

J. TISSOT

Professeur de Physiologie Générale
au Muséum national d'Histoire Naturelle

CONSTITUTION DES ORGANISMES

ANIMAUX ET VÉGÉTAUX

CAUSES DES MALADIES

QUI LES ATTEIGNENT

•

2^e VOLUME

CAUSE ET NATURE DE LA TUBERCULOSE

Origine et nature du bacille de Koch

Source originelle des virus

Constitution élémentaire des tissus

PARIS

**AU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE DU MUSÉUM
D'HISTOIRE NATURELLE**

7, RUE CUVIER

1936

Constitution des organismes animaux et végétaux. — Causes des maladies qui les atteignent. 1^{er} volume.

Ouvrage comprenant un volume de 679 pages et un album de 333 planches en phototypie.

Cet ouvrage comprend des études nouvelles relatives :

1° A la constitution et l'évolution des cultures bactériennes.

2° A l'étude de la transformation des cultures bactériennes en cultures de moisissures et réciproquement.

3° A l'évolution des moisissures parasites végétant dans l'organisme animal.

4° A l'étude de la constitution des tissus de l'organisme animal, tissu conjonctif, cerveau, fibres nerveuses à myéline, muscles, foie, rate, testicule, ovaire et des éléments figurés du sang.

5° A l'étude de la constitution des tissus végétaux.

6° A l'étude de la nature et de la constitution des ferments, des toxines et antitoxines, des virus filtrants.

7° A l'étude de la constitution du complément ou alexine.

8° A l'étude du mécanisme des phénomènes d'hémolyse, d'agglutination, de précipitation, de fixation du complément.

9° A la détermination du mécanisme de l'anaphylaxie.

10° A l'étude de la nature et du mécanisme de l'immunité contre les maladies infectieuses.

11° A l'étude des causes des maladies des végétaux, notamment des maladies de la pomme de terre, de la vigne, des céréales et notamment des maladies attribuées à des urédinées parasites.

12° A l'étude des agents pathogènes des maladies de l'homme, et à la recherche de la source originelle de ces agents pathogènes.

Toutes ces études ont eu pour résultat, tout en rectifiant de nombreuses connaissances erronnées, d'en apporter de nouvelles d'une importance capitale pour les progrès de la lutte contre les maladies. Elles ouvrent une voie nouvelle à l'activité des chercheurs.

C'est l'application des principes nouveaux établis dans cet ouvrage qui a rendu possible la découverte de la nature et de l'origine de la tuberculose et du bacille de Koch qui font l'objet du 2^e volume actuel et d'autres résultats aussi importants qui feront l'objet d'un troisième volume en préparation.

Cet ouvrage se trouve au laboratoire de Physiologie générale du Muséum d'Histoire naturelle, 7, rue Cuvier, Paris.

J. TISSOT

Professeur de Physiologie Générale
au Muséum national d'Histoire Naturelle

CONSTITUTION DES ORGANISMES

ANIMAUX ET VÉGÉTAUX

CAUSES DES MALADIES

QUI LES ATTEIGNENT

2^e VOLUME

CAUSE ET NATURE DE LA TUBERCULOSE

Origine et nature du bacille de Koch

Source originelle des virus

Constitution élémentaire des tissus

PARIS

**AU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE DU MUSÉUM
D'HISTOIRE NATURELLE**

7, RUE CUVIER

1936

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	5
Exposé historique et critique	13
Méthode appliquée aux recherches	21
Examen des éléments du tissu tuberculeux	27
Origine et nature des cellules embryonnaires	30
Rôle de la cloison interalvéolaire dans la formation des cellules embryonnaires	37
Végétation de la carcasse de soutènement des cloisons interalvéo- lares	43
Étude du contenu des alvéoles pulmonaires	47
Étude de la cellule géante	59
Formes et évolution du tissu tuberculeux	72
Causes de la forme nodulaire du tissu tuberculeux	85
Constitution et évolution des cellules embryonnaires	89
Nature et origine du bacille de Koch	97
Signification des faits observés. — Cause et nature de la tuberculose.	115
Le développement de la tuberculose est spontané; en règle générale sa cause initiale n'est pas la contagion	121
Source originelle des virus	124
Conséquence des faits au point de vue du diagnostic de la tuberculose.	130
Constitution élémentaire de la matière vivante et organisée	134

INTRODUCTION

Les études qui font l'objet de cet ouvrage sont la continuation de celles qui ont été publiées en 1926 sous le titre : « Constitution des organismes animaux et végétaux ; causes des maladies qui les atteignent » ; elles constituent le deuxième volume de cet ouvrage.

Je dois rappeler que ce premier volume contenait exclusivement des faits dont l'existence, la matérialité et la forme exacte sous laquelle ils se présentent ont été fixés par la photographie. Les faits principaux qui ont été mis en lumière par ces premières études sont les suivants :

1° La constitution histologique des tissus des organismes animaux et végétaux est très différente de celle qui est admise actuellement. J'ai indiqué et fixé par des photographies ce qu'est, en réalité, la constitution histologique du tissu conjonctif, du tissu musculaire, des éléments principaux du système nerveux central, des fibres nerveuses à myéline, du foie, de la rate, des éléments constituants du sang..., etc.

2° La forme végétative de ces divers tissus ou éléments de tissus est en réalité identique à la forme végétative de champignons inférieurs, les hyphomycètes.

3° Pour compléter cette identité, j'ai démontré, de la façon la plus formelle, après avoir établi le cycle du développement qui détermine la reproduction et la pullulation des bactéries, que les cultures bactériennes se transforment en hyphomycètes, c'est-à-dire en culture de moisissures quand on les met dans des conditions favorables à cette transformation.

J'ai donné des preuves multiples et formelles de ce phénomène en réalisant la transformation en hyphomycètes de toutes les cultures bactériennes pures qui sont les virus des maladies contagieuses connues.

Le phénomène inverse se réalise également. Non seulement les cultures d'hyphomycètes peuvent être transformées en culture bactérienne ; mais, presque toujours, elles donnent naissance en même temps, à la sur-

face même du milieu de culture, à des éléments bactériens très nombreux c'est-à-dire à une culture bactérienne.

4° Des fragments de tissus, prélevés dans les conditions les plus rigoureuses d'asepsie sur des organismes animaux et végétaux sains, donnent naissance à des cultures bactériennes et à des cultures mycéliennes de diverses formes. Ici encore la démonstration a été des plus formelles et elle n'a rien d'étonnant puisque la forme végétative des éléments des tissus est la forme mycélienne et puisqu'une culture mycélienne donne naissance à une culture bactérienne et réciproquement.

5° Ces faits expliquent comment, sans qu'interviennent des cultures bactériennes hétérogènes, les corps animaux et végétaux se décomposent, pourrissent, après la mort de leur organisation et se transforment en cultures bactériennes et mycéliennes qui, dès ce moment, deviennent des virus pouvant contaminer les animaux vivants.

Ceci prouvait que tous les virus pathogènes proviennent, obligatoirement, d'un organisme vivant animal ou végétal qui en est la source originelle.

6° D'autres recherches très étendues ont eu pour but de déterminer le mécanisme de l'immunité contre les maladies infectieuses et ont mis en lumière les faits qui expliquent en quoi elle consiste quand elle existe et la raison pour laquelle elle n'existe pas à l'égard de certaines maladies.

7° Toute une série de recherches a eu pour but le déterminisme des phénomènes de fixation du complément, de précipitation, d'hémolyse et l'étude des corps liés à ces phénomènes, alexine, hémolysines, précipitines, anticorps en général, des toxines et des antitoxines.

Les démonstrations que j'ai données établissaient dès 1926, la nature et la constitution physique des toxines et des ultra-virus qui sont constitués, non pas par des produits solubles, mais par des granulations très fines, éléments figurés formés par la culture bactérienne.

Dans ce volume déjà, il était également montré qu'il se forme dans l'organisme animal des virus autogènes et que toute une catégorie de maladies des animaux, qu'on attribuait à des virus bactériens hétérogènes, sont, en réalité, des maladies autogènes accompagnées de la formation de cultures bactériennes par l'organisme lui-même.

Le volume premier exposait encore d'autres recherches relatives à de nombreux autres sujets ; mais il n'en sera pas question ici parce que les résultats que je viens d'exposer sont seuls liés aux recherches actuelles.

On sait, par des exemples nombreux, quelle difficulté il y a à faire admettre des connaissances nouvelles surtout quand elles sont en opposition avec des faits erronés, mais admis depuis plus d'un demi-siècle. Les résultats que je faisais connaître, dans le premier volume de cet ouvrage, étaient en opposition avec de nombreuses connaissances admises. Je savais bien que de nombreuses objections me seraient faites, mais ce que je ne prévoyais pas, c'est que des sociétés savantes jugeraient, tel que cela se pratiquait il y a plusieurs siècles, que mes recherches désintéressées et qui, de toute évidence n'avaient en vue que le progrès de la science, méritaient d'être interdites, mises à l'index, et cela sans même qu'aucune raison valable m'ait été donnée pour justifier cette interdiction.

Des sociétés savantes ont en effet jugé qu'elles se compromettraient en acceptant la publication des résultats de mes recherches et cela à la requête de savants officiels.

Comment aurais-je pu prévoir que les faits établis avec autant de soins que j'en avais pris pour leur démonstration, seraient jugés avec tant de sévérité que personne, dans ces sociétés savantes, ne se trouva qui demanda, au moins, qu'un examen, même superficiel, fut décidé avant de conclure à l'interdiction de la publication.

Par ce fait, c'est la diffusion des principes nouveaux que je cherchais à introduire dans la science qui a été gênée et retardée par l'action des sociétés savantes que j'avais cru être créées, jusque-là, pour favoriser et même provoquer les progrès de la science. Heureusement que quelques esprits libres, clairs et élevés se sont trouvés qui ont cherché à réaliser cette diffusion, en dehors de moi-même et sans y avoir été sollicités.

Ces incidents, si regrettables qu'ils soient pour celui qui cherche, en ce sens qu'ils apportent une gêne à son œuvre, ne m'ont cependant pas empêché de continuer à étendre et à développer les résultats acquis.

J'étais convaincu que les faits nouveaux que je faisais connaître, en 1926, dans le premier volume de cet ouvrage et dont les sociétés savantes avaient refusé de publier les résultats, étaient de nature à provoquer la réalisation de nouvelles découvertes et de nouveaux progrès scientifiques importants dans le domaine de la physiologie générale qui est également celui de la Médecine expérimentale.

Aussi est-ce avec une grande satisfaction que je viens opposer, aujourd'hui, la réponse des faits à l'interdiction prononcée. Cette réponse des faits, exposée dans ce volume, est la découverte de la cause réelle de la

tuberculose, celle de son évolution spontanée qui, par elle-même, fait tomber la notion de contagiosité, celle de la nature et de l'origine du bacille de Koch, mitochondrie normale des éléments anatomiques, la démonstration définitive de la source originelle des virus, qui est l'organisme des animaux et des végétaux, et enfin, la démonstration de la forme réelle des mitochondries et du rôle principal qu'elles jouent dans l'organisme.

Ces nouvelles acquisitions de la science, rendues possibles par la connaissance des principes exposés dans le premier volume de cet ouvrage, constituent la preuve éclatante, définitive, de l'exactitude de ces principes et des faits qui les établissent.

Ces principes ne constituent pas seulement la solution des problèmes qui ont été étudiés pour les établir, ils constituent une voie nouvelle ouverte à l'activité scientifique des chercheurs dans tous les domaines de la biologie générale, dans ceux de l'histologie, de la physiologie générale et dans celui de toutes les parties de la médecine.

Ce deuxième volume de l'ouvrage « Constitution des organismes animaux et végétaux ; causes des maladies qui les atteignent », doit être considéré comme un exemple de l'influence que peut exercer l'application de ces principes dans l'étude d'une question de biologie générale, quand on met à leur service, intégralement, la méthode du déterminisme qui s'éteint progressivement, depuis les mémorables travaux et enseignements de Cl. Bernard.

L'un des résultats les plus importants, au point de vue pratique et immédiat, auquel j'étais parvenu dans mes premières recherches, était la détermination de la source originelle des virus ; cette source étant connue dans le principe général, il restait à la rechercher pour chaque virus pathogène en particulier et à déterminer quelle était exactement, pour chacun de ceux-ci, l'espèce animale ou végétale qui lui donnait naissance.

J'avais déjà pu établir que le trichophyton cratériforme dérive d'une évolution du tissu normal de la pomme de terre et à reproduire, à coup sûr, cette trichophytie chez le lapin par inoculation de diverses moisissures obtenues par culture de la pulpe aseptique de la pomme de terre saine.

Ce premier succès me faisait croire que je déterminerais aussi rapi-

dement la source originelle de certains virus, tels que ceux de la fièvre typhoïde, de la diphtérie, de la fièvre de Malte... etc. Prenant comme point de départ des recherches le fait que ces virus, cultivés dans certaines conditions, donnent naissance à des moisissures qui peuvent se distinguer entre elles par certains caractères liés à la spécificité de leur origine, j'ai cherché à obtenir les moisissures caractéristiques des principales substances alimentaires animales et végétales ou des espèces animales et végétales en contact avec l'homme.

Sachant que chaque espèce animale ou végétale peut être la source originelle d'un virus, j'ai comparé entre elles les moisissures obtenues par transformation des virus connus avec celles que fournissent les tissus des diverses espèces animales et végétales étudiées. Dans ces comparaisons, j'ai vu des analogies frappantes qui m'avaient amené à penser que le virus de la fièvre de Malte, par exemple, provenait de la substance des citrons ou oranges, ceux-ci, comme les cultures de *Micrococcus mélitensis*, donnant naissance à une même espèce d'hyphomycète, le *Penicilium italieum*, facilement reconnaissable. Par le même procédé, j'avais été amené à conclure que le virus diphtérique devait provenir de l'orge, celui du paratyphus A du blé, celui du paratyphus B du seigle, celui de la fièvre typhoïde du maïs..., etc.

Je n'ai pas continué cette recherche dans le même sens, parce que je ne pouvais pas fournir la preuve formelle que mes conclusions étaient exactes ni m'en convaincre de façon absolue moi-même ; j'ai jugé qu'avant de les continuer dans la même voie, je devais m'adresser à un virus qui permet de fournir cette preuve formelle, la vaccine, par exemple. Le virus obtenu de sa source originelle fournira la preuve, sans doute possible, qu'il est celui de la vaccine s'il provoque la formation de pustules analogues à la pustule vaccinale et s'il réalise l'immunité contre une inoculation ultérieure de vaccin de génisse habituel. J'ai poursuivi mes recherches dans ce sens pendant deux années sans succès et je les poursuis encore. J'ai pensé que, si j'échouais ainsi, c'est parce que mes connaissances sur la création des virus par leur source originelle, et sur leur culture en dehors de l'organisme qui est cette source étaient insuffisantes et qu'il fallait auparavant les compléter.

Convaincu que la tuberculose pulmonaire de l'homme était due à une transformation de la forme de la moisissure organique qui constitue ses tissus normaux, transformation dont le bacille de Koch serait le résultat ou le témoin, j'avais là un cas de formation d'un virus dans sa source originelle elle-même, si toutefois je ne me trompais pas. J'ai donc choisi ce sujet pour chercher à établir, soit le mécanisme de cette transformation

de la substance normale des tissus en virus tuberculisant, soit la preuve de mon erreur et de l'origine hétérogène du bacille de Koch.

J'ai fait cette étude sur le poumon de l'homme et ai cherché à établir aussi complètement que possible le déterminisme de l'évolution des lésions tuberculeuses.

Au cours de cette étude, j'ai pu parvenir à la connaissance des faits qui donnent, par eux-mêmes, la démonstration et l'explication claire et simple :

1° De la cause de la tuberculose et de l'extension de ses lésions.

2° De la cause de la destruction du tissu pulmonaire.

3° De l'origine et de la nature du bacille de Koch.

Ces acquisitions nouvelles sont d'une importance capitale au point de vue pratique car, en premier lieu, elles démontrent que la tuberculose est une maladie qui naît spontanément chez l'homme et non pas par contagion. En second lieu, elles permettent de préciser le rôle que joue le bacille de Koch dans l'évolution de la tuberculose ; enfin, elles permettront également, comme conséquence, d'éliminer définitivement et avec sûreté, toutes les méthodes de traitement inutiles qui avaient pour but, soit de détruire le bacille de Koch, résultat impossible à obtenir sans détruire l'individu lui-même, soit d'immuniser l'homme contre la contagion par ce bacille, immunisation qui est sans objet, en raison de l'origine du bacille de Koch et puisque la tuberculose est une maladie spontanée, endogène et non une maladie contractée par contagion, tout au moins en règle générale.

Mais, si ces acquisitions sont importantes aux divers points de vue que je viens d'indiquer, elles en ont une encore plus grande à un point de vue plus général : la connaissance du mécanisme de la transformation des éléments constitutifs normaux des éléments anatomiques en une culture bactérienne, c'est-à-dire en un virus pathogène ; ce fait constitue la première démonstration de la naissance d'un virus dans l'organisme vivant qui en est la source originelle et la première démonstration complète et directe de ce fait que la source originelle des virus est la substance de l'organisme des êtres vivants.

L'étude qui suit a été faite en poussant le déterminisme jusqu'à la solution de tous les problèmes posés par le développement des lésions tuberculeuses. Ces problèmes étaient :

1° La détermination des éléments qui constituent le tissu tuberculeux.

2° La détermination de l'origine, de la nature et de l'évolution de ces éléments.

3° La détermination des rapports qui existent entre le développement de ces éléments et le bacille de Koch.

4° La détermination de la nature et de l'origine du bacille de Koch.

5° La détermination finale de la cause réelle, immédiate, de la tuberculose pulmonaire naturelle de l'homme.

EXPOSÉ HISTORIQUE ET CRITIQUE

La tuberculose était considérée, avant Laënnec, comme la conséquence d'inflammations chroniques du poumon.

Laënnec le premier a, en 1811, exposé que la tuberculose se présente sous deux formes, la granulation tuberculeuse produisant un petit nodule et l'infiltration tuberculeuse qui envahit progressivement le tissu pulmonaire sans produire de nodule.

Vers 1850, Virchow¹ à la suite de ses études d'anatomie pathologique, conclut que seule la granulation tuberculeuse se rapporte véritablement à la tuberculose et il considère que l'infiltration tuberculeuse, ainsi que *toute lésion qui n'a pas la forme de nodule est un produit inflammatoire et n'a aucun rapport avec le tubercule.*

Jusqu'à 1865, de nombreux travaux sont publiés dont une partie appuient les conclusions de Laënnec et une autre partie, celles de Virchow.

En 1865-1866, Villemin² démontre que l'inoculation sous la peau du lapin de la matière tuberculeuse prise sur l'homme, une vache ou un lapin déjà rendus tuberculeux, reproduit la tuberculose ; il déduit de ce fait sa doctrine de la contagiosité de la maladie ; cette doctrine fut considérablement renforcée par les expériences de mon illustre et regretté maître A. Chauveau³ qui, en 1868, réussit à infecter trois génisses par ingestion de matière tuberculeuse provenant d'une vache phtisique.

Ainsi était introduite dans la science la grave erreur qui devait diriger toutes les recherches futures dans une voie fatalement stérile.

Les expériences de Villemin ne comportaient nullement la conclusion qu'il en a tirée. Cette conclusion aurait dû être strictement limitée à la signification du résultat de ses expériences qui était la suivante :

1. Virchow, *Pathologie cellulaire.*

2. Villemin, Cause et nature de la tuberculose. *Bull. de l'Ac. de méd.*, t. XXXII, 1866, p. 152, et *Études sur la tuberculose*, 1 vol., 1868.

3. A. Chauveau, Application de la connaissance des conditions de l'infection à l'étude de la contagion de la phtisie pulmonaire, *Bull. de l'Ac. de méd.*, t. XXXIII, 1868.

l'inoculation sous-cutanée de matière tuberculeuse aux animaux leur confère la tuberculose. Il n'y avait pas, dans ces expériences, la preuve que la contagion d'homme à homme était *toujours* la cause *déterminante* et *nécessaire* au développement de la maladie dans les conditions de vie habituelles, qui n'ont rien de commun avec les conditions de la transmission par inoculation sous-cutanée.

Quant aux expériences de Chauveau sur l'ingestion de matière tuberculeuse, elles signifiaient seulement que l'infection des génisses peut se produire dans les conditions spéciales qu'il a réalisées pour l'obtenir. Elles ne signifiaient pas non plus que l'homme contracte la tuberculose pulmonaire dans des conditions de vie qui sont totalement différentes de celles de ses expériences.

Malgré l'appui des expériences de Chauveau, les conclusions de Villemin relativement à la contagiosité de la tuberculose furent très combattues parce qu'elles ne s'accordaient nullement avec les faits cliniques observés à ce moment par une pléiade de cliniciens qui nous ont laissé les preuves qu'ils étaient des observateurs de tout premier ordre.

Il est intéressant, au point de vue historique, de rappeler avec quel pressentiment de la réalité Pidoux exposait à l'Académie de Médecine les arguments qu'il opposait aux conclusions de Villemin :

« Des expériences sur les animaux vous donnent tel ou tel résultat, et, *au lieu de les contrôler par l'expérience clinique et par toutes les données de la physiologie humaine, vous échafaudez sur elles une doctrine générale de la tuberculose humaine et de toutes les maladies.* Pour cela, vous renversez toutes les notions acquises. Il faut que nous acceptions, du jour au lendemain, que la phtisie tombe des nues et que, dans sa pathogénie, le sujet, la *constitution*, les conditions hygiéniques, l'hérédité, les diathèses, ne sont rien, et que tout est sur la lame d'une lancette chargée d'un virus tuberculeux impossible, provenant sans doute d'un tuberculeux qui le tenait d'un autre, *ainsi de suite jusqu'au premier homme, qui ne le tenait pourtant de personne et devait l'avoir formé de toutes pièces* ».

Pidoux appuyait son argumentation en demandant qu'on lui fasse connaître un seul cas de tuberculose résultant d'une contagion avérée. Six ans après, pas un seul cas n'avait encore pu lui être opposé.

De tels arguments ont une valeur si considérable qu'ils ont laissé un doute et que la notion de contagiosité a continué à être très contestée jusqu'en 1882.

La découverte et la culture du bacille de Koch¹ en 1882, donnèrent

1. Koch, *Die Oeliologie der Tuberkulose*, Berliner. Klin, *Wocheuschr.*, 10 avril 1882, p. 221.

une consécration décisive aux conclusions de Villemin et firent tomber, dès ce moment, toutes les objections opposées à la contagiosité; celle-ci fut admise à peu près par tous.

Ultérieurement, la lutte contre la tuberculose devait se diriger contre le bacille qu'on croyait nécessairement être l'agent de la tuberculose, *puisqu'on l'obtenait en culture pure et que l'inoculation de cette culture pure conférait la tuberculose*. Il faut reconnaître que personne n'aurait osé contester ces conclusions et qu'à ce moment les faits paraissaient bien concluants.

Cependant, cette découverte n'enlevait rien à la valeur des faits cliniques observés au cours du siècle dernier et qui s'opposaient à la doctrine de la contagiosité.

L'infection bacillaire étant à peu près universellement admise, comme cause de la tuberculose, la lutte contre cette maladie se trouvait, par ce fait, engagée dans une voie dont elle pouvait difficilement sortir. L'étude de la tuberculose se borna à peu près, dès ce moment, à des travaux d'anatomie pathologique en vue de préciser des points particuliers de l'évolution de la maladie.

Les études nouvelles sur les toxines, ne firent qu'aggraver l'obscurité en faisant admettre que l'évolution des lésions tuberculeuses était commandée par l'action des toxines du bacille de Koch.

Tous les essais faits, dès ce moment, en vue de la guérison de la tuberculose par les procédés les plus divers dirigés contre le bacille de Koch ont échoué; la tuberculine de Koch, les essais de Behring à l'aide des bacilles à virulence atténuée ou par injection de substances extraites de bacilles, tous les essais de sérothérapie, se sont révélés entièrement inefficaces. Seule la clinique a réussi à réaliser des progrès sensibles dans le traitement de la tuberculose.

Actuellement, la tuberculose est considérée à peu près par tous comme due au bacille de Koch et de nature contagieuse. A peu près l'un des seuls, A. Lumière a, depuis quelques années, combattu cette notion de contagiosité de la tuberculose chez l'adulte, cela en reprenant les faits établis par les cliniciens du siècle dernier et leurs arguments.

Je reviendrai ultérieurement sur ce point que je développerai plus amplement.

En dehors des faits que je viens d'exposer, les recherches d'anatomie pathologique sont d'une importance capitale dans l'étude du développe-

ment de la tuberculose. Nous examinerons donc spécialement, ici, l'évolution des connaissances relatives à ce développement.

Après les travaux de Virchow, il faut citer ceux de Grancher¹ dont voici la conclusion la plus importante que je cite textuellement :

« La définition de Virchow est trop étroite, puisqu'elle ne comprend que la granulation tuberculeuse adulte. Il faut ajouter à cette forme typique les jeunes nodules visibles au microscope seulement et les amas irréguliers de tissu cellulo-embryonnaire qui ont la même structure et la même destinée que le tubercule et qu'on rencontre, soit dans la granulie aiguë, soit dans les pneumonies caséuses sans granulation.

« La forme n'est pas un caractère absolu puisque le tubercule peut se présenter sous la forme infiltrée. »

Baumgarten² qui étudia la tuberculose pulmonaire expérimentale en injectant une émulsion bacillaire dans la chambre antérieure de l'œil et en examinant les lésions pulmonaires à leurs différents stades et à intervalles réguliers, a constaté que des bacilles viennent se fixer dans les cloisons interalvéolaires et qu'ils y déterminent un processus inflammatoire provoquant lui-même la desquamation de l'épithélium alvéolaire qui tombe dans la cavité de l'alvéole. Par la suite, se forment les tubercules dont les plus volumineux sont constitués par un réseau d'alvéoles dont la cavité est remplie de cellules épithélioïdes.

Cette conception de Baumgarten n'est pas admise par Borel qui la critique en ces termes³ :

« Comment des cellules d'origine si diverses (cellules alvéolaires, épithélium pulmonaire, endothélium des vaisseaux, cellules des follicules lymphatiques, épithélium des bronches) arrivent-elles à former les cellules épithélioïdes des granulations ? On ne le voit pas très bien.

« En réalité, nous verrons combien la tuberculose pulmonaire est différente et combien une méthode d'inoculation (intraveineuse), qui aura pour but de mettre en contact *immédiat* bacilles et éléments des tissus du poumon, nous permettra de suivre avec la plus grande rigueur et jour par jour, l'enchaînement des faits qui surviennent dans la tuberculose pulmonaire.

« L'infection du poumon par la voie veineuse aura l'avantage de nous montrer, à *coup sûr et sans traumatisme*, les premiers termes de l'infection, la réaction immédiate de l'organisme, la formation rapide de véritables granulations tuberculeuses dans les vaisseaux mêmes. Ces granulations

1. Grancher, *De l'unité de la phthisie*. Thèse de Paris, 1873.

2. Baumgarten, *Über Tuberkel und Tuberkulose*.

3. A. Borel, *Ann. de l'Inst. Past.*, p. 597, 1893.

initiales, véritables tubercules d'inoculation, évolueront pendant un certain temps sans provoquer d'autre réaction apparente et aboutiront à la caséification vers le vingtième jour environ.

« A ce moment-là, et sans transition aucune, nous assisterons à la généralisation rapide du processus tuberculeux. »

De ses observations, Borel conclut :

« La cellule tuberculeuse est toujours une cellule lymphatique ».

Dès le premier jour de l'injection, et même déjà aussitôt après l'injection, Borel constate que¹ :

« Tous les capillaires et vaisseaux du poumon montrent une leucocytose polynucléaire intense. Le groupement des leucocytes est surtout évident dans les endroits où se trouvent les bacilles. A un fort grossissement, il est facile de voir que la plupart contiennent des bacilles. Quelquefois, un petit amas bacillaire se trouve arrêté dans un capillaire du poumon; la masse des leucocytes disposés autour de lui est souvent très considérable et ceux-ci forment une barrière à plusieurs rangs : ils contiennent presque tous des bacilles... Étant donnée la constance du phénomène, je considère comme parfaitement établi ce fait que les bacilles introduits dans la circulation sont immédiatement appréhendés par les leucocytes polynucléaires ».

Cette leucocytose polynucléaire avait déjà été observée par Kostenich et Volkow² qui ont constaté que ces leucocytes sont disposés en foyers dans lesquels on trouve presque toujours des bacilles, mais qui n'affectent avec ces derniers que des rapports de voisinage. Ils n'ont pas vu de leucocytes contenant des bacilles ; mais ils constatent qu'où il y a des bacilles, il y a presque toujours des leucocytes polynucléaires et que ces derniers sont de bons indicateurs de la présence des premiers.

Borel constate qu'au troisième jour, les leucocytes commencent à subir un processus de dégénération et disparaissent totalement au cinquième jour, ce qui l'amène à cette conclusion (*loc. cit.* p. 606) :

« Les leucocytes polynucléaires sont donc impuissants dans la lutte contre le bacille et sont tués par lui ; mais il n'en est pas moins évident qu'ils incorporent les bacilles dès la première heure et je ne puis, en aucune façon, souscrire aux idées émises par MM. Kostenich et Volkow ».

« Aux endroits où se trouvent réunis bacilles et leucocytes polynucléaires, Borel constate l'arrivée, au troisième jour, de grandes cellules à noyau unique, présentant de nombreuses expansions et qui sont, d'après

1. A. Borel, *loc. cit.*, p. 604.

2. Kostenich et Volkow, Développement du tubercule expérimental. *Arch. de méd. exp.*, 1892, p. 741.

lui, de grands leucocytes mononucléaires. Ils siègent à la périphérie des vaisseaux. Il constate ensuite que :

« Dès le troisième jour, les coupes montrent, dans l'intérieur même des vaisseaux, de nombreuses cellules géantes et on les voit pour ainsi dire se constituer autour des amas bacillaires. Ici, leur origine n'est pas douteuse, c'est par la fusion des leucocytes mononucléaires qu'elles prennent naissance. »

Par ailleurs, Borel constate « la formation de pareilles cellules géantes, par le même processus, dans les alvéoles, dès les premiers jours de l'inoculation ». Mais dans ce cas, cette formation s'opère, non par fusion de leucocytes mononucléaires, mais par fusion de cellules dites *cellules à poussières* (que certains auteurs considèrent comme des cellules épithéliales). Un dessin représentant ces cellules est annexé au mémoire de Borel. Elles semblent bien être des cellules épithéliales et leur aspect diffère totalement de celui de leucocytes mononucléaires. Aussi Borel s'efforce-t-il de démontrer, en vue de conserver l'unité de sa démonstration, que ces cellules doivent être considérées comme des cellules d'origine lymphatique.

Quoiqu'il en soit, ces observations amènent Borel à conclure que « la cellule tuberculeuse est toujours une cellule lymphatique ».

C'est également la conclusion de Calmette¹ qui considère que, dans tous les cas, le tubercule est une production lymphatique et que « les cellules fixes des différents organes, dans lesquels il est susceptible de se développer, ne jouent aucun rôle actif dans son histogénèse ».

M. et M^{me} Hollande² ont conclu, de leurs études de cytologie sur la tuberculose expérimentale des poumons du lapin et du cobaye :

« L'histogénèse du follicule tuberculeux s'effectue aux dépens d'une seule cellule : la cellule embryonnaire. Celle-ci n'est qu'une cellule lymphatique diapédésée qui se transformera successivement en plasmocyte, en cellule épithélioïde et finalement en cellule géante.

Cette transformation est le résultat des processus morbides que subissent les cellules sous l'influence des toxines microbiennes et de l'endoparasitisme du virus tuberculeux ».

Ainsi, nous sommes en présence de trois conceptions différentes pour expliquer le développement de la tuberculose pulmonaire.

1. A. Calmette, *L'infection bacillaire et la tuberculose*, Masson, 1920, p. 104.

2. M. et M^{me} Hollande, Histogénèse et cytologie du follicule tuberculeux, *Arch. de méd. exp.*, 1931, m. 149.

La première, remontant à l'époque qui précède la découverte du bacille de Koch, fait de la tuberculose pulmonaire une conséquence des inflammations chroniques du poumon.

La deuxième et la troisième attribuent la tuberculose à une infection de l'organisme par le bacille de Koch, mais différent quant au mode de développement de la matière tuberculeuse.

La deuxième avec Grancher, Baumgarten, etc., admet que le tubercule résulte de la desquamation, dans l'alvéole pulmonaire, de la paroi épithéliale alvéolaire irritée par le virus tuberculeux, c'est-à-dire d'un phénomène pneumonique préalable.

La troisième avec Koch, Cornil, Metschnikow, Yersin, Borel, Gilbert et Girode, Hollande... etc., conteste cette origine et considère que le tissu tuberculeux naît toujours exclusivement de cellules lymphatiques *venues à la rencontre des bacilles pour les englober et les détruire*.

Aux deuxième et troisième conceptions, on peut opposer les objections suivantes :

La deuxième conception expose bien comment la présence du bacille de Koch dans les parois alvéolaires peut, par inflammation, produire la chute de l'épithélium alvéolaire dans la cavité de l'alvéole et explique comment le tubercule se forme au début. Elle n'explique pas comment ce tubercule s'accroît ni comment évoluent les cellules épithéliales et encore moins à quoi correspondent les petites cellules rondes ou cellules embryonnaires qui ne répondent à aucun élément épithélial de la paroi alvéolaire et qui, cependant, constituent la zone d'accroissement des tubercules et sont visiblement liées à cet accroissement.

A la troisième conception, d'après laquelle la cellule tuberculeuse est toujours une cellule lymphatique, on peut opposer ce qui suit :

1° Si, au début de l'infection tuberculeuse, il se produit une leucocytose polynucléaire de défense destinée à englober et à détruire les bacilles, la nature emploie un singulier procédé de défense puisque ces leucocytes sont tués par le bacille.

2° Comme, après le cinquième jour, il reste des bacilles dans le sang et également des leucocytes polynucléaires dans l'organisme, ceux-ci étant au surplus indéfiniment remplaçables par d'autres de nouvelle formation, il est inadmissible que, s'il y a réellement *appel des leucocytes par les bacilles*, la leucocytose polynucléaire ne se continue pas. Il y a donc là un fait de grosse importance qui reste inconnu dans le phénomène.

3° Si la leucocytose polynucléaire est un procédé de défense, la leucocytose mononucléaire qui la suit en est un aussi ; il est incompréhensible et même inadmissible que le bacille tuberculeux tue les premiers leuco-

cytes, les polynucléaires, et qu'au lieu de tuer les seconds, il exerce au contraire sur eux une action excitatrice et hypertrophique qui les amène à se muer en cellules épithélioïdes ou en cellules géantes.

4° La destruction du tissu pulmonaire résulte de la formation du tissu tuberculeux, c'est-à-dire du tubercule. Or le tubercule serait constitué uniquement par des cellules lymphatiques. Comment admettre que le bacille tuberculeux, au lieu d'opérer lui-même directement la destruction du tissu pulmonaire, puisse la réaliser indirectement en communiquant aux cellules lymphatiques cette propriété destructive qu'elles ne possèdent pas normalement. Or, c'est bien l'action qu'exercerait le bacille d'après la conclusion de Borel : *la cellule tuberculeuse est toujours une cellule lymphatique.*

5° Une preuve de l'inexactitude de la troisième conception est fournie par ce fait, qu'après la mise en jeu d'un premier procédé de défense qui aboutirait à la mort des leucocytes polynucléaires, puis après la mise en jeu d'un deuxième procédé de défense qui, au contraire, pousserait les leucocytes mononucléaires à une évolution hypertrophique, la tuberculose se développe aussi bien et même mieux que si aucun procédé de défense n'était intervenu, puisque ce sont précisément les leucocytes mononucléaires qui viendraient constituer les cellules tuberculeuses.

On se rend compte que de telles affirmations sont basées sur des faits dont l'interprétation n'est pas exacte et qu'elles ne répondent qu'à de multiples hypothèses invoquées chaque fois pour les besoins d'une thèse, pour suppléer à des faits inconnus et à un déterminisme insuffisant.

En résumé, ni l'une ni l'autre des trois conceptions en présence n'explique l'évolution de la tuberculose pulmonaire, ni la nature de cette maladie.

MÉTHODE APPLIQUÉE AUX RECHERCHES

Depuis 1882, date de la découverte du bacille de Koch, l'étude de la tuberculose n'a pas fait de progrès bien sensibles. Elle ne pouvait en faire aucun parce qu'une barrière infranchissable pour les observateurs a été dressée devant eux par une série de faits passés à l'état de principes intangibles ; elle ne pouvait pas en faire sans que cette barrière soit détruite par l'élaboration de principes nouveaux correspondant à la réalité des faits. J'ai indiqué ces principes à la page 5. C'est grâce à eux et en soumettant toute question à un déterminisme rigoureux, que j'ai pu réaliser fructueusement cette étude actuelle de l'évolution des lésions tuberculeuses.

C'est grâce à eux que j'ai été libéré des principes faux et que j'ai pu *voir* la formation des cellules épithéliales du poumon par un rameau émané de la carcasse de la cloison interalvéolaire, la constitution de ces cellules, la naissance des cellules embryonnaires sur la carcasse de la cloison interalvéolaire ou sur des faisceaux de fibrilles qu'elle émet, la nature réelle de ces cellules embryonnaires et enfin la naissance du bacille de Koch sur les granulations formées par des cellules embryonnaires complètement évoluées.

