

**Cancer / par P. Menetrier ; avec 114 figures intercalées dans le texte.**

**Contributors**

Menétrier, Pierre Eugène, 1859-1935.

**Publication/Creation**

Paris : Baillière, 1908.

**Persistent URL**

<https://wellcomecollection.org/works/rk7frpsb>

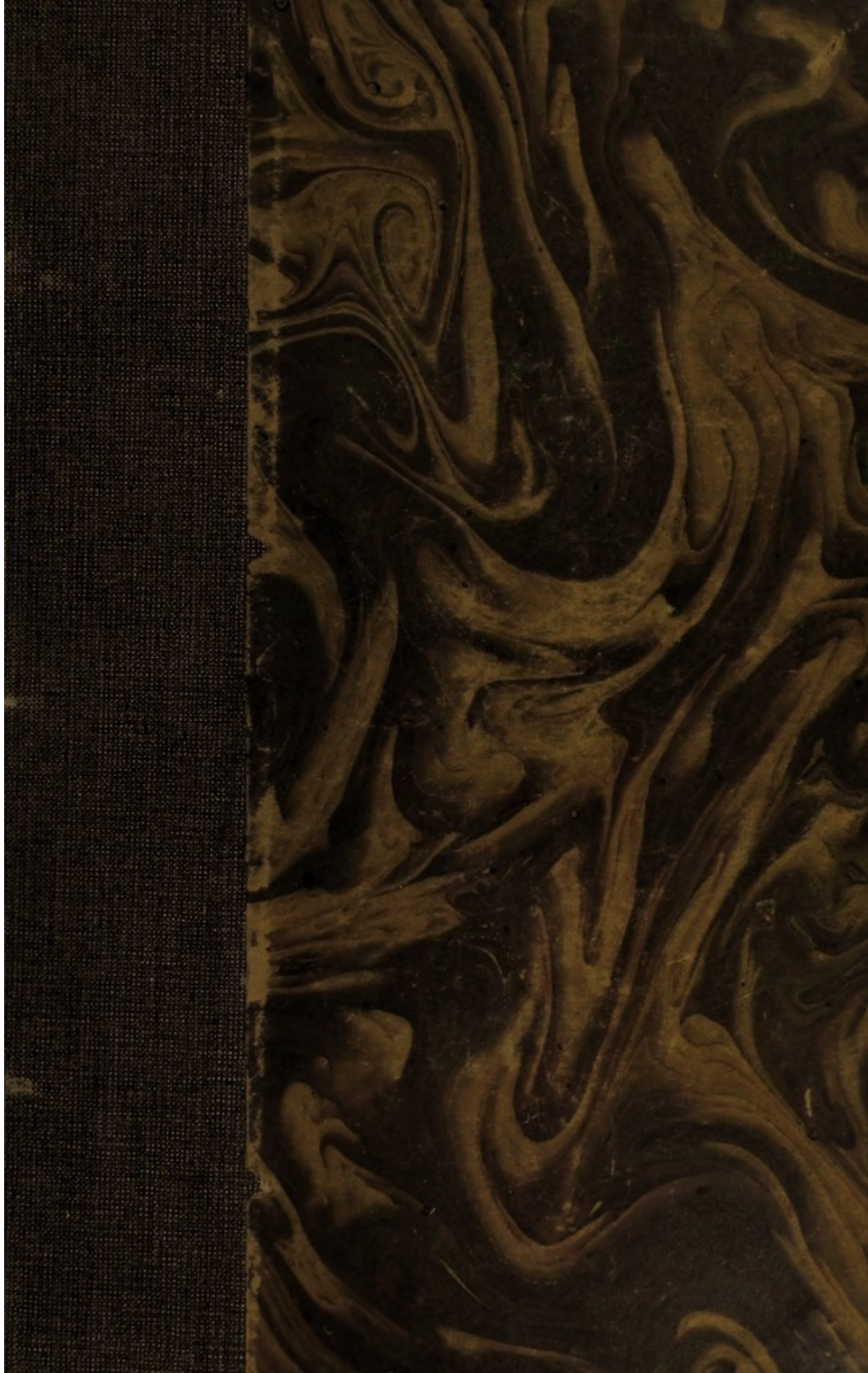
**License and attribution**

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection  
183 Euston Road  
London NW1 2BE UK  
T +44 (0)20 7611 8722  
E [library@wellcomecollection.org](mailto:library@wellcomecollection.org)  
<https://wellcomecollection.org>









22502841976







Pierre

15





XIII

*C A N C E R*



# LISTE DES COLLABORATEURS

ACHARD .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Necker.
AUBERTIN .....	ancien interne des hôpitaux de Paris.
AUCHÉ .....	professeur agrégé à la Faculté de Bordeaux, médecin des hôpitaux.
AVIRAGNET .....	médecin de l'hôpital Bichat.
BABONNEIX .....	chef de clinique à la Faculté de médecine de Paris.
BALLET .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'Hôtel-Dieu.
BALZER .....	médecin de l'hôpital Saint-Louis.
BARBIER .....	médecin de l'hôpital Hérold.
BARTH .....	médecin de l'hôpital Necker.
BERNARD (L.) .....	médecin des hôpitaux de Paris.
BEZANÇON .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Tenon.
BOINET .....	professeur à l'Ecole de Marseille, médecin des hôpitaux.
BOULLOCHE .....	médecin de l'hôpital Bretonneau.
BOURNEVILLE .....	médecin de l'hospice de Bicêtre.
BRISAUD .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'Hôtel-Dieu.
CARNOT (P.) .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin des hôpitaux.
CARTAZ .....	ancien interne des hôpitaux de Paris.
CASTEX .....	chargé du cours de laryngologie à la Faculté de Paris.
CHAUFFARD .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Cochin.
CLAISSE (P.) .....	médecin de l'hôpital de la Pitié.
CLAUDE .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin des hôpitaux.
COURMONT .....	professeur à la Faculté de Lyon, médecin des hôpitaux.
CRUCHET .....	professeur agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux.
DEJERINE .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin à la Salpêtrière.
DESCHAMPS .....	ancien chef de clinique à la Faculté de Paris.
DUPRÉ .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hospice La Rochefoucauld.
FOURNIER (L.) .....	médecin des hôpitaux de Paris.
GALLIARD .....	médecin de l'hôpital Lariboisière.
GALLOIS .....	ancien interne des hôpitaux de Paris.
GARNIER (M.) .....	médecin des hôpitaux de Paris.
GASNE .....	médecin des hôpitaux de Paris.
GAUCHER .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Saint-Louis.
GILBERT .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Broussais.
GOUGET .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, médecin des hôpitaux.
GRASSET .....	professeur à la Faculté de Montpellier.
GUIART .....	professeur à la Faculté de médecine de Lyon.
HALLOPEAU .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital St-Louis.
HAYEM .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
HERSCHER .....	ancien interne des hôpitaux de Paris.
HUDELO .....	médecin de l'hôpital Tenon.
HUTINEL .....	prof. à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital des Enfants-Malades.
JACQUET .....	médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
JEANSELME .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Broca.
KLIPPEL .....	médecin de l'hôpital Tenon.
LABBÉ (M.) .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin des hôpitaux.
LAMY .....	médecin de l'hôpital Tenon.
LANCEREAUX .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, médecin honoraire des hôpitaux.
LANDOUZY (L.) .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Laennec.
LANNOIS .....	professeur à la Faculté de Lyon.
LAVERAN .....	membre de l'Institut (Académie des sciences).
LE FUR .....	ancien interne des hôpitaux de Paris.
LE NOIR .....	médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
LEREBoullet .....	médecin des hôpitaux de Paris.
LÉRI .....	ancien interne des hôpitaux de Paris.
LETULLE .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Boucicaut.
LEVI (L.) .....	ancien interne lauréat des hôpitaux de Paris.
LION .....	médecin de l'hôpital de la Pitié.
MARFAN .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital des Enfants.
MARIE .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de Bicêtre.
MARINESCO .....	professeur à la Faculté de Bucharest.
MENETRIER .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Tenon.
MÉRY .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, méd. de l'hôpital des Enfants.
MILIAN .....	médecin des hôpitaux de Paris.
MOSNY .....	médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
NETTER .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Trousseau.
PARMENTIER .....	médecin de l'hôpital Tenon.
PITRES .....	professeur à la Faculté de Bordeaux.
RAUZIER .....	professeur à la Faculté de Montpellier.
RAYMOND .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de la Salpêtrière.
RICHARDIÈRE .....	médecin de l'hôpital des Enfants-Malades.
ROGER .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de la Charité.
ROQUE .....	professeur à la Faculté de Lyon, médecin des hôpitaux.
SAINTON .....	chef de clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris.
SÉRIEUX .....	médecin de l'Asile de Villejuif.
SICARD .....	prof. agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.
SIREDEY (A.) .....	médecin de l'hôpital Saint-Antoine.
SURMONT .....	professeur à la Faculté de Lille.
THEISSIER (J.) .....	professeur à la Faculté de Lyon, médecin des hôpitaux.
THIERCELIN .....	ancien chef de clinique à la Faculté de médecine de Paris.
THOINOT .....	professeur à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Laennec.
THOMAS (A.) .....	ancien interne des hôpitaux de Paris.
TRIBOULET .....	médecin de l'hôpital Trousseau.
VAILLARD .....	directeur de l'Ecole du Service de santé du Val-de-Grâce.
VAQUEZ .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital St-Antoine.
WEIL (E.) .....	ancien interne des hôpitaux de Paris.
WIDAL .....	professeur agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hôpital Cochin.
WURTZ (R.) .....	prof. agrégé à la Faculté de Paris, médecin de l'hospice des Ménages.



BROUARDEL et GILBERT

NOUVEAU

# TRAITÉ DE MÉDECINE ET DE THÉRAPEUTIQUE

*Publié en fascicules*

SOUS LA DIRECTION DE MM.

**A. GILBERT**

Professeur à la Faculté de médecine de Paris,  
Médecin de l'hôpital Broussais,  
Membre de l'Académie de médecine.

**L. THOINOT**

Professeur à la Faculté de médecine de Paris,  
Médecin de l'hôpital Laennec,  
Membre de l'Académie de médecine.

XIII

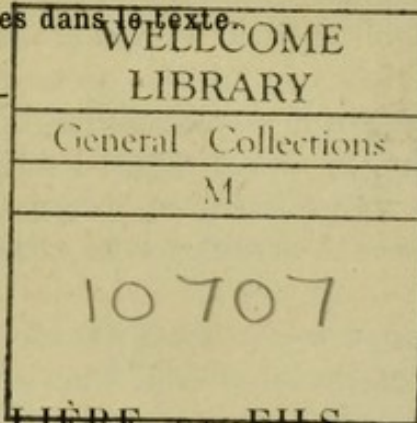
# C A N C E R

PAR

**P. MENETRIER**

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS  
MÉDECIN DE L'HÔPITAL TENON

Avec 114 figures intercalées dans le texte.



PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

49, Rue Hautefeuille, près du Boulevard Saint-Germain

1908

Tous droits réservés.

14135



BROUARDEL ET GILBERT

---

NOUVEAU  
TRAITÉ DE MÉDECINE ET DE THÉRAPEUTIQUE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE  
MM. A. GILBERT ET L. THOINOT.

---

LE CANCER

PAR

le Dr P. MENETRIER

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris,  
Médecin de l'hôpital Tenon.

---

I. — LE CANCER  
SON HISTOIRE. — SES CARACTÉRISTIQUES  
SA DÉFINITION

I. — HISTORIQUE DU CANCER.

Le terme *cancer* (cancer : en latin crabe, écrevisse) fait image, car il nous évoque l'apparence d'une des localisations les plus fréquentes du mal, et la plus anciennement connue, le cancer du sein, dont la masse principale a été comparée au corps d'un animal, avec des prolongements irradiés, traînées cancéreuses, veines dilatées et turgides, lymphatiques engorgés, simulant assez bien les pinces et les pattes qui enserrant le thorax, et cela nous suggère en même temps une idée de cette affection, à la fois destructive et envahissante, comme une bête rongant les tissus.

C'est ce que dit A. Paré au chapitre des *Tumeurs contre nature* : « Ceste tumeur a pris le nom de chancre, parce qu'elle lui ressemble beaucoup. » Et naïvement il illustre sa description de la figure d'un gros crabe de mer, « duquel pour ceste cause, dit-il à son lecteur, je l'ay voulu donner icy le pourtrait. »

Ce nom, si vieux qu'il date de la plus haute antiquité médicale (en



grec, *καρκίνος* a la même signification) a en outre l'avantage d'être assez peu précis pour n'impliquer aucune explication pathogénique, ce qui lui a permis de survivre en s'appliquant impartialement à toutes. Il est donc nécessaire de le définir, et pour cela de faire appel à tous les caractères du cancer, symptômes cliniques, comme nos devanciers, et en plus à tout ce que les moyens d'investigation les plus modernes nous ont fourni de renseignements nouveaux à son endroit. Mais il est indispensable auparavant de passer en revue les opinions du passé, nos idées étant de génération en génération si étroitement imbriquées avec celles de nos prédécesseurs que la connaissance des unes est nécessaire à l'exposé des autres.

Il ne faut pas croire d'ailleurs que, si loin que l'on remonte dans l'histoire de la médecine, aux connaissances plus rudimentaires correspondent des explications théoriques moins complètes. C'est en effet une des nécessités de la profession médicale que de paraître tout savoir afin de pouvoir tout expliquer; à cette nécessité nos ancêtres n'ont pas failli; la pathogénie du cancer était déjà si parfaite aux temps d'Hippocrate et de Galien que, pendant deux mille ans, elle n'a guère varié. L'atrabile, imaginée par Hippocrate au v<sup>e</sup> siècle avant notre ère, était encore la cause souveraine des tumeurs malignes au xvi<sup>e</sup> siècle de celle-ci.

Cette histoire peut d'ailleurs se résumer en trois phases, si l'on tient compte seulement des modifications essentielles dans la connaissance pratique et l'interprétation théorique du cancer : 1<sup>o</sup> d'Hippocrate à Bichat, ou des premiers âges de la médecine scientifique jusqu'à la fin du xviii<sup>e</sup> siècle. C'est la phase ancienne de la médecine, presque entièrement imaginaire au point de vue pathogénique; 2<sup>o</sup> de la fin du xviii<sup>e</sup> siècle à l'application du microscope à l'étude des tumeurs, phase de transition et d'essais d'application de méthodes d'observation encore embryonnaires; 3<sup>o</sup> la phase moderne, qui commence à l'étude microscopique des tumeurs et se continue jusqu'à nos jours.

Il y a peu de choses concernant le cancer dans les écrits hippocratiques, tels qu'ils nous sont parvenus; une sentence d'incurabilité : « toute affection qui n'est pas susceptible de coction est réputée incurable, par exemple le cancer » (*ancienne médecine*); et un aphorisme de prudence thérapeutique, qui s'explique d'autant mieux que nous savons combien les anciens médecins craignaient les responsabilités médicales et évitaient de donner leurs soins aux incurables : « il vaut mieux ne pas traiter ceux qui ont des cancers occultes. Les malades meurent bientôt s'ils sont traités; s'ils ne le sont pas, ils vivent plus longtemps. » (*Aphorismes*, Sect. VI, n<sup>o</sup> 38.)

Galien est très explicite sur la pathogénie des cancers : « Ils proviennent de la bile noire, mais d'une bile noire qui ne bouillonne pas; si cette humeur présente un excès d'âcreté, il se forme des carci-



nomes ulcérés; pour cette raison, les carcinomes sont aussi d'une couleur plus noire que les inflammations, et ils n'ont pas de chaleur; sur ces tumeurs les veines sont aussi plus pleines et plus tendues que sur les tumeurs inflammatoires; ces vaisseaux ne sont pas non plus rouges, comme dans les cas d'inflammation, mais leur couleur correspond à celle de l'humeur dont les carcinomes dépendent. A cause de l'épaisseur de cette humeur, le carcinome est incurable, attendu qu'elle ne saurait être ni répercutée, ni dissipée, qu'elle ne cède pas aux purgations de tout le corps, qu'elle se rit des médicaments plus ou moins doux qu'on pourrait appliquer, tandis qu'elle éprouve des exacerbations sous l'influence des médicaments plus actifs. Cependant il est possible d'empêcher les carcinomes commençants de faire des progrès en purgeant la bile noire avant qu'elle se fixe dans les parties affectées, et nous évacuons cette humeur, soit à l'aide de quelque médicament simple, comme l'agone, soit à l'aide du purgatif sacré, qui dans ce cas doit contenir de l'ellébore noir; localement, suc de morelle sur les carcinomes ulcérés, ainsi que le médicament aux fleurs de zinc. » (Galien, in *Synopsis* d'Oribase, trad. Daremberg.)

Galien connaît également les squirres et cancers des organes internes. Il croit avoir guéri souvent le squirre du foie pris à son début; mais il affirme l'incurabilité du carcinome de la matrice.

Ce sont surtout les cancers des parties externes que décrivent nos vieux chirurgiens français. Henri de Mondeville (édition Nicaise) distingue le cancer non ulcéré, « apostème ou tumeur contre nature formée de mélancolie corrompue ou putréfiée, apostème dans lequel il n'existe aucune ouverture ou solution de continuité extérieure (cancer apostémateux) »; et le cancer ulcéré, « qui est un ulcère apparent, rond, fétide, ayant de grosses lèvres renversées, soulevées, caverneuses, dures, noueuses, livides ou noires... L'un résulte d'une cause interne, par exemple d'une humeur mélancolique brûlée et putréfiée, transmise à quelque membre, l'autre d'une cause externe, par exemple de plaies ou d'ulcères mal soignés ». Quant au traitement: « aucun cancer ne guérit, à moins d'être radicalement extirpé tout entier; en effet, si peu qu'il en reste, la malignité augmente dans la racine, comme dit Sérapion et aussi Rhazis... Le meilleur traitement, curatif, consiste d'abord à exciser complètement le cancer en une fois, jusqu'aux racines, à exprimer complètement le sang de la surface de l'excision et à cautériser ensuite. »

Enfin, dans son vieux langage si savoureux, A. Paré nous résume ainsi la pathogénie hippocrato-galénique du cancer: « Les causes sont deux: antécédente et conjointe. La cause antécédente provient d'une manière de vivre produisant un sang épais, mélancolique et limonneux; l'aptitude du foye à engendrer telle superfluité, aussi l'impuissance de la ratelle d'expurger le sang; la suppression des



menstrues et hémorroïdes, et autres évacuations accoustumées, joint la débilité de la partie ; toutes lesquelles choses engendrent ceste maladie. La cause conjointe est l'humeur mélancholique, arrêtée à la partie, après son ébullition... Entre les espèces et différences de chancres, il y en a deux principales, à savoir un non ulcéré, vulgairement appelé apostémateux, et quasi de tous les anciens, chancre occulte ou caché, l'autre est ulcéré et manifeste. Et en outre il y a des chancres faits aux parties intérieures, comme aux intestins et mézentère, matrice, siège et autres parties internes... Les femmes en sont plus entachées que les hommes... Tout chancre est quasi incurable, ou très difficile à guérir... Quand il est à la mamelle, souvent engendre inflammation sous les aisselles et tumeurs aux glandes d'icelles. »

Bref, sur les symptômes cliniques, Paré décrit minutieusement le traitement ; l'extirpation « par l'œuvre manuelle du chirurgien » dans les cas où le chancre est « petit, et en partie qui puisse souffrir l'amputation ». Il décrit notamment l'extirpation d'un cancer de la lèvre ; dans les autres cas, traitement palliatif par les remèdes et les emplâtres, où figure toute la polypharmacopée de l'antiquité et du moyen âge, y compris l'emplâtre « de petits chiens ou chatons, nouvellement naiz, ou pigeonneaux, poulets, ou autres animaux semblables, coupez tous vivants le long de leurs corps, et soudain appliquez sur l'ulcère... Car, dit-il, la chaleur naturelle de tels animaux sède grandement la douleur, ce que j'ai cogneu plusieurs fois ».

Ainsi, d'Hippocrate à Paré la pathogénie ne varie guère ; le cancer est causé par l'altération de l'une des quatre humeurs fondamentales, la bile noire, atrabile ou humeur mélancolique, la cause prédisposante en est le trouble fonctionnel des viscères foie et rate, élaborateurs et évacuateurs de cette humeur, et la cause déterminante un trouble local de la partie atteinte, qui en provoque la stagnation.

Après la découverte de la circulation, et l'effondrement du système de Galien, l'atrabile, faute d'ailleurs d'avoir jamais existé, disparut enfin de la pathologie, et les médecins, sans renseignements plus précis sur la nature du cancer, eussent été désormais fort embarrassés de l'expliquer, si les connaissances nouvellement acquises sur les appareils lymphatiques ne leur eussent fourni dans la lymphe et ses altérations, sa stagnation et son croupissement, une substance guère moins imaginaire, et qui permit de reconstituer une pathogénie humorale du cancer, à peu près identique sous des noms différents.

Ainsi, pendant le cours des <sup>xvii</sup><sup>e</sup> et <sup>xviii</sup><sup>e</sup> siècles, la pathogénie du cancer se résume en ces termes : « Le cancer est un vice local, qui a commencé par un squirre, effet de l'extravasation et de l'épaississement de la lymphe ; le squirre devient carcinomateux par la dissolution putride des suc épanchés... La raison pourquoi il vient plutôt



aux mamelles qu'aux autres glandes, c'est comme elles sont pleines de glandes et de vaisseaux lymphatique et sanguins, la moindre contusion, compression ou piquûre, peut faire extravaser ces liqûeurs qui, par degrés contractant de l'acrimonie, forment un cancer » ; ou encore : « La cause immédiate du cancer est un sel volatil excessivement corrosif, qui approche de la nature de l'arsenic, et formé par la stagnation des humeurs ».

Cette substance est éminemment toxique, car « le docteur Turner assure que deux personnes de sa connaissance perdirent la vie pour avoir goûté de la liqueur qui coulait d'un cancer à la mamelle ». Et c'est la pénétration de ces humeurs altérées dans le torrent circulatoire qui est cause de la cachexie cancéreuse (art. *Cancer*, in *Encyclopédie* de Diderot).

D'Hippocrate à Bichat, c'est-à-dire depuis les premiers âges de la médecine scientifique jusqu'à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, la conception théorique du cancer a donc à peine varié. La structure intime ou grossière, la nature même du cancer restent radicalement ignorées, sa pathogénie également, et toutes notions positives réelles faisant défaut sont néanmoins remplacées par une conception entièrement imaginaire du dépôt local d'une humeur, dont l'accumulation forme les tumeurs, et dont les altérations empoisonnent l'organisme. Peu importe que cette humeur soit entièrement inexistante comme l'atrabile, ou réelle comme la lymphe, son rôle en tout cas reste le même, et également inventé de toutes pièces, sans aucun contrôle de la réalité.

Au point de vue clinique, il n'en est pas de même, et s'il nous est difficile, dans l'imprécision des descriptions généralement plus concises que les explications pathogéniques, de savoir exactement combien d'affections différentes sont confondues et englobées sous ce nom de cancer, du moins on peut approximativement apprécier par le pronostic d'incurabilité généralement porté par les médecins qu'il s'agit bien en général des affections qu'aujourd'hui encore nous qualifions de cancéreuses. D'ailleurs, c'est surtout aux phases initiales que l'erreur est fréquente, et sous les noms de squirre, de cancer occulte, il est évident que toutes les tumeurs bénignes ou malignes ont pu être confondues ; la preuve nous en est fournie par la fréquence des guérisons admises à cette période.

Les travaux des membres de l'Académie de chirurgie apportent, dès le XVIII<sup>e</sup> siècle, un peu de précision en cette matière. Littre, en 1704, décrit une tumeur formée de tissu adipeux et lui donne le nom de lipome. Ledran (1757) reconnaît la nature locale d'un grand nombre de cancers de la peau, et surtout de la face ; il pressent l'existence de tumeurs bénignes du sein, définitivement curables par l'opération. Louis décrit le fongus de la dure-mère. Appliquant les méthodes de recherches de la chimie à l'étude des tumeurs, il reconnaît



que « les écrouelles sont formées par la lymphe gélatineuse ;... elles ne dégénèrent pas en cancer, ce qui prouve que leur matière est d'une autre nature que celle qui forme les squirres. Les tumeurs de ce dernier genre sont produites par la lymphe albumineuse, qui est susceptible d'un mouvement spontané par lequel elle devient alcaline et très corrosive ». Ici il y a un commencement de recherche scientifique et tout n'est pas imaginaire ; les tumeurs où le tissu conjonctif abonde donnent en effet de la gélatine à la coction, et les tumeurs fibreuses sont plutôt bénignes ; les tumeurs malignes, plus riches en cellules, renferment également plus de substances albumineuses, coagulées par la coction.

A la phase d'ulcération, de cancer apparent, le diagnostic n'erre plus guère, et c'est alors en effet que l'incurabilité est regardée comme constante. Il n'est pas douteux cependant que les lésions syphilitiques, surtout tertiaires, n'aient dans nombre de cas été prises pour cancers, et nous en pouvons prendre comme preuve l'efficacité vantée par nombre de médecins du mercure dans le traitement des ulcères cancéreux. Déjà Guy de Chauliac conseille d'appliquer à leur surface des lames de plomb frottées de vif-argent. Et Paré, le citant, ajoute : « vif-argent est antidote contre les ulcères malins ». De même, au XVIII<sup>e</sup> siècle, Stollerforth, G. Tromp rapportent avoir ainsi guéri des cancers par le moyen du mercure et de la salivation.

Avec Bichat et ses élèves Laennec, Dupuytren, Bayle, etc., une nouvelle conception apparaît. Le créateur de l'anatomie générale avait également entrepris de rénover l'anatomie pathologique suivant les mêmes principes qui l'avaient guidé dans l'étude des tissus normaux.

Ces principes et leurs applications, Laennec les expose dans son *Essai sur l'anatomie pathologique*, ses articles du *Dictionnaire des sciences médicales*, son *Traité de l'auscultation médiate* : les tissus de formation nouvelle, « les productions accidentelles », sont comparés aux tissus normaux, et distingués par leurs caractères, abstraction faite de leur siège. Ce qui permet de reconnaître que les uns sont analogues, les autres sans aucune analogie avec les tissus normaux de l'organisme. Parmi ces derniers figure, à côté des tubercules, le cancer. Celui-ci comprend plusieurs espèces qu'il importe de distinguer.

« Les anciens chirurgiens et, à leur imitation, les anatomistes modernes ont confondu sous les noms de squirre, de cancer ou de carcinome, des productions accidentelles qui n'ont aucun caractère commun entre elles, si ce n'est de n'avoir aucune analogie dans les tissus naturels ou dans ceux de l'économie animale saine, de naître dans un état de dureté ou de crudité et de tendre à se détruire en se ramollissant... J'ai réussi à en distinguer plusieurs espèces très tranchées. » (Laennec, *Auscultation médiate*).



Et en effet, Laennec décrit séparément le squirre, l'encéphaloïde, la mélanose. Ces deux dernières espèces sont nouvelles, et appelées par lui de noms nouveaux. Jusque-là, en effet, le cancer dur (squirre) et le cancer mou étaient considérés comme des stades successifs ; le squirre encore bénin dégénérait en cancer, tumeur molle et maligne. Pour Laennec, ce sont des espèces distinctes, des maladies différentes.

Ces cancers se présentent d'ailleurs à des degrés divers d'évolution. L'encéphaloïde peut se voir sous trois formes : 1° enkysté ; 2° rassemblé en masses irrégulières ; 3° infiltré. Dans son évolution, on distingue également trois périodes : 1° de formation ou de crudité, où le tissu est demi-transparent ; 2° d'état, la matière devient opaque et ressemble à la substance cérébrale ; 3° enfin de ramollissement.

« Les tumeurs cérébriformes non enkystées peuvent se développer dans toutes les parties du corps humain, mais c'est surtout dans le tissu cellulaire lâche et abondant des membres et des grandes cavités que l'on en rencontre le plus souvent. J'en ai trouvé dans le tissu cellulaire de l'avant-bras, de la cuisse, du cou, du médiastin ; on en rencontre plus souvent encore au milieu du tissu cellulaire qui entoure les reins et la partie antérieure de la colonne vertébrale, dans l'abdomen, et assez ordinairement les tumeurs cérébriformes situées dans ces parties acquièrent un volume énorme. » (*Auscultation médiate.*)

Cette conception de Laennec, de tissus nouveaux sans analogie dans l'économie, et caractéristiques des néoplasies malignes, nous la retrouvons dans Lobstein (*Anatomie pathologique*) sous le nom d'hétéroplasie. « Il se développe en vertu d'un travail morbide particulier, que nous nommerons hétéroplasie, des substances étrangères à l'économie animale, qui, déposées peu à peu dans les interstices des parties, les forcent à leur céder la place, soit en les pénétrant, soit en les convertissant en leur propre nature. » Lobstein en distingue quatre espèces : 1° la substance tuberculeuse ; 2° la substance lardacée (qui paraît correspondre à des inflammations chroniques, des scléroses, des sarcomes, de la tuberculose caséeuse, mélangés) ; 3° la substance squirro-cancéreuse ; 4° le fungus médullaire (encéphaloïde de Laennec).

Également, Cruveilhier (*Anatomie pathologique*) considère les « dégénérations organiques » comme « constituant un groupe de lésions extrêmement graves, caractérisées par la transformation de nos tissus en un tissu morbide et sans analogie dans l'économie, tissu parasitaire, vivant d'une vie propre, jouissant à des degrés divers de la propriété de se généraliser dans l'organisme, soit par continuité de tissu, soit par contiguïté, ou par voisinage, soit encore par une infection générale de l'économie, et constituant, dans l'état actuel de la science, la lésion morbide la plus incurable de l'espèce humaine ».



Il en distingue deux classes : 1° la dégénérescence aréolaire et gélatiniforme ; 2° la dégénérescence cancéreuse proprement dite.

La première, la dégénérescence gélatiniforme, est, pour Cruveilhier, une affection locale, susceptible de s'étendre par voie de continuité ou de contiguïté, mais qui ne se généralise jamais par voie d'infection. « C'est une dégénération de tissu, mais ce n'est pas du cancer. » Et il y comprend les tumeurs colloïdes de l'estomac, de l'intestin, du rectum, les kystes ovariens à contenu colloïde, les tumeurs kystiques des os, des tumeurs mammaires, parotidiennes, etc.

La deuxième, dégénération cancéreuse proprement dite, est un tissu morbide parasitaire ayant la propriété de s'assimiler et de transformer en sa propre substance tous les tissus envahis.

« Le caractère anatomique fondamental de ces deux ordres de dégénérations est non dans la trame aréolaire qui constitue leur charpente, mais bien dans la qualité du produit ou suc qui remplit les alvéoles ; suc d'apparence gélatineuse dans la dégénération gélatiniforme ; suc crémeux, galactiforme, miscible à l'eau dans le cancer proprement dit (*suc cancéreux*) ; or le suc cancéreux est le caractère pathognomonique de la dégénération cancéreuse ».

« Ce n'est pas le tissu normal qui dégénère en tissu cancéreux, mais bien au sein du tissu normal que s'opère une production morbide hétéromorphe parasitaire. »

Le *suc cancéreux* a été découvert par Cruveilhier en 1827 (*Société anatomique*) ; et depuis il le considère comme l'élément essentiel et caractéristique du cancer. D'après lui, il se produit dans le réseau capillaire veineux, et c'est en se diffusant dans l'organisme qu'il est l'agent de l'infection générale dans le cancer. Quelle que soit la forme du cancer, squirre ou encéphaloïde, on peut obtenir, soit par raclage, soit par pression énergique, une quantité plus ou moins grande de suc cancéreux. Aussi Cruveilhier n'admet-il pas la distinction de Laennec entre ces deux formes morbides, qui pour lui ne diffèrent que par l'abondance plus ou moins grande du stroma fibreux, élément accessoire, mais renferment l'une et l'autre, quoique en proportions différentes, l'élément essentiel, le suc cancéreux galactiforme et miscible à l'eau. Et il conclut : « Il n'existe qu'une seule espèce de cancer, à savoir le cancer à suc cancéreux ». C'est d'ailleurs en se basant sur l'absence de suc cancéreux qu'il met à part les tumeurs colloïdes ; c'est pour la même raison qu'il distingue du squirre les tumeurs mammaires solides, d'évolution bénigne, et qu'il décrit sous le nom de corps fibreux de la mamelle.

Avec Cruveilhier nous pouvons clore la seconde période de l'histoire du cancer, celle de l'anatomie pathologique macroscopique. Plus scientifique que la période antécédente, elle ne fournit pas cependant, malgré les investigations précises de ces chercheurs géniaux, Bichat, Laennec, Cruveilhier, de résultats beaucoup plus



positifs que les imaginations du passé. La seule découverte importante en est, en somme, le suc cancéreux, qui est bien en effet, comme l'a dit Cruveilhier, la partie essentielle de la lésion, et qui constitue en outre un bon signe diagnostique du cancer avec les tumeurs fibreuses ou conjonctives typiques, mais dont l'œil nu est absolument impuissant à élucider la composition. Et si l'on a reconnu le cancer non plus comme une humeur corrompue, mais bien comme un tissu, sa nature reste inexpliquée, ses relations avec l'organisme sont incompréhensibles, et l'on doit se contenter de masquer l'ignorance où l'on reste sur tous ces points des mots d'hétérologie, d'hétéroplasie, d'hétéromorphisme.

Avec l'application du microscope aux études anatomiques commence la période moderne, celle qui, de découvertes en découvertes, se continue encore aujourd'hui, et pendant laquelle se sont constituées à peu près toutes les connaissances que nous possédons de la question.

Après les premières recherches de Raspail et de Royer-Collard, que Broca (*Traité des tumeurs*) considère comme les initiateurs de la théorie cellulaire, de Gluge qui, en 1837, voit les cellules cancéreuses dans « le fluide contenu dans les cancers encéphaloïdes » (*Comptes rendus*, 1837), de Schleiden et de Schwann qui établissent définitivement la constitution cellulaire des végétaux et des animaux (1838), J. Müller (*Ueber den feineren Bau und die Formen der Krankhaften Geschwülste*, 1838), appliquant ces données nouvelles à l'étude des tumeurs, fait rentrer ces tissus pathologiques dans le cadre des tissus normaux, et affirme que « sous le point de vue des éléments microscopiques et de la formation, la structure des tumeurs de bonne nature ne diffère pas du tout de celle du cancer ». S'aidant en outre de recherches chimiques pour caractériser les tumeurs, il édifie une première classification où il distingue des tumeurs cancéreuses (*carcinoma simplex, reticulare, alveolare, melanodes, medullare, fasciculatum seu hyalinum*) de composition albumineuse, et des tumeurs non cancéreuses dans la composition desquelles entrent la graisse, la gélatine, la chondrine, et parmi lesquelles la description de l'enchondrome est nouvelle. D'ailleurs, l'importance capitale du travail de Müller réside surtout en ce fait qu'il affirme pour la première fois que les tumeurs, et parmi elles les cancers, sont formés de cellules semblables aux autres éléments de l'organisme.

Parallèlement et de divers côtés, les chercheurs étudient, utilisant le procédé nouveau d'investigation, et, sans doute influencés par la persistance des idées antérieurement régnantes, arrivent d'abord à des résultats divergents.

