

tions dentaires, lésions oculaires, lésions de l'appareil auditif); les déformations osseuses des membres ou du crâne; les cicatrices cutanées lombofessières. D'autres fois c'est l'arrêt du développement physique, l'infantilisme, l'atrophie testiculaire, ou cette déformation si spéciale du nez que Fournier a caractérisée du nom pittoresque de nez en lorgnette, qui mettront l'attention en éveil. Mais toujours l'hérédosyphilis se trahit par quelque symptôme significatif, et, du même coup, permet de suspecter la vraie nature de la lésion hépatique.

En cas de doute, du reste, ou de présomption si faible qu'elle soit, et qu'il s'agisse du nouveau-né, de l'enfant ou de l'adulte, le *traitement d'épreuve* s'impose. Comme dans la syphilis cérébrale, il doit être *intensif, mixte et prolongé*.

Le traitement de la mère syphilitique pendant la grossesse sera déjà un moyen de prévenir les lésions viscérales, et en particulier hépatiques, du fœtus. C'est surtout le mercure qui trouve ici son indication.

Chez le nouveau-né, au premier signe d'infection, c'est également au mercure que l'on aura recours, et d'emblée, sous sa forme la plus active, en frictions quotidiennes de 2 et même 5 grammes d'onguent napolitain. La tolérance médicamenteuse est, en pareil cas, incroyable; j'en ai cité plus haut un exemple; pas de stomatite ni d'accidents toxiques à craindre, et, en revanche, une action curative immédiate, et qui, pour les sceptiques, s'il en existe encore, donne la démonstration irrécusable de l'action thérapeutique du mercure.

Chez l'adulte, c'est encore aux frictions mercurielles qu'il faut recourir, mais ici avec infiniment de ménagement et de surveillance, ou plutôt aux injections d'huile biiodurée titrée, suivant la formule de Panas, à 4 milligrammes de biiodure de Hg par centimètre cube. On leur adjointra l'iodure de potassium, à doses moyennes ou élevées, et le régime lacté comme adjuvant très utile.

## CHAPITRE XXII

### LA TUBERCULOSE HÉPATIQUE

L'infection tuberculeuse peut déterminer, du côté de la glande hépatique, une série de lésions aussi dissemblables par leurs caractères anatomiques que par les conséquences cliniques qu'elles comportent. Bien étudiées depuis peu, incomplètement connues encore, ces lésions ont déjà suscité de nombreux travaux que nous aurons à passer en revue.

Même en éliminant de ce chapitre les lésions banales, en quelque sorte accessoires, et qui ne relèvent qu'indirectement de la bacillose, telles que la dégénérescence amyloïde, la congestion passive du foie par insuffisance de l'hématose pulmonaire, il n'en reste pas moins à distinguer une série très complexe de formes anatomiques de la tuberculose du foie. Ici, au moins autant que dans le poumon, le bacille de Koch provoque des réactions de divers ordres: néoformations diapédétiques et épithélioïdes, nécrose caséuse du granulome, ou, au contraire, évolution scléreuse et stéatogène.

Processus relatif de guérison dans d'autres organes, la cirrhose tuberculeuse peut, nous le verrons, constituer une maladie du foie grave et véritable-

ment autonome. De plus, les qualités organiques propres du terrain hépatique impriment à l'évolution tuberculeuse des caractères très spéciaux.

Avant d'entrer dans le détail des faits, nous pouvons concevoir que les modes d'infection, les voies d'arrivée du bacille dans le foie, sont multiples. L'agent pathogène peut être amené par la voie artérielle de l'artère hépatique, par la voie veineuse de la veine porte, par la voie lymphatique et péritonéale, peut-être enfin par la voie biliaire.

La réalité de chacun de ces modes d'infection va nous être démontrée par une double série de preuves, empruntées les unes à la pathologie expérimentale, les autres aux constatations cadavériques.

#### I

La *pathologie expérimentale* mérite ici la première place, car, mieux que toute autre méthode, elle permet de surprendre les phases initiales du processus et d'en suivre la complète évolution.

