

recherches histologiques avaient considérablement étendu le domaine de la tuberculose. Ce n'était plus le corpuscule tuberculeux de Lebert qui servait de critérium; c'était la présence d'une cellule géante ou une disposition spéciale de diverses cellules qu'on désigne sous le nom de *tubercule élémentaire* ou de *follicule tuberculeux*. Sans doute la spécificité de cette lésion n'est pas parfaite, et l'on peut retrouver des altérations plus ou moins semblables en dehors de toute infection tuberculeuse; mais les travaux des micrographes eurent au moins le

mérite de nous ramener à la théorie uniciste et de faire rattacher à la tuberculose diverses lésions qui lui appartiennent réellement.

Voyons donc en quoi consiste le follicule tuberculeux, et, pour cela, supposons un tubercule élémentaire idéal, en faisant abstraction du tissu dans lequel il s'est développé et des altérations qu'il a pu déterminer autour de lui.

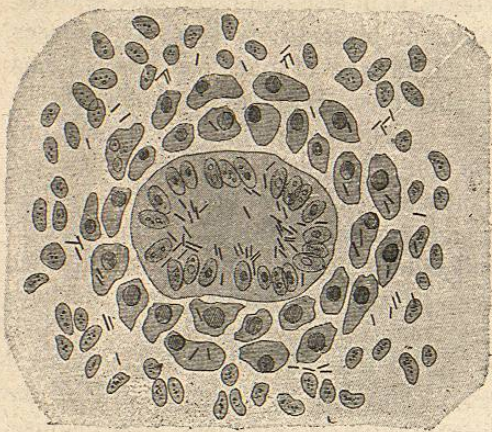


FIG. 10. — Follicule tuberculeux schématique montrant les trois zones classiques et la disposition des bacilles.

Théoriquement, le follicule tuberculeux, tel que le concevaient Köster, Schüppel, Friedländer⁽¹⁾, est formé de trois zones (fig. 10) : au centre, une cellule géante, la *Riesenzelle* des auteurs allemands; autour d'elle, des cellules épithélioïdes et, à la périphérie, une couronne de cellules embryonnaires.

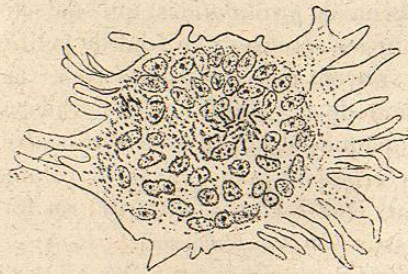


FIG. 11. — Cellule géante pourvue de prolongements rameux.

La *cellule géante* (fig. 10 et 11), regardée comme caractéristique par Schüppel, est constituée par une masse de protoplasma grenu contenant 20 ou 50 noyaux, situés à sa périphérie, où ils forment une couronne ou un croissant. La cellule elle-même est arrondie ou irrégulière, plate ou sphérique, souvent pourvue de prolongements rameux (fig. 11). D'après W. Cheyne, on voit parfois ces prolongements pénétrer dans les cellules épithélioïdes ou bien s'insinuer entre elles et gagner la périphérie en formant une sorte de réseau. Les noyaux des cellules géantes sont le plus souvent ovalaires et nucléolés; ailleurs ils sont allongés en boudins, contournés, sinueux; ailleurs encore ils ont la forme d'un fer à cheval, d'un Z. En employant de forts grossissements, on peut voir, dans quelques cellules, des figures karyokinétiques, en rapport avec la division indirecte des noyaux.

⁽¹⁾ KÖSTER, *Virchow's Arch.*, 1869. — SCHÜPPEL, *ibid.*, 1872. — FRIEDLÄNDER, *Sammlung Kl. Vorträge*, 1891.

L'aspect des noyaux et leur disposition en couronne périphérique permettent de différencier la cellule géante tuberculeuse des myéloplaxes et des cellules géantes sarcomateuses.

