

toxiques : les unes, qu'on obtient en concentrant la culture à 100°, sont représentées par les protéines, provenant du corps des bacilles; ce sont les substances qu'on trouve dans la lymphe de Koch; les autres, qu'on prépare en concentrant dans le vide à 50° la culture filtrée sur la bougie de porcelaine, ce sont surtout des toxalbumines. Or, ce deuxième liquide a une action tout opposée à celle du premier : il fait périr les animaux dans le collapsus, tandis que la tuberculine provoque de l'hyperthermie.

Les animaux qui doivent fournir le sérum, chèvres, ânes, chevaux, reçoivent des doses progressivement croissantes d'un mélange de trois parties du premier liquide et d'une partie du second. Au bout de six mois, l'immunisation est obtenue et, trois à quatre semaines après la dernière injection, on pratique la saignée. Le sérum a la propriété d'annihiler l'action toxique de la tuberculine; chez un cobaye normal, 1 gramme de sérum empêche l'action d'une dose mortelle de tuberculine; chez le cobaye tuberculeux, qui succombe à une dose de tuberculine dix fois moindre, il faut, pour le sauver, injecter 2 à 4 grammes de sérum par kilogramme. Chez l'homme tuberculeux, la dose de tuberculine qui donne la fièvre est neutralisée par 1 centimètre cube de sérum; après le traitement par le sérum, les tuberculeux deviennent insensibles à l'action de la tuberculine, même quand on emploie des doses dix fois supérieures à celles qui, au début, provoquaient des réactions.

Au point de vue théorique, il faut attribuer au sérum de Maragliano une action bactéricide et une action antitoxique; nous renvoyons pour ce point au travail original où l'on trouvera un exposé très clair des expériences de l'auteur, qui semblent conduites avec toute la précision désirable.

Chez l'homme, le traitement, consiste à injecter 1 centimètre cube tous les deux jours; dans les cas fébriles, où il ne se produit pas d'abaissement de la température, on arrive aux doses de 5 et 10 centimètres cubes; si la fièvre disparaît, on revient à la dose de 1 centimètre cube; on y revient même quand les hautes doses n'ont pas enrayé le processus fébrile. On devra arrêter en cas d'hémoptysie.

Un grand nombre de médecins se sont servis du sérum de Maragliano et, il est à reconnaître, les observations qui ont été publiées sont assez favorables à la méthode. Le sérum rendrait service dans 91 pour 100 des cas; il guérirait dans la proportion de 16 pour 100.

Il serait évidemment prématuré de conclure que le sérum de Maragliano est le vrai spécifique de la tuberculose, qu'il est capable d'enrayer le processus morbide. De nombreux faits négatifs empêchent un pareil optimisme. Ce qu'il faut reconnaître, c'est que le médicament, aux doses indiquées par l'auteur, ne semble pas dangereux et est parfois efficace; son usage n'est pas à dédaigner, s'il réussit dans quelques cas.

Mais, avant d'apporter une opinion ferme, il nous faudra attendre le résultat des expériences thérapeutiques poursuivies sur les cobayes tuberculeux. Chez les animaux, en effet, l'infection tuberculeuse est mono-microbienne; chez l'homme, au contraire, le processus est toujours complexe; outre la tuberculose, on doit combattre toute une série d'infections secondaires. C'est là un des points d'achoppement de la sérothérapie antituberculeuse. Le jour où nous aurons un sérum capable de combattre, d'arrêter ou de détruire le bacille de Koch, nous n'aurons pas un sérum infailible contre la phtisie; car, sauf les cas de tuberculose miliaire aiguë, l'infection est mixte et, arrivé à la troisième

période, le malade porteur de cavernes, miné par la fièvre hectique, est plus un pyohémique qu'un bacillaire. A une infection polymicrobienne, il faudrait opposer toute une série de sérums, variant d'un cas à l'autre. On conçoit l'impossibilité, sinon le danger, d'une pareille thérapeutique.

Quelles que soient les surprises que nous réserve l'avenir, les recherches de Maragliano compteront parmi les plus intéressantes qu'ait suscitées l'étude de la sérothérapie antituberculeuse.

