

pas sur l'importance de cette constatation pour la lymphadénie, puisque la maladie a été étudiée dans un article spécial. Nous devons seulement dire quelques mots des recherches hématologiques que nous avons poursuivies avec M. Weil dans la variole. Cette infection est caractérisée par une myélocytose tellement spéciale qu'elle peut servir à établir un diagnostic différentiel. Seule la varicelle donne une formule à peu près semblable. Or, cette modification du sang nous l'avons retrouvée également chez les animaux : lapins, singes, génisses, inoculés avec du pus ou des cultures du parasite de la variole. Les profondes modifications trouvées dans la moelle osseuse expliquent ce résultat, mais ne l'expliquent qu'en partie. Car il ressort encore des recherches que nous avons faites avec M. Weil que la variole amène l'apparition dans les organes hémopoétiques de formes cellulaires analogues à celles de la moelle des os. C'est ce qu'on voit nettement, par exemple, dans la rate.

En résumé, l'examen du sang est insuffisant pour permettre d'affirmer, dans un cas donné, le rôle de la moelle osseuse et fournit seulement des indications. Si les myélocytes sont très abondants, il faut penser à la participation de ce tissu; dans le cas de leucémie, on doit admettre une forme myélogène; de même, la présence d'un grand nombre de polynucléaires éosinophiles dans le sang fait supposer une participation de la moelle. Mais il ne faut pas oublier que dans les états pathologiques toutes ces cellules peuvent naître ailleurs, comme va le montrer l'étude de la rate.

CHAPITRE III

PATHOLOGIE DE LA RATE

Le rôle important de la rate dans la protection de l'organisme contre les agents pathogènes n'a été compris que dans ces dernières années. Il semble établi aujourd'hui que cette glande peut servir à la destruction des parasites vivants ou des particules organiques. Mais sa fonction principale consiste à lancer dans la circulation et, par conséquent, à envoyer dans des parties éloignées, des cellules capables de lutter contre les agents infectieux. En face de ce rôle phagocytaire, corollaire de sa richesse en éléments figurés, la rate peut encore contribuer à modifier la constitution chimique du sang, elle produit des substances bactéricides. Mais, pour important qu'il soit, ce rôle protecteur n'est pas indispensable. Les êtres privés de rate résistent encore à l'infection; c'est que les suppléances sont nombreuses, les organes hémato-poétiques sont multiples, et les travaux les plus récents tendent à démontrer, contrairement à une opinion accréditée à un moment, que chaque partie n'a pas le monopole exclusif de la fabrication d'une cellule donnée : les mêmes types cellulaires prennent naissance dans tous les tissus. Ces cellules myélocytaires se forment dans la rate comme les lymphocytes et les mononucléaires se forment parfois dans la moelle des os. Pour ne citer qu'un exemple, nous rappellerons que, dans la variole, les modifications réactionnelles de la moelle osseuse et de la rate sont analogues : des deux côtés naissent les mêmes cellules.

LA RATE DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

Les maladies infectieuses retentissent presque constamment sur la rate et déterminent le plus souvent une hypertrophie, parfois considérable de cet organe.

Cette loi comporte un certain nombre d'exceptions; dans la fièvre jaune, la dysenterie et le choléra, la rate ne paraît pas altérée; tout au moins son volume n'augmente-t-il pas; mais son parenchyme subit des modifications que les examens histologiques ont mises en évidence.

De nombreuses recherches, poursuivies dans les maladies humaines et dans les infections expérimentales des animaux, ont montré que toujours la rate présente des modifications qui, à quelques détails près, sont assez semblables. Aussi peut-on en donner une description d'ensemble; nous n'aurons qu'à résumer les intéressantes observations faites par Dominici et par Bezançon et Labbé.

Il faut étudier séparément ce qui se passe dans le follicule et dans la pulpe.

Le follicule est constitué à l'état normal par un amas de lymphocytes disposés concentriquement autour d'une artériole centrale. A la périphérie se voit une zone de tissu réticulé, comparable à la zone péri-folliculaire des ganglions lymphatiques : elle renferme des leucocytes mononucléés à protoplasma basophile (Dominici).