Lebert (*Physiologie pathologique*, 1845; *Traité des maladies cancéreuses*, 1851) définit le cancer « une maladie spéciale, différente



de toutes les autres, se développant en vertu d'une prédisposition particulière... Le caractère fondamental du cancer, comme tissu, est de constituer une véritable substitution d'une matière nouvelle aux tissus normaux au milieu desquels il est disposé... Ce n'est pas la fibre musculaire ou l'élément glandulaire, ou la trame osseuse qui devient cancéreuse, mais c'est la place que ces éléments occupaient qui est envahie par le cancer ». Il distingue cinq formes de tissus cancéreux : encéphaloïde, squirre, colloïde, hématoïde, et mélanique, qui toutes ont un même élément caractéristique, spécifique, la *cellule cancéreuse*, qui constitue l'élément essentiel dans l'encéphaloïde, ou se montre associée à divers éléments secondaires dans les autres formes. « Le type de la cellule cancéreuse est une petite sphère régulière avec un noyau elliptique excentriquement placé, occupant près de la moitié et au delà de l'intérieur, et renfermant un ou plusieurs grands nucléoles. » Le cancer se développe par exsudation morbide hors des vaisseaux, plus fréquemment dans le tissu cellulaire. « La première gouttelette d'un blastème cancéreux étant déposée dans l'interstice des éléments d'un tissu, dans le proche voisinage d'un réseau capillaire, cette gouttelette, d'abord amorphe au moment de la sortie du torrent circulatoire, prend d'emblée les caractères du cancer. »

L'accroissement du cancer est dû à l'exsudation de nouveau blastème par les vaisseaux, aux dépens duquel se forment de nouvelles cellules. L'infection générale est le fait de la réabsorption du blastème et de son dépôt en divers organes.

En somme, et cellules à part, la conception de Lebert diffère à peine de celle de Laennec, et rappelle en outre les anciennes théories humérales. Le cancer est toujours un tissu sans analogue dans l'économie et sa formation aux dépens d'un blastème exsudé des vaisseaux ressemble de bien près aux dépôts de lymphes ou d'atrabile des anciens. Comme Laennec, Lebert divise les tumeurs, les productions accidentelles, en deux classes, suivant leur dissemblance ou leur ressemblance avec les éléments normaux de l'organisme, et tandis que le cancer appartient au groupe hétéromorphe, sans analogue dans l'économie, le groupe homœomorphe renferme des tumeurs que l'étude microscopique montre formées d'éléments analogues aux éléments transitoires ou définitifs des tissus normaux ; ce sont les tumeurs graisseuses, fibreuses, fibro-plastiques, mélaniques, épithéliales, cartilagineuses, osseuses, glandulaires, hypertrophiques, érectiles, fibrineuses et kystiques. Parmi elles figurent comme formes nouvelles la tumeur fibro-plastique, néoplasie conjonctive, et le cancroïde, néoplasie épithéliale, jusque-là confondues avec les tumeurs cancéreuses, et que Lebert s'efforce d'en distinguer, en exagérant d'ailleurs leur bénignité relative. Mais il n'admet pas cependant, comme Laennec l'avait enseigné, que l'on puisse tirer de



l'analogie, ou de l'homœomorphisme des tumeurs, un critérium absolu de bénignité.

Les idées de Lebert ont été partagées et développées avec quelques variantes par Broca, Follin et Verneuil, alors jeunes chirurgiens  pris d'études histologiques et qui crurent aussi aux blastèmes, aux cellules spécifiques, et à l'h t romorphie des tumeurs.

Broca, comme Lebert, classe l'épithéliome et les tumeurs fibroplastiques dans les productions hom omorphes et le cancer dans les produits hétéromorphes et hétérologues ; il le définit : « tumeur possédant une organisation élevée et une vascularité propre plus ou moins grande, renfermant des éléments spécifiques dits éléments cancéreux, purs ou mêlés à des éléments adventices » (Broca, *Traite des tumeurs*, 1866).

Follin (*Pathologie externe*, 1861) réunit dans les pseudoplasmes hétéromorphes, tissus morbides qui n'ont pas leur analogie dans l'économie, à la fois les tumeurs cancéreuses, épithéliales, fibroplastiques et tuberculeuses, et il définit le cancer « un tissu morbide sans analogue dans l'économie, et constitué par des éléments corpusculaires qu'on ne rencontre ni dans les tissus normaux, ni dans les autres tissus pathologiques ».

Tandis que Lebert et les chirurgiens français histologistes fidèles aux idées de Laennec et de Cruveilhier les adaptent aux constatations nouvelles de l'investigation microscopique, Virchow procède de M ller et le complète. Il n'admet pas dans les tumeurs d'éléments étrangers à l'organisme. « Les Français, dit-il, regardent les tumeurs homologues comme la reproduction de parties connues du corps, hétérologues comme le développement de produits spéciaux étrangers à la structure du corps... L'ancienne doctrine n'a plus été soutenable lorsque j'eus démontré (1847) que l'élément en apparence le plus étranger qui se rencontre dans les tumeurs, la cellule cancéreuse, répond à une formation normale, la formation épithéliale... D'après ma manière de concevoir l'homologie et l'hétérologie, telle chose sera homologue qui répond par le type de son développement au type de son tissu mère, de sa matrice, et telle autre sera hétérologue qui dévie du type de la matrice... Lorsqu'une tumeur cartilagineuse ou osseuse se développe dans le tissu conjonctif, ou une tumeur muqueuse dans le tissu adipeux, cela n'est pas aussi hétérologue que lorsqu'une tumeur  pidermo dale se forme dans le tissu connectif ou une tumeur épithélium cylindrique dans une glande lymphatique. » (*Pathologie des tumeurs*, trad. Aronsohn.) Donc, pour Virchow, l'hétérologie se réduit à l'hétérotopie, l'erreur de lieu, et cette hétérotopie qui, dans une certaine mesure, correspond à l'hétérologie des auteurs français, il l'explique non par l'apparition d'un tissu nouveau étranger à l'organisme, mais par les variations évolutives des éléments cellulaires issus des éléments normaux de la région intéressée.



Virchow, en effet, après Remak, croit que les cellules naissent des cellules ; il n'admet plus leur origine aux dépens d'un blastème amorphe, mais pose en principe son axiome renouvelé de celui d'Harvey : « *omnis cellula e cellula* ». Il complète ainsi la théorie cellulaire et en fait la base de sa conception des tumeurs.

La formation des tumeurs résulte en effet de la segmentation des noyaux (nucléation) et de la multiplication des cellules (cellulation) d'où résulte la formation de cellules nombreuses et petites (stade de granulation) constituant un tissu semblable à ceux de l'embryon et qu'il considère comme « indifférent », ce qu'il exprime en disant : « un cancer, dans ce stade, ressemble à du tubercule ». Après cette période commence la différenciation des cellules de granulation en cellules de tissus spécifiques, épithéliales, cylindriques ou pavimenteuses, conjonctives, etc. A ce moment, les tumeurs prennent leur caractère particulier. Enfin, les tissus les plus indifférents (c'est-à-dire les moins différenciés) deviennent le plus souvent le point de départ de ces développements nouveaux, et « le tissu connectif proprement dit est le point de départ le plus fréquent de la formation des tumeurs » (*Pathologie des tumeurs*).

Ainsi le tissu conjonctif est la matrice habituelle des tumeurs, et quand ses éléments sont, par prolifération, revenus à l'état embryonnaire, indifférent, ils peuvent, comme les cellules de l'embryon, reproduire tous les éléments cellulaires quelconques de l'organisme, et aussi bien des cellules épithéliales que des cellules conjonctives. Entre les tumeurs ainsi produites, la plus maligne, et que Virchow dénomme cancer vrai ou carcinome, se caractérise à la fois par son stroma alvéolaire (Rokitansky, Virchow) et par son contenu cellulaire qui, bien que dérivé de la prolifération des corpuscules du tissu conjonctif, présente néanmoins les caractères des cellules épithéliales.

L'origine locale du cancer est due aux actions irritatives ; quant à la généralisation et à la formation des tumeurs secondaires, elles s'expliquent ainsi : « Les sucs provenant de la tumeur exercent sur certains éléments une action analogue à celle d'une semence » qui guide l'évolution similaire des éléments locaux incités à proliférer par cette excitation. Virchow, en effet, ne croit pas au transport des cellules néoplasiques. « Je tiens pour invraisemblable, dit-il, que la propagation par transport à distance de parcelles de tissu soit la règle »... « Les nouvelles nodosités ne se développent pas par une sorte de germination des cellules déplacées, mais les tissus préexistants subissent en leur lieu et place l'atteinte morbide, et, procédant d'eux, uniquement par un travail local de prolifération, les soi-disant métastases, les nodosités secondaires se produisent. » (*Pathologie des tumeurs*.)

Ranvier [*Étude du carcinome à l'aide de l'imprégnation d'argent*,



(*Archives de physiol.*, 1868)] défend également l'origine conjonctive du carcinome ; il en voit la preuve dans ce fait que l'imprégnation d'argent ne dénote pas entre les cellules cancéreuses l'existence d'une substance cimentaire semblable à celle qui se rencontre dans les épithéliums. « Il faut admettre, conclut-il, que le carcinome, dont jusqu'ici le tissu paraissait sans analogie dans l'organisme, a son type dans le tissu fibreux ; il peut donc être considéré comme une simple altération de forme de ce tissu. »

Et Cornil, qui d'abord [*Développement histologique des tumeurs épithéliales* (*Journal de l'anatomie*, 1865)], étudiant le cancer dans la mamelle, avait admis son origine glandulaire, se rallie à l'opinion de Ranvier et donne du carcinome (*Dict. Dechambre*, art. *Carcinome*, 1871) la définition suivante : « Les tumeurs carcinomateuses sont constituées par un tissu composé d'un stroma fibreux, limitant des alvéoles qui forment par leur communication un système caverneux ; ces alvéoles sont remplis de cellules libres les unes par rapport aux autres, dans un liquide plus ou moins abondant. » Il en décrit ainsi la formation : « Les cellules lymphatiques et les cellules plates du tissu conjonctif, en s'accroissant et se multipliant, forment les éléments cellulaires du carcinome, tandis que les faisceaux connectifs en constituent le stroma. Il est donc nécessaire qu'il existe du tissu conjonctif là où du tissu carcinomateux va se former, et si le carcinome se développe dans un point de l'organisme où il n'y a pas à l'état normal de tissu conjonctif, on voit d'abord ce dernier tissu s'y constituer pour se transformer ultérieurement en carcinome. Cette proposition est démontrée par l'étude des phénomènes qui se passent dans les os lorsque du tissu carcinomateux s'y développe ».

A ce moment, le carcinome est le cancer type, le cancer par excellence. Mais s'il représente assurément une tumeur cancéreuse des plus maligne, et s'il correspond pour une bonne part au cancer de Lebert, il ne comprend nullement tout ce que Cruveilhier ou Laennec ont décrit sous ce nom ; ce n'est plus du tout le cancer tel que le concevaient les anciens. Cliniquement, il est vrai, les chirurgiens conservent au terme toute sa généralité et appellent cancer toutes les tumeurs malignes (1), mais les anatomistes et les micrographes ont multiplié les formes de ces tumeurs, leur ont donné des noms spéciaux et se sont efforcés de les différencier du cancer vrai, au point que ce qui n'est plus cancer parmi les tumeurs malignes est devenu à tout le moins tout aussi important que ce qui a conservé cette dénomination.

En effet, à côté du cancer se sont constitués des types nombreux de tumeurs, pour la plupart présentées d'abord comme plus ou moins

(1) *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1854-1855. Discussion sur le diagnostic et la curabilité du cancer par VELPEAU, ROBERT, MALGAIGNE, BOUILLAUD, DELAFOND, BARTH, LEBLANC, LARREY, etc.



bénignes, analogues, homœomorphes, et qui, par une étude plus approfondie, sont apparues les unes et les autres capables des mêmes propriétés destructives et infectantes considérées comme caractéristiques du cancer, du vrai cancer, dit-on, pour lui conserver une place à part.

Ce sont les ostéochondrophytes de Cruveilhier (*Anat. path. générale*, 1828), enchondromes de Müller (1838), dont on commence à connaître les formes malignes (Virchow).

Les tumeurs épithéliales pavimenteuses, qui correspondent au cancer fragile de Cruveilhier, et dont les particularités évolutives paraissent déjà au siècle précédent avoir frappé Ledran (1) qui signalait le pronostic moins grave du cancer de la peau et des lèvres, ont été étudiées par Ecker (1844) (2), par Lebert (*Physiol. path.*, 1845), par Isaac Mayor (Th., 1846) (3). Lebert, pour rappeler leur analogie avec le cancer, leur donna le nom de cancroïde, déjà employé au XVIII<sup>e</sup> siècle par Peyrilhe pour désigner des ulcères de diverse nature, puis par Alibert pour la chéloïde. Hannover, en 1852, leur donne le nom d'épithélioma. Les premiers observateurs considèrent d'abord cette lésion comme purement locale, bénigne ; puis il faut bien reconnaître que ces tumeurs sont capables de généralisation [Virchow, Dupuy (4), Heurtaux (5)]. L'histogenèse en est précisée par les travaux de Verneuil (6), de Thiersch (7), de Cornil et Ranvier (8), et le type *épithéliome pavimenteux* est désormais fixé.

A côté de l'épithéliome de la peau et des muqueuses à revêtements pavimenteux, viennent se ranger des faits d'épithéliomes caractérisés par une production nouvelle de cellules d'épithélium cylindrique et développés sur des muqueuses recouvertes elles-mêmes par ces éléments à l'état normal. Les observations de Reinhardt (1851) (9), Wagner (1858), Cornil (1865) (10) établissent nettement les formes et les variétés de ces *épithéliomes cylindriques*.

(1) LEDRAN, Mémoire avec un précis de plusieurs observations sur le cancer (*Mémoires de l'Acad. de chir.*, t. III).

(2) ECKER, Sur la structure des tumeurs comprises sous le nom de cancer des lèvres (*Arch. f. phys. Heilkunde*, 1844).

(3) ISAAC MAYOR, Recherches sur les tumeurs épidermiques et leurs relations avec l'affection cancéreuse. Thèse de Paris, 1846.

(4) DUPUY, Du cancroïde ou cancer épithélial surtout au point de vue de la généralisation. Thèse de Paris, 1855.

(5) HEURTAUX, Du cancroïde en général. Thèse de Paris, 1860.

(6) VERNEUIL, Observations pour servir à l'histoire des tumeurs de la peau (*Arch. gén. de méd.*, 1852).

(7) THIERSCH, Der Epithelialkrebs der Haut, 1865.

(8) CORNIL et RANVIER, Contribution à l'étude du développement histologique des tumeurs épithéliales (*Journ. de l'anat.*, 1866).

(9) REINHARDT, Hypertrophie des follicules glandulaires de la muqueuse intestinale (*Charité Annalen*, 1851).

(10) CORNIL, Développement histologique des tumeurs épithéliales (*Journ. de l'anat.*, 1865).



Cornil y rattache le *cancer colloïde* de l'estomac.

Une autre espèce de tumeurs formées par de l'épithélium disposé en cylindres pleins, terminés en cæcum, contournés les uns avec les autres, constitue l'*épithéliome tubulé* de Cornil et Ranvier. Ces tumeurs ont été rapprochées des glandes par Rouget (*Soc. de biol.*, 1850), décrites par Verneuil (*Arch. gén. de méd.*, 1854), Robin et Laboulbène (1), et sont en effet des épithéliomes d'origine glandulaire. Elles constituent l'une des variétés de tumeurs que Robin a appelées hétérédaniques. Parmi les variétés que Robin et Laboulbène (*Soc. de biol.*, 1893) en ont décrites, on peut facilement reconnaître le type dénommé ultérieurement *cylindrome* par Billroth.

Est également détachée du cancer des anciens la tumeur *fibro-plastique* de Lebert, formée de fibres et de cellules fusiformes (*Physiol. path.*, 1845), d'abord considérée par lui comme un mal local, sans retentissement sur la santé générale, et qui fut ensuite également reconnue capable de récurrence après extirpation et d'infection à distance (Woillez, 1852) (2).

D'ailleurs, la tumeur fibro-plastique est bientôt absorbée dans un groupe beaucoup plus important, celui des *sarcomes* reconstitué par Virchow (*Path. des tumeurs*) et par Cornil et Ranvier (*Histol. path.*).

Le terme *sarcome* était d'un emploi fréquent dès l'ancienne médecine grecque. Galien appelait ainsi « l'excroissance charnue contre nature qui se produit dans la cavité nasale ». Il considérait également les polypes comme sarcomateux. Usité par la suite dans des acceptions diverses, mais généralement appliqué aux tumeurs de consistance charnue, analogue à la chair musculaire, ce mot de sarcome reçut une extension considérable d'Abernethy qui l'appliqua comme terme générique à presque toutes les tumeurs, à toutes celles du moins qui ne présentaient ni une dureté comparable à celle du tissu osseux, ni une forme franchement kystique. Il en distinguait huit espèces : 1° le sarcome commun vasculaire ; 2° le sarcome adipeux ; 3° le sarcome pancréatique ; 4° le sarcome cystique ; 5° le sarcome mammaire ; 6° le sarcome tuberculeux ; 7° le sarcome pulpeux ou médullaire ; 8° le sarcome carcinomateux ; parmi lesquelles, autant qu'on s'y peut reconnaître, figurent tous les cancers des autres auteurs, avec encore beaucoup d'autres choses (Abernethy, *An Attempt to form a classification of tumours*. London, 1804).

Virchow (*Path. des tumeurs*), reprenant le terme, le précise, le réservant aux seules tumeurs connectives, et plus spécialement à celles qui sont uniquement composées de cellules. C'est pour lui « une production dont le tissu appartient à la série des tissus connectifs, et qui ne se distingue des espèces nettement tranchées du

(1) ROBIN et LABOULBÈNE, *Mémoires de la Soc. de biol.*, 1853.

(2) WOILLEZ, Observation de fibroplastie généralisée simulant un cancer du poumon (*Arch. gén. de méd.*, 1852).



groupe du tissu connectif que par le développement prédominant des éléments cellulaires ». Et y joignant comme formes particulières : 1° le sarcome fibreux ou fibro sarcome ; 2° le sarcome muqueux, gélatineux ou colloïde, ou myxo-sarcome ; 3° le sarcome glieux ou glio-sarcome ; 4° le sarcome mélanotique ou mélano-sarcome ou sarcome pigmentaire ; 5° le sarcome cartilagineux ou chondro-sarcome ; 6° le sarcome ostéoïde ou ostéo-sarcome ; il fait en somme, sous ce nom de sarcome, le groupement de toutes les tumeurs malignes de la série des tissus connectifs.

Dans ce même groupe des sarcomes, Cornil et Ranvier rangent les tumeurs décrites par Robin, par Eugène Nélaton (1) sous les noms de tumeurs à médullocelles et à myéloplaxes, d'abord considérées comme d'un pronostic bénin, et qui présentent en réalité les mêmes éventualités redoutables que les sarcomes.

Ainsi, par les efforts multipliés des investigations microscopiques, ont été reconnues et décrites un grand nombre de tumeurs nouvelles qui, précédemment confondues dans la description commune des cancers, furent distinguées à la fois par leurs caractères histologiques propres et par une marche clinique que l'on crut d'abord foncièrement différente, d'où les dénominations « d'affections curables confondues avec le cancer » (Lebert), de « pseudo-cancers » (Cruveilhier) sous lesquelles on les désigna dans les premières descriptions. Puis, peu à peu, les observations, se multipliant, précisent les particularités de leur histoire, montrent la fréquence des récidives, la possibilité des manifestations multiples à distance et de l'infection généralisée. Et alors la question se pose de savoir si, comme le veulent encore les cliniciens (Velpeau), il convient de continuer à les englober sous la dénomination commune et banale de cancer, ou si, affections différentes, elles doivent chacune occuper une place à part dans les cadres de la pathologie.

C'est à cette dernière opinion que se rangent les anatomo-pathologistes : « Le mot cancer, dit Robin (Dict. de Littré et Robin, art. *Cancer*) ne désigne ni une espèce unique, ni même un genre, ou une classe naturelle de tissus morbides au point de vue de l'anatomie et de la symptomatologie.... Ce mot doit être scientifiquement rejeté, comme tous ceux auxquels se rattache une idée fausse que leur emploi tend toujours à rappeler. »

Et Cornil, rédigeant l'article *Cancer* du Dictionnaire encyclopédique (1871), conclut après un exposé historique de la question : « En résumé, par suite des progrès de l'anatomie pathologique, le mot cancer compris comme synonyme de tumeur maligne n'a plus sa raison d'être. On ne pourrait employer cette dénomination que

(1) ROBIN, *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1849. — Eug. NÉLATON, Mémoire sur une nouvelle espèce de tumeurs bénignes des os, ou tumeurs à myéloplaxes. Thèse de Paris, 1860.



comme équivalent du mot carcinome. Nous préférons nous servir de ce dernier parce que, d'après les récentes découvertes de l'histologie, il répond à un tissu bien défini et parce qu'il ne rappelle plus la confusion ancienne de toutes les tumeurs graves dans une classe commune. »

Ainsi, à ce moment, le cancer est condamné, il représente une espèce morbide bonne tout au plus pour les cliniciens, et qui s'est émiettée en formes anatomiques multiples dans lesquelles on préfère rapprocher les types morphologiques semblables, même d'évolution différente, plutôt que de maintenir en un seul groupe les formes qui se spécialisent par leur évolution identique.

Quant au carcinome, qui prend la place du cancer, et qui correspond assez bien au cancer à suc cancéreux de Cruveilhier, au cancer à cellules spécifiques de Lebert, il constitue cependant une tumeur aussi mal déterminée que les précédentes, et l'étymologie grecque, substituée à l'étymologie latine, ne lui assurera pas une longévité plus grande. C'est, en effet, une tumeur bien singulière ; pour Virchow c'est une tumeur d'origine conjonctive, dont les cellules présentent le caractère épithélial. Weber, Forster, Billroth, Klebs adoptent plus ou moins cette manière de voir.

Pour Cornil et Ranvier, c'est bien une tumeur d'origine et de nature conjonctives, que même ils préféreraient appeler « fibrome alvéolaire » et qu'ils classent dans « les tumeurs dont le type se trouve dans les diverses variétés du tissu conjonctif », avec le myxome, le fibrome, le lipome, les gommes syphilitiques et le tubercule (1).

Mais le type morbide ainsi constitué était déjà à ce moment ébranlé par les travaux antérieurs. Robin admettait l'origine épithéliale de la plupart de ces tumeurs : « Le plus souvent, les tumeurs désignées sous le nom de cancer ont pour point de départ une hypergenèse avec hypertrophie des épithéliums des parenchymes tant glandulaires que non glandulaires » (Dict. de Littré et Robin). Cornil lui-même, dans son mémoire sur le développement histologique des tumeurs épithéliales (*Journ. de l'anat.*, 1865), avait admis l'origine épithéliale glandulaire du cancer vulgaire du sein, que plus tard il décrit comme carcinome.

Et bientôt les recherches se multiplient pour la démonstration de l'origine épithéliale du carcinome, et par conséquent pour le démembrement de ce dernier type de cancer.

Il faut toutefois remarquer, dans l'exposé de ces travaux, qu'à partir de ce moment et jusqu'à nos jours le terme carcinome se trouve généralement employé dans un sens différent en France et en Allemagne.

(1) *Manuel d'histologie pathologique*, 2<sup>e</sup> édition, 1881.



En France, et depuis longtemps, le terme était complètement inusité, et c'est pourquoi il fut volontiers adopté par Cornil et Ranvier pour désigner une forme anatomique nouvelle, la tumeur à stroma alvéolaire, renfermant dans ses cavités des cellules libres les unes par rapport aux autres, qu'après Virchow ils considèrent comme développée dans le tissu conjonctif. Et c'est dans ce sens restreint que le terme a continué à être employé chez nous ; c'est exclusivement pour cette forme qu'on a discuté l'origine épithéliale ou conjonctive, tandis que depuis longtemps, pour Lebert, Broca, Verneuil, Robin, pour Cornil et Ranvier eux-mêmes, l'origine épithéliale des tumeurs épithéliales typiques, épithéliomes pavimenteux lobulés ou tubulés, épithéliomes cylindriques et glandulaires ne faisait aucun doute.

En Allemagne, le terme carcinome était communément employé comme synonyme de cancer, et a continué d'être employé dans cette acception jusqu'à nos jours. Quand Virchow l'a employé, il l'a fait exactement dans ce sens, et s'il a attribué au carcinome une origine conjonctive, ce n'est pas seulement en pensant à la forme spéciale à stroma alvéolaire et à cellules libres dans ses alvéoles, mais bien à toutes les tumeurs épithéliales qui, d'après lui, et en vertu de l'indifférence cellulaire absolue qu'il admettait, pouvaient également naître de la prolifération de cellules conjonctives. Aussi les travaux ultérieurs ont-ils eu pour résultat, non seulement de mieux préciser l'origine et la nature du carcinome, mais encore et surtout de faire peu à peu disparaître cette conception erronée de l'indifférence cellulaire dans la genèse des éléments néoplasiques.

Dans l'exposé que nous allons faire des travaux ultérieurs, c'est dans le sens que lui ont donné Cornil et Ranvier que nous emploierons généralement le mot carcinome.

La conception de Virchow est combattue par Waldeyer qui étudie les lésions glandulaires dans les carcinomes du sein et de l'estomac ; il montre la prolifération épithéliale d'abord intraglandulaire, se poursuivant dans les espaces conjonctifs et formant ainsi les nids de cellules qui remplissent les alvéoles du carcinome. Il a également constaté l'origine épithéliale des carcinomes du rein, de l'utérus. Il l'admet aussi pour le foie (d'après Naunyn), pour l'ovaire, la peau, la thyroïde, l'œsophage, le poumon, la vessie, les fosses nasales ; enfin, comme contre-épreuve dans les organes qui ne contiennent que du tissu conjonctif, on ne rencontre comme tumeur maligne primitive que du sarcome (1).

Lancereaux (*Anat. path.*, 1875), après avoir décrit les épithéliomes pavimenteux et cylindriques, fait du carcinome le cancer des organes glandulaires. « Contrairement, dit-il, à l'opinion d'un certain nombre d'histologistes qui font naître le carcinome des glandes, aux dépens

(1) WALDEYER, Die Entwicklung der Carcinome (*Virchow's Archiv*, 1868. — *Volkmann's Sammlung*, n° 33).



des travées fibreuses, nous pensons que le phénomène initial de cette formation se passe dans l'épithélium et que la prolifération conjonctive est toujours secondaire ». Et il ajoute, pour mieux préciser sa pensée : « L'épithéliome glandulaire, néoplasie essentiellement constituée par la végétation des épithéliums sécréteurs, se distingue en premier lieu par les caractères particuliers des éléments cellulaires qui le constituent, en second lieu par la disposition du stroma qui vient s'ajouter à ces éléments. Nous revenons ainsi à l'opinion ancienne de Lebert et de l'école histologique française, qui considérait la cellule comme étant la caractéristique du cancer, avec cette différence que nous regardons cette cellule non pas comme un élément d'une espèce à part, mais simplement comme un épithélium qui ne diffère de l'épithélium normal que par des modifications secondaires ».

Si pour le foyer primitif du carcinome Lancereaux affirme nettement l'origine épithéliale, il est moins précis en ce qui concerne les localisations secondaires. Pour celles-ci, « l'agent d'infection, dit-il, n'est-il pas autre qu'une cellule ou un noyau cancéreux qui n'aurait fait que traverser les vaisseaux lymphatiques? N'est-il qu'un débris de ces éléments, des granulations charriées par les cellules lymphatiques? » Il pense, cependant, en raison du volume des cellules épithéliales, que ce sont plutôt les granulations qui agissent et, semblables aux ferments, « auraient la propriété d'irriter au loin les tissus conjonctifs, de les faire bourgeonner, et de transformer leurs jeunes éléments en cellules épithéliales ».

L'indifférence cellulaire règne encore à ce moment, et dans l'accroissement du carcinome on met en balance les hypothèses suivantes dont nous trouvons l'exposé dans un ouvrage de vulgarisation, le *Manuel de pathologie chirurgicale*, 2<sup>e</sup> édit., de Jamain et Terrier : « Faut-il admettre ici une infection spéciale (épithéliale) agissant sur les cellules du tissu conjonctif, ou plutôt une migration des jeunes cellules du carcinome, dans les interstices du tissu cellulaire (Lucke, Rindfleisch)? Doit-on, avec Köster, croire à la pénétration des cellules dans les lymphatiques dont l'endothélium s'altérerait? » (1877).

Cependant Malassez, à propos de l'examen histologique d'un cas de cancer encéphaloïde du poumon (*Arch. de physiol.*, 1876), montre les altérations morphologiques et topographiques des cellules épithéliales se présentant successivement, et selon les points divers de la lésion pulmonaire, en revêtement d'épithéliome cylindrique typique, en épithéliome végétant métatypique, et enfin épithéliome infectant revêtant l'apparence alvéolaire du carcinome, et il conclut que le carcinome doit être considéré non comme une tumeur d'espèce particulière, mais comme une variété évolutive des épithéliomes. « Le mot épithéliome, dit-il, caractérisait la nature de l'élément prédominant dans une espèce de tumeur, quelle que soit du reste la



disposition de cet élément. Le mot carcinome, au contraire, indique une disposition spéciale qu'ont prise des éléments cellulaires dont on discute la nature. On pourrait dire que le mot épithéliome est un terme d'histologie, d'anatomie générale pathologique, tandis que celui de carcinome serait un terme d'anatomie descriptive microscopique. Aussi ces deux termes peuvent-ils s'appliquer à une même néoformation, l'un indiquant son espèce histologique, l'autre sa forme anatomique; un épithéliome peut revêtir la forme carcinomateuse, un carcinome peut être de nature épithéliale ».

Malassez décrit en outre la pénétration et la progression de cellules épithéliales semblables à celles de la tumeur dans les lymphatiques et dans les ganglions.

Les idées de Malassez ont été exposées et développées par Deffaux (Thèse de Paris, 1876) qui montre qu'avant de devenir carcinome la néoplasie peut présenter plusieurs étapes dont la succession est la suivante : 1° épithéliome typique, comme dans les dilatations glandulaires; 2° épithéliome métatypique où l'épithélium est modifié, mais la membrane propre persiste et la disposition glandulaire est respectée; 3° carcinome, quand la disposition glandulaire a disparu.

Hanot et Gilbert réservent la désignation de cancers ou carcinomes aux épithéliomes caractérisés par leur nature infectante, et refusent d'appeler adénomes les néoplasies qui, bien qu'histologiquement typiques, envahissent les vaisseaux et se reproduisent à distance. Et ils décrivent ainsi des cancers typiques où même les fonctions sont partiellement conservées. Pour eux le cancer prend sa source dans l'exaltation de la vitalité des épithéliums de l'organisme; comme les bactéries, les épithéliums peuvent devenir virulents, et en regard des auto-intoxications ils rangent des infections, l'infection cancéreuse par exemple, dont les éléments de l'organisme font tous les frais (1).

L'origine épithéliale du carcinome est encore défendue par Hermann et Tourneux (2), Desfosses (3), Heurtaux (4), Hallopeau (5). Brault (6) conclut également « que le terme carcinome n'a qu'une valeur topographique purement descriptive, et ne représente qu'une manière d'être des épithéliomes ».

Et de manière ou d'autre, cette idée de l'origine épithéliale du carcinome, et par conséquent de la disparition du type carcinome, en tant que tumeur de nature cellulaire spéciale, est désormais acceptée par tous les auteurs postérieurs, et nous l'avons défendue nous-même dans des études sur les cancers du poumon, de l'estomac, du foie (7).

(1) HANOT et GILBERT, Études sur les maladies de foie. Paris, 1888; HAYEM et GILBERT, Cancer primitif enkysté du foie (*Revue mens. de médecine*, 1883); GILBERT et DÉRIGNAC, Cancer adénoïde du foie. (*Gaz. méd. de Paris*, 1884). — (2) *Journ. de l'anat.*, 1876. — (3) Thèse de Paris, 1881. — (4) Art. *Tumeurs* du Dictionnaire JACCOUD, 1884. — (5) *Path. gén.*, 1884. — (6) *Arch. gén. de méd.*, 1885. — (7) *Bull. de la Soc. anat.*, 1886.



Les épithéliomes ne doivent pas toutefois englober tout ce que fut le carcinome. D'autres formes de néoplasies d'origine conjonctive ou conjonctivo-vasculaire méritent aussi de prendre leur part du démembrement du carcinome. Ce sont les endothéliomes et les péri-théliomes. Le type en fut esquissé d'abord par Robin comme épithéliome des séreuses (1) et le nom d'endothéliome fut pour la première fois employé par Golgi en 1869.

Lancereaux, dans son *Atlas*, décrit une tumeur endothéliale formée aux dépens des ramifications lymphatiques du péritoine. Gaucher (2), sous le nom d'épithéliome primitif de la rate, donne la première description de l'endothéliome de cet organe. En Allemagne, Köster, von Recklinghausen ont considéré les endothéliums lymphatiques comme éléments caractéristiques des tumeurs carcinomateuses, mais Köster l'interprète en ce sens que le carcinome est dû à la prolifération des endothéliums lymphatiques. Waldeyer (3) décrit l'endothéliome ou angio-sarcome, Eppinger (1876) l'endothéliome de la pie-mère, Schulz l'endothelcarcinome (4). Malassez (5), dans son étude sur le cylindrome, en fait une néoformation endothéliale ou périthéliale. Enfin Monod et Arthaud, considérant la cellule endothéliale comme la forme cellulaire typique des tissus de substance conjonctive, opposent, dans leur classification, le type endothéliome au type épithéliome, avec des variétés parallèles dans chacune des deux séries principales de néoplasies (*Revue de chir.*, 1887).

Ainsi les résultats accumulés de l'investigation histologique ont multiplié les formes de tumeurs qui toutes peuvent, par leurs caractères cliniques de destructivité locale, d'extension, de généralisation, se classer comme cancers, et qui sont dérivées chacune d'un type cellulaire différent, et non plus, comme dans la conception primitive de Virchow, issues de l'évolution variable d'une même souche cellulaire, les cellules conjonctives proliférées.

Synthétisant tous ces travaux, Bard (6) insiste sur la constance des formes cellulaires dans l'état normal comme dans les déviations pathologiques, chaque espèce de cellules ayant des formes néoplasiques particulières, et il propose de compléter l'aphorisme de Virchow « omnis cellula e cellula » en y ajoutant « ejusdem naturæ », les cellules filles étant de même nature que les parentes. « Les tumeurs, dit-il, sont constituées par des éléments anatomiques des tissus normaux doués d'une vitalité excessive et en voie d'hyperplasie indéfinie, par le fait d'une anomalie spéciale, d'une sorte de monstruosité du développement des tissus; ces éléments conservent d'ailleurs les attributs essentiels de leur espèce originelle, ils

(1) *Journ. de l'anat.*, 1869. — (2) Thèse de Paris, 1883. — (3) *Virch. Archiv*, LV. — (4) *Arch. d. Heilkunde*, 1876. — (5) *Arch. de physiol.*, 1883. — (6) *Arch. de physiol.*, 1885, 1886.



