

naissance aux divers aspects de la matière tuberculeuse. Dans la *granulation grise*, on trouve un agglomérat de follicules élémentaires dont le nombre peut être compté d'après celui des cellules géantes (Wagner, Charcot). Plusieurs granulations grises se fusionnant, en même temps que leur centre subit la dégénérescence caséuse, on voit naître le *tubercule jaune*, dont les contours sont plus ou moins festonnés, ce qui tient à son mode de formation par confluence de nodules élémentaires; au centre, on voit la masse caséuse; tout autour d'elle, quelques cellules géantes, entourées parfois de cellules épithélioïdes; et enfin à la périphérie une couronne de cellules lymphoïdes. L'*infiltration tuberculeuse* résulte d'une germination en masse de bacilles; elle correspond à des granulations tuberculeuses tellement rapprochées que les zones périphériques de cellules lymphoïdes se confondent pour former une seule masse sans interposition de tissu sain.

Développement de la matière tuberculeuse. — On s'est beaucoup préoccupé, particulièrement en ces derniers temps, de savoir comment se développe le tissu tuberculeux et d'où proviennent les divers éléments anatomiques qui entrent dans sa constitution. Diverses opinions ont été émises à ce sujet.

Koch pense que le bacille pénètre dans un leucocyte et que celui-ci, progressant à travers les tissus, est le véhicule du germe. Sous l'influence du bacille, la cellule migratrice finit par perdre d'abord sa propriété essentielle : sa mobilité; elle s'arrête, se mortifie, et le microbe est mis en liberté; il sécrète, on le sait aujourd'hui, des poisons irritants qui sont probablement la cause immédiate des réactions qui vont se passer. Ces réactions consistent surtout, d'après Koch, dans la formation de cellules épithélioïdes aux dépens des cellules fixes du tissu ou aux dépens des leucocytes venus par diapédèse.

Baumgarten fait provenir les cellules épithélioïdes uniquement des cellules fixes du tissu (cellules plates du tissu conjonctif, endothélium des vaisseaux, éléments nobles tels que l'endothélium pulmonaire ou la cellule hépatique). Baumgarten a étudié surtout ce qui se passe dans le poumon, lorsque celui-ci est envahi après une inoculation dans la chambre antérieure de l'œil; les bacilles s'arrêtent dans la paroi des alvéoles et des bronchioles; ils se fixent en partie sur les cellules endothéliales des capillaires, en partie sur les cellules plates du tissu conjonctif des cloisons interalvéolaires, en partie sur l'endothélium alvéolaire lui-même. Ces cellules fixes subissent, sous l'influence du bacille, la division et la multiplication par karyokinèse. Ce sont les cellules endothéliales des alvéoles pulmonaires qui, d'après Baumgarten, prennent la plus grande part à la formation de la matière tuberculeuse; elles se segmentent par karyokinèse, desquament et remplissent l'alvéole. Pendant les premières phases de ce processus, l'œil ne distingue rien dans le poumon. Ce n'est que quelques jours plus tard que les lésions apparaissent sous forme de granulations grises très petites; ces granulations augmentent peu à peu de nombre et de volume. Dès qu'elles sont visibles à l'œil nu, le microscope montre que les cellules de nouvelle formation ont pris la forme épithélioïde. Ces cellules épithélioïdes infiltrent la paroi des alvéoles et des bronchioles et remplissent leur cavité; elles sont rondes, cubiques ou polygonales par pression réciproque. Quelquefois on voit des amas épithélioïdes dans le tissu conjonctif interlobulaire, dans la paroi des vaisseaux et des bronches de moyen calibre. Ces amas proviennent de la multiplication par karyokinèse des cellules fixes de ces parties. Si l'on pratique l'examen histo-