On trouve souvent dans les cellules géantes des grains ronds ayant de 0,2 à 0,5, occupant le centre de l'élément anatomique, et remarquables par leur aspect brillant; leur peu de résistance aux alcalis et aux acides porte à penser que ce ne sont pas des spores. On décèle dans la plupart d'entre elles des bacilles, qui tantôt ne s'y trouvent qu'en petit nombre, tantôt sont en quantité tellement considérable que la cellule en est bourrée; ils peuvent siéger au centre, ou s'accumuler à la périphérie; il ne semble donc pas qu'il y ait pour eux de situation bien définie. Koch suppose que les bacilles vivent plus longtemps que les cellules; plusieurs générations pourraient s'y rencontrer. Ces bacilles peuvent se colorer comme d'habitude; ailleurs, au contraire, ceux qui occupent le centre des cellules semblent altérés ou morts. C'est ce qui a conduit Metchnikoff⁽¹⁾ à admettre que les cellules géantes, de même que les cellules épithélioïdes, rentrent dans la catégorie des phagocytes.

Parmi les bacilles contenus dans les cellules géantes, il en est qui se colorent mal quand on emploie la double coloration par la fuchsine et le bleu; au lieu de rester rouges, comme les bacilles normaux, ils prennent une teinte rose pâle, violette, bleuâtre; quelques-uns sont incolores; d'autres sont entourés d'une capsule; sur plusieurs points le bacille semble disparaître, tandis que la capsule devient plus nette et prend une teinte jaunâtre. Il se produit ainsi des espèces de boudins au milieu desquels on peut encore retrouver un bacille sous forme d'un trait peu apparent; ces boudins se réunissent et constituent des amas d'un jaune ambré.

Ainsi on ne peut pas dire que les cellules géantes digèrent les bacilles puisque ceux-ci ne sont pas liquéfiés; mais ils se trouvent isolés par une masse qui résiste à l'action des acides et des alcalis; c'est un enkystement analogue à celui qu'on observe chez quelques infusoires.

Ces faits ont été observés par Metchnikoff sur le spermophile, petit rongeur très abondant en Russie. Chez cet animal l'évolution de la tuberculose est lente et chronique; chez le lapin lui-même, où les cellules géantes sont moins volumineuses et moins faciles à étudier que chez le spermophile, on peut observer des faits semblables à ceux que nous venons de décrire, quand la durée de la maladie a été suffisamment longue.

La zone moyenne est constituée par des *cellules épithélioïdes*, assez volumineuses; les noyaux sont arrondis ou ovalaires; le protoplasma est abondant, un peu granuleux. Ces cellules épithélioïdes renferment souvent un ou deux bacilles; il semble qu'elles périssent quand les parasites deviennent plus abondants.

Les cellules périphériques sont de simples *cellules embryonnaires*, ne présentant rien de particulier; elles sont très nombreuses et tassées les unes contre les autres. Ce sont de petits éléments arrondis, ayant 4 à 9 μ , remarquables par leur volumineux noyau et le peu d'abondance de leur protoplasma; au milieu de ces cellules, on trouve quelques éléments fusiformes qui représentent un stade plus avancé que les précédentes.

⁽¹⁾ METCHNIKOFF, Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. *Arch. f. Pathol. Anat. und Physiol.*, Bd CXIII, 1888.

Le follicule élémentaire n'est pas toujours constitué d'une façon aussi complète que celui que nous venons de décrire; au début, on ne trouve qu'un amas de cellules rondes; à une période avancée, les cellules épithélioïdes peuvent manquer et la lésion se réduit à une cellule géante entourée d'éléments embryonnaires.

Les différentes cellules qui constituent le tubercule élémentaire sont soudées par une *ganque intermédiaire*; on supposait autrefois que c'était une substance amorphe; Rindfleisch, Wagner, Schüppel y avaient décrit un tissu réticulé (tubercule cytogène de Wagner); mais on leur objectait que le réticulum n'était qu'un artifice de préparation. Il semble aujourd'hui qu'il faille admettre l'existence de linéaments fibroïdes ou fibrillaires; quelquefois même, d'un réticulum analogue à celui des ganglions lymphatiques. Champeil⁽¹⁾ a trouvé du tissu adénoïde autour des tubercules et il a signalé une coque lamellaire servant à envelopper plusieurs nodules primitifs. Baumgarten décrit également une capsule autour des tubercules, et un tissu aréolaire formé de fibrilles conjonctives; au centre du néoplasme, le réseau se réduirait à quelques fibrilles. D'après cet histologiste, la capsule se formerait plus tard: à ce moment on n'observerait plus de figures karyokinétiques; mais il se produirait un envahissement de la néoplasie par des cellules lymphatiques: c'est l'époque où le tubercule subit la transformation caséuse.