évoluent dans leur direction atavique primitive, mais s'arrêtent, suivant les cas, à des étapes diverses de leur développement physiologique. » (*Anat. path.*)

Avec une rigueur plus ou moins grande dans l'interprétation et la limitation des espèces cellulaires, tous les auteurs récents, dans leurs classifications des tumeurs, s'efforcent ainsi de rattacher les types néoplasiques aux types cellulaires normaux, et cela non plus seulement par une analogie de formes, qui pour Virchow, Billroth, pouvait être le résultat de l'évolution variable de cellules embryonnaires indifférentes à l'origine, mais bien en les rattachant génétiquement, par descendance directe, à chacun de ces tissus normaux.

Les uns prennent comme bases fondamentales les feuilletts du blastoderme et leur descendance suivant Remak. Lancereaux (*Anat. path.*) attribue ainsi au feuillet moyen les néoplasies conjonctives, vasculaires et musculaires, qui sont homoplastiques ou typiques, hétéroplastiques ou atypiques et alors généralement malignes. Les feuilletts externe et interne donnent les néoplasies épithéliales et nerveuses, également divisées en homoplastiques et hétéroplastiques, ces dernières seules malignes. Ziegler (*Path. anat.*, 1885) classe également les tumeurs suivant l'origine blastodermique supposée des tissus matriciels.

Mais le plus grand nombre des auteurs, sans s'occuper de l'origine blastodermique, qui ne correspond pas en réalité avec la classification qu'on en tire, classent simplement les tumeurs suivant les variétés fondamentales des espèces cellulaires, tissus épithéliaux, conjonctivo-vasculaires, musculaires et nerveux [Birch-Hirschfeld (1), Quénu (2), Menetrier (3), Borst (4), Ribbert (5), etc.]. Brault (6) adopte une classification analogue, mais avec une répartition différente des tumeurs.

En outre, et comme de chaque type cellulaire peuvent dériver plusieurs variétés néoplasiques, et notamment des formes locales, bénignes, dont les cellules sont plus ou moins proches des éléments adultes normaux, d'autres, au contraire, constituées d'éléments atypiques à des degrés divers, un grand nombre d'auteurs distinguent, d'après ces caractères, des formes adultes et des formes embryonnaires. Ce dernier qualificatif est appliqué plus spécialement aux sarcomes (fibrome embryonnaire de Lancereaux ; tumeur constituée par du tissu embryonnaire pour Cornil et Ranvier), soit même aux formes proliférantes et infectantes des épithéliomes [Bard, Fabre-

(1) BIRCH-HIRSCHFELD, Lehrbuch der Allgem. pathol. Anatomie, 1886.

(2) QUÉNU, Les tumeurs, in *Traité de chirurgie* de DUPLAY et RECLUS, 1898.

(3) MENETRIER, Les tumeurs, in *Traité de path. gén.* de BOUCHARD, 1899.

(4) BORST, Die Lehre von den Geschwulsten, 1902.

(5) RIBBERT, Geschwulstlehre, 1904.

(6) BRAULT, Les tumeurs, in *Manuel d'histologie path.* de CORNIL et RANVIER, 3<sup>e</sup> édit., 1901.



Domergue (1)]. Ou encore Delbet (2) divise les tumeurs en : 1° celles ayant pour paradigme des tissus adultes ; 2° celles ayant pour paradigme des tissus embryonnaires ; ces dernières hétéromorphes et hétérologues renferment les sarcomes et les épithéliomes.

Ces néoplasies dites embryonnaires sont d'ailleurs interprétées différemment par d'autres auteurs. Borst parle de tissus de maturité incomplète ; Hansemann qualifie d'anaplasiques ces mêmes modifications cellulaires, que, pour notre part, nous nous sommes efforcé de rattacher aux déviations morphologiques et fonctionnelles des inflammations soit aiguës, soit chroniques, montrant qu'on y peut retrouver les analogues et les semblables des formes cellulaires des tumeurs, des plus bénignes aux plus malignes.

En somme et depuis un demi-siècle, les recherches multipliées des histologistes ont abouti au démembrement du type cancer, tel que l'avaient conçu les anciens, tel encore que les premiers micrographes avaient essayé de le reconstituer.

Et c'est pourquoi le mot condamné par Robin, par Cornil, a généralement disparu des traités d'anatomie pathologique et des classifications des tumeurs.

Ou bien, s'il fut conservé, ce fut dans un sens restreint, s'appliquant non plus à toutes les tumeurs malignes, mais seulement à certaines d'entre elles, aux tumeurs épithéliales, et même, pour beaucoup d'auteurs, uniquement aux variétés les plus atypiques et infectantes. Les Allemands, qui plus communément emploient dans le même sens le mot carcinome, l'appliquent également aux tumeurs épithéliales, non seulement à la tumeur à stroma alvéolaire de Virchow, mais aussi aux autres formes (carcinomes à cellules pavimenteuses, cylindriques, adéno-carcinomes, etc.). Les monographies de Critzmann, de Fabre-Domergue concernent seulement les cancers épithéliaux, de même la bibliographie de Behla (*Carcinomlitteratur*, Berlin, 1901) où cependant figurent les cancers des végétaux (?). Et ainsi, pour nombre d'auteurs, le cancer est seulement le cancer épithélial.

Pourtant, les médecins continuent à employer le mot cancer dans le même sens que les anciens, dans le sens de tumeur maligne, et sans souci des variétés histologiques auxquelles il peut correspondre. Les expérimentateurs inoculent et greffent le cancer ; cherchent et croient trouver le microbe du cancer, les parasites du cancer, les protozoaires du cancer, les levures du cancer, et cela dans des tumeurs de tous les types cellulaires. Les thérapeutes pratiquent la sérothérapie du cancer, la radiothérapie du cancer.

Il se fonde des ligues pour la lutte contre le cancer, des comités pour l'étude du cancer, des journaux consacrés aux maladies cancé-

(1) FABRE-DOMERGUE, Les cancers épithéliaux. Paris, 1898.

(2) DELBET, Les tumeurs, in *Traité de chirurgie* de LE DENTU et DELBET, 1896.



reuses (1), où l'on trouve étudiées toutes les variétés de tumeurs malignes de l'homme, des animaux et même des plantes. Et ainsi le terme cancer, si bien condamné, désuet et abandonné, reprend aujourd'hui une extension plus grande qu'il n'a jamais eue.

En réalité, la restriction du nom de cancer au seul cancer épithélial est une erreur de terminologie qui s'explique par l'évolution historique que nous venons de rapporter. Les cancers types, c'étaient, pour les premiers histologistes, les formes les plus malignes et, partant, les plus atypiques des tumeurs, les tumeurs hétéromorphes à cellules spécifiques de Lebert, le carcinome de Virchow, et peu à peu on en a détaché toutes les tumeurs typiques, considérées d'abord comme plus ou moins bénignes et ainsi non cancéreuses (tumeur fibro-plastique, cancroïde, tumeur à myélopaxes, etc.). Le cancer se trouva ainsi réduit au seul carcinome, et le jour où il fut accepté de tous que le carcinome n'était qu'une modalité des épithéliomes, le cancer fut épithélial.

Mais c'était en les supposant bénignes qu'on avait séparé du cancer les autres variétés de tumeurs. C'était, d'autre part, en voulant donner au cancer un type anatomique défini qu'on l'avait restreint à une seule variété morphologique.

Dans la réalité, les néoplasies malignes sont multiples, et toutes méritent également la dénomination de cancer, puisqu'à toutes elle a été dans le passé justement appliquée par les anciens médecins. Et sans même remonter bien loin, il est impossible de dire si l'encéphaloïde de Laennec est plutôt épithéliome que sarcome ; même il est certain que dans les faits qu'il décrit on peut également reconnaître des épithéliomes, des cancers glandulaires et des cancers conjonctifs, des sarcomes.

Aussi, la conclusion à tirer des découvertes histologiques qui nous ont appris la multiplicité des types cellulaires du cancer est que le cancer n'est pas une maladie ayant un substratum anatomo-pathologique unique et défini, mais un processus morbide commun à un très grand nombre d'affections des diverses cellules et des divers tissus de l'économie, un processus morbide caractérisé par une néoplasie extensive indéfiniment croissante, localement destructive, capable d'infecter l'organisme et de se reproduire sur place ou à distance après enlèvement, tous phénomènes qui sont les caractéristiques du cancer dans le sens traditionnel du mot, et qui appartiennent également à l'histoire de toutes les tumeurs malignes, quelle que soit leur variété histologique. Comme telles, toutes doivent être également considérées comme cancers.

(1) On trouvera dans l'excellente thèse de Ledoux-Lebard (La lutte contre le cancer. Thèse de Paris, 1906) des renseignements très complets sur les organisations scientifiques et pratiques qui, dans ces dernières années, se sont formées un peu partout dans les divers pays civilisés pour étudier et combattre le cancer.

Et tout récemment vient de se fonder, sous la présidence du professeur Bouchard, une Association française pour l'étude du cancer.



## II. — LES CARACTÉRISTIQUES DU CANCER. — SA DÉFINITION.

Par les considérations historiques précédemment exposées, nous voyons que le cancer doit, suivant son sens traditionnel, comprendre également et indifféremment toutes les tumeurs malignes.

L'étude que nous en pouvons faire avec nos moyens modernes d'investigation nous conduit, par une autre voie, à une conclusion identique.

Notre connaissance actuelle du cancer est basée à la fois sur la clinique, l'anatomie pathologique à l'œil nu, la chimie, l'expérimentation physiologique et l'histologie. Elle doit surtout sa précision à cette dernière, grâce à laquelle nous ne devons plus dire, comme autrefois Peyrilhe : « *ut cancrum curare, sic eum definire per arduum est* ».

La clinique seule, en effet, ne suffit pas. Elle nous montre bien une tumeur, d'abord circonscrite, locale, qui s'étend, s'ulcère, envahit de proche en proche, puis à distance, les autres parties de l'organisme ; mais cette évolution, si typique soit-elle, est également celle de nombre de maladies infectieuses, où une première localisation est le point de départ d'une généralisation de foyers secondaires multiples ; et quand l'infection est chronique et de forme productive, néoplasique, la ressemblance clinique est complète. Tel est parfois le cas de la syphilis, de la tuberculose, et le plus souvent de l'actinomyose, si récemment confondue encore avec les sarcomes.

Ce dernier exemple suffit à prouver que l'anatomie pathologique macroscopique ne suffit pas non plus à identifier le cancer. Et de fait, les caractères grossiers qu'elle nous fait reconnaître n'ont guère plus de précision que les symptômes cliniques. Le suc cancéreux de Cruveilhier, suc galactiforme, miscible à l'eau, par exemple, est un bon signe pour distinguer le cancer du sein des fibromes, mais il peut être parfaitement simulé par une infiltration leucocytaire abondante du tissu examiné.

La chimie des tumeurs n'a dans le passé, où elle fut certainement beaucoup plus étudiée que dans le présent, fourni que des caractères incertains, et nous en sommes encore à attendre les renseignements utiles qu'elle ne pourra manquer de nous donner dans l'avenir.

L'expérimentation physiologique commence, par les greffes de tumeurs, à nous éclairer sur bien des points de la biologie des cellules néoplasiques. Mais c'est justement à la condition d'être soumise au contrôle constant de l'examen histologique, sous peine de confusions continues avec les inoculations septiques.

Et pour ne faire entrer dans notre définition que des données positives, actuellement démontrées, nous laisserons de côté pour le moment les résultats des recherches bactériologiques, et même toutes



les investigations pathogéniques, qui n'ont encore fourni que des hypothèses.

C'est donc, en dernière analyse, l'histologie seule qui peut présentement nous guider dans l'étude du cancer. C'est elle qui, en nous apprenant la nature cellulaire du néoplasme, et en nous montrant avec certitude le moment où il devient infectant, c'est-à-dire cancéreux, nous en permet une reconnaissance assurée, et nous fournit les caractères dont nous pourrions tirer une définition du mal.

Elle nous montre que le cancer est une tumeur par prolifération cellulaire.

Les éléments proliférés dérivent des éléments cellulaires de la région intéressée et en dérivent par descendance directe.

Ces éléments cellulaires de la tumeur peuvent être typiques ou atypiques, c'est-à-dire ressembler aux éléments normaux dont ils descendent, ou s'en écarter plus ou moins complètement par leurs apparences morphologiques.

La prolifération, les processus de division et de multiplication cellulaires peuvent se faire suivant des modalités irrégulières, ou conformément aux types physiologiques.

Ce sont là des caractères de valeur, insuffisants cependant à spécialiser le cancer. Car si l'atypie morphologique, comme les anomalies prolifératives, sont souvent en rapport avec la nature cancéreuse de la tumeur, elles peuvent se rencontrer également dans les hyperplasies inflammatoires et dans les néoplasies non infectantes.

Ce qui caractérise essentiellement le cancer, ce sont ses propriétés destructrices, envahissantes et infectantes, et ce que nous apprend l'étude histologique, c'est que l'infection dans le cancer est le fait des éléments cellulaires proliférés.

A l'inverse de toutes les infections, de toutes les maladies parasitaires actuellement connues, où l'infection, l'envahissement de l'organisme sont le fait d'éléments étrangers à l'organisme, microbes, parasites végétaux ou animaux, et où le foyer morbide se constitue autour de ces parasites, par les éléments de défense de l'organisme; dans le cancer, ce qui envahit, et ce qui constitue les foyers morbides, ce sont des éléments autochtones, des cellules de l'organisme, issues du foyer initial et indéfiniment proliférées. Si nombreuses que soient les tumeurs secondaires, si considérable que soit leur volume, elles sont toujours et exclusivement constituées par la descendance des éléments cellulaires qui, proliférés au foyer initial, ont ensuite envahi de proche en proche ou à distance, par les voies vasculaires, les régions même les plus éloignées du corps.

Voilà ce qui caractérise le cancer, et qui ne se rencontre en aucune autre forme morbide.

Et cela seul le caractérise; de sorte que le cancer ne devient reconnaissable qu'au moment où il devient infectant, ce que seule



l'histologie peut nous révéler dans les phases initiales du processus.

Le cancer ne peut être affirmé que lorsqu'il est envahissant. A partir de ce moment, sa physionomie se complète par le retentissement sur l'organisme non seulement des entraves ou suppressions fonctionnelles dues aux compressions ou aux destructions d'organes, mais encore par des phénomènes d'intoxication qui révèlent l'action nocive des produits élaborés par les cellules néoplasiques. C'est la *cachexie cancéreuse*.

Avec des variétés dans la rapidité et l'intensité du processus, dans la précocité plus ou moins grande du retentissement sur la santé générale, ces caractères appartiennent à toutes les tumeurs malignes. Et celles-ci peuvent être constituées aux dépens de tous les éléments cellulaires de l'organisme. Il y a donc des *cancers épithéliaux* et des *cancers conjonctifs*, des cancers de toutes les espèces et variétés de cellules qui se rencontrent dans l'économie, dans la mesure tout au moins où celles-ci sont capables de prolifération à l'état physiologique. Et ce nous paraît pure question de mots de vouloir réserver le nom de cancer aux seules néoplasies épithéliales malignes en décrivant à côté, sous les noms d'endothéliomes, sarcomes, chondromes, etc., des tumeurs également malignes et dont l'évolution traduit un processus identique.

En réalité, dans toutes ces formes morbides il s'agit toujours d'un même processus.

Car le cancer n'est pas une maladie; même en s'en tenant aux seuls épithéliomes, la multiplicité des formes morbides et des types anatomiques en exclut l'idée. C'est un groupement d'affections rapprochées, à défaut de la notion étiologique, qui nous manque encore actuellement, par l'identité du processus; et c'est ce processus identique pour toutes les variétés de néoplasies malignes qui seul mérite le nom de cancer.

De ces données entièrement positives, et sans y faire entrer aucune hypothèse pathogénique, nous tirerons notre définition :

*Caractérisé cliniquement par une tumeur locale, apparente ou cachée, selon l'organe dans lequel il se développe, et qui progressivement envahit et empoisonne l'organisme entier, le cancer n'est pas une maladie, mais un processus morbide.*

*C'est un processus d'auto-infection de l'organisme par des cellules de l'organisme; cellules proliférées, envahissantes et destructrices des éléments normaux avec lesquels elles entrent en conflit.*

*Tous les éléments cellulaires de l'organisme sont éventuellement capables de cette activité pathogène, exactement dans la mesure où ils sont capables de prolifération et d'hyperplasie régénératrices, irritatives ou compensatrices, fonctions normales dont le processus cancéreux représente la déviation pathologique.*



## II. — LE PROCESSUS CANCÉREUX

### I. — DESCRIPTION GÉNÉRALE DU PROCESSUS.

Tel que nous l'avons défini, le cancer est essentiellement caractérisé par une prolifération cellulaire envahissante, dont le début est toujours local, circonscrit, même très étroitement circonscrit. Jamais le cancer n'apparaît généralisé d'emblée. C'est donc d'abord une affection locale, sans retentissement sur la santé générale, et constituée par la prolifération d'un groupe cellulaire, d'éléments de même espèce et de même variété. Et, comme il y a unité de siège initial, il y a également unité d'espèce cellulaire en cause. Dans la règle, le cancer débute par un seul point, et intéresse une seule variété d'éléments cellulaires.

Ce qui ne veut pas dire que la tumeur soit exclusivement constituée d'éléments en prolifération cancéreuse; il y a, en outre des vaisseaux, une trame de soutien, et l'on distingue un *parenchyme* et un *stroma*. Le *parenchyme* constitué par les cellules proliférées et néoplasiques est seul cancéreux; le *stroma*, charpente de soutien et vaisseaux nutritifs, est constitué aux dépens des éléments de la région intéressée, et doit être considéré comme formation secondaire, non spécifique.

Ainsi, début local par une prolifération cellulaire d'abord circonscrite et qui, au fur et à mesure qu'elle se développe, utilise à son profit les vaisseaux et la trame conjonctive de la région intéressée, constituant peu à peu une tumeur.

Puis, et selon les qualités propres aux éléments en prolifération, selon aussi celles qu'ils ont acquises dans leur évolution néoplasique, tantôt, la prolifération dominant, les cellules s'accumulent en masses exubérantes refoulant et détruisant les tissus avoisinants et formant des *tumeurs* plus ou moins volumineuses, tantôt les éléments néoplasiques de vitalité imparfaite et d'évolution courte dégénèrent rapidement; la tumeur, qui détruit les tissus en les envahissant, se détruit elle-même au fur et à mesure qu'elle se forme, et il en résulte, si elle est en rapport avec une surface ou une cavité, une *ulcération* progressivement creusante et extensive.

Dans un cas comme dans l'autre, le processus est le même, et toujours constitué par la prolifération des éléments néoplasiques, leur multiplication indéfinie et leur envahissement de proche en proche des tissus avoisinants. Les éléments néoplasiques se disséminent par la migration cellulaire dans les espaces conjonctifs, les voies vasculaires, lymphatiques, sanguines, les cavités séreuses. Partout où elles pénètrent, les cellules cancéreuses sont aptes à se greffer; elles s'implantent, prolifèrent et reproduisent ainsi dans



l'organisme un nombre indéfini de tumeurs secondaires ; c'est la *généralisation* du cancer.

En plus de ces caractères fondamentaux et qui sont les mêmes quelle que soit la variété du cancer, on observe des modifications morphologiques et fonctionnelles des cellules ainsi intéressées par la prolifération néoplasique ; des troubles fonctionnels et des altérations variées de ces cellules dont la vitalité est souvent compromise par l'intensité même de leur processus prolifératif, d'où de nombreux types de *dégénérescences*.

Parallèlement, des modifications importantes se passent dans les tissus en rapport avec les cellules proliférées ; d'une part, la trame conjonctivo-vasculaire est utilisée par la tumeur en prolifération qui y puise ses principes nutritifs ; d'autre part, le cancer y rencontre des éléments de défense de l'organisme, qui peuvent parfois entraver son développement et tout au moins contribuent à modifier son évolution et sa morphologie.

On observe enfin, et cela à une période plus ou moins tardive selon les cas et selon les variétés de cancers, un retentissement sur l'ensemble de l'organisme de cette affection d'abord locale, puis généralisée ; retentissement de causes diverses, mais au nombre desquelles il faut compter l'action nocive spécifique des éléments néoplasiques, et qui constitue la *cachexie cancéreuse*.

Dans cet ensemble que constitue le *processus cancéreux*, nous avons à étudier tout d'abord la cellule cancéreuse, l'élément essentiel, actif, du processus ; sa biologie, ses fonctions, ses modes de multiplication, les dégénérescences qu'elle subit ; ses rapports avec les autres éléments de l'organisme, les efforts réactionnels et défensifs de celui-ci, les modifications qu'il en éprouve. Puis les étapes du processus, ses débuts et ses rapports avec les états morbides antérieurs et préparatoires ; l'accroissement et l'extension du cancer ; sa généralisation et son retentissement sur l'organisme, la cachexie cancéreuse.

## II. — LA CELLULE CANCÉREUSE.

La cellule cancéreuse est surtout remarquable par son indépendance relative de l'organisme dans lequel elle se développe ; par sa tendance à s'affranchir du plan d'organisation, pour se comporter en véritable parasite. Aussi est-il possible de l'étudier comme telle, comme un organisme indépendant, dans ses principales propriétés. Et cela, ainsi que nous le verrons, est possible non seulement en l'observant dans son milieu naturel et en dissociant, par la pensée, ce qui est de son fait ou appartient aux éléments avoisinants, mais encore en l'isolant, en la transportant expérimentalement dans un autre organisme comme les greffes des tumeurs nous permettent de le faire, dans un certain nombre de cas tout au moins.



**1° Modes de multiplication.** — De ses propriétés, la plus caractéristique est la propriété de reproduction. La cellule cancéreuse est avant tout un élément proliférant : c'est par la multiplication excessive de ses éléments que la tumeur cancéreuse se spécialise tout d'abord, et c'est par cette propriété essentielle que nous devons en commencer l'étude.

Tous les modes de reproduction cellulaire peuvent être observés dans les cancers. Le plus important et le plus fréquent est celui de la division indirecte des noyaux, de la karyokinèse ; on observe également la division directe, et les modalités particulières qualifiées de fragmentation.

**Karyokinèse.** — Les travaux d'Arnold (1), Martin (2), Cornil (3), Filbri (4), Rosow (5), Podwyssozki (6), Seslawin (7), Borrel (8), Fabre-Domergue (9), Strœbe (10), Schütz, Karg, V. Müller (11), Pfitzner, Schottländer (12), Trambusti (13), Galeotti (14), Krompecher (15), etc., ont établi la constance de ce mode de reproduction dans les tumeurs épithéliales et conjonctives, dans toutes les variétés de tumeurs malignes.

Des observations de Cornil, de Seslawin, de Hauser, etc., résulte qu'il y a un rapport direct entre l'activité de développement de la tumeur et la fréquence des figures de karyokinèse, et aussi ce fait, d'importance majeure pour interpréter l'origine et la nature du processus, que, tandis que les cellules néoplasiques (cellules épithéliales, cellules sarcomateuses) seules offrent cette abondance de figures karyokinétiques, les cellules de la trame n'en présentent pas ou seulement à titre exceptionnel.

(1) ARNOLD, Ueber feinere Struktur der Zellen unter normalen und pathologischen Bedingungen (*Virch. Archiv*, 79). — Ueber Kernteilungsfiguren in den Zellen der Geschwulste (*Virch. Archiv*, 78).

(2) MARTIN, Zur Kenntniss der indirekte Kernteilung (*Virch. Archiv*, 1881).

(3) CORNIL, Sur le procédé de division indirecte des noyaux et des cellules épithéliales dans les tumeurs (épithéliome, carcinome, papillome) (*Arch. de physiol.*, 1886).

(4) FILBRI, Inaug. Diss. Bonn, 1887.

(5) ROSOW, Inaug. Diss. Saint-Petersbourg, 1888.

(6) PODWYSSOZKI, *Wratsch*, 1889.

(7) SESLAWIN, Inaug. Diss. Saint-Petersbourg, 1889.

(8) BORREL, De la division du noyau et de la division cellulaire dans les tumeurs épithéliales (*Journal de l'anatomie*, 1892).

(9) FABRE-DOMERGUE, Les cancers épithéliaux. Histologie. Histogénie. Étiologie. Applications thérapeutiques. Paris, 1898.

(10) STRÖBE, Kernteilung und Riesenzellenbildung in Geschwulsten (*Ziegler's Beiträge*, VII). — Zur Kenntniss Verschiedener cellulärer Vorgänge (*Ibid.*, XI). — Ueber Vorkommen und Bedeutung der asymmetrischen Karyokinese (*Ibid.*, XIV).

(11) VITALIS MÜLLER, Ueber celluläre Vorgänge in Geschwülsten (*Virch. Archiv*, CXXX).

(12) SCHOTTLÄNDER, *Arch. f. Mikroskop. Anat.*, 31.

(13) TRAMBUSTI, *Ziegler's Beiträge*, 22.

(14) GALEOTTI, *Ziegler's Beiträge*, 20.

(15) KROMPECHER, Ueber Zellteilung (*Centralblatt f. allg. Path. u. Path. Anat.*, 1902).



Dans le cancer de l'estomac, Hauser (1) compte 500 mitoses épithéliales, contre 8 seulement dans le tissu conjonctif du stroma. Aussi peut-on, dans une certaine mesure, conjecturer de la malignité d'une tumeur par l'abondance des mitoses que l'on y rencontre. Dans le grand nombre de cellules en division, on peut en saisir à tous les stades du processus, et l'on peut constater ainsi que tandis que, pour un certain nombre de cellules, les phénomènes de la karyokinèse s'effectuent avec des apparences absolument normales, pour d'autres, et en nombre plus ou moins considérable selon les tumeurs étudiées, des anomalies se rencontrent aux divers stades de la division.

Ce n'est donc pas seulement par leur abondance que les mitoses des cancers sont remarquables ; c'est encore et surtout par les nombreuses modifications pathologiques qu'elles présentent. Cornil, dès 1886, a attiré l'attention sur la fréquence des karyokinèses anormales dans les néoplasmes, et les observations qu'on en a pu faire ont pris une importance considérable, tant au point de vue des inductions que l'on en peut tirer sur le processus lui-même, puisque plusieurs théories pathogéniques en sont issues, qu'au sujet de l'interprétation de certaines figures rencontrées dans les cellules des tumeurs, et considérées comme des parasites par des observateurs trop pressés d'y découvrir la cause spécifique de ces néoplasies.

Les anomalies observées consistent en la présence dans les cellules en prolifération de divisions nucléaires multipolaires à 3, 4, 5 branches et plus, surtout fréquentes dans les cellules volumineuses et hypertrophiques (fig. 91) ; dans des irrégularités de forme, de nombre, de volume des filaments chromatiques ; la division incomplète de la cellule aboutissant à la formation de cellules géantes à noyaux multiples, l'essaimage de fragments de chromatine dans le protoplasma ; la multiplication isolée des centrosomes (Borrel) (2) et leur inclusion dans des vacuoles du protoplasma ; l'inclusion de noyaux dégénérés ou de cellules filles dans le protoplasma de la cellule mère. Schottlander, Trambusti et Flemming décrivent des mitoses avec chromosomes égarés. Toutes ces apparences, dont, grâce à des techniques colorantes perfectionnées, l'origine cellulaire ou nucléaire a pu être nettement affirmée, reproduisent complètement les diverses figures présentées comme parasites intracellulaires ou intranucléaires [Cornil (3), Pianese (4), etc.].

Les mitoses multipolaires sont relativement fréquentes (5). D'après

(1) HAUSER, Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms. Iéna, 1890.

(2) BORREL, *Congrès int. de médecine*, Paris, 1900.

(3) CORNIL, *Congrès int. de médecine*, Rome, 1894.

(4) PIANESE, Beiträge zur Histologie und Aetiologie des Carcinom's (Ziegler's Beiträge, 1896).

(5) CORNIL, Mode de multiplication des cellules et des noyaux dans l'épithélioma (*Journ. de l'anat.*, 1891). — Cornil a trouvé des variations en rapport avec le



un relevé de Krompecher portant sur 313 tumeurs malignes, tant épithéliales que conjonctives, la division mitotique double se rencontrerait dans 77 p. 100 des cas, la mitose multiple dans 47 p. 100. Cet auteur décrit soigneusement la forme des cellules, et constate que les mitoses multiples se rencontrent dans des cellules nettement limitées, le plus souvent bien symétriques, les segments chromatiques et achromatiques présentant dans le plus grand nombre des cas une division nettement ordonnée dans l'espace, suivant le type des corps stéréométriques (tétraèdre, octaèdre, hexaèdre, etc.).

L'incidence variable des coupes peut donner aux figures de division une apparence faussement asymétrique, mais il existe aussi des mitoses réellement asymétriques.

Les mitoses multipolaires se rencontrent d'ailleurs dans des conditions absolument physiologiques dans les tissus de l'embryon; on ne saurait donc, par cela seul, les considérer comme pathologiques.

Chaque observateur, d'ailleurs, attache une importance plus particulière à telle ou telle de ces anomalies.

Hansemann (1) a particulièrement insisté sur l'asymétrie des figures de karyokinèse, le partage inégal des filaments mitotiques, les formations de cellules à noyaux hyperchromatiques et hypochromatiques. D'après lui, à chaque race cellulaire correspond un certain type de mitose assez caractéristique pour permettre de diagnostiquer la variété de cellule. Dans les tumeurs, les caractères des mitoses changent, et les modifications portent sur tous leurs éléments constitutifs, chromosomes, fuseau, durée de chaque phase, situation des mitoses dans les cellules, forme des cellules pendant la mitose, etc. Il décrit notamment des cellules avec chromosomes, en nombre normal, mais altérés dans leur forme; des altérations des corpuscules centraux, des cellules à noyaux hypochromatiques avec diminution du nombre des chromosomes; des cellules à noyaux hyperchromatiques avec augmentation des chromosomes. Les noyaux hypochromatiques peuvent résulter de dégénérescences partielles des chromosomes, mais il attribue surtout leur origine à un phénomène auquel il attache une importance capitale, à l'asymétrie des mitoses; au partage inégal de la substance chromatique dans la division des noyaux. Les mitoses asymétriques seraient, d'après lui, surtout fréquentes dans les carcinomes, plus rares dans les sarcomes, et ne se rencontreraient pas dans les hyperplasies et les tumeurs bénignes. Ces modifications du processus mitotique, Hansemann les

volume des cellules. Les cellules de 15 à 20  $\mu$  présenteraient des divisions doubles, celles de 25 à 40  $\mu$  des divisions multipolaires.

(1) HANSEMANN, Ueber Asymetrische Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung (*Virch. Archiv*, 1890). — Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der zellen. Berlin, 1893. — Die Mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin, 1897. — Ueber Kernteilungsfiguren in bösartigen Geschwülsten (*Biologisches Centralblatt*, 1904).



croit propres aux cancers, elles lui paraissent indiquer un processus spécial constituant l'opposé de la différenciation des cellules de l'œuf dans le développement normal de l'organisme (*prosoplasie*) et aboutissant, au contraire, à une *indifférenciation* (*anaplasie*), d'où la formation de cellules néoplasiques capables d'une existence hautement indépendante. C'est là la base de sa théorie de l'*anaplasie cellulaire* dans le cancer.

Mais indépendamment de l'exagération manifeste des conclusions d'Hanse mann, le fait même de la présence de mitoses asymétriques exclusivement dans les cancers a été contesté par la plupart des observateurs.

Il faut d'abord, dans l'interprétation de ces figures, se garer de l'erreur que peut causer l'observation de cellules coupées obliquement (Krompecher), ou encore de la fausse apparence d'asymétrie que déterminent l'irrégularité et le retard dans la migration des chromosomes (V. Müller).

Nombre d'auteurs, Krüse, V. Müller, Strœbe, Schütz, Karg, Trambusti, Galeotti, etc., ont en effet décrit des figures de division nucléaire hyper et hypochromatiques et des divisions asymétriques. Mais, s'ils les ont rencontrées dans les cancers, épithéliomes et sarcomes, ils ne pensent nullement, comme Hanse mann, que ces figures soient propres aux néoplasies malignes, et ils les ont, en effet, trouvées également dans une foule d'états prolifératifs, tumeurs bénignes, hyperplasies, inflammations, dans de simples régénérations de tissus lésés, et même dans les tissus normaux d'animaux divers.

De fait, toutes ces irrégularités du processus mitotique, bien qu'incontestablement plus fréquentes dans les tumeurs et particulièrement dans les tumeurs malignes, ne leur sont pas spéciales, mais sont simplement en rapport avec l'anomalie du processus, et indiquent surtout qu'il s'agit, dans les tumeurs, de cellules malades, de cellules pathologiques. Et c'est ainsi que ces anomalies peuvent être provoquées par des agents physiques, mécaniques ou toxiques : Galeotti a pu expérimentalement, sous l'influence de la chaleur, produire des mitoses asymétriques de forme hyper ou hypochromatique, et les cellules résultant de ces mitoses se comportaient absolument comme celles résultant de mitoses normales ; Schottländer a vu la karyokinèse irrégulière dans l'épithélium de la membrane de Descemet, après irritation par le chlorure de zinc ; Hertwig (1) a pu expérimentalement produire des karyokinèses anormales en faisant agir sur des œufs fécondés de *Strongylocentrotus* des substances toxiques diluées, telles que le sulfate de quinine et le chloral.

(1) HERTWIG, La cellule et les tissus, trad. Joulin, Paris, 1894.



Outre ces modifications de forme, de volume, de proportions inégales dans les substances chromatiques et achromatiques, les mitoses des tumeurs présentent habituellement un trouble considérable dans la direction du plan de division cellulaire. C'est un point sur lequel Fabre-Domergue (1) a particulièrement attiré l'attention, montrant que dans les tissus normaux, dans les revêtements épithéliaux par exemple, la direction du plan de division est fixe et invariable, qu'il est déjà troublé dans les processus hyperplasiques et complètement perturbé dans les néoplasies malignes, et il a voulu faire de cette *désorientation de la cytodièrese* un phénomène essentiel du processus cancéreux. Il semble que ce soit simplement la conséquence de la prolifération excessive des cellules, dont l'ordination est troublée par l'exubérance de leur nombre.

C'est dans un tout autre sens que Farmer, Moore et Walker (2), et, avec eux, Bashford et Murray, interprètent les anomalies de la division mitotique des cancers. Ils y voient un processus tout particulier sur lequel ils ont édifié une théorie de la nature « *gamétoïde* » du cancer.

Farmer, Moore et Walker, de l'étude de divers cancers humains, tirent cette conclusion que la diminution du nombre des chromosomes dans les noyaux en karyokinèse des cellules cancéreuses, diminution déjà signalée par Hansemann et attribuée par lui soit aux mitoses asymétriques, soit à la destruction partielle de certains chromosomes, correspond non à une altération pathologique éventuelle, mais à un processus qui doit être mis en parallèle avec la réduction de maturation des cellules sexuelles des animaux et des plantes. Réduction qui précède la fécondation et par laquelle le nombre des chromosomes devient approximativement la moitié de celui que renferment les cellules somatiques. Ainsi les tumeurs malignes tireraient leurs propriétés de croissance exubérante des qualités mêmes de leurs cellules génératrices, semblables aux cellules sexuelles des animaux, et comme elles capables d'engendrer toute une postérité cellulaire indépendante.