logique, lorsque les granulations tuberculeuses sont bien formées, et qu'elles commencent à devenir jaunes et opaques à leur centre, on constate deux faits nouveaux : l'arrivée des leucocytes et l'apparition des cellules géantes. Au milieu et surtout autour des cellules épithélioïdes devenues plus volumineuses, on voit apparaître les leucocytes, dont le nombre augmente de plus en plus. Au centre du nodule, apparaît aussi la caséification; les éléments tombent en débris. Parfois on voit une cellule épithélioïde présenter deux ou plusieurs noyaux, sans toutefois se transformer en véritables cellules géantes. Celles-ci, d'après Baumgarten, résultent ou de la fusion de plusieurs cellules épithélioïdes, ou bien d'une seule cellule dont les noyaux se divisent par karyokinèse, alors que le protoplasma s'accroît sans se diviser. Pendant ce travail, les capillaires s'oblitérent dans le tissu tuberculeux, et sont frappés d'hyperémie dans le voisinage; le nombre des bacilles a augmenté, surtout dans les portions caséifiées. La caséification fait des progrès constants, et il arrive un moment où il est impossible de distinguer les lésions de celles qui sont provoquées artificiellement par des inhalations de matière tuberculeuse.

La conception de Baumgarten a été critiquée dans ces derniers temps. Des recherches faites par Metchnikoff, Cornil, Yersin, Gilbert et Girode, Raymond Tripier (de Lyon), Pillet, Borrel, il résulte que les cellules épithélioïdes auraient surtout pour origine les leucocytes venus par diapédèse, et que les cellules fixes du tissu envahi ne prendraient qu'une part restreinte et secondaire à la formation du nodule tuberculeux. On a remarqué d'abord que le principal argument de Baumgarten était aujourd'hui frappé de nullité; d'après Baumgarten, la karyokinèse étant surtout le mode de division des cellules fixes et étant très rare chez les leucocytes, le fait de trouver des figures karyokinétiques démontrait la participation des cellules fixes au processus; mais à l'heure actuelle on sait que les leucocytes peuvent, eux aussi, se diviser par karyokinèse. Les recherches de Ranvier contribuent d'autre part à nous faire accepter l'origine leucocytaire des cellules épithélioïdes; ce maître a démontré en effet que les cellules lymphatiques de la grenouille peuvent se transformer en cellules ramifiées, arborisées et immobiles (clasmatoctes). Voici du reste l'exposé succinct des principaux travaux écrits à ce sujet.

Yersin, injectant des cultures de bacille de la tuberculose dans les veines, observa le développement des nodules dans le foie : il constata que les bacilles s'arrêtent dans les capillaires du lobule hépatique, et y déterminent la formation d'un caillot fibrineux; ils s'y multiplient jusqu'au 5^e ou 6^e jour; à ce moment, les cellules fixes prolifèrent; mais surtout il y a une diapédèse de leucocytes qui viennent entourer les bacilles et se transforment en cellules épithélioïdes.

Metchnikoff a été conduit, par des recherches longtemps poursuivies, à une conception particulière de l'histogenèse du tubercule. Cette conception, qui tend peu à peu à être admise, se rattache à la doctrine générale soutenue par cet auteur. M. Metchnikoff soutient, on le sait, que l'organisme possède un puissant moyen de défense dans ce qu'il appelle la *phagocytose*, c'est-à-dire dans la propriété qu'ont certaines cellules, particulièrement les leucocytes et en général les cellules mésodermiques, de digérer les microbes. Quand un corps étranger, vivant ou non, pénètre dans l'organisme, il y a aussitôt rassemblement de phagocytes. Quand le bacille de la tuberculose pénètre dans un tissu, les leucocytes accourent par diapédèse. Pour Metchnikoff, 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 qui se fixent au point envahi deviennent des cellules épithélioïdes ou se transforment en cellules géantes; la cellule géante est un plasmode formé par la confluence de plusieurs phagocytes qui se sont emparés des bacilles pour les détruire. Lorsque l'animal est résistant, comme le spermophile à l'égard de la tuberculose aviaire, on constate des traces non douteuses de dégénérescence du bacille; le microbe perd la faculté de fixer les couleurs; le plus souvent, c'est d'abord la partie centrale, puis la partie périphérique, qui perdent leur aptitude à la 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 morceau d'ambre, et frappent l'attention par leur couleur brunâtre. Cette dégénérescence des bacilles ne s'observe pas dans la tuberculose humaine ou bovine. Pour Metchnikoff, elle tient aux sécrétions des parasites, qui deviennent anormales lorsque les phagocytes qui les entourent sont les plus forts. La lutte entre le bacille et les cellules tuberculeuses se poursuit en effet à l'aide de sécrétions; le bacille se défend par la sécrétion de membranes cuticulaires et par la production de toxines; la cellule tuberculeuse, par des liquides digestifs propres à attaquer et à digérer le bacille, et aussi par la sécrétion d'un dépôt calcaire à l'aide duquel elle emmureille le bacille et peut finir par le tuer. Ce dépôt calcaire, que Metchnikoff a étudié dans la tuberculose de la gerbille d'Algérie (*meriones Shawi*), exige pour se produire un milieu alcalin dans l'intérieur de la cellule géante. Malheureusement, dans la très grande majorité des cas, ce sont les cellules de l'organisme qui sont vaincues et qui meurent tuées par les toxines du bacille; alors apparaît la nécrose caséuse.

