux éléments fixes des tissus. D'après la théorie de M. BAUMGARTEN (1), acceptée par la plupart des pathologistes, les cellules phagocytaires en général et les leucocytes en particulier ne jouent aucun ou presque aucun rôle dans la formation du véritable tubercule. Ce dernier est considéré comme le produit d'une prolifération des éléments fixes locaux, provoquée par le voisinage du bacille tuberculeux. Ainsi, d'après cette théorie, le tubercule pulmonaire se développe surtout aux dépens des cellules épithéliales des alvéoles, le tubercule hépatique aux dépens des cellules hépati-

(1) *Tuberkel und Tuberkulose*, Berlin, 1885 (Extrait du *Zeitschrift für klinische Medizin*).

ques et épithéliales des canaux biliaires, le tubercule rénal se forme à la suite de la prolifération des cellules épithéliales des canalicules, etc. Le tissu conjonctif contribue aussi à la formation du tubercule par ses éléments fixes et endothéliaux. Les leucocytes ne joueraient, d'après cette théorie, qu'un rôle purement secondaire et n'interviendraient que tardivement dans la marche de la tuberculose.

Pour cette théorie, la tuberculose ne serait donc point une véritable inflammation, ou bien l'inflammation chronique évoluerait tout à fait ou presque indépendamment des phagocytes en général et des leucocytes en particulier.

Pour accélérer les phénomènes de la formation des tubercules, on peut injecter les bacilles de la tuberculose aviaire dans les veines des lapins, animaux, comme on sait, très sensibles à cette bactérie. Au bout de quelques jours, il se produit déjà des tubercules microscopiques qui peuvent servir de type pour ce genre de formations.

Si nous examinons le foie, nous verrons que les cellules tuberculeuses, épithélioïdes et géantes, se forment uniquement aux dépens des éléments phagocytaires, c'est-à-dire des grands leucocytes mononucléaires et des cellules étoilées de KUPFFER, de provenance endothéliale. Jamais une seule cellule hépatique ou épithéliale ne contribue à la formation du tubercule. Il est vrai que quelquefois on trouve des noyaux de ces éléments en voie de division karyokinétique, mais cette prolifération ne se trouve en aucun rapport direct avec la formation du tubercule, et

ne sert qu'à régénérer les éléments propres du tissu hépatique.

Le tubercule hépatique, se développant aux dépens des cellules phagocytaires d'origine mésodermique, se forme à la suite non d'une multiplication, mais d'une agglomération de ces éléments. Les phagocytes se réunissent en amas, qui constituent le tubercule primitif. Dans l'intérieur de ces phagocytes tuberculeux se trouvent des bacilles englobés par les cellules amiboïdes. Les cellules épithélioïdes se fusionnent à plusieurs pour engendrer des cellules géantes, tandis qu'un grand nombre de leucocytes mononucléaires et de lymphocytes augmentent le nombre d'éléments constituant le tubercule. Si les lymphocytes mêmes ne sont encore point des phagocytes, ils le deviennent bientôt, après s'être transformés en cellules épithélioïdes.

Le tubercule hépatique n'est donc point un produit d'origine mixte, comme le prétend la théorie de M. BAUMGARTEN, mais bien un produit purement mésodermique, constitué par des cellules amiboïdes et phagocytaires. Le développement du tubercule pulmonaire confirme cette manière de voir. Se formant aux dépens des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, avec le concours des leucocytes, les tubercules pulmonaires sont le produit, non d'une prolifération de ces cellules, mais de leur agglomération à l'aide de mouvements amiboïdes. Les cellules de ces tubercules englobent aussi les bacilles tuberculeux, manifestant ainsi leurs propriétés phagocytaires. Dans les cas où les « cellules à poussière » (*Staubzellen* des

Allemands) contribuent à la formation des tubercules, nous avons affaire aussi à des éléments phagocytaires, dérivés des leucocytes mononucléaires (1).