Sans les connaissances nouvelles décrites dans ma publication de 1926, je n'aurais rien vu, car les connaissances anciennes m'auraient interdit de croire qu'une cellule embryonnaire peut naître par un petit filament provenant lui-même d'un autre, ou de croire que le bacille de Koch, ou tout autre bacille, peut naître sur une granulation et ceci surtout parce que, n'ayant pas pu leur trouver une autre origine, on admet généralement que les cellules embryonnaires sont des cellules lymphatiques provenant du sang par le phénomène hypothétique et vraisemblablement inexistant de la diapédèse.

Comment croire, et encore mieux oser écrire, en présence des principes

actuels, qu'une granulation appartenant à une cellule qu'elle soit ou non d'origine lymphatique, peut donner naissance à un bacille de Koch !

Du déterminisme qui a été fait dans cette étude, l'hypothèse a été exclue. J'ai cherché à établir les faits avec le maximum possible de précision et de telle façon qu'ils puissent être contrôlés, appréciés, jugés, directement par le lecteur sans avoir à tenir compte de l'opinion de l'auteur.

Un tel jugement n'est possible que sur des documents photographiques de grande netteté, non retouchés, c'est-à-dire sur des documents qui reproduisent intégralement, nettement, dans les moindres détails, les points des préparations qui ont servi à l'étude et à la détermination des conclusions.

Cette précision ne peut pas être obtenue par des dessins et il faut de toute nécessité, pour l'obtenir, abandonner ce procédé de reproduction pour le remplacer par la photographie, seul procédé capable de fidélité et qui a l'avantage d'éviter les erreurs d'interprétation de l'œil et du cerveau, les oublis et erreurs de dessin, ainsi que les erreurs qui peuvent provenir du fait que, par son dessin, l'auteur cherche à donner une démonstration et qu'il y reproduit surtout les points qui, suivant sa conception, sont de nature à faire la démonstration qu'il recherche.

Une telle reproduction faite avec les yeux et la main, toujours induits plus ou moins en erreur par le raisonnement, *est forcément inexacte et sujette à caution* ; elle est incapable de servir de témoin fidèle aux observations et de preuve aux affirmations. Si le dessin est exécuté par la main et l'œil ignorant d'un dessinateur, c'est l'inexactitude inévitable.

On en trouvera une preuve éclatante dans les pages qui suivront, en comparant les photographies de tubercules du poumon, de cellules embryonnaires, épithélioïdes ou géantes, de cellules épithéliales de la paroi alvéolaire du poumon avec les dessins qui ont été publiés sur le même sujet.

On se rendra même compte, par cet examen, que la reproduction exacte d'une préparation microscopique par un dessin est impossible, quelle que soit l'habileté du dessinateur. Les détails les plus ténus sont quelquefois les plus importants d'une préparation, et un trait placé inexactement suffit à modifier le rapport qui existe entre deux éléments. Ceci résulte, de toute évidence, de la comparaison entre les dessins et les photographies.

Mais la reproduction photographique présente encore d'autres avan-

tages. J'ai depuis longtemps constaté que l'examen à la loupe des photographies des préparations microscopiques permet de faire des observations plus fructueuses mêmes que celles réalisées par l'examen direct au microscope. Souvent l'examen d'une photographie m'a permis de rectifier une conclusion erronée tirée de l'examen direct au microscope, ou de constater un fait important qui m'avait échappé avec cet examen.

Quand on examine une préparation, il passe devant l'œil une quantité d'images les plus variées dont la plupart sont incompréhensibles pour lui, à ce moment, mais qu'il sera peut-être en mesure de comprendre par la suite dès qu'une image comprise aura ouvert le champ à une voie nouvelle dans la découverte. Le seul examen ultérieur de ces images, fixées par la photographie et conservées, permet souvent de réaliser une découverte qui avait échappé avec l'examen microscopique direct.

Aussi ai-je été amené, depuis longtemps, à *fixer définitivement par des clichés tout ce que montre d'intéressant une préparation*. J'obtiens ainsi et je conserve une grande quantité de documents fidèles, précis, qui, par leur comparaison et leur étude ultérieure permettent une analyse extrêmement serrée des phénomènes. Une même région est souvent photographiée à plusieurs grossissements différents (100, 300, 600 1200), pour faciliter l'étude ultérieure.

Si on ajoute à ces avantages qu'un dessin demande des heures, quelquefois une journée entière pour son exécution, qu'il est coûteux quand on le fait exécuter par un dessinateur, tandis que l'obtention d'un cliché photographique demande trois à cinq minutes au plus et que son prix de revient est minime (0,80 à 1 franc au plus), il ne peut y avoir aucune hésitation sur la méthode à choisir.

Mais, pour appliquer la méthode photographique, et lui conserver son caractère de précision parfaite, il faut ne reproduire que des préparations microscopiques très nettes, complètes, où les éléments sont visibles avec une grande netteté et clarté.

La technique histologique permet d'obtenir des préparations très belles dans lesquelles on peut colorer différemment les divers éléments pour les différencier. Bien souvent, dans ces préparations, certains éléments sont peu visibles et certaines particularités, souvent de haute importance, restent invisibles. De telles préparations sont utiles dans certains cas, mais, en général, elles ne sont pas favorables à l'étude.

L'expérience m'a montré que, s'il est fort important de rendre visibles les détails intérieurs d'un élément, *il est encore plus important de rendre très visibles les rapports que les éléments ont entre eux*.

Aussi, l'expérience m'a conduit à utiliser presque exclusivement

des préparations *colorées de telle façon que les éléments deviennent tous visibles, nets et photographiables*. La coloration doit être assez intense pour que tous les éléments, quels qu'ils soient, deviennent visibles et pas trop intense pour masquer les détails intérieurs des éléments les plus massifs. La question d'épaisseur de la coupe a aussi une importance toute particulière; il y a une épaisseur qui convient à chaque genre d'étude; les coupes très minces présentent souvent plus de netteté, mais une certaine épaisseur est souvent nécessaire pour pouvoir observer les rapports que les éléments présentent entre eux.

Dans ce deuxième volume, j'ai employé un procédé que j'avais très peu utilisé dans le premier, pour exposer au lecteur les résultats des observations et les preuves des faits; dans la plupart des cas, j'ai réalisé l'agrandissement photographique des clichés originaux dans la proportion de 1,7 à 2,5. Ce procédé présente l'avantage :

1° D'éviter au lecteur d'être obligé, dans la plupart des cas, de prendre une loupe pour bien distinguer les détails; ceci n'empêche pas qu'il aura encore avantage à ajouter la recherche à la loupe dans certains cas, malgré l'agrandissement.

2° D'exposer avec netteté, au lecteur, les détails les plus fins de la constitution des tissus à un grossissement total de 2000, par exemple.

3° De pouvoir présenter, avec une parfaite netteté de mise au point, de très larges champs d'observation, la photographie originale ayant été faite avec un faible grossissement.

J'ajoute que j'ai utilisé ce procédé d'agrandissement même pour mes observations personnelles.

L'étude du développement de la tuberculose pulmonaire, après injection de virus tuberculeux dans le système veineux, ne peut pas montrer des phénomènes identiques à ceux du développement normal de la tuberculose habituelle de l'homme.

Le fait d'inoculer la tuberculose par la voie veineuse, rend obligatoire son développement à partir des vaisseaux. La constatation, dans ce cas, que les cellules tuberculeuses se développent d'abord dans les capillaires du poumon, n'entraîne nullement la conclusion que le début du développement de la tuberculose pulmonaire de l'homme doit se produire par un processus identique.

Quand on étudie la tuberculose expérimentale provoquée, soit par

la voie veineuse, soit par une inoculation dans un organe, œil, foie, rein, péritoine, on peut être certain d'observer un mode de développement qui ne correspond ni à celui de la tuberculose pulmonaire de l'homme, ni à la tuberculose clinique et naturelle du bœuf.

Il est donc nécessaire, indispensable, pour observer le développement normal ou habituel de la tuberculose pulmonaire, de ne pas étudier la tuberculose expérimentale, qui ne se produit pas par les voies naturelles, et d'étudier plutôt la tuberculose naturelle et habituelle de l'homme.

On a reconnu l'existence d'un bacille tuberculeux humain, d'un bacille d'origine bovine et d'un bacille d'origine aviaire. On sait que, même développé chez l'homme, le bacille bovin garde son type qu'on peut encore déceler par certains caractères ; il en est de même pour le bacille d'origine aviaire. Ceci permet tout au moins de penser que l'origine de ces virus est autogène, c'est-à-dire que le virus bovin, par exemple, est issu de l'organisme même du bœuf, puisqu'il garde les caractères spécifiques de son origine. Le virus humain ne possède donc son développement normal que chez l'homme, le virus bovin que chez les bovidés... etc. .

Si la source originelle du bacille humain est l'homme, c'est donc une erreur d'étudier son développement chez le lapin ou le cobaye.

Seule l'étude expérimentale du développement du bacille bovin chez le bœuf, ou du bacille aviaire chez les gallinacés serait exempte de cette critique, mais l'introduction expérimentale du virus, par quelle voie que ce soit, constituerait encore une cause d'erreur pour l'observation.

Seule, l'observation de la tuberculose clinique ou accidentelle est exempte de ces causes d'erreurs et peut permettre une analyse exacte des phénomènes. C'est pour toutes ces raisons que, dans mes études, je me suis adressé à la tuberculose pulmonaire de l'homme. Les pièces anatomiques nécessaires à de telles études sont obtenues à volonté au cours des autopsies, dans les cas de tuberculose pulmonaire suivie de mort. Il est bien rare qu'on ne puisse pas trouver dans le poumon une zone dans laquelle existent les lésions tuberculeuses à tous les stades de leur développement, et sous toutes leurs formes.

Un morceau de cette région est traité par le formol à 10 % pendant trois jours, ou par le liquide de Bouin, puis lavé, déshydraté par l'alcool, puis plongé dans le toluène et enfin inclus dans la paraffine. Les coupes, collées et déparaffinées, sont ensuite colorées, à froid, pendant 2 à 10 minutes, par de la fuchsine acide de Ziehl à laquelle on ajoute un tiers, la moitié, ou les trois cinquièmes de son volume d'alcool suivant les cas ;

l'alcool remplit ici le rôle de limiter le degré de coloration. On lave ensuite à l'eau distillée froide.

Dans d'autres cas, les coupes sont d'abord colorées à l'hématoxyline ferrique, puis ensuite à la fuchsine de Ziehl, Ces colorations suffisent pour obtenir des préparations dans lesquelles tous les éléments sont visibles.

Les observations que je vais décrire consisteront, d'abord, à examiner un tubercule typique et à analyser les divers éléments qui le constituent.

EXAMEN DES ÉLÉMENTS DU TISSU TUBERCULEUX ET DES POINTS SUR LESQUELS DOIVENT PORTER LES RECHERCHES

D'après A.-Ch. Hollande et M^{me} G. Hollande¹, qui ont étudié longuement la cytologie du tissu tuberculeux, le tubercule serait constitué comme il suit :

« Le follicule tuberculeux comprend trois zones : le centre est occupé par les premières cellules embryonnaires diapédésées, transformées en cellules épithélioïdes, plus rarement en cellules géantes ; la zone externe renferme les cellules embryonnaires types, récemment diapédésées ; la zone moyenne comprend les plasmocytes et les cellules épithélioïdes en formation.

« Il n'existe aucune gangue intermédiaire entre les cellules du follicule (p. 217)... »

Dans la même publication (p. 166), les mêmes auteurs écrivent :

« Le follicule tuberculeux apparaît dès lors comme ayant une formation très simple : il est le résultat d'une production lymphatique issue de la réunion de cellules mobiles, diapédésées qui, toutes, ont pour origine une même sorte de cellules : la cellule embryonnaire, elle-même, cellule lymphoïde. »

« En d'autres termes, dans un même follicule tuberculeux, les cellules embryonnaires se trouvent simplement, à divers degrés, à des stades différents de leur évolution morbide. . . . Entre ces diverses cellules, appartenant en propre au follicule tuberculeux et surtout à la périphérie de ce follicule, s'infiltreront, suivant l'état de virulence du microbe, des cellules conjonctives, des fibroplastes, et des leucocytes polynucléés. . . . »

1. A.-CH. Hollande et M^{me} G. Hollande, Histogénèse et cytologie du follicule tuberculeux, *Arch. d'anal. microsc.*, 1931.

« Dans un follicule tuberculeux non caséifié, les bacilles de Koch ne se trouvent jamais à l'état libre ; ils ne sont, en d'autres termes, jamais situés entre les cellules et en dehors d'elles ; *ils sont obligatoirement incorporés dans le protoplasme des cellules épithélioïdes et des cellules géantes, ou dans le protoplasme des cellules épithélioïdes ou géantes pour y prélever les bacilles* ».

« Notons enfin qu'il n'existe pas de « gangue intermédiaire, de fibrilles spéciales, de tissu réticulé » reliant les diverses cellules d'un follicule tuberculeux ».

Examinons maintenant nous-mêmes une région de tissu tuberculeux telle que celle que représente la pl. 1. Cette figure représente une coupe de poumon tuberculeux de l'homme; elle montre au centre un nodule tuberculeux en voie de formation. Celui-ci comprend lui-même, une masse centrale *b b b*, de tissu compact qui se colore à peine par la fuchsine de Ziehl et dans lequel on ne remarque que quelques éléments globuleux épars dont on ne perçoit plus, le plus souvent, que la silhouette.

Autour de cette masse, on remarque, dans la région *f f* une large zone où pullulent les cellules embryonnaires et d'autres plus grosses qu'on a désignées plasmocytes.

Sur un autre côté du jeune nodule, en *c c*, on ne voit plus ou presque plus de cellules, et toute cette région est occupée par des fibres longues, rameuses, anastomosées, qui constituent une trame dont les fibres vont se perdre dans la masse compacte centrale du nodule, disposition notamment visible dans la région *a a*.

En *k k*, puis en *i i*, se trouvent deux autres régions dans lesquelles on trouve à la fois des cellules embryonnaires, des plasmocytes et une trame de fibres rameuses.

En *d* et *e*, en dehors du follicule, on remarque deux cellules géantes avec leurs noyaux et leurs expansions protoplasmiques.

Enfin en *y* et *j*, on voit des éléments plus gros qui sont les cellules épithéliales des parois alvéolaires ; en *g* persiste encore une faible partie de la cavité alvéolaire.

Si nous examinons d'autres régions de la même préparation, celles où l'on ne remarque que du tissu d'infiltration, sans formes nodulaires, nous constatons que le tissu tuberculeux *y* est constitué par les mêmes éléments.

La planche 1 *bis* montre un autre follicule tuberculeux plus complètement développé et de forme arrondie, à la périphérie duquel on remarque,

en *d*, *e*, *f*, les mêmes tractus ou fibres rameuses, anastomosées déjà vues à la périphérie du follicule de la planche 1.

Ici, ces fibres se développent parallèlement à la circonférence extérieure du follicule et paraissent lui constituer comme une gaine ou enveloppe fibreuse qu'on a considérée, pour cette raison, comme une réaction fibreuse destinée à enkyster le tubercule; ces fibres n'ont pas, en réalité, cette destination. On remarque que, plus elles sont rapprochées de la masse centrale du tubercule, plus elles sont épaisses et moins elles ont le pouvoir de fixer la fuchsine de Ziehl. En effet, ces fibres ou tractus, évoluent, augmentent d'épaisseur par multiplication des éléments qui les constituent et elles finissent par former une substance compacte analogue à celle qui forme le centre du tubercule, les espaces vides, aérolaires, qui existent entre les fibres s'effaçant progressivement. Cette transformation s'observe nettement dans la région *b*, *b*, *b*, où elle s'est opérée plus rapidement que dans les régions *d*, *e*, *f*.

En *g*, *h*, on voit ces tractus se diriger dans une autre direction, ce qui montre qu'ils n'ont pas pour fonction d'enkyster le nodule.

En *l*, *m*, on voit une cloison interalvéolaire considérablement épaissie par du tissu tuberculeux qui s'y est infiltré. En *k* à la périphérie du nodule, on voit une région riche en cellules embryonnaires.

Dans les deux grosses cavités qui existent au bas de la figure, on remarque de gros éléments globuleux qui sont des cellules épithéliales des parois alvéolaires tombées dans les cavités.

Ces deux planches 1 et 1 *bis* nous montrent donc nettement que les éléments principaux qui constituent le tissu tuberculeux, qu'il soit sous la forme nodulaire ou sous la forme diffuse, sont les suivants :

- 1° Les cellules embryonnaires et plasmocytes.
- 2° Les cellules épithéliales de la paroi alvéolaire.
- 3° La gangue intermédiaire entre les cellules géantes, formées par les tractus ou fibres ramifiées et anastomosées.
- 4° Les cellules géantes.

Nous allons étudier successivement, la nature, l'origine et l'évolution de chacun de ces éléments.

ORIGINE ET NATURE DES CELLULES EMBRYONNAIRES

On ignore actuellement la nature et l'origine des cellules embryonnaires. On les a le plus souvent considérées comme des cellules lymphatiques sorties des vaisseaux par diapédèse par ce qu'on n'a pas pu leur trouver d'autre origine, et on a expliqué ce phénomène par une action spéciale des toxines du bacille de Koch sur ces cellules ; elles sortiraient des vaisseaux par diapédèse pour venir détruire sur place le bacille de Koch ; ce serait un phénomène de défense de l'organisme.

J'ai recherché l'origine de ces cellules embryonnaires dans les régions où elles existent ou apparaissent en plus grand nombre c'est-à-dire à la limite d'extension de l'infiltration tuberculeuse et à la périphérie des tubercules en voie de croissance. Cette étude a été faite sur des coupes de fragments de poumon tuberculeux humain prélevés autant que possible à la limite des lésions tuberculeuses et dans des régions riches en tubercules miliaires. Ces fragments étaient fixés dans une solution de formol à 10 % ou dans du liquide de Bouin, inclus dans la paraffine par les procédés ordinaires et débités en coupes de 1 /200 à 1 /400. Les coupes ont été traitées d'abord par l'hémalun, puis ensuite colorées avec plus ou moins d'intensité, suivant les cas, par la fuchsine phéniquée de Ziehl. Pour modérer le pouvoir colorant de ce réactif, on y ajoute un peu d'alcool à 95° dans la proportion d'un quart à un tiers. Dans certains cas, la coloration des coupes a été faite par la fuchsine phéniquée seule.

En étudiant longuement les cellules embryonnaires une à une, dans les régions où elles foisonnent, j'ai constaté :

1° Que beaucoup de cellules embryonnaires ne sont pas rondes, comme on les décrit, mais qu'elles sont ovales ou pyriformes car elles présentent généralement un côté plus pointu que l'autre.

2° Qu'à ce côté plus pointu est adhérente une tige de grosseur et longueur variables.

3° Que cette tige, qui est le pédicule de la cellule, part ou semble souvent partir d'un rameau voisin assez long dont il émane.

En multipliant des centaines de fois cette observation et photographiant chaque fois les dispositions observées, j'ai eu en mains une masse de faits qui prouvaient d'une façon certaine, indiscutable, que les cellules embryonnaires sont des cellules formées à l'extrémité d'un pédicule né lui-même sur un rameau provenant d'une région indéterminée. La formation d'une cellule embryonnaire peut être comparée à celle d'une prune ou d'une cerise dont la queue ou pédoncule naît sur un petit rameau.

Quand on s'est livré pendant très peu de temps à cette observation, on arrive à percevoir le pédicule de la plupart des cellules embryonnaires d'une région, si toutefois la coloration de la coupe a été convenable à cet effet.

La planche 2 représente un point d'une région de poumon en voie d'infiltration. Cette région a été photographiée à un grossissement de 1100 et le cliché agrandi pour donner un grossissement de 2000 environ. Un faisceau *xxx* composé de fibrilles donne naissance aux cellules embryonnaires : *b* peu colorée, dont le pédicule est en *b'* ; *c* dont le pédicule est en *c'*, puis aux autres cellules *j*, *k*, *l*, *M*, *K*, *L*, *u*, *q*, *r*, *v'*, *s*, *x'*, reliées également au faisceau *x x* par des pédicules assez nettement apparents.

Notons que les pédicules *b'*, *c'*, *G* des cellules embryonnaires *b*, *c*, *F* naissent très nettement d'une grosse granulation réfringente *b''*, *c''*, *H* placée dans le faisceau *x*.

Le pédicule *j'* de la cellule *j*, naît également sur une grosse granulation *j''*.

En *e d*, *g*, *i*, se trouve un groupe de cellules embryonnaires tassées dont les pédicules sont dirigés, l'un vers le haut de la figure, les autres vers le bas et dont quatre, *f*, *f'*, *g*, *i*, partent du faisceau *xx*.

Un groupe de 7 ou 8 cellules embryonnaires existe en *y*, *N*, *P*, *D*, *R*, *a*, tassées les unes contre les autres. Le pédicule de la grosse cellule *y* existe en *S*. Le pédicule de la grosse cellule *a* se trouve en *a'* et part d'un petit faisceau *A* au même point que quatre autres branches *B*, *C*, *D*, *E*, qui forment également les pédicules d'autres cellules dont deux sont marquées d'une croix.

Une autre cellule embryonnaire se voit en *m* avec son pédicule *m'*, une autres grosse en *n* avec son pédicule *n'* qui est une ramification du rameau *n'' n''* partant du faisceau de fibrilles *x x*.

D'autres cellules très petites et de différentes grosseurs, pourvues d'un pédicule assez net, se voient dans les régions *z z*, notamment tout au bas de la figure, et il est à remarquer, notamment pour les quatre

très jeunes cellules z' et s'' , au bas de la figure, qu'elles naissent par un court filament sur une grosse granulation et que l'ensemble des deux granulations et du bâtonnet qui les relie a l'aspect d'un haltère.

A droite et en bas de la figure, on verra une jeune cellule embryonnaire q naissant par le bâtonnet b , sur une petite granulation 10.

La planche 2 montre, en outre, qu'entre les cellules embryonnaires s'est développé un réseau de fibres ramifiées telles que xxx et ses branches latérales, ceux des régions z , et ceux sur lesquelles naissent les jeunes cellules embryonnaires $z' z''$... etc.

La figure contient d'autres particularités fort intéressantes, mais pour le moment, nous nous bornerons à faire ressortir qu'elle démontre :

1° Que les cellules embryonnaires ne sont pas des cellules isolées, libres.

2° Que ces cellules naissent à l'extrémité de pédicules plus ou moins longs émanant de faisceaux de fibrilles ramifiés, et que ces pédicules naissent eux-mêmes sur une ou plusieurs granulations incluses dans les faisceaux.

3° Qu'elles restent liées à ces faisceaux pendant toute la durée de leur développement puisqu'on les voit à l'état de grosses cellules adultes telles que y , a , b , n , de cellules de grosseur moyenne comme C , j , k , m , ou plus petites, comme V , puis T , T' , et enfin de cellules minuscules qui ne sont encore qu'une grosse granulation comme z' , z'' .

4° Que, par conséquent, étant nées et développées sur place, elles ne proviennent pas du sang par diapédèse et n'ont rien de commun avec les cellules lymphatiques.

Cette démonstration est réalisée de nombreuses fois dans la plupart des planches de cet ouvrage, sans y avoir été spécialement recherché.

Dans la figure 1, pl. 3, on verra, principalement, un groupe de cellules embryonnaires a , b , c , naissant sur un rameau ramifié d , ainsi que d'autres cellules embryonnaires éparses et pourvues de pédicules dont certains e , f , g , sont caractéristiques, leur extrémité étant terminée par une petite boule sphérique. On verra ultérieurement que cette petite boule est l'une des deux granulations d'un bâtonnet en haltère qui a donné naissance à la cellule; la deuxième boule de ce bâtonnet en haltère est située dans la cellule et à la périphérie.

Dans la figure 2, planche 3, on distingue un rameau b , divariqué, émettant des rameaux secondaires c , f , g , h , i , j . Une cellule embryonnaire

Pl. 2. Coupe de poumon tuberculeux. Gross^t 1.100. Agrand. à 2.000.

Pl. 3. Coupe de poumon tuberculeux. Fig. 1. Gross^t 550. Agrand. à 1.000. — Fig. 2. Gross^t 1.100. Agr. 2.000.

presque sessile *n* naît en *e* ; d'autres naissent sur les rameaux en *l*, *m*, *A*, *k* ; d'autres cellules embryonnaires dont on voit le pédicule ou son point d'attache, se voient en *r*, *w*, *v*, *y*, *z*.

Notons également ici que les rameaux tels que *a*, *d*, *b*, *t'*, *p*, *u*, et leurs ramifications constituent la gangue ou trame intermédiaire dont il sera parlé plus loin. Cette figure démontre nettement l'existence de cette gangue et la formation, par elle, de cellules embryonnaires.

Les planches 4 et 5 montrent dans deux autres cas de tuberculose pulmonaire, deux aspects différents que prennent les fins rameaux ramifiés qui donnent naissance aux cellules embryonnaires, dans les régions où ces dernières foisonnent en larges plages, c'est-à-dire dans la zone d'extension de l'infiltration tuberculeuse.

Dans la planche 4, la figure 1 montre : en *a*, *b*, *c*, *e*, *f*, *u*, *r*, *s*, *t*, *z*, des cellules embryonnaires munies de leur pédicule; en *g*, une cellule embryonnaire sessile sur un rameau; en *h*, un rameau donnant naissance à huit cellules embryonnaires; en *i*, un autre rameau donnant également naissance à huit cellules courtement pédiculées; en *j*, un autre rameau donnant naissance à une grosse grappe de cellules. On remarque également d'autres grosses grappes de cellules embryonnaires, en *f*, *v*, *x*, *y*. La grappe *x* naît sur une branche émanée d'un rameau plus gros *m*; on voit en *p*, un gros rameau qui montre la naissance des petites branches latérales, très rameuses, telles que *q* et qui donnent naissance aux cellules embryonnaires. C'est une série de petites branches latérales analogues à *q* et rapprochées sur un rameau, ou le terminant, qui donnent naissance aux grappes telles que celles des régions *f*, *v*, *j*. En *n*, on voit un rameau divariqué, de même destination que le rameau *b*, figure 2, planche 3, qui donnait naissance, à chaque saillie anguleuse, à un court pédoncule portant une cellule embryonnaire.

La figure 2, planche 4 représente une région immédiatement voisine de la précédente. Elle montre, comme la figure 1, par des filaments partout visibles, les premiers éléments qui forment la gangue ou trame intermédiaire. Ce sont ces filaments qui donnent naissance aux cellules embryonnaires qui foisonnent en plages très étendues. On verra dans cette figure des cellules embryonnaires pédiculées, en *a*, *b*, *g*, *h*, *i*, *j*, *k*, *l*, *m*.

La planche 5 montre une région d'un poumon tuberculeux où le tissu tuberculeux comprend déjà une gangue de filaments *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, etc... plus développée que dans les figures précédentes ; ces filaments don-

nent naissance à de très nombreuses cellules embryonnaires de toutes tailles, depuis les plus petites. Comme exemple, on verra en A et en B, des cellules embryonnaires réunies par leur *pédicule* à leur filament formateur ; on verra des cellules pédiculées plus petites en K, E ; d'autres cellules embryonnaires pédiculées et de diverses tailles sont visibles aux points marqués d'une croix.

Dans le bas de la figure, se voit une cellule géante qui sera décrite ultérieurement.

En haut, existent encore les cavités, réduites, des alvéoles pulmonaires, et l'on remarque, fait de la plus haute importance, *la pénétration, en f, par exemple, des filaments de la gangue ou trame intermédiaire dans les cloisons interalvéolaires qu'elles épaississent et où elles forment également des cellules embryonnaires.* C'est là le tableau et le mécanisme de l'infiltration du tissu tuberculeux dans les régions encore saines et de la progression des lésions tuberculeuses de proche en proche.

En examinant avec soin et à la loupe, dans la pl. 6, les cellules embryonnaires les unes après les autres on peut apercevoir pour la plupart d'entre elles le pédicule qui les a formées et, quelquefois, le point d'attache de celui-ci sur la trame de filaments qui couvre la figure. On examinera spécialement, à ce point de vue, les cellules *a, b, c, f, g, j, m, n, o, q, s, t, u, v, x*, ainsi que toutes les cellules marquées d'une croix ; en *r*, on verra trois cellules plus petites, pédiculées, en voie de croissance ; dans tous les points marqués de la lettre *i*, on verra de jeunes cellules pédiculées de diverses grosseurs en voie de formation.

Les filaments qui forment la trame sur laquelle naissent les cellules embryonnaires se colorent beaucoup moins facilement que celles-ci et ne sont plus acido-résistants, en général.

Cette planche 6 contient, à elle seule, la démonstration de la nature et de l'origine des cellules embryonnaires ; elle démontre que ces cellules naissent à l'extrémité d'un filament, par une petite granulation qui se développe sur place jusqu'à l'état adulte de la cellule.

La planche 6 donne lieu, en plus, à une remarque intéressante.

Les planches 4 et 6 présentent une différence d'aspect caractéristique qui correspond à l'âge, c'est-à-dire au degré d'évolution du tissu tuberculeux ; dans la planche 4, les rameaux peu nombreux donnent naissance à un nombre considérable de cellules embryonnaires qui sont de toute nouvelle formation et dont aucune n'est encore en voie de germination. Dans la planche 6, les rameaux sont excessivement nombreux, très ramifiés et portent un nombre considérable de jeunes cellules embryonnaires minuscules et pédiculées, quelques-unes très colorées, la plupart

très légèrement ; cette trame de fins filaments rameux provient de la germination des cellules embryonnaires les plus vieilles ; la démonstration de cette origine sera faite plusieurs fois par la suite.

La preuve est donc faite par les figures des planches 2, 3, 4, 5, 6, que, dans les régions où pullulent les cellules embryonnaires, elles naissent à l'extrémité d'un pédicule formateur, mince filament qui, lui-même, prend naissance sur un autre filament. Je n'insisterai plus davantage sur cette démonstration, car elle sera répétée et visible dans la plupart des planches qui suivent.

L'origine et la nature des cellules embryonnaires est donc prouvée à la fois :

1° Par le fait qu'elles sont situées à l'extrémité d'un pédicule *formateur*, émanant lui-même d'un long filament qui donne naissance à une série de cellules.

2° Par le fait qu'elles naissent par une petite granulation pédiculée (ou sessile) et *grossissent sur place pour parvenir progressivement à la grosseur des cellules embryonnaires adultes*.

Ce mode de naissance et de développement qui fixe l'origine des cellules embryonnaires, démontre donc qu'elles ne proviennent pas du sang par diapédèse et qu'elles ne sont pas et ne peuvent pas être des cellules lymphatiques.

Cependant pour que la démonstration que je viens de donner soit complète, il reste à déterminer l'origine, le point de départ, et la nature des filaments qui forment les cellules embryonnaires dans les régions où elles pullulent.

Il est facile de se rendre compte, par l'examen du tissu pulmonaire, dans la région intermédiaire entre le tissu sain et le tissu tuberculeux, que le premier signe qui apparaît dans les cloisons interalvéolaires à peine atteintes, est la formation de cellules embryonnaires.

J'ai donc cherché à déterminer d'où proviennent ces cellules embryonnaires, soit dans les cloisons interalvéolaires à peine touchées, soit dans les cloisons en voie de destruction et qui perdent ou ont perdu leur épithélium.

Cette étude m'a permis de découvrir :

1° La nature, l'origine et le rôle réel des cellules embryonnaires. Nous venons de démontrer qu'elles ne sont pas des cellules lymphatiques

et qu'elles sont formées sur place par certains filaments ; mais leur nature, leur rôle nous restent encore inconnus.

2° Que les cellules embryonnaires germent et émettent elles-mêmes les filaments qui forment les larges plages où foisonnent des cellules embryonnaires.

J'ai été amené nécessairement, au cours de ces recherches, à étudier la nature et l'évolution des cellules desquammées dans les cavités interalvéolaire.

Les recherches qui suivent auront donc pour objet :

1° L'origine des premières cellules embryonnaires formées dans les cloisons interalvéolaires et le rôle de ces cloisons dans leur formation.

2° L'émission de fibres et faisceaux de fibres par la cloison interalvéolaire.

3° La nature et l'évolution des cellules desquammées dans les alvéoles pulmonaires.

Ultérieurement, notre étude se continuera par celle des cellules géantes, puis par celle de la gangue ou trame intermédiaire.

ROLE DE LA CLOISON INTERALVÉOLAIRE DANS LA FORMATION DES CELLULES EMBRYONNAIRES

L'exposition de cette étude ne sera pas longue, car les démonstrations consistent en des faits qui sont fixés matériellement par la photographie et, la conviction du lecteur devant être entraînée rapidement par le seul examen des photographies, il suffira de quelques mots d'explication pour chaque planche.

La planche 7 représente une coupe de poumon tuberculeux au voisinage immédiat de lésions d'infiltration étendues; elle montre un groupe d'alvéoles pulmonaires et de cloisons interalvéolaires désorganisées. La coupe a atteint certaines cloisons perpendiculairement à leur direction et d'autres plus ou moins obliquement.

Les cellules épithéliales ont desquammé à l'exception d'une seule A, encore reliée à une paroi; il ne reste que deux ou trois cellules B, G, D, dans les cavités alvéolaires qui sont vides.

On remarque ici qu'il ne reste, de la cloison interalvéolaire, qu'une *carcasse* totalement vide à la fois de son épithélium et des vaisseaux capillaires. Le mot carcasse répond très exactement, en fait, à ce qui reste de la cloison; d'autre part, ces cloisons alvéolaires sont totalement exemptes d'éléments étrangers à elles, notamment de ceux du tissu d'infiltration tuberculeux voisin. Cependant, elles sont déjà riches en cellules embryonnaires. En examinant avec attention tous les points des cloisons, on constate que toutes ces cellules embryonnaires sont nées sur la carcasse de la paroi. Certaines sont sessiles, d'autres pourvues de pédicules caractéristiques. On pourra les examiner à tous les points marqués par des lettres

et il en est d'autres non désignés. On verra des cellules embryonnaires sessiles en *h, p, r, t, u, g, i, j, k, s, o, v*.

Ici, la naissance des cellules embryonnaires sur la paroi est évidente, certaine.

Ainsi, nous constatons, en fait :

1° Que la cloison interalvéolaire est atteinte, a perdu son épithélium et ses capillaires sanguins.

2° Qu'elle s'est couverte de cellules embryonnaires *nées* sur ses éléments propres.

3° Que ces cloisons ne sont pas malades parce qu'elles ont été envahies ou infiltrées par du tissu tuberculeux voisin.

Ces faits sont facilement explicables par la disparition du système capillaire sanguin. L'arrêt total de la circulation dans une région doit évidemment déterminer sa désorganisation et sa nécrose ultérieure.

Quant à la formation des cellules embryonnaires sur la paroi, elle apparaît comme l'expression d'un phénomène physiologique normal : la réparation de l'épithélium pulmonaire quand il a été altéré. Ce sont vraisemblablement les cellules embryonnaires qui sont le point de départ de la régénération des cellules épithéliales, quand cette réparation doit avoir lieu, comme dans les affections pulmonaires congestives, la pneumonie par exemple

La planche 7 montre que, même quand cette réparation épithéliale ne se réalise pas, elle est quand même amorcée par la formation des cellules embryonnaires. Dans ce cas, il y a à déterminer quelle est l'évolution ultérieure de ces cellules qui ne remplissent pas leur rôle de régénératrices de l'épithélium. Cette évolution est évidemment celle des cellules embryonnaires, en général, quel que soit le lieu de leur formation.

Résumant les observations qui précèdent, nous voyons que, quand une région du tissu pulmonaire doit être détruite pour être remplacée par du tissu tuberculeux, elle est le siège de trois phénomènes : 1° la destruction du réseau de capillaires sanguins ; 2° la destruction de l'épithélium dont les cellules tombent dans les cavités alvéolaires ; 3° la formation de cellules embryonnaires sur ce qui reste de la cloison interalvéolaire et que j'appelle la carcasse de cette cloison. Il est probable que la destruction du réseau des capillaires est le premier phénomène qui apparaît dans l'ordre chronologique et qui détermine la dissociation et la chute de l'épithélium.

Complétons encore la démonstration déjà faite par d'autres documents.

La planche 8 montre une cloison interalvéolaire A, B, C, D, en coupe très légèrement oblique, à laquelle venait se joindre une autre cloison E, F, G, qui paraît avoir été coupée à peu près dans son plan même; deux cavités alvéolaires, H et K, contiennent diverses catégories d'éléments.

Étudions d'abord la cloison interalvéolaire A, B, C, D. Elle montre encore en G une cellule épithéliale non encore éliminée et une carcasse en voie de désorganisation qui paraît bien indemne d'éléments étrangers venus des régions déjà tuberculisées. Cependant, l'épithélium ni les capillaires n'existent plus et cela, évidemment pour une raison étrangère à l'action des éléments d'infiltration tuberculeux puisqu'on n'en voit pas. Néanmoins et malgré l'absence de ces éléments d'infiltration, la carcasse de la cloison donne naissance à de nombreuses cellules embryonnaires, les unes sessiles en *b, h, o, p, z*, d'autres courtement pédiculées en *i, j, m, n, q, u, s*.

Ces faits comportent donc les mêmes conclusions que pour la planche 7.

La planche 8 montre, en outre, un autre fait important; c'est, en K, un groupe de filaments très fins, ramifiés qui proviennent du groupe de cellules embryonnaires L, L, N et sont formés par elles. Il s'agit là de filaments émis par le phénomène de germination des cellules embryonnaires; ces dernières évoluent et, au terme de leur évolution, ont formé des granulations qui germent et émettent chacune un filament.

La constitution, l'évolution et la germination des cellules embryonnaires sont étudiées plus loin et les phénomènes que j'indique ici sommairement, puisqu'ils se présentent devant les yeux, feront l'objet de démonstrations très complètes.

La planche 9 donne une troisième et dernière démonstration de l'existence de la *carcasse alvéolaire* qui reste après élimination de l'épithélium et des capillaires sanguins¹ et de la naissance de cellules embryonnaires sur cette carcasse.