Quand le follicule est en activité, c'est-à-dire chez certains animaux et chez l'homme jeune, la partie centrale contient un centre germinatif qui refoule l'artériole et est essentiellement constitué par des leucocytes mononucléaires en caryocinèse, servant à la formation des lymphocytes. Au milieu de ces cellules s'en voient d'autres chargées de granulations nucléaires.

Dans les infections, on observe une abondante prolifération des lymphocytes, dont beaucoup sont en caryocinèse. Formés dans le centre germinatif, ils iront se disperser dans la couronne périphérique et dans la pulpe. Mais la sensibilité du centre germinatif explique la fréquence des lésions qui se développent à son niveau : ce sont des foyers de désintégration, surtout marqués dans le choléra et la diphtérie; de petites hémorragies, des œdèmes gélatineux du tissu réticulé avec fusion des cellules (v. der Stricht).

Les modifications qui se passent dans le tissu réticulé péri-corpulaire sont semblables à celles qui se produisent dans le corpuscule. Ce sont, comme dans le follicule, des proliférations portant sur les lymphocytes et les gros mononucléaires. Mais, en même temps, on voit se développer des cellules qui ne se trouvent pas dans la rate de l'adulte : elles se rencontrent seulement pendant la vie fœtale. L'infection fait donc réapparaître, suivant une loi assez générale, un état évolutif qui avait disparu. Dans la fièvre typhoïde, dans la variole, dans les infections à pneumocoque, on constatera l'apparition de myélocytes, c'est-à-dire de mononucléaires à granulations éosinophiles ou neutrophiles, entremêlés à des formes de transition ou à des polynucléaires. En même temps la pulpe peut donner naissance, comme la moelle des os, à des globules rouges nucléés. Dominici en a signalé la présence chez les animaux qui avaient subi des saignées. Nous en avons trouvé avec Weil dans la variole hémorragique; Bezançon et Labbé ont fait une constatation analogue. Van der Stricht en a également vu dans la peste.

Enfin, dans quelques cas, l'analogie avec la moelle des os est rendue encore plus évidente par le développement de cellules géantes, surtout abondantes chez les animaux.

La réaction est complétée par la tuméfaction et la desquamation des cellules du réticulum et par une congestion, surtout intense dans certaines maladies comme la fièvre typhoïde.

En face de ces modifications réactionnelles, indice d'une activité plus grande, se placent les lésions qui consistent en des nécroses atteignant les cellules individuellement ou par groupes et en une destruction des hématies qui aboutit à la production d'une certaine quantité de pigment ocre.

Les leucocytes dégénérés et les hématies malades sont englobés par les cellules endothéliales et les grands mononucléaires de la pulpe. Ce processus est très marqué dans la fièvre typhoïde (Cornil, Bezançon).

DES MODIFICATIONS DE LA RATE DANS QUELQUES INFECTIONS. — C'est surtout dans la *fièvre typhoïde* que l'état de la rate a fixé l'attention des observateurs. Morgagni avait signalé l'hypertrophie de cet organe au cours de maladies fébriles qu'il est facile de rattacher à la fièvre typhoïde. Quelques auteurs allèrent même jusqu'à faire de l'altération de la rate la caractéristique de la dothiéntérie et décrivent ainsi des splénites épidémiques et contagieuses. Mais, si la rate est en effet altérée, il faut remarquer que les autres glandes hématopoétiques sont atteintes d'une façon analogue.

L'hypertrophie de la rate débute, comme on sait, au milieu du premier septénaire de la fièvre typhoïde : elle augmente jusqu'à la fin de la deuxième semaine, et peut s'accompagner d'hémorragies intra-parenchymateuses. Il est tout à fait exceptionnel d'observer la rupture de l'organe. Cette rate volumineuse est d'abord ferme, dure, rouge, non ramollie. Ce qui domine à ce moment c'est la congestion du parenchyme qui devient telle en certains points qu'elle aboutit à la production de petits foyers hémorragiques. Les lésions cellulaires sont peu marquées. Siredey note seulement une multiplication des cellules des corpuscules.