Les tubercules de la rate et des ganglions lymphatiques se développent également à la suite d'une réunion des grands phagocytes de ces organes, phagocytes munis d'un seul grand noyau. Les mêmes néoplasies des cobayes et des spermophiles, produites par le bacille tuberculeux aviaire ou humain, confirment toujours la même règle : *le tubercule est composé d'une réunion de phagocytes d'origine mésodermique, qui affluent vers les endroits où se trouvent les bacilles, et les englobent*. Les phagocytes restent sous forme de cellules épithélioïdes ou se transforment en cellules géantes. Ces dernières peuvent se développer d'une façon différente, qui aboutit toujours à la formation de grandes masses protoplasmiques renfermant plusieurs noyaux. Tantôt ces derniers se reproduisent par une sorte de bourgeonnement, comme chez les spermophiles; tantôt, ce qui est le cas le plus fréquent, les noyaux multiples dérivent des cellules fusionnées en plasmodes. Peut-être même la multiplication des noyaux se fait quelquefois aussi par voie karyokinétique, ce qui du reste n'a jamais encore été constaté d'une façon suffisante.

La participation des leucocytes dans la production

(1) Voir le travail de M. TCHISTOWITCH, fait dans mon laboratoire, dans les *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1889, p. 337.

M. W. AFANASIEFF, dans une étude sur le développement du tubercule pulmonaire du lapin, inoculé avec des bacilles de la tuberculose humaine, étude faite dans mon laboratoire, a prouvé que dans ce cas aussi le tubercule est un produit purement phagocytaire.

du tubercule est un fait bien assuré; seulement, ces leucocytes appartiennent à la catégorie des mononucléaires. Les polynucléaires englobent très facilement les bacilles tuberculeux, mais périssent au bout d'un temps très court, et deviennent, avec leur contenu microbien, la proie de différents phagocytes mononucléaires qu'on peut désigner sous le nom générique de *macrophages*. Ces derniers résistent beaucoup mieux aux bacilles tuberculeux et parviennent même quelquefois à les détruire. Ainsi j'ai pu constater une dégénérescence très caractéristique des bacilles tuberculeux d'origine humaine et aviaire dans les cellules épithélioïdes et surtout dans les cellules géantes des spermophiles, animaux qui, en général, résistent assez bien à la tuberculose (1). Les bacilles, évidemment sous l'influence des cellules citées, deviennent plus gros et perdent peu à peu leur propriété de fixer la coloration. Le plus souvent, c'est d'abord la partie centrale qui se décolore, quelquefois c'est au contraire la partie périphérique qui perd sa coloration. Ensuite le bacille se transforme en un corps jaunâtre, en forme de saucisson, dans l'intérieur duquel on voit un canal très mince. Les bacilles ainsi déformés se réunissent en une masse qui prend l'aspect caractéristique d'un

(1) Voir mon article dans les *Archives de Virchow*, 1888, t. CXIII, p. 63. Les données sur la tuberculose des spermophiles, réunies dans ce travail, se rapportent au bacille de la tuberculose aviaire. Les expériences ultérieures m'ont démontré que le spermophile est plus sensible vis-à-vis de la tuberculose humaine, malgré quoi il en détruit un certain nombre par le même mode de transformation en corps jaunes. Au Congrès de Londres, M. BARDACH a communiqué des faits prouvant la grande sensibilité du spermophile pour le virus de la tuberculose humaine, dont il s'est servi dans ses expériences.

morceau d'ambre, et frappent l'attention par leur coloration brunâtre. Toutes ces transformations ne s'observent jamais ni dans les cultures où il y a pourtant beaucoup de bacilles morts, ni en dehors des cellules tuberculeuses. Elles doivent être par conséquent considérées comme le résultat d'une action phagocytaire de ces cellules et rappellent les phénomènes dégénératifs que nous avons décrits dans les kystes des grégarines et dans les larves des nématodes, entourés par des phagocytes du lombric. Dans tous ces cas, il s'agit de sécrétions anormales de la part des parasites, réagissant à l'influence des phagocytes qui les renferment ou les entourent.

