

BRÉSIL

**LE PROBLÈME PATHOGÉNIQUE
DE L'INFECTION TUBERCULEUSE
EN RAPPORT AVEC LES DERNIÈRES ACQUISITIONS
SCIENTIFIQUES**

par

ANTONIO FONTES

(Rio de Janeiro)

Le problème de la pathogénie des maladies infectieuses est resté pendant un demi-siècle sans être résolu de façon précise, faute d'une connaissance parfaite du facteur étiologique.

Mis en équation en des formules rigides, on lui apportait toujours les mêmes solutions données par ces formules dont les termes obéissaient à des prémisses immuables, préétablies, dictées par les règles de la microbiologie classique.

On croyait, *a priori*, que la pathogénie des infections serait bien élucidée par la détermination de leur agent étiologique, par la connaissance des lésions, par le cadre clinique, par les réactions de défense de l'organisme malade. Mais on oubliait un fait du plus haut intérêt, *la spécificité bactérienne*, comprise soit dans son action pathogénique, soit dans son cadre biologique.

Et pourtant il manquait une connaissance adéquate de la vie des bactéries. On ne connaissait qu'empiriquement les conditions favorables à leur développement, dans les milieux nutritifs artificiels; on affirmait qu'elles ne se reproduisaient que par scissiparité ou par sporulation et que, par leur métabolisme, se produisaient des *toxines* qui, inoculées aux animaux de laboratoire, montraient leurs effets pathogènes.

Mais toutes les observations qui présentaient des phénomènes nouveaux et qui ne pouvaient pas cadrer avec les notions dogmatiques établies étaient mises à l'écart et considérées comme des erreurs expérimentales.

Il fallait donc de nouvelles bases pour l'agrandissement de l'édifice microbiologique. On devait les trouver dans la connaissance du dyna-

intrabactérien, condition essentielle de la vie de ces micro-organismes.

l'école française revient la gloire d'avoir éclairci le problème de la génie tuberculeuse.

En 1922, dans le journal *La Médecine*, A. Vaudremer annonçait la possibilité du passage à travers la bougie Chamberland L3 des formes atypiques non acido-résistantes du bacille de Koch.

En reconnaissance de ce savant et ses remarquables expériences, qui ont été rapportées à la Société de Biologie dans les séances du 9 juin et du 17 novembre 1923, ont eu le mérite d'attirer l'attention des biologistes sur le phénomène que j'avais constaté douze ans auparavant et seulement en 1923.

Les recherches qui suivirent l'expérience de Vaudremer donnèrent une base aux bases de la doctrine qui met les réactions organiques sous la dépendance de la variabilité pathogénique de l'ultravirus tuberculeux. Un grand effort accompli, si plein de conséquences pratiques, est l'œuvre de l'Institut Pasteur de Paris.

Et ses élèves, les continuateurs de l'œuvre de Pasteur dans le domaine microbiologique, Sergent et son école, Hauduroy, Arloing, Martini, Malartre et tant d'autres représentants du glorieux esprit médical français dans la clinique et dans le laboratoire, ont bâti le monument qui ne doit trouver les solutions aux problèmes pathogéniques, immunitaires et, peut-être, thérapeutiques de l'infection tuberculeuse.

L'observation des processus de l'activité nucléaire qui orientent la croissance et la reproduction des bactéries laisse voir la complexité des processus biologiques nécessaires à ces buts.

Le haut degré de divisibilité de la masse nucléaire, l'existence de virus invisibles au microscope, l'impossibilité de synthétiser l'orientation des granules chromidiaux, l'observation des granulations qui, pendant le développement de la bactérie, sont lancées surtout du chromidion aux différentes parties du corps de la bactérie, ou même au dehors dans le milieu libre, et qui donnent origine à un nouvel organisme bactérien, la connaissance des formes qui se montrent subitement bien caractérisées dans la masse chromidiale, tous ces faits font reconnaître aux granules chromidiaux des fonctions régénératrices ou reproductrices et des actions végétatives.

Initialement, toute activité chromidiale est régie par des actions de régulation de substance nucléaire, actions lytiques et, ultérieurement, des actions constructives régénératrices.

Le phénomène d'Iwort montre que les actions lytiques ont une influence certaine sur la régénération de l'unité bactérienne, en donnant naissance à des colonies qui, par des repiquages, se montrent altérées dans

leur aspect microscopique, dans la forme des microbes dont elles se composent et dans leurs propriétés métaboliques.

On explique de ce chef les mutations bactériennes dues à des actions endogènes, c'est-à-dire propres à la culture, indépendamment des conditions dysgénésiques apportées par des agents extérieurs. On peut alors comprendre le pléomorphisme qu'on voit dans le développement des cultures, même quand elles sont jeunes.