Raymond Tripier (de Lyon) a exposé au Congrès de Berlin (1890) une théorie de la constitution du tubercule qui est d'accord avec celle de Metchnikoff, mais où l'on trouve des observations nouvelles et d'intéressantes remarques. Au niveau du point envahi par le bacille, il se fait une exsudation liquide et une diapédèse de leucocytes auxquelles il faut vraisemblablement rapporter la destruction du tissu ancien et des premiers produits exsudés à ce niveau, en raison de leur production tout d'abord rapide et relativement abondante. Les masses détruites sont remplacées par de nouvelles cellules et du liquide nouvellement exsudé. Le liquide exsudé constitue un milieu favorable aux mouvements des cellules migratrices qui, dans un tubercule isolé, semblent former des remous, des tourbillons, et qui, dans les préparations relatives aux divers organes, affectent une disposition circulaire, avec quelques modifications tenant à la constitution anatomique du tissu. Mais toutes les cellules ne se comportent pas de la même manière, précisément en raison de leur disposition nodulaire. Celles des parties centrales sont bientôt immobilisées, tandis que celles de la périphérie doivent encore être en mouvement. L'immobilisation des cellules centrales paraît déterminer leur évolution épithélioïde, c'est-à-dire leur transformation en cellules épithéliales analogues à celle de l'organe affecté. Ces cellules continuent leur évolution en se fusionnant ou non pour former des cellules géantes et pour dégénérer. A mesure que les éléments centraux des follicules évoluent et tendent à dégénérer, on voit à la périphérie se former une zone de tissu conjonctif analogue aux productions de même nature qui surviennent au voisinage des surfaces épithéliales dans les divers processus inflammatoires. Mais puisque les

cellules épithélioïdes sont des productions accidentelles destinées à disparaître sans être remplacées par d'autres cellules comme sur les surfaces épithéliales, c'est du tissu conjonctif qui, peu à peu, se substitue à l'amas épithélioïde en dégénérescence, en procédant de la périphérie au centre, jusqu'à l'établissement d'un tissu de cicatrice.

Les recherches de Borrel ont été faites sous la direction de Metchnikoff; elles ont porté sur le poumon de lapins auxquels on avait injecté dans la veine de l'oreille des cultures pures de bacilles humains. Immédiatement après l'injection, on constate que les bacilles sont appréhendés par des leucocytes polynucléaires, lesquels affluent dans les capillaires du poumon; dès le deuxième jour, ces leucocytes polynucléaires entrent en désintégration, et on voit arriver de grands leucocytes mononucléaires aux endroits où se trouvent les bacilles; ces nouveaux éléments se fusionnent pour former la cellule géante. Dès le troisième jour, la granulation est constituée; au centre du capillaire, on voit un amas de leucocytes polynucléaires dégénérés; autour, plusieurs cellules géantes bacillifères; à la périphérie, des leucocytes mononucléaires destinés à devenir des cellules épithélioïdes; autour du capillaire dilaté, il y a afflux de lymphocytes. Les alvéoles avoisinants sont le siège d'un processus parallèle qui a pour origine des leucocytes polynucléaires bacillifères sortis des vaisseaux et tombés dans l'alvéole. C'est par ce double processus intra-vasculaire et intra-alvéolaire que naissent les tubercules. Dans cette conception, on ne voit pas intervenir les cellules fixes et la karyokinèse ne joue aucun rôle.