La figure 1 de cette planche représente la photographie d'une région voisine de celle qui est représentée planche 7 et appartient, par conséquent, au même cas de tuberculose; elle montre plusieurs cloisons interalvéolaires A, B, G, coupées plus ou moins obliquement et une autre D coupée perpendiculairement à son plan.

1. Ou plutôt peut-être de l'épithélium des capillaires, car la paroi de ceux-ci ne paraît constituée que par l'épithélium qui sera décrit plus loin.

Les cloisons A, B, C, D, ne sont plus formées que par la carcasse qui reste après élimination des cellules épithéliales et des capillaires. Cette carcasse donne naissance à de nombreuses cellules embryonnaires, dont un certain nombre sont marquées et désignées par des lettres sur la figure.

La cloison interalvéolaire D montre, dans l'espace compris entre les lettres *p* et *s*, la carcasse résiduelle dans un de ses aspects les plus caractéristiques avec les faisceaux de fibrilles qui la forment et limitent les cavités qui seront occupées par des capillaires ou des cellules épithéliales ; sur cette carcasse DD, on voit, comme sur celle des autres cloisons, la formation de cellules embryonnaires *m*, *n*, *o*, *p*, *s*.

La figure 2 de la planche 9 représente un fragment de cloison interalvéolaire désagrégée, montrant la naissance sur la carcasse résiduelle de cette cloison, de rameaux végétatifs tels que *m*, *n*, et de jeunes cellules embryonnaires minuscules en *o*, *x*, *y*, *q*, *w*, *e...*, etc.

La planche 10 montre une cloison interalvéolaire infiltrée et épaissie A, B, G, D, E, F, coupée obliquement et une autre portion T, R, S, H, K, coupée au moins en partie dans le plan de la surface épithéliale, car on voit, encore en place, les débris d'un certain nombre de ces cellules en K, H, L, *k*, P, par exemple. En examinant avec soin à la loupe toute la région gauche de la figure, on y verra la formation de cellules embryonnaires de toutes tailles en *l*, *m*, *n*, *o*, *p*, *q*, *r*, *s*, *t*, *u*, et on remarquera qu'un certain nombre naissent sur la carcasse résiduelle des cellules épithéliales. On verra également des cellules embryonnaires pourvues de leur pédicule en massue dans la cloison interalvéolaire A, D, E, en *a* et *c*, par exemple.

Ainsi les cellules embryonnaires qu'on observe dans les cloisons interalvéolaires peuvent avoir deux origines ; elles peuvent être formées directement par la carcasse de soutènement des cloisons interalvéolaires, ou par des filaments étrangers à cette cloison et provenant des régions d'infiltration voisines. Il n'y a que tout au début de la tuberculose, que ces cellules n'ont qu'une seule origine : la carcasse de soutènement de la cloison interalvéolaire.

Ainsi, voilà démontré ce fait d'une importance capitale : la cloison interalvéolaire, en voie de dégénérescence, et qui a perdu son épithélium et son système circulatoire, donne naissance sur la carcasse qui persiste encore, à un grand nombre de cellules épithéliales. Cette carcasse constitue, bien probablement, *l'organe de soutènement* de la cloison interalvéolaire et, de plus, *la partie génératrice* de l'épithélium (le fait sera démontré

plus loin). Il apparaît avec évidence que cette formation de cellules embryonnaires a pour but la régénération de l'épithélium.

A la suite des lésions congestives du poumon, deux cas peuvent se présenter : 1° dans une lésion pneumonique ordinaire suivie de guérison, les lésions de l'épithélium, accompagnées de lésions des capillaires, se réparent par bourgeonnement de la carcasse de soutènement et formation de cellules embryonnaires qui reconstituent les éléments détruits ; 2° dans une lésion pneumonique qui ne se guérit pas, le bourgeonnement de la carcasse de soutènement se produit également, mais les cellules embryonnaires ainsi formées, n'ayant pas rempli leur rôle de remplacement des cellules détruites, suivent une autre évolution. Disons de suite que *c'est cette évolution qui constitue la tuberculose pulmonaire et qui en est le point de départ.*

Avant d'étudier cette évolution, nous avons encore à compléter notre déterminisme qui est insuffisant.

Je viens de démontrer que des cellules embryonnaires naissent et se forment sur la carcasse de soutènement de la cloison interalvéolaire. C'est évidemment par ce procédé que se forment les toutes premières cellules embryonnaires du début de la tuberculose. Mais j'ai également démontré auparavant que, autour des formations nodulaires et dans le tissu d'infiltration, les cellules embryonnaires, qui se forment en quantités considérables, prennent naissance sur des filaments dont l'origine et la nature sont indéterminées. C'est cette nature et cette origine qu'il nous faut rechercher.

Nous avons vu plus haut, à propos de l'explication de la planche 8, que les cellules embryonnaires germent et donnent naissance à des filaments très fins. Je ne veux pas développer ce point ici, car il doit l'être à sa place et à propos de l'évolution des cellules embryonnaires. Disons seulement ici que plusieurs de ces filaments réunis ensemble donnent naissance à ceux plus gros sur lesquels se formeront de nouvelles cellules embryonnaires. Un seul de ces filaments très fins peut aussi bien donner naissance à une cellule. Ce sont donc les premières cellules embryonnaires formées sur la cloison interalvéolaire qui, par leur germination, donnent naissance aux premiers filaments dont la réunion forme les rameaux ou faisceaux sur lesquels se développeront de nouvelles cellules embryonnaires.

C'est là l'origine de la formation des filaments qui, soit dans les formations nodulaires, soit dans le tissu d'infiltration diffus, constituent

un réseau très développé qui est la gangue ou trame intermédiaire et sur lequel se forment de nouvelles cellules embryonnaires.

Cette origine n'est pas la seule. Il en existe une autre qui est la carcasse de soutènement des cloisons interalvéolaires ; celle-ci, de même qu'elle forme des cellules embryonnaires, émet des fibres et fibrilles qui vont se ramifier au loin ; nous allons en donner la démonstration.

VÉGÉTATION DE LA CARCASSE DE SOUTÈNEMENT DES CLOISONS INTERALVÉOLAIRES EN VOIE DE DESTRUCTION. ÉMISSION DE FIBRES ET FAISCEAUX.

On verra plus loin, à propos de l'organisation des cellules de l'épithélium alvéolaire et notamment dans les planches 17, 18, 19, que ces cellules sont formées par des rameaux émis par la carcasse de soutènement de la cloison interalvéolaire. Ceci nous fait comprendre que les cellules embryonnaires qui naissent sur la carcasse de soutènement de la cloison interalvéolaire en voie de destruction ont pour fonction de reconstituer les cellules de l'épithélium détruit. En effet, on voit que, quand elles se désorganisent, elles sont formées par un ou plusieurs rameaux émanant de la carcasse de soutènement.

En examinant avec soin les vestiges des cloisons interalvéolaires que l'on rencontre assez fréquemment dans le tissu d'infiltration ou à la périphérie des formations nodulaires, on peut constater que ces vestiges émettent des rameaux qui contribuent à la formation du tissu d'infiltration.

La planche 11 représente la photographie d'une coupe de poumon prise dans une région d'infiltration tuberculeuse, dans un cas de tuberculose pulmonaire de l'homme. Elle montre en A, A, A, un débris de cloison interalvéolaire émettant les rameaux Q, M, M, R, L, K, B, C, D, E, P, G, qui viennent s'anastomoser avec d'autres filaments et constituer le tissu d'infiltration voisin. Ces rameaux donnent naissance à des cellules embryonnaires; en *a*, on en verra une de forme très caractéristique, munie de son pédicule en massue.

La planche 11 fournit, en outre, une belle démonstration de l'origine des cellules embryonnaires. On verra des cellules pédiculées à toutes les places marquées par une croix; les unes sont sessiles ou presque, d'autres sont munies d'un pédicule plus ou moins long et qui prend, pour certaines, les formes caractéristiques en massue (*g, h, i, j, k*).

On remarquera, en de nombreux points, de petites cellules embryonnaires pédiculées et de diverses tailles en voie de formation ; on en voit trois côte à côte en *b*, d'autres au voisinage en *d*, *e*, *f*, puis plus haut en *o*, *p*, *q*.

La planche 12 représente une photographie prise dans une région d'infiltration de la même préparation. Elle est également très démonstrative. Elle montre une cavité alvéolaire contenant des débris de cellules épithéliales desquamées et dégénérées, O, P, Q, R, S, T, U, V ; cette cavité est encore limitée assez nettement par un reste de la carcasse de la cloison interalvéolaire coupée obliquement en A, B, E, et dont il ne reste que des débris en J, M, N. En certains points, ce reste de carcasse A, B, C, émet des branches latérales telles que D, E, F, qui vont se ramifier au delà.

La région Q, Q, était adhérente au bord G de la cloison interalvéolaire, comme elle l'est encore en B, mais elle a été décollée par les manœuvres de préparation et probablement par le rasoir. De la cloison partaient des rameaux, tels que a, par exemple, qui sont ramifiés dans l'intérieur de la cavité alvéolaire où ils forment un laseis dans lequel sont emprisonnées quelques cellules épithéliales. Sur ce laseis de ramifications naissent de nombreuses cellules embryonnaires de taille variable en voie de formation, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*, *h*, *i*, *j* ; on en verra une grosse et de forme typique, en *k*, avec son pédicule naissant sur un morceau du cadre *k'* encore non détruit d'une cellule épithéliale.

Une autre cellule épithéliale M qui est encore adhérente à la carcasse alvéolaire L, a formé à sa périphérie une cellule embryonnaire *l'*.

On voit de nombreuses autres cellules embryonnaires formées sur les rameaux résiduels de la carcasse, ou sur les rameaux émis par sa végétation et, dans ce cas, les cellules embryonnaires y sont sessiles ou très nettement pédiculées. On en verra en *m*, *n*, *o*, *q*, *s*, *t*, *v*, *x*, et à toutes les places marquées par une croix.

Une jeune cellule embryonnaire, *y*, naît très nettement par un pédicule de forme caractéristique sur le cadre de la cellule en voie de dégénérescence R. D'autres cellules embryonnaires minuscules en voie de formation, pédiculées et très nettes, existent dans les places marquées par les lettres *p*, *r*, *u*, *y*, *z*, et en de nombreuses places non marquées.

Cette photographie montre donc avec une grande netteté ce que deviennent la carcasse de soutènement des cloisons des alvéoles pulmonaires et les cellules épithéliales en dégénérescence ; elle montre que cette car-

casse végète et émet des branches qui se ramifient ; elle montre, en outre, que tous ces éléments, carcasse de soutènement et débris de cellules épithéliales donnent naissance à des cellules embryonnaires, c'est-à-dire que, bien que perdant leur forme organisée caractéristique, ils restent vivants et que la matière vivante qui les constitue continue de manifester son activité par la formation de rameaux et de cellules embryonnaires.

Il en est de même des éléments qui constituent la paroi des vaisseaux.

La planche 13 représente la photographie d'une coupe de poumon tuberculeux faite dans le plan même d'une cloison. Plusieurs vaisseaux capillaires, BC, EFG, y sont coupés dans le sens longitudinal ; la paroi de l'un d'eux B, remonte jusqu'en *m* où elle donne naissance à deux cellules embryonnaires pédonculées *k'* et *f*. La paroi du vaisseau A émet également, un court rameau *a'* qui se divise en deux autres donnant naissance chacun à une cellule embryonnaire *a* et *b*.

Remarquons également dans cette figure 1, d'autres cellules embryonnaires pédiculées, *d*, *e*, *g*, *l*, *o*, *p*, *t*, *u*, *v*.

Il pourra paraître surprenant au lecteur que des morceaux de cloison alvéolaire et des cellules épithéliales dégénérées, fragmentées, mortes au point de vue anatomique, continuent à végéter et puissent donner naissance à des cellules embryonnaires.

Si l'on examine, à un très fort grossissement, la constitution élémentaire de la carcasse de la cloison interalvéolaire, ainsi que celle des cellules épithéliales desquamées et en voie de dégénérescence, on voit qu'elles paraissent constituées principalement par deux espèces d'éléments :

1° De courts bâtonnets portant une boule à chaque extrémité, les bâtonnets en haltère, qui forment la presque totalité des éléments.

2° Des granulations émettant un filament divariqué portant 3 ou 4 granulations de 2 à 3m très courtement pédiculées.

Ce sont ces éléments qui restent vivants et qui continuent à évoluer ; l'organisation de la cloison interalvéolaire et des cellules épithéliales est morte, mais les éléments fondamentaux qui les constituent restent vivants et continuent à évoluer en formant des cellules embryonnaires.

En fait, la démonstration de la persistance de la vie dans les éléments fondamentaux est donnée par la formation sur la carcasse résiduelle des cellules épithéliales dégénérées, de cellules embryonnaires à tous les stades, depuis les plus petites aux cellules adultes.

Quant à la constitution élémentaire des cellules épithéliales et embryonnaires, on la trouvera exposée dans divers chapitres qui suivent.

Il faut donc conclure, à la suite des faits mis en évidence dans les planches 10, 11, 12, 13 :

1° Que la carcasse et les fragments de la cloison interalvéolaire dégradée et en dégénérescence émettent des rameaux capables de former des cellules embryonnaires.

2° Que les fragments résiduels des cellules épithéliales desquammées et dégénérées donnent naissance également à des cellules embryonnaires.

ÉTUDE DU CONTENU DES ALVÉOLES PULMONAIRES EN VOIE DE TUBERCULISATION

Ce contenu est constitué, en premier lieu, par des cellules épithéliales desquamées, puis par des cellules embryonnaires et enfin, tout au moins à un certain moment, par un réseau de filaments.

De son étude sur la tuberculose expérimentale provoquée par une injection de bacilles, Baumgarten¹ conclut que ces derniers viennent se fixer dans les cloisons interalvéolaires et y déterminent un processus inflammatoire qui provoque la desquamation de l'épithélium alvéolaire ; il affirme que, sans aucun doute possible, les grosses cellules qu'on remarque dans l'alvéole pulmonaire, sont des cellules épithéliales. Plus tard, dit-il, se forment les tubercules dont les plus volumineux sont formés d'un réseau d'alvéoles dont la cavité est remplie de cellules épithéliales.

Ainsi, dans la tuberculose expérimentale, le tubercule serait formé par les cellules épithéliales desquamées, d'après Baumgarten.

Borel, qui a également étudié l'évolution de la tuberculose expérimentale chez le lapin, conteste que le tubercule puisse avoir cette origine, et il a cherché, après Yersin, à démontrer que le tubercule naît toujours d'une cellule lymphatique. Il dut cependant constater que certains éléments de la paroi alvéolaire, les cellules à poussière, éléments très particuliers, dit-il, peuvent former les cellules géantes. Mais, après diverses considérations et par induction, il arrive à admettre que ces éléments doivent être compris parmi les éléments d'origine lymphatique.

Actuellement, certains contestent encore que les grandes cellules que contiennent les alvéoles pulmonaires soient des cellules épithéliales.

Quand on examine les lésions d'un poumon tuberculeux à un assez faible grossissement et à leur limite d'extension, on constate que c'est

1. Baumgarten, *Über Tuberkel und Tuberculosen*, Berlin, 1885; *Exp. und pathol. Anat. Untersuchungen über Tuberkulose*. Zeitschr. f. Klin. Medicin. Banv. IX et X, 1890.

toujours à cette limite seulement, et non pas beaucoup plus loin, que des cellules viennent s'amasser dans les alvéoles ; on remarque de plus que, quand un alvéole contient de grandes cellules libres dans sa cavité, la cloison interalvéolaire est en voie de désorganisation ou en voie d'envahissement par le tissu tuberculeux d'infiltration voisin. Ceci, est déjà une indication assez nette que les cellules libres dans l'alvéole sont celles de l'épithélium, tombées dans la cavité. Cette présomption, si elle ne suffit pas, est remplacée par une certitude quand on étudie leur constitution et leurs rapports avec la paroi alvéolaire.

Cette étude, à laquelle nous allons nous livrer, va nous fournir en outre des connaissances nouvelles sur la constitution cellulaire en général et celles-ci nous seront d'un grand secours pour la poursuite des études ultérieures.

Dans l'extension progressive et lente des lésions tuberculeuses, il m'a paru que c'est surtout et peut-être toujours par infiltration du tissu tuberculeux voisin, que les parois alvéolaires sont atteintes au cours des poussées successives qui détruisent le tissu pulmonaire.

L'altération que produit cette infiltration dans la cloison interalvéolaire est immédiatement visible et s'accompagne de l'apparition, dans la cavité alvéolaire, de divers ordres d'éléments.

La nature de ceux-ci n'est pas toujours la même, ce qui s'explique bien facilement si l'on considère :

1° que l'altération de l'alvéole est plus ou moins ancienne et que la nature des éléments qui apparaissent dans sa cavité est en relation directe avec cette ancienneté.

2° que des éléments apparus dans la cavité peuvent ne pas y rester, étant rejetés au dehors par expectoration si la perméabilité des bronchioles n'a pas disparu.

On peut rencontrer dans l'alvéole :

1° soit exclusivement de grandes cellules, de diverses tailles ;

2° soit exclusivement des petites cellules rondes, cellules embryonnaires, ce qui est rare ;

3° soit de grandes cellules en voie de dégénérescence, accompagnées d'un certain nombre de cellules embryonnaires à divers états de développement, cas le plus fréquent ; souvent, en plus, ces éléments sont accompagnés de filaments ramifiés ;

4° soit une végétation de filaments très ramifiés formant un réseau

plus ou moins serré, quelquefois très dense, englobant dans ses mailles quelques grandes cellules plus ou moins reconnaissables et des cellules embryonnaires à divers états de développement.

Ce quatrième cas sera étudié à propos du développement du tubercule d'origine intraalvéolaire.

On voit, à cette énumération, que ce qui doit nous occuper ici est la nature des grandes cellules tombées dans la cavité alvéolaire et leur évolution, puis les cellules embryonnaires qui sont mélangées avec elles.

CONSTITUTION ET NATURE DES GRANDES CELLULES

Il est un procédé facile pour prouver, sans doute possible, que ces grandes cellules sont les cellules épithéliales normales de la paroi, desquamées dans l'alvéole sous l'influence de la cause désorganisatrice qu'est l'infiltration du tissu tuberculeux : c'est de rechercher, dans les préparations, les points où la coupe a intéressé la cloison interalvéolaire dans le plan de la surface épithéliale, alors que les éléments de celle-ci ne sont pas encore détachés complètement et de les photographier dans cet état et avec les rapports qu'ils ont entre eux ; puis de comparer ces éléments à ceux qui sont déjà desquamés dans une région voisine.

J'indique, une fois pour toutes, que toutes les figures des planches 15 à 20 sont des photographies de coupes de poumons tuberculeux de l'homme et représentent des régions où les lésions sont en voie d'extension.

Les planches 14 et 15 (fig. 1 seulement) montrent des éléments encore adhérents à la paroi alvéolaire ; les planches 17 et suivantes des photographies de cellules épithéliales desquamées.

Dans la planche 14, on voit en A.D.E.F.B, ce qui reste de deux cloisons interalvéolaires coupées plus ou moins obliquement. Dans la région D. E. F, existe une masse de cellules épithéliales ayant conservé entre elles leurs rapports. En les examinant, on est amené aux constatations suivantes :

1° Les cellules épithéliales, tel qu'on le voit pour les cellules *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *g'*, par exemple, sont logées ou enchatonnées dans une gangue qui persiste encore en *f*, *g*, *i*, *k'* et dans laquelle est probablement logé le réseau capillaire.

2° Les cellules épithéliales sont de grandeurs très variables.

3° Prenant une des cellules, *g'*, comme exemple, nous voyons qu'elle

est constituée à la périphérie, par une partie qui paraît plus dense que le reste de la cellule, et qui lui constitue comme un cadre formé très visiblement par un rameau k , venant de l'intérieur de la cloison interalvéolaire ; ce cadre devient beaucoup plus mince en k' . Nous verrons plus loin qu'il en est ainsi parce que le cadre n'est pas situé dans un plan, mais se contourne en une spirale sur 1 tour $\frac{1}{2}$ à $2\frac{1}{2}$; c'est dans l'espace vide constitué par cette spirale que la cellule est constituée.

Pour beaucoup de cellules, on ne voit le cadre que sur une portion du pourtour de la cellule en raison de cette disposition spiralée. Quelquefois, il se détache complètement de la cellule qui paraît ainsi en manquer ; souvent, on le retrouve seul dans le voisinage.

4° Du cadre partent des expansions qui se rendent vers le noyau et qui contribuent à la former comme pour les cellules, m , g' , par exemple ; ce fait ne peut se vérifier que par l'examen d'un grand nombre de cellules ; cet examen peut déjà se faire sur la figure 1 de la planche 15, mais pourra être répété un si grand nombre de fois dans les diverses figures de cet ouvrage que je n'insisterai pas plus ici.

5° Une particularité du plus haut intérêt, que nous retrouverons très souvent ailleurs, doit être signalée dès maintenant. On voit dans les cellules g' , m , n , planche 15 que les expansions ou filaments, qui partent du cadre pour se diriger vers le centre, partent en réalité d'une boule réfringente ou plus ou moins colorée faisant partie de ce cadre ; on voit ces boules et les filaments qu'elles émettent dans les trois points O de la cellule g' ; chaque filament, assez court, est terminé à l'autre extrémité par une autre granulation, ce qui lui donne l'aspect d'un haltère (examiner à la loupe).

On constatera cette disposition dans d'autres cellules, notamment l , g , h , i , figure 1 planche 15. Ajoutons de plus que, dans la constitution de la cellule, pour toute partie et pour chaque filament que l'on pourra observer isolément, on les verra toujours constitués de même par des éléments en haltère.

C'est là le principe fondamental de l'échafaudage de la cellule. Nous verrons plus loin que les cadres des cellules sont également constitués par une série de bâtonnets en haltères situés sur tout leur trajet, ce dernier étant, par ce fait, un faisceau d'haltères ou de fibrilles composées d'haltères placés bout à bout.

Cette constitution n'est pas spéciale à la cellule, c'est celle de tous les éléments qui constituent la cloison interalvéolaire, fibres ou faisceaux

divers qui constituent ce que j'appelle carcasse de la cloison, parois des vaisseaux... etc. Cette constitution pourra être constatée avec précision dans la plupart des figures de cet ouvrage et nous y reviendrons fréquemment. On la constatera avec une complète netteté dans la planche 18.

La figure 1, planche 15 montre une paroi alvéolaire coupée obliquement en B et une plage de cellules épithéliales dans lesquelles se distinguent très nettement les faisceaux formateurs spirales ou cadres *a, b, c, d, e, f*, ainsi que les fins rameaux rayonnants qui, partant du cadre, viennent former le noyau par leur convergence ; cette disposition est surtout visible dans les cellules *g* et *i*. On pourra également constater, en de nombreuses places, l'existence de bâtonnets en haltères qui sont droits ou courbés de façon variable jusqu'à la forme d'une demi-circonférence.

Nous connaissons maintenant suffisamment la constitution des cellules épithéliales et les détails caractéristiques de leur conformation pour pouvoir les identifier sûrement et ne pas les confondre avec des cellules lymphatiques, par exemple.

Nous examinerons maintenant les cellules libres dans les cavités alvéolaires pour déterminer leur nature.

La figure 2 de la planche 15 représente une de ces très grandes cellules libres dans une cavité. Je l'ai reproduite ici, très agrandie, pour bien montrer son identité avec les cellules épithéliales et compléter les indications que nous avons déjà recueillies antérieurement.

C'est une cellule déjà en voie de désorganisation, mais qui montre cependant une particularité très intéressante, la cadre formateur spiralé *b* que la coupe a commencé à attaquer en *a* seulement, devient beaucoup plus large en *c* ; il est impossible de dire s'il s'agit là du point de naissance du faisceau formateur sur la carcasse de la cloison interalvéolaire, ou si c'est au contraire le point où il s'épanouit dans la cellule pour la constituer ; je pense que c'est cette dernière explication qu'il faut admettre. Si l'on examine ce cadre à la loupe dans diverses régions, on voit qu'il est constitué par des éléments en haltère.

Cette cellule possède deux noyaux *d* et *e*. On pourrait la prendre pour une cellule épithélioïde ou même à la rigueur pour une cellule lymphatique. Son cadre formateur spirale indique formellement son origine épithéliale.

La figure 3, planche 15, contient un cadre de cellule spiralé *a, b*, vu de côté, ou, si l'on veut, de profil ; il est formé par un filament *c* qui fait deux tours et demi de spire environ, et s'élargit à la fin de son trajet comme

le montre la figure 2. Il est très rare que les cellules dégénérées présentent leur cadre de cette façon ; de fins filaments relient les tours de spires entre eux et ceux-ci émettent de petites branches qui pénètrent dans les éléments voisins.

Les figures 1, 2, 3, 4, de la planche 16 montrent le contenu de diverses cavités alvéolaires ; si l'on y examine successivement les cellules, on y remarque l'une ou l'autre des dispositions caractéristiques des cellules épithéliales ; leur type, leur forme, leur dimension peuvent être retrouvés dans les cellules épithéliales des planches 14 et 15.

Ainsi qu'on peut le constater en se reportant à la planche 14, certaines cellules, beaucoup plus petites que les autres, sont enchatonnées dans les larges tractus qui font partie de la carcasse de soutènement de l'alvéole, tels que *a*, *b*, dans le tractus *c* (fig. 1), *d* dans le tractus *e* (fig. 1), puis *a*, *b*, *c* (fig. 4).

Ce fait a une haute importance que je dois indiquer dès maintenant ; ces cellules, telles que *a*, *b*, *d*, figure 1, sont celles qui donnent naissance aux tractus tels que *c*, *e* de la cloison interalvéolaire ; les cellules embryonnaires du tissu tuberculeux, qui sont à peu près de même taille qu'elles, donnent naissance à des tractus semblables qui constituent le tissu tuberculeux, ainsi qu'on peut le constater dans les planches 32, 40, 41. — Ceci n'a rien d'étonnant puisqu'il a été démontré que la cloison interalvéolaire (c'est-à-dire les travées telles que *c*, *e*, figure 1, qui constituent sa carcasse) forme des cellules embryonnaires par bourgeonnement.

Une autre cellule, de forme particulière, *d* (fig. 3, pl. 16) est formée par un rameau spiralé, sa partie *e* venant s'engager sous la partie *d*, beaucoup plus grosse dans la partie *j*, et émettant des branches *f*, *y*, *h*, qui le relient à des éléments voisins. En dehors de ce cadre, la cellule ne comporte qu'un noyau enchatonné dans la cavité du cadre. Il est probable que ces formes si variables de cellules sont commandées par leur situation par rapport au réseau des capillaires sanguins et aux autres cellules épithéliales.

Les plus grandes cellules *f* (fig. 1, pl. 16), *k*, *l*, (fig. 3), *a* (fig. 4), sont pourvues d'un cadre qui démontre nettement leur nature épithéliale. En les examinant à la loupe, on y verra les éléments en haltère qui les constituent.

Dans la figure 1 (pl. 16), la cellule *g* possède un cadre visible en *h*, et qui provient d'un rameau formateur *i* qui contribue également à la formation d'autres éléments *j* et *k*.

Dans la figure 2, une grande cellule dont le cadre est visible en *b*, *c*, *d*, montre que les filaments émis par le cadre formateur constituent, par leur intrication et leur anastomose, un réseau, un tissu aréolaire qui remplit l'espace que, dans la cellule, on décrit comme occupé habituellement par le protoplasme. En examinant ce réseau à la loupe, on voit qu'il est formé par des éléments en haltère de grosseurs variables et qui se présentent de toutes façons, de face, obliquement, ou en bout; dans ce dernier cas et selon leur position, on ne voit d'eux qu'une boule, ou deux boules placées côte à côte.

En résumé, la planche 16, tout en accroissant les connaissances relatives à la constitution des cellules épithéliales de la paroi alvéolaire, montre, en outre, que toutes les cellules que l'on observe dans les cavités alvéolaires, dans les zones d'infiltration tuberculeuse, sont bien des cellules épithéliales.

Les planches qui suivent vont nous donner de nouvelles précisions.

La planche 17 nous montre une cavité alvéolaire A contenant des cellules épithéliales desquamées et une portion B, G, D, E, F, de la carcasse de la cloison intervalvéolaire, coupée un peu obliquement. On remarquera d'abord la belle démonstration du mode de formation des cellules épithéliales, constituée par la cellule *a* et son rameau formateur *b* émanant du rameau B de la carcasse de la cloison alvéolaire, auquel il est encore adhérent; cette cellule *a*, avec son pédicule formateur, *b* émanant de la carcasse de la cloison montre bien que, en réalité, la cellule embryonnaire dont le pédicule naît de même sur la carcasse de la cloison est une jeune cellule épithéliale en voie de formation et que son rôle physiologique est la restauration de l'épithélium dont les cellules désorganisées sont tombées dans la cavité alvéolaire.

D'autres cellules viennent compléter cette démonstration, par exemple : la cellule *c* reliée à la cloison par deux courts rameaux dont l'un est brisé, et dont le cadre *c* émettait un rameau *d* contribuant à la formation d'une cellule épithéliale voisine; la cellule *e* avec son rameau *f*, également détaché; la cellule *i* avec son rameau désagrégé en deux parties *g* et *h*.

Nous avons également ici la démonstration de la constitution des faisceaux ou fibres grosses ou tractus, qui constituent, par leur anastomose, la carcasse de la cloison intervalvéolaire. On remarque, en effet, que les faisceaux ou tractus F, B, G, C, D, E, sont constitués par des éléments en haltère. Tous les éléments cellulaires, ainsi que tous les faisceaux ou filaments visibles sur la figure, ont une constitution identique. On ne voit,

partout, que des éléments en haltère différant entre eux soit par la grosseur des boules, soit par la longueur du filament qui les relie. On se rendra compte de cette constitution en explorant, à la loupe, les tractus de la cloison interalvéolaire B, C, D, E, F, ainsi que les régions *h*, *n*, *l*, *p*. On verra, par les boules placées sur son trajet, la constitution, par des haltères, du filament *h* ; en *j*, la boule *k* a formé un haltère dont le bâtonnet est assez long et dont on distingue à peine l'autre boule. La grosse granulation *o* forme un long et gros bâtonnet en haltère qui constitue la preuve de ce fait que les éléments résiduels des cellules épithéliales desquamées végètent et se multiplient. On en verra autant en de multiples points de la figure. La cellule *l*, par exemple, donne naissance sur sa gauche à un élément en haltère dont la boule extérieure a formé une cellule embryonnaire qui se détache à un centimètre environ en dehors de la cellule.

Trois autres cellules embryonnaires fortement colorées, l'une au dessus et à gauche de la figure, l'autre au centre, la troisième au bas et au milieu, ont un mode de formation identique très visible dans celle du haut.

Les grandes cellules libres dans la cavité alvéolaire montrent également un cadre et la constitution de celui-ci. On voit en *p*, vidé de son contenu, un cadre cellulaire montrant les granulations des haltères qui le constituent.

Dans la cellule *a*, ce sont des haltères qui, partant du cadre, convergent vers le noyau central.

On pourrait objecter aux dispositions que je décris, qu'elles ne représentent pas l'état normal des éléments anatomiques, puisqu'il s'agit d'éléments en voie de dépérissement ou désorganisation.

L'objection ne serait pas fondée car, quel que soit cet état de déchéance, au début ou déjà avancé, la constitution fondamentale des cellules se révèle toujours la même, telle qu'elle est, par exemple, dans la cellule *a*, planche 17, dont l'état de déchéance est si peu avancé qu'elle est encore attachée à la cloison interalvéolaire par son pédicule ou rameau formateur.

Une belle démonstration de cette constitution de la cellule est donnée dans la planche 8 par la cellule C, encore incluse dans la cloison interalvéolaire et qui montre son noyau, les haltères radiants qui le relient au cadre, puis en R et en d'autres points les rameaux qui, partant de la cloison interalvéolaire B D, forment ce cadre et la cellule elle-même.

Les dispositions que je décris sont donc bien celles des éléments normaux ; mais cependant, elles se voient mieux et sont plus faciles à observer dans les éléments en voie de déchéance, parce que l'isolement de ceux-ci

de la paroi et surtout, probablement la perte des liquides albumineux qu'elles contenaient leur laisse, après l'action des réactifs colorants, une transparence rendant visibles les détails qui ne seraient pas perceptibles dans d'autres conditions.

La planche 18 donne une nouvelle confirmation de ce fait important : la formation des cellules épithéliales par des rameaux émanés de la cloison interalvéolaire.

Dans cette figure, on remarque les traces des cloisons interalvéolaires *d, f, g, h, k*, en voie de dislocation. Les cavités alvéolaires contiennent à la fois des débris de cellules et de parois alvéolaires et des cellules embryonnaires. En *a*, se voit une cellule, également en voie de dislocation, dont il ne reste plus qu'une partie de la trame intérieure *a*, mais qui est restée adhérente à la paroi alvéolaire par deux ou trois filaments formateurs *c, i, b*, que l'on voit partir de la cloison, soit en *j*, soit sur la portion de cloison *e*, détachée de son autre partie *d*. Ainsi, cette cellule est bien constituée par des rameaux émanés de la cloison interalvéolaire.

Faisons encore, sur cette figure, quelques autres constatations qui renforcent les conclusions antérieures. En 1, se voit une cellule épithéliale encore adhérente à la paroi disloquée *d*. Cette cellule est composée d'un cadre *m*, d'où partent les haltères rayonnant et convergeant vers le noyau *n*.

A côté, en *o*, se voit une petite cellule embryonnaire dont le pédicule formateur en massue est un haltère très nettement visible *p*.

En *q* et *r*, se forment deux cellules embryonnaires qui naissent sur les rameaux *i* et *b* qui forment la cellule épithéliale *a* ; deux cellules embryonnaires, presque sessiles, naissent côte à côte en *t* sur un filament ; on voit d'autres cellules embryonnaires typiques avec leur pédicule en *u, v, x, y...*, etc., et aux lieux marqués d'une croix.

Dans la planche 19, nous avons également une confirmation des observations antérieures.

On voit en A, B, C, une cloison interalvéolaire coupée très obliquement, presque dans son plan en certains endroits, puis d'autres cloisons D, E, F, G, H, coupées transversalement et en partie disloquées.

On observera d'abord que, dans la carcasse de la cloison, B, K, L, G, des cellules épithéliales telles que *a, b*, sont restées en place.

Dans les deux cavités alvéolaires M, N (la cloison alvéolaire G qui les sépare est disloquée), existent des cellules libres, en voie de destruction, détachées de la paroi et dans lesquelles on reconnaît les éléments formateurs, cadre, filaments rayonnants et noyau.

Enfin, on constatera surtout la disposition que cette planche a pour but de montrer, la formation des cellules épithéliales par des rameaux émanés de la paroi. On verra trois de ces cellules *c*, *d*, *e*, et *f*, encore réunies à la paroi par un ou deux rameaux formateurs.

Si l'on examine le tissu réticulé des cellules en voie de dislocation dans les points *g*, *h*, *i*, *j*, *k*, on y verra de nombreux haltères formant des cellules embryonnaires.

Récapitulons maintenant les différents faits qui résultent de l'examen des planches 15 à 19.

1° La cloison interalvéolaire comprend une *carcasse* formant une trame qui sert, à la fois au soutien des divers éléments constitutifs de la paroi et à leur formation.

2° Les cellules épithéliales sont formées par un ou plusieurs rameaux provenant de la carcasse de soutènement de la cloison et qui forment, autour de la cellule, un cadre riche en substance chromatique relié au noyau par des filaments rayonnants constitués par des éléments en haltère. Les rameaux constitutifs de la cellule sont constitués par des éléments en haltère placés bout à bout et côte à côte pour former un faisceau.

3° Les filaments radiants, émanés des faisceaux formateurs, s'anastomosent avec d'autres pour former un tissu réticulé constitué par des éléments en haltère et qui occupe l'espace de la cellule que l'on indique actuellement comme occupé par le *protoplasma*.

4° Les cellules libres dans les cavités alvéolaires dans les régions du poumon envahies par l'infiltration tuberculeuse, sont des cellules épithéliales desquamées, ainsi que l'ont affirmé beaucoup d'observateurs et elles n'ont rien de commun avec les cellules lymphatiques.

5° Les figures montrent que les cellules épithéliales desquamées dégénèrent et se désorganisent. En raison de cette désorganisation, elles n'évoluent pas en se soudant avec d'autres pour se transformer en cellules géantes.

6° *Les éléments restant après la désorganisation de la cloison interalvéolaire, tractus, cellules desquamées, rameaux formateurs, filaments et granulations restent vivants; c'est l'organisation seule de la cellule qui est perdue et ces éléments peuvent donner naissance à d'autres granulations et à des cellules embryonnaires capables d'émettre les filaments qui constituent le tissu tuberculeux, ainsi qu'on le verra plus loin.*

Nous devons retenir, de ces faits, ceux qui ont rapport à la formation et à la constitution générale de la cellule. Ces faits ont évidemment une portée qui n'est pas localisée aux cellules épithéliales de l'alvéole pulmonaire. Certains d'entre eux doivent s'appliquer à la constitution des éléments cellulaires en général.

Toute cellule est constituée par un rameau formateur dont les éléments proviennent d'un point éloigné. Ce rameau émet des branches qui constituent la cellule par leur ramification et leur anastomose ; le rameau ainsi que toute la cellule sont constitués par des éléments en forme d'haltère qui sont, en réalité, ceux que l'on a appelés du nom de mitochondries et dont ni la forme réelle ni le rôle ne sont actuellement connus.

J'avais déjà exposé ce mode de formation de la cellule dans les premières études qui font l'objet du premier volume de cet ouvrage.