## CHAPITRE V

### PSEUDO-TUBERCULOSES

L'expression de *pseudo-tuberculose* ou *tuberculose atypique*<sup>(1)</sup> s'applique à une série de faits fort disparates, n'ayant comme caractère commun que l'existence de petites tumeurs dont l'aspect macroscopique rappelle celui du tubercule; autrement dit, on fait rentrer dans ce groupe tous les cas où des lésions granuliques ne sont pas sous la dépendance du bacille de Koch. Il serait tout aussi logique d'y ajouter la morve et certains cas de pyohémie miliaire.

Nous conservons l'expression, parce qu'elle est généralement usitée et que tout le monde s'entend à ce sujet, à la condition de faire suivre le mot pseudo-tuberculose d'une épithète qui serve à spécifier de quelle espèce il s'agit. C'est qu'en effet les pseudo-tuberculoses sont fort nombreuses; on peut les diviser en quatre groupes :

- 1° Pseudo-tuberculoses par substances inanimées;
- 2° Pseudo-tuberculoses par parasites animaux;
- 3° Pseudo-tuberculoses mycosiques;
- 4° Pseudo-tuberculoses microbiennes.

**Pseudo-tuberculoses par substances inanimées.** — A l'époque où les expérimentateurs s'efforçaient à l'envi de renverser la doctrine de Villemin, on prétendit que toute substance introduite dans les veines ou le péritoine amenait la production de tubercules; c'est ce qu'on pensait obtenir en injectant du pus, des muscles putréfiés, des fragments de tissus, des matières inorganiques, etc. Les résultats semblaient tous concordants, depuis les recherches de Lebert et Wyss jusqu'à celles de Cohnheim et Fränkel, qui devaient plus tard revenir sur leur opinion première et reconnaître la spécificité des tubercules.

Bien des causes d'erreur s'étaient glissées dans les expériences; on avait pris pour des lésions tuberculeuses, tantôt des abcès miliaires, tantôt des infarctus, tantôt enfin des granulations produites par des substances inertes. Ces granulations ont été bien étudiées par M. H. Martin<sup>(2)</sup>, qui en décrit trois variétés principales : avec la poudre de cantharide, il se produit des nodules formés par

(1) Voir la revue fort bien documentée de DUCAMP. Les tuberculoses atypiques. *La Semaine médicale*, 1895.

(2) H. MARTIN, Tuberculose des séreuses et du poumon. Pseudo-tuberculose expérimentale. *Archives de physiologie*, 1880.



des cellules embryonnaires; avec le lycopode, la lésion est caractérisée par des cellules géantes, entourées d'éléments ronds; enfin le poivre de Cayenne amène de vrais follicules constitués par les trois zones classiques qu'on observe dans la tuberculose. Si l'histologie était incapable de différencier ces diverses granulations, l'expérimentation devait résoudre le problème: M. Martin montra que les pseudo-tubercules n'avaient pas de propriétés infectieuses; en les reprenant et les inoculant à un deuxième animal, on ne déterminait aucune lésion; tout au plus produisait-on quelques granulations discrètes qui ne se réinoculaient plus. Au contraire, le tubercule vrai est inoculable en série et se transmet indéfiniment d'un animal à l'autre.

On a pu observer des productions analogues chez l'homme; MM. Cornil et Toupet ont décrit un tubercule cutané, constitué par des follicules, mais ne contenant pas de bacilles; un examen attentif fit trouver au centre du néoplasme de petits fragments d'écaillés d'huitre, autour desquels la lésion s'était développée.

A l'autopsie d'un individu qui mourut 15 jours après la perforation d'un ulcère rond, Hanau trouva de nombreuses granulations miliaires occupant le péritoine pariétal; ces granulations avaient la structure des tubercules non caséux; elles ne renfermaient pas de bacilles, mais contenaient des cellules végétales (cellules pierreuses de poire).

**Pseudo-tuberculoses par parasites animaux.** — Les pseudo-tuberculoses par parasites animaux n'ont guère été observées jusqu'ici chez l'homme; ce sont de petits tubercules jaune pâle ou verdâtres dont le volume varie d'un grain de chènevis à une noisette; au centre, on trouve des strongles microscopiques, isolés ou réunis en pelotes.