A la deuxième période, c'est-à-dire du douzième au trentième jour, la rate reste parfois ferme et dure; plus souvent elle est molle et diffluite, et la coupe est semée de petits points qui sont dus à la saillie des corpuscules de Malpighi. Ceux-ci renferment, comme à l'état normal, des lymphocytes. Mais cette variété de leucocytes est mélangée, dans la partie périphérique des corpuscules, à de nombreuses cellules mono et même polynucléaires. Au milieu de ces cellules on en voit un certain nombre en régression qui, plus tard, seront probablement reprises par les macrophages.

Les cellules de la pulpe sont tuméfiées, volumineuses, et généralement gorgées de débris d'hématies ou de leucocytes; elles ont les caractères des mononucléaires; quelques-unes appartiennent au type myélocytaire. Rappelons, à ce propos, que Dominici a montré qu'en injectant à des cobayes vaccinés une dose non mortelle de bacilles d'Eberth, on provoque le développement de nombreuses cellules analogues à celle de la moelle des os. Enfin, comme dans le corpuscule, on observe dans la pulpe des nodules formés de cellules nécrosées.

Parmi les infections qui déterminent le plus fréquemment l'hypertrophie de la rate, nous pouvons citer le *typhus exanthématique*, la *tuberculose aiguë*, les *fièvres éruptives*, notamment la *scarlatine*.

Une mention spéciale est due à la *variole*. Il est classique d'admettre, depuis

les travaux de Golgi et de Ponfick, que l'aspect de la rate n'est pas le même dans la forme suppurée et dans la forme hémorragique de cette infection. L'organe serait augmenté de volume dans la première, tandis que dans la seconde il serait petit, dur, noir et brillant.

Les examens que nous avons pratiqués avec M. Weil, durant la dernière épidémie, nous empêchent d'accepter cette conclusion. L'hypertrophie de la rate est liée, non à la modalité clinique, mais à l'intensité de la réaction. Voilà pourquoi elle est plus fréquente dans les formes suppurées que dans les hémorragiques. C'est ainsi que sur 16 varioles confluentes mortelles, 10 fois la rate était hypertrophiée. Sur 12 varioles hémorragiques, elle ne l'était que 4 fois; mais jamais, dans cette dernière forme de l'infection, nous n'avons vu un aspect spécial.

L'examen histologique, contrairement à l'opinion de Golgi, ne révèle pas non plus de différences fondamentales. Les corpuscules de Malpighi contiennent de nombreux lymphocytes et des mononucléaires plus volumineux. La pulpe est distendue par des cellules appartenant aux diverses variétés leucocytaires, mais ce sont surtout les mononucléaires qui dominent, les uns non granuleux, les autres contenant dans leur protoplasma des granulations généralement neutrophiles. On décèle encore quelques mégacaryocytes, quelques plasmazellen. Enfin, ce qui est vraiment spécial à la variole hémorragique, c'est la présence de globules rouges nucléés.

En résumé, les modifications subies par les cellules de la rate cadrent parfaitement avec la formule leucocytaire du sang. Elles sont analogues aux changements que présentent les autres organes hématopoétiques, notamment la moelle des os. La rate se trouve ainsi, sous l'influence de la variole, contenir les éléments cellulaires qu'elle ne renferme que pendant la vie fœtale et qui, peu de temps après la naissance, semblaient avoir disparu à tout jamais. L'infection a fait revivre un état antérieur.

Gerhardt a montré que la *pneumonie* s'accompagne souvent d'hypertrophie splénique; c'est ce qu'il a noté 18 fois sur 25 cas; 6 fois l'hypertrophie rétrocéda, au moment de la défervescence; dix fois elle persista longtemps, pendant trois ou quatre semaines; enfin, dans quelques cas, le volume de l'organe augmenta encore après la crise.

Les mêmes variations peuvent s'observer dans l'*érysipèle* qui, par certains points de son évolution, se rapproche un peu de la pneumonie.

Enfin, on a reconnu que la rate est rétractée à la période algide du *choléra*; elle devient volumineuse s'il se produit des manifestations typhoïdes.

Les infections chroniques n'épargnent pas davantage l'organe que nous étudions; il suffit de rappeler ce qui se passe dans la *syphilis*, et surtout dans le *paludisme*. (Voir t. II, p. 276.)