Notons que, d'après les recherches de Freund, le tissu tuberculeux renferme une substance qui donne les réactions de la cellulose et présente la même résistance aux acides.

Le tubercule est une production *non vasculaire*; c'est là un caractère fort important. Au début, quand il n'existe qu'un simple amas de cellules, on peut encore trouver des vaisseaux perméables; ceux-ci s'oblitérent plus tard et disparaissent; leur lumière est occupée par un coagulum granuleux de fibrine, emprisonnant dans ses mailles des globules blancs qui se sont accumulés près de la paroi, où ils forment une sorte de couronne. Cette oblitération vasculaire a été diversement appréciée; on a invoqué tantôt une compression du vaisseau (Rindfleisch), une coagulation du sang (Chauveau), tantôt au contraire une altération primitive de la paroi, une endo-capillarite (H. Martin).

Autour du point irrité, les vaisseaux se dilatent, poussent des prolongements; mais ces néoformations ne sont pas viables, elles meurent sur place.

Histogenèse du tubercule. — Avant d'étudier de quelle façon les follicules se disposent et se réunissent pour constituer les diverses lésions tuberculeuses, nous devons nous demander comment se développe la lésion élémentaire et d'où proviennent les différentes parties qui entrent dans sa composition.

Nous n'avons plus à discuter actuellement quels sont les points de l'économie où peuvent se produire des tubercules. Comme le disent très bien Hérard, Cornil et Hanot⁽²⁾, les tubercules se développent dans toutes les parties de l'organisme, aussi bien dans les parenchymes que dans le tissu conjonctif ou le système vasculaire. Mais, quel que soit le point où ils se fixent, les bacilles peuvent pénétrer de deux façons: tantôt ils proviennent de l'extérieur: par

⁽¹⁾ CHAMPEIL, Note sur le tissu réticulé des granulations tuberculeuses du poumon. *Arch. de physiologie*, 1881.

⁽²⁾ HÉRARD, CORNIL et HANOT, La phthisie pulmonaire, 2^e éd. Paris, 1888.

exemple par inoculation, ingestion ou inhalation; tantôt, partis d'un foyer primitif, ils vont se répandre dans l'organisme, en suivant la voie lymphatique ou veineuse. On peut donc admettre, d'après leur origine, deux variétés de tubercules, les exogènes et les endogènes. Ce sont surtout les tubercules endogènes qui ont fixé l'attention des observateurs.

Les méthodes de recherches ont été bien différentes avant et après la découverte de Koch. Pendant la période qu'on peut appeler pré-bactérienne, on fit des descriptions anatomo-pathologiques aussi détaillées et aussi exactes que possible. Quand le germe spécifique de la maladie fut connu et cultivé, on put, en l'inoculant aux animaux, observer jour par jour l'édification du néoplasme tuberculeux, sans risquer de considérer comme essentiels des processus accessoires et secondaires, de regarder comme spécifiques des altérations banales et communes à d'autres maladies.

Période pré-bactérienne. — Dès les premières recherches on avait noté l'importance des éléments lymphatiques dans la genèse et la constitution du tubercule. Virchow et ses élèves le classent parmi les lymphomes. Klebs, Köster le font naître dans les réseaux lymphatiques, Wagner insiste sur son analogie de structure avec les ganglions lymphatiques (*tuberculose cytogène*), Hip. Martin, Kiener l'assimilent aux plaques laiteuses de l'épiploon.

Cependant on recherchait un élément spécifique qui permit de distinguer le tuberculé des néoplasmes analogues. Langhans crut l'avoir trouvé quand, à la suite de Rokitsansky, il décrivit la cellule géante et la différence des myélopaxes et des cellules sarcomateuses. Pour Shüppel l'absence de vaisseaux et la présence de cellules géantes sont la caractéristique du tubercule.