Des observations confirmatives ont été faites par Bashford et ses collaborateurs du Comité anglais de recherches sur le cancer (3), sur des tumeurs de diverses espèces animales (chien, souris, cheval, vache, truite), des sarcomes et des carcinomes. Un certain nombre des cellules cancéreuses présentent une réduction de moitié

(1) FABRE-DOMERGUE, *Comptes rendus*, 1893. — Les cancers épithéliaux. Histologie. Histogénie. Étiologie. Applications thérapeutiques. Paris, 1898.

(2) FARMER, MOORE et WALKER, Resemblances exhibited between the Cells of Malignant Growths in Man and those of Normal reproductive Tissues (*Proc. Roy. Soc.*, vol. LXXII).

(3) Scientific reports on the investigations of the cancer research fund. — The zoological distribution, the limitations in the transmissibility, and the comparative histological and cytological characters of malignant new Growths. London, 1904. — The Growth of cancer under natural and experimental conditions. London, 1905. — BASHFORD et MURRAY, *Lancet*, 1904.



du nombre de leurs chromosomes, par rapport aux cellules somatiques de la même espèce animale.

Dans le stroma, au contraire, sauf une exception toutefois, les cellules sont du type somatique.

Les cellules en division hétérotype ne se rencontrent pas dans toutes les parties des tumeurs, et sont moins nombreuses dans les tumeurs à cellules se rapprochant du type adulte. Dans la zone de croissance des tumeurs, les mitoses sont exclusivement du type somatique.

Les mitoses hétérotypes se distinguent des somatiques par les caractères suivants : les chromosomes n'ont pas la forme de V, mais d'anneaux, d'ellipses ou de tétraèdres. Le nombre d'anneaux chromosomiques constituant la plaque équatoriale est moitié du nombre caractéristique des mitoses somatiques. Au stade amphistère, les chromosomes présentent leur grand axe parallèle aux filaments du fuseau, etc.

Des figures comparatives montrent l'évolution parallèle de la division cellulaire dans le testicule et dans les éléments cancéreux d'une même espèce animale (souris).

Les mitoses hétérotypes ne se rencontreraient que dans les tumeurs primitives et manqueraient dans les métastases, où seules seraient présentes des mitoses du type somatique.

Les auteurs ne peuvent d'ailleurs déterminer avec certitude si la diminution du nombre des chromosomes est la conséquence d'une mitose asymétrique ou de l'élimination de chromatine dans des mitoses multipolaires ou hétérotypiques.

Pour compléter l'assimilation du processus cancéreux avec les phénomènes de la reproduction sexuelle, Bashford pense même avoir observé dans les tumeurs de la souris un véritable phénomène de conjugaison cellulaire. Dans une tumeur greffée depuis une semaine, il a trouvé des cellules dont les noyaux poussaient des prolongements amiboïdes en forme de doigts ; fréquemment un de ces prolongements se voyait étroitement appliqué contre la cellule adjacente, et dans quelques cas ce prolongement, qui paraissait formé de chromatine condensée, traversait le corps cellulaire pour s'accoler étroitement au noyau de la cellule voisine. Enfin, à un degré de plus, les deux noyaux se montraient continus, joints à travers les corps cellulaires. Les mêmes phénomènes ont été observés dans une tumeur de sept semaines.

En outre, en greffant sur d'autres souris, parallèlement les tumeurs dans lesquelles avaient été observés ces phénomènes de conjugaison et des tumeurs à croissance lente et qui n'en présentaient pas, la greffe des premières a fourni 34 succès sur 69 souris inoculées, et les tumeurs obtenues ont présenté une croissance rapide, tandis que la greffe des secondes n'a fourni que 3 succès sur 47 souris inoculées.



De ces observations, Bashford croit pouvoir conclure à un processus identique à celui de la conjugaison chez les protozoaires et les plantes inférieures et ayant la même signification, à savoir d'être le point de départ d'un nouveau cycle de générations.

« La conjugaison ou fertilisation dans toutes les formes vitales est le point de départ pour une nouvelle génération chez les protozoaires et les métazoaires, chez les animaux et les plantes. Elle est toujours suivie, dans les cas normaux, par une croissance renouvelée et indépendante, et est ainsi capable d'expliquer la croissance indépendante des tumeurs malignes et de leurs métastases. »

Il y a dans ces travaux des chercheurs anglais de curieux rapprochements et des constatations intéressantes. Il s'en faut néanmoins de beaucoup qu'on puisse, sur ces seules observations, s'associer aux conclusions qu'ils en tirent.

En effet, d'une part, les mitoses hétérotypes avec réduction du nombre des chromosomes peuvent parfaitement être la conséquence de mitoses antérieures, soit multipolaires, soit asymétriques, les unes et les autres capables d'amener la réduction du nombre des chromosomes et la diminution du contenu chromatique; or ces phénomènes ont été rencontrés dans des processus inflammatoires ou hyperplasiques sans rapport avec le cancer. D'autre part, et en ce qui concerne les apparences de conjugaison cellulaire, rien ne prouve qu'il y ait là réellement une fécondation suivie de prolifération ultérieure. En outre, il semble y avoir une contradiction entre ce fait que les mitoses hétérotypes, considérées comme préparatoires à la fécondation, ne se rencontrent que dans les tumeurs primitives et manquent dans les tumeurs secondaires, tandis que c'est précisément dans des greffes de tumeurs, l'analogue, par conséquent, des tumeurs métastatiques, que les conjugaisons cellulaires ont été rencontrées.

Des critiques semblables ont d'ailleurs été faites par Winiwarter et par Hansemann (1). Aussi, dans un travail ultérieur, Bashford et Murray (2), après un nouvel examen de leurs préparations, se déclarent convaincus que ce qu'ils avaient pris pour des mitoses hétérotypes sont en réalité des mitoses du type somatique, et que les apparences décrites tenaient à des causes d'erreur diverses, ou appartenaient à des mitoses asymétriques ou multipolaires. Tandis que Farmer Moore et Walker (3) maintiennent encore leurs conclusions primitives en ce qui concerne ces mitoses hétérotypes.

Cette idée que le processus cancéreux peut avoir à son origine

(1) HANSEMAN, *Biolog. Centralblatt*, XXIV, XXV.

(2) E.-F. BASHFORD et J.-A. MURRAY, On the occurrence of heterotypical Mitoses in Cancer (*Proc. Roy. Soc.*, 30 janv. 1906).

(3) FARMER, MOORE et WALKER, On the Cytology of Malignant Growths (*Proc. Roy. Soc.*, 27 mars 1906).



une fécondation cellulaire a d'ailleurs été antérieurement soutenue, sous une forme quelque peu différente, par Klebs (1) et par Schleich (2). Klebs, pour expliquer la croissance exubérante, caractéristique des tumeurs malignes, admet que les noyaux des cellules parenchymateuses sont pénétrés par les leucocytes, qui se dissolvent à leur intérieur, fournissent une quantité exubérante de chromatine, et provoquent la division de l'élément en se fondant dans sa substance. Il admet ainsi une sorte de fécondation cellulaire analogue à la fécondation de l'œuf par le spermatozoïde. En réalité, il s'agit là de phénomènes de phagocytose, qui sont en effet très fréquents dans les tumeurs, et dont nous nous occuperons en étudiant la réaction des tissus à l'encontre des cellules néoplasiques.

Hallion (3) a également soutenu, avec des arguments purement théoriques, il est vrai, l'idée de l'origine du cancer par fécondation réciproque de deux cellules de même espèce au sein d'un tissu.

**Division directe.** — La division directe s'observe dans les cancers; elle se fait soit par sectionnement, soit encore par étirement suivant le mode décrit par Ranvier pour la division des globules blancs de l'axolotl.

Borrel a vu ces phénomènes d'étirement des noyaux dans les cellules néoplasiques avec des figures complexes de noyaux multilobés donnant naissance à deux, trois, quatre ou cinq noyaux. V. Müller, Ströbe, Arnold, Trambusti se sont également occupés de la division directe du noyau dans les tumeurs. Le premier croit, en opposition à Flemming, que des cellules entièrement vivaces peuvent résulter de ce mode de division. D'ailleurs, Meves a vu les mitoses reparaitre chez des cellules divisées amitotiquement, et Krompecher, qui a observé le même fait, pense que la mitose et l'amitose ne constituent pas des modes de division cellulaire fondamentalement différents. La segmentation directe peut être également multiple et paraît évoluer suivant les mêmes lois que la mitose multiple par rapport aux figures stéréométriques (Krompecher).

Nedjelski (4) a fait une étude spéciale des divisions amitotiques; il les a rencontrées dans les sarcomes, les carcinomes, les tumeurs de toutes variétés, et aussi dans les processus inflammatoires. Dans aucune tumeur il n'a trouvé une division amitotique qui lui fût spéciale et caractéristique. Du reste, dans toutes il trouvait aussi bien des amitoses que des mitoses. D'après lui, le début de l'amitose

(1) KLEBS, *Allgemeine Pathologie*. Iéna, 1889.

(2) SCHLEICH, Infektion und Geschwülstbildung (*Deutsche med. Woch.*, 1891). — SCHLEICH, Ueber die Aetiologie der Geschwülste. Berlin, 1889. — Une cellule incitée par des excitants mécaniques, chimiques ou thermiques, devient infectieuse et joue le rôle de sperme vis-à-vis des autres cellules.

(3) HALLION, Sur la pathogénie du cancer, théorie karyogamique (*Presse médicale*, 5 janv. 1907).

(4) NEDJELSKI, Ueber die amitotische Theilung in pathologischen Neubildungen, hauptsächlich Sarkomen u. Carcinomen (*Ziegler's Beiträge*, Bd. XXVII).



est marqué par une augmentation considérable du nucléole, plus dans les carcinomes que dans les sarcomes ; la division du noyau se fait ensuite par étranglement ou par étirement, ou l'un et l'autre à la fois.

Dans l'amitose, il faut ranger les phénomènes de la fragmentation d'Arnold (1), fréquente aussi dans les tumeurs. Elle consiste en la division du noyau en deux ou plusieurs segments nucléaires égaux, ou plus souvent inégaux, et qui ne se séparent pas par des surfaces de division régulière. La fragmentation peut être directe, c'est-à-dire sans accroissement et ordination anormale de la substance chromatique. La signification de ces phénomènes reste indécise. Ces fragments de noyau sont-ils capables de vie ? les cellules migratrices ne jouent-elles aucun rôle dans leur production (Demarbaix) (2) ? ne seraient-ce pas des altérations *post mortem* (Aoyama) (3) ? Ces figures ont été décrites par Arnold dans les cellules de tumeurs conjonctives et épithéliales et aussi dans divers états inflammatoires (infiltrats typhiques). V. Müller les a vues surtout dans les cellules des tumeurs présentant la dégénération hydropique ; Ströbe dans les épithéliomes et les sarcomes. Il y a là encore une source de confusion avec des figures parasitaires.

**Formations cellulaires anormales.** — Comme conséquence du mode anormal de la division cellulaire, et cela aussi bien par karyokinèse que par segmentation directe, peut résulter la production de cellules géantes qui se rencontrent éventuellement dans toutes les formes de néoplasmes, indépendamment des cas où il s'agit d'éléments propres à certains tissus, mégacaryocytes, myélopaxes.

Il s'agit en outre ici de cellules géantes appartenant au parenchyme cancéreux et non au stroma. Ces cellules géantes à noyaux multiples résultent de divisions cellulaires incomplètes et successives, les noyaux seuls se divisant et se multipliant ainsi dans la cellule, tandis que le protoplasma s'accroît sans se diviser (Cornil). Fréquemment, ce sont des mitoses pluripolaires qui donnent naissance aux cellules géantes à noyaux multiples. Ce processus d'ailleurs n'a non plus rien de spécial aux cancers, et Chabry a pu le reproduire expérimentalement par l'irritation mécanique d'œufs d'ascidies.

La division cellulaire, tout en restant incomplète, peut être poussée plus loin ; ce sont alors des cellules filles et non plus des noyaux qui s'accumulent dans une seule cellule mère (formations endogènes, physalides de Virchow). Ces figures sont également à retenir pour la discussion du parasitisme cellulaire et sont à rapprocher des phéno-

(1) ARNOLD, *Virch. Arch.*, 1883-1884. — *Arch. f. Mikroskop. Anat.*, 1887-1888.

(2) DEMARBAIX, Division et dégénérescence des cellules géantes de la moelle des os (*La cellule*, 1889).

(3) AOYAMA, *Virch. Archiv*, 1886.



mènes de bourgeonnement des noyaux (Kernknospung) décrits par Kölliker, Virchow, Meckel, Frey, etc., et dans lesquels se détache du noyau une portion relativement petite, capable de vie et de transformations ultérieures, avec ou sans transformations concomitantes du noyau principal. Borrel admet également que la gemmation simple est un phénomène assez fréquent.

En résumé, les anomalies du processus de division cellulaire sont particulièrement fréquentes dans les cancers, plus fréquentes même que dans les autres processus de multiplication cellulaire active, où toutefois elles peuvent toutes se rencontrer ; de sorte qu'aucune de ces anomalies ne saurait jusqu'à présent être considérée comme spéciale au processus cancéreux. De plus, dans les cancers, ces anomalies ne sont nullement constantes ; dans tous on rencontre des figures mitotiques normales, dans beaucoup même on ne trouve que difficilement des divisions irrégulières, et il paraît y avoir dans une certaine mesure concordance entre l'atypie morphologique des cellules cancéreuses, les allures désordonnées du processus et la fréquence des déviations du phénomène de multiplication cellulaire.

Aussi, loin de chercher dans les modalités anormales de la reproduction des cellules cancéreuses la cause même du processus, nous n'y voyons que la manifestation des états pathologiques de ces cellules ; états pathologiques qui se relient intimement aux altérations des fonctions cellulaires dans les processus inflammatoires et particulièrement dans les inflammations chroniques, et dont nous allons trouver la confirmation dans les analogies morphologiques des cellules dans les uns et les autres de ces états morbides.

**2<sup>e</sup> Morphologie et biologie générales des cellules cancéreuses.** — Les difficultés de l'observation pour des éléments aussi petits que les cellules cancéreuses, accessibles seulement par l'investigation microscopique, donnent à leurs apparences morphologiques une grande importance au point de vue de l'appréciation de leurs principales propriétés biologiques. Il nous est en effet difficile, dans les actions d'ensemble que nous constatons sur le vivant, de dissocier ce qui appartient en propre aux cellules, sinon par la constatation de leurs changements de formes et les modifications plus ou moins marquées de chacune de leurs parties constituantes.

L'étude morphologique des cellules cancéreuses nous apprend d'une part à les rattacher à un élément normal dont elles dérivent, et d'autre part à apprécier dans quelle mesure elles en diffèrent.

Les cellules cancéreuses ressemblent aux cellules du tissu matriciel, du tissu dans lequel le cancer s'est développé. Cette ressemblance peut être complète, absolue, à tel point que, considérées isolément, il ne serait pas possible d'affirmer que telle cellule appartient à un revêtement normal et telle autre à une tumeur de nature



maligne, et qu'il peut être possible, dans l'examen des métastases de certains cancers, cancers cutanés, cancers hépatiques, cancers thyroïdiens, etc., de reconnaître avec certitude quels sont l'organe et le tissu qui en ont été le point de départ.

Plus souvent on constate des dissemblances, et celles-ci présentent tous les degrés depuis les modifications légères permettant une identification facile du type cellulaire, jusqu'aux changements les plus complets où la morphologie initiale est perturbée au point de rendre l'élément méconnaissable, en passant par des stades intermédiaires de déviations et de déformations moindres.

Ces altérations consistent soit en changements de la morphologie générale de l'élément, variations de forme et de dimensions du noyau et du corps cellulaire, disparition des parties différenciées du protoplasma et du deutoplasma, etc., soit en addition d'inclusions diverses du protoplasma ou du noyau, soit enfin en dégénérescences variées.

Ces diverses altérations doivent être étudiées séparément, et il faut en effet distinguer, autant que possible, les changements de forme, vraisemblablement corrélatifs des changements de fonctions et de propriétés cellulaires, et en rapport avec le processus actif de la néoplasie cancéreuse, et les dégénérescences, soit totales, soit partielles, particulièrement fréquentes dans ces éléments en évolution anormale, et plutôt en rapport avec l'arrêt, tout au moins local, du processus, avec la défaillance et la mort cellulaires.

Ces modifications des cellules cancéreuses présentent un certain nombre de caractères généraux communs.

*Elles sont d'autant plus prononcées que le tissu matriciel, le tissu aux dépens duquel s'est développé le cancer présente une différenciation fonctionnelle plus complète.*

*Elles consistent essentiellement dans la diminution ou même dans la disparition absolue des caractères de différenciation fonctionnelle des cellules.*

*Elles sont semblables à celles que l'on observe dans les tissus sous l'influence des processus inflammatoires soit aigus, soit chroniques, et s'y relie par des transitions graduées dont il est possible de suivre toutes les étapes.*

Les tissus les plus simples présentent en effet dans leur évolution néoplasique un minimum de changement : les cellules épithéliales de revêtement cutané et les cellules des épithéliomes typiques pavimenteux lobulés, par exemple, ne sont pas différenciables, ou du moins n'offrent à notre examen que des différences insignifiantes ; au contraire, nous ne connaissons pas de tumeurs malignes dans lesquelles se rencontrent, avec leurs apparences de différenciation complète, les cellules hépatiques, les cellules des tubuli du rein, les cellules à granulations des glandes gastriques, et moins encore les cellules nerveuses. Et si, pour ces derniers éléments, il ne peut même être



affirmé qu'un processus néoplasique soit possible, pour les précédents il n'existe que moyennant une modification préalable de l'élément, dans laquelle ont disparu justement ces caractères de différenciation qui spécialisent la cellule, substance contractile, granulations zymogènes, etc., tout ce qui, dans le protoplasma cellulaire, constitue les plastes ou plastides du deutoplasma, organes des élaborations sécrétoires et de même les portions spécialisées pour les fonctions que Prenant désigne sous les noms d'ergastoplasme et kinoplasme (1), en sorte que le protoplasme des cellules cancéreuses peut être considéré comme réduit en somme à l'archoplasme.

Ces altérations diverses et variées selon la nature des cellules seront étudiées plus en détail avec les types anatomiques des cancers, mais nous pouvons déjà en résumer les caractères communs.

C'est donc d'une part une tendance générale à la simplification du type cellulaire, à la disparition des organes différenciés du protoplasma cellulaire, substances fonctionnelles, granula (2) et granulations, sécrétions intracellulaires, accumulation de réserves, tous phénomènes qui font perdre à la cellule ses apparences spécifiques et la font ressembler aux cellules du type inférieur dans la même espèce, les cellules glandulaires, par exemple, devenant semblables aux cellules des conduits excréteurs ou des surfaces de revêtement.

Et, d'autre part, on constate la présence d'altérations pathologiques diverses, se marquant soit par la présence d'inclusions dans le protoplasma cellulaire, dans le noyau, et imputables à la perturbation fonctionnelle, comme aux troubles du processus de division cellulaire précédemment signalés.

Des variations dans les dimensions des éléments, dans les proportions relatives du noyau et du corps cellulaire sont particulièrement fréquentes. Elles peuvent, comme nous l'avons vu, être le résultat de karyokinèses anormales; elles peuvent également être la conséquence de troubles nutritifs analogues à ceux qui ont été étudiés expérimentalement par Hertwig (3) chez les protozoaires, et dont il établit la comparaison avec les formes anormales des cellules des tumeurs.

Chez *Actinosphærium Eichhornii* (protozoaire multinucléé du groupe des héliozoaires), on provoque par une nutrition intense et prolongée l'hypertrophie de la cellule et surtout du noyau. Et comme, d'après Hertwig, il y a antagonisme entre l'activité fonctionnelle du noyau et du protoplasme, le rapport d'équilibre rompu entre les deux amène un trouble profond des phénomènes cellulaires et des trans-

(1) PRENANT, BOUIN et MAILLARD, *Histologie*, 1904.

(2) BURCKHARDT, Granula dans les tumeurs (*Arch. f. klin. Chir.*, p. 65).

(3) HERTWIG (R.), Ueber physiologische Degeneration bei *Actinosphærium Eichhornii*, nebst Bemerkungen zur Aetiologie des Geschwülste (*Festschrift z. 70<sup>e</sup> Geburtstag v. E. Haeckel*, Analysé in *Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1904).



formations complexes se marquant, soit par une hypertrophie énorme des noyaux, pouvant atteindre jusqu'à 3000 fois leurs dimensions primitives, soit par la résolution de tous les noyaux ou d'une partie d'entre eux en chromidies, particules résiduelles du noyau disséminées dans le protoplasma. L'analogie de ces apparences avec celles qui s'observent dans les cellules des tumeurs conduit Hertwig à supposer à l'origine de celles-ci des troubles nutritifs analogues. Et comparant la croissance des cellules isolées qui se fait sans influence compensatrice des cellules voisines (croissance cytotype) et qui est le cas normal des protozoaires, avec la croissance des cellules des métazoaires où chacune est sous la dépendance des cellules voisines (croissance organotype), il considère la production d'une tumeur comme un retour au mode de croissance cytotype. Ce retour serait d'autant plus aisé que les tissus ont gardé un caractère plus primitif, d'où la prédominance des cellules épithéliales. Ainsi la production des tumeurs pourrait s'expliquer entièrement par des altérations intrinsèques de nutrition cellulaire. Elles seraient enfin plus fréquentes dans la seconde moitié de la vie parce que précisément alors les mécanismes régulateurs des actions cellulaires réciproques seraient affaiblis.

Quant aux *caractères de différenciation*, c'est seulement à une certaine phase de leur évolution que les cellules de l'organisme les offrent au complet.

Certaines les gardent ensuite pendant une existence dont la durée paraît égaler celle de l'individu (cellules nerveuses), mais le plus grand nombre présentent une évolution, avec des apparences différentes, au début de leur existence dans la couche génératrice où elles se forment; à leur période de complet développement et enfin dans leurs stades de déclin.

Les cellules cancéreuses ont également des caractères se rapprochant tantôt de la cellule normale complètement développée, tantôt des phases initiales de son développement. Dans le premier cas, la cellule cancéreuse présente une évolution parallèle à celle de la cellule normale, et cela ne se voit que dans les néoplasies typiques; subit par exemple l'évolution cornée s'il s'agit des cellules de l'épiderme; la dégénération sébacée ou graisseuse dans les néoplasies des glandes sébacées ou mammaires. Dans le second cas ses apparences sont d'une interprétation plus difficile, puisqu'elle ressemble à une cellule, dont les caractères spécifiques, les caractères d'identification ne sont pas encore développés; et c'est de là que viennent toutes les formes métatypiques ou atypiques des cellules cancéreuses, et la grande difficulté d'interprétation de certaines néoplasies qui, développées aux dépens de cellules que nous ne connaissons que très différenciées, nous apparaissent absolument méconnaissables quand nous les voyons privées de ces caractères de différenciation. Nous



préciserons un peu plus loin par des exemples les particularités de ces diverses possibilités. Ces formes incomplètes, on a cru pouvoir les caractériser par la qualification d'*embryonnaires*, soit par comparaison avec les cellules indifférenciées des tissus de l'embryon, soit en tenant compte de leur ressemblance avec les cellules au début de leur évolution et qui sont en effet des cellules jeunes sinon embryonnaires. Il nous paraît en tout cas nécessaire de rejeter cette dénomination, parce qu'elle est inexacte, et parce qu'elle semble préjuger d'une explication du processus cancéreux, en l'assimilant soit par analogie pour les uns, soit réellement pour les autres, aux phénomènes du développement embryonnaire. Elle est inexacte, parce que les cellules de l'embryon sont des cellules qui, pour indifférenciées qu'elles paraissent à nos moyens imparfaits d'investigation, n'en ont pas moins une évolution caractéristique et des devenir multiples que ne présentent à aucun degré les cellules cancéreuses; elle est inexacte également dans le sens plus restreint de cellules jeunes, parce qu'on ne peut qualifier de cellules jeunes que des cellules au début de leur évolution. Les cellules cancéreuses, dans ces cas, n'acquièrent pas de caractères de différenciation, mais elles n'en ont pas moins une évolution, une croissance et un déclin; elles ne sont donc ni toujours embryonnaires, ni toujours jeunes, mais simplement anormales, et l'anomalie consiste précisément dans l'arrêt de développement de leurs organes de différenciation fonctionnelle.

C'est dans le même sens qu'en Allemagne Hanseman (1) a proposé le mot d'*anaplasie* exprimant l'idée d'une évolution des cellules, inverse du développement normal où la différenciation s'établit progressivement et constituant une sorte de retour ascendant aux formes initiales plus simples. Beneke (2) croit plus exact le terme de *kataplasie* et Ribbert (3) ceux de régression (*Rückschlag*) ou d'indifférenciation (*Entdifferenzierung*).

Ce retour des cellules d'un état hautement différencié à un état de développement inférieur serait, d'après Ribbert, plus favorable à la prolifération cellulaire, comme le montre l'étude des phénomènes de la régénération des tissus.

Les cellules en régénération présentent en effet certaines modifications morphologiques avant d'être capables de prolifération. Les cellules conjonctives et les endothéliums sont plus riches en protoplasma, les épithéliums cylindriques sont cubiques; dans les glandes plus compliquées, les cellules des conduits excréteurs moins différen-

(1) HANSEMAN, *Loc. cit.*

(2) BENEKE, *Neuere Arbeiten zur Lehre vom Carcinom (Schmidt's Jahrbucher 1892)*.

(3) RIBBERT, *Ueber Umbildungen an Zellen und Geweben (Virchow's Archiv, 157)*. — *Geschwülstlehre*. Bonn, 1904.



ciées participent plus intensivement à la régénération que les cellules parenchymateuses de différenciation supérieure.

A côté de ces modifications cellulaires sur les caractères desquelles tout le monde, avec des dénominations différentes, est à peu près d'accord, il faut placer ces changements, plus complets, en apparence tout au moins, et que l'on englobe sous le nom de *métaplasie*.

Dans la *métaplasie*, les anciens auteurs, Virchow notamment, admettaient un changement complet de la nature des cellules, des éléments conjonctifs pouvant par exemple donner naissance à des cellules épithéliales, et c'est ainsi qu'il décrivait la formation du carcinome. C'était la doctrine de l'indifférence cellulaire absolue. Actuellement encore certains auteurs comprennent la métaplasie cellulaire dans un sens aussi étendu et Lubarsch (1) la définit : le remplacement d'une structure spécifique de cellules ou de tissu par une autre également différenciée, et il admet ainsi non seulement la métaplasie des diverses formes du tissu conjonctif les unes avec les autres, mais même la formation d'épithéliums aux dépens des cellules conjonctives. Cette idée est également défendue par Retterer (2) et Krompecher (3) qui admettent la transformation de l'épithélium en tissu conjonctif, par G. de Rouville (4) qui décrit la régénération des épithéliums aux dépens du tissu conjonctif.

Nous n'avons observé, pour notre part, aucun fait qui justifie une semblable mutabilité des types cellulaires et l'opinion commune est d'ailleurs aujourd'hui d'admettre une fixité presque absolue des espèces cellulaires. Néanmoins, et en ce qui concerne les mutations morphologiques des cellules des tumeurs, il faut envisager plus en particulier les faits pour savoir dans quelle mesure un certain degré de métaplasie doit être accepté.

Pour les cellules épithéliales, la métaplasie peut s'entendre des changements de forme, non de nature des cellules. Que des cellules cylindriques deviennent cubiques, ou même complètement plates sous l'influence de conditions mécaniques, c'est un fait qui s'observe couramment dans les formations kystiques, et il n'y a là évidemment qu'une adaptation des cellules aux conditions extérieures, sans aucun changement de nature ; ces cellules peuvent, même très modifiées, conserver encore en grande partie leurs fonctions, comme nous l'avons

(1) LUBARSCH, Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung für die Geschwülstlehre. Analysé in *Centralbl. f. path. Anat.*, 1903. — Ergebnisse der allgemeinen pathologischen Morphologie und Physiologie des Menschen und der Tiere, 1895.

(2) RETTERER, Recherches expérimentales sur l'hyperplasie épithéliale et sur les transformations de l'épithélium en tissu conjonctif. *Comptes rendus*, 1903).

(3) KROMPECHER, *Ziegler's Beiträge*, 1901. — Ueber Verbindungen, Uebergänge und Umwandlungen zwischen Epithel, Endothel und Bindegewebe bei Embryonen niederen Wirbeltieren und Geschwülsten.

(4) G. DE ROUVILLE, Du tissu conjonctif comme régénérateur des épithéliums. Thèse de la faculté des sciences de Paris, 1900.



vu dans les reins polykystiques (1), dont les cellules complètement aplaties sont encore capables de sécréter un liquide urinaire. D'ailleurs la faculté d'adaptation morphologique des cellules épithéliales suivant les conditions du milieu est considérable, et assez connue pour qu'il soit besoin d'insister.

De même, dans les glandes, l'uniformisation de type des cellules des culs-de-sac et des conduits excréteurs, fréquente dans les inflammations chroniques, et particulièrement au niveau de la muqueuse gastrique, n'implique pas, malgré l'importance de la modification, un changement d'espèce cellulaire, ces cellules étant évidemment de même souche.

Où le problème devient plus délicat, et c'est l'exemple de métaplasie le plus communément cité pour les épithéliums, c'est lorsqu'on assiste au remplacement d'un revêtement d'épithélium cylindrique par un revêtement pavimenteux stratifié. Il s'agit là d'une modification importante, relativement fréquente, et particulièrement intéressante au point de vue de l'étude du cancer, puisque des cancers se développent aux dépens de ces épithéliums ainsi modifiés, et en conservant le type cellulaire anormal dans leur croissance néoplasique.

Les exemples en sont nombreux; la transformation de l'épithélium cylindrique en revêtement pavimenteux stratifié a été en effet observée dans les fosses nasales, où elle constitue le substratum anatomique de l'ozène (2), dans les muqueuses respiratoires, trachée, bronches et ramifications terminales de l'arbre aérien. Dans le tube digestif, au niveau du rectum. Dans les voies biliaires. Dans les voies urinaires, uretère et bassinnet du rein, dans l'utérus. Dans tous ces organes, ont été observés des cancers de type métaplasique, revêtant les apparences de l'épithéliome pavimenteux, et l'intérêt de ces faits est considérable au point de vue de la pathogénie du cancer, puisque toutes ces modifications des épithéliums sont suscitées par des irritations et inflammations chroniques, qui se montrent ainsi comme génératrices du processus cancéreux. Nous aurons donc à y revenir plus longuement en étudiant les causes du processus.

Pour l'instant, il nous intéresse seulement de savoir s'il y a là réellement un changement d'espèce cellulaire, et s'il se développe, au lieu et place de l'épithélium cylindrique normal, un épithélium pavimenteux stratifié également différencié. Et nous croyons pouvoir conclure par la négative, en nous basant sur l'étude que nous avons faite de l'un de ces types les plus caractéristiques de cancer métapla-

(1) MENETRIER et AUBERTIN, Rein polykystique (*Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1902).

(2) SCHÖNEMANN, Die Umwandlung (Metaplasie) des Cylinderepithels zu Plattenepithel in der Nasenhöhle des Menschen und ihre Bedeutung für die Ätiologie der Ozena (*Virchow's Archiv*, 1902). — La métaplasie n'est pas congénitale, car, sur 30 nouveaux-nés, Schönemann n'a pas trouvé d'épithélium pavimenteux dans les fosses nasales.



sique, l'épithéliome pavimenteux broncho-pulmonaire à globes épidermiques. C'est une forme morbide qui se développe également aux dépens du revêtement bronchique et du revêtement alvéolaire, l'un et l'autre pouvant, dans les inflammations chroniques, présenter cette modification de structure qui leur donne l'apparence d'un revêtement pavimenteux à une ou plusieurs couches.

Dans l'épithéliome, la ressemblance avec les produits d'origine épidermique est encore complétée par la présence d'agglomérats de cellules dégénérées, tassées en bulbe d'oignon, et ressemblant aux globes cornés de l'épithéliome pavimenteux lobulé, même par leurs réactions colorantes, et notamment leur coloration jaune par le picrocarmin, tout comme les cellules dégénérées de l'épiderme. Ce ne sont pourtant que des ressemblances, et non des caractères d'identité. Car les cellules polyédriques qui constituent le revêtement pavimenteux, si elles représentent grossièrement la forme des cellules de l'épiderme, ne possèdent nullement les détails de structure caractéristiques de ces éléments, et notamment les épines, les prolongements exoplastiques, qui les relient les unes aux autres, et qui sont parfaitement conservés, exagérés même dans les épithéliomes typiques. Et, dans les points où ces cellules vont subir cette apparence de dégénérescence cornée, on ne les voit aucunement s'infiltrer de gouttelettes d'éléidine comme dans l'évolution cornée normale, ou même dans les formations anormales du cancer malpighien. Il n'y a donc ni identité dans le processus, ni identité dans la structure, et les revêtements pavimenteux ainsi formés aux dépens des revêtements cylindriques représentent non un type cellulaire de différenciation égal au premier, mais bien une adaptation occasionnelle et pathologique de celui-ci à des conditions anormales d'existence.

Cet exemple nous suffira pour conclure, et c'est dans ce sens seulement que nous conserverons le mot de métaplasie appliqué aux cellules épithéliales. C'est du reste à cette opinion, avec des explications diverses pour chacun des exemples choisis, que se rattachent la plupart des auteurs récents, Borst, Ribbert, etc., qui invoquent aussi, pour expliquer certains de ces faits, soit la persistance des germes embryonnaires, soit la substitution de cellules plus vivaces aux cellules voisines altérées ou dégénérées [Hartmann et Toupet (1)]. Eichholz (2), qui a essayé de résoudre expérimentalement la question, en transplantant chez des animaux des épithéliums divers dans des situations variées, n'a jamais observé de transformation véritable des cellules ainsi greffées en situations anormales.

(1) HARTMANN et TOUPET, Anatomie pathologique du rétrécissement du rectum (*Soc. anat.*, 1894). — Transformation de l'épithélium en revêtement pavimenteux stratifié avec corps papillaires irréguliers, pachydermie rectale ; que ces auteurs attribuent à la substitution de l'épithélium anal.

(2) EICHHOLZ (P.). Experimentelle Untersuchungen über Epithelmetaplasie (*Langenbeck's Archiv*, 1902).



Pour les tissus de substance conjonctive, il est plus difficile de tracer les limites de la métaplasie, car il y a là des éléments de même souche, et de même race cellulaire, et qui sont capables de se présenter à nous sous des apparences assez variées pour permettre de penser à des espèces distinctes. Tracer la limite des parentés et des mutations des cellules appartenant aux divers tissus de la série conjonctive ne paraît donc pas possible d'une manière exacte pour le moment. D'ailleurs, les apparences anormales des néoplasies conjonctives tiennent autant et plus aux modifications des substances intercellulaires, résultat du trouble fonctionnel des cellules, qu'aux changements morphologiques des cellules elles-mêmes, et nous sommes encore trop peu fixés sur la manière dont les cellules élaborent ces substances intercellulaires pour être assurés qu'une même espèce de cellules n'est pas capable, selon les conditions dans lesquelles elle se trouve placée, et sans que sa nature en soit changée pour cela, d'en élaborer des variétés différentes.