L'hypertrophie de la rate avait déjà été signalée par Hippocrate⁽¹⁾, chez les individus buvant de l'eau des marais. Dans les cas aigus, la glande atteint généralement 500 à 600 grammes; elle est ramollie, friable, brunâtre; dans les cas chroniques, son poids peut s'élever à 5, 4 et même 5 kilogrammes. Sa consistance est accrue; de nombreuses adhérences la relient aux parties voisines. En même temps la rate renferme des pigments mélaniques: ce sont des grains arrondis, contenus dans les cellules. Si la mort a lieu pendant un accès, la

(1) HIPPOCRATE. Des airs, des eaux et des lieux, § VII. *Œuvres complètes* (trad. Littré), t. II, p. 27.

veine splénique et la veine porte renferment des cellules mélanifères qui vont s'arrêter dans le foie; si le sujet succombe pendant une période apyrétique, le pigment n'occupe que le parenchyme splénique.

Dans tous les organes et dans tous les tissus où il se rencontre, le pigment ne se trouve que dans les vaisseaux; dans la rate et la moelle osseuse, il occupe les cellules, c'est dans ces points qu'il semble prendre naissance aux dépens des globules altérés et détruits par les hématozoaires du paludisme⁽¹⁾.

A côté du pigment mélanique, existe un pigment ocre qui, contrairement au précédent, est peu abondant dans le sang et infiltre les parenchymes; dans la rate ce sont des granulations brunes, très fines, libres ou englobées dans les cellules.

Nous devons faire une place à part à la *fièvre récurrente*. Pendant les accès, les spirilles envahissent le sang; pendant les périodes d'apyrexie, ils s'accumulent dans la rate, tandis que les autres viscères n'en contiennent pas; c'est du moins ce qui ressort des recherches que Metchnikoff et Soudakewitch⁽²⁾ ont poursuivies sur des singes: ces savants ont vu les parasites dévorés par les macrophages de la rate: c'est un exemple très remarquable de phagocytose. Ce résultat semble trouver une confirmation dans les expériences de Soudakewitch, qui constate que les singes dératés, contrairement aux singes normaux, succombent à l'inoculation des spirilles. Il est vrai que le fait a été contredit. Tiktine, qui a repris l'expérience, dénie toute influence à la splénectomie; il pense que si Soudakewitch a obtenu des résultats différents, c'est qu'il a opéré pendant l'hiver et qu'il suffit alors de la moindre lésion pour faire périr les animaux.

ROLE DE LA RATE DANS LES INFECTIONS. — L'histoire de la fièvre récurrente nous a fait quitter le terrain de la médecine clinique, et nous a conduit à l'étude des faits expérimentaux.

Les maladies infectieuses inoculées aux animaux déterminent presque toutes une hypertrophie considérable de la rate. C'est ce qu'on observe notamment dans le charbon. D'après Bezançon, la pulpe congestionnée renferme de nombreux leucocytes et des cellules géantes, ayant dix fois le volume de ces leucocytes et renfermant un noyau bourgeonnant. Dans les corpuscules, comme l'avaient déjà noté Martinotti et Barbacci⁽³⁾, on voit de petits foyers nécrotiques, dans lesquels on distingue souvent de grands macrophages chargés de gros grains de chromatine. Entre les cellules s'accumule un pigment jaune, granuleux, provenant de la destruction des hématies; ce pigment peut aussi s'observer, ainsi que des débris de globules, dans l'intérieur des cellules.

La rate est également volumineuse dans l'infection par le streptocoque. Dans la tuberculose et les pseudo-tuberculoses, dans la morve, elle est fortement hypertrophiée et criblée de granulations.

D'après Gamaleia⁽⁴⁾, le pneumocoque peu virulent tue le lapin en quelques

⁽¹⁾ KELSCH et KIENER. *Traité des maladies des pays chauds*, Paris, 1889.

⁽²⁾ SOUDAKEWITCH. Recherches sur la fièvre récurrente. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, p. 315.