Bientôt de nouveaux travaux vinrent démontrer que les cellules géantes et épithélioïdes ne sont nullement spécifiques. Heidenhain, Weiss, Baumgarten, Ziegler, produisirent ces éléments en insérant des corps étrangers dans le tissu cellulaire sous-cutané. Laulanié observa chez le chien des granulations qui avaient l'aspect et la structure du tubercule, et étaient causées par le *strongylus vasorum*; Hip. Martin détermina des granulations pulmonaires par inoculation intra-veineuse de poudres inertes.

Tout en discutant sur la valeur diagnostique de la cellule géante et des cellules épithélioïdes, les auteurs cherchèrent à se rendre compte du mode de formation de ces éléments. Dès le principe, Langhans posa le problème; il admit deux hypothèses possibles: ou la cellule géante se développe aux dépens d'une seule cellule altérée et modifiée, ou bien elle est constituée par la réunion et la confluence de plusieurs cellules. Considérée par Köster comme le résultat de la prolifération de l'endothélium vasculaire, par Ziegler comme se développant aux dépens de leucocytes, la cellule géante a été attribuée par Shüppel à l'hypertrophie d'un globule blanc émigré, puis à des altérations des vaisseaux. Cette origine vasculaire, admise par Cornil, a été mise en doute par Malassez. Brodowsky et Kiener pensaient que la cellule géante se développe aux dépens de cellules vaso-formatrices. Charcot et Gombault soutinrent qu'elle est constituée par des amas de cellules qui se fusionnent.

Telles étaient les opinions des auteurs sur l'histogenèse du tubercule, lorsqu'en 1882 la découverte du bacille de la tuberculose par Koch vint modifier, en les précisant, nos connaissances sur la tuberculose. L'élément spécifique

qu'on n'avait pu trouver par les constatations anatomiques, la bactériologie nous le faisait connaître.

Période bactérienne. — A partir de ce moment, deux grandes théories sont en présence. Suivant les uns, le néoplasme tuberculeux est constitué uniquement par les cellules migratrices accourues pour englober le microbe; le tubercule est en quelque sorte une production surajoutée, développée aux dépens des cellules protectrices appelées au point lésé. Pour d'autres, il est formé par les cellules constitutives des tissus (cellules épithéliales, cellules fixes du tissu conjonctif, endothélium vasculaire, etc.) et doit être attribué à la transformation sur place des éléments préexistants.

Parmi les partisans de la première théorie, il faut citer en première ligne Koch lui-même. Le bacille englobé par la cellule migratrice est transporté par elle dans les organes, et Koch n'est pas éloigné de croire que les mêmes cellules donnent naissance aux cellules épithélioïdes et aux cellules géantes.

Si Koch n'ose se prononcer, Metchnikoff est tout à fait affirmatif. Les éléments issus du feuillet moyen, qui sont chargés de la fonction phagocytaire, englobent et digèrent le bacille tuberculeux. Bien plus, les cellules géantes et épithélioïdes qu'il a étudiées après inoculation de tuberculose aviaire à un petit rongeur, le spermophile, auraient également des propriétés phagocytaires. Cette dernière proposition est d'ailleurs contestée par nombre d'auteurs. Plus tard, Gilbert et Girode, Yersin constatent également que le tubercule se développe aux dépens des cellules migratrices. Borrel, étudiant l'histogenèse du tubercule dans le poumon et le rein à l'aide d'inoculations de cultures de tuberculose humaine, voit les bacilles englobés par les leucocytes polynucléaires; mais ces derniers meurent rapidement et sont remplacés par les leucocytes mononucléaires qui s'emparent à leur tour des bacilles et se transforment en cellules épithélioïdes et géantes. Josué, inoculant des cultures de tuberculose humaine et aviaire dans la moelle osseuse du lapin, constate le même processus et détermine chez cet animal des lésions qui sont circonscrites avec la tuberculose humaine et diffuses avec l'aviaire.