A. C'est d'abord la voie péritonéale qui a été employée. Pas d'expérience plus classique que d'injecter dans le péritoine d'un cobaye une certaine quantité de matière tuberculeuse humaine, de provenance directe ou obtenue par culture. L'animal maigrit rapidement et meurt en deux à six semaines; à l'autopsie « l'épiploon est rétracté vers l'estomac, et transformé en un boudin épais, fibrocaséux. La rate est énorme, jaune, remplie de tubercules ainsi que le foie; les poumons en contiennent également, mais moins abondants. Les ganglions rétro-péritonéaux et sous-cutanés sont tuméfiés et par endroits caséux <sup>(1)</sup>. »

La clinique réalise souvent cette expérience. Le foie baigne, pour ainsi dire, dans le sac lymphatique péritonéal; si ce sac devient un milieu de culture pour le bacille de Koch, il pourra se faire un véritable envahissement centripète de l'organe. C'est ce que l'on observe surtout chez les enfants atteints de péritonite tuberculeuse; l'infection bacillaire pénètre par les lymphatiques, traverse la capsule de Glisson, accompagne celle-ci le long des veines portes et sus-hépatiques. Périhépatite et hépatite tuberculeuses marchent de pair, puis bientôt les lésions viscérales se diffusent, l'agent pathogène passant du réseau lymphatique dans la circulation sanguine.

B. Injectons la culture pure de tuberculose dans les veines mésentériques d'un lapin <sup>(2)</sup>. L'animal meurt en trois à cinq semaines, et l'on trouve le foie et la rate farcis de nodules tuberculeux, alors que les autres organes sont restés indemnes. Il y a eu comme une filtration, un arrêt de la culture injectée, et les tubercules, apparents à partir du septième jour seulement, relèvent d'embolies bacillaires siégeant dans les capillaires périportaux. L'évolution des lésions hépatiques marche de front avec la multiplication des bacilles.

De ce mode d'infection hépatique la clinique nous offre de nombreux exemples, et rien n'est plus habituel que de voir les ulcérations tuberculeuses de l'intestin s'accompagner de tuberculose du foie. Il peut même exister une pylé-  
phlébite bacillaire, et Weigert a décrit en 1882 deux cas de lésions tuberculeuses occupant simultanément le foie et les troncs de la veine porte et de la veine splénique, les autres organes étant restés indemnes.

<sup>(1)</sup> J. STRAUS et N. GAMALEIA. *Arch. de méd. expér.*, 1891, p. 467.

<sup>(2)</sup> GILBERT et LION. *Soc. de biol.*, 5 novembre 1888.

C. Si, au lieu de pousser l'injection virulente dans une branche de la veine porte, nous la pratiquons dans une veine périphérique, la veine marginale de l'oreille du lapin par exemple, les résultats obtenus seront variables suivant la dose, et la provenance aviaire ou humaine, de la culture employée; mais ce n'est ici que par l'artère hépatique que les bacilles peuvent atteindre le foie, c'est une infection par voie artérielle.

Avec des cultures de tuberculose humaine, la mort survient plus ou moins rapidement, suivant la dose injectée, une à trois semaines au plus, mais le résultat est constant, comme Koch, Straus et Gamaleia l'ont montré: c'est une granulé généralisée, uniformément répartie quand la mort est tardive, prédominant dans les poumons quand la mort a été très rapide.

Au contraire, avec les cultures de provenance aviaire, presque seules employées jusqu'en ces derniers temps, les résultats sont tout autres et très curieux; ils ont été étudiés par Cornil (1), et surtout par Yersin (2). C'est une véritable septicémie aiguë que l'on provoque, avec fièvre dès la fin de la première semaine; le lapin perd jusqu'à un quart ou un tiers de son poids, s'affaiblit de plus en plus, meurt en 17 à 18 jours en moyenne. A l'autopsie, la rate est énorme et d'un rouge vif, le foie très tuméfié, mais aucun tubercule n'est apparent, et cependant tous les organes, mais surtout le foie et la rate, se montrent remplis de bacilles.

Mais si, au lieu d'injecter de 1 à 10 gouttes de la culture virulente, on en injecte une dose minime (0<sup>me</sup>, 0001 de culture sèche), les résultats obtenus (3) ne sont plus les mêmes. La survie est beaucoup plus longue, et peut atteindre jusqu'à 218 jours; à l'autopsie, on trouve le foie et la rate redevenus normaux, souvent même un peu diminués de volume. Mais alors que ces lésions premières ont évolué vers la guérison spontanée, des granulations tuberculeuses ont envahi les poumons, les reins, les jointures.