Parmi les principales pseudo-tuberculoses vermineuses, nous signalerons celle du chat, produite par l'*Ollulanus tricuspis* (Leuckart); celle du mouton, appelée encore pneumonie vermineuse, due au *Pseudalius ovis pulmonalis* (Koch); celle du veau, qui relève du *Strongylus rufescens*. Ces pseudo-tubercules se caractérisent histologiquement par de simples amas de cellules embryonnaires; ils sont donc plus voisins de la morve que de la tuberculose. Il n'en est pas de même de la tuberculose vermineuse du chien, produite par le *Strongylus vasorum* et bien étudiée par M. Laulanié<sup>(1)</sup>. Cet observateur a montré que les œufs de strongle s'arrêtent dans les ramifications de l'artère pulmonaire et déterminent une prolifération cellulaire à l'intérieur ou autour du vaisseau (tubercules endo et exogènes). Dans le premier cas, on trouve: au centre du néoplasme, une cellule géante renfermant un œuf ou un embryon; à la périphérie, des cellules épithélioïdes ou embryonnaires. Dans les tubercules exogènes, l'artère subit une dilatation anévrysmale et s'entoure d'une couronne de cellules géantes et de cellules épithélioïdes.

Plus récemment, Ebstein et Nicolaïer<sup>(2)</sup> ont également observé chez le chien et le chat des tubercules vermineux, dans lesquels ils ne purent rencontrer de bacilles. Enfin, Miura<sup>(3)</sup> a trouvé dans le grand épiploon d'un homme mort du

<sup>(1)</sup> LAULANIÉ, Sur quelques affections parasitaires du poumon et leur rapport avec la tuberculose. *Archives de physiologie*, 1884.

<sup>(2)</sup> EBSTEIN und NICOLAÏER, Beiträge zur Lehre von der Zooparasitaren Tuberculose. *Virchow's Arch.*, Bd CXVIII, 1889.

<sup>(3)</sup> MIURA, Fibröse Tuberkel bedingt durch Parasiteneier. *Virchow's Archiv.*, Bd. CXVI, 1889.

béribéri des tubercules fibreux contenant des cellules géantes et produits par des œufs de distome.

**Pseudo-tuberculoses mycosiques.** — Des végétaux d'une organisation relativement élevée peuvent susciter le développement de granulations plus ou moins semblables à celles de la tuberculose.

Citons d'abord les *Streptothrix* ou *Oospora* qui établissent une transition entre les bactéries et les champignons. Un intérêt d'autant plus considérable s'attache à ce groupe qu'on tend aujourd'hui, comme nous l'avons déjà dit, à considérer le bacille de la tuberculose vraie, le bacille de Koch, comme un streptothrix. D'autre part, la maladie qui se rapproche le plus de la tuberculose, l'actinomycose, relève d'un champignon que les botanistes s'accordent à placer dans la même famille; nous étudierons ce parasite, avec tous les détails nécessaires, dans le chapitre suivant.

Parmi les autres streptothrix pathogènes, nous signalerons d'abord celui qui produit la maladie improprement appelée *farcin de bœuf*; découvert par Nocard, qui le considéra comme un cladothrix, cet agent pathogène est désigné actuellement sous les noms de *Streptothrix*, *Oospora*, *Nocardia farcinosa*.

Eppinger<sup>(1)</sup> a trouvé, chez un homme mort de méningite, un parasite dont les cultures ont provoqué chez le lapin et le cobaye une pseudo-tuberculose; rangé d'abord parmi les cladothrix, ce végétal a été justement dénommé *Oospora asteroides*, par Sauvageau et Radais. Il a été retrouvé par Almquist dans un cas de méningite, par Ferré et Faguet dans un abcès cérébral, par Sabrazès et Rivière dans les crachats d'un malade, dans le pus d'abcès sous-cutanés, dans des abcès du cerveau et des reins. Il semble donc, d'après ces faits, que l'*Oospora asteroides* puisse se rencontrer assez souvent chez l'homme.

Diverses variétés de *Mucor* peuvent également se montrer pathogènes (Lichteim), mais ce sont surtout les *Aspergillus* qui méritent d'être étudiés.