Straus tend à revenir à l'opinion de Baumgarten. Pour lui, les éléments cellulaires primordiaux et caractéristiques du tubercule, les cellules épithélioïdes et les cellules géantes dérivent, par voie karyokinétique, des cellules fixes des tissus: cellules du tissu conjonctif, endothélium vasculaire ou cellules épithéliales. Les éléments migratiles (leucocytes polynucléaires et mononucléaires), issus des vaisseaux enflammés du voisinage, envahissent, à divers moments, le nodule tuberculeux. Mais ces éléments lymphoïdes émigrés ne sont pas susceptibles d'évolution progressive; ils ne donnent pas naissance aux cellules épithélioïdes ni aux cellules géantes, mais subissent rapidement la fragmentation nucléaire, la chromatolyse et les autres modifications régressives des cellules en voie de désintégration.

D'après ce qui précède, on comprend que l'on discute encore sur l'origine des cellules géantes. On a d'abord pensé que les cellules géantes avaient des relations avec les *vaisseaux sanguins*: Brodowski, Malassez et Monod les regardaient comme analogues aux cellules vasco-formatives; Cornil et Ranvier, comme des éléments formés par la fusion des cellules endothéliales du vaisseau avec de la fibrine et des leucocytes; Hippolyte Martin, Kiener, adoptèrent cette manière de voir, car ils considéraient le tubercule comme une formation dont le point de départ central était un vaisseau enflammé et oblitéré où les germes arrêtés se développaient; mais on sait aujourd'hui que les bacilles de la tuberculose ne se propagent pas toujours par la voie sanguine. Lubinow faisait naître la cellule géante de la confluence des cellules endothéliales des *vaisseaux lymphatiques*. D'autres la faisaient provenir de la confluence de cellules épithéliales situées dans un *tube glandulaire* (Lubinow, Cornil, Malassez, Arnold). Pour Baumgarten, elle résulte de l'agglomération de plusieurs *cellules épithélioïdes*, où elle dérive d'une seule cellule dont les noyaux se divisent par karyokinèse alors que le protoplasma s'accroît sans se diviser. C'est ce dernier

mécanisme qu'admet Weigert, tandis qu'Obrzut admet le premier. A l'heure actuelle, on tend, avec Metchnikoff, à faire provenir la cellule géante des *leucocytes*, qu'elle soit formée par l'agglomération de plusieurs leucocytes, comme l'admettait déjà Cohnheim et comme l'admet Metchnikoff, ou qu'elle provienne d'un seul leucocyte dont le noyau se divise par karyokinèse, tandis que le protoplasma s'accroît sans se diviser.

Des diverses formes de la tuberculose pulmonaire chez l'homme. — Chez l'homme, la clinique et l'anatomie pathologique nous apprennent qu'il faut distinguer trois grandes modalités de tuberculose pulmonaire :

1° La *phtisie ulcéreuse chronique commune*, dans laquelle les granulations se développent d'abord au sommet du poumon, et y poursuivent l'évolution classique; c'est-à-dire qu'elles se rejoignent, se ramollissent, s'évacuent et laissent à leur place des cavités suppurantes qu'on désigne sous le nom de cavernes. Le processus gagne ensuite les parties moyennes et inférieures du poumon; ce qui explique pourquoi il est, en général, d'autant plus avancé que l'on considère une région plus rapprochée du sommet. La marche de cette phtisie commune est lente, chronique; quelquefois, cependant, elle parcourt ces diverses étapes avec une grande rapidité, et elle constitue alors la *phtisie subaiguë* ou *galopante*, qu'on doit considérer comme une variété de la phtisie ulcéreuse.

2° La *tuberculose miliaire aiguë* ou *granulie*, dans laquelle l'infection tuberculeuse est générale et assez rapide pour entraîner la mort par intoxication, avant que les granulations tuberculeuses disséminées dans le poumon et dans le reste de l'organisme aient eu le temps d'évoluer vers la caséification et le ramollissement; aussi la caractéristique anatomique de cette forme est-elle une éruption généralisée de granulations grises. La tuberculose miliaire aiguë constitue la première modalité de la *phtisie aiguë*.