Ce phénomène biologique, étant un phénomène d'ordre général, pouvait manquer dans les processus de développement et de reproduction du virus de la tuberculose.

Les variantes morphologiques du virus, quelques-unes fixées en sous-culture, d'autres caduques, donneront par leur mélange des propriétés différentes au virus. La résultante sera conditionnée par la prédominance d'une forme déterminée, caractérisée pathogéniquement par sa virulence spéciale.

*
**

L'étude des réactions de défense cellulaire dans l'infection tuberculeuse laisse voir que ces réactions varient, soit en intensité, soit en modalité réactionnaire, suivant la période de temps de l'agression bactérienne et avec la nature de l'élément agressif.

Ainsi le tubercule caractérise l'agression du bacille de Koch sous la forme de bâtonnet acido-résistant et donne origine à l'infection classique.

Mais les premières réactions de défense seront représentées par des lésions inflammatoires qui aboutiront à la formation du follicule.

C'est ce que nous apprend l'anatomie pathologique de l'infection tuberculeuse.

Bouleversant ce dogme, l'expérimentation de ces dernières années prouve que les choses se passent autrement et que les phénomènes réactionnels ne se montrent pas toujours comme il était établi.

Dans la tuberculose expérimentale, on a pu voir que la lésion tuberculeuse peut régresser, aboutissant à une cure (voir B. C. G.)

Dans la vérification du pouvoir pathogénique des éléments filtrables (ultravirus), on trouve l'hyperplasie des ganglions lymphatiques sans cellule géante, même quand il y a des bâtonnets acido-résistants.

Ces bâtonnets peuvent se trouver dans les tissus, ainsi que sous forme granuleuse, sans déterminer aucune lésion appréciable.

Dans les cas d'intoxication atypique, produite par l'inoculation d'éléments filtrables, on peut trouver encore, avec l'hyperplasie ganglionnaire, des cellules multinucléées comparables à celles de Sternberg-Read, qu'on rencontre dans la maladie de Hodgkin.

foyers nécrotiques ou caséifiés qu'on trouve dans les parenchymes
ux, comme le foie, diffèrent dans quelques cas des processus de
ation liés à l'évolution typique du tubercule par l'absence dans les
soit des formes en bâtonnets, soit de la forme granuleuse. Pourtant
ive toujours dans l'organisme infecté par l'ultravirus des réactions
pareil circulatoire et lymphatique qui se traduisent par des hémor-
capillaires et par des hypertrophies ganglionnaires.
oit alors que le besoin s'impose d'établir un cadre anatomo-patho-
qui puisse caractériser les formes modifiées de l'infection tuber-

**

ect clinique de l'infection tuberculeuse classique diffère dans
es étapes de cette infection.

tuberculoses locales, les tuberculoses viscérales, la tuberculose sep-
ue, montrent chacune un cadre morbide particulier qui obéit aux
is de défense du système lésé et qui garde un certain rapport
ntensité de ces réactions.

boratoire montre que, dans ces états morbides, le virus apparaît
e forme prédominante, voire exclusive.

la « scrofule », dans les abcès froids, dans la tuberculose de la
est la forme granuleuse qui est responsable de l'infection. Dans
erculoses viscérales qui se présentent avec le cadre évolutif clas-
est la forme acido-résistante qu'on observe.

it donc un certain rapport entre la forme de virus, la virulence
nt étiologique et la modalité clinique de l'infection.

la tuberculose expérimentale aussi, le tableau de l'évolution
ladie n'est pas toujours semblable.

ction tuberculeuse classique se caractérise chez le cobaye par
Villemin. Et pourtant, plusieurs fois les cadres morbides dif-
vant la mort de l'animal en expérience : dans la généralisation
rs viscéraux, dans l'absence du chancre d'inoculation, dans l'ac-
actionnelle des ganglions ; et cela tout en inoculant des animaux
e race et de même poids, soumis au même régime, aux mêmes
ns de laboratoire et d'inoculation.

it que, lorsqu'on inocule la même dose d'une culture de bacilles
eux à une série de cobayes, plusieurs meurent avant de présenter
s de l'infection (20-30 % des animaux).

oi ces animaux meurent-ils ? Ce n'est pas à la suite de l'intoxi-
tuberculinique, puisque la tuberculine ne tue pas l'animal sain.
bien probable que ces animaux meurent à cause de la présence

de formes virulentes hypertoxiques dont l'activité léthifère ne permet pas
l'éclosion des localisations tissulaires.