Les *Aspergillus glaucus* et *fumigatus*, notamment, produisent chez les animaux des granulations avec cellules géantes, au centre desquelles on retrouve le parasite dont l'aspect radié rappelle celui de l'actinomycète. Ces faits, bien étudiés expérimentalement par Kaufmann et surtout par Lichteim, se trouvent complétés par les intéressantes recherches de Dieulafoy, Chantemesse et Widal, Potain, Gaucher et Sergent, Rénon<sup>(2)</sup>. Ces auteurs ont décrit une maladie particulière s'observant chez les hommes que leur profession force à manier des graines ou des farines contaminées par les spores de l'*Aspergillus fumigatus*, c'est-à-dire chez les gaveurs de pigeons et chez les peigneurs de cheveux. Pour gaver les pigeons, on s'introduit dans la bouche un mélange à parties égales d'eau, de graines de vesce et de graines de millet, puis on insufflé la pâtée dans le bec des animaux; avec l'habitude, on arrive à faire 4000 à 6000 gavages par jour. La maladie avait d'abord été rattachée à une contamination par les pigeons, qui en effet peuvent être atteints d'aspergillose; mais il est démontré aujourd'hui que le mécanisme est différent: l'homme et l'oiseau sont infectés par les graines, à la surface desquelles se trouvent les spores de l'aspergillus. Les peigneurs de

<sup>(1)</sup> EPPINGER, Ueber eine neue Cladothrix und eine durch sie hervorgerufene Pseudo-tuberculosis. *Ziegler's Beiträge zur patholog. Anat.*, Bd IX.

<sup>(2)</sup> On trouvera une étude complète de la question dans le livre de RÉNON. *Étude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme*, Paris, 1897.



cheveux contractent l'aspergillose parce qu'ils saupoudrent avec la farine de seigle les cheveux qui sont trop gras.

La maladie débute comme la tuberculose ordinaire, par de la toux, des hémoptysies, une expectoration verdâtre; l'individu maigrit, présente un peu de fièvre vers le soir. L'auscultation fait entendre des râles de bronchite et une respiration sifflante, parfois des signes de pleurésie.

Ailleurs, le début s'annonce par de la bronchite et une dyspnée à exacerbations nocturnes, asthmatiformes.

Quand la maladie reste pure, la guérison est la règle après une série d'améliorations et d'aggravations qui dure de 5 à 8 ans. Mais trop souvent l'aspergillose coexiste avec la tuberculose vraie et c'est à celle-ci qu'il faut rapporter les accidents graves et la mort.

Le diagnostic ne peut être fait que par l'examen des crachats qui révèle la présence de filaments mycéliens, et par la culture qui montre que le mycélium appartient réellement à l'*Aspergillus fumigatus*. En employant le liquide de Raulin, on peut obtenir des cultures en 48 heures. Enfin, pour être bien sûr de l'espèce, on devra pratiquer des inoculations au pigeon ou au lapin.

L'injection intra-veineuse de cultures sporulées tue le pigeon en 5 ou 4 jours, le cobaye en 4 ou 5, le lapin en 6 ou 8. L'inhalation fait périr les pigeons en 12 ou 15 jours. Par l'ingestion, on provoque parfois chez le lapin une tuberculose intestinale, pouvant aboutir à la perforation.

Chez le pigeon, les lésions sont surtout fréquentes au niveau du foie et du poumon; chez le lapin, elles atteignent les reins. Elles se caractérisent par le développement de tubercules ayant les caractères histologiques du tubercule vulgaire, mais contenant à leur centre un feutrage de mycélium.

Chez l'homme, sauf quelques cas exceptionnels (Ribbert, Boyce), où elle était primitive, l'aspergillose, dans les observations où l'on a pu faire l'autopsie, était secondaire. On en décrit trois formes anatomiques : une forme bronchique, dans laquelle un épais réseau mycélien envahit les bronches ectasiées (Virchow, Ernst, Max Pödeck); une forme tuberculeuse (Conheim), caractérisée par le développement de tubercules aspergillaires dans un poumon déjà malade; enfin une forme caverneuse. Dans ce dernier cas, on trouve une caverne, d'origine variable (infarctus, broncho-pneumonie, cancer et surtout tuberculose); au niveau des parties sèches de l'excavation, le champignon forme des touffes verdâtres ou noirâtres. Un caractère curieux de ces cavernes, c'est qu'elles n'exhalent aucune odeur.

En dehors de l'aspergillose pulmonaire, on a signalé chez l'homme quelques cas, d'ailleurs exceptionnels, d'aspergillose du rein, de la peau, de la cornée, du nez, du pharynx. L'otomycose aspergillienne est, comme on sait, une affection assez fréquente.