3° La *tuberculose aiguë pneumonique* ou *pneumonie caséuse*, dans laquelle l'infection bacillaire du poumon est tellement massive qu'elle donne naissance à une infiltration tuberculeuse formant un bloc caséux d'apparence pneumonique et qui tue rapidement par asphyxie ou empoisonnement avant que la fonte du parenchyme pulmonaire ait pu s'effectuer.

Nous allons décrire ces trois grandes formes au point de vue de leurs lésions et de leurs symptômes; mais nous devons chercher auparavant l'explication pathogénique de ces diverses modalités.

Pathogénie de ces diverses formes. — Pour éclairer ce problème, adressons-nous d'abord à l'expérimentation. Que nous apprend-elle au sujet de la tuberculose pulmonaire chez les animaux? Que les tubercules du poumon chez les animaux offrent deux types distincts suivant le mode de pénétration du bacille dans l'organe (Baumgarten, Thaon). 1° Quand on infecte les animaux par inhalation ou par injection de matières tuberculeuses dans les voies respiratoires, on obtient des tubercules qui, dès le début, ont une coloration jaune opaque, et qui, plus tard, se fusionnent et produisent une lésion semblable à la pneumonie caséuse. Si l'animal ne meurt pas rapidement, on peut voir le tissu caséux se ramollir, s'évacuer, et laisser à sa place une petite caverne. La tuberculose par inhalation peut donc reproduire, suivant le cas, la phtisie ulcéreuse ou la pneumonie caséuse. 2° Quand le virus tuberculeux, déposé en dehors des voies

respiratoires, arrive au poumon par la voie sanguine, au début on trouve cet organe parsemé de granulations grises, transparentes, miliaires, comme dans la granulie de l'homme. Mais, plus tard, les granulations deviennent plus grosses, opaques et jaunâtres à leur centre. On peut observer, finalement, si la survie de l'animal est assez longue, la fusion des tubercules et une caséification en masse difficile à distinguer de la caséification produite par l'inhalation.

En rapprochant les résultats de l'expérimentation de ceux que fournissent la clinique et l'anatomie pathologique humaines, on a établi que chacune des trois grandes modalités de la phtisie pulmonaire correspond à un mode spécial de pénétration du bacille. Lorsque le bacille arrive au poumon par la voie sanguine, lorsque la bacillose est hémotogène, on observe une *tuberculose miliaire* plus ou moins généralisée, et la granulie résulte d'une véritable bacillémie. Lorsque les bacilles arrivent par inhalation (tuberculose exogène), s'ils sont en grande abondance, ils déterminent d'emblée la *tuberculose aiguë pneumonique*; s'ils sont en moins grande quantité, ils gagnent le sommet du poumon et vont y produire les lésions de la *phtisie ulcéreuse commune*.

Mais ces lois ne sont pas absolues.

Il faut d'abord tenir compte de certains autres modes de contamination, plus rares à la vérité. La tuberculose pulmonaire peut être due à la progression des bacilles par la voie *lymphatique*; c'est ce qui arrive lorsqu'elle succède à une tuberculose des ganglions bronchiques ou des vertèbres. Weigert admet encore un autre mode de propagation, la propagation par *effraction*; c'est celle qui s'observe lorsqu'un ganglion bronchique tuberculeux, adhérent au poumon, perfore le parenchyme et y fait pénétrer, traumatiquement en quelque sorte, la matière tuberculeuse. D'ailleurs, si l'infection atteint le canal thoracique, le courant sanguin sera vite contaminé et il pourra en résulter une tuberculose miliaire.

Ensuite, il n'est pas impossible que la tuberculose ulcéreuse commune résulte d'une infection hémotogène ou lymphogène, si les bacilles arrivent en petite quantité; il n'est pas impossible, d'autre part, que la granulie ne puisse résulter d'une infection par inhalation qui dissémine les bacilles un peu partout, au sommet et à la base; c'est ce qui doit arriver si les bacilles sont abondants et transportés par une poussière finement divisée.

Dans les pages qui suivent, nous allons d'abord décrire la phtisie pulmonaire chronique (Section III); puis nous étudierons la phtisie aiguë dans ses deux formes principales, granulique et pneumonique (Section IV); enfin, nous étudierons la prophylaxie et le traitement de la phtisie (Section V).