Ces expériences instructives nous expliquent l'apparition de la tuberculose chez certains sujets qui ont pu présenter auparavant des troubles gastriques et de l'ictère; à une première étape spléno-hépatique, succède une dissémination pulmonaire et périphérique (Grancher et Ledoux-Lebard).

Si l'injection bacillaire est poussée par l'artère hépatique (4), le résultat est encore une tuberculose porto-biliaire, plus ou moins étendue, parfois avec foyers juxtaposés de nécrose cellulaire, puis diffusion secondaire du processus tuberculeux. Même tuberculose expérimentale possible par la voie biliaire, comme l'ont montré les recherches de Sargent (5), de Gilbert et Claude, sur lesquelles nous aurons à revenir.

Enfin, tout récemment, une nouvelle tuberculose expérimentale du foie a été obtenue par A. Chauffard et J. Castaigne (6) dans leurs recherches sur les lésions du foie d'origine splénique. La rate inoculée avec un bacille de Koch de virulence convenable infecte secondairement le foie, et rien que le foie, par l'intermédiaire de la veine splénique, y provoque une tuberculose porto-biliaire plus jeune. C'est la reproduction expérimentale de la tuberculose spléno-

(1) CORNIL. *Journ. des conn. méd.*, 1888, p. 57.

(2) YERSIN. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888, p. 246.

(3) GRANCHER et LEDOUX-LEBARD. *Arch. de méd. expér.*, mars 1891.

(4) A. GILBERT et H. CLAUDE. *Soc. de biol.*, 17 mai 1896.

(5) E. SERGENT. *Pathogénie de la tuberculose des voies biliaires*. Thèse de Paris, 1895.

(6) A. CHAUFFARD et J. CASTAIGNE. *Lésions expérimentales du foie d'origine splénique*. *Arch. de méd. expér.*, juin 1901.

hépatique observée cliniquement par Rendu et F. Widal, Moutard-Martin et Lefas, F.-J. Collet et Louis Gallavardin (1).

Toutes ces voies d'entrée de l'infection bacillaire, la clinique les réalise, et nous montre la tuberculose hépatique d'origine portale, artérielle, splénique, péritonéo-lymphatique. Dans des cas exceptionnels, la tuberculose peut même, comme la syphilis congénitale, aborder le foie dès la vie intra-utérine, par l'intermédiaire de la veine ombilicale: tel un cas de Sabouraud (2), où l'autopsie d'un nouveau-né de onze jours montra le foie et la rate criblés de tubercules miliars, la mère étant atteinte de tuberculose pulmonaire.

L'histogénèse du tubercule hépatique s'est trouvée grandement éclairée par l'ensemble des recherches qui précèdent. D'après Cornil, Yersin, voici comment les choses se passent après injection intra-veineuse de culture aviaire.

Les bacilles s'arrêtent dans les capillaires du foie, près des espaces portes, et provoquent de petits coagulum fibrineux au sein desquels ils se multiplient jusque vers le 5<sup>e</sup> ou 7<sup>e</sup> jour, sans provoquer encore autour d'eux ni réaction locale, ni émigration cellulaire.

Cette thrombose initiale, à la fois bacillaire et fibrineuse, s'enveloppe bientôt d'une zone de leucocytes, qui eux-mêmes se transforment sous l'influence des bacilles, et surtout peut-être d'une diastase sécrétée par eux, en cellules épithélioïdes et géantes. Cette dernière étape du processus a lieu vers la fin de la 2<sup>e</sup> semaine et au commencement de la 5<sup>e</sup>, et s'accompagne d'une recrudescence de fièvre; mais les animaux épuisés meurent toujours avant que les granulations aient commencé à se caséifier.

Les recherches de Gilbert et Girode (3), faites avec des cultures de tuberculose humaine, ont confirmé ces résultats. Contrairement à l'opinion de Baumgarten, ces auteurs n'ont pas trouvé que les cellules hépatiques prissent part à la constitution initiale des tubercules, ce qu'explique la double protection formée à ces éléments par les leucocytes et les cellules endothéliales des capillaires; au voisinage des tubercules, c'est plutôt un état atrophique des cellules trabéculaires que l'on observe, avec perte de l'affinité du noyau pour les substances colorantes.