Il a été décrit¹, par exemple à propos de la constitution des cellules hépatiques ; mais ce que je n'avais pas vu ni approfondi suffisamment, c'est la constitution élémentaire du rameau formateur de la cellule et des éléments qui constituent son tissu aréolaire et le noyau lui-même.

Cette constitution, visible dans plusieurs des planches précédentes, nous ouvre la voie dans l'étude de l'organisation de la matière vivante. Cette constitution du rameau formateur de la cellule et de toute la cellule par des éléments en haltère est, en réalité, le principe fondamental de l'organisation de l'être vivant et de la vie.

La mitochondrie en haltère est l'élément constructif de l'organisation et de tout l'organisme, qu'il soit animal ou végétal.

Ce sont ces haltères qui formeront le feutrage solide qui constitue les membranes, les vaisseaux, les nerfs, les cellules, c'est-à-dire toute l'organisation de l'individu. Que la granulation de matière vivante, chromatique, nucléaire, reste dans l'organisme ou soit transportée au dehors, dans une culture in vitro, la propriété d'émettre son filament en haltère demeure intacte ; il n'y a que la faculté d'organisation qui varie.

On verra dans la planche 19 que les granulations chromatiques des cellules embryonnaires, rejetées avec la matière caséuse résultant de la destruction du tissu pulmonaire, ont conservé leur propriété de germer et qu'elles donnent naissance à des filaments en haltère parfois assez longs.

Comme ces filaments donnent naissance à de nouvelles granulations qui à leur tour en forment de nouveaux, on voit qu'ainsi est assurée la

1. « Constitution des organismes animaux et végétaux » p. 133 et planches 89, 90, 92.

rénovation ou rajeunissement continu de la matière et des éléments anatomiques ; en même temps sont assurés dans les organismes en croissance, l'allongement et l'augmentation des dimensions et du volume des éléments anatomiques et des organes, par ce même procédé.

C'est bien probablement ainsi que peut s'opérer la régénération d'un nerf coupé.

Il semble que les filaments en haltère ou corde à nœuds doivent pouvoir constituer un faisceau ininterrompu d'une longueur très grande, de plusieurs mètres si l'on veut. La constitution d'un tel faisceau est réalisée dans les fibres nerveuses à myéline qui sont en totalité et depuis leur naissance, un faisceau continu de mitochondries. Ce fait est développé dans un chapitre suivant.

ÉTUDE DE LA CELLULE GÉANTE

D'après Yersin, puis Borel et d'autres auteurs, la cellule géante résulte de la fusion d'un certain nombre de grands leucocytes mononucléaires *qui viennent se rassembler autour des amas bacillaires pour les englober et les détruire* ; les expansions protoplasmiques dont ils sont pourvus se dirigeraient vers les amas bacillaires dans ce but de destruction.

L'origine des cellules géantes est encore actuellement très discutée, Pour certains auteurs, Dominici et d'autres, elles naîtraient de la coalescence des cellules épithélioïdes, celles-ci provenant à leur tour des cellules fixes du tissu conjonctif, ou des cellules lymphatiques.

Voici comment Borrel¹ décrit la formation des cellules géantes :
« Avec Krause, Metchnikoff et bien d'autres, je crois que la cellule géante résulte d'un processus de conglomération pur et simple.

« L'injection de bacilles dans le système circulatoire nous montre ce mode de formation avec la plus grande évidence. Dès le troisième jour, les coupes montrent dans l'intérieur même des vaisseaux de nombreuses cellules géantes et on les voit pour ainsi dire se constituer autour des amas bacillaires.

« Ici, leur origine n'est pas douteuse : c'est par la fusion des leucocytes mononucléaires qu'elles prennent naissance. Le nombre des noyaux de pareilles masses protoplasmiques peut être quelquefois très considérable ; j'ai pu en compter jusqu'à soixante. Bien souvent, dans une même masse plasmique, les noyaux sont disposés par groupes et presque toujours en collerette à la périphérie. La disposition des noyaux à la périphérie ne me paraît pas bien difficile à comprendre si l'on tient compte de ce fait que, dans toute cellule mobile, c'est toujours la partie privée de noyau qui progresse, la portion de la cellule contenant le noyau est toujours la partie retardataire. Un amas bacillaire étant donné, on voit les leucocytes mononucléaires, situés sur la paroi vasculaire, envoyer des expansions dans la direction des bacilles, le noyau restant toujours à la péri-

1. Borrel, *loc. cit.*

phérie, ces pseudopodes sont parfois très longs et la cellule géante résulte de la confluence progressive d'un grand nombre de ces prolongements. Dans certains cas, tous les noyaux sont concentrés à un pôle et les bacilles situés dans la partie de la cellule privée de noyaux. Cette localisation des bacilles dans les portions privées de noyaux a été remarquée par tous les observateurs. Elle me paraît s'expliquer très simplement par l'hypothèse que j'émetts ci-dessus ».

Kostenich et Volkow¹ ont contesté que les cellules géantes émettent des expansions ou pseudopodes. Ils prétendent que « Sous l'action des liquides fixateurs, la cellule géante se rétracte, se détache des éléments environnants et les parties ayant pénétré dans les intervalles de ces derniers prennent la forme d'appendices ramifiés : les fibres modifiées réticulaires et celles du tissu conjonctif, en se fusionnant avec la cellule géante, contribuent à la formation de ces appendices ».

D'après Maximov², la cellule géante résulterait d'un plasmode constitué par un groupe de cellules épithélioïdes. Celles-ci seraient formées elles-mêmes soit par des cellules lymphoïdes, soit par des cellules de l'appareil réticulo-endothélial.

D'après Hollande³, « la cellule géante n'est qu'une simple cellule épithélioïde hypertrophiée dont la cavité astéroïde augmentant considérablement de volume, prend des proportions énormes et finit par occuper toute la cellule, rejetant sur ses bords le protoplasme qui demeure légèrement basophile ».

« Les nombreux noyaux qui sont la caractéristique de la cellule géante ne se trouvent que dans le protoplasme ; ils ne peuvent être, par suite, situés qu'à la périphérie de la cellule. Tous proviennent de l'unique noyau de la cellule épithélioïde primitive. *La multiplication nucléaire s'établit ici par divisions amitotiques du noyau primitif et des noyaux néo-formés qui en dérivent et non par karyokynèse* ».

Verson et Fananas ont constaté la présence de *l'appareil de Golgi* dans les cellules épithélioïdes et dans les cellules géantes ; il occupe la partie centrale de la cellule géante et présente nettement l'aspect réticulaire ; A.-Ch. et M^{me} G. Hollande, qui ont cherché à le mettre en évidence n'ont jamais réussi à observer un réseau de filaments dans les cellules géantes.

1. Kostenich et Volkow, *loc. cit.*

2. Maximow, Tuberculose des tissus de Mammifères en culture, *Ann. d'anat. Nath. med. chir.* — N° 1, janvier 1926.

3. Hollande, *loc. cit.*

J'ai observé, soit au centre, soit à la périphérie des follicules tuberculeux du poumon de l'homme, soit dans des masses d'infiltration, des formes de cellules géantes les plus variables ; nous les étudierons, mais nous examinerons d'abord plusieurs cellules géantes de forme typique pour en montrer les éléments constituants.

Prenons pour premier exemple la cellule géante située au centre de la planche 20 ; cette cellule est représentée, grossie, dans la planche 20 bis.

Nous y constatons : 1° Dans tout l'intérieur un tissu nettement aréolaire *a*.

2° Au centre, une masse *b* un peu plus colorée.

3° Au pôle opposé à celui qui contient le plus de noyaux, six ou sept expansions protoplasmiques, *f, f, f*, très longues, qui se ramifient, et dont les branches s'anastomosent avec des rameaux voisins. Ces anastomoses ne sont pas ici des créations artificielles dues aux manœuvres de préparation ou aux réactifs chimiques, *car elles sont constituées, jusque dans leurs ramifications, par le même tissu aréolaire qui constitue tout l'intérieur de la cellule géante.*

Sur ces expansions, ou sur leurs rameaux, naissent des cellules embryonnaires *g, h, i, j, k, l, n, o, p, q*, à divers états de développement et de différentes tailles ; enfin d'autres cellules embryonnaires telles que *m, n, v, r*, naissent sur les expansions de la cellule géante et immédiatement vers leur point de sortie.

Si l'on examine toutes les cellules embryonnaires que contient la planche 20, on remarque vite *qu'elles sont identiques aux noyaux de la cellule géante.* Signalons de plus que certaines de ces cellules embryonnaires *x, x, x*, sont munies d'un pédicule en massue très net qui est un élément en haltère dont on ne voit que le bâtonnet et la boule externe, l'autre boule étant dans la cellule embryonnaire et l'origine de celle-ci.

On ne peut pas suivre les expansions très loin, car elles-mêmes, ou leurs branches, vont s'anastomoser et se perdre dans d'autres branches non loin de la cellule. Le fait que ces branches donnent naissance à des cellules embryonnaires, comme on va le voir plus loin, et qu'elles ont la même structure aréolaire que le contenu de la cellule, suffit pour les iden-

tifier et empêcher de les confondre avec des créations artificielles d'une autre nature. La trame intermédiaire entre les cellules géantes et autres, *est constituée exclusivement par du tissu tuberculeux fibrillaire et aréolaire et les expansions des cellules géantes contribuent à former cette trame dans laquelle se perdent leurs ramifications.*

4° A un pôle de la cellule, une dizaine de noyaux *c, c, c*, latéralement un ou deux noyaux *d* de chaque côté et, à l'autre pôle, cinq ou six noyaux allongés *e, e*.

Nous allons examiner successivement les particularités que je viens de signaler dans la cellule géante.

*
**

1° Contenu intérieur de la cellule géante.

Il est *toujours* constitué en totalité par du tissu d'aspect très nettement aréolaire, réticulé.

La forme de ce tissu est représentée dans la planche 20 *bis* et dans les planches 21 et 22.

La trame aréolaire est constante; c'est un caractère fondamental de la cellule géante, de même que des cellules épithélioïdes; cette constitution aréolaire est également constante dans la partie centrale plus colorée.

La planche 21 montre une cellule géante en coupe très mince, un peu déchirée, au grossissement de 2.000 environ. On y remarque à la périphérie un certain nombre de noyaux, *a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m*. On voit en *n, o, p, q, r, s, t*, des expansions de la cellule; en A, une partie ovale un peu plus colorée, comme un gros noyau central. Quant au tissu aréolaire B, on le voit formé par des éléments en haltères. Les granulations des éléments en haltère sont de grosseurs très diverses, les unes très petites, d'autres deux ou trois fois plus grosses.

La planche 22 représente une autre cellule géante, au grossissement de 2.000 environ. On pourra faire sur cette cellule les mêmes observations qui viennent d'être faites au sujet de la cellule géante précédente. J'ai reproduit ces deux cellules avec un aussi fort grossissement parce qu'elles constituent un document de contrôle et même de recherche précis qui permet au lecteur d'étudier lui-même, aussi bien et même mieux que sur ma préparation originale, la constitution des cellules géantes.

En plus des parties constituantes qui ont déjà été signalées plus haut

dans les cellules géantes, on peut observer dans celle-ci les faits suivants :

A) Les noyaux *a*, *b*, *c*, de la cellule géante contiennent de grosses granulations.

B) Ces granulations émettent de fins filaments que l'on voit sortir à la périphérie des noyaux et qui portent eux-mêmes une autre granulation à leur extrémité ; ce sont des bâtonnets en haltère. On en voit tout autour des noyaux *a* et *b* ; le premier noyau *c*, à gauche de *b*, est pyriforme et montre son pédicule formateur très net, isolé et qui est un bâtonnet en haltère portant, très nette aussi à son extrémité, sa boule libre, l'autre étant à l'intérieur du noyau. Cette image démontre d'une façon indiscutable, irréfutable que les noyaux périphériques des cellules géantes sont des cellules embryonnaires identiques à celles qu'on observe partout ailleurs dans le tissu tuberculeux.

Le lecteur pourra voir de nombreux autres bâtonnets en haltère dans toutes les autres parties de la figure et constater que c'est leur agencement varié qui constitue le tissu aréolaire de la cellule géante, y compris la partie centrale ; ce tissu aréolaire paraît constitué exclusivement par les bâtonnets en haltère et leurs granulations ; celles-ci sont de coloration variable, les plus colorées étant celles qui sont riches en matière chromatique ; les moins colorées l'ont perdue.

La forme du tissu aréolaire de la cellule géante, de même que la constance de son existence, pourront être contrôlées dans les figures 3 et 4 de la planche 24 et dans les planches 25, 26, 27.

C) En examinant les cellules embryonnaires que contient la figure en dehors de la cellule géante, on voit qu'elles ont une constitution identique à celles des noyaux de cette dernière. Elles contiennent des granulations de différentes tailles, suivant le degré de leur développement. Les granulations sont petites dans les jeunes cellules et grosses dans les cellules plus vieilles ; elles ont les mêmes dimensions que celles des noyaux des cellules géantes, par exemple dans les cellules *d*, *e*, *f*, *g*. En *h*, se voit une jeune cellule embryonnaire allongée dans laquelle on distingue nettement les granulations en voie de formation. En *k* et *l* se voient deux cellules embryonnaires adultes, dont les granulations sont prêtes à s'échapper, et qui seront formées *en dehors*, mais immédiatement à côté de la cellule géante ; on remarque leur identité avec les noyaux *i* et *j*, par exemple, de cette dernière, fait qui s'ajoute à d'autres déjà exposés pour démontrer que les noyaux des cellules géantes sont des cellules embryonnaires identiques aux autres.

2° *Constitution de la zone centrale de la cellule géante.*

Au milieu de la cellule géante, c'est-à-dire au milieu de la masse du tissu aréolaire, on remarque une zone un peu plus fortement colorée. L'examen de cette zone montre que sa constitution est identique à celle du tissu aréolaire, sans aucune différence.

3° *Constitution des expansions des cellules géantes.*

Ces expansions, niées par certains, sont considérées par d'autres soit comme des formations artificielles, soit comme des formations analogues aux pseudopodes des leucocytes.

Il suffit d'examiner la planche 20 *bis* pour se convaincre que ces expansions existent bien et sont constituées par du tissu aréolaire identique à celui de la cellule géante. *Ils sont la continuation, à l'extérieur, de la formation de ce tissu aréolaire*, cette forme aréolaire étant celle que prend, partout, le tissu tuberculeux.

On trouvera, dans les planches qui suivent, d'autres exemples qui démontrent, sans doute possible, cette constitution des expansions, leur origine et leur rôle. Elles sont formées exclusivement, comme le tissu aréolaire, par des éléments en haltère.

Nous avons constaté jusqu'ici :

1° L'existence, la constitution élémentaire et l'agencement du tissu aréolaire de la cellule géante.

2° L'origine de ce tissu formé par des éléments en haltère nés des granulations des noyaux des cellules géantes.

Nous allons maintenant donner, de cette origine, de nouvelles démonstrations qui nous conduisent à la détermination de la nature et de l'origine des noyaux périphériques des cellules géantes.

Nature, origine et évolution des noyaux périphériques des cellules géantes.

La planche 23 nous fournit la démonstration que nous recherchons ; cette planche représente une région du poumon envahie par du tissu d'infiltration qui est détruit en A, où on voit le vide d'une petite caverne.

En B, existe une cellule géante dont la formation n'est pas encore très avancée car son tissu aréolaire est seulement au début de sa formation ; c'est à ce fait qu'on doit de voir dans cette cellule géante, et de façon très nette, la germination des noyaux.

La cellule géante B possède deux groupes de noyaux aux deux pôles C et D. Chacun de ces noyaux émet un ou plusieurs filaments en haltère qui se dirigent vers le centre de la cellule. L'un des noyaux *a*, émet tout autour de lui, en *b*, en *e*, et des deux côtés, des bâtonnets en haltère. Ici, tous les noyaux sont tous visiblement en état de germination.

Notons ce fait important que certains noyaux, comme dans les régions *d* et *e*, n'émettent pas seulement leurs filaments germinatifs du côté du centre de la cellule mais qu'ils en émettent également dans le sens opposé et constituent ainsi la matière constitutive des expansions extérieures de la cellule géante, comme en *e*.

Ces filaments germinatifs émis par les noyaux des cellules géantes et par les cellules, embryonnaires sont ceux que différents observateurs, notamment Borrel, ont considérés comme des pseudopodes émis par les leucocytes mononucléaires formateurs de la cellule géante pour venir détruire les bacilles de Koch « toujours situés au centre de la cellule ».

Disons dès maintenant que ces filaments germinatifs ou pseudopodes, *constitués* exclusivement par des éléments en haltère, *sont le bacille de Koch lui-même, formé par la germination des cellules embryonnaires.*

Ainsi de, toute évidence, les filaments en haltère ou simplement les haltères formés par un noyau d'une cellule géante, proviennent de la germination des granulations contenues dans ce noyau. Ajoutons ici que d'autres démonstrations très complètes seront données, plus loin, de ce fait et le confirmeront.

Examinons maintenant les autres points de la figure. On y voit, de tous côtés, des noyaux identiques aux noyaux périphériques de la cellule géante B et qui sont des cellules embryonnaires ; pour compléter l'identité, un grand nombre de ces cellules émettent des filaments germinatifs comme les noyaux de la cellule géante.

Ici, nous arrivons à une difficulté qu'il faut signaler dès maintenant. Nous savons que la cellule embryonnaire naît à l'extrémité d'un pédicule, souvent en massue, naissant lui-même d'un autre filament ou d'un faisceau ; nous avons vu que cette massue est un bâtonnet en haltère dont une boule est cachée dans la cellule embryonnaire.

Il arrive qu'à un moment donné, quand la cellule embryonnaire a parcouru son évolution normale et qu'elle la continue par la germination de ses granulations et l'émission de filaments germinatifs, on peut avoir de la difficulté à reconnaître si, pour certaines cellules, le filament émis est le filament formateur ou le germinatif. Cette difficulté n'existe que s'il n'y a qu'un filament germinatif; quand la cellule entre en germination, elle émet des filaments germinatifs sur différents points de son pourtour et qui émanent de granulations chromatiques différentes. Cette germination des cellules sera exposée ultérieurement avec toutes les démonstrations nécessaires.

La cellule embryonnaire qui n'a pas encore germé est fortement basophile et se colore violemment par la fuchsine de Ziehl; elle est acido-résistante; la cellule embryonnaire, dont les filaments germinatifs sont déjà émis, ne se colore plus que faiblement par le Ziehl. Cependant, au début de l'émission, elle se colore encore fortement.

A. Ch. et M^{me} G. Hollande ont déjà nettement vu que les cellules embryonnaires sont de moins en moins basophiles à mesure qu'elles vieillissent.

A l'aide de ces caractères, on verra :

1° En *f*, *g*, *h*, *i*, *j*, *k*, *l*, *m*, *n*, *x*, planche 23, des cellules embryonnaires ayant émis leurs filaments germinatifs, certaines étant, de ce fait, en voie de disparition, leur rôle étant rempli.

2° En *s*, par exemple, une cellule embryonnaire munie d'un pédicule en massue qui est un haltère, et qui émet deux ou trois filaments germinatifs à sa périphérie. En *u*, on verra les haltères formateurs de deux cellules embryonnaires avec leur boule terminale libre.

Les noyaux de la cellule géante qui ont déjà émis leur filament formateur, mais dont l'émission n'est pas terminée, se colorent encore notablement par la fuchsine de Ziehl, mais cependant déjà très nettement moins que les cellules qui n'ont pas encore commencé leur germination.

Je rappelle ici que nous avons déjà vu dans la planche 8 la germination des cellules embryonnaires du groupe de cellules L, M, N; on verra en *k*, dans cette planche 8, les filaments en haltère très nets issus de cette germination.

La planche 24 donne un autre exemple de deux jeunes cellules géantes C (fig. 1) et C (fig. 2) dont les noyaux sont en voie de germination pour former le tissu aréolaire ou réticulé. Dans la cellule C (fig. 1), on voit que tous les noyaux périphériques émettent leurs filaments en haltère.

En résumé, les faits que nous venons d'exposer démontrent :

1° Que les noyaux des cellules géantes sont des cellules embryonnaires identiques à celles qui existent dans les régions voisines de ces cellules.

2° Que le tissu aréolaire de la cellule géante est formé par des filaments germinatifs en haltère issus des granulations des noyaux périphériques.

3° Que les noyaux périphériques ont une évolution identique à celle des cellules embryonnaires et qui aboutit, dans les deux cas, à la formation de tissu tuberculeux réticulé et aréolaire.

4° Que les expansions des cellules géantes sont la continuation, à l'extérieur, de la formation du tissu aréolaire.

Ainsi est établie, par ces faits, la constitution des cellules géantes, connaissance qui entraîne celle de l'origine de celles-ci, puisqu'elles sont formées par un groupe de cellules embryonnaires dont l'origine a été établie précédemment. ;

Faisons ressortir combien ces faits matériels, qui résultent exclusivement de constatations directes par la photographie, et dans lesquels aucune hypothèse n'intervient, s'accordent avec le fait que les cellules embryonnaires sont formées sur place et ne sont pas des cellules lymphatiques diapédésées.

Ajoutons, pour compléter la démonstration, qu'on verra dans les figures qui suivent, que les noyaux des cellules géantes peuvent naître sur un rameau périphérique entrant dans la constitution de la cellule et que ce même rameau émet souvent, à l'extérieur de cette dernière, des cellules embryonnaires ordinaires ; il résulte, par le fait de cette origine commune, l'identité de leur nature et de leur constitution.

D'ailleurs, une démonstration identique a déjà été donnée dans les pages précédentes par le fait que les expansions protoplasmiques des cellules géantes, qui sont formées par le tissu aréolaire issu des noyaux périphériques, donnent naissance à des cellules embryonnaires normales, en dehors et loin des cellules géantes.

Les faits que nous venons d'exposer nous éclairent complètement sur la signification et le rôle de la cellule géante : cette signification est nulle ; la cellule géante n'est nullement l'élément tuberculeux typique ; son rôle est exactement le même que celui des autres éléments de ce tissu et ceci s'accorde parfaitement avec les faits que Grancher exposa l'un des premiers et qui l'amènèrent à conclure que la forme du tissu tuberculeux est sans importance.

En résumé, une cellule géante est constituée par un groupe de cellules embryonnaires qui, par germination, forment le tissu aréolaire du corps de la cellule, tissu qui continue à végéter et à se prolonger à l'extérieur sous la forme d'expansions faisant partie de la trame ou gangue intermédiaire.

On verra par la suite, et après l'étude du tissu tuberculeux d'infiltration et de la trame qui le constitue, que la cellule géante correspond simplement à une forme de ce tissu dans laquelle les cellules embryonnaires qui, partout, sont l'agent de formation du tissu tuberculeux, sont groupées en demi-couronne complète, au lieu d'être éparses et sans aucun ordre ainsi qu'elles le sont dans le tissu d'infiltration. C'est ce dernier et non la cellule géante qui représente la forme caractéristique du tissu tuberculeux.

Nos connaissances sont maintenant à peu près complètes sur les cellules géantes.

Nous n'avons plus que quelques points particuliers d'importance secondaire à examiner; au cours de cet examen, nous aurons l'occasion d'étudier quelques autres types de cellules géantes et à faire de nouvelles observations qui confirmeront et compléteront les précédentes.

Nous étudierons successivement les points suivants :

1° La cause de la formation des cellules géantes et de leur disposition particulière.

2° Quelques formes diverses de cellules géantes.

3° Le lieu de formation des cellules géantes. Une cellule géante peut-elle être le centre formateur d'un tubercule ?

Causes de la formation des cellules géantes.

La cause principale de cette formation paraît être le hasard de la disposition occupée par les cellules embryonnaires au moment où elles entrent en germination.

Les cellules géantes ont la forme qu'on leur observe parce qu'elles ne peuvent se former *que dans le cas où des cellules embryonnaires sont disposées à la périphérie d'un espace vide.*

On se rendra facilement compte en parcourant rapidement un certain nombre de planches de ce volume que les cellules embryonnaires naissent sans aucun ordre. On verra dans certaines planches, notamment dans la planche 4, qu'elles naissent souvent en grappes sur un même filament formateur, c'est-à-dire en groupe, ou en une double rangée le

long d'un filament droit ou recourbé. De ce fait, il arrive qu'un groupe de cellules embryonnaires se trouve disposé en demi-couronne ou même en couronne¹, *autour d'un espace* non occupé par d'autres cellules. Dans ce cas, les filaments germinatifs de ces cellules se dirigeront dans l'espace libre, c'est-à-dire vers l'intérieur et constitueront ainsi une cellule géante.

Il est évident qu'il ne peut pas y avoir formation de cellules géantes si cette disposition n'existe pas. Si les cellules embryonnaires sont disposées en amas serré, elles germent vers l'extérieur de cet amas. Si elles sont espacées et éparses, elles germent dans tous les sens.

Il existe d'ailleurs des cellules géantes dans lesquelles les noyaux ne sont pas tous périphériques et sont disséminés à un pôle jusqu'au voisinage du centre : témoin les cellules des figures 1, 2, 5, 7, planche 17.

La disposition qui peut le plus facilement donner naissance à une cellule géante est celle d'une grosse grappe de 30 à 50 cellules embryonnaires ou plus, au centre de laquelle existe un vide.

Quant à la formation de cellules géantes par fusion de plusieurs cellules épithéliales, l'étude que nous avons faite de ces dernières démontre nettement l'impossibilité d'une telle évolution; d'autre part, la démonstration de la nature des noyaux périphériques des cellules géantes et de l'origine des cellules embryonnaires, constitue en même temps la démonstration de l'origine des cellules géantes.

Formes diverses des cellules géantes.

La plus remarquable de ces formes est celle de la cellule géante sphérique que représentent les planches 25 et 26, cette cellule est formée par une couronne complète de cellules périphériques. Comme les précédentes, elle est formée par une masse de tissu aréolaire *b* plus fortement colorée au centre *a* qu'à la périphérie.

En deux points différents A et D, on distingue à la périphérie de la cellule deux rameaux ou groupes de rameaux qui n'ont ni l'un ni l'autre l'aspect des expansions qui, comme on l'a vu plus haut, sont formées par du tissu aréolaire. Ici la coloration de ces rameaux, beaucoup plus foncée que celle du tissu aréolaire, indique qu'ils ne sont pas une expansion de celui-ci. D'autre part, le groupe de rameaux A (on en distingue au moins

1. Il serait plus exact de dire : disposé sous la forme d'une calotte, ou disposé sur toute la surface d'une sphère, car la cellule géante n'est pas plate, mais globuleuse.

deux : *c*, *d*), se divise en une série d'autres qui paraissent former un lascis à la périphérie de la cellule. On voit, par exemple, l'amorce nette de deux rameaux, l'un en *G*, un autre en *K*, planche 25 et d'autres qui se dirigent dans la région *l*, *m*, d'où l'on voit partir les pédicules de plusieurs cellules qui, comme on l'a vu plus haut, sont des cellules embryonnaires ; on peut d'autant moins en douter qu'on ne voit naître plusieurs, à l'extérieur de la cellule sur ce groupe de rameaux *A* ; on en voit une *g* avec son pédicule très net en *A*, une autre *f* avec son pédicule *e* ; il en existe une en *p* naissant sur le rameau *r* et une à côté *p'* naissant sur le rameau *w* (pl. 25).

En *D* et *E*, il paraît également exister un groupe de rameaux qui envoient également des branches *L*, *w*, *r*, *s*, (fig. 1, pl. 26) s'étalant à la périphérie de la cellule. Ces rameaux ne peuvent pas être pris pour des expansions formées par la cellule, précisément en raison de cette disposition étalée à la périphérie de celle-ci car, en la quittant, les expansions s'en éloignent suivant une direction excentrique qui est à peu près celle d'un rayon partant du centre.

La figure 1, planche 26, est une photographie de la même cellule, mais avec une mise au point différente.

Le rameau *L* fournit, à lui seul une belle démonstration de l'origine des noyaux périphériques et de leur qualité de cellules embryonnaires. En effet, on voit ce rameau émettre dans la figure 1 de la planche 26, les petites branches toutes marquées d'un trait et d'une croix qui forment des noyaux périphériques. On en voit quelques-uns nettement à l'extrémité de ces courts rameaux. Le rameau *L* forme donc une grappe de cellules embryonnaires très serrées ; ceci justifie bien les explications que j'ai données plus haut sur les causes de la forme des cellules géantes, page 68. Dans la région *H K*, figure 1, planche 26, les noyaux périphériques constituent également une grappe dans laquelle le pédicule de certains d'entre eux est visible.

Certains rameaux venant de l'extérieur, tels que *F*, paraissent également contribuer par leurs branches *F' F'*, à la formation du lascis périphérique et on voit des cellules embryonnaires se former sur les branches de ce lascis.

Ajoutons à cette description que le groupe de rameaux *A* est la suite du faisceau *B* (pl. 25). On voit, en effet, dans la figure 1, planche 26, que ces deux parties se rejoignent sur un tronc commun *C* ; cette partie *B C* paraît être un reste de la carcasse d'une cloison interalvéolaire. Il paraît en être de même de la région *E*. Dans ce cas, les rameaux formant

les grappes de noyaux et le laseis périphérique, seraient émis, en réalité, par une cloison interalvéolaire. Ceci correspond parfaitement à ce que nous avons déjà observé au sujet de la végétation de la cloison interalvéolaire et de la formation des cellules embryonnaires.

On trouvera dans les figures 2, planche 22, 1 à 4, planche 24, 2 et 3 de la planche 26 et dans la planche 27 une série de photographies montrant des formes diverses de cellules géantes; on pourra y constater la présence des éléments qui viennent d'être décrits, et y contrôler, à la loupe, les faits qui ont été exposés dans ce chapitre.

Pl. 26. Cellules géantes. Fig. 1, 2, 3. Gross¹ 550. Agr. 1.000.

FORMES ET ÉVOLUTION DU TISSU TUBERCULEUX TRAME INTERMÉDIAIRE

Le tissu tuberculeux, c'est l'ensemble formé par cette trame intermédiaire et par les cellules embryonnaires, épithélioïdes et géantes.

Il a été démontré antérieurement :

1° Que les cellules embryonnaires naissent sur des filaments ou rameaux issus, soit de la cloison interalvéolaire, soit d'autres cellules embryonnaires.

2° Que les cellules embryonnaires germent et donnent naissance à des éléments en haltère qui peuvent se disposer bout à bout pour former des fibrilles.

3° Que les expansions des cellules géantes sont constituées par la végétation, au dehors de ces cellules, du tissu réticulé et aréolaire formé dans leur intérieur par la végétation de leurs noyaux périphériques, ceux-ci étant en réalité, des cellules embryonnaires.

De même que les noyaux périphériques à l'intérieur des cellules géantes, les cellules embryonnaires germent partout où elles se trouvent et donnent naissance à des fibrilles isolées ou en faisceaux qui s'anastomosent avec d'autres pour former la trame intermédiaire.

En réalité, ce n'est pas une trame intermédiaire, puisqu'elle est formée par les cellules embryonnaires et géantes *dont elle émane*. Aussi cette désignation de *trame intermédiaire* est-elle inexacte, car ce qu'elle représente c'est le tissu tuberculeux tout entier ; aucun de ses éléments ne peut être séparé des autres, *tous résultant de l'évolution d'un seul, la cellule embryonnaire*.

Ce n'est donc pas seulement la trame ou gangue intermédiaire, mais le tissu tuberculeux lui-même que nous allons étudier.

De nombreuses formes de ce tissu peuvent déjà être observées dans les planches précédentes. En voici de nouvelles. Une des plus communes est celle que présente la planche 28 ; c'est à la fois la forme commune

du tissu tuberculeux dans les tubercules et dans le tissu d'infiltration. On voit en A une zone de tissu presque compact, ne se colorant plus que difficilement par la fuchsine de Ziehl et qui est une zone évoluant vers la caséification; puis en C, C, une zone très riche en cellules embryonnaires naissant sur des filaments bien colorés et très visibles, et enfin une zone intermédiaire B, B, dans laquelle on voit encore des cellules embryonnaires, mais qui sont, pour la plupart, presque complètement décolorées, *s, t, u, v, x*, parce qu'elles ont germé ou sont en pleine voie de germination, leurs granulations chromatiques donnant naissance à des fibrilles en haltère. Celles-ci se réunissent par deux à quatre ou cinq éléments ou davantage, en faisceaux où travées qui s'anastomosent et forment de grandes aréoles telles que *fff*; à mesure que le tissu vieillit, c'est-à-dire que la multiplication des fibrilles se poursuit, ces aréoles diminuent de grandeur, puis finissent par disparaître en devenant du tissu compact analogue à A, celui-ci représentant la région la plus vieille et la région C étant la plus jeune. Le tubercule s'accroît donc par sa périphérie, les cellules embryonnaires les plus récemment formées, c'est-à-dire les plus jeunes, étant toujours les plus éloignées du centre.

Signalons qu'en examinant la région C, on y verra beaucoup de cellules embryonnaires munies de leur pédicule formateur; quelques-unes seulement sont indiquées par les lettres *i, j, k, l, m, n, o, p, q, r*.

La planche 29 représente, à un fort grossissement, une petite région du jeune tubercule de la planche 1, on y distingue les trois zones que je viens d'indiquer, la zone A en évolution vers la caséification, la région C des cellules embryonnaires en voie de formation, et la région intermédiaire B des cellules embryonnaires commençant à entrer en germination.

Dans la zone G, on voit que les cellules embryonnaires *r, s, t, u*, par exemple, sont à l'état de maturation, se colorent très fortement par la fuchsine de Ziehl; l'une d'elles *t* est pleine de grosses granulations.

Dans la région, B, les cellules embryonnaires, qui ont commencé à germer, ne se colorent plus que légèrement; le fait est très visible sur les cellules *a, b, c, d, e, n*, par exemple.

Dans la région A, les cellules embryonnaires ne se colorent presque plus et si on ne peut plus distinguer que leur silhouette, c'est en raison de cette absence de coloration. Pour renseigner le lecteur sur ce point, le contour des cellules embryonnaires a été marqué en pointillé dans la région; dans la région *v* où ces silhouettes se distinguent également, le centre d'un certain nombre de cellules a été marqué par une croix; en *i et h*, on

verra plusieurs cellules dont les grosses granulations se distinguent spécialement bien.

Enfin, on verra facilement à l'œil nu, et encore mieux à la loupe, que toute la région A, centre du tubercule en évolution vers la caséification *est en voie de devenir une masse composée uniquement d'éléments en forme d'haltère et de granulations entre lesquelles courent des filaments.*

Dans cette planche 29, seule la partie centrale a été mise au point pour la photographie. Mais dans la partie périphérique se voient néanmoins de très nombreux éléments isolés en haltère qui, eux, étaient au point. L'examen de ces régions périphériques montrera nettement la constitution élémentaire des travées du tissu tuberculeux, et le dispositif des éléments en haltère pour les constituer. On verra en D, E, F, G, H, I, J, K, des éléments en haltère disposés parallèlement. Il y en a quelquefois deux seulement, d'autres fois trois, quatre, comme en E, ou plus.

Dans les régions M et P, on remarquera que les éléments en haltère placés bout à bout constituent des fibrilles assez longues, disposées parallèlement deux par deux.

Dans la région des aréoles *x, x, x, etc.*, les éléments en haltère ont été marqués par de petites croix. On y pourra contrôler la constitution des travées qui vient d'être indiquée et les caractères des éléments en haltère.

En *y*, on verra la constitution d'une grosse travée.

Nous devons maintenant revenir une deuxième fois à l'explication du contenu de la planche 1. Cette figure est la photographie à un faible grossissement de la région dont la planche 29 représente seulement la zone *a, a*. On y voit, au centre, une masse de tissu *a, b, b, b*, en voie d'évolution vers l'état caséux ; en *c*, une région d'apparence fibreuse constituée par des faisceaux de fibrilles anastomosés, dont nous venons d'indiquer plus haut la constitution élémentaire, parmi lesquels certains semblent partir de la masse centrale, tandis que d'autres partent des cellules géantes *d, e* ; en *f*, se voit une région où pullulent les cellules embryonnaires ; en *g*, une cavité alvéolaire contenant quelques cellules desquamées, des cellules desquamées éparses et dissociées en *j* ; en *h*, une zone où un grand nombre de jeunes cellules embryonnaires sont en voie de formation.

Il y a lieu de remarquer, dans cette figure :

1° Que la masse *a, bbb*, qui, de toute évidence, est un tubercule en voie de formation, n'est pas ronde, mais de forme triangulaire.

2° Que les deux cellules géantes, *d, e*, sont à la périphérie de cette masse qui, dans son intérieur, n'en contient pas.

3° Que la répartition des cellules embryonnaires très développées d'un côté, *f*, et pas de l'autre, *c*, montre qu'il n'y a pas, ici, développement régulier et circulaire de la masse *a, b, b, b*.

4° Que l'évolution vers la caséification est avancée d'un seul côté, la région *i*, tandis que la région *f* n'en n'est encore qu'au stade de formation des cellules embryonnaires.

5° Qu'en *n*, les cellules embryonnaires sont très nettement au stade de germination.

Si nous rapprochons ces observations de celles qui ont déjà été faites au sujet de la planche 29 qui représente la région *a* grossie, nous sommes conduits aux conclusions suivantes :

1° La masse *a, b, b, b*, qui est, en réalité, un tubercule en voie de formation, se développe dans une masse de tissu d'infiltration.

2° La cause de la formation de cette masse en évolution vers l'état caséux, est uniquement la présence, sur son emplacement et à l'origine, d'un groupe de cellules embryonnaires identiques à celles de la région *f*, cellules qui, en évoluant, ont passé par le stade de germination, visible dans la région *n*, puis par celui de la région *i*, après avoir présenté l'aspect de la région *k*, pour finir à l'état montré par la figure en *a, b, b, b*, état qui n'est pas encore totalement l'état caséux, mais qui en approche.