Quoi qu'il en soit, ces modifications morphologiques des cellules cancéreuses, qui traduisent le trouble profond de la biologie générale de ces éléments, prennent une signification particulièrement instructive quand on les compare aux déviations et altérations morphologiques des cellules qui se rencontrent sous l'influence des processus inflammatoires communs. Car nous pouvons ainsi retrouver dans les états les plus divers, et même sous l'influence de causes irritatives parfaitement connues, des modifications cellulaires identiques à celles des cancers, d'où nous pourrions conclure également à une analogie dans le processus formateur. Et de fait, c'est précisément dans les irritations de longue durée produisant les états inflammatoires chroniques que nous pouvons observer toute la série de ces modifications morphologiques des éléments anatomiques, et c'est aussi dans ces inflammations chroniques que l'étiologie nous montrera le plus souvent le terrain sur lequel se développe le cancer.

Il est surtout intéressant à ce point de vue, pour en suivre et en comprendre la gradation, de sérier les altérations cellulaires, en partant de la cellule normale comme type, et de classer les variétés de cancers suivant l'intensité de la déviation morphologique des cellules, pour trouver ensuite une comparaison de chacune avec les variétés correspondantes des états inflammatoires.

Nous pourrions ainsi décrire pour chaque variété de cancer une forme *typique* où l'apparence est encore très voisine de l'état normal, ou tout au moins de l'hyperplasie inflammatoire simple, ce qui se voit surtout dans les cancers développés aux dépens d'éléments relativement peu différenciés, dans les épithéliomes cutanés par exemple, où la morphologie des cellules de l'épithéliome lobulé diffère à peine de l'état normal et peut être entièrement confondue avec celle de l'hyperplasie papillomateuse ;



Des formes *métatypiques* avec déviation du type cellulaire, pourtant encore reconnaissable, mais avec simplification morphologique ; la cellule, qui prend l'aspect *indifférent*, perd ses caractères de différenciation (cils vibratiles, granulations, etc.), et peut même, comme dans les métaplasies précédemment mentionnées, simuler en quelque sorte un autre type cellulaire, et là encore la comparaison avec les altérations purement inflammatoires est d'autant plus facile que ces métaplasies épithéliales précèdent le cancer, se rencontrent en dehors du cancer, et sont en relation pathogénique manifeste avec des processus aussi grossièrement inflammatoires que la lithiase biliaire ou les infections chroniques de l'appareil respiratoire ;

Enfin des formes *atypiques* où les cellules complètement modifiées dans leurs apparences ne conservent plus aucun des caractères fonctionnels ou morphologiques des éléments dont elles dérivent, et dont l'identification devient parfois, surtout pour les cancers dérivés des cellules de la série conjonctive, d'une difficulté extrême, sinon impossible.

Un parallèle régulier peut ainsi être établi pour chaque organe entre les divers types connus de cancer et les altérations inflammatoires chroniques des éléments cellulaires qui les constituent. Sans vouloir passer en revue, à ce point de vue, tous les organes, nous prendrons les altérations glandulaires des gastrites chroniques comme exemple, en ce qui concerne les tissus épithéliaux.

Ainsi, dans l'étude des altérations glandulaires des gastrites chroniques, nous pouvons suivre les modifications du revêtement des glandes, dont la première consiste dans la disparition des éléments hautement différenciés au point de vue fonctionnel : les cellules à granulations, cellules à sécrétion spécifique ; et dans les cancers aucun type ne renferme de semblables éléments.

Les culs-de-sac des glandes chroniquement enflammées sont tapissés tantôt de cellules cylindriques muqueuses, caliciformes, semblables jusqu'au fond du tube à celles de la surface ; c'est un revêtement de même nature qui tapisse les cavités glandulaires de la forme la plus commune des hyperplasies adénomateuses, des polyadénomes gastriques. Et il existe une forme d'épithéliome gastrique, de cancer typique de l'estomac, à cellules cylindriques, claires, muqueuses, caliciformes. D'autres glandes des muqueuses gastriques chroniquement enflammées sont tapissées de cellules cylindriques ou cubiques, à protoplasma dense, fortement et uniformément coloré par les réactifs, ayant l'apparence de cellules de revêtement indifférent ; il est habituel de rencontrer de semblables revêtements cellulaires dans les hyperplasies adénomateuses que nous avons décrites sous le nom de polyadénomes en nappe, et c'est un type fréquent de cancer gastrique que l'épithéliome cylindrique à cellules uniformément colorées.



Enfin, dans les glandes profondément altérées, on peut voir le contenu cellulaire irrégulièrement disposé, avec des éléments complètement perturbés dans leur morphologie et par là ressemblant aux cellules polymorphes des formes atypiques du cancer gastrique.

De semblables comparaisons peuvent se faire dans tous les organes ou parenchymes épithéliaux atteints de processus inflammatoires chroniques, qui sont le terrain habituel des hyperplasies et des néoplasies. Dans les processus aigus, au contraire, les similitudes nous semblent beaucoup moindres, parce que les cellules épithéliales sont d'autant moins résistantes à ces agressions violentes qu'elles sont plus différenciées; elles dégénèrent plutôt qu'elles ne réagissent activement, leur réaction proliférative ne se montrant qu'après l'attaque morbide, au moment de la réparation, et enfin parce que les édifications qu'elles forment au moment du processus aigu sont pour ces mêmes raisons de durée éphémère. Ainsi Borrel (1), qui a, par une étude histologique des lésions clavelleuses, voulu établir un parallèle entre ce qu'il appelle les épithélioses infectieuses et les épithéliomes, décrit et figure dans le poumon des lésions de pneumonie épithéliale, avec vacuolisation et inclusions cellulaires, et qui ne nous paraissent nullement comparables aux édifications permanentes des hyperplasies et du cancer.

Les mêmes parallèles peuvent également s'établir entre les altérations des cellules conjonctives dans les processus inflammatoires et les tumeurs malignes d'origine conjonctive. Seulement, dans la série conjonctive, dont les cellules sont moins différenciées et plus résistantes, plus spécialement adaptées à la lutte contre les influences extérieures nocives, il n'est nullement besoin de recourir à l'étude des inflammations chroniques pour trouver des points de comparaison.

C'est ainsi que le tissu de granulation des bourgeons charnus, le tissu de réaction des inflammations conjonctives aiguës, présente la plus grande ressemblance avec le tissu des sarcomes dits à petites cellules rondes et qui sont des lymphocytomes. En fait, les mêmes éléments se trouvent en cause, lymphocytes et cellules migratrices, petits mononucléaires et cellules conjonctives jeunes, tous éléments apparentés et qui, dans un cas comme dans l'autre, jouent le rôle principal.

De même le tissu des parois d'abcès à évolution subaiguë montre des formes cellulaires tout à fait semblables aux cellules fusiformes du sarcome fasciculé, et la ressemblance est telle que chez certaines espèces animales, comme le rat, qui présentent avec exubérance ce mode de réaction aux agressions microbiennes, de semblables tumeurs inflammatoires ont été prises et décrites comme sarcomes,

(1) BORREL, Épithélioses infectieuses et épithéliomas (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1903).



déterminés expérimentalement par un certain nombre d'observateurs.

Nous pourrions ainsi poursuivre ces comparaisons dans toutes les variétés de tissus, pour arriver toujours à la même conclusion : *les modifications morphologiques des éléments cellulaires des cancers sont identiques à celles qui s'observent dans les inflammations, dans les inflammations chroniques pour les tissus épithéliaux, dans les inflammations aiguës, subaiguës et chroniques pour les tissus de la série conjonctive.* Elles correspondent, dans les uns comme dans les autres, à des entraves fonctionnelles qui suscitent des réactions de ces éléments dans le sens purement végétatif, avec diminution ou disparition plus ou moins complètes de la spécialisation et de la différenciation. Aussi, si nous ne devons pas conclure de l'identité morphologique à l'identité de nature, nous pouvons tout au moins admettre une parenté intime des processus.

**3° Fonctions et sécrétions. — Dégénérescences. — Fonctions et sécrétions des cellules cancéreuses.** — La perte des fonctions spécifiques est le phénomène le plus caractéristique de la biologie des cellules cancéreuses. Les figures histologiques de ces éléments nous le montrent par la disparition des caractères de différenciation fonctionnelle ; mais on peut mieux encore s'en rendre compte dans les cas où la transformation cancéreuse d'un organe à sécrétion interne importante amène la production du syndrome caractéristique de cette suppression fonctionnelle.

C'est ainsi que le cancer du pancréas peut produire le diabète, la forme spéciale du diabète pancréatique, et nous en avons notamment publié un exemple dans la thèse de Thiroloix (1). Dans le cancer surrénal, l'exceptionnelle rareté des lésions doubles entièrement destructives explique que le syndrome addisonien, rarement observé, ait même été contesté. Nous en avons récemment rencontré un cas parfaitement typique comme mélanodermie et comme asthénie, et où les deux capsules surrénales, d'ailleurs reconnaissables dans leur forme, étaient entièrement transformées en tissu cancéreux, mais il s'agissait de cancer secondaire, donc sans intérêt pour la question qui nous occupe.

Le cancer thyroïdien peut également amener les accidents de la cachexie strumiprive. Pour ce cas, cependant, certains auteurs ont émis une opinion différente. Carrel (2) admet une action suppléante des métastases cancéreuses et V. Eiselsberg (3) a soutenu également que les cellules cancéreuses issues d'un cancer thyroïdien pouvaient dans leurs métastases fournir à l'organisme une sécrétion interne capable

(1) THIROLOIX, Diabète pancréatique. Clinique. Anatomie pathologique et expérimentation. Thèse de Paris, 1892.

(2) CARREL, Du cancer thyroïdien (*Gaz. des hôp.*, 1900).

(3) V. EISELSBERG, Ueber physiolog. Funktion einer in Sternum zur Entwicklung gekommenen Krebsigen Schilddrüsenmetastase (*Arch. f. klin. Chir.*, 48).



de remplacer celle de la glande enlevée par opération chirurgicale. Dans le fait qu'il rapporte, après l'extirpation d'un cancer du corps thyroïde survinrent des symptômes de cachexie, qui parurent ensuite s'arrêter, tandis que se développait une tumeur secondaire dans le sternum. Celle-ci enlevée par une seconde opération, avec résection du manubrium, il se développa, neuf jours après, une tétanie grave progressivement remplacée par des symptômes de cachexie. Mais ce qui, à notre sens, prouve bien que l'arrêt des premiers accidents n'était pas dû au développement de la métastase sternale, c'est que la cachexie ultime ne fut pas empêchée par la production d'une nouvelle métastase dans l'omoplate. Et il est plus probable que la suspension de ces accidents toxiques était due plutôt au développement de vestiges de tissu thyroïdien ou de glandules thyroïdes accessoires respectés par la première opération et enlevés dans la seconde.

Toutefois, et si la fonction utile à l'organisme est complètement perdue dans les cellules cancéreuses, il en persiste du moins quelques vestiges, surtout reconnaissables dans les formes typiques; c'est ainsi que dans les cancers hépatiques, et particulièrement dans la forme typique de l'épithéliome trabéculaire, Hanot et Gilbert ont montré la persistance de la fonction biliaire marquée par la présence de concrétions biliaires inter ou intra cellulaires. La sécrétion colloïde des vésicules thyroïdiennes se voit également dans des cancers thyroïdiens et dans leurs métastases, et d'une manière générale les cellules cancéreuses les moins écartées de leur type normal tendent toujours à reproduire l'évolution de ce type; les cellules de l'épiderme subissent la transformation cornée et, selon leur situation, desquament à l'extérieur ou s'accumulent en lamelles concentriques dans l'épaisseur des tissus; les cellules muqueuses subissent la fonte muqueuse; les cellules sébacées, la transformation sébacée, etc.

A un degré d'altération plus prononcé, les cellules métatypiques ou même atypiques présentent encore, sous la forme d'inclusions protoplasmiques, des reliquats fonctionnels anormalement élaborés, qu'elles sont incapables de sécréter, mais qui rappellent encore par leur nature la fonction normale des cellules dont elles dérivent. C'est ainsi que les cellules des cancers mammaires sont fréquemment remplies de gouttelettes graisseuses, tout comme les cellules lactogènes de la glande saine fonctionnant. Et de même, sans que les produits en soient aussi facilement reconnaissables, c'est dans les cancers des glandes à sécrétions actives (estomac, pancréas, foie, etc.) et normalement abondantes que se voient particulièrement nombreuses les inclusions cellulaires qui remplissent le protoplasma et se montrent sous forme de boules hyalines, colloïdes, de granulations diversement colorables, fuchsinophiles ou autres, souvent prises pour des parasites, et qui ne sont autres que les produits anor-



maux des fonctions particulières des cellules cancéreuses. Les cellules continuent à élaborer leurs produits, mais, en raison de la situation anormale où la prolifération exagérée les a placées, elles ne peuvent plus s'en débarrasser en les déversant dans un conduit excréteur. Sans nul doute, cette élaboration cellulaire persistante doit être invoquée pour expliquer les propriétés nocives des cellules cancéreuses, et ces glandes sans conduits excréteurs doivent se comporter comme les glandes vasculaires sanguines et déverser dans la circulation les produits anormaux de leur fonctionnement pathologique.

Mais si les cellules cancéreuses ont ainsi plus ou moins complètement perdu leurs fonctions physiologiques, spécifiques, leurs fonctions utiles à l'organisme et adaptées à ses besoins, elles ont en revanche développé des activités nouvelles, celles-ci utiles pour elles seules et nuisibles à l'organisme. Ce sont : une *activité nutritive insolite*, une *excessive capacité proliférative*, la *faculté d'émigrer hors de leur siège normal*, et enfin des *propriétés destructives à l'encontre des autres éléments de l'organisme*.

**Hyperactivité nutritive des cellules cancéreuses. — Fonction glycogénique. — Surcharge graisseuse. — Hyperchromatose.** — L'activité nutritive insolite des cellules cancéreuses se traduit par l'accumulation des réserves alimentaires et tout particulièrement du *glycogène*. C'est là un fait qui a été bien mis en évidence par les travaux de Brault.

Les premières constatations de la présence du glycogène dans les tumeurs ont été faites par Chambard (1) dans un sarcome du tibia, par Cornil et Ranvier dans les enchondromes à marche rapide. Schiele (2), Langhans (3), Marchand, Neumann, Lubarsch (4), Behr, Best, Borst (5), etc., ont également constaté sa présence. Mais, tandis que les auteurs allemands ne voient dans l'infiltration glycogénique des cellules cancéreuses qu'un phénomène contingent et purement dégénératif, Brault (6) s'est efforcé de montrer, par l'étude de la glycogénie dans un grand nombre de tumeurs à divers stades de développement et de diverses variétés, qu'il y avait un rapport direct

(1) CHAMBARD, *Bull. de la Soc. anat.*, 1876.

(2) SCHIELE, *Dissert.* Berne, 1880.

(3) LANGHANS, *Virchow's Archiv*, 1890.

(4) LUBARSCH, *Ergebnisse*, etc.

(5) BORST, *Lehre der Geschwülsten*.

(6) BRAULT, Sur la présence et le mode de répartition du glycogène dans les tumeurs (*Comptes rendus*, 1894 ; *Soc. anat.*, 1894). — La glycogénèse dans les tumeurs (*Arch. des sc. méd.*, 1896). — La glycogénèse dans les tissus pathologiques. Essai sur le déterminisme de la glycogénie cellulaire (*Congrès de Moscou*, 1897). — La glycogénèse dans l'évolution des tissus normaux et pathologiques (*Presse médicale*, 1898). — La production du glycogène dans les tissus qui avoisinent les tumeurs (*Arch. gén. de méd.*, 1899). — Le pronostic des tumeurs basé sur la recherche du glycogène. Paris, 1899. — Art. *Tumeurs* du *Manuel d'histologie pathologique* de CORNIL et RANVIER, 3<sup>e</sup> édit., 1901.



entre la production du glycogène et l'activité néoplasique, et que l'abondance du glycogène était intimement liée à la puissance d'expansion des tumeurs et à la rapidité de leur développement.

Le *glycogène* se présente dans les tumeurs sous forme de gouttelettes claires, translucides, sans coloration et qui prennent, sous l'action de l'iode, une coloration brun-acajou intense. D'après Brault, le glycogène est exclusivement intracellulaire, et le protoplasma seul en contient. Son abondance est variable; elle peut être telle qu'après coloration il masque complètement le noyau et les détails de structure de la cellule. Fait capital, il est exclusivement réparti dans les cellules du parenchyme, dans les cellules cancéreuses seules et manque absolument dans les éléments conjonctifs du stroma.

Sa présence dans les tumeurs est un fait général, mais il y a des variétés dans son mode de répartition.

Les épithéliomas d'origine cutanée, les cancroïdes, ainsi que ceux développés au niveau des glandes de la peau, sébacées ou sudoripares, des dermo-muqueuses (langue, bouche, œsophage, anus, col utérin, larynx, pénis, urètre, etc.), renferment une très notable proportion de glycogène. Il se trouve d'une façon constante dans les parties récentes en voie d'accroissement et indique très exactement les régions de la tumeur en activité. Au niveau des globes épidermiques, il est surtout abondant dans les cellules de la périphérie et manque dans la partie centrale en transformation cornée. Dans la portion de tissu avoisinant la tumeur et où les glandes sébacées et les follicules pileux présentent une suractivité nutritive intense, le glycogène se rencontre également.

Dans les ganglions secondairement envahis, la réaction s'obtient exclusivement sur les cellules épithéliales en métastase, sans que le tissu lymphoïde lui-même présente la moindre modification.

Dans les revêtements et les glandes tapissés de cellules cylindriques qui ne renferment pas de glycogène, ni à l'état normal, ni dans les inflammations, les épithéliomes, au contraire, en sont abondamment pourvus. C'est le cas notamment de la plupart des cancers du tube digestif (estomac, intestin, cæcum, S iliaque, rectum), de ceux qui prennent naissance au niveau des canaux excréteurs des glandes (canal cholédoque, canal pancréatique, canaux et vésicule biliaires), des épithéliomas du corps de l'utérus, etc.

Il y a pourtant des formes qui en contiennent peu, notamment le cancer colloïde.

Les épithéliomes glandulaires, ceux du rein, du testicule, de l'ovaire, présentent également une infiltration glycogénique en rapport avec leur activité de développement. On peut même, dans le cancer du foie, voir les noyaux cancéreux abondamment remplis de glycogène, alors que les cellules hépatiques qui normalement en



renferment en sont, pour une cause pathologique associée, complètement dépourvues.

Les tumeurs d'origine conjonctive, les sarcomes se comportent à ce point de vue exactement comme les épithéliomes, et même, d'après Brault, les cellules fusiformes, étoilées, ob rondes ou polyédriques que l'on rencontre dans les sarcomes des glandes (testicule, mamelle, parotide) sont plus riches en glycogène que les éléments d'un grand nombre d'épithéliomes. Toutefois, certains sarcomes contiennent une proportion relativement faible de glycogène, tels le sarcome mélanique et le sarcome angioplastique.

Les lymphadénomes renferment également du glycogène, et par là leurs cellules se distinguent facilement des cellules lymphatiques des exsudats inflammatoires, où la fonction glycogénique ne se rencontre que dans des circonstances assez rares (première période des inflammations aiguës).

Pour les tumeurs bénignes, la règle est l'absence de glycogène ; cependant il peut arriver, dans les fibro-myomes utérins notamment, que la tumeur, sans être maligne, mais prenant tout d'un coup un accroissement rapide, contienne dans les régions récemment formées du glycogène en certaine proportion.

De ces faits, et de la comparaison avec la glycogénèse normalement observée chez l'embryon aux diverses périodes de son développement, Brault croit pouvoir conclure que la glycogénèse est une fonction essentielle des tissus et des éléments cellulaires en voie de développement actif ; qu'elle n'est nulle part plus évidente que dans les tumeurs malignes, dont elle permet de mesurer exactement la puissance d'expansion et de prolifération, et qu'elle différencie ainsi des processus infectieux et toxiques où le glycogène disparaît rapidement de tous les tissus qui en contiennent. Outre son intérêt théorique, la constatation du glycogène dans une tumeur aurait donc cet intérêt pratique de permettre de juger de son degré d'activité et de compléter la notion diagnostique tirée de l'examen histologique du tissu par une appréciation pronostique de la marche de la lésion.

Il est probable que parmi les *surcharges graisseuses* dont sont si habituellement pourvues les cellules cancéreuses une partie tout au moins peut jouer un rôle analogue au glycogène, comme élément d'hyperfonctionnement nutritif. L'abondance en est grande dans certains cancers mammaires où les cellules paraissent néanmoins en pleine activité, et il est possible que cet élément de la fonction normale de la glande soit ici utilisé pour la croissance du néoplasme. De même, dans les cancers du testicule, du rein, la graisse est parfois particulièrement abondante, sans que les éléments paraissent en dégénérescence. Mais, dans le plus grand nombre des cas, la présence de graisse dans les cellules néoplasiques appartient à l'ordre des phénomènes dégénératifs.



Il est encore d'autres modifications de la morphologie des cellules qui traduisent également leur état d'hyperactivité nutritive. Les réserves glycogéniques et graisseuses que nous venons de signaler intéressent seulement le protoplasma. Dans le noyau, l'abondance excessive de la *substance chromatique* peut et doit être considérée comme l'indice d'une hypernutrition cellulaire. Nous avons vu que Klebs la voulait expliquer par l'assimilation de leucocytes pénétrés dans les cellules, s'y dissolvant et effectuant ainsi une sorte de fécondation cellulaire. Schottländer l'attribue plus justement à la nutrition exagérée. Pfitzner et Borst l'interprètent également dans le sens d'une hypertrophie vraie de la substance nucléaire. Ces noyaux *hyperchromatiques* sont particulièrement fréquents dans les sarcomes.

**Facultés prolifératives.** — L'excessive *capacité proliférative* des cellules cancéreuses, vraisemblablement liée directement à leur activité nutritive insolite, a déjà été précédemment étudiée dans ses modalités, suivant les divers mécanismes de la division cellulaire. Quant à ses effets dans la manière dont se constituent les masses néoplasiques, nous les verrons un peu plus loin, en étudiant la croissance et le développement des cancers, et aussi à l'étude anatomique de chaque forme en particulier.

**Facultés migratrices.** — La *faculté d'émigrer* hors de leur siège normal, les cellules cancéreuses la possèdent à un haut degré, et nous en avons même, dans notre définition du cancer, fait le caractère essentiel auquel nous pouvons reconnaître le processus cancéreux. La manière dont s'effectue cette migration est d'ailleurs d'interprétation complexe. Est-elle due à une mobilité propre des cellules cancéreuses? Le fait, impossible à admettre pour les cellules typiques et adultes, qui sont parties constitutives d'un tissu solide, est au contraire très vraisemblable pour les cellules jeunes et les cellules atypiques, qui sont libres, non adhérentes les unes aux autres, et en suspension dans un suc demi-liquide. La mobilité des cellules cancéreuses a d'ailleurs été décrite par Virchow dans les enchondromes et admise par Carmalt, Waldeyer, Weigert, Troisier et Menetrier, Hansemann, etc. Mais il est certain que ce n'est pas le seul mode de progression des éléments cancéreux, et que souvent aussi le tissu cancéreux s'accroît à la manière d'une plante, poussant ses bourgeons par croissance de sa propre masse et multiplication de ses cellules, et pénètre ainsi dans les tissus voisins, et que d'autre part les cellules libres sont aidées dans leurs déplacements par les courants circulatoires dans lesquels elles sont entraînées, ce que nous examinerons plus en détail en étudiant les modes d'extension et de généralisation.

**Propriétés destructives.** — Enfin les cellules cancéreuses manifestent des *propriétés destructives* à l'encontre de tous les tissus avec lesquels elles se trouvent en contact, contact



qui devient bientôt un conflit fatal, à peu près pour tous les éléments qui leur sont opposés. Bien que ce soit là une action générale et constante, il est pourtant assez difficile de préciser d'une manière exacte comment elle s'effectue. Il semble au premier abord qu'il s'agisse d'actions purement mécaniques; du moins, les figures que représentent les préparations histologiques montrent la compression, la déformation des cellules écrasées par la croissance expansive des noyaux néoplasiques. Dans le foie, par exemple, où l'on peut avec facilité étudier les altérations des cellules hépatiques au voisinage d'un noyau de cancer métastatique, avec une limite nettement tranchée entre le tissu cancéreux et le parenchyme, on voit les trabécules hépatiques refoulées excentriquement et leurs cellules prendre l'apparence de cellules plates, de lames protoplasmiques, dont les réactifs colorants indiquent la tendance dégénérative, et qui sont souvent infiltrées de fines granulations graisseuses. Cette action mécanique est surtout nette dans les métastases pulmonaires des sarcomes fusiformes des membres, et l'on peut voir des noyaux néoplasiques déjà volumineux distendre et écraser tout à l'entour le parenchyme pulmonaire sans entrer en connexion, même vasculaire, avec lui, sauf en un point très limité, de sorte que le noyau incisé s'énuclée avec la plus grande facilité et que la surface limitante de la poche qui le contenait apparaît absolument lisse, sans continuité avec les éléments sarcomateux.

Mais il est évident que les actions mécaniques ne sauraient tout expliquer dans la destruction des tissus par le cancer, et il est en effet difficile de comprendre comment, de tissus composés d'éléments en apparence identiques, vraisemblablement de consistance égale, comme un noyau épithéliomateux et la couche normale de l'épiderme cutané, l'un pourra détruire l'autre par compression, s'il n'entre en jeu que des actions purement mécaniques. On ne pourrait même invoquer la résistance plus grande des cellules cancéreuses, puisque, comme nous allons le voir, elles paraissent relativement fragiles, et sujettes à des dégénérescences infiniment plus fréquentes que les cellules normales de même type.

On ne saurait d'autre part attribuer aux cellules cancéreuses des propriétés phagocytaires très marquées. Bien qu'elles renferment fréquemment des inclusions, et notamment des inclusions leucocytiques, dans le plus grand nombre des cas il nous paraît bien que ces figures d'inclusions leucocytaires sont dues à la pénétration active des leucocytes dans les cellules cancéreuses, attirés sans doute par des actions chimiotactiques diverses, suscitées par des éléments dégénérés, tous phénomènes sur lesquels nous reviendrons un peu plus loin en étudiant les réactions du stroma. D'autres phénomènes attribuables à la phagocytose par les cellules cancéreuses mêmes sont, il est vrai, signalés dans les tumeurs. Nous avons vu les éléments



néoplasiques effectuer la résorption de sang épanché et en former du pigment. Borst signale des faits semblables. On peut rencontrer également des corps étrangers, des bactéries, des débris cellulaires englobés dans les cellules. Dans les sarcomes des os, les myélopaxes qui effectuent la résorption des lamelles osseuses nous ont paru, dans un cas que nous avons étudié, représenter non des éléments néoplasiques, mais des éléments du stroma, accomplissant là une fonction qui leur appartient normalement. Peu importe, d'ailleurs, l'interprétation de ces faits particuliers; ce qu'on peut affirmer, c'est que, dans la généralité des cas, ce n'est pas par une phagocytose effectuée par les cellules néoplasiques que disparaissent les tissus détruits par le cancer.

Mais ce qui est remarquable, c'est justement la passivité habituelle des tissus envahis, les phénomènes de dégénérescence précoce, et surtout d'atrophie rapide que présentent les éléments normaux en contact avec les cellules cancéreuses, et cela doit nous suggérer l'idée que les cellules cancéreuses, outre l'action mécanique due à leur exubérance de prolifération, ont une action toxique, paralysante et atrophiante, sur les éléments cellulaires avec lesquels elles se trouvent en contact, action toxique locale pendant la phase locale du cancer, et qui pourra devenir générale à la phase de généralisation et prendre sa part dans la constitution de cet état complexe qu'à sa phase ultime nous appelons la cachexie cancéreuse.

Ces *sécrétions toxiques* des cellules cancéreuses sont actuellement difficilement démontrables autrement que par les considérations que nous venons d'exposer. La chimie cellulaire est encore trop peu connue pour nous permettre de saisir sur le fait l'agent toxique agissant. La chimie des tumeurs, comme nous le verrons un peu plus loin, et qui étudie en masse les produits, non des seules cellules néoplasiques actives, mais aussi des éléments dégénérés, des éléments du stroma, des cellules avoisinantes perturbées dans leur fonction, ne permet aucunement de dissocier ces composants complexes et, de fait, ne nous fournit encore que de vagues renseignements sur cette question. Quoi qu'il en soit, il semble bien que le substratum de ces sécrétions toxiques soit dans ces produits divers, ces inclusions de gouttes hyalines, muqueuses, colloïdes, albumineuses, etc., rencontrés dans le protoplasma des cellules cancéreuses, que nous avons attribués aux déviations pathologiques des sécrétions glandulaires perverses, et qui se trouvent en effet surtout dans les épithéliomes d'origine glandulaire. C'est en effet dans ces sortes de tumeurs que les actions toxiques sont plus évidentes, tandis qu'elles paraissent moins prononcées et beaucoup plus tardives dans les épithéliomes ectodermiques, et surtout dans les sarcomes.

**Dégénérescences.** — L'évolution des cellules cancéreuses, variable selon leurs diverses variétés, présente cependant comme caractère



général une brièveté assez grande; elle est en tout cas plus courte que celle des cellules normales de même type. Hâtivement formées par une prolifération excessive, après des phases de suractivité nutritive en rapport avec cette activité reproductrice intense, elles sont rapidement envahies par des processus dégénératifs qui s'y développent avec d'autant plus de facilité que, pour des raisons multiples, leurs conditions biologiques sont singulièrement précaires et leur nutrition mal assurée. Ceci s'applique d'ailleurs surtout aux formes métatypiques et atypiques: les formes typiques, plus proches de l'élément physiologique par leur morphologie, s'en écartent moins également dans leur évolution. La croissance désordonnée qui est le fait le plus caractéristique des édifications néoplasiques, la prédominance souvent excessive des cellules cancéreuses, du parenchyme sur le stroma, fait que les vaisseaux sanguins ne sont jamais dans un rapport régulier avec les éléments auxquels ils doivent apporter leurs sucs nutritifs; ces vaisseaux, le plus souvent des capillaires, sont d'ailleurs fréquemment mal conformés, peu solides, exagérément développés pour le peu d'épaisseur de leurs parois; ils se rompent facilement, et il en résulte une nutrition vicieuse des éléments du cancer.

Les foyers cancéreux à leur début, où les cellules cancéreuses sont encore peu nombreuses, la périphérie des foyers, dans la zone d'envahissement, sont en rapport avec une vascularisation abondante des tissus irrités par la pénétration néoplasique. Au contraire, au fur et à mesure que la masse cancéreuse s'augmente par la prolifération de ses cellules, les vaisseaux de la région deviennent insuffisants en présence de l'exubérance du tissu nouveau; les vaisseaux néoformés, quand il s'en produit, sont de conformation vicieuse, et le plus souvent insuffisants comme nombre et comme volume. Et alors à l'hypernutrition du début succède une alimentation de plus en plus pauvre, qui amène fatalement la dégénérescence des cellules centrales.

Il y a de nombreuses variétés dans les modalités dégénératives; tantôt une masse importante de cellules dégénère à la fois, tantôt c'est cellule à cellule fragmentairement que les processus de nécrobiose envahissent les cellules cancéreuses. D'autres fois, enfin, la dégénération est régulière, et le cancer se compose d'îlots dont une couche périphérique de quelques rangs de cellules, quelquefois même d'un seul rang, est seule vivace, tandis que le centre est formé de cellules dégénérées. Souvent la transformation est assez subite pour qu'il soit malaisé d'en suivre les phases, pour que même, en présence de la différence très grande entre les cellules vivaces et les cellules dégénérées, certains observateurs aient pris ces dernières pour des éléments parasitaires, pour des coccidies. Tel est le cas, par exemple, pour les cellules du *molluscum contagiosum*.

Les cellules cancéreuses dégénèrent donc facilement, et par ce que nous venons de dire on voit que, les causes de dégénérescences



pouvant être très nombreuses, les modalités en doivent être multiples.

De ces dégénérescences, en effet, les unes sont d'ordre banal : ce sont des processus nécrotiques de rapidité plus ou moins grande selon les variétés des cellules, mais à peu près les mêmes pour toutes. Les autres, au contraire, sont vraisemblablement en rapport avec les perturbations fonctionnelles des cellules intéressées, et spéciales ; propres à certains cancers, à certains types cellulaires, ce sont des déviations pathologiques de leurs fonctions spécifiques. Et dans ces cas, c'est généralement après une exaltation excessive de la fonction déviée que survient la dégénérescence. C'est en effet une loi biologique générale que l'excès de fonction aboutit à la dégénérescence ; elle trouve son application à l'état physiologique dans la sécrétion des glandes holocrines, à l'état pathologique dans la dégénérescence des cancers.

Parmi les dégénérescences plus particulièrement en rapport avec les fonctions cellulaires, il faut ranger les dégénérescences *colloïde*, *pigmentaire*, *muqueuse*, et peut-être aussi, dans certains cas, les dégénérescences *hyaline* et *graisseuse*.

La *dégénérescence colloïde* se rencontre surtout dans les épithéliomes du tube digestif et de ses annexes, ainsi que dans les cancers de l'ovaire. Les cellules se chargent de la substance anormale, se fondent, se dissolvent en masses colloïdes, souvent assez volumineuses pour donner une apparence macroscopique spéciale aux tumeurs. Quant à la nature de la substance colloïde, il ne faut pas considérer sa dénomination, tirée des apparences de l'examen à l'œil nu et d'une analogie grossière avec la colle, comme indiquant une composition chimique ou une origine physiologique précises. Et surtout il ne faut pas la confondre avec la substance colloïde, sécrétion normale de la glande thyroïdienne. La colloïde des cancers serait plutôt en rapport avec les sécrétions muqueuses, et elle se rencontre en effet à peu près exclusivement dans les tissus épithéliaux capables normalement de fabriquer du mucus.

Plus précise est la relation de la *dégénérescence pigmentaire* avec les fonctions cellulaires physiologiques, puisque les cancers pigmentaires ne se développent que dans des tissus ou organes dont la fonction pigmentaire est un attribut normal. Les cellules, épithéliales ou conjonctives dans les sarcomes et épithéliomes mélaniques, se chargent de pigment, non plus pour une fonction, comme dans la pigmentation normale, où la vitalité de l'élément n'en est pas compromise, mais avec une telle abondance qu'il en résulte une mortification de la cellule qui, réduite à un bloc pigmentaire où l'on ne peut plus distinguer aucun détail de structure, s'effrite, et se résout en granulations ; la surcharge pigmentaire devient ainsi une véritable dégénérescence.

Quant à son mode de production, la matière pigmentaire paraît



bien le résultat d'une élaboration cellulaire propre aux cellules néoplasiques et non d'un apport extérieur, de la matière colorante du sang transformée dans leur intérieur. On a cherché à préciser par l'étude histologique le mécanisme de la production du pigment.

G. Bohn a montré, en effet, que le pigment est produit aux dépens du noyau par des granules chromogènes.

Hertwig, chez les protozoaires, l'a vu résulter de phénomènes de réduction du noyau consécutifs à une phase d'hypernutrition. Chez *Actinosphærium Eichhornii*, les particules de chromatine émanées du noyau, qu'il a appelées *chromidies*, se transformeraient en pigment dans le protoplasma. Rössle (1), s'inspirant de ces constatations, a étudié dans le mélanosarcome la production du pigment. Il l'a trouvée consécutive à une surproduction de substance nucléolaire qui, émigrée dans le protoplasma, s'y transformait en pigment. Ces observations concordent donc avec les analyses chimiques qui nous montrent l'absence de fer dans la matière mélanique et rendent par là peu vraisemblable son origine sanguine.