Les tubercules hépatiques n'ont pas tous, du reste, la structure schématique du follicule tuberculeux de Charcot. D'autres peuvent être purement lymphoïdes, formés par une agglomération nodulaire de lymphocytes, qui rappellent un peu les nodules infectieux aigus de la fièvre typhoïde, de la variole, etc., et établissent comme un point de rencontre entre ces grandes infections aiguës et les lésions déterminées par le bacille de Koch.

Cette analogie histologique n'est pas la seule, et récemment Pilliet (4) a montré que ces nodules lymphoïdes pouvaient s'accompagner d'hémorragies capillaires, rappelant en petit les hémorragies du foie éclamptique; que, d'autre

(1) F.-J. COLLET et LOUIS GALLAVARDIN. Tuberculose massive primitive de la rate type spléno-hépatique. *Arch. de méd. expér.*, mars 1901.

(2) SABOURAUD. *Soc. de biol.*, 17 octobre 1891.

(3) A. GILBERT et J. GIRODE. Histogénèse du tubercule hépatique expérimental. *Congrès de la tuberculose*, juillet 1891.

(4) A. PILLIET. *Étude d'hist. path. sur la tuberc. expér. et spont. du foie*. Thèse de Paris, décembre 1891. Travail très complet au point de vue de l'histoire et de la description histologique fine des lésions.

part, la tuberculose expérimentale du cobaye ou du chien, par inoculation de culture humaine, pouvait déterminer dans le foie des lésions inflammatoires d'hépatite interstitielle et de vastes lésions dégénératives par *nécrose de coagulation*.

Les cellules hépatiques frappées se gonflent, deviennent hyalines et réfringentes : leur protoplasma se liquéfie en même temps que leur noyau perd son affinité pour les matières colorantes.

Le nodule dégénératif ainsi formé simule vraiment un tubercule caséeux, et tend, quand la lésion est à marche lente, à s'encapsuler de tissu fibreux.

*Le bacille de Koch ne fait donc pas que du tubercule* ; il est, presque au même degré, un agent provocateur de stéatose, de dégénérescences cellulaires diverses et de sclérose, comme l'a encore montré l'analyse histologique des foies tuberculeux.

A cela ne se bornent pas, en effet, les lésions de la tuberculose expérimentale du foie. Déjà, en 1888, H. Martin et Ledoux-Lebard avaient vu la tuberculose expérimentale du lapin se localiser dans les espaces porto-biliaires, et y provoquer une prolifération du tissu conjonctif interlobulaire. Hanot et Gilbert<sup>(1)</sup> ont pu, chez le cobaye, observer un stade plus avancé de ces lésions conjonctives, sous la forme d'une véritable cirrhose tuberculeuse du foie, péri-lobulaire, avec bandes fibreuses venant segmenter le lobule. Mais ce n'est là, disent très bien ces auteurs, qu'une phase plus avancée du processus, « il n'y a qu'un seul ordre de lésions, des lésions tuberculeuses en voie d'évolution, et des lésions tuberculeuses qui ont accompli une évolution fibreuse ».

La lésion cirrhotique peut même aller plus loin ; chez un cobaye inoculé avec du tubercule aviaire, Hanot et Gilbert<sup>(2)</sup> ont trouvé un véritable *foie ficelé tuberculeux expérimental*, et F. Widal et F. Bezançon<sup>(3)</sup> ont obtenu également une cirrhose tuberculeuse expérimentale du foie, de la rate et des reins, avec un bacille humain de virulence atténuée.

En comparant les effets différents exercés sur le foie du cobaye par les inoculations de tubercule humain et de tubercule aviaire, Hanot et Gilbert sont arrivés à des conclusions très intéressantes au point de vue des scléroses tuberculeuses. « Le bacille humain, disent-ils, très virulent pour le cobaye, engendre toujours chez cet animal des lésions hépatiques, et celles-ci ne manifestent que d'une façon inconstante une tendance modérée vers l'évolution scléreuse. Au contraire, le bacille aviaire, peu violent pour le cobaye, n'amène pas, dans la majorité des cas, d'altérations hépatiques, et impose à ces altérations, lorsqu'elles se développent, une évolution scléreuse très accentuée.