La raison de la formation de cette masse caséuse, *n'est pas la nécrose de certains éléments*. La cause du phénomène qui intervient ici est totalement différente de celle qui provoque, par exemple, la destruction de la cloison interalvéolaire et des cellules épithéliales.

Ici, ce n'est pas un phénomène de nécrose ou involution qui se produit, mais au contraire un phénomène d'évolution et de multiplication. L'évolution de l'état de la région *f* vers l'état des régions *n*, puis *k, i*, et enfin *b*, est un phénomène de végétation et de création de nouveaux éléments dont la masse augmente progressivement.

La masse *a, b, b, b*, est anguleuse et non pas ronde, parce que le groupe des cellules embryonnaires qui l'ont constituée avait déjà cette forme ; mais, par le développement qui aura lieu successivement de tous les côtés à la longue, la masse s'arrondira nécessairement et deviendra un gros nodule sphérique.

Ainsi, la planche 1 a l'avantage de nous montrer divers aspects très différents du tissu tuberculeux d'infiltration en *b*, en *f*, en *n*, en *c*, en *k*, et en *i* ; elle nous montre que les deux cellules géantes *d, e*, ne jouent aucun rôle particulier dans le développement de la masse *a, b, b, b*, et qu'évoluant pour

leur propre compte, comme les autres éléments, elles arriveront, comme ceux-ci, à être englobées dans la masse nodulaire et à contribuer à sa formation.

Ceci nous montre que, bien probablement, la cause la plus fréquente du développement d'un nodule est la formation, en un point déterminé, d'une masse de cellules embryonnaires qui, évoluant assez rapidement, devient un noyau autour duquel se forment, se développent et évoluent progressivement de nouvelles cellules embryonnaires.

Tout autre est le mode de formation du nodule d'origine intraalvéolaire, dont il sera question plus loin.

La planche 30 nous montre un autre aspect du tissu tuberculeux ; ici, c'est du tissu gagnant de proche en proche par infiltration.

On voit, dans cette figure, une cellule géante A, dont les noyaux étaient à peu près périphériques et en couronne. A gauche et en haut, en B, on distingue une zone du tissu aréolaire à peu près semblable à celui de la cellule géante ; si la région B n'a pas pris la forme de cellule géante, c'est parce que les cellules embryonnaires y étaient disséminées, sans ordre, et aussi moins nombreuses qu'en A où leur disposition en couronne fait réaliser la forme de cellule géante.

La région C est fort intéressante, car elle montre également que le tissu tuberculeux peut prendre la forme du tissu réticulo-aréolaire sans prendre la forme de cellule géante. Ce tissu est formé, en *a, b, c, d, e*, par des cellules embryonnaires en germination, telles que *a, b, c, d, e, f, g, h*, et également par les cellules de la rangée *f*, qui a été décollée du tissu aréolaire C par la coupe. En *j*, on voit des cellules embryonnaires en voie de former un petit îlot de tissu aréolaire.

Ceci montre bien que la forme des cellules géantes est seulement régie par la disposition et le nombre des cellules embryonnaires puisque, ici, une simple ligne de cellules embryonnaires confluentes *f, f*, donne aussi bien naissance à une masse caractéristique de tissu aréolaire.

Nous verrons, sous peu, que ces observations nous conduisent à l'explication du développement de l'une des formes du *tubercule intraalvéolaire*.

Enfin, la planche 30 montre de nombreuses cellules embryonnaires en voie de germination. On en voit deux en *k* et en *l* ; dans cette dernière, les granulations donnent naissance à des filaments dont le point de départ est visible en *m, m*, pour quatre d'entre eux ; d'autres groupes de cellules en germination sont visibles en *n, o, p, q, r, s*, et en d'autres points.

Je rappelle que la planche 8 représente un champ de la même préparation immédiatement voisin de celui de la planche 30 et qu'on y voit, en K, les filaments germinatifs des cellules embryonnaires L, M, N, et

le début de l'organisation de ces filaments en tissu aréolaire. Je signale, de plus, que la planche 35 qui montre la formation de l'un des types de tubercule intraalvéolaire, représente à la fois la région H de la planche 9 et la région C de la planche 30.

*

Les aspects présentés par le tissu tuberculeux sont tellement variables qu'on pourrait en donner Une longue série de formes. Ayant déjà montré les principales, je me bornerai à en montrer seulement deux autres dans cette description, car on en verra encore de nouvelles dans les planches qui suivent.

La planche 31 représente une zone de tissu d'infiltration dans laquelle on voit encore quelques jeunes cellules embryonnaires, mais dont la plupart sont en voie de germination et donnent naissance à des faisceaux de fibrilles qui, en s'anastomosant, arrivent à former les figures les plus variées.

Le hasard n'est pas seul à intervenir dans la formation de ces figures. Les rameaux et fibrilles qui forment celles-ci proviennent de la germination des cellules embryonnaires et, pour plus de précision encore, des grosses granulations formées par elles au terme de leur évolution. Nous avons vu que les cellules embryonnaires sont une émanation de la carcasse de soutien ou carcasse formatrice de la cloison interalvéolaire et sont formées par ses éléments. En raison de cette origine, les cellules embryonnaires et par suite les granulations auxquelles elles donnent naissance, ont *conservé certaines des propriétés que possédaient les granulations formatrices de la cloison interalvéolaire*. La propriété principale que possédaient celles-ci était de s'organiser pour former des éléments cellulaires, des cellules épithéliales. On verra, par la suite, que ceci n'est pas une simple vue de l'esprit *mais un fait qui trouve sa démonstration dans la conservation d'une partie de ces propriétés dans ces granulations quand, étant séparées de l'organisme, on assure leur multiplication sur des milieux de culture appropriés*.

Dans la planche 31, les cellules embryonnaires, par leurs granulations et les fibrilles que celles-ci émettent, arrivent à former :

1° Des masses de tissu tuberculeux de forme irrégulière, telles que les masses *a*, *b*, *d*, dans lesquelles on distingue les éléments en haltère constitutifs, comme pour la masse *d*, par exemple.

2° Des figures de forme curieuse comme en *c*, par exemple, où l'on distingue nettement la disposition spéciale des éléments en haltère issus des cellules embryonnaires figurées par les petites masses cohérentes noir foncé.

3° Par des cellules géantes telles que *f* et *e*, cette dernière étant petite et non géante. Elles sont constituées toutes deux par des cellules embryonnaires périphériques très irrégulièrement placées, ce qui montre une fois de plus que la formation de la cellule géante dépend de la position occupée par les cellules embryonnaires. La cellule géante *f* prend, ici, la forme d'une cellule épithéliale avec son noyau central en *h*; on y distingue très nettement la forme des éléments en haltère.

Nous aurons, plus tard, l'occasion de comparer ces formations d'aspects si divers avec celles que l'on observe, dans les cultures du bacille de Koch.

Il nous reste maintenant à examiner ce que deviennent les éléments du tissu tuberculeux, comment ils évoluent pour se transformer en substance caséuse, et quelle forme ils possèdent une fois cette transformation faite.

Nous avons déjà vu, par l'examen de plusieurs figures, que l'évolution vers l'état caséux de l'intérieur du tubercule ou d'une région de tissu d'infiltration, aboutit à la formation d'une masse compacte, dans laquelle on peut de moins en moins distinguer la forme des éléments qui ont contribué à la constituer.

Nous avons vu dans ces figures, citées plus haut, que la masse compacte arrive à n'être presque plus constituée que par des éléments en haltère. La raison de ce fait est que les cellules embryonnaires, qui sont l'élément formateur presque unique de la substance caséuse (avec des débris de cellules épithéliales dégénérées), évoluent pour former de grosses granulations¹; quand la cellule a terminé cette évolution, celles-ci sont mises en liberté par le seul fait que la cellule elle-même n'a plus d'enveloppe et n'existe plus; puis elles germent pour donner naissance à des éléments en haltère nouveaux ou à des filaments constitués par des séries de bâtonnets et d'haltères.

Cependant, quand on prélève le contenu d'une caverne, grosse ou petite, on trouve dans la matière caséuse une grande quantité de cellules embryonnaires et de cellules épithélioïdes. Cela provient du fait que, quand il y a formation d'une cavité par élimination de la matière caséuse au dehors, cette élimination n'intéresse pas que cette dernière; elle atteint des éléments dont l'évolution n'est pas complète et surtout parmi ceux-ci des cellules embryonnaires.

La transformation caséuse du tissu tuberculeux ne supprime pas toujours complètement sa forme aréolaire; il peut persister des vides

1. Il sera démontré plus loin que celles-ci appartiennent elles-mêmes à des éléments en haltère.

aréolaires qui sont formés par de grosses travées anastomosées ; la planche 32 nous en donne un exemple. Il s'agit d'un cas de tuberculose chez un mineur, Michel, dont je dois les éléments d'études, tout préparés, à la complaisance du D^r Ameuille, que je remercie des matériaux si intéressants qu'il a bien voulu mettre à ma disposition.

La figure représente une région en bordure d'une petite caverne *a* ; on voit, en *f*, les vides aréolaires, en *b*, *g*, les travées qui les délimitent, et en *c*, *d*, *g*, *h*, des points où les travées parvenues au terme de leur évolution, se dissocient, pour laisser échapper les granulations et fibrilles qu'elles contiennent dans les cavités aréolaires. Dans toute la région comprise entre les points A et B, on ne voit plus que de rares cellules embryonnaires *q*, *r*, *s*, *t*, par exemple, et quelques éléments tels que *k*, *l*, *m*, *p*, qui me paraissent ne pouvoir être que des cellules épithélioïdes. En fait, ce qu'on voit ici, c'est un tissu tuberculeux dont les travées, parvenues à l'état caséux, contiennent presque exclusivement des éléments en haltère et des granulations.

Je terminerai cet exposé en montrant, par les planches 33 et 33 *bis*, comment la germination des cellules embryonnaires arrive à former les grosses travées du tissu tuberculeux, telles que celles que montre la planche 32.

Ces deux figures représentent les photographies de deux champs immédiatement voisins de celui qui est représenté dans la figure 1 de la planche 3 et qui montre, chez le même sujet et dans la même coupe de poumon, l'origine des cellules embryonnaires.

Dans la planche 33 qui est une coupe très mince et très favorable à l'observation, on remarque de grosses travées telles que *a*, *c*, *d*, *e*, de constitution très nettement fibrillaire ; on voit, dans leur intérieur, des granulations à peine colorées ; en quelques points on voit un filament partir d'une granulation, en d'autres, des éléments en haltère très nets.

En *b*, on voit un groupe de granulations bien colorées, qui émettent des filaments qui s'engagent dans la travée *a* et qui sont des éléments en haltère, ce qui est visible pour trois d'entre eux. Ce groupe de granulations est une cellule embryonnaire mûre, qui germe pour constituer, au moins en bonne partie, la travée *a*. En *c*, les granulations d'une autre cellule embryonnaire émettent également des éléments en haltère qui s'engagent dans les travées.

La cellule *f* est formée de grosses granulations qui émettent en *j*, *l*,

s, *t*, des filaments germinatifs en haltère; la cellule *h* en émet également, parmi lesquels trois sont visibles en *v*, *u*.

Les travées G et F sont constituées toutes deux par des filaments en haltère parallèles qui émanent très visiblement des granulations de deux cellules embryonnaires situées en dessous des lettres G et F.

Notons que toute la partie de la planche 33 située au-dessus de la lettre B est reproduite dans la planche 33 *bis* avec une mise au point différente, depuis la partie inférieure de cette dernière jusqu'à la lettre P. Cette mise au point différente permet de se rendre compte très exactement dans la région R, T, A, B, C, D, E, de la constitution des travées par des éléments en haltère.

Tous les filaments visibles dans la figure sont formés par des éléments en haltère. Un bon nombre sont désignés par une croix.

La cellule *x* émet un filament en haltère A qui se continue par deux autres A', A".

Des grosses travées partent d'autres plus petites très rameuses, telles que *o*, *p*, *q*, *r*, qui constituent le tissu aréolaire en formation.

La planche 33 *bis* montre également un groupe de plusieurs travées sinueuses, rameuses, anastomosées *a*, *b*, *c*, *h*, *g*, *k*, constituées par des fibrilles et des granulations. En cherchant à la loupe, et même à l'œil nu, on verra nettement, en plusieurs points, que les fibrilles sont constituées par des éléments en haltère placés bout à bout, par exemple en *p*, *q*, *m*, *n*. En *q*, on verra une granulation émettre une longue fibrille, constituée par 3 ou 4 haltères.

On peut voir également, dans la figure, des cellules embryonnaires à tous les états du développement, par exemple une jeune en *d* avec son pédicule et plusieurs autres en 1, 2, 3, une en *r*, avec son haltère formateur *r r''* en *s*. Une grosse cellule avec un court pédicule qui est un élément en haltère, une autre en *e* formée par l'haltère *f*; en *x*, se voient deux grosses cellules à un stade plus avancé et plus volumineuses, puis en *v*, deux cellules arrivées au terme de leur évolution et dont les granulations très nombreuses sont presque libres; quelques-unes commencent à émettre un filament germinatif.

La partie la plus remarquable de cette figure existe à sa partie inférieure et principalement au niveau des aréoles A, B, C, D, E, F, formées par les travées très développées que représentaient déjà en sa partie centrale la planche 33.

Dans cette région, on distingue très nettement la forme de très nom-

breux bâtonnets en haltère, ainsi que le dispositif de leur assemblément pour former les travées qui délimitent les vides aréolaires.

On y verra que les bâtonnets en haltère se disposent parallèlement par groupes de 2, 3, 4, 5, 6, etc., en accolant leurs granulations l'une contre l'autre, puisqu'ils s'agencent bout à bout avec d'autres en accolant également leurs granulations de telle façon qu'au point de jonction de deux haltères, il y a deux granulations accolées.

On pourra voir en H I et surtout en J K L, puis en M N, de jeunes travées en voie de formation ne groupant que deux ou trois bâtonnets ou filaments en haltère. Les formes des bâtonnets en haltère, le dispositif de leur assemblément pour former les travées du tissu tuberculeux, c'est-à-dire ce tissu lui-même, sont, ici, tellement nets que je considère ces points comme définitivement établis.

Cette démonstration de la constitution des travées et de l'agencement des éléments ou fibrilles en haltère a déjà été donnée d'ailleurs à propos de l'explication de la planche 29.

Ces planches 33 et 33 *bis* apportent donc de nouvelles démonstrations qui confirment :

- 1° L'origine et la nature des cellules embryonnaires,
- 2° Que toutes les phases de leur évolution ont lieu au point même où elles sont nées.
- 3° Qu'à la fin de leur évolution, elles deviennent une masse, un véritable sac de granulations.
- 4° Qu'au terme de cette évolution, ces granulations germent et donnent naissance à des bâtonnets en haltère.
- 5° Que les travées qui constituent la trame (ou gangue intermédiaire) du tissu tuberculeux sont le résultat de cette germination et qu'elles sont formées exclusivement par les produits de celle-ci, c'est-à-dire par des bâtonnets en haltère et des filaments composés de ces bâtonnets.

*

Nous avons vu, dans la planche 32, que le tissu tuberculeux se résout, au terme de son évolution, en une masse de granulations et de filaments ou bâtonnets en haltère qui tombent dans les aréoles du tissu en constituant ainsi des cavités qui, réunies, constitueront une caverne. L'étude de la figure 1, planche 34 va confirmer les observations précédentes sur la constitution de la matière caséuse des lésions tuberculeuses du poumon.

Cette figure montre ce qu'on voit dans la matière caséuse ancienne dont l'évolution est complète, prélevée dans une caverne, étalée sur une lame et colorée à la fuchsine du Ziehl.

On se rend compte, en premier lieu, qu'elle est surtout constituée par des granulations de diverses tailles et des bâtonnets en haltère ; on y voit, à certains endroits marqués par une croix, de rares cellules embryonnaires, à contours très apparents, non totalement évoluées ; en d'autres endroits, on ne peut plus distinguer que la silhouette de ces cellules, comme en *m*, par exemple ; mais, par contre, on distingue nettement les granulations qu'elles ont formées.

On distinguera partout, dans la figure, des bâtonnets en haltère formés par des granulations de grosseurs diverses ; l'une d'elles *b* émet un bâtonnet en haltère granuleux *c*, ressemblant à un bacille de Koch ; nous aurons plus tard l'explication de ce fait.

L'attention étant attirée sur le fait que tous ces filaments sont, en réalité, des éléments en haltère, on réussit à voir très vite que la *totalité de la matière caséuse paraît constituée par ces éléments en haltère*.

En cherchant dans la figure, on y trouve bien des fibrilles assez longues divariquées et ramifiées, portant de jeunes granulations courtement pédiculées telles que la fibrille *f* ; mais il apparaît que ces petites granulations appartiennent elles-mêmes à des éléments en haltère de petite taille et en voie de développement. Certains éléments en haltère, tels que *k*, *l*, *d*, *e*, sont formés par deux granulations de grosseur inégale, l'une très colorée, riche en chromatine, l'autre, à peine colorée et très réfringente.

Ces diverses constatations pourront être faites également dans les figures des planches 47 et 48.

Récapitulons les faits acquis par l'étude successive des cellules embryonnaires et géantes de la trame du tissu tuberculeux, de ses diverses formes végétatives et de son évolution.

1° Les cellules géantes émettent des expansions dont les ramifications pénètrent entre les éléments cellulaires. Ces expansions sont elles-mêmes constituées par des éléments issus de la germination des noyaux périphériques des cellules géantes, noyaux qui, en réalité, ne diffèrent en rien des cellules embryonnaires.

2° Les cellules embryonnaires germent et forment des fibrilles et

éléments en haltère groupés en faisceaux qui s'anastomosent entre eux et forment une trame ou gangue intermédiaire qui englobe tous les éléments cellulaires et constitue, avec ceux-ci, le tissu tuberculeux.

3° Le tissu tuberculeux se présente sous trois formes principales.

A) La forme qui correspond à la naissance et au développement des cellules embryonnaires et qui est, le plus souvent, celle de vastes plages où pullulent des cellules naissant sur de fins filaments ou faisceaux ramifiés.

B) La forme qui correspond à la germination des cellules embryonnaires et qui, celle-là, se présente sous les aspects les plus divers, mais qui se ramène toujours à un tissu formé de faisceaux anastomosés.

C) La forme terminale, qui évolue vers la caséification et dans laquelle le tissu tuberculeux ne présente plus que de rares et grands espaces lacunaires, le tissu tendant à devenir compact et ne comprenant presque plus, comme éléments, que des granulations et des fibrilles sans organisation.

4° La cellule géante est un point localisé de la végétation du tissu tuberculeux, dont le développement et l'évolution ne diffèrent en rien du tissu des régions voisines ; sa forme n'est régie que par la situation originelle des cellules embryonnaires qui la constituent.

5° La matière caséuse est constituée exclusivement, au terme ultime de son évolution, par des éléments en haltère ; quand elle contient encore des cellules embryonnaires et épithélioïdes, c'est que l'évolution de ces éléments n'est pas terminée.

6° La matière caséuse, résultat terminal de l'évolution du tissu tuberculeux, ne résulte pas d'un processus de nécrose, mais d'un phénomène de végétation et de multiplication des éléments constitutifs des cellules embryonnaires, les granulations chromatiques ou nucléaires et leurs bâtonnets en haltère.

7° Il a été exposé, avec l'étude de la constitution des cellules épithéliales et de la trame de soutènement de la cloison interalvéolaire, que l'élément fondamental et unique qui sert à bâtir la charpente et toute l'organisation de la cellule, des organes et de la totalité de l'être organisé, est le bâtonnet en forme d'haltère ; c'est ce bâtonnet, issu des cellules épithéliales et autres éléments du tissu pulmonaire, qui engendre les cellules embryonnaires. Celles-ci, au lieu de remplir leur rôle de réparation de l'épithélium, deviennent les agents de la multiplication des filaments en haltère ; ces derniers, à leur tour, deviennent les agents de l'infiltration tuberculeuse et de la destruction des tissus. L'état final de cette destruction est la matière caséuse et le bâtonnet en haltère qui la constitue.

Ainsi donc quand l'organisation d'un tissu et de ses éléments anatomiques est détruite, les éléments fondamentaux qui les constituent restent vivants et se multiplient, mais ils n'obéissent plus aux lois de l'organisation. De même que le tissu, quand l'organisme entier meure, les éléments fondamentaux qui le constituent restent vivants et continuent à se multiplier.

Cette évolution est le sort de tous les organismes vivants atteints par la mort organique; c'est celle du corps de tous les animaux, et l'aspect cireux que prennent à la longue leurs tissus, *le gras de cadavre*, résulte d'une transformation identique à la caséification du tissu tuberculeux. L'organisation meurt, mais les éléments fondamentaux qui la constituent ne meurent pas et se multiplient ou se renouvellent aussi longtemps que les conditions de milieu sont favorables.

CAUSES DE LA FORME NODULAIRE DU TISSU TUBERCULEUX

On a admis, comme causes principales de la forme arrondie du nodule tuberculeux et comme cause de sa formation, le développement de tissu tuberculeux autour d'une ou plusieurs cellules géantes voisines, ou le fait que le nodule comprend un groupe d'alvéoles pulmonaires, dont les cavités sont remplies de cellules épithéliales desquammées.

Dans certains cas assez rares, le centre du nodule est occupé par une ou même par deux ou trois cellules géantes peu éloignées l'une de l'autre ; ceci ne signifie pas que c'est la cellule géante qui a été le point de départ de la formation du nodule ; ce point de départ est toute la masse de cellules embryonnaires dans laquelle s'est formée la cellule géante centrale ; c'est la germination de cette masse de cellules embryonnaires qui forme le tubercule.

Il a été montré plus haut que, en réalité, c'est une région du tissu d'infiltration, une petite zone de cellules embryonnaires dont l'évolution est plus avancée que les voisines, qui entre en germination et constitue le centre de la masse nodulaire ou encore sa partie la plus âgée.

Cette formation est due à une cause analogue à celle qui détermine la formation d'une cellule géante, la disposition particulière d'un groupe de cellules embryonnaires en germination.

Pour se rendre compte de ces faits il faut, bien entendu, examiner les jeunes tubercules au début de leur formation.

Il est d'autres cas où la forme nodulaire du tissu tuberculeux reconnaît pour cause la formation, dans une cavité alvéolaire, de tissu tuberculeux qui la remplit, par végétation des cellules desquammées et par la germination des cellules embryonnaires nées très nombreuses sur les parois alvéolaires.

La planche 35 montre un exemple de ce développement ; la cavité alvéolaire, *a*, contient les débris de cellules épithéliales desquammées qui végètent et forment de jeunes cellules embryonnaires *b*, *c*, *d*, par

exemple ou plus âgées, *q, s, t, u, v, x, y, z*, dont la végétation remplira la cavité alvéolaire de tissu tuberculeux. Les cellules embryonnaires de la paroi intraalvéolaire envoient de leur côté dans la cavité alvéolaire des faisceaux germinatifs qui s'y ramifient en formant du tissu aréolaire ; les parties *e, f, g*, ont cette origine, et proviennent des parois alvéolaires *h* et *i* dont elles ont été décollées par les manœuvres de préparations.

De plus, certains rameaux émanés de la paroi, tels que *m, n*, au bas et à gauche de la cavité alvéolaire, *p*, en haut de cette cavité viennent contribuer par leur végétation à la formation du tissu tuberculeux dans la cavité alvéolaire.

Un deuxième exemple de formation d'un nodule intraalvéolaire est fourni par la planche 36. On voit en *a, b, c, u*, ce qui reste des cloisons interalvéolaires, riches en cellules embryonnaires, dont un certain nombre se présentent avec leurs pédicules formateurs. La masse intraalvéolaire, constituée déjà par des faisceaux enchevêtrés dans tous les sens, contient des débris d'un certain nombre de cellules épithéliales *m, n, o, p, q, r*, par exemple, *débris qui végètent* ; la preuve en est fournie par la cellule épithéliale en dégénérescence *r*, qui émet deux faisceaux ramifiés en *s* et *t*.

Une partie de la masse nodulaire est formée par une végétation venant d'un groupe de cellules épithéliales des régions *d, e, f, g, h*, principalement ; le tissu des régions *h, l*, provient de la germination des cellules embryonnaires de la paroi.

De nombreuses cellules embryonnaires sont formées ou sont en voie de formation dans toute la masse intraalvéolaire ; elles sont marquées d'une croix à l'extrémité du trait indicateur ou simplement d'une croix.

Je donnerai enfin, avec la planche 37, un dernier exemple d'une formation intraalvéolaire qui montre, en outre, l'un des aspects typiques de la végétation du tissu tuberculeux et, de plus, la part que peut prendre la cloison interalvéolaire à cette végétation.

On voit en A une cloison interalvéolaire infiltrée et riche en cellules embryonnaires en germination très nette ; en E, un carrefour d'où partait une cloison B à droite et une autre C, à gauche, la cavité alvéolaire étant complétée par la cloison D.

De la cloison C partent les faisceaux *b, c, d*, qui vont se ramifier jusqu'au centre de la masse intraalvéolaire ; de la cloison B partent les faisceaux *e, f, g* ; de la cloison D, en partent plusieurs autres ; l'un est désigné en *h, g*.

On se rend facilement compte, en examinant la figure, de la grosse importance qu'ont ces faisceaux dans la formation de la masse intraalvéolaire.

Sur les branches de ces faisceaux naissent de nombreuses cellules embryonnaires, dont la germination finira de combler les espaces vides.

De plus, la germination des cellules embryonnaires des cloisons interalvéolaires complètera la formation du tissu tuberculeux à la périphérie, comme par exemple, dans la région *a*; des cellules embryonnaires en germination pourront être vues presque partout, mais surtout dans les régions *A*, *E*, *j*, *k*, *l*. La masse intraalvéolaire contient, d'autre part, des débris de cellules épithéliales, qui ont dû contribuer notablement aussi à la formation de la masse intraalvéolaire. On en voit en *n*, *o*, *p*, *q*, *r*, *s*.

On remarquera, dans cette figure, la forme très spéciale que prend la végétation dans les régions *t*, *u*, *v*, et qu'on a déjà pu observer dans d'autres figures, par exemple dans la planche 31; on verra, en examinant cette région *t* et son pourtour, que son aspect particulier est dû à un agencement spécial des éléments en haltère.

Cette planche constitue également une démonstration fort nette de l'origine des cellules embryonnaires; en recherchant celles-ci à la loupe, le lecteur en verra de toutes tailles et à tous les états de développement, naissant nettement sur leur rameau formateur; certaines sont pourvues de l'haltère qui constitue leur pédicule formateur.

*

En résumé, ces formations nodulaires résultent :

1° De la végétation, dans la cavité alvéolaire, des débris des cellules épithéliales dégénérées.

2° De la germination des cellules embryonnaires nées sur ces débris.

3° De la végétation des rameaux émis par les cloisons interalvéolaires et des cellules embryonnaires qu'ils forment.

4° De la germination des cellules embryonnaires nées sur les parois des cloisons interalvéolaires.

Au point où nous en sommes, nous avons déjà recherché successivement :

1° L'origine et la nature des cellules embryonnaires.

2° L'origine et la nature des cellules desquamées dans les alvéoles pulmonaires.

- 3° La constitution des cellules épithéliales.
- 4° La constitution de la trame ou carcasse des cloisons interalvéolaires.
- 5° La destinée ou évolution des cellules épithéliales desquamées.
- 6° L'évolution de la carcasse des cloisons interalvéolaires.
- 7° La constitution, la nature et l'origine des cellules géantes.
- 8° L'existence et la constitution de la trame intermédiaire du tissu tuberculeux.
- 9° Les diverses formes du tissu tuberculeux.
- 10° Les causes déterminantes de la forme nodulaire.
- 11° L'évolution du tissu tuberculeux depuis la naissance des cellules embryonnaires jusqu'à la formation de la matière caséuse et nous avons déterminé la constitution de celle-ci.

Or, dans toute cette étude, nous avons assisté à la destruction du tissu pulmonaire et nous n'avons pas encore été amenés à nous occuper du bacille de Koch ni à percevoir son rôle.

Avant d'étudier ce rôle, il nous reste une dernière question à étudier : c'est la constitution des cellules embryonnaires ; nous avons déjà, sans les rechercher spécialement, acquis des notions d'importance capitale sur l'évolution de ces cellules ; nous chercherons, en même temps, à compléter ces notions, puis nous étudierons la constitution, la nature et le rôle d'un élément dont nous n'avons encore pas parlé : la cellule épithélioïde.

CONSTITUTION ET ÉVOLUTION DES CELLULES EMBRYONNAIRES

Je rappelle brièvement, ici, toutes les connaissances nouvelles que nous avons déjà acquises sur les cellules embryonnaires.

1° Elles naissent :

A) Sur la carcasse de la cloison interalvéolaire en voie de dégénérescence et sur les cellules épithéliales mêmes, encore en place.

B) Sur les débris des cellules épithéliales desquamées tombées dans les cavités alvéolaires, notamment sur leurs cadres. Nous avons vu que ces débris restent vivants et que leurs éléments constitutifs restent aptes à la reproduction et à la formation de cellules embryonnaires.

C) Sur les rameaux émanés de la cloison interalvéolaire.

D) Sur les filaments provenant des cellules embryonnaires en germination et sur la trame que forment ces filaments groupés en faisceaux et qui constitue le tissu tuberculeux.

2° A leur naissance, elles sont minuscules, n'ont que la taille d'une granulation, puis grossissent jusqu'à la fin de leur évolution.

3° Elles sont quelquefois sessiles, mais généralement formées à l'extrémité d'un pédicule, souvent en forme de massue, constitué par un ou deux éléments en haltère.

Au terme de leur évolution, les granulations qu'elles ont formées germent, émettent des filaments qui constituent, par leur réunion avec d'autres, les faisceaux et la trame aréolaire du tissu tuberculeux.

Nous avons déjà exposé de nombreux faits relatifs au développement des cellules embryonnaires. Nous allons les compléter par de nouvelles observations.

La figure 2, planche 34 montre en *e*, *f*, deux cellules embryonnaires de moyenne taille et ailleurs, en *a*, *b*, puis surtout en *c*, *d*, *h*, des cellules à évolution achevée, pleines de très grosses granulations, dont

l'une *d*, a l'aspect d'une framboise ; son pédicule *g* naît sur la paroi alvéolaire désagrégée *i*.

La figure 1, planche 38 nous montre des cellules embryonnaires en voie de développement dont certaines subissent une évolution dont il n'a pas encore été question jusqu'ici. La zone périphérique des jeunes cellules, qu'on a décrite comme la zone protoplasmique périphérique, augmente considérablement d'épaisseur et ainsi se constitue la cellule décrite sous le nom de plasmocyte ; la figure montre, en *l*, une cellule embryonnaire normale avec son pédicule *m*, puis, en *j*, trois autres cellules normales, constituées presque exclusivement par un noyau sans zone externe ou enveloppe appréciable ; en *a*, se voit une cellule dans laquelle cette zone externe est déjà devenue très nette, puis une autre en *b*, dont la zone protoplasmique externe *q* est assez notablement développée ; il en est de même pour les cellules *e*, *f*. Dans les cellules *c*, *d*, la zone externe a pris une forte extension ; enfin, on voit en *g*, *h*, *i*, un groupe de plusieurs cellules en voie de fusion pour former une cellule épithélioïde qui englobera peut-être même la cellule *q*.

Signalons la germination de la cellule embryonnaire *r*, dont les granulations forment les filaments qui constituent le tissu aréolaire de la travée *s*, *t*, reliée à la travée *u* et entourant la cavité *v*.

Notons en plus que, dans la cellule *q*, on voit un filament granuleux *o* ressemblant à un bacille de Koch et qui porte, à ses deux extrémités, une granulation réfringente *b* ; c'est donc un élément en haltère.

Enfin la cellule embryonnaire *A* laisse échapper ses granulations d'un côté, certaines réunies entre elles en haltère par un bâtonnet tel que *z* et *y* *s*.

Ainsi la figure 1, planche 38 nous montre l'évolution de la cellule embryonnaire en cellule épithélioïde, par formation, autour de celle-ci, d'une zone d'éléments moins riches en chromatine. Nous verrons, plus loin, que les cellules embryonnaires contiennent, à la fois, des granulations chromatiques et des granulations non chromatiques, c'est-à-dire qui ne se colorent que très faiblement et sont très réfringentes.

Un petit nombre seulement de cellules embryonnaires est le siège de la transformation en cellules épithélioïdes. Ces dernières ne se forment pas exclusivement par ce procédé ; elles se forment également par fusion de plusieurs cellules embryonnaires ; la figure 1, planche 38, dont nous venons de donner l'explication, montre un exemple de cette fusion en *h*, *i*, *y*.

La planche 39 donne de nouveaux et multiples exemples de cette

formation de cellules épithélioïdes par fusion. Dans toutes les figures de cette planche, on verra des cellules embryonnaires qui se groupent par trois ou quatre pour se fusionner et former des cellules épithélioïdes globuleuses, rondes, telles que celles de la figure 8 ; plus rarement les cellules embryonnaires se fusionnent *en ligne* comme dans les figures 3, 5, 7, qui en montrent des exemples, pour former des cellules épithélioïdes très allongées, droites ou incurvées, comme celles de la figure 9. A l'extrême droite de la figure 7, on voit une cellule épithélioïde arquée, en formation, dans laquelle on distingue encore les cellules embryonnaires formatrices.

Il a été démontré précédemment que la destinée habituelle des cellules embryonnaires est la germination de leurs granulations et la formation des travées du tissu tuberculeux, puis la transformation en matière caséuse. Mais, si nous nous rappelons que les cellules embryonnaires naissent par bourgeonnement sur la cloison interalvéolaire, et que nous avons considéré ce bourgeonnement comme constituant, évidemment, l'ébauche du processus de réparation de l'épithélium, il ne faut plus s'étonner que certaines de ces cellules embryonnaires se transforment en cellules ressemblant tant aux cellules épithéliales, qu'on les a nommées cellules épithélioïdes.

Ces dernières, « ayant exclusivement pour origine les cellules embryonnaires », comme l'a vu Hollande¹, elles ne sont pas des productions lymphoïdes, comme il l'a également affirmé, puisque les cellules embryonnaires *sont formées sur place* par divers éléments de la cloison interalvéolaire et qu'elles n'ont, par conséquent, rien de commun avec des éléments lymphoïdes.

*

La planche 40 nous fournit des renseignements nouveaux sur les phénomènes qui aboutissent, dans l'intérieur de la cellule embryonnaire, à la formation des granulations.

En examinant la cellule embryonnaire *a* planche 40, on la voit constituée par un filament chromatique pelotonné, très sinueux, 1, 2, 3, 4, 5 ; au premier abord, ce filament paraît répondre au stade spirème d'une cellule en voie de cytodierèse ; il paraît segmenté par places, au niveau des granulations réfringentes, de manière à former des haltères arqués ou en forme d'*u*, constitués par un bâtonnet chromatique portant, à

1. A. Ch. Hollande et M^{me} G. Hollande, « Histogénèse et Cytologie du follicule tuberculeux », *Arch. d'anat. micr.*, 1931, p. 1.603.

chaque extrémité, une granulation colorée ou incolore et réfringente, c'est-à-dire chromatique ou privée de chromatine ; l'haltère 2 de la cellule *a*, arqué en *u* possède, par exemple, une boule colorée à une extrémité, une non colorée à l'autre. La preuve de la formation des bâtonnets en haltère est nettement donnée par la cellule *d*, planche 40 et par la cellule *a* de la planche 41 ; cette dernière cellule montre quatre bâtonnets chromatiques parallèles fortement colorés, portant à chaque extrémité la petite boule qui leur donne la forme d'haltère.

Je ne veux pas m'étendre davantage sur ce phénomène de multiplication des granulations dans les cellules embryonnaires, car si l'examen des cellules *a, b, c, d, e, p*, planche 40 et *a, b, c, d, f, g, h*, planche 41 permet d'affirmer qu'elles sont en état de division chromatique et de multiplication de leurs granulations, aucune ne permet de préciser très nettement les détails de cette multiplication.

Si nous nous rappelons qu'il a été montré, en de nombreuses planches antérieures, que les cellules embryonnaires sont minuscules au début et commencent leur évolution à l'état d'une simple granulation, on est amené à conclure que c'est cette multiplication continue de la granulation primitive qui aboutit à la formation de la cellule embryonnaire adulte constituée exclusivement par un groupe de granulations.

L'examen de nombreuses cellules embryonnaires, dans presque toutes les planches qui précèdent, montre que la cellule évoluée complètement contient à la fois des granulations chromatiques très colorées et des granulations non chromatiques, très réfringentes et incolores, parce qu'elles n'ont pas d'affinité pour la fuchsine de Ziehl.

Les figures 2, 3, 4, 5, de la planche 38, montrent, à un très fort grossissement, l'état final des cellules embryonnaires mûres, dans la substance caséuse d'une caverne.

On y voit de grosses granulations chromatiques, noires sur les figures, et des granulations réfringentes, incolores. Ces deux types de granulations sont très apparentes dans les cellules embryonnaires *a, e, k*, figure 2, *a, b*, figure 3. Dans la figure 5, on verra une cellule embryonnaire mure ayant l'aspect d'une framboise et, à la partie supérieure gauche de la cellule, un court bâtonnet en haltère dont la granulation de droite est à peine visible, celle de gauche encore moins.

Dans la figure 4 de la même planche, se voit une cellule épithélioïde en voie de formation par des haltères rayonnants partant du noyau central qui était une simple cellule embryonnaire.