D'après Gessard (2), la mélanine de l'homme et du cheval peut être assimilée au pigment noir des seiches. Une diastase oxydante et un chromogène concourent à sa formation et l'on peut les identifier à la tyrosine et à la tyrosinase dont la réaction produit le pigment noir.

Pour notre part, nous avons également observé que le pigment, s'il est d'origine cellulaire, peut cependant se diffuser sous forme d'un chromogène incolore, autour des cellules de la tumeur qui en sont génératrices, même dans le sang et dans les urines, et ne se précipiter sous forme de pigment mélanique que dans certaines conditions; dans les urines, sous l'action de l'acide nitrique et des agents oxydants. Ce qui nous explique l'irrégularité de sa distribution dans les cellules des tumeurs, sa présence dans les éléments du stroma non néoplasiques, et nous donne à penser que les observations histologiques ne nous renseignent que très imparfaitement sur ces phénomènes surtout d'ordre chimique.

Gilbert a d'autre part signalé, au cours de la généralisation des tumeurs mélaniques, la fixation des granulations pigmentaires dans les cellules de Kupfer du foie, ce qu'il explique par les propriétés granulopexiques de ces éléments.

La *dégénérescence muqueuse* se rencontre avec des aspects divers, formation de boules muqueuses dans le protoplasma, fonte muqueuse complète de la cellule, etc. Elle se relie directement à une fonction normale très commune. Quant aux transformations muqueuses de la substance intercellulaire, elles constituent une modalité

(1) ROBERT RÖSSLE, Die Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom (*Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1904).

(2) GESSARD, Sur la formation du pigment mélanique dans les tumeurs du cheval (*Comptes rendus*, 1903).



des élaborations cellulaires conjonctives, plutôt qu'une dégénérescence.

La *dégénérescence graisseuse* est plus encore sur la limite, entre les déviations fonctionnelles et les vraies dégénérescences. Nous avons vu précédemment que dans certains cas la formation intracellulaire de graisse pouvait se mettre en parallèle avec la formation glycogénique comme manifestation de l'hyperactivité nutritive des cellules cancéreuses. La présence de la graisse peut, d'autre part, être considérée comme le vestige d'une fonction incomplètement abolie, ainsi qu'il arrive dans les évolutions néoplasiques des cellules de la glande mammaire. Mais enfin, le plus souvent, la graisse apparaît dans des cellules qui, par tous leurs autres caractères, altérations morphologiques, réactions colorantes irrégulières, présentent les attributs de cellules en voie de régression ou de nécrose, et dans ces cas elle paraît bien, comme le montrent les recherches de Pirone, le produit d'une métamorphose régressive du protoplasma cellulaire et non une matière de réserve. Le cytoplasme présente un aspect trouble, contracté ou vacuolaire, le noyau est hyperchromatique et montre des signes de karyorhexis ou de karyolyse, la membrane nucléaire est rompue en certains points et, par la brèche ainsi créée, des grains de chromatine passent dans le protoplasma cellulaire où apparaissent de très fines granulations graisseuses (1).

La *dégénérescence hyaline* est difficile à caractériser et à définir autrement que par ses apparences optiques. Le terme est employé d'ailleurs pour les choses les plus différentes. Ainsi l'hyaline de Recklinghausen, que nous avons étudiée dans les anévrysmes de l'artère pulmonaire, nous a paru résulter de la transformation dégénérative des caillots blancs formés de leucocytes et de fibrine qui constituent pendant une partie de leur évolution les parois de ces anévrysmes. Dans les néoplasmes, le même terme est appliqué à des altérations des cellules épithéliales qui paraissent bien de nature différente.

Unna (2) dans l'épithélioma cutané décrit la dégénérescence hyaline des cellules; l'hyaline est homogène et se limite nettement du protoplasma qui la contient; elle résiste aux acides et aux alcalis. Les cellules hyalines conservent leurs filaments et, quand l'exoplasme persiste, il forme une radiation régulière autour de la zone dégénérée hyaline, stries radiées qui jouent un grand rôle dans la description des pseudo-parasites du cancer. De même, les corpuscules de Plimmer présentent la plus grande ressemblance avec les corpuscules hyalins. C'est donc surtout à cause des erreurs d'interprétation

(1) Raffaele PIRONE, Ueber die Gegenwart von Fett in den Zellen der Neoplasmen (*Wien. med. Woch.*, 1902).

(2) UNNA, Ueber Pseudoparasiten der Carcinome (*Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1905).



auxquelles ces modes de dégénérescence ont pu donner lieu qu'ils méritent d'être signalés.

La *dégénérescence vitreuse* des nodosités cancéreuses a été décrite par Hanot et Gilbert dans le cancer du foie où elle donne aux lésions une grande ressemblance avec de vieilles gnomes.

Les autres modes de dégénérescence sont nettement d'ordre banal, en rapport avec la nutrition vicieuse des cellules; souvent on peut aussi observer des figures variées de dégénération du noyau, *hyperchromatose*, *karyorhexis*, *karyolysis*.

Schmaus et Albrecht (1) ont décrit la *karyorhexis*. Elle est préparée par une hyperchromatose du noyau, dans laquelle ils distinguent une hyperchromatose de la paroi nucléaire et de la charpente du noyau. Ensuite se produisent des bourgeonnements de la substance nucléaire dans le protoplasma et finalement la dégénération de la paroi nucléaire. La chromatine se résout en particules isolées qui se dissolvent. Ils décrivent également la *karyorhexis* avec *pyknose* (densification du noyau et du protoplasma suivie de destruction de la chromatine et du noyau). Ce sont en somme des processus nécrotiques, comme le sont également les autres modes de dégénérescence, nettement d'ordre banal, en rapport avec la nutrition vicieuse des cellules, souvent même avec des processus infectieux surajoutés, et qui sont les modalités diverses de la *nécrose cellulaire*, destruction grenue du protoplasma, nécrose de coagulation ou nécrose simple, nécrose caséuse, désintégration du protoplasma et du noyau avec ou sans produits spéciaux, etc. Il est inutile d'insister longuement sur ces modalités qui n'ont en somme rien de spécial aux cancers.

Par contre, il ne faut pas considérer comme un mode spécial d'altération la présence de noyaux libres, déjà signalés par Virchow, Rosenthal, qui sont en effet fréquemment constatés à l'examen des tumeurs, mais qui tiennent simplement à une fixation défectueuse, les éléments parfois très fragiles s'altérant avec une grande rapidité.

**4° Chimie des cancers.** — Il serait évidemment désirable de joindre aux notions morphologiques que l'examen microscopique nous fournit sur les cellules cancéreuses l'étude des opérations chimiques dont elles sont le siège, et d'apprécier par là plus intimement les viciations de leur fonctionnement. Mais ce n'est là qu'un simple desideratum, la chimie n'a pas encore pénétré jusqu'aux cellules et les renseignements qu'elle nous donne s'appliquent aux tumeurs prises en masse, le plus souvent sans détails histologiques précis sur les cas examinés, sans avoir pu isoler ce qui appartient aux cellules cancéreuses et à leur stroma, ce qui tient au processus cancéreux lui-même et aux processus dégénératifs accessoires et surajoutés. On ne sera pas étonné que, dans ces conditions, les résultats

(1) SCHMAUS et ALBRECHT, *Virchow's Archiv*, 138.



des examens chimiques soient actuellement encore peu utilisables.

Petry (1) a cherché à établir les proportions relatives des diverses substances albuminoïdes, telles que globuline, albumine, nucléo-protéide, albumines non coagulables par la chaleur, qui se rencontrent dans les tumeurs malignes (cancers du sein, sarcome métastatique du foie).

D'après lui, la proportion des globulines à l'albumine est trop variable dans le carcinome pour permettre une comparaison avec la normale. La nucléo-protéide est considérablement augmentée en raison de la richesse en noyaux du carcinome (50 p. 100 et plus de l'ensemble de l'albumine contre moins de 30 p. 100 dans le tissu de contrôle). Dans le tissu sarcomateux, on peut seulement déceler des traces d'un corps nucléinique.

Tandis que dans le tissu normal de la mamelle à peu près tout l'azote est sous forme d'albumines coagulables par la chaleur, dans le carcinome seulement de 41,5 p. 100 à 68,9 p. 100, dans le sarcome du foie 13 p. 100 de l'azote total est en albumines coagulables. Une forte proportion de l'azote appartient donc à des corps qui ont en partie les caractères des albumoses et des peptones, en partie à des substances plus éloignées, ne donnant pas la réaction du biuret.

Après une digestion de trois mois du tissu de cancer du sein à la température de la chambre et à l'abri de la putréfaction, la proportion de ces substances s'éleva au point que leur teneur en azote formait 87 p. 100 de l'azote total. Ces recherches montrent qu'il s'agit là de phénomènes analogues au processus de l'auto-digestion (Salkowski, Schwiering, Biondi). Et dans de nouvelles recherches Petry (2) a montré, en effet, que dans l'autolyse du tissu carcinomateux on trouvait de semblables produits de division que dans l'autolyse normale. Mais le tissu carcinomateux se détruit plus rapidement par autolyse que le tissu mammaire normal. Cette autolyse extrêmement intense appartient également, d'après Jacoby, à tous les tissus néoformés, et pourrait peut-être commencer dans les tissus vivants, dans les cas où l'on trouve dans l'urine des produits albumineux intermédiaires, albumoses, peptones, acides aminés.

Wolff (3) a étudié comparativement le suc cellulaire obtenu à la presse des tissus sains et des tumeurs. Dans le suc des organes normaux, l'albumine et la globuline sont à peu près en quantités égales. Dans le suc des tumeurs, la quantité d'albumine est dans le plus grand nombre des cas considérablement plus grande que celle

(1) PETRY, Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste (*Hofmeister Beitrag*, 1902. — Analysé in *Centralbl. f. path. Anat.*, 1902).

(2) PETRY (Eugen), Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste (*Hope Seyler Zeitschrift f. physiol. Chemie*, Bd. 27. — Analysé in *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1900).

(3) HANS WOLFF, Ein Beitrag zur Chemie des Carcinoms (*Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1905).



de la globuline. Le suc cellulaire des tumeurs présente donc une augmentation relative de l'albumine par rapport à la globuline, cette albumine et cette globuline paraissant d'ailleurs les mêmes que celles des organes normaux. Wolff n'a trouvé ni dans l'urine des malades, ni dans les tumeurs carcinomateuses, d'albumoses, de peptones et d'acides aminés.

Peter Bergell et Th. Doerpinghaus (1) pensent, au contraire, que les albuminoïdes des carcinomes diffèrent de celles des tissus normaux. En partant de cette donnée que les albuminoïdes, telles que la protamine, l'hémoglobine, la cystine, etc., peuvent être différenciées d'après les amino-acides auxquels elles donnent lieu, ces auteurs arrivent à conclure que l'albuminoïde des cancers est très différente des autres; les tumeurs carcinomateuses se distinguent par une richesse particulière en amino-acides suivants: alanine, acide glutaminique, phénylamine et acide asparaginique; chacun de ces acides y est représenté dans la proportion de 5 à 10 p. 100. Par contre, on n'y trouve que 5 à 6 p. 100 de leucine, alors que dans les tissus normaux il y en a jusqu'à 20 p. 100 et plus.

Beebe (2) a trouvé dans un carcinome du ligament large une forte quantité de glyocolle, qu'il attribue à l'autolyse du tissu riche en cellules et à circulation pauvre. Le tissu était stérile, mais le ligament lui-même est un tissu riche en collogène et, par conséquent, en glyocolle. Le même auteur a trouvé les acides amidés, leucine, tyrosine, tryptophane, non seulement dans les tumeurs en décomposition, mais également dans des tumeurs en activité de croissance rapide.

Beebe a également étudié la composition des tissus cancéreux en sels inorganiques. Des analyses portant sur neuf tumeurs ont montré que le potassium est en plus grande proportion dans les tumeurs en activité de croissance que dans les tumeurs en dégénérescence; par exemple, dans deux cas de sarcome il était dans la proportion de 1,625 contre 0,60 (pour 100 grammes de tissu desséché). Pour le calcium, le rapport était inverse. Dans un cancer pancréatique avec métastases dans le foie, les chiffres étaient :

Tumeur primitive....	Calcium =	0,14	Potassium =	0,383
Tumeur secondaire...	— =	0,115	— =	0,974
Foie.....	— =	0,07	— =	0,82

La tumeur pancréatique était en état de dégénérescence. L'auteur rapproche de ces constatations ce fait que, dans les tissus végétaux en croissance rapide, il y aurait également une proportion prédominante de potassium.

(1) Peter BERGELL et Th. DOERPINGHAUS, De la chimie des tumeurs cancéreuses (*Deutsche med. Woch.*, 1905. — Analysé in *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1905).

(2) S.-P. BEEBE, Chimie pathologique des tumeurs (*Proceed. of the N. Y. Pathol. Soc.*, 1904. — Analysé in *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1905).



Blumenthal (1) est également d'avis qu'il y a une différence essentielle entre les cellules cancéreuses et les autres cellules de l'organisme animal. La proportion des albuminoïdes est modifiée ; les cellules cancéreuses renferment plus d'albumine et moins de globuline que les autres cellules. Elles renferment des corps albuminoïdes qui n'ont pas été rencontrés dans les autres cellules, comme l'ont signalé Bergell et Dörpinghaus. Les tumeurs cancéreuses sont très résistantes à l'action de la pepsine acide, tandis que le ferment tryptique les dissout extrêmement vite, fait également observé par Neuberg et Ascher (2), et qui a inspiré une méthode thérapeutique dont nous parlerons ci-après. Blumenthal admet ainsi une métaplasie ou anaplasie chimique des cellules cancéreuses, qui s'étend même, pour Wolff, aux cellules entourant les tumeurs. Les ferments autolytiques des cellules cancéreuses (Petry) seraient capables d'agir ainsi sur les albumines des autres cellules (Wolff, Carl Neuberg), ce qui expliquerait les propriétés destructives des éléments néoplasiques, et ces mêmes ferments, passant dans la circulation, seraient causes de la cachexie ; comme preuve, Blumenthal aurait constaté que le sang des cancéreux présentait des propriétés protéolytiques.

Buxton (3) a étudié les extraits de tumeurs au point de vue des phénomènes d'hétérolyse qu'ils sont capables de produire. Les tumeurs (carcinomes, épithéliomes, sarcomes) étaient débarrassées autant que possible du sang et des tissus environnants, puis broyées finement et mélangées à leur volume de glycérine. Buxton a constaté ainsi que les extraits des tumeurs n'attaquent ni l'albumine de l'œuf, ni la fibrine, ni le sérum coagulé ; certains coagulent le lait, puis l'éclaircissent ; d'autres le coagulent seulement ; d'autres l'éclaircissent sans le coaguler ; d'autres enfin ne font rien. L'action hémolytique est nulle ou douteuse. L'auteur émet l'hypothèse que l'enzyme protéolytique des tumeurs est voisine de l'érepsine de Cohnheim.

D'autres expérimentateurs ont étudié les extraits de tumeurs, non plus au point de vue chimique, mais par leur action sur les animaux. Nous parlerons de ces recherches à propos du retentissement du cancer sur l'organisme.

En somme, des travaux que nous venons d'énumérer, il ne résulte encore aucune conclusion définitive à tirer sur la chimie des cancers. Et cela pour les raisons que nous avons dites précédemment, et surtout l'impossibilité de savoir ce qui appartient en propre aux cellules en évolution cancéreuse, ce qui est le fait de leurs altérations dégénératives et ce qui dépend des tissus avoisinants, soit

(1) BLUMENTHAL, Die chemische Abartung der Zellen beim Krebs (*Internat. Konf. f. Krebs*). Heidelberg, 1906. — BLUMENTHAL et WOLFF, *Med. Klinik*, 1905.

(2) NEUBERG et ASCHER, Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Berlin, 1906 — CARL NEUBERG, *Berl. klin. Woch.*, 1905.

(3) BUXTON, Enzymes in Tumours (*Journ. of med. research.*, 1903. — *Analysé in Bull. de l'Institut Pasteur*, 1903).



sains, soit eux-mêmes altérés, et, pour des raisons diverses, en rapport ou non avec le cancer.

**5° Biologie expérimentale. — Greffes cellulaires et greffes cancéreuses.** — Les particularités morphologiques que nous pouvons constater histologiquement dans les cellules cancéreuses, soit à l'état de repos, soit pendant les phénomènes de la division et que nous venons de passer en revue nous ont déjà appris que ces éléments se spécialisent à la fois par la perte des caractères de différenciation fonctionnelle et par leur vitalité exubérante, se montrant comme éléments indépendants, affranchis de leurs fonctions en rapport avec l'organisme, et vivant d'une vie propre, pour leur compte ; les caractères par lesquels se spécialisent les cellules cancéreuses, et qui sont l'essence même du processus cancéreux, les expériences de greffe néoplasique les mettent complètement en évidence, et nous montrent en effet la cellule cancéreuse affranchie et indépendante capable de vivre et de proliférer même hors de l'organisme qui l'a produite, dans un organisme étranger, même transportée en des séries d'organismes continuant indéfiniment à se multiplier. C'est là la notion la plus complète que nous puissions avoir de la biologie des cellules cancéreuses, puisque, les obtenant ainsi à l'état d'isolement, de culture pure pour ainsi dire, nous pouvons éliminer ce qui n'est pas elles, le stroma, les autres tissus, et ne tenir compte que des qualités et des fonctions propres à la cellule seule.

Mais pour mieux juger des propriétés des cellules cancéreuses, il faut les comparer avec les cellules normales placées dans les mêmes conditions et étudier tout d'abord ce que nous savons des greffes et transplantations expérimentales des tissus normaux.

**Greffes de cellules normales.** — Les greffes de tissus soit sur le même sujet, soit sur d'autres organismes sont évidemment connues depuis longtemps, et les méthodes d'autoplastie employées par les chirurgiens italiens du xv<sup>e</sup> siècle prouvent que déjà ils savaient les réussir. Toutefois, et dans l'expérimentation, aussi bien que dans la pratique chirurgicale, c'est seulement à partir de l'emploi des méthodes aseptiques que l'on a pu connaître avec précision les causes des insuccès et les conditions de la réussite. Il nous suffit donc, pour le passé, de rappeler les travaux classiques de Paul Bert, de Reverdin, d'Ollier, de Thiersch (1), etc.

Des nombreuses expériences entreprises à ce sujet résultent un certain nombre de conclusions concordantes qui permettent de se faire idée de la biologie générale des cellules et des conditions d'indépendance relative dans lesquelles elles se trouvent par rapport à l'organisme.

(1) PAUL BERT, De la greffe animale. Paris, 1863. — J.-L. REVERDIN, *Soc. de chir.*, 1869; *Arch. gén. de méd.*, 1872. — OLLIER, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1872. — THIERSCH, *Berliner klin. Woch.*, 1874; *Centralbl. f. Chir.*, 1886-1888.



Les greffes sont surtout cellulaires; les greffes de fragments d'organes réussissent plus difficilement et rarement chez un sujet différent de celui qui a fourni la greffe.

C'est surtout chez le même sujet, en effet, que la réussite est obtenue facilement. De cela, la pratique déjà ancienne des greffes d'épiderme, des greffes de Thiersch, ou des greffes périostiques couramment employées en chirurgie nous fournit un exemple sur lequel il est inutile d'insister.

Expérimentalement on a greffé, soit en des points divers d'un même organisme, soit en les transportant dans un organisme différent, les fragments de tissus les plus divers. Et il y a des différences dans la manière dont les tissus supportent la transplantation, dans la facilité plus ou moins grande avec laquelle ils s'implantent sur tel ou tel terrain nouveau. Ainsi Alessandri (1) a observé dans la transplantation du foie dans le foie une réussite plus facile que dans la rate ou le testicule; le tissu splénique s'est greffé dans le foie, et pas dans le rein; du rein a repris dans le rein, et pas dans la rate, ni dans le testicule, non plus que dans le tissu cellulaire sous-cutané.

En général il y a d'abord mortification d'une portion plus ou moins considérable du tissu transplanté, puis reprise partielle et multiplication secondaire des éléments survivants formant un tissu nouveau qui peut alors différer notablement du tissu primitif (Lubarsch) (2).

Dans la greffe des glandes salivaires transplantées de lapin à lapin et insérées dans la rate et le rein, Ottolenghi (3) a constaté que la plus grande partie de la greffe meurt rapidement, les tissus périphériques continuant à vivre quelques jours. L'épithélium des conduits salivaires se désagrège et tombe dans la lumière du canal, tandis que les cellules en panier se multiplient activement par karyokinèse et forment, à l'intérieur de la membrane propre, des couches concentriques d'éléments épithéliaux qui remplissent le conduit et les acini glandulaires.

La greffe d'épiderme dans les tissus sous-cutanés, dans le péritoine, la chambre antérieure de l'œil produit des formations kystiques, des kystes épidermiques (Masse) (4). Ribbert (5), pour ce tissu, pense que la réussite se fait mieux quand on transporte en même temps un peu du tissu conjonctif sous-jacent à l'épiderme. Le cartilage (Zahn) (6),

(1) ALESSANDRI, *Innesti di tessuti viventi adulti ed embrionali in alcuni organi del corpo (Policlinico, 1896-1897)*.

(2) LUBARSCH, *Verhandl. der Deutsch. Path. Gesellschaft, 1899*.

(3) OTTOLENGHI, *Recherches expérimentales sur la transplantation des glandes sous-maxillaires (Arch. ital. de biol., 1903)*.

(4) MASSE, *Montpellier médical, 1881; Congrès de chirurgie, 1885*.

(5) RIBBERT, *Experimentelle Erzeugung von Epithel. und Dermoid. Cysten (Deutsche Zeitschr. f. Chir., XLVII)*.

(6) ZAHN, *Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme (Congrès de Genève, 1877)*.



le périoste (Ollier) paraissent particulièrement aptes à la greffe ; ce dernier forme de l'os en poursuivant son évolution après transplantation, comme aussi la moelle dans une expérience ancienne de Goujon (1).

Des organes complexes ont pu être greffés, des pattes, la queue de rats dans les expériences de Paul Bert. Les ovaires ont été greffés sur les parois de la cavité péritonéale (Knauer, Gregorieff) (2) et les modifications histologiques des tissus transplantés en ont été étudiées par Limon et par Ribbert (3). Schultz (4) a même effectué la transplantation de l'ovaire de la femelle au mâle, et avec succès : après cent dix-sept jours, l'ovaire greffé se retrouvait bien conservé, mais atrophié.

Pour certains organes, l'insuccès des greffes tient à des particularités fonctionnelles ; ainsi Thioloix (5) a vu les greffes du pancréas se détruire elles-mêmes par auto-digestion.

Carnot a pratiqué des greffes de la muqueuse gastrique, de la muqueuse biliaire, de la muqueuse vésicale. Les greffes de la muqueuse gastrique sur le même animal au niveau de la face externe de l'intestin grêle réussissent à peu près constamment. Chez un autre animal, de même espèce, la réussite est tout à fait exceptionnelle (1 sur 15). Elles donnent lieu à la formation de cavités kystiques de volume variable et remplies d'un liquide muqueux, alcalin, ne possédant aucune des propriétés digestives du suc gastrique ; d'ailleurs l'épithélium est devenu entièrement muqueux, tandis que les cellules bordantes et les cellules principales ont disparu. La muqueuse du kyste a ainsi subi une transformation mucoïde analogue à celle des gastrites (6).

Les greffes de muqueuse biliaire soit dans le foie lui-même par inclusion, soit à la surface de l'intestin sous un pont séreux, produisent également des cavités kystiques ou polykystiques à contenu muqueux ; elles sont surtout remarquables par l'extrême activité proliférative de l'épithélium biliaire, qui pousse en surface et en profondeur ; en surface il se développe sous la forme d'arborisations très minces et très découpées, se bifurquant plusieurs fois en ramifications élégantes ; en profondeur l'épithélium biliaire pénètre dans la sous-muqueuse sous la forme de culs-de-sac glandulaires multiples et multilobés, et cons-

(1) GOUJON, Thèse de Paris, 1866.

(2) KNAUER, *Centr. f. Gynäk.*, 1896. — GREGORIEFF, *Ibid.*, 1897. — LIMON, Observations sur l'état de la glande interstitielle dans les ovaires transplantés (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, 1904).

(3) RIBBERT, *Archiv f. Entwicklungsmechanik. des Organismus*, Bd. 7.

(4) SCHULTZ, Transplantation der Ovarien auf Männliche Tiere (*Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*).

(5) THILOIX, Thèse de Paris, 1892.

(6) PAUL CARNOT, Sur l'évolution des greffes de la muqueuse gastrique (*Soc. de biol.*, octobre 1904).



tituant en somme une véritable formation adénomateuse (1).

De même Stilling, greffant des fragments d'utérus dans la rate, a obtenu des formations kystiques avec revêtement épithélial et fibres musculaires transplantées (2).

Les greffes avec transport des tissus d'un organisme dans un autre nous intéressent plus spécialement.

Christiani (3) a particulièrement étudié les greffes de tissu thyroïdien. D'un grand nombre d'expériences il conclut que la greffe réussit le plus souvent chez les animaux de même espèce, qu'elle échoue chez les animaux d'espèces très différentes, et ne réussit que rarement chez les animaux de même famille. Quand la greffe échoue, la première altération que l'on constate est la cytolyse de la greffe. Quand la greffe réussit, au contraire, le fragment transplanté contracte des adhérences, se reconstitue complètement, et prend l'apparence d'une glande en état de fonctionnement, avec des caractères histologiques identiques à ceux de la glande normale. D'ailleurs, la valeur physiologique du tissu greffé est prouvée par ce fait que lorsqu'on enlève plus ou moins complètement le corps thyroïde de l'animal porteur de greffe thyroïdienne il se produit une hypertrophie compensatrice de celle-ci.

Tous les tissus d'ailleurs ne se comportent pas de même à ce point de vue, car H. Christiani et A. Christiani (4) ont d'autre part constaté l'insuffisance fonctionnelle des greffes de capsules surrénales. Les animaux acapsulés après greffe surrénale présentent toujours les phénomènes de l'acapsulie, ce que ces expérimentateurs attribuent à la disparition constante de la substance médullaire dans les greffes surrénales.

Un certain nombre d'expérimentateurs ont pensé trouver un matériel de greffe particulièrement apte à la reprise et à la prolifération ultérieure en employant des tissus embryonnaires ou fœtaux.

Zahn (5), Léopold (6), Cohnheim (7) ont pratiqué la greffe ou l'injection intravasculaire de tissus fœtaux.

Les résultats les plus complets dans ce genre ont été obtenus par Féré (8), qui a greffé des blastodermes de poulet de quarante-

(1) PAUL CARNOT, Sur l'évolution des greffes de muqueuse biliaire (*Soc. de biol.*, 14 janvier 1905).

(2) STILLING, *Congrès path. all.* Cassel, 1905; *Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1905.

(3) CHRISTIANI, *Arch. de physiol.*, 1893-1895; *Journ. de physiol. et de path. gén.*, 1901-1903; *Soc. de biol.*, 1903-1904; *Semaine médicale*, 1904.

(4) H. CHRISTIANI et A. CHRISTIANI, De l'insuffisance fonctionnelle des greffes de capsules surrénales (*Soc. de biol.*, 1902).

(5) ZAHN, *Congrès de méd. int.* Genève, 1878.

(6) LÉOPOLD, *Virchow's Archiv*, t. LXXXV.

(7) COHNHEIM, *Virchow's Archiv*, t. LXX; et *Vorlesungen über Allgemeine Pathologie*. Berlin, 1882.

(8) Ch. FÉRÉ, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1895-1896-1897-1898; La famille térato-plastique (*Revue de chir.*, 1895); Note sur la production expérimentale des téra-



huit heures, avant toute différenciation des tissus, sous la peau d'animaux de même espèce, et a vu ces greffes se développer, des tissus différenciés (cartilage, fibres musculaires lisses) y apparaître, et reproduire assez exactement les tératomes à tissus complexes. Si le plus grand nombre de ces tumeurs, après vingt à vingt-cinq jours de croissance, entraient en régression et finissaient par se résorber, certaines ont persisté pendant des mois et même pendant plus de deux ans. Il a greffé également avec succès des fragments d'embryons plus âgés. Mais la greffe ne réussit que sur les animaux de même espèce. Les embryons de canard ne prennent pas sur les poules et les pigeons, les embryons de poulet sur les canards.

Lecène et Legros (1) ont greffé avec succès des fragments d'embryons de cobayes.

Ces tissus fœtaux prennent donc en général assez facilement, ils ne persistent que rarement, et le plus souvent s'enkystent, puis se résorbent. Et dans les expériences de Birch-Hirschfeld et Garten (2), de Traina (3), de Fraenkel (4), pas plus que dans celles plus anciennes de Zahn et de Léopold, on n'a pu obtenir de véritables tumeurs, et moins encore, comme l'espéraient quelques-uns de ces auteurs, reproduire un processus analogue au cancer. C'est dans ce but que Fraenkel, inspiré par la théorie de Cohnheim et l'observation d'un cas de chorio-épithéliome malin, avait essayé de greffer de manières diverses des fragments de placenta ou des cellules placentaires recueillis chez des lapines gravides et transplantés à des animaux de même espèce. Il n'obtint aucun résultat.

On s'est enfin préoccupé de savoir dans quelle mesure les éléments, cellules et tissus, étaient capables de conserver leur vitalité en dehors de l'organisme, quelle était leur résistance aux agents physiques ou chimiques, et au bout de combien de temps la greffe en était encore possible.

Ljunggren (5), ayant conservé des lambeaux d'épithélium cutané, dans du liquide ascitique stérilisé, pendant deux semaines avant de les greffer, a vu la greffe réussir, et a pu même, par l'examen histologique des fragments greffés, constater des figures de division cellulaire indiquant la prolifération active des éléments. Wentscher (6)

tomes (*Arch. d'anat. microscopique*, 1897-1898). — A. MARIE, Thèse de Paris, 1895. — ÉLIAS, La transplantation des tissus. Thèse de Paris, 1899.

(1) LECÈNE et LEGROS, Tumeurs expérimentales (*Bull. de la Soc. anat.*, 1902).

(2) A. BIRCH-HIRSCHFELD et GARTEN, Ueber das Verhalten implantirter embryonaler Zellen im erwachsenen Tierkörper (*Ziegler's Beiträge*, 26).

(3) TRAINA (ROSARIO), Ueber Transplantationen von Embryonalgeweben ins Ovarium und die Bildung von Ovarialcysten (*Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1902).

(4) L. FRAENKEL, Ueber Versuche durch experimentelle Verlagerung von Keimgewebe Carcinom zu erzeugen (*Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1903).

(5) LJUNGGREN, Sur la propriété que possède l'épithélium cutané de vivre en dehors de l'organisme, etc. (*Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, XLVII).

(6) WENTSCHER, Experimentelle Studien über das Eigenleben menschlichen Epidermizellen ausserhalb des Organismus (*Ziegler's Beiträge*, 24).



a enlevé des fragments de peau humaine suivant la méthode de Thiersch et les a conservés soit humides dans une solution à 0,6 p. 100 de chlorure de sodium, soit à l'air dans une étuve humide et froide, ou dans une glacière, et il les a ensuite greffés sur des plaies ou des ulcères, principalement du membre inférieur. La reprise a eu lieu jusqu'après dix jours pour les fragments conservés humides, et jusqu'après vingt-deux jours pour les fragments conservés à sec. Trois jours après la greffe, on peut constater des mitoses dans le tissu greffé.

Prochownik (1) a étudié de même chez le lapin la transplantation de divers tissus, et leur greffe après un temps plus ou moins long. Les éléments des glandes salivaires et des testicules étaient encore capables de reprendre après quarante-huit heures de séjour à la glacière. Leur immersion pendant cinq minutes dans une solution de formaline à 10 p. 100 n'empêche pas leur reviviscence. Ils résistent également à une température de  $+60^{\circ}$  pendant dix minutes, et à un refroidissement de  $-15^{\circ}$  et  $-20^{\circ}$ . Les tissus du poumon et de la mamelle, au contraire, n'ont pu reprendre, quelque court que fût le séjour à la glacière. De même pour le corps thyroïde, Christiani (2) a vu une exposition à l'air de plus de dix secondes faire perdre leur vitalité à de petits fragments.

Pour résumer les renseignements que nous fournissent ces expériences de greffe et de transplantation de tissus sur la biologie des cellules normales, nous y voyons surtout la démonstration manifeste de l'indépendance réelle des cellules par rapport à l'organisme qui leur a donné naissance. Indépendance absolue, leur vie et leur prolifération ultérieure n'exigeant que des conditions nutritives semblables à celles qu'elles ont trouvées dans leur terrain nourricier, mais qu'elles peuvent trouver également dans un autre organisme, pourvu qu'il soit aussi semblable que possible à leur parent; qu'elles peuvent également, du moins dans une certaine mesure, trouver dans le milieu extérieur, et c'est ainsi que Jolly (3) a pu conserver des leucocytes de batraciens vivants en dehors de l'organisme, *in vitro*, pendant un mois, et observer pendant les quinze premiers jours des phénomènes de division.

Mais il y a évidemment de grandes différences entre les cellules à ce point de vue, et l'on peut d'une manière générale établir que la capacité de résistance, de vitalité et de reprise ultérieure des éléments greffés est en raison inverse de leur degré de différenciation (4).

(1) PROCHOWNIK, Ueber Widerstande und Lebensfähigkeit epithelialer Zellen (*Zeitschr. f. Allg. Phys.*, 1903).

(2) CHRISTIANI, Vitalité des tissus séparés de l'organisme (*Soc. de biol.*, 1903).

(3) JOLLY, Reproduction des cellules en dehors de l'organisme (*Soc. de biol.*, novembre 1903).

(4) ASCHOFF, Regeneration und Hypertrophie, in *Ergebnisse der Allg. Path.*, etc., de LUBARSCH et OSTERTAG, 1898.



D'ailleurs les éléments greffés perdent en partie leurs caractères de différenciation pour se rapprocher des types plus simples correspondants, exactement comme nous le voyons dans les processus inflammatoires et régénératifs qui sont de tout point comparables.

A cela près, les éléments greffés se comportent dans leur nouvel habitat exactement comme sur leur terrain maternel, c'est-à-dire qu'ils vivent et se reproduisent sur place, sans aucune tendance extensive; ils ont même une certaine difficulté à supporter la concurrence des éléments voisins, et dans le plus grand nombre des cas leur existence est courte, ils tendent à l'atrophie suivie de leur disparition plus ou moins tardive.

Il y a là encore des différences importantes suivant les variétés de tissus. Les éléments embryonnaires subissent une évolution qui rappelle dans une certaine mesure leur évolution normale; il y a un commencement de différenciation. Mais, pas plus que les tissus fœtaux, ils ne présentent une vitalité assez grande pour se développer au delà de leur point d'insertion, et l'on n'a d'aucune manière, et quelque variés que soient les procédés employés, rien pu obtenir qui ressemble de près ou de loin au processus extensif des néoplasies cancéreuses. En somme, les cellules normales greffées restent des cellules normales, avec seulement une vitalité amoindrie. Et ce fait aura une grande importance lorsque nous aurons à discuter quelques-unes des théories pathogéniques du cancer. Enfin les limites de la greffe sont assez étroites relativement aux organismes en expérience. Sur le même sujet la greffe est facile; sur les organismes de même espèce, elle réussit moins souvent, mais encore assez régulièrement. Mais dès qu'on s'adresse à une espèce animale différente, elle échoue d'une manière constante: et même les greffes de tissus particulièrement vivaces, comme l'épiderme, ne prennent pas d'une espèce à une autre. Les fragments de peau de pigeon, de poulet, de cobaye, de grenouille, transplantés sur des plaies humaines ne survivent pas, n'adhèrent pas aux bourgeons charnus, mais sont résorbés ou éliminés (1).