Des transformations des bacilles, tout à fait semblables à celles que je viens de décrire ont été constatées aussi dans les cellules géantes des lapins, et très rarement dans celles des cobayes. Par contre, je n'ai jamais été en état de retrouver ce mode de destruction des bacilles ni chez les bovidés (dans la pomme-lière), ni chez l'homme. Et cependant, dans ces cas, la résistance de l'organisme est souvent très marquée. Depuis longtemps on a observé la calcification des tubercules comme moyen de guérison de la tuberculose de l'homme. Afin de donner une idée plus exacte de ce phénomène de réaction, je puis citer le cas de la résistance vis-à-vis du virus tuberculeux de l'organisme de la gerbille d'Algérie (*Meriones Shawi*). Ce rongeur, qui n'est pas absolument réfractaire à la tuberculose, supporte cette maladie beaucoup mieux qu'un grand nombre de ses congénères. Des *Meriones*, inoculés sous la peau et même dans l'œil avec une

culture du bacille de la tuberculose humaine, résistent pendant de longs mois à cette infection.

Lorsqu'on sacrifie des *Meriones* inoculés depuis six à huit mois, on trouve un grand nombre de tubercules dans les organes abdominaux, les poumons et les ganglions. Et cependant ces tubercules ne présentent pas, dans la majorité des cas, de phénomènes

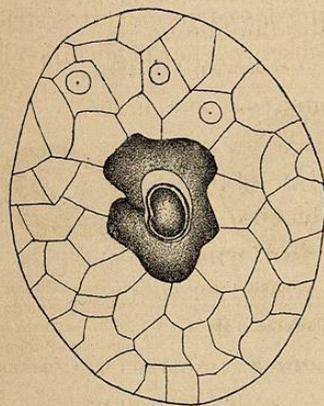


FIG. 62. — Tubercule avec un corps calcaire de la gerbille.

de nécrose et de caséification. Le tissu tuberculeux, composé de cellules bien vivantes, renferme des bacilles, dont la grande majorité présente une dégénérescence très remarquable, qui mérite d'être décrite d'une façon plus détaillée. C'est la rate de la gerbille qui présente le champ de bataille le plus important. Cet organe est parsemé de petits tubercules, composés de cellules épithélioïdes et géantes non nécrosées. Les cellules tuberculeuses renferment un petit nombre de bacilles tuberculeux ordinaires, tandis que les cellules géantes contiennent des corps calcaires très caractéristiques (fig. 62). Examinés directement sous le microscope, ils se présentent dans la majorité des cas sous forme de corps en 8, très réfringents. Quelquefois leur forme est simplement arrondie ou irrégulière. Sous l'influence d'acides, le sel calcaire (phosphate de chaux)

de nécrose et de caséification. Le tissu tuberculeux, composé de cellules bien vivantes, renferme des bacilles, dont la grande majorité présente une dégénérescence très remarquable, qui mérite d'être décrite d'une façon plus détaillée.

C'est la rate de la gerbille qui présente le champ de bataille le plus important. Cet organe est

se dissout, laissant une série plus ou moins nombreuse de couches concentriques assez minces (fig. 63).

Ces corps calcaires ont la plus grande ressemblance avec les formations décrites par SCHUEPPEL (1) dans les ganglions scrofuleux, et retrouvées par plusieurs auteurs dans beaucoup de cas de tuberculose ganglionnaire (2) de l'homme (fig. 64, 65). Mais, tandis que chez ce dernier l'origine des corps calcaires striés est encore complètement obscure, chez la gerbille elle

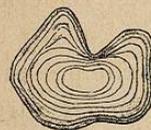


FIG. 63. — Ce même corps calcaire, traité par un acide dilué.

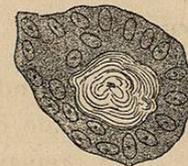


FIG. 64. — Tubercule scrofuleux avec un corps calcaire de l'homme (d'après SCHUEPPEL).