La planche 41 représente une région assez riche en cellules embryonnaires. Parmi celles-ci, un certain nombre germent déjà pour former un tissu aréolaire à très larges mailles qui se voit dans tous les points de la figure. Ce tissu aréolaire nous fournira l'objet de quelques observations qui viennent compléter celles que nous avons déjà faites antérieurement sur le même sujet.

Dans cette planche 41, au quart intérieur et vers la partie médiane, nous voyons, en r , un filament mince qui part d'une travée et est constitué par deux autres émis par deux granulations réfringentes à peine visibles, s , t , qui forment, en u , j , un groupe de huit ou neuf petites granulations. Les unes colorées, u , j , d'autres m , non colorées, très réfringentes. De ces granulations, partent des filaments; par exemple, la granulation j émet un filament qui se termine par la granulation k . La grosse granulation réfringente m émet un filament portant une boule non colorée à peine visible qui émet à son tour le filament n , qui se termine par la granulation *un peu colorée* o ; à son tour celle-ci émet un nouveau filament très peu visible p , qui paraît se terminer par la boule q .

On verra de même, dans une petite travée de la planche 36, à droite et en bas, un même filament z réunissant les granulations z' et z'' .

En examinant les petites travées, dans les diverses régions de la figure, on les verra toutes constituées exclusivement par des filaments en haltère plus ou moins longs.

Nous avons déjà vu dans les planches 24 et 33 que quatre ou cinq bâtonnets en haltère successifs peuvent être assemblés bout à bout pour constituer des fibres qui, accolées parallèlement par 2, 3, 4, ou plus, constituent les travées du tissu tuberculeux. Je pense que ces fibres en haltère peuvent être, en réalité, beaucoup plus longues.

Il paraît bien que certaines fibres ne sont pas constituées toujours par des bâtonnets en haltère placés bout à bout, mais qu'elles ont, tout au moins par place, l'aspect de filaments en corde à nœuds, c'est-à-dire qu'au point de jonction des bâtonnets il n'y a parfois qu'une boule au lieu de deux.

Ainsi et par ce procédé, se constitue le tissu qui forme les travées du tissu tuberculeux aréolaire; il suffit d'examiner ce tissu, en A, M, N, I, planche 41 et partout, dans toutes les planches et à la loupe, pour se convaincre qu'il a bien cette constitution.

Ce procédé de formation, par les éléments en haltère des travées du tissu tuberculeux et également du tissu aréolaire des cellules géantes est aussi celui qui constitue les éléments anatomiques normaux des organismes animaux et végétaux. La preuve en est fournie par l'examen des planches 14, 15, 16, 17, 18, 19, montrant la constitution des cellules épithéliales des cloisons interalvéolaires du poumon et de la carcasse de celles-ci. *C'est le procédé fondamental d'édification de tout tissu et de tout être organisé.* J'ai voulu m'en convaincre en portant mon observation jusqu'à la matière vivante la plus faiblement organisée, un filament de moisissure, de mucor par exemple. La planche 57 montre la constitution d'une telle fibre et l'élément fondamental de son organisation, le bâtonnet ou filament en haltère ; cette question est traitée à la page 137.

Il est montré là que les moisissures sont encore des êtres organisés, si faiblement que ce soit ; la matière vivante ramenée à sa plus simple expression et totalement dépourvue d'organisation est la culture bactérienne de forme granuleuse, celle d'un microcoque, par exemple.

L'expression tissu tuberculeux, que j'ai employée jusqu'ici, est donc bien exacte ; c'est bien un tissu qui remplace le tissu pulmonaire normal détruit, mais c'est un tissu anormal, dont la formation n'obéit plus aux règles de l'organisme et dont l'état final est l'état caséux.

Il me reste à montrer quelques autres faits importants contenus dans les planches 40 et 41 :

1° La végétation des cellules embryonnaires pour former le tissu tuberculeux des travées.

On constatera la formation des travées par la germination des cellules *e, v', x, y, z*, planche 40, et *B, C, D, E, F, G, H, J*, planche 41. Au fur et à mesure que les filaments et les travées se développent, les cellules embryonnaires deviennent de moins en moins visibles ; on n'en distingue plus que la silhouette, comme en *E, F, H, G*, planche 41 ; puis elles finissent par disparaître complètement ; en même temps, les travées continuent à s'élargir, jusqu'à combler complètement les vides aréolaires et à former les masses compactes de matière caséuse.

La germination de la cellule embryonnaire *C*, planche 41, est tout particulièrement remarquable ; la grosse travée *C'*, qu'elle forme, n'est visible qu'à son origine ; les filaments en haltère radiants que la cellule *C* émet à sa périphérie sont très apparents ; il en est de même pour la cellule embryonnaire *v'*, planche 40, qui forme la travée *v*.

2° De nombreuses cellules embryonnaires sont nettement munies de leur pédicule formateur, par exemple, les cellules $f f'$, $h h'$, $K K'$, $L L'$, d , a , y , y' , planche 41, etc.

3° On remarque dans la planche 35, la présence de quatre cellules embryonnaires, d'une forme spéciale r , s , t , u ; elles sont allongées et on n'y voit pas de noyau bien délimité comme dans les cellules épithélioïdes; ces quatre cellules sont munies chacune de leur pédicule formateur, très apparent, k , t' , s' , u' ; je pense qu'elles sont des cellules épithélioïdes. Elles sont formées par des éléments en haltère assez nettement visibles.

Ach. et G. Hollande décrivent dans le cycle évolutif du bacille tuberculeux, quatre formes différentes dont la première est une très fine granulation basophile, dont la dimension serait à la limite de l'observation microscopique; la deuxième serait une forme en haltère, la troisième un bacille non acido-résistant et la quatrième, le bacille normal acido-résistant.

Au sujet du deuxième stade de cette évolution, ils disent « nous avons vu exceptionnellement deux de ces granules (ceux du premier stade) situés côte à côte rappelant un fin diplocoque; nous pensons qu'il s'agit là de la subdivision, en deux éléments, d'un granule primitif. Nous basons cette opinion sur le fait qu'il nous a été possible d'observer, à plusieurs reprises, et avec toute la netteté désirable, dans le protoplasme de quelques cellules épithélioïdes, la présence d'un filament très ténu, reliant deux granules semblables, c'est-à-dire basophile ».

Plus loin, ils ajoutent : « le deuxième stade du cycle évolutif du virus tuberculeux est ainsi constitué par un *filament imperceptible présentant un minuscule granule basophile à chaque extrémité* ».

Ces précisions montrent bien que la forme haltère qu'ont vue A.-Ch. et G. Hollande est une forme exceptionnelle et non pas l'élément en haltère normal caractéristique qui constitue toute la cellule épithélioïde ou géante, et dont les granulations des extrémités ont un diamètre de 0,4 à 0,7 ou 0,8 μ en moyenne et toujours 2 à 3 fois plus grand que la largeur du bâtonnet qui les relie. Je n'ai jamais vu d'haltères presque imperceptibles; il en est de fins et de plus gros, mais ils sont tous nettement visibles. Cet élément en haltère a déjà été montré un si grand nombre de fois dans les planches précédentes qu'il est inutile d'insister ici sur ses dimensions.

D'après A.-Ch. et G. Hollande, la présence d'une forme haltère imperceptible dans les cellules épithélioïdes, serait une inclusion d'un stade spécial du virus tuberculeux qui serait réalisée pour détruire celui-ci.

On verra, plus loin, que cette hypothèse n'est pas exacte, car le bâtonnet en haltère qui est l'élément constituant fondamental des cellules

épithélioïdes et des cellules géantes est en même temps le bacille de Koch lui-même ; c'est parce que celui-ci est l'élément constituant normal de ces cellules qu'on l'y rencontre dans leur intérieur et non pas en vertu du phénomène de phagocytose qui a été invoqué pour expliquer ce fait. Ainsi est démontrée inexacte la principale des explications données pour prouver l'existence du phénomène de la phagocytose ; ce phénomène n'existe pas.

A la suite des multiples observations que nous avons faites, soit dans ce chapitre, soit dans les précédents, nous pouvons fixer ainsi qu'il suit l'origine et le développement des cellules embryonnaires.

L'origine d'une cellule embryonnaire est l'une des boules d'un bâtonnet en haltère ; c'est en raison de cette origine que la cellule embryonnaire est si petite au début. Cette boule du bâtonnet en haltère se multiplie en formant de nouveaux haltères qui constituent les cellules embryonnaires telles que *a, b, c, d*, planche 40 ; *a, c*, planche 41. Le pédicule de ces cellules paraît être en forme de massue parce qu'il est formé par un haltère dont on ne voit plus que le bâtonnet et la boule externe, la deuxième boule étant incluse dans la cellule, au point même d'insertion du bâtonnet.

L'aspect de certaines cellules embryonnaires telles que *a, d*, planche 40 et *c* planche 41 paraît montrer qu'elles se forment par un filament d'haltères né de la boule originelle et s'enroulant en spirale pour former la partie externe de la cellule. L'aspect final des cellules évoluées, telles qu'il se présente dans les figures 2 à 5, planche 38, par exemple, montre que les boules des haltères grossissent notablement ou se fusionnent entre elles pour en former de plus grosses. La germination de la boule d'un haltère pour former une cellule embryonnaire, puis la germination des haltères ou des granulations des haltères de cette dernière, quand elle a évolué, pour former de nouveaux haltères qui eux-mêmes constituent un tissu ou un élément anatomique, est le phénomène général qui règle la formation de ces derniers ; c'est évidemment ce phénomène qui, tout à l'origine du développement de l'embryon, préside aux premières multiplications cellulaires. J'en conclus qu'il est bien probable que, dans tous les phénomènes de cytodierèse, les chromosomes sont des éléments en forme d'haltère ; il paraît de même probable que les cellules en voie de multiplication doivent se former chez l'embryon, par le procédé qui vient d'être indiqué : la germination de l'une des boules d'un élément en haltère.

NATURE ET ORIGINE DU BACILLE DE KOCH

Recherche de l'origine du bacille de Koch dans les tissus tuberculeux.

Pour parvenir à la connaissance de l'origine et du rôle du bacille de Koch, il est nécessaire d'étudier les rapports qu'il présente soit avec les éléments normaux du tissu pulmonaire, soit avec les éléments du tissu tuberculeux, tels que nous les avons décrits jusqu'ici.

J'ai eu de grandes difficultés pour réaliser cette étude car, pour constater la présence du bacille tuberculeux dans les coupes, il faut décolorer celles-ci, par immersion dans une solution d'acide sulfurique au quart, par exemple, et ainsi les éléments autres que le bacille deviennent à peu près invisibles ; pour pouvoir apprécier les rapports des uns avec les autres, il faut nécessairement recolorer la coupe. Le procédé qui s'est montré le plus favorable et qui m'a permis d'obtenir les photographies des planches 42, 43 et 44, consiste, au lieu de recolorer la coupe, à ne pas la décolorer totalement ; pour cela, on la décolore progressivement, et en plusieurs fois, par l'acide sulfurique au quart, après l'avoir fortement colorée au préalable par la fuchsine de Ziehl. On examine la coupe au microscope après chaque opération, et on arrête la décoloration quand, les tissus étant encore assez teintés pour permettre l'observation et la photographie, les bacilles de Koch restent vivement colorés et tranchent sur le fond.

Cette étude m'a été facilitée par le D^f Ameuille, médecin des hôpitaux, que je remercie ici, et grâce à qui j'ai pu étudier, en particulier, un cas de tuberculose chez un mineur, (Michel) qui se prêtait particulièrement bien à la recherche entreprise. Les trois planches 42, 43 et 44 sont relatives à ce cas.

Voici les faits qui ont pu être observés à l'aide de ces matériaux :
Ces faits sont de plusieurs ordres et ont trait :

1° A la forme des bacilles tuberculeux.

2° A leur coloration, ou plutôt à leur acido-résistance et à la cause de celle-ci.

1° *Forme des bacilles tuberculeux dans les coupes.*

Examinons dans la planche 42 les bacilles marqués par une croix, particulièrement les bacilles *a, b, c, d, e, f*, et dans la figure 1 de la planche 43, les bacilles marqués *a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o*.

Cet examen nous apprend :

A) Que l'intensité ou degré de coloration des bacilles est variable.

B) Que certains ont une coloration uniforme et n'ont pas l'apparence granuleuse, tandis que d'autres, tels que *f*, planche 42, sont nettement granuleux.

C) Que tous les bacilles sont constitués par un bâtonnet plus ou moins long, droit ou arqué, portant une boule, généralement claire et très réfringente à chaque extrémité ; ils ont tous la forme d'un haltère.

D) Qu'en cherchant dans la planche, on constate la présence de nombreux petits bâtonnets à peine colorés, portant également une boule réfringente à chaque extrémité ; ils sont identiques aux bacilles colorés et ont comme eux la forme d'haltère ; ils ne diffèrent de ceux-ci, rigoureusement, que par leur défaut de coloration, c'est-à-dire d'acido-résistance.

Dans la figure 1 de la planche 43 et dans les figures 1, 2 et 3 de la planche 44, on pourra faire les mêmes constatations. Les bacilles ont tous la forme d'haltère et leur degré de coloration est variable.

Dans la figure 2, planche 44, on verra en *a* un bacille de Koch typique, granuleux, en forme d'haltère, avec ses deux granulations, en *b* et *c*.

La figure 4, planche 44 montre un groupe de cellules embryonnaires dans un autre cas de tuberculose ; toutes les cellules du côté gauche de la figure sont formées par des bâtonnets en haltère, comme par exemple *h, o, q, r, s, t, u*, et identiques à l'haltère isolé *y*.

Qu'ils soient fortement colorés par la fuchsine acide ou non colorés, les bacilles sont identiques et la coloration n'est pas un caractère qui peut servir à les différencier ; leur degré différent de coloration tient, non pas à ce qu'ils sont d'une espèce ou d'une origine différente, mais à ce qu'il s'opère en eux une modification lente correspondant à une diminution progressive de la substance qui, en eux, possède l'affinité pour la fuchsine acide et qui est la chromatine.

Cette explication est justifiée :

1° Par le fait qu'on trouve tous les degrés dans la coloration des bacilles, depuis la plus intense, jusqu'à l'absence presque totale, les bacilles n'étant presque plus visibles à ce moment que grâce à leur réfringence.

2° Par le fait que la chromatine disparaît bien effectivement des bacilles au fur et à mesure qu'ils vieillissent; ils sont d'abord un bâtonnet plein et continu de chromatine; puis celle-ci quitte progressivement le bacille, ce qui correspond d'abord à la formation de stries claires transversales; ultérieurement, celles-ci augmentant de largeur, la chromatine se réduit à trois ou quatre granules qui sont les granules de Much.

Cette évolution de la chromatine peut être observée facilement par celui qui examinera les formes bacillaires depuis le gros bâtonnet, bacille de Koch plein de chromatine, jusqu'au bacille nettement granuleux et en voie de devenir incolorable; cette observation peut être faite dans la planche 46.

Les figures 2 et 3 de la planche 43 nous montrent un fait nouveau d'une importance capitale. Ces deux figures représentent une même région photographiée avec deux mises au point différente du microscope.

Dans la figure 2, on constate d'abord, comme auparavant, la forme en haltère des bacilles *a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p*, droits ou arqués et plus ou moins fortement colorés; mais en plus, on remarque un groupe de bacilles *e, f, g, h, i, j, r*, dont certains sont arqués et on voit, en outre, que ces bacilles ou bâtonnets acido-résistants, sont groupés en amas *parce qu'ils sont contenus dans une cellule embryonnaire A*, dont le contour est marqué par une ligne pointillée dans la figure 3. Dans cette dernière figure, ont été mis au point certains bacilles du groupe, non visibles dans la figure 2.

Dans la figure 4, planche 42, on verra une cellule embryonnaire B, passée à l'état de jeune cellule épithélioïde dont le pédicule était en A, et qui montre trois bacilles acido-résistants arqués *d, e, f*, qui sont des bâtonnets chromatiques en haltère. On trouvera d'autres exemples du même genre en examinant la figure.

De l'examen de ces figures se dégage rapidement l'impression que les bâtonnets qui sont sous nos yeux ne sont pas autre chose que les bâtonnets chromatiques que nous avons étudiés dans les planches 40 et 41 et que nous avons vus si nets dans les cellules embryonnaires *a* et *d*, planche 40 et *a*, planche 41. Nous avons d'autre part démontré, à ce moment,

que les granulations des cellules embryonnaires donnent naissance à des filaments qui forment le tissu des travées et que ces filaments sont constitués par des haltères placés bout à bout ou par une série de boules réfringentes, reliées entre elles par des bâtonnets, et formant l'image d'une corde à noeuds. Nous avons vu également, que les bâtonnets chromatiques en haltères des cellules embryonnaires se colorent fortement par la fuchsine acide et sont acido-résistants, tandis que les filaments formés par une série d'haltères des travées du tissu tuberculeux se colorent plus faiblement et ne sont pas acido-résistants.

Ainsi donc, les bacilles de Koch, dont nous constatons la présence dans le tissu tuberculeux des coupes de poumon, sont des bâtonnets chromatiques des cellules embryonnaires encore contenus dans les cellules mères ou plus ou moins dispersés quand celles-ci sont désagrégées à leur maturité. Sont également des bacilles, les bâtonnets en haltère plus ou moins colorés et plus ou moins acido-résistants que nous avons vu naître des granulations par germination, pour constituer les travées du tissu tuberculeux.

Le bacille de Koch est donc formé par les cellules embryonnaires ou plutôt il est l'élément qui les constitue. C'est le bâtonnet chromatique en haltère de ces cellules ou chromosome, et aussi le filament germinatif en haltère émis par les granulations de la cellule adulte.

Ceci paraît, au premier abord, ne pas être en accord avec les connaissances morphologiques classiques admises actuellement sur le bacille tuberculeux. Nous verrons plus loin qu'il n'en est rien; les observations nouvelles, qui vont être exposées plus loin, confirmeront intégralement la conclusion qui vient d'être tirée.

Recherche de l'origine du bacille de Koch dans la matière caséuse des cavernes.

L'étude qui a été faite ici, est celle de la constitution de la matière caséuse. Dès le début de cette recherche, des faits d'une grosse importance ont apparu.

J'ai d'abord fait l'étude de la matière caséuse des grosses cavernes, et là, ce qui a été surtout constaté, c'est le mode de formation des cellules épithélioïdes par coalescence de plusieurs cellules embryonnaires.

Mais dès que j'ai examiné la matière caséuse des petites cavernes, de 3 à 5 millimètres de diamètre environ, j'ai constaté les faits qui sont fixés par les photographies contenues dans les planches 45, 46, 47, 48, 49, 50.

Dans la planche 45, le lecteur pourra constater :

1° Dans les figures 1, 2, 3, la présence de nombreux bacilles de Koch typiques, granuleux ou non, la plupart ayant la forme d'haltères.

2° La formation des bacilles de Koch, en haltères, par les granulations des cellules embryonnaires ou épithélioïdes. Dans la figure 1, la cellule épithélioïde ou groupe de cellules embryonnaires *a*, en voie de fusion, donne naissance aux bacilles en haltères *b* et *c*. Dans la figure 2, une cellule épithélioïde, complètement désagrégée, montre les bacilles en haltère, tels que *a*, *b*, *c*, qui la forment exclusivement; dans la même figure, deux cellules embryonnaires confluentes donnent naissance au bacille *d*, non granuleux et au bacille *e*, qui naît d'une granulation chromatique /. La figure 4 montre une cellule épithélioïde *a*, non désorganisée, mais déjà ancienne et peu colorable; elle est formée exclusivement de bâtonnets en haltère granuleux ou non, tels que *b*, *c*, et qui sont des bacilles de Koch.

Dans la figure 3, un groupe de bacilles, *e*, *j*, *k*, *l*, *m*, naît des granulations de la cellule embryonnaire *a*; un autre groupe de bacilles, *g*, *h*, *i*, naît des granulations de la cellule embryonnaire *b*, puis deux autres *d*, *f*, de cellules différentes.

3° Quelques-unes des formes et aspects divers que prennent les cellules épithélioïdes dans la matière caséuse. On y voit des granulations chromatiques très fortement colorées comme dans la cellule *b*, figure 6, des granulations très réfringentes incolores comme dans les cellules *b*, figure 5 et *a*, *b*, *c*, figure 6.

4° Dans la figure 7, le lecteur verra, prise sur le fait même, peut-on dire, la naissance des bacilles et des touffes de bacilles ou de filaments bacillaires sur les granulations des cellules embryonnaires arrivées à maturation; *a* est une grosse cellule embryonnaire mûre dont les granulations sont en germination; elles émettent chacune un filament, qui, presque aussitôt après, forme une nouvelle boule réfringente ou colorée, constituant ainsi un bacille en haltère qui se prolongera par un nouveau filament et une nouvelle boule, et ainsi de suite.

Ainsi, par cette planche 45 est déjà établie la formation du bacille de Koch par les granulations des cellules embryonnaires.

La planche 46 confirme ce fait et en donne de nouvelles preuves tellement nettes que le moindre doute ne peut subsister. La matière caséuse examinée était très riche en cellules embryonnaires mûres et en germination; ces cellules étant examinées successivement et en changeant

la mise au point, on voit que presque toutes émettent des bacilles. Certaines en émettent une touffe.

Dans la figure 1 de cette planche 46, on voit en *a* deux bacilles de forme caractéristique, granuleux, portant d'un côté (celui qui est bien mis au point), leur petite boule réfringente, non colorée ; quand une boule n'est pas exactement au point, on sait qu'elle donne une image plus grande dont le contour a perdu sa netteté ; aussi la boule de l'autre extrémité du bacille se devine seulement à l'auréole blanche qui entoure cette extrémité.

On voit en *g*, un groupe de cinq cellules embryonnaires donnant naissance à des bacilles caractéristiques, tels que le bacille granuleux *d*.

En *b* (fig. 1), on voit un groupe de trois cellules dont deux sont désagrégées et montrent des bacilles naissant sur leurs granulations ; on y voit deux gros bacilles en haltère fortement colorés *h* et *i* et, à côté, d'autres bacilles moins colorés, *j*, *c*, par exemple, munis de leurs boules réfringentes et montrant leur forme caractéristique en haltère.

On pourra se rendre compte, en examinant les figures 1 et 2 en détail, (par exemple *a*, *c*, *e*, *f*, *i*, *j*, puis la région *l*, *m*, figure 1 et *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*, *h*, *i*, *m*, *n*, *o*, *p*, *q*, *r*, figure 2) que la forme en haltère est la forme constante du bacille de Koch. J'indique comme étant la forme caractéristique pour le bacille plein, les bacilles *h*, *i*, *j*, *e*, *k*, *n*, figure 1, *n*, *o*, *q*, figure 2 et pour les bacilles granuleux, *a*, *d*, figure 1, *c*, figure 2. Le lecteur pourra, en cherchant dans les figures 1 et 2, voir de nombreux autres bacilles en haltère. On pourra également constater la présence de bacilles dans les cellules embryonnaires comme *p*, *q*, *r*, dans la cellule *v* et *s*, *t*, *u*, dans la cellule *x*.

Dans cette figure 2, outre les bacilles qui naissent un peu partout sur les cellules, on en verra tout un groupe formé par la cellule embryonnaire *a*.

Notons ici que de l'examen de ces deux figures, ainsi que de celles des planches antérieures, ressort ce fait que les bacilles, au moment de leur formation, sont gros, uniformément et fortement colorés, comme les bacilles *h*, *i*, *n*, figure 1, *c*, *f*, figure 2 ; ultérieurement, il y apparaît des points clairs, comme dans le bacille *o*, figure 1, puis les zones claires augmentent de largeur, mais les zones colorées sont encore linéaires, c'est-à-dire plus longues que larges, comme dans les bacilles *a*, *e*, *p*, figure 1 ; les points colorés diminuent ensuite de longueur pour ne plus constituer que de petites granulations rondes, au nombre de trois à six par bacille, telles que celles du bacille *d*, figure 1 ; ces granulations disparaissent également et le bacille est alors un filament vidé de sa chromatine et à peine colorable tel que *r*, figure 1, *d*, *i*, figure 2.

Nous ajouterons à ces démonstrations celles qui sont fournies par les figures 1 et 2 de la planche 47 et par la planche 48. Ces trois figures représentent la substance caséuse des cavernes du poumon. On prend un peu de cette substance caséuse, de préférence dans une petite caverne, on en met une parcelle comme une tête d'épingle dans une goutte d'eau placée sur une lame de verre et on agite doucement la masse caséuse pour la délayer dans l'eau ; on étale ensuite la goutte d'eau, on fixe sur la platine chauffante, puis on colore d'abord par l'hémalun et ensuite par la fuchsine de Ziehl. Dans de telles préparations, voici ce que l'on voit :

1° Des masses fortement colorées (A, B, fig. 1, pl. 47, A, B, C, D, fig. 2, pl. 47, A, B, C, D, pl., 48) constituées par les granulations riches en chromatine ou achromatiques et par des cellules embryonnaires. De ces masses partent des touffes ou faisceaux de bacilles, telle que la touffe C, figure 1, planche 44, et la longueur de ces touffes montre qu'elles sont constituées, non par des bacilles isolés, mais par de longs filaments qui, à un moment donné, se segmenteront en bacilles. Ces touffes expliquent la présence de faisceaux de bacilles disposés parallèlement dans les crachats.

2° Une quantité considérable de bacilles, les uns épais, riches en chromatine et fortement colorés, d'autres moins colorés, enfin un grand nombre qui ne prennent presque plus de coloration. Or on peut constater que, dans ce nombre considérable, et quelle que soit l'intensité de leur coloration, tous les bacilles sont en forme d'haltère et portent une boule, généralement réfringente, à chacune des deux extrémités. On verra des bacilles fortement chromatiques, par exemple, en *i, n, f*, figure 1 et *b, e, f*, figure 2, pl. 47 et en *c, d, j, o, q*, pl. 48. Quant aux bacilles en haltère moins colorés et de forme caractéristique, il en existe partout, dans toutes les régions des planches 47 et 48.

Dans la figure 1, planche 47, on voit en *j, a, a*, des filaments bacillaires assez longs qui sont constitués par des éléments en haltère placés bout à bout, leurs granulations étant en contact. Cependant, en certaines places, on ne voit pas deux boules côte à côte, mais une seule ayant un bâtonnet à chaque extrémité du diamètre, ce qui représente la forme que j'ai désignée en corde à nœuds. Nous examinerons encore, ultérieurement, les filaments de ce genre.

4° Dans la touffe de bacilles C, figure 1, planche 47, on remarque que les bacilles forment, en certains points de leur trajet, une grosse granu-

lation généralement ovale *a*, *b*, *c*, plus grosse que les granulations intrabacillaires qu'on voit en *p*, *b*, figure 1, planche 47, par exemple; certaines de ces granulations sont simplement l'une des boules, chargée de chromatine, d'un élément en haltère; ces grosses granulations ovales sont éliminées du corps des filaments, puisqu'à un moment donné on ne les y voit plus et que, d'autre part, on en retrouve de semblables libres dans le voisinage.

* *

La formation des longs filaments bacillaires, tels que ceux du faisceau C de la figure 1, planche 47, a une grande importance et il est important de l'étudier spécialement; en cherchant dans les préparations de matière caséuse, faites comme il a été expliqué antérieurement, on trouve assez facilement des filaments analogues formés par les granulations des cellules embryonnaires; la planche 49 montre ces filaments dans tous leurs états de développement. La figure 1 montre, grossie dans la figure 5, la naissance de deux filaments bacillaires, *c*, *f*, partant nettement de deux granulations faisant partie de la masse de deux cellules embryonnaires fusionnées *d*, et *e*, qui, en plus, donnent naissance à d'autres bacilles typiques *g*, *h*, *i*.

Le filament *c*, figure 5, nous donne une démonstration qu'il est utile de noter; on a vu dans la planche 48, figures 2, 3, 4, 5, que les granulations mûres des cellules embryonnaires sont riches en chromatine et se colorent très fortement; or, la granulation *a*, figure 5, planche 49, qui était riche en chromatine, l'a déjà perdue dans la moitié *a* et en possède encore dans la moitié *b*, d'où part le filament bacillaire *c*, et il est visible que la chromatine qui manque en *q* est celle qui s'est engagée dans le filament bacillaire entre les points *b* et *c*. On verra le phénomène totalement accompli dans le bacille *k*, figure 1, planche 47, dont l'une des boules *l* n'a plus de chromatine comme dans le bacille, la boule *m* en étant seule chargée.

Dans d'autres bacilles et c'est le cas le plus fréquent, on le sait, la chromatine se contracte en petites boules qui constituent les granules de Much; ces granules vont-ils se fusionner dans l'une des boules des extrémités des bacilles, où sont-ils expulsés au dehors? Ils sont sûrement expulsés au dehors quand les boules terminales sont détachées.

Dans la figure 3, on voit plusieurs courts filaments partant en faisceau d'une cellule embryonnaire. Dans la figure 4, on voit un autre faisceau de trois ou quatre filaments bacillaires partant d'une cellule embryonnaire.

Dans la figure 6, un faisceau bacillaire de trois ou quatre filaments part d'une cellule embryonnaire située tout au bas de la figure et à droite. Un autre petit faisceau semblable part d'une cellule embryonnaire située au dessous du centre et un peu à gauche de la figure et dont on ne distingue plus que la silhouette. Notons dans cette figure 6, la naissance des bacilles de Koch typiques sur les granulations d'une cellule embryonnaire située un peu au-dessus du centre et un peu à gauche de la figure.

Les figures 7 et 8, planche 49, nous donnent la démonstration complète que nous recherchons; elles montrent que les bacilles de Koch sont des éléments de segmentation de longs filaments formés par les cellules embryonnaires. Ces deux figures 7 et 8 sont reproduites grossies dans la planche 50. Ici, les filaments bacillaires partent visiblement de diverses cellules embryonnaires. Sur l'un des faisceaux de la figure 1, planche 50 on verra les boules réfringentes qui séparent les bâtonnets *a, b, c, d*; la même remarque pourra être faite dans la région *k, l, m*, de la même figure. 1° Elle pourra être également faite dans la région *c, d, e, f*, figure 2, puis sur le court filament *m, n, o, p, q*, naissant de la granulation *m*.

D'après A.-Ch. et G. Hollande¹ puis Kahn², il se formerait, à partir des corpuscules de Much, par divisions successives, des granulations imperceptibles qui seraient reliées par de fins filaments à peine perceptibles également. D'après Kahn, les granulations très fines formées par division et de dimension non mesurable, se réunissent en amas et il ajoute :

« Ces amas restent inchangés pendant des périodes de temps variables (vingt-quatre, quarante-huit heures ou plus). On peut cependant voir naître à leur périphérie les plus délicats bâtonnets qu'on puisse imaginer. Au début, ces bâtonnets sont tellement grêles qu'on les identifie difficilement. Ils poussent avec une rapidité variable jusqu'au moment où ils deviennent des bacilles adultes acido-résistants ».

Je n'ai pas cherché à vérifier ces faits parce que le mode de formation du bacille de Koch par les granulations chromatiques des cellules embryonnaires, est établi et photographié de si nombreuses fois dans les planches 47 à 49 qu'il ne peut subsister aucun doute à cet égard.

La présence, dans les cultures de tuberculose, de grosses granulations

1. A.-Ch. et G. Hollande, *Soc. de Biologie*, 13 avril 1929.

2. Kahn, *American Review of Tuberculosis*, août 1929; *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1930.

chromatiques en grand nombre et de mêmes dimensions que celles des cellules embryonnaires, indique que l'élément nécessaire à la multiplication du bacille de Koch y existe. Le fait que les bacilles sont placés bout à bout dans les cultures pour former des filaments comme dans le tissu tuberculeux, montre que le mode de formation des éléments en haltère doit être le même dans les deux cas.

Nous sommes maintenant fixés sur le mode de formation du bacille de Koch et sur le lieu de cette formation ; en un mot, nous l'avons vu naître et nous savons de quoi il naît originellement : de la granulation chromatique d'une cellule embryonnaire. Nous savons que sa forme constante est la forme en haltère, c'est-à-dire un bâtonnet portant une petite boule à chaque extrémité.

Or ce n'est pas là la forme qui est décrite et admise pour le bacille de Koch ; il est décrit comme un bâtonnet droit ou arqué, granuleux, ayant à ses extrémités une largeur égale à celle des autres parties.

Ceci provient à la fois de ce qu'à un moment donné, les boules terminales se détachent du bacille ou que, existant encore à ses extrémités, elles sont si peu visibles, ne se colorant presque pas en général, qu'on les méconnaît ; d'autre part, et en raison de la forme reconnue au bacille de Koch, l'observateur qui voit une ou deux boules à ses extrémités, conclut qu'il n'y a là qu'une coïncidence, un effet du hasard qui semble démontrer par la présence de boules libres dans le champ examiné. Enfin, l'existence réelle d'un certain nombre de bacilles non pourvus de boules terminales s'explique par l'existence, dans les filaments bacillaires tels que ceux des figures 6, 7, 8, planche XLIX, de portions assez longues dépourvues de boules et dont la segmentation, ne comprenant pas ces dernières, donnerait naissance à des bacilles qui n'en possèdent pas ; ceci entraîne la possibilité de l'existence de bacilles ne portant qu'une boule.

Pour compléter la connaissance de la nature et de l'origine du bacille de Koch, nous devons maintenant entrer dans des considérations nouvelles. Les granulations qui sont, avec les bâtonnets qui les réunissent, les éléments exclusifs des cellules embryonnaires en constituent ce qu'on appelle le chondriome, chaque granulation étant considérée comme une mitochondrie ; A.-Ch. et G. Hollande considèrent le chondriome de la cellule embryonnaire comme un « chondriome primitif » d'où dériveraient, par subdivision, les mitochondries des plasmocytes qu'il appelle mitochondries primordiales, celles-ci se subdivisant à nouveau pour former les mitochondries des cellules épithélioïdes et géantes.

Les faits exposés jusqu'ici montrent que les granulations ou mitochondries des cellules embryonnaires, ne sont pas de simples granulations, mais des bâtonnets en haltères droits, arqués ou en *u*, portant ces dernières à leurs extrémités.

Il sera démontré, plus loin, page 135 que cette forme en haltère est la forme générale des mitochondries, aussi bien dans une fibre nerveuse à myéline ou une cellule hépatique que dans une cellule embryonnaire. Comme nous avons démontré antérieurement que le bâtonnet en haltère est l'élément fondamental de l'édification des éléments anatomiques, des tissus et de tout l'organisme, nous arrivons à cette double conclusion :

1° Que c'est la mitochondrie en haltère qui est l'élément fondamental de l'édification de l'organisme.

2° *Que le bacille de Koch est la mitochondrie des éléments anatomiques des tissus.*

Résumons maintenant les faits démontrés dans ce chapitre relativement à l'origine et à la nature du bacille de Koch : les voici :

1° Le bacille de Koch naît des granulations des cellules embryonnaires celles-ci issues elles-mêmes des éléments anatomiques de l'organisme. Il est, à l'origine, la mitochondrie en haltère de ces cellules.

2° Le bacille de Koch est donc formé par l'organisme animal lui-même, c'est-à-dire par la matière vivante qui constitue son organisation.

3° Il résulte de ces faits que la culture *in vitro* du bacille de Koch est, en réalité, une culture de la matière vivante de l'être organisé et, pour plus de précision, une culture des éléments vivants fondamentaux ou mitochondries qui servent à édifier l'organisme.

Il est donc nécessaire de déterminer maintenant les formes et les caractères de la végétation du bacille de Koch dans ses cultures *in vitro*.

Constitution des cultures du bacille de Koch.

J'ai étudié des cultures de tuberculose humaine sur pomme de terre glycinée et en voile sur bouillon glyciné qui m'ont été fournies par le laboratoire de Bactériologie de la faculté de Médecine, et d'autres cultures sur milieu de Lœvenstein, qui m'ont été fournies par le laboratoire du D^r Ameuille.

L'étude a été des plus simples ; elle a consisté à prélever des plaques d'un demi-centimètre carré environ de la culture avec une spatule, à les

déposer avec précaution dans une capsule contenant du formol à 5 % et à les mettre ensuite en contact, sans les agiter, avec de l'alcool à 95°, puis de l'alcool absolu, et enfin du xylol et à les inclure ensuite dans la paraffine. Les coupes sont ensuite faites à plat, c'est-à-dire dans un sens parallèle à la surface de la culture.

Étant disposées sur des lames, elles sont ensuite déparaffinées au xylol, puis traitées par l'hémalun et ensuite par la fuchsine acide de Ziehl additionnée d'une faible quantité d'alcool (1/4 à 1/3), ceci surtout pour éviter le dépôt de fines granulations de fuchsine sur les coupes.

Les coupes sont examinées ainsi colorées et sans les passer dans une solution acide, notre but étant d'étudier ici, non pas l'acido-résistance des éléments de la culture, mais tous les éléments qu'elle contient.

Les observations que j'ai pu faire sur des préparations ainsi obtenues, se rapportent aux différents points suivants que nous examinerons successivement :

1° *Granulations et masses granuleuses de la culture.*

Quand on examine une coupe d'une culture de tuberculose humaine sur pomme de terre glycinée, faite et préparée comme il vient d'être indiqué plus haut, on est frappé par la variété des aspects qu'elle présente.

En certains points, on y voit une multitude de bacilles de Koch caractéristiques formant des masses compactes et éparpillées autour de celles-ci ; dans d'autres endroits, on ne remarque presque plus de bacilles et la coupe montre des figures très variées qu'on trouvera photographiées dans les planches qui suivent.

Ces aspects divers, selon les points considérés, sont dus, évidemment et avant tout, à l'âge des éléments.

Nous examinerons, pour commencer, un champ microscopique photographié à un fort grossissement et représenté dans la planche 51, avec un agrandissement photographique total d'environ 2000.

Dans cette figure, nous distinguons d'abord une masse A, B, constituée par une intrication de filaments et de granulations, et ayant nettement l'aspect d'un tissu aréolaire.