**Greffes cancéreuses.** — Nous connaissons maintenant la manière dont se comportent les cellules normales sorties de leur terrain maternel et greffées dans un autre organisme, et nous pourrions juger, par comparaison, des propriétés similaires ou différentes des cellules cancéreuses.

Le transfert du cancer d'un sujet à un autre a été depuis longtemps tenté dans des conditions multiples et variées, et avec des succès divers qui, pour les observations anciennes, sont d'une appréciation singulièrement malaisée, en raison des causes d'erreur nombreuses

(1) ORCEL, Contribution à l'étude des greffes zoocutanées avec la peau de poulet (*Lyon médical*, 1888). — LARTAIL, Des transplantations de peau et de muqueuses animales sur les plaies de l'homme. Thèse de Paris, 1894.



que l'absence de précautions antiseptiques et l'ignorance des complications infectieuses pouvaient amener soit dans le mode opératoire, soit dans l'interprétation des résultats. Dans bien des cas peut-être ne s'agit-il pas véritablement de greffe de cellules vivantes, mais les détails fournis ne permettent pas toujours de se renseigner avec précision sur ce point. Enfin, et pour les cas donnés comme ayant fourni un résultat positif, il s'en faut bien souvent que des détails précis permettent de l'admettre avec certitude, car en pareille matière une observation n'est acceptable qu'avec la description précise et complète de la variété cellulaire des tumeurs transmises et des tumeurs produites. Aussi ne nous servons-nous que des observations récentes, les autres n'ayant réellement qu'un intérêt historique.

On a d'abord tenté des inoculations d'homme à homme. Elles sont peu nombreuses et vraiment peu instructives ; on peut évidemment laisser de côté les observations anciennes, partout citées, de Zacutus Lusitanus, de Peyrilhe, de Tulpius ; l'expérience célèbre d'Alibert s'inoculant à lui-même et inoculant à Bielt et trois autres personnes le suc d'un cancer fraîchement extirpé ne fut suivie d'aucun résultat. Quant aux observations récentes et positives de greffes de cancer sur le sujet lui-même, nous en parlerons plus loin, en étudiant les métastases et les récidives, à côté desquelles elles prendront plus naturellement leur place.

La *transmission du cancer de l'homme aux animaux* a fait l'objet d'un nombre considérable d'expériences, qui pour l'immense majorité ont été absolument négatives. Et le nombre en est plus grand encore qu'on ne saurait juger par la littérature, un grand nombre d'observateurs, et nous-même également, n'ayant pas cru devoir publier des expériences demeurées sans succès. Il suffira, du reste, d'une énumération de noms pour ces observations négatives ; depuis Peyrilhe qui, au XVIII<sup>e</sup> siècle, injecta du suc cancéreux dans les veines d'un chien, en continuant avec Dupuytren, Valentin, Vogel, Weber, Dubuisson, Hyvert, Chatin, Hénocque et Leroy, Doutrelepont, Billroth, Lebert et O. Wyss, Senger, Seurin, Villemin, Tilanus, Israel, Klebs, Alberts, Shattock et Ballance, Fischel, Duplay et Cazin, Curtis, Vischer, Cadiot, Gilbert et Roger (1), etc., tous ces auteurs ont employé les modes les plus divers de transmission, avec un insuccès constant. Non seulement ils ont essayé les diverses

(1) ISRAEL, *Berl. klin. Woch.*, 1890. — KLEBS, *Deutsche med. Woch.*, 1890. — ALBERTS, *Das Carcinom in histol. und experim. path. Beziehung*. Iéna, 1887 ; *Deutsche med. Zeitung*, 1890. — SHATTOCK et BALLANCE, *British med. Journ.*, 1891. — FISCHEL, *Uebertragungsversuche mit Sarkom und Krebsgewebe des Menschen auf Thiere (Fortschritte der Med.)*, 1892. — DUPLAY et CAZIN, *Semaine médicale*, 1892 ; *Comptes rendus*, 1892 ; *Congrès internat. de R me* 1894. — CAZIN, *Des origines et des modes de transmission du cancer*. Thèse de Paris, 1894. — CURTIS, *A propos des parasites du cancer (Presse médicale)*, 1899. — CADIOT, GILBERT et ROGER, *Tumeurs chez les animaux (Presse médicale)*, 1894.



méthodes de greffe ou d'inoculation, mais plusieurs se sont en outre préoccupés d'employer des animaux, soit supposés naturellement prédisposés au cancer, soit préparés antérieurement à une réceptivité particulière, conçue également d'après des idées théoriques.

Ainsi on a opéré sur des animaux chez lesquels on rencontre plus fréquemment le développement spontané de cancers (chiens, rats, souris, etc.), en choisissant des sujets âgés (en raison du développement tardif des épithéliomes) et en les préparant de diverses manières, de façon à créer chez eux la dyscrasie supposée du cancer. Alberts nourrissait ses chiens exclusivement de viande et de pommes de terre additionnées de phosphate de chaux et de chlorure de potassium suivant la formule théorique imaginée par Beneke comme pouvant amener les troubles nutritifs générateurs du cancer. D'autres ont employé l'ingestion répétée d'acide urique en raison des affinités admises entre les cancers épithéliaux et les affections arthritiques ou goutteuse, et cela sans succès. J'ai aussi, avec un résultat pareillement négatif, employé des injections d'extraits alcooliques ou aqueux de divers cancers, longtemps répétées, chez des animaux auxquels étaient ensuite greffés sous la peau des fragments de tumeur maligne de même variété. J'ai également essayé des intoxications lentes par le plomb et par l'arsenic. Enfin, chez deux rats auxquels avaient été faites des greffes sous-cutanées de cancer du sein fraîchement enlevé, j'ai pratiqué quotidiennement à la dose de 2 centimètres cubes des injections de l'urine d'une femme atteinte de cancer du sein en récurrence inopérable; l'expérience fut prolongée un mois, et au bout de ce temps la résorption des fragments greffés était complète.

Dans tous ces cas en effet, et quand les précautions d'asepsie opératoire ont été prises complètement, le processus est identique, les éléments cancéreux insérés dans les tissus se nécrosent; examinés au bout de quelques jours ils ne présentent aucune tendance proliférative, et bientôt même aucune vitalité; mais ils suscitent autour d'eux des réactions d'abord fibrineuses, puis cellulaires, réaction phagocytaire qui, après une phase d'enkystement, aboutit ensuite à la pénétration du fragment nécrosé par les leucocytes et à sa résorption plus ou moins rapide selon ses dimensions.

C'est là le processus, pourrait-on dire normal, de la greffe bien faite de l'homme aux animaux. Mais il peut arriver que, les précautions aseptiques ayant manqué de manière ou d'autre, des phénomènes inflammatoires surviennent amenant un processus de suppuration qui explique facilement l'insuccès. Parmi les conséquences de ces inoculations septiques et outre les faits depuis longtemps connus de noyaux inflammatoires circonscrits ou disséminés dans les viscères, ces derniers obtenus surtout par les observateurs qui ont employé la voie veineuse comme mode d'inoculation du cancer, nous signalerons



plus particulièrement certaines formes inflammatoires que nous avons observées chez le rat, justement un des animaux les plus employés en ces sortes d'expériences.

Nous avons vu chez des rats blancs, auxquels nous avions sans grandes précautions antiseptiques inséré des fragments d'épithéliomes dans la cavité péritonéale, se développer après un temps assez long, deux, trois mois et plus, de volumineuses masses néoplasiques atteignant 2, 3 et 4 centimètres de diamètre, solides, charnues, sauf quelques points ramollis au centre, s'accompagnant d'envahissement ganglionnaire, avec hypertrophie des ganglions intéressés non seulement dans la cavité abdominale, mais aussi dans le thorax, et présentant en somme l'apparence d'un cancer en voie de généralisation. Un fragment de ces tumeurs inséré dans le péritoine d'un autre rat donnait naissance à une nouvelle tumeur semblable et nous avons pu les reproduire en série par des inoculations successives. En réalité, il s'agissait de néoplasies infectieuses, et le plus souvent on retrouvait dans les points ramollis du centre de la masse les fragments de la tumeur inoculée, en bouillie putrilagineuse, dont l'ensemencement fournissait à la culture d'abondantes colonies microbiennes, de microbes multiples et d'ordre banal, sans qu'il nous ait paru que l'un en particulier fût plutôt à incriminer. Du reste, si les fragments de tumeur inoculés reproduisaient des tumeurs, les parasites isolés, cultivés et réinoculés en culture pure dans le péritoine d'autres rats, les tuaient habituellement de septicémie, sans réaction locale et sans productions néoplasiques. C'est que ces produits néoplasiques nous paraissent en effet un mode de réaction propre à l'animal en expérience et correspondant à l'agression de parasites peu virulents ou peu nombreux, comme il arrive quand ils sont disséminés dans un tissu. Ce qui nous intéresse en ces cas, et ce pourquoi nous les avons rapportés avec quelque détail, c'est la facilité des erreurs que de semblables apparences peuvent suggérer, d'autant qu'à l'examen histologique ces masses néoplasiques présentent une structure en apparence identique à celle du sarcome fasciculé ou du fibro-sarcome et que nous-même nous nous y serions laissé tromper si, dans le premier fait que nous en avons observé, le cancer inoculé n'avait été un épithéliome.

Comparativement aux faits négatifs, les résultats positifs dans la transmission du cancer de l'homme aux animaux sont au contraire en bien petit nombre, et tous nous paraissent plus ou moins contestables. On peut évidemment laisser de côté les faits anciens de Langenbeck, Lebert et Follin, Goujon, Quinquaud, dont le contrôle est impossible, et qui furent observés à une époque où l'on ne pouvait se garer des nombreuses causes d'erreur tenant à la survenance d'accidents et de lésions d'ordre septique et parasitaire.

Comme faits plus récents, nous trouvons ceux de Francotte et de



Rechter (1) qui ont produit chez des souris des lésions bien probablement inflammatoires; de Firket (2), qui aurait obtenu chez le rat la greffe de sarcomes à évolution rapide, tuant les animaux en cinq semaines. Pfeiffer (3) rapporte, d'ailleurs sans détails, une inoculation de cancer primitif (?) du membre inférieur chez une jeune fille, inoculé à la souris; l'inoculation fut faite sous la queue, et il se forma au cou un cancer mélanique. Boinet (4) aurait également réussi à transmettre le cancer de l'homme au rat. Nous ne saurions discuter ici ces faits en détail; tous nous paraissent insuffisamment appuyés et la critique de plusieurs d'entre eux a été fort bien faite par Cazin dans sa thèse, aux conclusions de laquelle nous nous associons pleinement.

Deux observations de Dagonet (5) publiées en 1904 concernent également la transmission du cancer de l'homme au rat. Dans la première il s'agit d'un cancer du pénis dont les fragments recueillis aseptiquement furent inoculés dans le péritoine d'un rat; l'animal, mort cachectique quinze mois après, présentait des tumeurs de l'épiploon, de la rate et du foie, qui histologiquement étaient constituées par une forme d'épithéliome identique au cancer inoculé.

Dans le second cas, un cancer du rectum à cellules cylindriques, inoculé de même dans le péritoine du rat, y produisit de volumineuses tumeurs à cellules fusiformes ou polyédriques et que l'auteur qualifie de sarco-carcinome. Si pour le premier cas il est difficile de se faire une opinion précise sur la réussite de la greffe, les dessins publiés avec l'observation étant vraiment peu démonstratifs, dans le second il nous paraît bien nettement s'agir de ces néoplasies infectieuses d'apparence pseudo-sarcomateuse dont nous avons précédemment parlé.

Une observation de Roger et Girard-Mangin (6), dans laquelle l'inoculation au rat d'une tumeur épithéliale de provenance humaine aurait produit chez l'animal une néoplasie sarcomateuse, nous paraît également passible des mêmes critiques.

Vischer (7), qui a tenté chez divers animaux l'inoculation de fragments de mélano-sarcome malin, a bien obtenu dans la cavité péritonéale de plusieurs lapins et cobayes des noyaux noirâtres et de petites tumeurs atteignant jusqu'à la grosseur d'une noisette, mais il a reconnu que ces tumeurs étaient purement inflammatoires, le pigment persistant seul après la résorption des éléments néoplasiques.

(1) FRANCOTTE et DE RECHTER, *Acad. de méd. de Belgique*, 1892.

(2) FIRKET, *Semaine médicale*, 1893.

(3) PFEIFFER, *Die Protozoen als Krankheitserreger*. Iéna, 1891.

(4) BOINET, *Marseille médical*, 1894.

(5) DAGONET, Transmissibilité du cancer (*Arch. de méd. expér.*, 1904). — DAGONET et MAUCLAIRE, Essais de transmissibilité de l'épithélioma humain en série chez le rat (*Arch. de méd. expér.*, 1901).

(6) ROGER, Le cancer (*Presse médicale*, 1906).

(7) A. VISCHER, Ueber Sarkomübertragungsversuche (*Beiträge z. klin. Chir.*, 1901).



Les causes d'erreur sont en effet extrêmement nombreuses dans ce genre d'expérimentation et aggravées encore par la tendance qu'ont les expérimentateurs, partisans de l'origine infectieuse des cancers, à admettre comme positifs tous les résultats où une néoformation quelconque est obtenue, sans tenir compte de l'identification histologique nécessaire de la tumeur produite avec la tumeur initiale.

Aussi croyons-nous pouvoir conclure encore aujourd'hui comme nous le faisons en 1899, qu'il n'existe pas de faits prouvant irréfutablement la transmission des tumeurs malignes de l'homme aux animaux. Et nous en trouvons la confirmation dans ce fait que les expériences maintenant très nombreuses de greffes de tumeurs des animaux, avec résultats positifs, montrent la limitation étroite des possibilités de la greffe dans une même espèce animale, voire dans une même variété, tout comme nous avons vu, dans la greffe des tissus normaux, la réussite survenir seulement dans les greffes portant sur des animaux de même espèce et le plus souvent de même variété.

Car, et en opposition avec les faits précédemment exposés, *la greffe cancéreuse réussit parfaitement chez les animaux de même espèce*, et, s'il y a encore à faire la part des résultats douteux et des observations positives, ces dernières sont aujourd'hui en tel nombre que la question de la transmissibilité du cancer par le mécanisme de la greffe peut être considérée comme définitivement résolue.

Entre tous, le *cancer des souris* est plus particulièrement intéressant et a donné lieu au plus grand nombre de travaux.

C'est Morau (1) qui le premier a rencontré chez la souris une tumeur épithéliale, qu'il put inoculer à d'autres animaux de même espèce.

Des fragments de tumeur broyée étaient injectés sous la peau d'autres souris, et au bout de trois à quatre mois apparaissaient chez celles-ci de nouvelles tumeurs; par inoculations successives il put ainsi en cinq ans reproduire ces tumeurs dans 17 générations de souris.

Les tumeurs prenaient parfois un volume énorme, et dans un certain nombre de cas se généralisèrent, se comportant ainsi comme un cancer : le type anatomique était un épithéliome cylindrique.

Morau admit en outre la possibilité de la transmission par les voies digestives, et même par contagion. Il observait en effet, dans son élevage de souris, l'apparition de tumeurs chez des animaux qui n'avaient pas été inoculés, et il pensa que les agents de la transmission devaient être les insectes parasites des souris.

(1) H. MORAU, Inoculation en série d'une tumeur épithéliale de la souris blanche (*Soc. de biol.*, 1891). — Quelques expériences sur l'inoculabilité des épithéliomes de la souris (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 3 juillet 1893). — Recherches expérimentales sur la transmissibilité de certains néoplasmes (*Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, 1894).



Nous avons, avec Netter, étudié des épithéliomes de souris analogues à ceux de Morau, mais de provenance différente. Et il nous a paru que la contagiosité était absolument nulle ; que la transmission s'effectuait exclusivement par le mécanisme de la greffe, et qu'enfin la race des souris devait jouer un grand rôle dans la facilité de la transmission, celle-ci réussissant surtout chez les animaux de même famille et échouant le plus souvent au contraire quand on transmettait la tumeur à des animaux d'autres élevages (1).

Les expériences de Jensen (2) ont porté sur un nombre considérable de souris. La tumeur initiale avait été observée chez une souris blanche ; elle fut transmise pendant 22 générations à 844 souris. L'inoculation réussit dans 50 p. 100 des cas chez les souris blanches, dans 35 p. 100 chez les souris grises. Elle fut entièrement négative chez toutes autres espèces animales (rat, cobaye, lapin, chien, canard, *Mus sylvaticus*, *Mus agrarius*). La tumeur est inoculée soit en émulsion, soit en fragments insérés sous la peau. Au bout d'une quinzaine de jours apparaît un petit nodule sous-cutané, qui s'accroît plus ou moins vite et peut atteindre des dimensions relativement considérables, 15 et 20 grammes chez une souris du poids de 14 grammes. L'animal se cachectise et meurt d'épuisement. Mais Jensen n'a pas observé de métastases. La structure histologique est celle du carcinome, avec grosses cellules d'apparence épithéliale.

Jensen pense également qu'il s'agit d'une greffe cellulaire, et non d'une infection. En effet, quand on broie énergiquement le fragment du tissu de manière à en écraser toutes les cellules, avant de pratiquer la greffe, les résultats en sont constamment négatifs.

Il a étudié le degré de résistance des cellules ; des fragments de tumeurs conservés douze jours à la température de la chambre, ou dix-huit jours à la glacière, ont donné ensuite des greffes réussies ; au contraire le chauffage à 47° pendant cinq minutes, le refroidissement à — 20°, la dessiccation pendant un quart d'heure, la lumière intense (à la lampe de Finsen), l'action de l'acide carbonique, tuent rapidement les cellules.

Enfin Jensen a, par l'injection au lapin de cellules du cancer des souris, obtenu un sérum capable de faire rétrocéder ces tumeurs. L'action toutefois n'en est pas constante.

Borrel (3) insiste sur la fréquence des cas spontanés. Il rapporte en, outre des faits qu'il considère comme de véritables épidémies de

(1) Nous avons donné un résumé de ces recherches dans notre article *Tumeurs* du *Traité de pathologie générale* de BOUCHARD, t. III. Paris, 1899.

(2) C.-O. JENSEN, Experimentelle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen (*Hospitalstidende*, 1903. — Analysé in *Centralbl. f. Allg. Path. u. path. Anat.*, 1903, et *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1903).

(3) BORREL, Épithélioses infectieuses et épithéliomas (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1903). — X<sup>e</sup> Congrès de dermatologie. Berlin, 1904. Analysé in *Presse médicale*, septembre 1904.



cancer des souris (20 cas observés en plus de deux ans sur un élevage de 200 souris). Aussi, comme Morau, croit-il à la nature épidémique et contagieuse de la maladie, mais il a, contrairement à lui, constamment échoué dans l'inoculation par voie digestive, et il n'a pu mettre en évidence le rôle des parasites acariens dans la contamination. D'ailleurs, pas plus que tous les auteurs qui se sont occupés de la question, il n'a rencontré de parasites dans les tumeurs, quand elles sont à l'abri des infections secondaires, et, s'il a trouvé dans les cellules des apparences d'inclusions, il ne les considère pas comme des parasites.

Avec Haaland, Borrel (1) distingue quatre types anatomiques du cancer des souris : un lymphome généralisé dont ils ont observé 6 cas, un épithéliome de la mâchoire avec métastase ganglionnaire (5 cas), une tumeur épithéliale d'aspect molluscoïde (1 cas), et enfin la forme commune qu'ils considèrent comme un adéno-carcinome des glandes cutanées et mammaires (30 cas), qui se généralise dans les organes et surtout dans le poumon. D'après eux, en effet, les métastases sont la règle et même avec les souris qui ont été inoculées avec la tumeur de Jensen.

Ces auteurs obtiennent par la greffe sous-cutanée une réussite dans 21 p. 100 des cas. Si la souris qui fournit la tumeur est morte depuis quelques heures, la réussite ne s'observe plus que dans 7 p. 100 des cas. Enfin l'inoculation de tissus broyés et injectés à la seringue ne réussit que rarement.

Michaelis (2) pense que les souris grises sont plus sensibles que les blanches, mais il n'a jamais pu reproduire par inoculation chez des souris blanches des tumeurs provenant de souris grises et inversement. Même l'inoculation de souris de Berlin avec des tumeurs provenant de souris de Copenhague est restée sans effet.

D'après leurs caractères histologiques, Michaelis pense que les tumeurs de la souris doivent être considérées comme intermédiaires entre le cancer et les néoplasies bénignes, plus proches cependant du cancer. Avec Löwenthal, il a étudié le mécanisme de la greffe et constaté qu'il s'agit toujours et exclusivement de la prolifération des cellules transplantées. Enfin, relativement aux mitoses de ces cellules, s'ils trouvent fréquemment des anomalies du processus, ils n'admettent pas l'existence des mitoses de réduction décrites par les auteurs anglais (3).

Le travail le plus considérable sur ces tumeurs de la souris est

(1) BORREL et HAALAND, Tumeurs de la souris (*Soc. de biol.*, 1905). — HAALAND, Les tumeurs de la souris (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1905).

(2) MICHAELIS, *Soc. de méd. int. de Berlin*, 1904. Analysé in *Presse médicale*, 30 novembre 1904.

(3) MICHAELIS, Ueber den Krebs der Mäuse (*Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1906). — LÖWENTHAL et MICHAELIS, Ueber den Krebs der Mäuse (*Ibid.*); Die Histogenese der Impftumoren (*Ibid.*).



celui de E.-F. Bashford et de ses collaborateurs du comité anglais pour l'étude du cancer (1), dont nous avons déjà cité les observations relatives aux modes de la karyokinèse dans ces néoplasies. Ces expérimentateurs ont effectué un nombre très grand de transmissions (plus de 1800 en trois ans) soit de l'épithéliome des souris de Jensen, soit de tumeurs semblables développées spontanément chez des souris de leurs élevages. La réussite varie dans la proportion de 20 à 90 p. 100 des cas. Encore y a-t-il de plus grandes différences selon la provenance des tumeurs et les races de souris. Une tumeur de souris de Berlin qui donnait par inoculation aux souris de même provenance 9 succès sur 19 n'en fournissait plus que 1 sur 142 souris anglaises sauvages, et 2 sur 182 souris anglaises apprivoisées. Ces variations selon les races rappellent celles que nous avons signalées dans nos expériences sur le même sujet.

Mais le point sur lequel insistent plus particulièrement les expérimentateurs anglais et qui ressort avec évidence des observations qu'ils rapportent, point qui est précisément celui sur lequel nous avons insisté nous-même, c'est qu'il s'agit, dans cette transmission des tumeurs, toujours et exclusivement d'un processus de greffe cellulaire. Ce sont les cellules greffées qui se développent dans le corps de l'animal inoculé, et, des cellules qui constituent le fragment de tissu transplanté, ce sont exclusivement les cellules épithéliales, les cellules du parenchyme, les cellules cancéreuses qui survivent, prolifèrent, se multiplient et forment les masses néoplasiques nouvelles, tandis que les éléments conjonctifs transplantés avec elles dégénèrent. Quant aux éléments cellulaires de l'hôte inoculé, ils fournissent à la tumeur nouvelle des vaisseaux nutritifs seulement, mais ne prennent aucune part à l'édification du parenchyme néoformé qui reste exclusivement constitué par la postérité des cellules épithéliales greffées. Ainsi, depuis l'origine des transmissions, et quel que soit le nombre des passages, c'est toujours la même race de cellules qui est en cause, c'est la postérité des cellules de la tumeur première qui se continue dans chaque tumeur greffée, se reproduisant ainsi à l'infini. Cette masse de tissus obtenue dans leurs expériences, les auteurs, dans une comparaison humoristique, font remarquer que, si elle avait été employée à former un animal, elle représenterait une souris gigantesque au moins de la taille d'un chien du Saint-Bernard. La réussite de la greffe s'obtient surtout chez les animaux âgés, et chez les souris, dont la vie moyenne est de trois ans, c'est à partir de deux ans que la transmission s'opère avec le plus de facilité.

Enfin Bashford et ses collaborateurs n'ont pas observé de faits de

(1) Scientific reports on the investigations of the imperial Cancer research Fund, 1904 et années suivantes. — BASHFORD, L'état actuel de la question du cancer (*Revue scientifique*, 1906).



transmission spontanée de souris à souris, et ils considèrent comme nulle la contagiosité de ces tumeurs.

Les mêmes auteurs ont tenté un très grand nombre de fois (plus de 900) de greffer des cancers développés spontanément chez d'autres animaux (cheval, chien, chat, rat, carpe, etc.) à des animaux de même espèce ; l'insuccès a été constant dans toute cette série d'expériences.

Les travaux d'Ehrlich et d'Apolant (1) ont mis en évidence un certain nombre de faits de grande importance.

De l'étude histologique qu'Apolant en a pratiquée, il résulte que les tumeurs de la souris sont, dans la grande majorité, des néoplasies épithéliales d'origine mammaire. D'ailleurs, dans tous les cas qu'il a observés de tumeurs spontanées, celles-ci se rencontrèrent chez des femelles, et presque toujours sur la face ventrale de l'animal. Un grand nombre de ces tumeurs ont la structure de l'adénome du sein, soit simple, soit kystique, et il admet que « la plupart des cancers de la souris se développent d'abord primitivement aux dépens de néoformations bénignes ».

Il a rencontré également des adénomes kystiques œdémateux, hémorragiques, des cysto-adénomes papillifères qui se transforment fréquemment en proliférations atypiques ; des carcinomes simples, hémorragiques ; des carcinomes papillaires. Ces formes diverses, évidemment parentes, peuvent d'ailleurs coexister dans une même tumeur ou se succéder dans les inoculations. Un des résultats les plus intéressants des expériences d'Ehrlich et d'Apolant a été l'apparition d'une néoplasie sarcomateuse au cours des greffes successives d'une tumeur qui avait au début la structure d'un adénocarcinome avec kystes. A partir de la dixième génération, les greffes ont été des tumeurs mixtes ; à la quatorzième, c'était un sarcome typique qui continua ensuite à s'inoculer sous ce type avec un rendement de 90 p. 100. D'après la description d'Apolant, il ne s'agit pas d'une transformation des éléments épithéliaux en sarcome, mais c'est dans le stroma de la greffe qu'apparaissent les premières cellules sarcomateuses, et dans la tumeur mixte les éléments sarcomateux et épithéliomateux restent parfaitement distincts.

Cette observation, qui a conduit quelques auteurs aux interprétations les plus erronées sur la transformation possible des épithéliomes en sarcomes, nous paraît parfaitement concordante avec ce que nous savons de l'évolution des tumeurs et les faits connus de la pathologie humaine. Comme l'a observé Apolant, les tumeurs de la souris sont pour la plupart des adénomes, soit simples, soit en

(1) H. APOLANT, Die epithelialen Geschwülste der Maus (*Arbeiten aus dem königlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a.-M.*, 1906). — EHRLICH, Ueber ein transplantables Chondrom der Maus (*Ibid.*, 1906). — EHRLICH, Experimentelle Carcinom Studien an Mäusen (*Ibid.*, 1906). — P. EHRLICH et H. APOLANT, Beobachtungen über maligne Mausetumoren (*Berl. klin. Woch.*, 1905).



évolution cancéreuse. Les adénomes sont des néoplasies complexes, à la fois épithéliales et conjonctives, et leur évolution néoplasique peut se faire dans le sens épithéliome et dans le sens sarcome. Il y a même des formes d'adénomes où les modifications cellulaires sont à la fois de l'un et de l'autre sens. Et nous donnons plus loin la figure d'un adénome utérin (fig. 45) dont le stroma, formé de cellules fusiformes, a absolument l'apparence du sarcome. Cette figure même est tellement démonstrative que, comparée au dessin, que donne Apolant dans son mémoire, de la tumeur mixte de souris, elle représente une apparence presque identique. Dans la greffe de ces produits complexes que sont les tumeurs de souris, il n'est donc pas étonnant que, à côté de l'évolution épithéliomateuse des éléments épithéliaux greffés, il puisse éventuellement se produire une évolution sarcomateuse, aux dépens des éléments conjonctifs greffés. exactement comme les adénomes du sein, de l'utérus pourront dans l'espèce humaine évoluer, soit le plus souvent en épithéliomes, soit plus rarement en sarcomes. Il n'y a pas là transformation à proprement parler, mais une évolution, beaucoup plus rare d'ailleurs, des éléments conjonctifs, parce que d'ordinaire, dans les formations adénomateuses, leur activité est subordonnée à celle des éléments épithéliaux.

Ehrlich a également rencontré chez la souris un chondrome du grand épiploon, probablement un embryome, et qui s'est montré greffable 11 fois sur 20 par inoculation intrapéritonéale.

Dans ses expériences, Ehrlich a constaté l'augmentation considérable de l'énergie de croissance et de l'aptitude à la greffe des tumeurs à la suite d'inoculations successives. Ainsi, sur 94 tumeurs spontanément développées, et inoculées à 1 504 souris, il obtient seulement 40 résultats positifs, soit une proportion de succès de 2,8 p. 100. Puis, par des passages successifs, l'activité des greffes, semblable à la virulence des microbes, s'accroît, et les résultats positifs suivants ont varié entre 2 et 50 p. 100. Une tumeur a même fini par donner 80 à 100 p. 100 de succès d'inoculation; et dans ces tumeurs à vitalité exaltée la croissance aussi est plus rapide, les fragments greffés en huit jours atteignaient le poids de 2 grammes, et en moins d'un mois le poids même de la souris. Ainsi la virulence s'exagère par les transferts, et les tumeurs acquièrent une énergie de croissance qui ne se rencontre jamais dans l'évolution spontanée.

~ Ces aptitudes ainsi exaltées sont-elles suffisantes à vaincre toutes les résistances, et la cellule cancéreuse entraînée par des passages successifs peut-elle s'implanter dans tous les organismes? Il n'en est rien. Jensen avait déjà obtenu l'immunisation des souris contre la greffe cancéreuse. Ehrlich a employé pour l'immunisation les tumeurs qui ne se greffent que difficilement, dans 2 p. 100 des cas; et il a observé que ces inoculations infructueuses immunisaient les



souris contre les tumeurs les plus virulentes dans la proportion de 66 à 94 p. 100 des cas. Et alors les souris qui ont résisté à l'inoculation virulente résistent presque constamment à une seconde inoculation.

Fait curieux, l'immunisation contre le carcinome immunise également contre le sarcome, et réciproquement, et partiellement aussi contre le chondrome.

Mais il n'en faut tirer aucune assimilation avec les vaccinations microbiennes, comme l'argument n'a pas manqué d'être invoqué, car il ne s'agit pas là, ainsi que l'ont montré les travaux ultérieurs de Schöne, d'une immunité spécifique. D'après les expériences de cet auteur, en effet, on obtient également l'immunisation contre les greffes cancéreuses en injectant aux souris des fragments de tissus de souris, foie, testicule, et surtout les tissus d'embryons de souris broyés aseptiquement dans le péritoine. C'est une immunisation cellulaire contre les tissus de souris, et l'on ne saurait invoquer d'action bactérienne, puisque l'immunisation était faite avec des tissus stériles. Et c'est également la conclusion des expériences de contrôle de Bashford, Murray et Cramer (1).

Si les souris, plus que toutes les autres espèces animales, sont aptes à la transmission du cancer, nous possédons cependant des exemples de faits semblables chez les autres animaux.

Chez le chien, Novinsky (2) a obtenu deux résultats positifs en inoculant un carcinome médullaire du nez d'un autre chien. Wehr (3) a transmis un carcinome médullaire du vagin; la réussite a été obtenue 1 fois sur 5 inoculations.

Mathis (4) a transmis d'un chien à un autre un cancer thyroïdien, Geissler (5) le cancer du prépuce d'un chien à un autre. Enfin Sticker (6) a étudié un lymphosarcome du pénis du chien (qu'il croit d'ailleurs identique à la tumeur observée par Geissler) et l'a transplanté avec succès chez 31 chiens en cinq générations successives.

Il faut toutefois faire quelques réserves sur ces tumeurs inoculables des organes génitaux du chien, surtout quand le type cellulaire n'est pas très nettement précisé, car plusieurs observateurs, Duplay et Cazin (7), Smith et Washburn (8) ont décrit chez ces animaux des

(1) GEORG SCHÖNE, Untersuchungen über Karzinomimmunität bei Mäusen (*Munch. med. Woch.*, 18 déc. 1906). — BASHFORD, MURRAY et CRAMER, The natural and induced resistance of mice to the growth of Cancer (*Proc. roy. Soc.*, 1907).

(2) NOVINSKY, Zur Frage über die Impfung der krebsigen Geschwülste (*Centralbl. f. die med. Wiss.*, 1876).

(3) WEHR, Demonstration der durch Impfung von Hund auf Hund erzeugten Carcinomknoten (*Deutsche Chirurg. Congress*, 1888 et 1889).

(4) MATHIS, Transmission du cancer du chien au chien (*Revue des maladies cancéreuses*, 1896).

(5) GEISSLER, Gelungene Carcinomübertragung beim Hunde (*XXIV<sup>e</sup> Congrès de la Soc. all. de chirurgie*, 1895).

(6) STICKER, Transplantables Lymphosarkom des Hundes (*Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1904 et 1906).

(7) DUPLAY et CAZIN, *Congrès internat. des sciences méd.* Rome, 1894.

(8) SMITH et WASHBURN, Infective tumours in the genitals of dogs (*Lancet*, 1897).



tumeurs de structure plus ou moins analogue au sarcome, inoculables et de nature infectieuse, et Bashford conclut nettement dans le même sens. Dans un cas de Borrel (1), une semblable tumeur paraissait en rapport avec la présence de larves d'acariens.

Chez le rat, des observations probantes nous montrent également la transmission de divers cancers.

Hanau (2) a greffé avec succès dans les bourses de deux rats blancs un épithéliome pavimenteux corné provenant d'une femelle de même espèce et de même souche.

Eiselsberg (3) a transmis un fibro-sarcome de rat à rat. Leo Loeb (4) a obtenu la transplantation de trois tumeurs différentes développées chez les rats de son laboratoire : un sarcome vasculaire de la thyroïde avec cavités kystiques de dégénérescence myxoïde. Par greffe de fragments de tumeur, et aussi par injections le plus souvent intrapéritonéales du contenu des kystes et en utilisant 150 animaux de même espèce, il a réussi à transmettre la tumeur d'animal à animal pendant quinze mois. Les tumeurs produites étaient semblables à la tumeur primitive, à quelques différences près dans les caractères des cellules. Les deux autres tumeurs sont qualifiées par l'auteur de sarco-carcinomes ; la greffe en fut également positive pendant plusieurs générations.

Flexner et Jobling (5) ont expérimenté avec une tumeur sarcomateuse de la vésicule séminale du rat, et qui a fini par se greffer avec la proportion de 95 p. 100 de succès.

Michaelis et Lewin (6) ont observé un adéno-carcinome de la mamelle du rat, transplantable avec une moyenne de 50 p. 100 de réussites et formant des métastases surtout volumineuses dans le péritoine.