Pourquoi ne pas admettre la présence de ces formes en mélange dans
le virus quand on sait que, dans la forme granuleuse, l'organisme périt
avant que le tubercule soit constitué.

Ces considérations font prévoir entre les variétés morphologiques du
virus et les modalités cliniques de l'infection un rapport de la plus haute
importance, auquel on a oublié de donner sa juste valeur.

**

En clinique, on observe fréquemment des cas où des syndromes
spéciaux s'établissent sans que le laboratoire puisse fournir la preuve
de la présence d'un agent infectieux responsable. Cependant l'étude des
antécédents, l'aspect morbide et quelquefois la notion ultérieure d'une
contagion font prévoir l'origine tuberculeuse.

Des cas à étiologie obscure se montrent en rapport avec une dyscrasie
extrême, se manifestant par des troubles somatiques du système neuro-
vasculaire et une importante répercussion sur la nutrition générale de
l'organisme.

Ils entrent ainsi facilement dans le cadre des avitaminoses par suite
des perturbations apportées aux glandes endocrines, ou mieux encore
à la fonction assimilatrice nutritive, intensifiée de chaque élément cellu-
laire.

L'instabilité nutritive, une fois établie, donne lieu à de larges varia-
tions de la nutrition normale, soit par un processus aigu de dénutri-
tion progressive, soit par des aberrations de la fonction assimilatrice,
états témoins de la présence d'une intoxication déterminant une mio-
pragie. Celle-ci, par une évolution lente, aboutit aux états dits « con-
stitutionnels » et, par évolution aiguë, conduit l'organisme à la mort.

En pathologie humaine et au point de vue de l'infection tubercu-
leuse, on observe que l'homme, depuis sa naissance jusqu'à sa mort, pré-
sente des périodes critiques de maladies gardant un rapport intense avec
le processus tuberculeux.

Dès les premiers jours de la vie, si une dénutrition progressive appa-
rait, la cachexie emporte le nouveau-né.

Les recherches de Calmette, Valtis, Lacomme et Couvelaire ont lar-
gement prouvé la nature de la maladie par l'épreuve expérimentale de la
présence de l'ultravirus tuberculeux.

Si à la fin de la première enfance, la première étape est vaincue, on
observe souvent alors l'aspect clinique de la « chlorose ».

Les rapports de ces cas avec les états dits de prédisposition à l'écllosion de la maladie classique, soit sous forme ganglionnaire, soit par la localisation viscérale de l'infection sont bien connus. Même dans ces cas, les réactions allergiques, comme épreuve indirecte, montrent le rôle du virus tuberculeux.

Nous ne voulons pas dire que le syndrome de chlorose soit toujours et uniquement sous la dépendance de l'infection tuberculeuse. Expression d'un état d'intoxication chronique, il peut être en rapport avec l'infection luétique, sœur jumelle de l'infection tuberculeuse dans ses manifestations héréditaires et tardives.

Mais ce que nous croyons pouvoir affirmer, c'est que, dans la grande majorité des cas, la responsabilité revient au virus tuberculeux qui, *pour être mis en évidence, doit être recherché dans le système lymphatique* où, tout nous le fait croire, il doit se trouver à l'état latent sous forme granuleuse.

Ainsi les états morbides dyscrasiques dépendent de la pathogénie tuberculeuse. Ce fait était déjà du domaine médical, mais, dans les cas où les bacilles de Koch ne pouvaient être mis en évidence, les dénominations d'asthme nerveux arthritique essentiel couvraient le champ nosographique, laissant seulement à l'asthme tuberculeux les cas de bronchite bacillifère.

La dernière documentation apportée par Sergent et Ourlinsky démontre que ces cas morbides peuvent cadrer avec l'infection tuberculeuse qui, chez eux, est à l'état abacillaire, sûrement *prébacillaire*, et dans lesquels l'ultravirus est mis en évidence par l'inoculation expérimentale.

Les états constitutionnels qui s'expriment par les troubles du métabolisme et de la vie végétative trouveront aussi probablement un jour une explication, par la présence de l'ultravirus.

L'observation clinique montrait déjà un certain degré de résistance que certaines formes de l'ancienne diathèse arthritique manifestent à l'infection tuberculeuse : de là la notion du terrain impropre à l'évolution du germe, notion qui domine encore la pathogénie.

Mais pourquoi ne pourrions-nous pas la remplacer par la notion de la résistance acquise, par un processus d'immunisation naturel ?

Des recherches ultérieures montreront, sans doute, que dans ces cas encore, le virus a la plus grande importance dans l'état d'allergie. L'immunité est, en effet, un phénomène spécifique. Elle trouvera sa plus grande raison d'être dans l'état antigénique.