Dans cette masse, on voit une multitude de granulations de différentes grosseurs ; les plus petites, marquées d'une petite croix dans les régions D E F, sont des granules de Much, c'est-à-dire les fines granulations des bacilles de Koch, elles sont, soit libérées des bacilles, soit encore

contenues dans les corps bacillaires devenus incolores et presque invisibles. Ce sont des granulations chromatiques, mais elles ne se colorent pas toutes avec la même intensité. Celles qui prennent la coloration la plus intense sont les plus jeunes.

D'autres granulations beaucoup plus grosses sont, les unes fortement colorées telles que celles marquées des lettres, *b* et *c* en haut de la figure, d'autres *d*, faiblement colorées ; certaines non colorées et fortement réfringentes se manifestent par une tache blanche, portant souvent au centre ou sur le côté, un petit point noir qui est un granule de Much qui est venu s'y accoler. Ces grosses granulations colorées ou non, sont de même nature ; elles doivent leur coloration à la chromatine qu'elles contiennent et deviennent incolores quand elles ont perdu celle-ci, passée dans un filament bacillaire, puis dans la granulation opposée terminant le bacille. En effet, on remarque souvent qu'une des boules d'un haltère est incolore, l'autre colorée. Il a été d'ailleurs montré antérieurement, à propos de l'origine du bacille de Koch, que, quand une granulation forme un filament bacillaire (pl. 49, fig. 5), la chromatine de cette granulation passant progressivement dans le filament, il arrive un moment où la granulation, ayant perdu sa chromatine dans une moitié, l'a conservée dans l'autre d'où part le filament bacillaire.

Ces grosses granulations ont une grosseur de 0 m 3 à 1 m et même davantage ; celles qui sont marquées de la lettre *d*, par exemple, ont environ 1 m ; celles qui terminent les bâtonnets en haltère *l*, *m*, *n*, *o*, ont 0 m 5 à 0 m 7 en moyenne.

Ces granulations peuvent provenir de deux origines différentes. Les unes proviennent de la fusion de plusieurs granules de Much ; on voit ces granules se fusionner par groupes de 2 à 4 ou 5.

D'autres masses colorées beaucoup plus grosses, elles ont jusqu'à 2 à 3 m, sont visibles sur la figure en *e*, *f*, *k*. On peut les voir et les examiner dans toutes les figures des planches 52, 53, 54. Mais elles sont spécialement faciles à voir dans la figure 2, planche 52 ; il s'agit là d'un point de la culture qui était en voie de multiplication particulièrement active. On y verra des granulations très grosses telles que *a*, *c*, *d*, *n*, d'autres de taille moyenne telles que *h*, *j*, *e*. En examinant avec soin la figure, on se rendra compte que toutes les granulations bien distinctes font partie d'un élément en haltère, et on pourra constater la présence d'un bon nombre de ces haltères, très nets, dans beaucoup de points de la figure.

Les mêmes constatations relatives aux granulations et aux éléments

en haltère pourront être faites en examinant les figures 1 et 2, planche 53, et 1 et 2 planche 54.

2° *Éléments bacillaires et leurs rapports avec les granulations.*

En examinant la région centrale G, planche 51, on y remarque de nombreux bâtonnets en haltère en *l, m, n, o, p*; la disposition en haltère est si nette qu'elle ne peut laisser aucun doute.

Si l'on examine très attentivement et à la loupe certains points tels que la région *l*, de la même figure, on voit que les bâtonnets en haltère sont en réalité un filament interrompu par des boules et donnent l'aspect d'une corde à nœuds; en *l, l', l''*, par exemple, quatre bâtonnets séparés par des boules sont placés bout à bout et paraissent faire partie d'un même filament; un autre bâtonnet en haltère est, en outre, placé à chaque extrémité.

La forme des bâtonnets ou bacilles en haltère n'est pas localisée à cette région; on en voit d'autres en d'autres points et on pourra en trouver dans tous les points de la figure; ils sont très nombreux dans les régions *z*, où le tissu est beaucoup plus compact, et où l'on se rend compte que tous les éléments sont en forme d'haltère; il en est de même dans les autres régions de la figure et le lecteur pourra faire la même constatation dans toutes les figures des planches 51, 52, 53, 54.

Il pourra en voir, notamment, en A, *a, b, r, s, t, v, b, q, u, h, k, l*, figure 1, et *k, l*, figure 2, planche 52; en *d, f, n*, figure 1, planche 53 et en B, W, *m', r, q, s, c*, figure 1, planche 54, et il en trouvera de très nombreux en les cherchant lui-même avec une faible loupe.

Les cultures de tuberculose *in vitro* sont donc constituées, comme le tissu tuberculeux, par des éléments en haltère; cette forme est donc bien la forme normale du bacille de Koch.

3° *Groupement des filaments en corde à nœud et des bâtonnets en haltère en faisceaux et anastomose de ceux-ci.*

Les filaments en corde à nœud et les bâtonnets en haltère se groupent en faisceaux petits comme *s, q, r*, qui, s'anastomosant avec d'autres, forment de grosses cavités telles que *v, x, y*, (pl. 51).

Notons, d'autre part, que nous voyons en G, par les filaments *l, m, n, o*, le procédé élémentaire qui forme les travées de la trame aréolaire décrite

antérieurement et déterminera, par multiplication, le remplissage des cavités G, x, etc. (pl. 51), par du tissu tuberculeux.

On verra le tissu aréolaire formé par ces petits faisceaux anastomosés, sous des formes extrêmement démonstratives dans la figure 3, planche 52, en a, figure 1 et en c, d, e, f, puis o, g, n, et en j, figure 2, planche 53; enfin partout dans les figures 1 et 2 de la planche 54.

Ce tissu aréolaire à larges mailles est identique à celui qui a été décrit antérieurement à propos des formes du tissu tuberculeux et exposé dans plusieurs planches.

Quant au tissu aréolaire ou réticulé plus fin qui constitue la masse interne des cellules géantes, on en trouvera l'équivalent dans la plupart des figures; mais on le trouvera avec une identité complète dans les régions h, i, f, j, c, figure 1, planche 53 et entre les points A, g, h, s, v, de la figure 1, planche 54; pour se convaincre de cette identité, on fera la comparaison avec le tissu réticulé des deux cellules géantes des planches 21 et 22.

Les deux figures de la planche 53 montrent un fait qui se constate de façon identique dans les lésions pulmonaires. Le tissu tuberculeux, en voie de développement est toujours, au début, aréolaire, lacunaire; à mesure qu'il se développe, les lacunes deviennent moins grandes et se combrent progressivement; à la fin et généralement, tout au moins, les lacunes sont totalement comblées et le tissu est devenu complètement compact quand il atteint l'état caséeux. Dans la figure 1, planche 53, on voit en h du tissu devenu compact, tandis qu'en a, le tissu plus jeune est encore lacunaire.

Dans la figure 2, c'est la partie b, c, d, o, n, p, i, qui est la plus jeune et forme, en se développant, des prolongements de tissu aréolaire qui s'avancent à mesure qu'ils se développent, tandis que la partie a, m, k, la plus vieille, est déjà devenue compacte.

5° *Formation de figures ayant la forme des cellules épithéliales avec leur cadre.*

On trouvera, par exemple, dans la figure 2, planche 53, en j, une formation qui ressemble à une des cellules épithéliales en voie de désorganisation, telles qu'on en voit dans les planches 14 et 19, avec le cadre en t, h, et des rayons qui en partent pour converger vers le centre.

En d, figure 1, planche 52, on verra une masse centrale d'où partent

de nombreux rayons divergents et qui a l'apparence d'un noyau formé par ceux-ci.

6° *Tendance à la formation, dans les cultures, d'une trame analogue à la trame de soutènement de la cloison interalvéolaire et à la formation de faisceaux analogues à ceux qui constituent les cadres des cellules épithéliales.*

Les faits que je signale ici sont des plus curieux, car ils montrent combien sont persistantes, chez les éléments organiques transportés en culture *in vitro*, les propriétés d'organisation qu'ils possèdent et leur faculté de prendre des formes déterminées et propices à la confection des tissus organisés et des organes.

La planche 55 contient les photographies de quatre champs différents d'une coupe d'une culture de tuberculose humaine sur milieu de Loevenstein, âgée de trente-cinq jours environ. Dans ces quatre figures, on remarquera le même aspect sinueux, irrégulier des faisceaux qui, par leur anastomose, constituent, comme dans les cultures faites sur des milieux différents, une trame aréolaire ayant certains points de ressemblance avec la trame de soutènement de la cloison interalvéolaire. On y voit de nombreux points où les faisceaux ont constitué une loge analogue à celles qui dans la cloison interalvéolaire, contiennent les cellules épithéliales. On verra deux de ces loges en haut et à droite de la figure 1, puis partout dans la figure 4.

Comme sur la trame de soutènement de la cloison interalvéolaire, on remarque la formation de petites masses pyriformes, dont certaines sont pédiculées, ayant exactement la forme et les dimensions des cellules embryonnaires. On en verra dans les figures 1 et 2, planche 55.

Quant aux bâtonnets en bacilles en haltère, ils existent partout, dans cette planche 55, mais le grossissement (335 environ) est trop faible pour qu'on puisse les voir sans les rechercher avec une forte loupe.

Les figures de cette planche seront utilement comparées à celles des planches 7, 8 et 9, relatives à la cloison interalvéolaire.

La planche 56 représente la photographie d'un voile d'une culture de tuberculose humaine sur bouillon glycérine, âgée de trois semaines environ. Le milieu nutritif de la culture étant différent, de celui des cultures examinées précédemment, l'aspect de celle-ci change, naturellement, mais les caractères essentiels de la culture persistent. L'aspect général du voile est représenté, en deux points différents, par les figures 2 et 3,

au grossissement de 50 environ. Un point de la figure 2 a été photographié dans la figure 1 au grossissement de 335. On y remarque des faisceaux anastomosés de différentes grosseurs constituant des aréoles et donnant exactement l'image de la trame ou gangue intermédiaire du tissu tuberculeux.

Dans la figure 4, sont photographiés, sur le bord du voile, plusieurs faisceaux isolés, en voie de développement, montrant leur aspect tortueux, divariqué et la naissance des branches latérales qu'ils émettent. Notons qu'ils forment, au centre de la figure, des corps ovoïdes qui sont identiques aux cellules embryonnaires ; on en verra fréquemment d'une forme ovoïde allongée identique dans plusieurs planches précédentes représentant des coupes de lésions pulmonaires.

*

Cette étude de la constitution des cultures de tuberculose humaine nous permet de conclure :

1° Qu'il y a identité complète entre le tissu formé par une culture de tuberculose *in vitro* et le tissu tuberculeux des lésions pulmonaires ; la même identité se constate entre leurs éléments constituants.

Dans les deux cas se forme le même tissu aréolaire dont les éléments constituants essentiels sont le bâtonnet en haltère et ses granulations.

2° Que le bacille de Koch existe dans les cultures de tuberculose *in vitro* sous la même forme de bâtonnet en haltère que dans les éléments du tissu tuberculeux et que dans les éléments anatomiques normaux du poumon.

3° Que, la preuve ayant été faite que le tissu tuberculeux est constitué par les mêmes éléments fondamentaux que ceux des éléments anatomiques normaux du tissu pulmonaire, il devient évident *que les cultures de tuberculose sont une culture in vitro des éléments fondamentaux des tissus, les mitochondries en haltère ; les propriétés conservées par ces éléments dans les cultures confirment cette origine.*

C'est, en somme, une culture *in vitro* d'éléments du tissu pulmonaire qui, bien qu'ayant conservé une certaine puissance d'organisation, sont incapables de former des cellules épithéliales complètes et des vaisseaux Capillaires.

Je rappelle que, dans le premier volume de cet ouvrage, j'avais conclu que la tuberculose est une maladie autogène et que le bacille de Koch était formé par l'organisme lui-même. Ceci est donc exact. Mais j'avais

conclu également que le bacille de Koch résultait d'une modification ou transformation de la moisissure organique normale.

Cette conclusion était donc inexacte. *Le bacille de Koch est la mitochondrie ou élément constitutif normal des éléments anatomiques.* Si cette mitochondrie végète d'une façon anormale pour constituer le tissu tuberculeux, c'est non pas parce qu'elle a changé de forme, mais parce que les conditions du milieu dans lequel elle vit sont changées.

D'une longue étude dans laquelle il a comparé le développement du bacille de Koch avec celui des moisissures du genre *Aspergillus*, G. Enderlein¹ a conclu que le bacille de Koch est un stade du développement des différentes espèces de moisissures du genre *Aspergillus*.

La conclusion qu'il a tirée est donc inexacte. Dans le premier volume de l'ouvrage « Constitution des organismes animaux et végétaux..., etc. » publié en 1926, j'avais démontré qu'on peut assez facilement transformer les cultures de tuberculose *in vitro*, en moisissures de diverses formes, et notamment en les formes *Mucor* et *Aspergillus*. J'ai exposé les tentatives que j'avais faites pour provoquer la tuberculose par inoculation des diverses formes de moisissures que j'avais obtenues, soit par culture de fragments de poumon tuberculeux, soit par transformation des cultures de bacille de Koch. J'ai déjà expliqué pourquoi j'avais abandonné cette méthode de recherche pour l'étude de la nature et de l'origine de la tuberculose.

C'est sans doute le fait de la transformation des cultures de tuberculose en moisissures du genre *Aspergillus* que j'ai publié en 1926, qui a incité Enderlein à rechercher les rapports qui existent entre le bacille de Koch et les *Aspergillus*.

Sa conclusion d'après laquelle le bacille de Koch est un stade du développement des *Aspergillus* n'est pas exacte, en premier lieu, parce qu'on transforme aussi bien une culture de bacille de Koch en *Penicilium* et en *Mucor* qu'en *Aspergillus*. On pourrait donc tout aussi bien conclure que le bacille de Koch est un stade du développement des moisissures des genres *Mucor* et *Penicilium*.

Mais la démonstration de l'inexactitude de la conclusion d'Enderlein résulte encore plus des divers faits qui ont été observés au cours de l'étude qui fait l'objet de cet ouvrage, et dont l'ensemble apporte la démonstration de l'origine et de la nature du bacille de Koch, mitochondrie normale des éléments anatomiques.

1. Gunther Enderlein, Die Biologische Gründe des Erfolge sanitärer Wohnverhältnisse bei der bekämpfung der Tuberkulose ; Der Tuberkelbacillus ein Entwicklungsstadium des *Aspergillus*, Schimmels, *Arch. f. entwicklungsgeschichte der Bakterien*, 1931, p. 6.

SIGNIFICATION DES FAITS OBSERVÉS

CAUSE ET NATURE DE LA TUBERCULOSE

Les connaissances nouvelles fournies par les études qui viennent d'être exposées reposent exclusivement sur des faits matériels enregistrés par la photographie, et nous montrent que le développement de la tuberculose pulmonaire s'effectue chez l'homme comme il suit :

1° A l'origine, il existe une lésion inflammatoire ou congestive, pneumonique, du tissu pulmonaire, de nature non tuberculeuse. Une telle lésion atteint l'épithélium pulmonaire et, en certains points, les vaisseaux capillaires. Ce fait est connu et n'a pas à être démontré à nouveau.

2° Toute lésion de ce genre a tendance à se réparer et à guérir; en vue de cette réparation, la cloison interalvéolaire forme, par un véritable bourgeonnement, de jeunes cellules destinées à la restauration des cellules épithéliales; ce fait est prouvé par les planches 7, 8, 9; ce sont les éléments qu'on a appelés cellules embryonnaires. Ils ne proviennent donc pas du sang par diapédèse et ne sont nullement des cellules lymphatiques.

3° Lorsque ces cellules ne remplissent pas le rôle de réfection de la paroi épithéliale pour lequel elles ont été formées, elles n'en poursuivent pas moins leur évolution, fait prouvé par la formation, par certaines d'entre elles, de cellules si semblables aux cellules épithéliales qu'on les a appelées cellules épithélioïdes (fait connu et photographié, pl. 38, fig. 1). Mais la plupart de ces cellules embryonnaires évoluent d'une autre façon : les granulations intérieures qu'elles ont formées par multiplication donnent naissance à des éléments en haltère qui, par multiplication, constituent de longs filaments composés par une série de ces éléments placés bout à bout et émettant latéralement des ramifications de même constitution. Cette germination des granulations des cellules embryonnaires et cette constitution des éléments en haltère et des filaments d'haltères est prouvée de nombreuses fois par les planches de cet ouvrage.

4° Ces filaments en haltère s'unissent pour constituer des faisceaux qui s'anastomosent et sont les travées de la trame intermédiaire englobant tous les éléments cellulaires du tissu tuberculeux.

5° Les filaments en haltère réunis en faisceaux émettent à leur tour de nouvelles cellules embryonnaires en quantité considérable qui évoluent comme les précédentes et arrivent à constituer toute la masse du tissu tuberculeux, sous la forme de tissu d'infiltration et de follicules tuberculeux.

6° Les filaments en haltère, souvent très longs émis par les cellules embryonnaires (planches 49 et 50) vont s'insinuer au loin dans les cloisons interalvéolaires et y sont les agents de l'infiltration du tissu tuberculeux et l'extension des lésions.

7° Les bâtonnets et filaments en haltère qui constituent toute la masse des travées et du tissu tuberculeux perdent progressivement leur substance chromatique et en même temps leur acido-résistance puis disparaissent finalement pour ne laisser à leur place qu'une matière amorphe. C'est ainsi que se forme la matière caséuse qui est, non pas le tissu tuberculeux nécrosé, mais ce tissu arrivé au terme de son évolution. Comme tous les éléments ne sont pas au même degré de leur évolution, la matière caséuse contient à la fois, mélangés, la matière amorphe, des granulations diverses, des éléments en haltère à divers états, des cellules embryonnaires et des cellules épithélioïdes.

8° Les travées du tissu tuberculeux, évoluées complètement, finissent par vider leur contenu, soit dans les aréoles qu'elles forment, soit dans les cavités des conduits aériens, eux-mêmes altérés, qui sont à proximité. Ainsi se forment les cavernes.

L'évolution de la lésion tuberculeuse est ainsi complètement connue et établie, démontrée par des faits précis. L'agent de la formation du tissu tuberculeux, c'est la cellule embryonnaire, et l'agent de l'infiltration, c'est-à-dire de l'extension du tissu tuberculeux et de la destruction progressive des tissus sains voisins, c'est le filament germinatif en haltère de la cellule embryonnaire, filament qui a la propriété de former lui-même de nouvelles cellules embryonnaires.

C'est là le processus certain du développement des lésions tuberculeuses, établi par des faits matériels précis, photographiés.

Nous avons suivi ce processus jusqu'au point terminal de la lésion, la caverne et jusqu'à ce point, nous n'avons pas eu à tenir compte de l'influence que le bacille de Koch peut exercer sur son développement; et ce fait a pu se produire parce qu'on ne voyait pas de bacilles dans les lésions tuberculeuses que nous avons étudiées. Pour établir les rapports qui

existent entre le bacille de Koch et les lésions tuberculeuses, il a fallu que nous recherchions des matériaux spéciaux pour cette étude.

*

Si on ne trouve pas de bacilles de Koch dans les lésions tuberculeuses, même dans les plus caractéristiques, c'est parce qu'on le recherche sous une forme qui n'est pas celle qu'il possède normalement, et qu'on lui attribue des caractères qu'il ne possède pas toujours.

C'est ainsi qu'en le recherchant sous la forme d'un bâtonnet droit granuleux, isolé, de 3 à 5 m de long, on ne pourra évidemment pas le déceler dans les travées composées exclusivement de filaments d'haltères ayant 20 à 50 m de long ou plus. On pourra encore moins le déceler si, pour cela, on le caractérise par l'acido-résistance, ces filaments d'haltères se décolorant par le contact avec les solutions acides employées.

On reconnaît surtout la présence du bacille de Koch avec ses caractères actuellement admis, quand il est formé directement, soit à l'intérieur, soit à l'extérieur d'une cellule embryonnaire ; cette formation a lieu surtout dans le tissu tuberculeux déjà ancien et encore plus dans la matière caséuse des cavernes riches en cellules embryonnaires. Et encore, dans ce cas, le bacille de Koch est, comme il a été montré antérieurement, pourvu généralement d'une ou deux de ses boules terminales.

Dans le tissu tuberculeux en formation, nous avons vu que les cellules embryonnaires donnent naissance à de longs filaments non acido-résistants formés d'haltères placés bout à bout et qui constituent les travées ; ces filaments ne se segmentent pas sur place. Voilà les raisons pour lesquelles on ne constate pas souvent la présence de bacilles de Koch dans les lésions tuberculeuses quand on la recherche par les procédés actuels.

Cependant, il est toujours présent dans toute lésion tuberculeuse, puisqu'il est l'élément fondamental et exclusif qui constitue le tissu tuberculeux.

Ces constatations nous amènent nécessairement à rechercher pour quelle raison cet élément fondamental, le bâtonnet en haltère, qui, au moins morphologiquement, est le même dans les éléments anatomiques normaux et dans le tissu tuberculeux, se multiplie de façon anormale pour constituer ce dernier tandis qu'il reste en repos relatif dans les éléments anatomiques.

La constatation de l'identité entre le bacille de Koch en haltère et les bâtonnets en haltère ou mitochondries des éléments anatomiques normaux se constate rapidement par l'examen de ces éléments dans les planches 46, 49 à 54 d'une part, et 14 à 19 d'autre part.

Le problème qui est à l'origine des recherches que j'ai entreprises depuis 1920 est le suivant : Quelles sont les modifications physiologiques qui sont la cause de l'évolution anormale, à un moment déterminé, d'éléments anatomiques ou de leurs éléments constituants restés jusque-là normaux.

Le facteur le plus important qui règle l'organisation et l'évolution normale des tissus est la circulation normale du plasma sanguin à travers les éléments anatomiques.

L'altération de cette condition fondamentale fournit, à elle seule, l'explication recherchée ; dès que la circulation sanguine, et par suite celle du plasma sanguin est supprimée dans les éléments anatomiques, les conditions de vie de ceux-ci sont totalement changées ; ils sont placés dans les mêmes conditions que des éléments anatomiques détachés des tissus et privés de circulation par un traumatisme. L'organisation de ces éléments anatomiques dégénère, meurt, mais leurs éléments constituants fondamentaux restent vivants ; il peut y avoir réparation ; mais si celle-ci tarde, les éléments fondamentaux des parties dégénérées, restés vivants, se multiplient librement, en dehors des lois de l'organisation des éléments anatomiques. De la même façon s'explique l'influence du traumatisme et des causes de dépérissement des éléments anatomiques (irritation, ulcération) sur le développement du cancer.

Dans le développement de la tuberculose, il apparaît que c'est l'évolution des cellules embryonnaires et en particulier la multiplication de leurs mitochondries, en dehors de toute circulation du sang, qui est la cause de la végétation ou pullulation déréglée et indéfinie de ces dernières, comme dans une culture de mucor, par exemple, où le développement de ces mêmes éléments n'a de limite que l'étendue du milieu de culture.

Les considérations qui précèdent étant exposées, la présence constante, obligatoire et exclusive, de la mitochondrie en haltère¹ dans toutes les lésions tuberculeuses étant établie, déterminons quel rôle joue le bacille de Koch dans l'évolution de celles-ci.

En premier lieu, les faits que nous avons exposés nous permettent d'affirmer qu'il n'est pas l'agent causal primitif de la tuberculose. *Cet agent causal primitif, c'est la cellule embryonnaire née des éléments normaux du tissu pulmonaire.*

1. Je ne dis pas bacille de Koch parce que celui-ci, tel qu'il est défini, ne répond qu'à un état particulier, incomplet, de l'élément constitutif réel du tissu tuberculeux, la mitochondrie en haltère,

La cause directe, immédiate des lésions tuberculeuses est l'évolution anormale des cellules embryonnaires qui, au lieu de remplir leur rôle qui est de restaurer l'épithélium détruit, végètent et forment de longs filaments, qui constituent le tissu tuberculeux et qui vont s'insinuer dans les tissus sains environnants (infiltration) pour s'y multiplier. *Cette cause est, en résumé, une végétation désordonnée, sans limites, des mitochondries des cellules embryonnaires substituées à leur végétation normale dirigée, réglée et limitée normalement à la confection d'une cellule épithéliale.*

Le bacille de Koch n'intervient donc pas comme agent causal de la tuberculose. L'agent causal de celle-ci c'est la cellule embryonnaire, agent producteur de la totalité du tissu tuberculeux. L'agent actif d'infiltration et d'extension des lésions, c'est le filament germinatif des granulations chromatiques des cellules embryonnaires, filament constitué par une série de bâtonnets ou mitochondries en haltère.

Le bacille de Koch, produit de segmentation de ces filaments en haltère, n'est donc qu'un témoin de l'évolution des lésions tuberculeuses,

Si l'on considère le bacille de Koch avec les caractères que les bactériologistes lui attribuent actuellement, bâtonnet granuleux, de diamètre uniforme, acido-résistant, on ne peut constater sa présence que d'une façon irrégulière dans le tissu tuberculeux.

Si on le considère avec ses caractères réels, avec la connaissance de son origine et de sa nature, et des différences qu'il présente au cours de son évolution, on voit alors qu'*il est toujours présent dans toute lésion tuberculeuse*, puisqu'il est l'agent formateur exclusif du tissu tuberculeux, étant la mitochondrie primordiale, l'élément en haltère issu des cellules embryonnaires, et même en remontant plus haut, issu des mitochondries normales des éléments anatomiques du tissu pulmonaire. Ses caractères réels doivent le faire définir :

Un élément en haltère formé par un bâtonnet de grosseur variable, de longueur également variable de 1 à 5 ou 6 microns, pourvu à chaque extrémité, d'une granulation sphérique ayant 2 à 3 fois le diamètre du bâtonnet, se colorant fortement et uniformément à la fuchsine de Ziehl quand il est riche en chromatine (et acido résistant dans ce cas), ne se colorant que très peu quand il a perdu sa chromatine, perte qui coïncide avec celle de l'acido résistance, prenant l'aspect granuleux quand il ne contient plus qu'une petite quantité de chromatine sous la forme des granules de Much.

Il peut perdre ses deux boules terminales, ce qui lui donne l'aspect d'un bâtonnet uniforme. Dans les lésions, les éléments en haltère se disposent bout à bout pour former des filaments et des faisceaux de filaments,

Considéré avec ces caractères, l'élément en haltère, dont le bacille de Koch classique n'est qu'une forme incomplète, peut être reconnu et identifié partout, en tout point d'une lésion tuberculeuse.

Les faits exposés jusqu'ici, qui nous apportent la connaissance de la nature et de l'origine du tissu tuberculeux et du bacille de Koch constituent, en même temps, la démonstration de deux faits d'une importance capitale.

Le premier est que la tuberculose se développe spontanément chez les individus, l'élément destructeur des tissus étant créé par l'organisme lui-même et provenant de l'évolution anormale de ses éléments constitutifs normaux.

Le second est la formation d'un virus autogène dans un organisme vivant par ses éléments constituants normaux, et le mécanisme de cette formation; la première démonstration complète de ce fait est donnée par l'origine du bacille de Koch.

Le premier de ces faits, le développement spontané de la tuberculose, entraîne cette conclusion nécessaire que la contagion n'est pas la cause initiale de ce développement.

Le second a une portée qui n'est pas restreinte au cas particulier de la tuberculose; il apporte la connaissance de la source originelle des virus; ils proviennent tous, nécessairement, des organismes vivants.

La cause du développement de la tuberculose et de la formation du tissu tuberculeux est la même que celle du développement du cancer et de la formation du tissu cancéreux; dans celui-ci se forment de la même façon des cellules embryonnaires naissant des mitochondries des éléments normaux des tissus et des travées de tissu cancéreux formant de nouvelles cellules embryonnaires dont l'évolution et le rôle dans la formation du tissu cancéreux sont les mêmes que ceux des cellules embryonnaires pour le tissu tuberculeux.

La nature, l'origine et la constitution élémentaire du tissu cancéreux seront décrites dans un volume nouveau qui est en préparation.

LE DÉVELOPPEMENT DE LA TUBERCULOSE EST SPONTANÉ. SA CAUSE INITIALE N'EST PAS LA CONTAGION, EN RÉGLE GÉNÉRALE.

Nous avons maintenant la connaissance de notions nouvelles, précises, de faits matériels qui nous donnent la solution de cette question.

Dans les nombreuses observations qui précèdent, dont les résultats sont fixés, enregistrés par la photographie, nous avons, pour ainsi dire, assisté au développement des lésions tuberculeuses.

Nous avons vu la cellule embryonnaire se former par bourgeonnement sur les éléments de la cloison interalvéolaire, puis nous l'avons vue se développer, devenir un sac de granulations qui, en germant, forment les travées du tissu tuberculeux, en même temps que de nouvelles cellules embryonnaires d'une deuxième génération, puis de plusieurs générations successives.

Nous avons vu que c'est ce tissu nouvellement formé qui est le tissu tuberculeux, et que celui-ci, en vieillissant, devient la matière caséuse dont l'évacuation, par les conduits aériens, formera les cavernes. Nous avons enfin assisté à la naissance du bacille de Koch formé par les granulations des cellules embryonnaires, éléments formés par la paroi alvéolaire, c'est-à-dire par le tissu normal du poumon pour restaurer l'épithélium détruit.

Ainsi, par de multiples preuves, toutes convergentes, est établi ce fait que *la tuberculose se développe spontanément chez l'individu et non par contagion.*

L'enchaînement des faits démontre formellement que ce n'est pas le bacille de Koch qui, à l'origine, est la cause du développement de la lésion tuberculeuse. La lésion initiale est une lésion de l'épithélium alvéolaire, lésion inflammatoire ou pneumonique; *mais la cause immédiate du développement de la lésion tuberculeuse est la formation des cellules épithé-*

liales, destinées à réparer l'épithélium et dont la végétation formera le tissu tuberculeux. Le bacille de Koch, résultat et non cause de la végétation de ces cellules, n'est donc pas la cause de la tuberculose. La véritable cause de la tuberculose est, comme il a été expliqué antérieurement, la végétation et la multiplication désordonnées, sans limites, des éléments des cellules embryonnaires, substituées à leur végétation et à leur multiplication normales limitées à la confection d'une cellule épithéliale.

Ainsi donc, *en fait*, le développement de la tuberculose est spontané et la contagion n'intervient pas, pratiquement au moins, pour la provoquer.

C'est maintenant, et une fois ce fait établi, que prennent leur valeur certains arguments ou faits invoqués pour prouver l'inexistence ou, tout au moins, la grande rareté de la contagion ; ce sont les faits opposés à Villemin par les cliniciens du milieu du siècle dernier, par Pidoux¹, par exemple. Ces faits, notamment l'impossibilité de fournir une preuve manifeste directe de la contagion chez l'homme, même dans le cas où l'infection est journalière, continue, celui du conjoint d'un tuberculeux, par exemple, ont maintenant toute leur signification et signifient bien réellement que la contagion n'intervient pas, de son côté, pour provoquer des cas de tuberculose non dus au développement spontané, cela tout au moins chez l'adulte.

Auguste Lumière² a repris ces arguments et les a analysés, développés et complétés de telle façon qu'ils constituaient un faisceau imposant de présomptions, sinon de preuves, opposées à la doctrine de la contagiosité et de nature à faire douter de l'exactitude de cette doctrine.

Ses efforts ont été vains parce que, il faut le reconnaître, la transmission de la tuberculose par inoculation, découverte par Villemin et la découverte ultérieure du bacille de Koch constituaient, en l'état des connaissances actuelles, une position trop forte pour pouvoir être ébranlée.

Pendant, on peut affirmer maintenant qu'il y avait, dans les conclusions de Villemin, une erreur de raisonnement *qui consista à ne pas limiter strictement sa conclusion* à la portée du fait constaté : ses expériences signifiaient seulement que les matières tuberculeuses, inoculées aux animaux, leur confèrent la tuberculose et qu'en conséquence elles contiennent un virus tuberculisant.

Elles ne signifiaient pas que cette infection, provoquée par la voie

1. *Bull. de l'Ac. de méd.*, 1867 et 1868.

2. A. Lumière, *Le monde médical*, n° 865, juin 1935; *Le mouvement sanitaire*, n° 140, déc. 1935.

expérimentale et par inoculation, pouvait se produire dans des conditions très différentes, par simple contagion.

Les résultats des expériences de mon regretté et illustre maître A. Chauveau, sur la contamination des veaux par ingestion de matières tuberculeuses, par le tube digestif, qui vinrent renforcer les conclusions de Villemin, prouvaient seulement la *possibilité* d'une contamination de l'homme dans le cas particulier d'ingestion de doses massives de matière tuberculeuse ; elles ne prouvaient pas l'existence de cette contagion dans des conditions très différentes.

Actuellement, les faits nouveaux exposés dans cet ouvrage démontrent le développement spontané de la tuberculose ; les faits cliniques opposés par les cliniciens du siècle dernier et même par des cliniciens actuels, à la doctrine de la contagion, prennent, à côté des faits précédents, la valeur de faits positifs destinés, non seulement à démontrer la non intervention de la contagion, *mais aussi à éclairer les causes de la sélectivité de l'évolution spontanée de la tuberculose chez certains individus et non chez d'autres.*

Mais, les éléments de la question étant ainsi précisés, il est impossible d'affirmer que, dans des cas exceptionnels, la contagion ne peut pas être réalisée. Aucun fait n'infirme cette possibilité ; au contraire, certains faits tendent à la démontrer, tels la contamination des veaux par voie digestive dans les expériences de Chauveau, la contamination de cobayes par la voie normale aérienne, à l'aide de crachats de tuberculeux desséchés, dans les expériences de G. Küss... etc.

Je ne veux pas m'étendre davantage sur cette question de la *possibilité* de la contagion, parce qu'elle ne pourrait être abordée fructueusement qu'en apportant des faits nouveaux, précis et, d'autre part, parce qu'étant rare et exceptionnelle, si elle existe, elle ne présente plus qu'une importance secondaire, l'évolution spontanée de la tuberculose étant démontrée.

Je ne discuterai pas plus la question de la contagion infantile, sur laquelle je ne possède aucun document nouveau ; mais cependant, je pense que les faits que j'ai exposés ne s'appliquent évidemment pas qu'à l'homme adulte et qu'il est bien probable que le développement de la tuberculose est également spontané chez l'enfant,

SOURCE ORIGINELLE DES VIRUS

Les recherches exposées dans le premier volume de cet ouvrage m'avaient conduit à conclure, à la suite de l'étude de la constitution élémentaire des tissus des organismes animaux et végétaux :

1° Que tous les virus proviennent des organismes animaux et végétaux, vivants ou morts, et qu'ils ne peuvent pas provenir d'une autre source.

2° Que, dans tout organisme, il peut naître un virus autogène par modification de ce que j'appelais la moisissure organique caractéristique de l'espèce.

J'ai exposé dans ce premier volume par quel procédé j'avais cherché à retrouver la source originelle des virus hétérogènes. J'ai démontré, à la suite d'une longue série de recherches, que les éléments constituants des tissus cultivés *in vitro*, restent vivants, continuent à végéter, et que cette végétation se manifeste sous la forme d'une culture mycélienne, c'est-à-dire d'une culture de moisissure et également sous la forme de cultures bactériennes.

Par des procédés que j'ai indiqués, j'avais transformé en cultures de moisissures, les cultures bactériennes pures qui sont les virus des maladies connues; j'avais photographié toutes les formes de ces moisissures; puis, d'autre part, j'avais transformé la substance vivante des muscles, du foie, de la rate, etc., de nombreux animaux, ainsi que la substance vivante de nombreux végétaux en diverses formes de leur moisissure spécifique. J'ai ensuite comparé les formes de moisissures des virus avec celles des tissus vivants animaux et végétaux. J'espérais ainsi déduire, de l'identité que je constateraï, de quel organisme vivant, animal ou végétal, provenait un virus.

J'ajoute que j'étais fondé à faire cette comparaison parce que j'avais auparavant fait la démonstration anatomique que les tissus organiques sont tous constitués par des éléments identiques aux moisissures.

Un premier résultat me démontra que le principe que j'employais

était exact. Ayant beaucoup étudié la moisissure organique de la pomme de terre et ses formes de transformation, je connaissais parfaitement sa forme *Péronospora* que j'avais isolée ; étudiant les transformations du *Trichophyton* Cratéforme, je réussis à obtenir également sa forme *Péronospora* qui était identique à celle de la pomme de terre.

Aussitôt, des essais d'inoculation furent tentés sur la peau du lapin, rasée et légèrement scarifiée, avec les diverses moisissures issues de la pomme de terre. La plupart déterminèrent une trichophytie caractéristique.

Ce résultat m'encouragea à continuer les recherches par le même procédé. J'obtins bien les identités de formes que je recherchais et j'en déduisis la source originelle des virus. J'en conclus ainsi sur une simple ressemblance et sans fournir de preuve matérielle. Je pensais que je pourrais, une fois ce premier stade de détermination franchi, prouver expérimentalement et par d'autres procédés, l'exactitude de mes conclusions.

J'ai consacré plusieurs années à des recherches dans cette direction sans obtenir le résultat cherché. J'ai localisé ensuite mes recherches à l'étude de la variole vaccine, ayant de ce côté deux moyens de contrôle faciles de l'exactitude de mes résultats : l'obtention de la pustule vaccinale et la création de l'immunité contre l'inoculation vaccinale. J'ai obtenu dans cette étude des résultats intéressants qui seront publiés dans un prochain volume, mais je n'ai pas réussi jusqu'ici à déterminer la source originelle de la vaccine.

Toute cette série de recherches me démontra que j'étais engagé dans une mauvaise voie et que, bien que la base des recherches fut exacte, elle était insuffisante pour conduire à un résultat favorable.