« La cirrhose hépatique expérimentale peut donc être considérée comme précédant essentiellement d'une virulence insuffisante des bacilles inoculés pour l'espèce expérimentée, ou, si l'on veut, comme précédant d'un état réfractaire relatif de l'espèce expérimentée pour les bacilles inoculés. »

Au point de vue de la pathologie humaine, on peut de même « regarder le développement de la cirrhose tuberculeuse comme la conséquence, soit d'une résistance individuelle anormale vis-à-vis du bacille tuberculeux, soit d'une infection de l'organisme par des bacilles qui, dans l'échelle de virulence très étendue que doit avoir le bacille de Koch, occupent, eu égard à l'homme, une place peu élevée » (Hanot et Gilbert).

(1) HANOT et GILBERT. *Soc. biol.*, 25 octobre 1890.

(2) V. HANOT et A. GILBERT. *Soc. de biol.*, 50 janvier 1892.

(3) F. WIDAL et F. BEZANÇON. *Soc. de biol.*, 29 décembre 1894.

Cette interprétation a cependant contre elle les belles expériences d'Auclair<sup>(1)</sup> sur les poisons du bacille tuberculeux humain. D'après cet auteur, « dans sa forme extensive, la sclérose tuberculeuse est produite par un poison différent de celui qui engendre la caséification, et à la double évolution caséuse et fibreuse du tubercule correspond une double cause pathogénique ». L'extrait étheré de bacilles de Koch serait caséifiant, et l'extrait chloroformique serait sclérogène.

*L'anatomie pathologique humaine* permet moins bien que la pathologie expérimentale de saisir à ses débuts le processus histologique. Nous allons voir cependant qu'elle apporte des résultats à peu près concordants, et qui, eux, ne sont passibles d'aucune objection. Aux résultats expérimentaux on peut toujours opposer que rien ne prouve que chez les animaux et chez l'homme, les choses se passent exactement de même, et l'objection a d'autant plus de valeur que, même chez des espèces très voisines, comme la poule et le faisan, le même bacille aviaire provoque dans le foie des réactions histologiques et même macroscopiques très différentes<sup>(2)</sup>.

Or rien n'est plus variable que l'état des foies humains touchés, à des degrés divers, par la tuberculose.

Le cas le plus simple, c'est le foie atteint de tuberculose miliaire aiguë, de granulie. En général, il est un peu gros et mou, d'aspect congestif ; mais le tubercule miliaire y est souvent difficile à voir ; ce n'est que par un examen attentif, à la loupe, à jour frisant, et surtout sur de larges tranches immergées pendant 24 heures dans l'alcool au tiers, que l'on peut distinguer dans l'intervalle des lobules de minimes ponctuations grisâtres, demi-transparentes. Et cependant, dans des foies de ce genre, les granulations grises sont toujours disséminées en grand nombre, aussi bien dans les espaces porto-biliaires qu'en plein lobule, plus rarement autour des veines sus-hépatiques.

Ce sont là les cas à localisation indifférente, à dissémination irrégulière. Mais souvent il y a une véritable systématisation des nodules, le plus souvent dans l'espace porte, disent Brissaud et Toupet<sup>(3)</sup>, et parfois avec désintégration granulueuse centrale du lobule ; cette dernière forme serait, d'après ces auteurs, particulièrement fréquente dans la granulie infantile.

Si les tubercules ont eu le temps de pousser plus avant leur évolution, on les voit gros comme des grains de mil ou de chènevis, facilement reconnaissables, caséeux et opaques. Leur point de départ ordinaire est dans la capsule de Glisson, et spécialement dans les espaces portes sous-lobulaires.

Dans ces granulations, grises ou caséuses, on a presque toujours grand-peine à colorer les bacilles spécifiques, probablement à cause d'une action spéciale, et peut-être cadavérique, exercée sur eux par le parenchyme hépatique ambiant (Brissaud et Toupet).

Il est fréquent de constater autour des tubercules une petite zone de dégénérescence graisseuse, si nettement localisée qu'elle leur forme « comme une 4<sup>e</sup> couche, concentrique aux zones centrale, épithélioïde, et embryonnaire<sup>(4)</sup> ».

(1) J. AUCLAIR. Les poisons du bacille tuberculeux humain. *Arch. de méd. expér.*, mai 1899, et mars 1900.

(2) CADIOT, GILBERT et ROGER. *Soc. biol.*, 18 octobre 1888.

(3) BRISSAUD et TOUPET. *Études expér. et clin. sur la tuberculose*, publiées sous la direction de M. Verneuil, fasc. 1.

(4) HANOT et LAUTH. Sur le foie gras des tuberculeux. *Études sur la tuberculose*, t. I, p. 480.