Un parasite d'un ordre tout différent, l'*Oidium albicans*, peut, dans certaines circonstances, provoquer une éruption de granulations qui établissent une transition entre les pseudo-tuberculoses et la pyémie. Chez l'homme, on a vu des granulations oïdiennes dans le cerveau (Zenker, Ribbert, Monnier), les reins (Schmorl), les poumons (Birch-Hirschfeld, Rosenstein, Ross), etc. Chez les animaux, l'injection intra-veineuse de cultures pures détermine la mort en quelques jours; à l'autopsie, on trouve d'innombrables granulations dans les reins, et, d'une façon moins constante, dans les centres nerveux, le cœur, le foie, les parois de l'appendice, le diaphragme, etc. La maladie expérimentale, ainsi

déterminée, relève d'un processus analogue à celui que provoquent les microbes; dans les deux cas, on peut vacciner les animaux contre l'agent pathogène et obtenir un sérum doué du pouvoir bactéricide et agglutinant (1).

**Pseudo-tuberculoses microbiennes.** — La retentissante découverte de Koch semblait établir à tout jamais l'unicité de la tuberculose. Elle fit vite oublier qu'en 1880, Toussaint avait décrit un microcoque trouvé chez une vache atteinte de tuberculose. Bien que l'auteur eût réussi à cultiver le microbe et à reproduire la maladie chez les chats, on crut à une erreur et personne ne garda le souvenir de ces premiers résultats. Aussi ne fut-ce pas sans une surprise mêlée d'incrédulité qu'on vit, en 1885, MM. Malassez et Vignal (2) décrire une tuberculose relevant d'un parasite différent de celui que Koch avait fait connaître; En inoculant un tubercule sous-cutané pris sur un enfant mort de méningite, ces expérimentateurs avaient déterminé une maladie transmissible en série et semblant produite par des amas de zooglyphes qu'on pouvait mettre en évidence dans le centre des nodules tuberculeux. Mais ce qui fit suspecter l'individualité de cette infection, c'est que plus tard, en continuant leurs recherches, les auteurs virent, par des passages successifs, les zooglyphes devenir de plus en plus rares. finalement, elles furent remplacées par des bacilles identiques à celui de Koch. S'est-il agi d'une contamination accidentelle, comme on l'a cru tout d'abord, ou d'une transformation véritable, comme tendraient à le faire supposer les recherches de Bataillon et Terre. D'après cette dernière hypothèse, le bacille de la tuberculose zooglyphique ne serait qu'une forme de la tuberculose vraie.

La tuberculose zooglyphique fut retrouvée par différents auteurs. Castro-Sofia, dont les recherches furent exécutées sous la direction de Malassez, vit les zooglyphes dans un abcès ossifluent du cou-de-pied. Eberth les rencontra chez un cobaye et un lapin, Nocard chez une poule. Manfredi provoqua une tuberculose zooglyphique en inoculant les crachats d'un malade atteint de pneumonie, Chantemesse en introduisant à des cobayes, dans la cavité abdominale, des fragments d'ouate sur lesquels avait filtré l'air d'une salle où respiraient des tuberculeux. D'autres observations ont été rapportées par Grancher et Ledoux-Lebard, Nocard, Leroy, Pfeiffer, etc.

Les auteurs qui ont commencé l'étude de la tuberculose zooglyphique se sont contentés le plus souvent d'examen microscopiques : les tentatives de culture qu'ils avaient faites étaient insuffisantes pour permettre de classer et de spécifier la maladie.

Ayant eu l'occasion d'observer une pseudo-tuberculose développée spontanément chez un cobaye, c'est-à-dire en dehors de toute inoculation, nous avons essayé d'étudier la maladie d'une façon plus complète (3).

Il nous a été très facile d'obtenir des cultures pures de l'agent pathogène. C'est un petit bacille ovaire, mobile, à extrémités arrondies; les individus sont souvent réunis en amas, mais restent toujours distincts les uns des

(1) ROGER, Les infections non bactériennes. Recherches sur l'otomycose. *Revue générale des Sciences*, 1896. — L'infection oïdienne. *La Presse Médicale*, 1898.

Voir aussi la thèse de NOISSETTE. Recherches sur le champignon du muguet. Paris, 1898.

(2) MALASSEZ et VIGNAL, Tuberculose zooglyphique. *Archives de physiologie*, 1885. — Sur le micro-organisme de la tuberculose zooglyphique. *Ibid.*, 1884.

(3) CHARRIN et ROGER, Note sur une pseudo-tuberculose bacillaire. *Société de biologie et Acad. des sciences*, 1888. — ROGER, Tuberculose et pseudo-tuberculoses, *Gazette hebdomadaire*, 1890.