J'ai pensé à ce moment qu'il devait y avoir, probablement dans la constitution et le mode de formation des virus, des faits importants que j'ignorais et qu'il fallait déterminer pour pouvoir poursuivre avec succès la recherche de leur source originelle.

Il me parut que la recherche du mode de formation du virus tuberculeux était tout à fait indiquée pour cette étude, puisque la forme du virus était connue et que j'avais déjà déterminé que la source originelle du virus tuberculeux humain est l'organisme de l'homme.

C'est là l'origine des recherches exposées dans ce deuxième volume. Voyons-en maintenant le résultat au point de vue spécial qui nous occupe ici.

Nous sommes parvenus jusqu'au point où l'on voit naître le bacille de Koch, c'est-à-dire au point où l'on voit de quoi il naît et sous quelle forme. Il naît d'une granulation chromatique du noyau d'une cellule, la cellule embryonnaire et sous sa forme caractéristique d'haltère.

Par ce fait, la preuve matérielle est donc fournie :

1° Que la source originelle du bacille de Koch humain, virus pouvant tuberculiser d'autres espèces, par inoculation, est l'organisme de l'homme.

2° Que la source originelle des virus est l'organisme des êtres vivants.

Ainsi, voici établie, pour la première fois, la source originelle d'un virus et le mode de formation de celui-ci dans l'organisme animal.

Il est bien évident que ce n'est pas là un cas particulier et que la démonstration faite s'applique à tous les virus, autogènes ou hétérogènes.

On doit appeler virus une substance qui, introduite dans l'organisme animal par une voie anormale, y multiplie ses éléments figurés dans la forme bactérienne et y provoque des phénomènes pathologiques.

Les virus sont tous constitués par la matière vivante des organismes animaux et végétaux et ceux-ci sont en même temps nos aliments ; l'ingestion de ces derniers par le tube digestif et la pénétration des produits de leur digestion à travers la muqueuse intestinale doivent *nécessairement* se faire sous la forme d'une matière transformée chimiquement et tellement divisée qu'elle ne puisse pas, par fusion de particules élémentaires, reproduire la matière vivante originelle de l'aliment avec ses caractères spécifiques ; si l'aliment est incomplètement transformé et si les voies de pénétration intestinales sont dans un état anormal, il est admissible que ces deux faits réunis puissent être les causes d'une infection par la voie intestinale.

Mais les virus étant tous constitués par de la matière vivante, on doit admettre qu'ils sont tous détruits par la digestion dans un tube digestif normal. Ce fait paraît devoir tellement être conforme à la réalité que j'ai été amené à répéter, dans des conditions diverses, les expériences qui ont établi la contagion de la tuberculose par ingestion de matière tuberculeuse. Ces expériences sont en cours d'exécution.

Il apparaît que, si le virus tuberculeux n'était pas détruit de manière constante dans le tube digestif, tous les tuberculeux qui avalent leurs crachats riches en matière tuberculeuse devraient mourir très rapidement de tuberculose généralisée car, si le virus tuberculeux traversait la muqueuse intestinale sous la forme virus, il serait disséminé partout par la voie lymphatique puis sanguine.

Les mitochondries des tissus sont des éléments en haltères, dont certains histologistes n'ont vu que les granulations des extrémités, et certains autres seulement le bâtonnet qui les relie ; nous avons vu que ce

sont les granulations des cellules embryonnaires, c'est-à-dire *les mitochondries primordiales* de ces cellules qui forment les éléments en haltères que nous avons identifiés, sans doute possible, avec le bacille de Koch.

Le fait que la forme des mitochondries se perpétue sans changement morphologique dans les cultures de bacilles de Koch, montre que celles-ci sont bien une culture de mitochondries, c'est-à-dire des éléments fondamentaux des tissus, *ce qui signifie que, en réalité, le bacille de Koch n'existe pas à l'état d'espèce caractérisée; il n'est qu'une forme ou état spécial des mitochondries, éléments fondamentaux de l'organisme.*

Comme les éléments fondamentaux de l'organisme des espèces animales ont des caractères spécifiques particuliers à chaque espèce, on comprend pourquoi les cultures de tuberculose humaine, bovine, ou aviaire qui sont des cultures de mitochondries de l'homme, du bœuf ou des oiseaux, ont des caractères distincts qui permettent de les reconnaître.

Le bacille de Koch n'est donc pas, comme on l'a cru, jusqu'ici, une espèce bactérienne pathogène qui vivrait et se reproduirait on ne sait où, probablement dans les organismes qu'il infecte et dont l'existence se conserverait par le passage d'un organisme à un autre.

Puisqu'une émulsion de culture de bacille de Koch détermine, par injection dans les veines, le développement de lésions dans les organes d'un animal, c'est donc bien un virus. Mais il faut compléter cette notion en ajoutant que *c'est la matière vivante de l'animal d'où provient la culture à l'origine* qui, en réalité, est le virus. La preuve en est facile à donner : une émulsion de substance grise des hémisphères cérébraux d'un animal, injectée dans les veines, provoque également le développement de lésions pulmonaires, hépatiques, etc. Donc, la substance grise des hémisphères cérébraux des animaux constitue un virus.

Le sérum d'un animal, riche en éléments figurés *vivants*, notamment de mitochondries ou éléments de mitochondries, est un virus et c'est en cette qualité qu'il détermine la maladie sérique. Ces faits ne sont pas nouveaux ; le principe en a déjà été exposé dans le premier volume de cet ouvrage.

Ils apportent la connaissance de la source originelle des virus : *l'organisme de tous les êtres organisés, animaux et végétaux est la source originelle de tous les virus*, et ils peuvent émettre ce virus dans le milieu extérieur, soit pendant la vie, soit après la mort organique par désagrégation (décomposition des corps) des éléments constituants.

Ces faits montrent la nécessité d'étudier les maladies de l'homme avec des idées directrices nouvelles. La plupart des maladies de l'homme s'accompagnent de modifications plus ou moins importantes des tissus, dans

des parties différentes de l'organisme et ces modifications peuvent s'accompagner d'une apparition de formes bactériennes diverses, dont la cause est une évolution anormale, pathologique des éléments fondamentaux de l'organisme. Il est certain qu'un grand nombre de ces formes bactériennes sont autogènes. Il est d'autant plus nécessaire de les étudier et de ne pas les considérer comme provenant d'infections extérieures, que certaines formes bacillaires sont normales et la règle dans l'évolution de l'organisme; il a été démontré, dans le premier volume de cet ouvrage, que l'existence de ces formes est normale dans le sang des animaux.

Les faits exposés apportent également des connaissances nouvelles et capitales sur d'autres points que nous examinerons successivement.

1° Sur la formation de cultures bactériennes et de cultures d'hyphomycètes par la matière vivante de l'organisme des animaux et des végétaux.

2° Sur la constitution élémentaire de la matière organique vivante et organisée.

Formation de cultures bactériennes et de cultures d'hyphomycètes par la matière vivante de l'organisme des animaux et des végétaux.

Je dois, une fois de plus, répéter que nous avons assisté, dans mes démonstrations, à la formation du bacille de Koch, par la granulation chromatique des cellules embryonnaires.

Ceci est la démonstration, fixée dans tous ses stades par la photographie, de la transformation *d'une granulation chromatique, appartenant à une cellule, en un ou plusieurs bacilles*, c'est-à-dire de la création d'une culture bactérienne par la matière vivante (la substance chromatique, nucléaire, pour plus de précision) de l'organisme animal.

J'avais bien observé ce fait de la création de cultures bactériennes par la matière vivante et l'avais exposé longuement dans le premier volume de cet ouvrage; j'avais vu la transformation du tissu animal ou végétal, cultivé in vitro, en culture mycélienne ou bactérienne et j'avais démontré, par de multiples preuves, qu'on transforme facilement une culture mycélienne en culture bactérienne et réciproquement.

La publication de ces faits, cependant si simples, dans le premier volume de cet ouvrage, a été accueillie avec un scepticisme auquel il fallait s'attendre, en raison de l'opposition qu'ils présentent avec les principes actuellement admis.

On a considéré comme une absurdité le fait, exposé dans le premier volume de cet ouvrage, qu'un morceau de foie ou de poumon peut donner naissance à une culture bactérienne. On m'a offert de me présenter des cobayes aseptiques, d'où je ne pourrais tirer aucune culture; j'attends encore ces animaux, et cela certainement parce qu'on a constaté l'exactitude de mes observations. On a prétendu, et l'objection était prévue, que les animaux qui servaient à mes expériences étaient infectés.

La réponse à ces critiques est maintenant faite par la démonstration de la création du bacille de Koch par les granulations chromatiques d'une cellule embryonnaire née du tissu pulmonaire.

Il sera possible de prouver également que la colibacillose urinaire, par exemple, est d'origine rénale et provient de la création de bacilles coli par les cellules épithéliales du rein, car le bacille coli est, de toute évidence, un autre virus autogène pouvant se former en des points divers de l'organisme.

Quant à la formation directe de moisissures par un tissu cultivé in vitro, la preuve de l'exactitude de ce fait en est extrêmement facile à donner directement; en effet, la culture du bacille de Koch, culture de la mitochondrie des tissus, se transforme, sans grandes difficultés, en moisissures des formes *Penicilium*, *Aspergillus*, *Mucor*, etc.

Ce fait également a fait sourire beaucoup de savants; un bacille qui se transforme en *Penicilium*, une bactérie qui se transforme, non pas seulement en une autre espèce, ni même un autre genre, mais en une espèce vivante d'une autre classe... !

Or, les faits commencent à recevoir leur explication. On verra plus loin que le genre *Mucor* est constitué par une matière vivante déjà organisée. *Un filament mycélien de mucor est constitué par des mitochondries en haltère et organisé à peu près exactement, par ces mitochondries, comme les fibres nerveuses à myéline des animaux.*

En résumé, les recherches actuelles confirment entièrement, par la démonstration de l'origine du bacille de Koch et du mécanisme de sa formation, les deux principes fondamentaux suivants établis dans le volume précédent de cet ouvrage :

1° La matière vivante des tissus des êtres organisés est capable de se transformer en culture bactérienne.

2° La source originelle des virus pathogènes est l'organisme des animaux et des végétaux. L'organisme humain est la source originelle du bacille de Koch.

CONSÉQUENCE DES FAITS AU POINT DE VUE DU DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE.

La connaissance de la nature et de l'origine du bacille de Koch, élément dérivé de la mitochondrie normale des tissus, nous donne l'explication de certains phénomènes tels que la fréquence des réactions positives à la tuberculine, si grande chez l'homme que plusieurs observateurs l'ont constatée dans 98 % des humains choisis au hasard.

L'identité morphologique entre les éléments des cultures de tuberculose et les éléments fondamentaux, normaux, des tissus, les mitochondries et, d'autre part, *le fait que les premiers sont nés des seconds*, apportent dans la question des connaissances nouvelles qui modifient complètement la signification de la réaction à la tuberculine; on conçoit que, dans ces conditions, tous les sujets sains et non tuberculeux réagissent; il est évident également que, dans ces conditions, une réaction positive n'est pas la preuve de l'existence d'une lésion tuberculeuse, et que *l'existence seule de la réaction ne peut avoir aucune valeur au point de vue du diagnostic de la tuberculose*.

Quant à l'intensité de la réaction, il est possible qu'elle soit en rapport avec la présence d'une lésion tuberculeuse; c'est là une question qui ne peut pas être discutée ici. La question revêt une grande importance économique, si on l'examine au point de vue des règlements imposés relativement aux bovidés réagissant à la tuberculine. Je ne discuterai pas non plus cette question ici; mais j'attire néanmoins l'attention sur la nécessité absolue de la réviser. Les faits nouveaux apportés dans cet ouvrage relativement à l'origine et à la nature de la tuberculose, à l'origine et à la nature du bacille de Koch, fournissent tous les éléments nécessaires à une solution rapide de cette question.

Remarquons, à ce sujet, que la présence de quelques bacilles identiques au bacille tuberculeux dans les ganglions abdominaux d'un animal, par exemple, ne suffit pas pour affirmer, comme on l'a fait, l'existence d'une infection tuberculeuse.

Qu'on se reporte aux formes normales des éléments des tissus, et qu'on les compare à celles des éléments des cultures de tuberculose et on verra *qu'il est impossible, par le seul aspect morphologique, de discerner s'il s'agit de l'un ou de l'autre*.

Nous avons vu précédemment que, dans toutes les lésions tuberculeuses, il y a un élément qui ne manque jamais, même si l'on n'y voit pas de bacilles caractéristiques acido-résistants. Ce sont les cellules embryonnaires. Comme ces cellules sont facilement reconnaissables, faciles à distinguer des cellules épithéliales, et qu'au surplus elles donnent naissance aux bacilles de Koch, il est évident qu'elles constituent un signe de tuberculose plus sûr que la présence de ce dernier. De plus, les cellules embryonnaires se forment bien avant les bacilles de Koch, donc permettent un diagnostic beaucoup plus précoce.

Cependant l'attention doit être attirée sur ce fait qu'après une lésion inflammatoire aiguë, non tuberculeuse du tissu pulmonaire, il y a un phénomène de réparation des éléments épithéliaux qui doit s'opérer au moyen de cellules embryonnaires formées par bourgeonnement. Il est donc possible qu'à la fin d'une pneumonie, par exemple, il y ait expulsion par les crachats de cellules embryonnaires; dans ce cas, et si cette élimination n'est que temporaire, il est évident qu'elle ne peut pas être interprétée comme un signe de tuberculose. Il y a donc là des conditions qui devront être fixées par une étude clinique et microscopique.

La cellule embryonnaire étant l'agent causal direct de la tuberculose, c'est donc elle qui, dans les crachats, constitue l'élément le plus précoce et le plus sûr du diagnostic de la tuberculose, et qui peut permettre ce diagnostic en l'absence de bacilles.

Ces faits et ceux qui précèdent expliquent d'autre part, comment l'inoculation au cobaye de crachats contenant des éléments anatomiques des parois alvéolaires, peut être la cause du développement de lésions tuberculeuses, et provoquer ainsi une erreur grave de diagnostic.

Il a été en effet prouvé dans plusieurs lames que les éléments anatomiques de la paroi alvéolaire, notamment les cellules épithéliales (pl. 12, par exemple), et leurs débris, peuvent donner naissance à des cellules embryonnaires. Or, il a été démontré également que ce sont celles-ci qui donnent naissance au bacille de Koch.

Le procédé de diagnostic de la tuberculose par inoculation au cobaye de crachats et plus généralement de matière contenant des éléments anatomiques ou leurs débris, doit donc être rejeté.

Le diagnostic par l'étude microscopique des crachats doit tenir compte de la forme réelle du bacille de Koch, la forme en haltère, et du fait que ce bacille de Koch en haltère a très souvent perdu son acido-résistance.

Dans ces conditions, le diagnostic devient difficile à établir, parce que des formes bacillaires en haltère, et même en bâtonnets simples ayant perdu les deux boules de l'haltère, peuvent être éliminés des poumons avec les crachats dans toute affection pulmonaire. Cela a lieu notamment toutes les fois que des cellules épithéliales sont éliminées dans les crachats, et cela explique pourquoi on peut trouver dans les fosses nasales ou le pharynx des individus sains des bacilles de Koch qu'on dit non virulents.

Ceci montre que le diagnostic de la tuberculose par le bacille de Koch peut donner lieu à des erreurs et que, dans les cas difficiles, c'est la présence des cellules embryonnaires, et surtout leur pullulation *persistante*, jointe à leur germination, montrant la formation de bacilles à leur périphérie, qui sera l'élément de diagnostic sûr, exempt d'erreur.

Conséquences des faits observés au point de vue du traitement de la tuberculose.

Les faits que nous avons observés nous apprennent que le tissu tuberculeux est formé par des éléments identiques aux éléments normaux de l'organisme et que le bacille de Koch n'est, en somme, qu'un aspect spécial que prennent ces éléments, la preuve en étant fournie par le fait que, dans une culture *in vitro* de bacilles de Koch, les éléments fondamentaux sont identiques à ceux des tissus.

En somme, le tissu tuberculeux est formé d'éléments normaux de l'organisme dont l'évolution et l'organisation ne sont plus dirigées, ou qui ont perdu leur aptitude à l'organisation. Nous ignorons si cette perte est réelle dans les éléments ou si elle correspond seulement à la perte ou insuffisance d'autre chose, l'irrigation sanguine, par exemple ; mais il est bien probable que ce facteur joue un rôle capital.

Dans ces conditions, il n'y a plus à s'étonner que 98 % d'individus réagissent à la tuberculine. *Ceci veut dire que tous les humains réagissent*, et cela veut dire, en même temps, *que ce n'est pas parce qu'ils sont tuberculeux qu'ils réagissent*, mais que *c'est parce que la tuberculine, issue d'une culture in vitro d'éléments fondamentaux des tissus, influence leurs éléments fondamentaux normaux.*

L'origine, la nature et la constitution des tissus tuberculeux et des cultures de tuberculose *in vitro* nous amène à cette conclusion que, vouloir réaliser l'immunité contre l'action du bacille de Koch est une erreur, puisque celui-ci n'est pas la cause immédiate du développement de la tuberculose ; cette cause immédiate est la cellule embryonnaire et la végétation de ses mitochondries. C'est donc contre cette végétation, contre les éléments

qu'elle produit qu'il faudrait immuniser ; or, ces éléments étant identiques à ceux de l'organisme, il résulte que le problème consisterait, finalement, à rechercher un moyen qui aurait pour effet la destruction ou l'arrêt du développement des éléments des tissus normaux aussi bien que de ceux du tissu tuberculeux.

Ainsi la démonstration de la cause immédiate du développement de la tuberculose, de son origine et de sa nature, entraîne ces notions simples, élémentaires :

1° Qu'on ne peut pas *immuniser* contre cette maladie parce qu'elle n'est pas une maladie de cause bactérienne hétérogène, mais *une forme d'évolution anormale des tissus*. Ceci ne veut pas dire qu'on ne peut pas arrêter même définitivement l'évolution de cette maladie par d'autres moyens.

Donc, toute recherche visant à obtenir une culture ou sérum immunisants, est une chimère ; de plus, si aucun sérum, aucun corps, aucune culture ne peut réaliser l'immunité contre la tuberculose, on peut affirmer, par contre, la certitude de réussir à réaliser, dans un certain nombre de cas, par des traitements de cette nature, l'infection du sujet ou le développement d'une maladie sérique.

Il se révèle donc impossible, en raison de la nature et de l'origine de la tuberculose, que le traitement par le B. C. G., sous quelque forme que ce soit, puisse avoir une action immunisante,

2° Les divers traitements par produits chimiques dirigés contre le bacille de Koch ne peuvent avoir aucun résultat favorable pour une raison identique. Un produit qui détruirait le tissu tuberculeux détruirait encore plus vite le tissu pulmonaire normal.

3° La cause immédiate de la tuberculose étant une évolution anormale, un dérèglement de la végétation des cellules embryonnaires, c'est cette végétation que le traitement doit viser à ramener à sa forme normale.

CONSTITUTION ÉLÉMENTAIRE DE LA MATIÈRE VIVANTE ET ORGANISÉE

Pour déterminer si l'évolution de la tuberculose est spontanée, c'est-à-dire si le bacille de Koch naît spontanément dans l'organisme, je devais, pour découvrir comment il naît, rechercher quels rapports les bacilles ont avec les tissus aux points où on constate leur présence.

La première constatation faite a été que certains bacilles tuberculeux, isolés ou en groupe de trois ou quatre, portent à leur extrémité une boule réfringente à peine colorée ou semblent partir de cette boule, tandis que d'autres portent une boule à chaque extrémité,

Ensuite, j'ai observé que, quand les bacilles sont en groupe de trois ou quatre, c'est sur un groupe de granulations qu'ils naissent et que, quelquefois, ces granulations sont encore assez cohérentes pour qu'on voie qu'elles faisaient partie d'une même cellule embryonnaire en désagrégation. Enfin, on arrive à voir des formes en haltères identiques nettement incluses dans des cellules embryonnaires encore complètes et même pourvues de leur pédicule. Ces formes ont été décrites dans les pages 90 à 93 et j'ai indiqué, à ce moment, qu'elles doivent être considérées comme des chromosomes. Il se forme également des bacilles en haltère naissant à l'extérieur sur les granulations périphériques des cellules embryonnaires. On constate facilement que ces formes en haltère, qu'elles soient isolées, ou en groupe, ou incluses dans les cellules, sont identiques et ont la même origine. Certaines ont l'aspect caractéristique du bacille de Koch avec ses granules de Much.

J'avais constaté, en même temps, que de nombreux éléments en haltères décolorés, c'est-à-dire non acido-résistants, étaient contenus dans les grosses travées du tissu tuberculeux. J'avais déjà déterminé, antérieurement, que ces travées sont constituées par des filaments résultant de la germination des cellules embryonnaires, et qu'elles contiennent, en

outre, de nombreuses granulations réfringentes; mais, je n'y avais pas remarqué les éléments en haltère.

Il y avait donc une liaison entre les éléments en haltères formés par les granulations des cellules, et ceux qu'on observe partout dans les travées. L'observation me conduisit à voir que les filaments des travées sont, en réalité, des éléments en haltère placés bout à bout, ou un filament portant, à des espaces rapprochés, des granulations réfringentes; quand une travée émet une ramification, c'est sous la forme d'un ou plusieurs éléments en haltère qui en partent et dont une boule est en contact direct avec une boule d'un haltère de la travée.

Je vis également que le pédicule des cellules embryonnaires est constitué par un ou deux filaments placés côte à côte; souvent, et dans ce cas il a la forme d'une massue, il est constitué par un seul élément en haltère dont l'une des granulations est incluse ou placée au bord de la cellule embryonnaire.

Il résulte de ces faits que les travées sont constituées par une masse d'éléments en haltère, affectant des dispositifs variés, et provenant de la végétation et de la multiplication des premiers éléments en haltère formés par les granulations des cellules embryonnaires.

Les premiers éléments formés sont acido-résistants, les plus anciens ne le sont plus. C'est, en somme, un tissu, le tissu tuberculeux que forment les éléments en haltère.

Il devenait curieux de rechercher si les tissus normaux de l'organisme contiennent ces mêmes éléments. Je les ai recherchés, en premier lieu, dans les cellules épithéliales détachées de la paroi alvéolaire ou encore adhérentes, dans les travées qui constituent la charpente de la cloison interalvéolaire, dans les parois des vaisseaux et leurs cellules épithéliales. Je les ai trouvés partout et ai constaté que c'est le seul élément constitutif de l'organisation, avec des granulations qui paraissent isolées, mais qui peuvent aussi appartenir à des bâtonnets en haltère vus en bout.

Pour comprendre la constitution des cellules épithéliales, il faut se reporter aux planches 14, 15, 16, 17.

Nous avons vu, à propos de la description de ces cellules (page 49), qu'elles sont constituées, en général, par un cadre ou enveloppe d'où partent des rayons concentriques qui relient le noyau à la périphérie. C'est le cadre périphérique visible en *g'*, *k'* planche 14, en *a*, *d*, *f*, figure 1 et *b*, figure 2, planche 15 qui permet de différencier sûrement la cellule épithéliale de la cellule épithélioïde, celle-ci ne possédant pas de cadre.

Le cadre *b*, figure 2, planche 15, est constitué par des éléments en haltère, de même que le reste de la cellule,

L'examen des cellules *g*, *h*, *i*, montre que les filaments rayonnants qui relie le cadre au noyau sont constitués exclusivement par des éléments en haltère. L'examen de la cellule *g'*, planche 14, montre nettement aussi, par les quelques filaments rayonnants qui restent, *o*, *o*, *o*, qu'ils sont constitués par des éléments en haltère; la même constatation sera faite sur les cellules *m* et *n* de la même planche.

On pourra faire une constatation analogue en examinant les cellules épithéliales des planches 16 et 17.

Quant à la partie de la cloison interalvéolaire que j'ai appelée carcasse de soutien, et qui est visible dans la planche 14, en B, *f*, *i*, *h''*, il est très apparent, notamment aux points *f* et E, qu'elle est constituée par des éléments en haltère.

En cherchant dans les tissus normaux du lapin, tissu hépatique, substance blanche et grise cérébrale, fibre nerveuse à myéline, j'ai observé la même constitution des éléments anatomiques par des éléments en haltère.

Ainsi les éléments anatomiques de l'organisme sont constitués par des bâtonnets en forme d'haltère et non par les simples granulations que l'on considérait comme constituant l'appareil mitochondrial, c'est-à-dire les mitochondries, éléments dont le rôle était jusqu'ici seulement hypothétique. Les observations actuelles précisent que ce rôle important et inconnu des mitochondries, est d'être l'élément constructeur des tissus et de tout l'organisme; ce rôle est analogue à celui que jouent, dans une maison terminée, la brique et le moellon dont l'assemblage constitue les murs.

*

J'ai voulu, d'autre part, me rendre compte si la forme en haltère est bien l'élément constructeur tout à fait général chez tous les êtres vivants; je me suis adressé pour cela à ceux qui sont placés tout au bas de l'échelle des organismes animaux et végétaux, aux moisissures.

Dans le premier volume de cet ouvrage publié en 1926, j'ai exposé et démontré que la constitution des filaments mycéliens des moisissures du genre *Mucor* est identique à celle des fibres nerveuses à myéline. Je m'étais adressé pour cette démonstration à diverses espèces de *Mucor* et parmi elles, au *Mucor Regneri* préparé par imprégnation au nitrate d'argent. La figure 3 de la planche 57 a déjà été comprise (fig. 5) dans la planche 50 de l'ouvrage cité plus haut; mais, à ce moment, les bâtonnets

en haltère avaient échappé à mon attention. J'ai fait de nouvelles photographies de la même préparation d'où provenait cette figure, et je les ai agrandies. Les figures 1 et 2 de la planche 57 représentent deux de ces photographies.

Quant à la figure 3, c'est un agrandissement de la figure 4, planche 50, de l'ouvrage cité plus haut ; elle représente une fibre à myéline du sciatique du lapin dissociée et imprégnée au nitrate d'argent.

Un examen rapide, dans les figures 1, 2, 3, de tous les points désignés par des chiffres, permet de se rendre compte que les filaments de *Mucor* comprenant un cylindre axe et une enveloppe ou gaine, comme les fibres à myéline, sont constitués exclusivement par des éléments en haltère identiques comme formes et dimensions à ceux qui constituent tout le tissu tuberculeux, les cellules géantes et embryonnaires, et les cellules épithéliales et autres éléments des cloisons interalvéolaires du poumon. Beaucoup de ces haltères sont tellement nets que le moindre doute ne peut subsister sur leur identité complète avec ceux qui constituent les tissus animaux, normaux ou pathologiques.

En examinant les figures avec soin, on y verra non seulement des bâtonnets en haltère, mais les filaments d'haltères ou filaments en corde à nœud que j'ai décrits dans le tissu tuberculeux.

On en verra de plus ou moins longs en 12, 13, 14, — 22, 23, 24, — 25, 26, 27, — 15, 17, 18, 19, filament B figure 1, planche 57. On en verra un long en *q, q, q, q*, à la partie inférieure du filament E et le lecteur pourra en voir d'autres en cherchant à la loupe dans les figures.

Quant aux haltères, on en verra de très nets par exemple en 1, 3, 4, 6, 7, filament A; la lettre *l* en montre un seulement au centre d'un groupe de trois haltères placés côte à côte. La lettre *l* filament E en montre également un au milieu d'un groupe de trois.

Une autre disposition remarquable, identique à celle qui existe dans les fibres nerveuses à myéline est visible à la partie externe du cylindre axe du filament A; des fibrilles en haltère s'en détachent et viennent en direction oblique, s'étaler dans la gaine externe qu'ils constituent eux-mêmes, puisqu'on peut voir (fig. 2) que celle-ci est constituée exclusivement par des haltères. Ce dispositif est très net dans la région des chiffres 7, 8, 9, 10, 11; l'haltère 11, par exemple, terminé par la boule 10, se continue par deux autres bâtonnets séparés par la boule 9; la boule terminale touche la membrane externe. Ce dispositif est également apparent dans

la figure 3, planche 47 ; des haltères tels que 3 se détachent du cylindre axe pour rejoindre la membrane externe ; l'haltère 10 se détache presque perpendiculairement du cylindre axe pour rejoindre la périphérie, et il est en contact avec des haltères latéraux qui semblent s'en détacher.

La figure 3 représente des filaments mycéliens à peu près vides et dont on ne voit plus que la membrane externe ; on y verra des formes d'haltères très nettes en 2, 3, 4, et on pourra se rendre compte, au voisinage de ces points, de la constitution de la gaine externe.

La figure 4 représente une fibre à myéline du sciatique du lapin, dissociée et imprégnée au nitrate d'argent. On pourra, en l'examinant avec soin, y faire les mêmes constatations que dans les filaments de *Mucor*. On verra des haltères dans tous les points marqués par des lettres ; il en existe par exemple quatre au point 14, d'autres en 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17. Du cylindre axe partent des haltères tels que 1, 2, 3, 4, 5, dirigés vers la périphérie ; pour les haltères 4 et 5, par exemple, la boule terminale est en contact avec les boules de deux haltères divergents 6, 7, 8, 9, qui aboutissent à la gaine de Schwann ou sont en contact, comme l'haltère 7, avec d'autres qui s'y rendent. Ce sont là les tractus ou bâtonnets ramifiés que Nageotte a décrits comme reliant le cylindre axe à la gaine de Schwann et dont il va être question plus loin.

La planche 47 nous montre donc, avec une grande netteté :

1° Que la partie centrale des filaments du *Mucor*, identique au cylindre axe des fibres nerveuses à myéline, est composée, comme celui-ci, de fibrilles et que celles-ci sont, en réalité, des filaments d'haltères ou en corde à nœuds. Les petites ramifications qui partent de cette partie centrale, pour venir constituer l'enveloppe extérieure du filament, sont constituées, à leur départ, par un élément en haltère dont une granulation est placée sur le bord du cylindre axe ; la même disposition existe dans les fibres à myéline ;

2° Que les filaments des moisissures du genre *Mucor* sont constitués par des éléments en haltère identiques à ceux qui constituent les tissus animaux normaux ou pathologiques, c'est-à-dire par des mitochondries.

Il ne s'agit ici, bien entendu, que d'une identité morphologique qui ne s'étend pas à la constitution chimique ni aux propriétés inhérentes à ces éléments dans chaque organe.

Jean Nageotte, qui a longuement étudié la structure de la gaine de myéline dans son remarquable ouvrage intitulé « l'Organisation de la matière¹ ». y a décrit :

1. J. Nageotte. « L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie », Paris, 1982. Alcan.

1° Dans un nerf traité par le bichromate acétique et l'hématoxyline ferrique, de fins tractus divisés dichotomiquement, qui traversent toute l'épaisseur de la gaine de myéline pour aller se fixer à sa limite externe, (p. 227). Il ajoute « qu'il y a continuité entre la substance du cylindre axe et celle de ces tractus ».

2° Une quantité énorme de filaments granuleux obliques dans divers sens, qui apparaissent à la place des tractus ramifiés, quand on colore la préparation par la méthode d'Altman. Ces filaments, qui ressemblent à des bacilles, sont très nettement individualisés. *Ils se terminent librement à chacune de leurs extrémités*; ils siègent dans les tractus ramifiés, mais ils restent simples. Et Nageotte ajoute : « ces filaments sont des mitochondries, il n'y a pas à en douter, et les tractus, dans lesquels ils sont placés, sont en continuité avec le neurite ».

Après diverses considérations, Nageotte ajoute que la conclusion à laquelle il est arrivé est que *la gaine de myéline est, suivant toute vraisemblance, une gigantesque mitochondrie composée*.

Cette conclusion nous montre que Nageotte est parvenu à observer et à concevoir, en partie, l'organisation de la gaine de myéline, bien que l'élément en haltère lui soit resté inconnu.

Dans la description de Nageotte, on devine facilement que les bâtonnets granuleux, qui vont du cylindre axe à la périphérie de la fibre nerveuse, sont les éléments en haltère dont les deux boules réfringentes n'étaient pas visibles dans ses préparations, l'une étant accolée au cylindre axe, l'autre étant à la périphérie ou accolée à une boule d'un deuxième élément en haltère qui se dirige vers la périphérie.

Je vais maintenant compléter rapidement les observations nouvelles que j'ai pu faire relativement à la gaine de myéline et qui sont absolument identiques pour la gaine externe des filaments de mucor.

La boule terminale externe des éléments en haltère qui relie le cylindre axe à la membrane externe de la gaine de myéline, fait partie de cette membrane et est en rapport avec une boule d'un autre élément en haltère qui, celui-là, est situé dans le plan de la surface courbe de la membrane qu'il constitue par sa liaison et son intrication avec d'autres éléments semblables.

Il résulte, de ce fait, que les rameaux rayonnants, constitués par des éléments en haltère qui partent *du cylindre axe*, ont pour fonction nettement marquée de se rendre à la membrane périphérique de la fibre pour la constituer, et pour en maintenir la forme cylindrique.

Si, d'autre part, on considère que le cylindre axe n'est pas constitué par des fibrilles simples, mais également par des éléments en haltère, et que

les rameaux rayonnants qui en émanent sont en rapport direct avec eux et en sont le prolongement, il apparaît que ce n'est pas seulement la gaine de myéline, *mais la fibre à myéline toute entière*, qui pourrait être assimilée à une gigantesque mitochondrie, suivant l'expression de Nageotte; en effet, la fibre nerveuse à myéline est, en entier, un tissu formé par des mitochondries en forme d'haltère ou de filaments en corde à nœuds.

Comme on a vu qu'une cellule épithéliale du poumon, une cellule embryonnaire et le tissu tuberculeux qu'elle forme, une cellule hépatique, *un filament de mucor, sont constitués exclusivement par cette mitochondrie en haltère*, ce n'est donc pas la fibre à myéline seulement qui serait une gigantesque mitochondrie, c'est l'organisme tout entier, car l'élément fondamental de sa construction est le bâtonnet en haltère.

Il résulte de ce fait, absolument général pour tous les êtres organisés, que le mot mitochondrie ne désigne rien de particulier. Créé pour désigner des granulations ou des bâtonnets auxquels on attribuait un rôle de toute première importance et d'ailleurs inconnu, il se trouve que l'élément ainsi désigné est l'élément fondamental de la construction des tissus.

De cet élément fondamental en forme d'haltère, les uns ont vu seulement les boules des extrémités, d'autres seulement le filament réunissant les deux boules, comme, par exemple, les bâtonnets décrits par Nageotte dans la gaine de myéline des fibres nerveuses.

Ainsi est ébauchée l'étude de la constitution élémentaire des organismes vivants et des procédés qui réalisent l'organisation de la matière vivante, ainsi que l'édification complète d'un organisme.

De cette étude, je n'ai voulu exposer ici que les principes élémentaires, sans les développer davantage, car cette question fera, avec l'étude de la nature et de l'origine du cancer, l'objet du troisième volume de cet ouvrage, en préparation.

Les faits qui viennent d'être exposés dans cet ouvrage apportent des modifications si profondes à certaines des connaissances actuelles, notamment à celles qui concernent la nature et l'origine de la tuberculose, sa contagiosité, la nature et l'origine du bacille de Koch, qu'ils appellent nécessairement un contrôle. Il suffit, pour le réaliser, d'examiner quelques préparations microscopiques de poumon humain tuberculeux, et quelques préparations de cultures de tuberculose humaine sur pomme de terre glycérinée, établies comme je l'ai indiqué, par la méthode des coupes après inclusion dans la paraffine.

Un tel examen permettra de vérifier successivement l'exactitude des faits suivants :

1° Les cellules embryonnaires naissent par un pédicule, élément en haltère, soit sur un rameau, soit sur la paroi alvéolaire, ou sur une cellule épithéliale desquamée ou non.

2° Les cellules embryonnaires germent; il en part des éléments en haltère qui constituent la trame du tissu tuberculeux ou le tissu réticulé des cellules géantes et épithélioïdes.

3° Les cellules embryonnaires forment, en se développant, des granulations qui donnent naissance aux éléments en haltères qui constituent la trame du tissu tuberculeux et sont en même temps le bacille de Koch.

4° Les cultures de bacille de Koch sont formées par les mêmes éléments en haltère qui sont issus des cellules embryonnaires.

5° Ces éléments en haltère sont ceux qui constituent la trame ou charpente des cellules épithéliales et des autres éléments de la cloison interalvéolaire; les granulations ou boules terminales de ces éléments sont celles qu'on a appelées mitochondries, et qui constituent le chondrisme ou appareil mitochondrial; les mitochondries sont des éléments en forme d'haltère, constitués par deux granulations ou boules, reliées par un bâtonnet d'une largeur plus faible; la longueur de ce bâtonnet est très variable, il peut être même moins long que le diamètre d'une boule ou atteindre quatre à six fois ce diamètre ou même plus.

Le contrôle de ces faits est d'autant plus facile qu'ils sont tous fixés par de multiples photographies qui reproduisent avec précision les images des objets que j'ai décrits et dans le cadre même où je les ai observés.

En résumé, le problème est des plus simples et il est contenu en entier dans ce fait :

Toute l'évolution de la tuberculose se confond avec celle de la cellule embryonnaire; cette cellule naît d'une mitochondrie des éléments normaux de la paroi alvéolaire, et elle forme, à son tour, de nouvelles mitochondries qui constitueront le tissu tuberculeux et le bacille de Koch.

Rappelons que l'importance du contrôle est considérablement augmentée par le fait qu'un deuxième problème est résolu en même temps que le précédent : *c'est la connaissance de la source originelle des virus et de la création de virus bactériens autogènes par l'organisme animal.* La solution de ce deuxième problème importe au moins autant que le premier pour le progrès des études relatives aux maladies de l'homme.