Les partisans de l'édification du tubercule par les cellules fixes des tissus s'appuient également sur des recherches expérimentales. Baumgarten est un défenseur acharné de cette théorie. Inoculant des fragments de substance tuberculeuse dans la chambre antérieure de l'œil, chez le lapin, il voit les cellules fixes se diviser par karyokinèse pour donner naissance aux cellules épithélioïdes et géantes. Ce n'est que secondairement que les leucocytes interviennent et envahissent le néoplasme constitué par les éléments, issus par division indirecte, des cellules fixes préexistantes du tissu. Le tubercule se formerait dans tous les organes par un processus analogue. Baumgarten, qui n'admet pas la phagocytose, prétend que les bacilles ne sont pas englobés par les cellules. Pour Kostenitch et Volkow, les cellules fixes donnent naissance aux cellules du tubercule qui est envahi par des poussées leucocytaires successives; suivant ces auteurs, les cellules englobent les bacilles. Straus se montre également partisan de la théorie de l'édification du tubercule par les cellules fixes.

Quant à la cellule géante, suivant les uns, elle se développe aux dépens d'une seule cellule: sous l'influence d'une irritation trop faible pour amener sa division, ses noyaux se multiplient et restent englobés dans le protoplasma

hypertrophié et indivis (Koch, Weigert, Baumgarten). Pour d'autres, la cellule géante est constituée par la coalescence de plusieurs cellules, ou par la pénétration de leucocytes dans les masses de protoplasma dégénéré, ou par ces deux processus simultanément (Arnold, Yersin, Borrel, Kostenitch et Volkow, Josué).

Enfin le réticulum du tubercule, attribué par Friedlander à un artifice de préparation, semble bien constitué par la trame fondamentale du tissu.

Il existe donc deux théories en présence sur l'histogenèse du tubercule; elles s'appuient toutes deux sur des faits expérimentaux bien observés. Aussi peut-on supposer qu'elles contiennent toutes les deux une part de vérité et est-on conduit à se demander si on ne pourrait arriver à les concilier. Josué fait remarquer, à ce propos, que, sous le nom de cellules fixes des tissus, on a confondu les cellules fixes du tissu conjonctif, qui jouent certainement un rôle phagocytaire, et les cellules épithéliales. Selon lui, ce sont les cellules mésodermiques, leucocytes, cellules fixes du tissu conjonctif qui englobent les bacilles, mais les toxines sécrétées par les microbes peuvent agir sur les cellules épithéliales voisines et leur faire également subir la dégénérescence épithélioïde. Au point de vue histologique, toutes les cellules concourent donc à former le tubercule; au point de vue de la lutte contre le germe, les cellules mésodermiques jouent le principal rôle.

Au moment de l'arrivée du bacille, des leucocytes polynucléaires cherchent à l'englober; mais ils meurent rapidement et ce sont les leucocytes mononucléaires et les cellules du tissu conjonctif qui s'emparent du germe. Deux évolutions sont possibles: ou l'organisme triomphe immédiatement et le tubercule ne se produit pas; ou bien la victoire reste au bacille et alors deux phases successives surviennent: dans la première, les cellules se transforment en éléments épithélioïdes et le tubercule est constitué; dans la deuxième, le tubercule lui-même subit la désintégration caséuse. A ce moment encore, l'organisme peut remporter une victoire tardive: si les nombreux leucocytes qui entourent le foyer et y pénètrent restent le plus souvent impuissants, il est un autre procédé qui peut déterminer la limitation de la lésion et la mort du bacille enfermé dans les altérations qu'il a produites: c'est la sclérose qui envahit le tubercule.

Jusqu'ici nous ne nous sommes occupés que des déterminations locales du bacille de Koch au point où il se trouve en contact avec les cellules des tissus. Mais là ne se borne pas son action, comme on peut s'en convaincre en étudiant les modifications qui se produisent dans la moelle des os, en dehors de toute localisation ostéo-médullaire. Josué a reconnu en effet, que, s'il existe des lésions tuberculeuses en un point quelconque de l'organisme, il se produit dans la moelle osseuse une abondante prolifération cellulaire. Les modifications de ce tissu, en rapport avec la défense de l'organisme, s'observent également chez l'homme et chez les lapins qui ont été inoculés en des régions éloignées de l'os, ou ont été soumis à des injections sous-cutanées de tuberculine.

Structure des granulations et des masses caséuses. — Après avoir étudié la structure et le mode de formation du follicule élémentaire, il nous sera facile de comprendre la constitution des granulations, des tubercules proprement dits et des masses caséuses.