⁽³⁾ MARTINOTTI und BARBACCI. Ueber akute Milzschwellung bei Infektionskrankheiten. *Centrab. f. allg. Pathologie*. Bd x, p. 2., 1890. — Ueber die Physiopathologie der Milzbrandes. *Fortsch. der Medicin*. Bd ix, n° 9-11, 1891.

⁽⁴⁾ GAMALEIA. Destruction des microbes dans les organes fébricitants. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 229.

jours; la rate est très grosse et gorgée de sang. Si la culture est très active, la mort survient entre 5 et 6 heures, la rate n'est ni volumineuse, ni congestionnée. Le même expérimentateur obtient la splénomégalie, en employant des microbes pathogènes (B. du rouget, de la tuberculose) ou non pathogènes (B. subtilis, B. prodigiosus), en se servant de cultures stérilisées (B. de la morve, de la tuberculose, B. prodigiosus), ou même en injectant au lapin du sang de pigeon ou du lait. Plus récemment Nesti⁽¹⁾ a provoqué également l'hypertrophie de la rate, en injectant des cultures filtrées de B. coli ou de B. tétanique; et surtout des cultures filtrées de B. d'Eberth. Malgré la diversité des conditions expérimentales, l'hypertrophie de la rate et son hyperémie sont constamment suivies, d'après Gamaleia, d'une élévation de température. Or, ayant observé que les bactéries se déforment et s'atténuent dans la rate, Gamaleia soutint qu'il se produit sans cet organe une phagocytose énergique; l'élévation thermique ferait suite à l'activité des macrophages et à la destruction des éléments figurés; ce serait un phénomène secondaire: la fièvre traduirait une réaction de l'organisme.

On était conduit à accepter ces conclusions par une série d'expériences antérieures. Ponfick, Hoffmann et Langerhans, Asch, Siebel, avaient déjà reconnu que les matières colorantes insolubles injectées dans le sang allaient s'accumuler dans certains organes, notamment dans le foie et la rate, et y étaient englobées par les cellules. Si on refait l'expérience avec des microbes, on constate des faits analogues. D'après Wyssokowitsch, les saprophytes sont rapidement détruits, tandis que les microbes pathogènes peuvent prendre le dessus, pulluler, puis envahir le torrent circulatoire. Il semble cependant qu'il y ait une véritable lutte dans la rate. Les expériences de Werigo, de Bezançon, mettent en évidence l'intensité de la phagocytose, mais elles prouvent aussi que ce processus est souvent insuffisant et que les microbes, la bactérie charbonneuse notamment, se multiplient, malgré les cellules spléniques.

On conçoit cependant, étant donnée l'intensité de la phagocytose, qu'il soit intéressant de rechercher l'influence de la splénectomie sur la marche des infections. En supposant même que la rate soit incapable de sauver l'organisme, il suffit qu'elle ait pour mission de détruire des microbes pour que son extirpation diminue la résistance des animaux.

Aussi, dès 1888, avons-nous entrepris sur ce sujet une série d'expériences. Nous avons extirpé la rate à un certain nombre de lapins; puis, au bout de 2 à 4 jours, nous leur avons injecté dans les veines quelques gouttes d'une culture charbonneuse, plus ou moins virulente; les résultats furent très discordants: tantôt les animaux dératés périrent avant les témoins, tantôt ils succombèrent plus tard. La rate ne semblait pas avoir d'influence sur l'évolution du charbon.

Tout autre fut la conclusion de Bardach. L'auteur opéra sur des chiens. 25 animaux témoins furent inoculés, par la voie intra-veineuse, avec 1 centimètre cube d'une culture charbonneuse: 20 résistèrent; 25 dératés furent inoculés de même; 6 seulement ne périrent pas. Bardach a opéré aussi sur des lapins: 35 animaux furent dératés et, après un laps de temps qui varia d'un à trois mois, ils reçurent du premier vaccin; 26 moururent, 9 survécurent à l'inoculation, ce qui prouve déjà que la rate n'est pas la seule cause de l'immunité. On est même porté à admettre que son rôle protecteur est assez effacé; si son extirpation diminue peut-être la résistance au charbon atténué, elle

⁽¹⁾ NESTI. Il volume della milza nelle intossicazione. *La Riforma medica*, 1898, p. 145.