FIG. 65. — Un corps calcaire d'un ganglion mésentérique de l'homme (d'après ZIEGLER).

peut être révélée avec une grande facilité. L'examen des préparations étalées ou des coupes colorées par le procédé de la double coloration (*Gram* ou *Ziehl*), démontrent aussitôt que les corps calcaires témoignent d'un état de dégénérescence des bacilles tuberculeux dans l'intérieur des cellules géantes du rongeur. Dans les jeunes stades, les bacilles se colorent à la façon normale et ne présentent en général rien de particulier. Mais à côté on rencontre d'autres cellules géantes

(1) *Untersuchungen über Lymphdrüsen-Tuberkulose. Tübingen, 1871, p. 404 et pl. I, fig. 3, 4.*

(2) ZIEGLER, *Lehrbuch d. path. Anatomie*, 6^e édition, 1890, t. II, p. 98, fig. 50.

(Tab. III, fig. 4), dont les bacilles (*a*) sont revêtus d'une couche assez épaisse d'une substance amorphe et incolore (*b*). Cette sécrétion devient de plus en plus abondante, de sorte que les bacilles se montrent entourés de plusieurs couches concentriques. Souvent ces microbes conservent encore leur coloration caractéristique par le violet de gentiane ou la fuchsine, mais plus souvent encore ils la perdent définitivement en prenant la coloration supplémentaire (fig. 5). Quelquefois, on rencontre dans le centre d'un corps calcaire un bacille divisé en deux, et dont une moitié conserve encore la coloration primaire, tandis que l'autre l'a déjà perdue (fig. 6). Par une série de transformations intermédiaires, on aboutit à des bacilles décolorés, dont les traces sont encore représentées par un contour très marqué (fig. 7). Mais finalement les bacilles ne se distinguent en rien de la substance environnante (fig. 8) et finissent par disparaître complètement (fig. 9). Ce dernier stade, qui est de beaucoup le plus fréquent, nous présente des corps calcaires stratifiés.

Tandis que les couches sont imprégnées de phosphate de chaux, les membranes qui résistent à l'action des acides faibles sont composées d'une substance identique à celle qui constitue l'enveloppe du bacille tuberculeux. Comme cette dernière, elles sont dissoutes par les acides concentrés, ne sont point attaquées par les alcalis et ne donnent pas de coloration rouge avec le réactif de Millon.

On doit admettre, d'après l'ensemble de ces faits, que les couches concentriques sont des sécrétions du

bacille tuberculeux tout à fait analogues à ces cuticules stratifiées et multiples que nous avons signalées chez les grégarines et les nématodes, gênés par les phagocytes du lombric (p. 83). Dans le cas de la gerbille nous avons donc une production de plusieurs enveloppes par le bacille qui se défend contre la cellule géante, dans laquelle il réside. Par contre, il est très probable que le phosphate de chaux est déposé par la cellule géante même, dans sa réaction contre le bacille.

La lutte des deux organismes vivants — le bacille tuberculeux et la cellule géante de la gerbille — se poursuit donc à l'aide de sécrétions. Le bacille se défend par la sécrétion des membranes cuticulaires, et probablement aussi par la production de toxines, tandis que la cellule géante sécrète un dépôt calcaire à l'aide duquel elle emmuraille le bacille, et finit par le tuer dans un très grand nombre de cas. La cellule géante produit probablement aussi des liquides digestifs lui servant à attaquer et à digérer le bacille.

Le dépôt du phosphate de chaux exige un milieu alcalin dans l'intérieur de la cellule géante, ce qui peut être démontré par des réactifs divers. Ainsi l'alizarine sulfacide, réactif si sensible, donne une coloration violette prononcée, accusant ainsi la réaction alcaline du contenu de la cellule géante et du corps calcaire d'origine bacillaire. La coloration très foncée par l'hématoxyline (fig. 8) confirme le même fait.

Les conditions précises de cette lutte entre le microbe et le phagocyte présentent un intérêt de la plus haute importance; elles feront l'objet d'une étude