Voilà donc un ensemble de faits concordants et assez nombreux pour permettre des conclusions générales.

*Le cancer est transmissible dans certaines espèces animales. Le mécanisme de la transmission est celui de la greffe cellulaire.* Ce point, le plus important à notre sens, est mis hors de doute par les expériences que nous venons de rapporter, qui nous montrent que ce sont exactement les mêmes cellules néoplasiques qui composent la tumeur primitive et la tumeur greffée ; on a même suivi l'évolution de plus près, et vu, par des examens aux divers âges de la greffe, la divi-

(1) BORREL, Lymphosarcome du chien (*Comptes rendus*, 1907).

(2) HANAU, Erfolgreiche experimentelle Uebertragung von Carcinom (*Fortschritte der Med.*, 1887).

(3) EISELSBERG, *Wien. klin. Woch.*, 1890.

(4) LEO LOEB, Ueber Transplantationen eines Sarkoms der Thyroidea bei einer weissen Ratte (*Virchow's Archiv*, 1902). — Ueber Transplantation von Tumoren (*Virchow's Archiv*, 1903).

(5) FLEXNER et JOBLING, Infiltrating and metastasizing sarcoma of the rat. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1907).

(6) MICHAELIS et LEWIN, Ueber ein transplantables Rattencarcinom (*Berl. klin. Woch.*, 1907).



sion cellulaire apparaît dans les cellules greffées, la multiplication porter exclusivement sur ces cellules, les tissus de l'hôte n'y prenant d'autre part que de fournir, et plus tardivement, les vaisseaux de nutrition. On a même pu préciser que, dans le tissu greffé, les cellules néoplasiques seules se multipliaient, tandis que les éléments du stroma dégénéraient et disparaissaient.

Cette réalité de la greffe cancéreuse est tellement évidente qu'elle est même admise par les observateurs qui croient néanmoins à l'origine infectieuse de ces cancers.

D'ailleurs, la preuve de la transmission du cancer par cellules vivantes est fournie, en plus, par les conditions mêmes de la réussite, la nécessité de transporter des éléments intacts, tandis que les attritions mécaniques suffisent à faire perdre au tissu toute possibilité de donner naissance à une nouvelle tumeur. Les conditions physiques de température, d'humidité, le temps écoulé entre la prise du tissu et son insertion étant du reste tout à fait comparables à ce que nous avons rapporté de la greffe des tissus normaux.

Et nous pouvons ainsi comparer la greffe cancéreuse et les greffes de tissus normaux.

Les conditions de réussite sont à peu près les mêmes dans les unes et dans les autres. Elles ne réussissent que chez les animaux de même espèce, et avec d'autant plus de succès qu'ils sont de races, de variétés ou de familles plus proches.

Mais tandis que les tissus normaux greffés se comportent en leur siège anormal avec une vitalité amoindrie, une croissance limitée, végètent localement; ou s'atrophient au bout d'un temps plus ou moins long, les cellules cancéreuses conservent dans leur nouveau territoire les propriétés de croissance indéfinie et extensive qui les caractérisaient à leur foyer initial. Si la tumeur primitive était de croissance exubérante, les tumeurs greffées le sont au point d'atteindre des dimensions supérieures au volume même de l'animal qui les porte; si la tumeur primitive était capable de former des métastases par voie sanguine ou lymphatique, la greffe en émettra également. La cellule cancéreuse se greffe avec toutes ses propriétés.

Enfin, tandis que l'existence du sujet qui a fourni la tumeur première est forcément limitée, que la prolifération de ses cellules constitutantes s'arrête une fois sa croissance atteinte, la cellule cancéreuse prolifère indéfiniment, et l'on ne peut tracer de limites ni dans le temps à la durée de cette prolifération en sièges successifs, ni dans l'espace à la masse des cellules issues de cette prolifération.

Donc, *toutes les propriétés du cancer sont contenues dans la cellule cancéreuse*, puisqu'elle les transporte toutes avec elle, et son activité, son énergie de croissance peuvent être portées à un tel degré qu'elle arrive à infecter les animaux dans les tissus desquels on la greffe dans la proportion de 90 et même de 100 p. 100 des cas.



Faut-il en conclure que la cellule cancéreuse est tout le cancer, et qu'il n'est plus besoin de tenir compte des aptitudes de l'organisme récepteur ? Nullement, et les expériences d'Ehrlich dans ses essais d'immunisation nous montrent l'importance toujours considérable du milieu organique. En sorte que les conclusions que nous tirions il y a dix ans de nos premières expériences restent encore vraies et sont confirmées par les travaux les plus récents ; la cellule infectante n'est pas tout dans les néoplasies malignes ; il faut tenir compte du terrain où elle évolue, de l'ensemble de l'organisme qui permet ou empêche les proliférations cellulaires. L'infection cellulaire des cancers nécessite, comme les infections microbiennes, une prédisposition de l'organisme, un état de réceptivité, d'ailleurs actuellement aussi difficiles à préciser dans un cas que dans l'autre.

### III. — LES ÉTAPES DU PROCESSUS CANCÉREUX.

**1° Les états morbides préparatoires au développement du cancer.** — Dans la plupart des cas où l'on peut, de manière ou d'autre, soit par l'observation clinique, s'il s'agit d'un cancer externe, soit par l'étude anatomique et histologique de la région où il siège, s'il s'agit d'un cancer qu'un hasard d'autopsie permet d'examiner encore à ses débuts, ou précocement enlevé par opération chirurgicale, on constate que le cancer se développe sur un terrain déjà modifié par des altérations antérieures du tissu. *Le cancer n'est pas une forme morbide primitive, c'est un aboutissant d'états pathologiques multiples, antérieurs et préparatoires.*

Ces états préparatoires, bien que multiples, peuvent se grouper sous deux chefs principaux : hyperplasies inflammatoires ou fonctionnelles et malformations du développement, les unes et les autres résultant de modalités anormales du développement des tissus et des processus de multiplication des cellules.

Car, essentiellement caractérisé par la prolifération cellulaire, le processus cancéreux est étroitement apparenté à tous les états morbides dans lesquels la fonction normale de la multiplication des cellules se trouve intéressée ; il se présente ainsi à nous comme la déviation la plus complète de cette fonction normale, comme le processus néoplasique par excellence.

L'activité prolifératrice présente des variations considérables dans l'organisme, soit physiologiques, selon l'âge et les fonctions, soit pathologiques, selon des incitations multiples.

A partir du moment où l'ovule fécondé entre en division, les phénomènes de la prolifération cellulaire jouent le rôle le plus important dans la biologie de l'organisme en formation, constituant en quelque sorte la fonction principale de cet organisme. Cette multiplication si prodigieusement active, où la postérité de la cellule



initiale unique s'accroît aussi rapidement que les pullulations microbiennes aux dépens d'un germe ensemencé dans les bouillons de culture, aboutit à la formation, non, comme dans cet exemple, d'organismes semblables à leur générateur, mais de cellules multiples, différentes, spécialisées chacune dans leurs fonctions, ayant leurs attributions déterminées, de manière à former, par leur ensemble, un organisme harmonisé et qui, à partir du moment où cet organisme est entièrement constitué, où leur différenciation est complètement effectuée, se reproduisent désormais chacune suivant le type auquel elle est arrivée, sans plus varier.

La prolifération cellulaire continue ensuite pour effectuer la croissance, se ralentissant progressivement. Puis, quand la croissance est achevée, et plus tôt ou plus tard selon les organes et les tissus, elle paraît se suspendre complètement dans certains organes particulièrement différenciés ; au contraire, continuer régulièrement dans d'autres, non plus pour la croissance, mais pour les besoins de la fonction, comme dans les revêtements épithéliaux, certaines glandes, les organes régénérateurs du sang, etc.

L'excessive activité prolifératrice des périodes embryonnaire et fœtale ne présente pas seulement l'intérêt d'une comparaison à établir avec les proliférations non moins excessives des néoplasies cancéreuses ; bien des auteurs ont voulu y voir plus qu'une analogie et ont cherché l'explication de la force prolifératrice des cellules cancéreuses dans une persistance ou une reviviscence de ces propriétés embryonnaires. D'où la théorie de la persistance de germes embryonnaires inclus dans les tissus, et cause nécessaire des néoplasies pour Cohnheim et son école.

Mais indépendamment de toute théorie, et surtout d'une conception aussi exclusive que celle de Cohnheim, il est parfaitement exact que les troubles du développement, les malformations des tissus peuvent être le point de départ, le terrain matriciel du développement des cancers. Des proliférations exubérantes des périodes embryonnaire et fœtale, il reste fréquemment, chez l'enfant et chez l'adulte, des îlots cellulaires qui, par suite de quelque trouble du développement, se sont trouvés séparés de leurs éléments similaires, n'ont pas participé à la constitution régulière d'organes ou de tissus ; et, ainsi égarés hors de leur place naturelle, ces éléments demeurent privés de fonctions, subissent une évolution anormale, ont tendance à végéter indépendamment, forment des tumeurs, et sont fréquemment le point de départ d'une évolution cancéreuse.

La variété de ces éléments *hétérotopiques* est très grande, puisque leur isolement peut remonter à toutes les phases du développement, même les premières. Comme nous le verrons, des néoplasies sont imputables à la persistance des premières cellules de division de l'œuf, aux blastomères demeurées inemployées dans la formation de l'orga-



nisme. Le plus grand nombre des hétérotopies cellulaires, à une phase plus tardive, provient des remaniements de tissus qui résultent de la disparition d'organes temporaires, le rein primordial, le corps de Wolff, les canaux de Muller, les arcs branchiaux surtout, d'où la prédominance de ces malformations et des néoplasies qui en résultent dans certaines régions déterminées, face et cou, région génitale, rénale et péri-rénale, etc. Enfin l'observation en est particulièrement facile au niveau des téguments cutanés où l'on désigne sous le nom de *nævi* ces malformations de la peau, et nous verrons combien sont fréquentes les évolutions néoplasiques aux dépens des *nævi*.

Ainsi les anomalies des proliférations cellulaires, embryonnaires et fœtales, sont le point de départ éventuel de tout un groupe de cancers, que nous étudierons sous le nom de *cancers d'origine hétérotopique*, parce que l'*hétérotopie*, par les suppressions fonctionnelles et les troubles biologiques qu'elle entraîne dans l'évolution des cellules, nous paraît, en ces cas, être le facteur dominant de l'incitation néoplasique.

L'*activité prolifératrice* n'est nullement limitée aux phases du développement, et, indépendamment des cas déjà cités, où la réparation des tissus, les sécrétions glandulaires, le fonctionnement des organes l'entretiennent à un degré plus ou moins marqué, des causes excitatrices nombreuses, soit presque physiologiques, soit nettement pathologiques, l'accroissent dans les unes, ou la font reparaitre dans les autres, selon qu'elle était simplement torpide, ou complètement suspendue.

L'*incitation fonctionnelle*, même purement physiologique, quand elle est fréquemment répétée, est une cause de multiplication cellulaire tel, l'accroissement du système musculaire par l'exercice ; ou encore l'incitation fonctionnelle est compensatrice dans la suppléance d'un organe défaillant par l'organe similaire (hypertrophie fonctionnelle d'un rein, par suppléance, en cas d'atrophie ou de destruction de l'autre rein).

La tendance prolifératrice est encore plus marquée dans la réparation des pertes de substance ; dans les blessures, les plaies cutanées, la surface dénudée se recouvre d'un épiderme nouveau, issu de la multiplication des cellules bordant la perte de substance, et dont l'activité se continue jusqu'à ce que la surface dénudée tout entière ait été recouverte. On peut, pour les viscères, obtenir la démonstration de phénomènes analogues de réparation régénératrice par l'amputation partielle du rein, du foie, l'incitation fonctionnelle amenant l'hyperplasie compensatrice des organes et la reconstitution de masses importantes de leur tissu (1).

(1) TUFFIER, De l'hypertrophie et de la régénération compensatrice du rein (*Soc. anat.*, 1888). — PONFICK, Ueber Leberextirpation, 1889. — HANOT, De l'hyperplasie



Enfin, l'*irritation inflammatoire* est également une cause de prolifération cellulaire, mais ici, l'action étant plus complexe, les effets observés le sont également. Certaines cellules semblent plus aptes que d'autres à la réaction prolifératrice, et ce sont justement les moins différenciées ; les cellules les plus différenciées semblent peu capables d'une telle activité, et, si l'irritation est trop forte, elles dégénèrent purement et simplement : tel est le plus souvent le cas des cellules nerveuses. D'autres en sont encore capables, mais elles se modifient dans ces conditions anormales, et perdent plus ou moins de leurs caractères de différenciation fonctionnelle. Si l'excitation est prolongée, chronique, les effets s'accumulent, et de la combinaison presque toujours présente dans ces inflammations chroniques de l'irritation inflammatoire et de la tendance régénératrice, due à l'incitation compensatrice de la fonction entravée, résultent les *états hyperplasiques* qui constituent le terrain sur lequel se développent le plus grand nombre des cancers, et représentent le premier stade de l'évolution néoplasique.

Les *états hyperplasiques* sont complexes et variables selon les tissus et les organes intéressés. Pour la peau et pour les muqueuses à revêtements pavimenteux, ce sont ces épaissements circonscrits, montueux et vallonnés, plus ou moins profondément fissurés, que l'on appelle *papillomes*, et qui sont constitués à la fois par la prolifération épithéliale augmentant l'épaisseur de toutes les couches épidermiques, mais surtout des prolongements interpapillaires, et également par l'augmentation du tissu conjonctif des papilles, ainsi que des appareils vasculaires y inclus. C'est donc une prolifération complexe à la fois épithéliale et conjonctive, et dont l'origine irritative ne fait doute pour personne, et, de fait, elle se rencontre à la suite des irritations chroniques des téguments, telles que sont les dermites professionnelles, et sous l'influence d'excitants les plus variés, physiques (chaleur, froid, rayons X), chimiques (arsenic) ou microbiens (tuberculose, syphilis, etc.). La morphologie de ces lésions indique néanmoins, comme nous le verrons en étudiant les formes anatomiques des cancers, les ressemblances les plus grandes avec les variétés typiques du cancer épithélial des mêmes revêtements.

Dans les appareils glandulaires, les modifications suscitées par les processus inflammatoires chroniques sont plus compliquées, comme l'organe lui-même ; on y observe à la fois des altérations d'ordre atrophique ou destructeur, et d'ordre hypertrophique ou régénérateur, et qui aboutissent à la formation de ces hyperplasies glandulaires que nous désignons sous le nom d'*adénomes*.

Ce sont là encore des formations complexes, où la végétation des



épithéliums, d'ailleurs plus ou moins perturbés dans leur morphologie et leurs fonctions, se combine avec l'accroissement anormal des tissus conjonctivo-vasculaires, et dont le mécanisme pathogénique relève à la fois des excitations multiples que nous qualifions de phénomènes inflammatoires, des troubles nutritifs par modification du régime circulatoire, des incitations fonctionnelles entravées ou perturbées, comme le prouvent les conditions mêmes du développement de ces tumeurs, qui apparaissent dans les glandes chroniquement enflammées, dans l'estomac au cours des gastrites, sur les bords des ulcères, au niveau des lésions inflammatoires circonscrites de la sous-muqueuse ; dans le foie des cirrhoses, dans les scléroses du rein, etc.

Les *adénomes*, comme les *papillomes*, sont des hyperplasies complexes, à la fois épithéliales et conjonctives. Aussi les verrons-nous en relation éventuelle, non seulement avec les cancers épithéliaux, ce qui d'ailleurs, en raison de l'importance prédominante des épithéliums dans leur constitution, est le fait le plus commun, mais parfois également avec les cancers conjonctifs.

Les tissus conjonctivo-vasculaires nous présentent d'ailleurs des états hyperplasiques dont la relation avec les sarcomes nous paraît aussi évidente que celle des adénomes et des papillomes avec les épithéliomes. Nous avons déjà indiqué les identités morphologiques des états inflammatoires du tissu conjonctif commun avec diverses variétés de sarcomes, mais nous verrons également dans les appareils de soutènement des membres, os et cartilage, dans les systèmes hémot et lymphopoiétiques, dans les muscles, et particulièrement l'utérus, les hyperplasies inflammatoires se présenter comme le terrain matriciel des évolutions sarcomateuses et prouver leurs affinités par les ressemblances morphologiques de leurs éléments constitutants.

Ainsi, comme conséquence de troubles, d'anomalies, de perversions diverses des processus de prolifération cellulaire, soit normaux, soit pathologiques, existent dans les tissus et dans les organes toute une série d'altérations hyperplasiques, que l'observation nous montre le terrain nécessaire et constant des évolutions cancéreuses. Nous ne pouvons d'ailleurs ici qu'indiquer la généralité de ces faits, mais nous les reprendrons en détail à propos de chaque classe de cancers, et mieux encore à propos de chaque variété, leur intérêt venant surtout de la précision des observations, suivant, pour chaque cas, les modifications graduelles par lesquelles les éléments normaux se transforment sous l'influence des causes irritatives, pour acquérir graduellement, et après des étapes dont le stade hyperplasique constitue l'une des plus importantes, les propriétés morphologiques et fonctionnelles des cellules cancéreuses.

Les états préparatoires au développement du cancer se résument, en somme, en modifications hyperplasiques ou métaplasiques des éléments cellulaires, soit par troubles du développement, soit sous



l'influence de ces excitations complexes que, par abréviation, nous qualifions d'inflammatoires.

2° **Le début des cancers.** — En laissant de côté toutes les hypothèses émises sur l'origine des cancers, hypothèses dont nous nous occuperons plus loin à la pathogénie, et en ne tenant compte que des faits vus et constatés, les cancers au début se montrent comme une évolution locale, une accentuation de ces lésions dont nous venons de parler, hétérotopies cellulaires, hyperplasies inflammatoires.

Dans le *cancer d'origine hétérotopique*, l'observation précoce est souvent facile, puisque l'on peut cliniquement reconnaître l'accroissement anormal et rapide d'un nævus, que l'on sait la fréquence du développement d'un cancer aux dépens d'une telle malformation et que l'extirpation chirurgicale en sera d'autant plus efficace qu'elle aura été plus hâtive. L'examen pratiqué dans ces conditions montre l'accroissement anormal d'un ou de plusieurs ilots de ces cellules particulières en hétérotopie sous-cutanée et que l'on appelle les cellules des nævi. Les cellules sont augmentées de nombre sans changement notable de leurs apparences, et l'on peut cependant, en comparant la lésion avec un cancer de même type plus avancé dans son évolution, s'assurer qu'il s'agit bien là du début réel du néoplasme en raison de l'identité morphologique des éléments.

Dans le *cancer d'origine inflammatoire*, c'est également par la prolifération locale des éléments du tissu en hyperplasie que se marque le début de la lésion maligne. L'observation en est possible aux stades les plus précoces, en étudiant systématiquement ces lésions hyperplasiques connues comme point de départ fréquent des cancers, telles que les leucoplasies, les adénomes des muqueuses et des viscères.

L'accentuation des apparences papillomateuses, la poussée plus profonde des bourgeons épithéliaux, leur pénétration dans le derme cutané, le chorion des muqueuses, où, subissant leur évolution, des formes de dégénération cornée apparaissent incluses au sein des tissus, tels sont les phénomènes initiaux des cancers cutanés d'origine papillomateuse, comme des cancers des muqueuses d'origine leucoplasique.

La végétation des épithéliums glandulaires, exagérant l'hyperplasie et déformant les culs-de-sac, se montre dans les polyadénomes gastriques en évolution cancéreuse. Et dans les viscères, le foie, par exemple, l'étude attentive des cirrhoses, terrain matriciel de certains cancers hépatiques, permet, par comparaison des lésions, de suivre l'hyperplasie nodulaire aboutissant au cancer par transitions si graduées que l'évolution en paraît continue.

Dans tous ces cas, donc, le cancer apparaît dans les hyperplasies aux dépens des éléments en hyperplasie, et se marque simplement par l'accentuation des phénomènes d'hyperplasie quant à la texture



du tissu, par accentuation des caractères de métatypie ou d'atypie quant à la morphologie cellulaire. Car déjà dans les hyperplasies les cellules ont perdu plus ou moins de leurs caractères de différenciation, les cellules gastriques sont devenues muqueuses, les granulations protoplasmiques fonctionnelles ont plus ou moins disparu des cellules du foie, etc. ; cette tendance s'accroît dans l'évolution cancéreuse. De même, les mitoses, en devenant plus nombreuses, deviennent plus irrégulières ou donnent des produits anormaux, noyaux atypiques, noyaux géants. Ce sont là encore des particularités qui peuvent se rencontrer dans les hyperplasies. Elles sont seulement plus accentuées dans la formation cancéreuse, qui se montre ainsi comme la continuation du processus hyperplasique avec exagération de ses caractères anormaux.

Ces exemples sont tous tirés de l'histoire des cancers épithéliaux, et nous les reprendrons plus en détail en étudiant ces formes de cancers. Pour les cancers conjonctifs, il est infiniment plus difficile de décrire le début de l'évolution néoplasique, si du moins on ne veut parler que de faits d'observation, et non de conceptions théoriques. Ce qui tient à ce que les cancers conjonctifs, les sarcomes n'ont pas de caractéristiques morphologiques aussi précises que les épithéliomes, et surtout à ce que les réactions inflammatoires des tissus conjonctivo-vasculaires, toutes prolifératives et diapédétiques, se confondent constamment, par toutes leurs apparences, avec les proliférations néoplasiques initiales des mêmes tissus. C'est donc plutôt par analogie que par observation directe que nous admettons pour les cancers conjonctifs un mode de début semblable à celui des cancers épithéliaux, l'évolution néoplasique de cellules hétérotopiques ou la prolifération maligne d'hyperplasies inflammatoires.

Par ce que nous venons de dire, on voit qu'en somme le cancer au début n'a pas de caractéristique absolue. Nous arrivons à reconnaître qu'une certaine lésion est bien un cancer au début, et les exemples que nous en donnons ci-après nous paraissant incontestables, mais notre conclusion est basée sur les conditions d'apparition de la lésion, sur la fréquence avec laquelle une semblable évolution se produit dans les états morbides où nous la rencontrons, sur la comparaison avec des formes similaires mais déjà plus avancées, mais nous ne saurions dire qu'il y ait une forme ou une disposition caractéristiques des éléments qui permettent de porter le diagnostic cancer en l'absence de toutes les preuves annexes que nous avons dû réunir pour notre démonstration.

Il n'y a pas en somme de caractères cellulaires assez particuliers au cancer pour permettre de le reconnaître alors par leur seule constatation.

**3° Étape locale. Croissance et extension du cancer pri-**



**mitif.** — C'est en effet seulement par son mode de croissance et d'extension que le processus cancéreux se spécialise et devient caractéristique.

La prolifération cellulaire néoplasique, commencée aux dépens d'une lésion locale hétérotopique ou hyperplasique, va s'individualiser et former tumeur.

Elle s'individualise, car la lésion préparatoire était complexe, et c'est maintenant une seule variété cellulaire qui se multiplie.

Elle forme tumeur par suite de cette multiplication même, qui accroît la masse entière du tissu néoformé en *croissance expansive*, et en cela le processus ne diffère aucunement de la croissance des néoplasies bénignes. Mais le cancer s'accroît aussi par envahissement des parties avoisinantes, et ce mode de *croissance infiltrante* est spécial et caractéristique. A sa périphérie le noyau cancéreux pousse des bourgeons cellulaires, qui s'infiltrant dans les interstices des tissus avoisinants, ou essaime des cellules isolées, qui se disséminent tout au pourtour, et, se multipliant ensuite, forment des masses nouvelles qui compriment et détruisent les éléments voisins, et se confondent ultérieurement avec la tumeur principale. C'est en effet par leurs propriétés envahissantes, par la migration hors de leur couche matricielle, que les cellules cancéreuses révèlent les activités qui leur sont propres, et c'est à ce moment seulement que l'image histologique du cancer devient caractéristique.

La tumeur locale ainsi développée et qui constitue le *cancer primitif* présente des variétés extrêmement nombreuses et selon les types histologiques et selon les organes atteints. Mais, d'une manière générale, on peut distinguer les formes suivantes : *tumeur unique et massive* ; *tumeurs multiples et nodulaires* ; *tumeurs infiltrées* ; *tumeurs ulcéreuses*.

L'unicité du siège initial du cancer est une règle générale, mais qui comporte de nombreuses exceptions. Et ces exceptions sont fort intéressantes, car elles confirment ce que nous avons précédemment exposé de l'importance des lésions antérieures, préparatoires au développement du cancer. Les cancers à débuts multiples sont en effet les cancers qui se développent aux dépens d'hyperplasies inflammatoires étendues ; ils se voient dans le lupus de la peau, où toujours des surfaces étendues du tégument ont été modifiées par l'inflammation bacillaire chronique ; dans les polyadénomes en nappe de l'estomac, où de grandes portions de la muqueuse gastrique se trouvent simultanément en hyperplasie glandulaire ; dans les cirrhoses du foie (cancer nodulaire avec cirrhose) où la totalité de l'organe hépatique présente les modifications irritatives de la cirrhose ; dans les cancers des organes hémopoïétiques et lymphopoïétiques, il existe de même des formes complexes où l'hyperplasie diffuse se combine aux cancers multiples (myélomes multiples, chlorome).



Histologiquement, on peut encore, dans des cancers de petit volume, retrouver des foyers de prolifération indépendants, et les cancers des *nævi* montrent en effet l'évolution néoplasique parallèle d'un plus ou moins grand nombre de foyers de cellules hétérotopiques sous-épidermiques (fig. 1 et 2).

Dans le cancer infiltré, la forme néoplasique diffère à peine des formes hyperplasiques. Nous en citerons comme exemple la linite gastrique, si longtemps considérée comme hyperplasie scléreuse de l'estomac, et dans laquelle l'infiltration épithéliale se diffuse dans toutes les couches de l'organe sans former en aucun point de tumeur distincte (fig. 42).

L'ulcération est un aboutissant fréquent des processus cancéreux; les cellules cancéreuses dégénèrent rapidement et, quand leur masse est en rapport avec une surface ou une cavité, les éléments nécrosés s'éliminent et il en résulte une perte de substance qui grandit ensuite indéfiniment au fur et à mesure que le cancer, envahissant et transformant les tissus voisins, se détruit ensuite à son tour dans sa portion la plus ancienne. Mais, si cette évolution est commune au plus grand nombre des cancers, et surtout des cancers épithéliaux, il en est dans lesquels le processus ulcéreux est assez précoce pour que la forme même du cancer soit plutôt ulcéreuse que tumorale; tels sont un grand nombre des cancers du tube digestif, l'ulcus rodens de la peau, etc.

Ainsi se forme le cancer en lésion locale, première étape de son évolution, et d'abord il envahit de proche en proche à son pourtour immédiat. A ce moment la tumeur primitive constitue encore toute la maladie et, si elle est extirpée ou détruite en totalité, la guérison est complète, absolue; il ne reste rien du cancer.

**4° Envahissement et généralisation. Métastases.** — L'*extension infiltrante* des cellules cancéreuses s'avancant de proche en proche dans les interstices des tissus avoisinants est le début des phénomènes de généralisation par lesquels se caractérise essentiellement le processus cancéreux, et qui transforment la lésion purement locale du début en une maladie générale et constamment mortelle.

Cet *envahissement de proche en proche, régional*, se fait soit par cellules isolées, s'insinuant entre les éléments voisins, soit par bourgeons massifs, se poussant par augmentation de leur propre masse; le mode en varie avec chaque variété de cancer, et nous verrons plus loin à les décrire en étudiant ces variétés. Le résultat en est la transformation progressive d'étendues plus ou moins grandes de tissus normaux en tissus cancéreux. Important et rapide dans les sarcomes, sarcomes du tissu conjonctif commun, myxomes, lymphadénomes, cet envahissement régional est au contraire beaucoup plus lent dans les épithéliomes. Il est en tout cas bientôt complété par un mode d'envahissement infiniment plus grave, la dissémi-



nation par les voies vasculaires et séreuses; par l'utilisation, au profit de la diffusion du cancer, des voies de circulation normales de l'organisme. Et c'est alors, après l'étape régionale, que commence la généralisation du cancer.

**Migration cancéreuse par les voies lymphatiques. Métastases ganglionnaires.** — En cheminant dans les interstices conjonctifs, les cellules cancéreuses jeunes, vraisemblablement mobiles comme les leucocytes, rencontrent les origines des lymphatiques et pénètrent dans ces vaisseaux. Elles y suivent le cours de la lymphe, peuvent se multiplier dans ces conduits et les remplir à la manière d'une injection solide, ou les traverser sans adhérer aux parois, et alors se rendre directement au premier ganglion situé sur leur passage, au ganglion de la région; c'est l'étape régionale de l'infection lymphatique.

Il y a, selon les variétés de cancers, de grandes différences dans la manière dont se produit l'infection lymphatique, et cela doit évidemment correspondre aux propriétés des cellules néoplasiques, plus ou moins mobiles et plus ou moins adaptées à ce mode de migration. Tous les épithéliomes suivent facilement les voies lymphatiques, et, en raison des caractères morphologiques précis de ces éléments, il est facile de les suivre dans les diverses voies, capillaires lymphatiques, gros troncs, de reconnaître dans les ganglions leur apparition initiale qui toujours se fait dans les voies circulantes, dans les sinus (fig. 12) et d'éliminer par cette étude les erreurs des anciens auteurs qui ont cru à la transformation cancéreuse des endothéliums lymphatiques, ou des follicules ganglionnaires.

Dans les sarcomes, l'envahissement lymphatique est généralement considéré comme plus rare, ce qui, exact pour certaines variétés, comme les sarcomes des tissus de charpente, ne l'est pas pour d'autres, comme les sarcomes des tissus hémopoïétiques, où l'envahissement des voies lymphatiques est au contraire constant.

Le premier ganglion atteint, les cellules cancéreuses s'y multiplient, et il se constitue là un foyer nouveau, une métastase ganglionnaire, une nouvelle tumeur de structure semblable à la tumeur primitive, représentant même parfois avec une netteté plus grande la forme typique de la variété du cancer en cause, et qui est en effet constituée par les mêmes cellules que la tumeur primitive, sans que les éléments de la région envahie participent aucunement à la constitution du néoplasme.

Les ganglions où s'arrêtent ainsi les premières cellules émanées du cancer constituent-ils, comme dans les infections, une barrière protectrice, une défense, préservant dans une certaine mesure l'organisme contre la dissémination de l'infection. Le fait, soutenu par plusieurs auteurs [P. Raymond, Ozenne, etc. (1)], ne nous paraît nullement

(1) SOUPAULT et M. LABBÉ, Étude sur les altérations et le rôle des ganglions lymphatiques dans le cancer épithélial (*Revue de médecine*, 1900). — P. COUDRAY,



prouvé. Au contraire, cette première métastase constitue une nouvelle tumeur semblable à la première, et d'où les cellules cancéreuses, qui continuent à se multiplier, partiront pour des migrations nouvelles dans les lymphatiques efférents, dans les ganglions situés au delà, et d'étapes en étapes l'infection cellulaire se transmettra ainsi jusqu'au canal thoracique qui, se déversant dans la veine jugulaire, amènera dans la circulation sanguine les cellules qui l'auront traversé jusqu'au bout.

L'envahissement des chaînes ganglionnaires peut se faire suivant le cours de la lymphe, peut s'effectuer en sens inverse par reflux et métastases rétrogrades. D'où des particularités d'évolution qui, se rencontrant plus fréquemment dans la migration des épithéliomes, seront avec plus de profit, et pour éviter les redites, étudiées au chapitre des cancers épithéliaux. De même nous verrons à ce moment les accidents de l'envahissement et de l'oblitération cancéreuse du canal thoracique qui appartiennent également à cette forme de cancer.

**Migration cancéreuse par les voies sanguines. Métastases viscérales.** — Le dernier terme de la migration des cellules cancéreuses par les voies lymphatiques est donc l'envahissement du sang et leur dissémination dans l'arbre circulatoire tout entier.

Mais cet envahissement des voies sanguines se fait aussi au niveau même de la tumeur primitive. Celle-ci, dans son extension, rencontre les vaisseaux sanguins de la région, les capillaires peuvent être pénétrés, mais les vaisseaux plus volumineux ne sont pas respectés, et l'envahissement des veines est un phénomène d'observation facile. Les cellules cancéreuses s'infiltrant dans leurs parois, les dissocient jusqu'à la lumière du vaisseau, et alors pénètrent dans la cavité.

Certains cancers s'émiettent cellules à cellules dans le courant sanguin; d'autres forment des bourgeons qui suivent le conduit, et, dans certaines formes de chondro-sarcomes, on a vu les végétations néoplasiques atteindre des proportions extraordinaires, suivre par exemple la veine cave dans toute sa longueur pour pénétrer jusqu'aux cavités du cœur.

La dissémination par les voies sanguines peut ensuite se faire dans tous les tissus et dans tous les organes, avec ou sans étapes intermédiaires, thromboses vasculaires, thromboses cancéreuses cardiaques (1), noyaux hépatiques formant relais entre la circulation porte et la grande circulation, noyaux pulmonaires entre la circulation veineuse et la circulation artérielle.

Le rôle des ganglions lymphatiques dans l'infection cancéreuse (*Revue de mal. cancéreuses*, 1901). — P. RAYMOND, De l'ablation des ganglions dans le cancer (*Ibid.*, 1901). — COURTOIS-SUFFIT, Rôle des ganglions lymphatiques dans le cancer (*Ibid.*). — OZENNE, A propos de l'engorgement ganglionnaire dans le traitement du cancer du sein (*Ibid.*).

(1) AUBERTIN, Sur un cas de thrombose néoplasique du cœur droit (*Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, 1905).



Les cellules charriées par le courant sanguin s'arrêtent dans les réseaux capillaires, et là, se multipliant, forment de nouvelles tumeurs semblables à la tumeur primitive, qui localement envahissent et détruisent le tissu de l'organe, et sont elles-mêmes le point de départ d'un nouvel essaimement de cellules dans le sang.

Inutile d'énumérer toutes les localisations possibles des métastases cancéreuses, mais il est nécessaire d'indiquer que, si toutes sont possibles, certaines se réalisent avec plus de fréquence, d'autres sont exceptionnelles et que cette fréquence ou cette rareté varient avec les types de cancer. La dissémination mécanique des cellules ne suffit pas à expliquer la formation des métastases; il y a certainement des terrains d'élection pour chaque espèce cellulaire, et chaque cancer présente ainsi ses métastases électives (1).

**Migration par la voie des séreuses.** — Les tumeurs saillantes à la surface des séreuses essaient des cellules à leur intérieur, et ces éléments néoplasiques, libres dans un exsudat liquide, peuvent être ainsi transportés aux divers points de la cavité, se greffer sur les parois, reproduire des masses nouvelles et, en raison de l'étendue des grandes séreuses et de leurs connexions entre elles, un cancer du petit bassin, des annexes de l'utérus, peut être ainsi la source non seulement de métastases péritonéales, mais même aussi pleurales et péricardiques.

**Migration par les conduits naturels.** — Dans des cas plus rares, les cellules cancéreuses peuvent utiliser pour leur migration les conduits naturels, canaux excréteurs des glandes, tube digestif, voies respiratoires. Ces faits appartiennent presque tous à l'histoire des cancers épithéliaux.

**Greffes spontanées ou provoquées.** — Enfin le mécanisme de la greffe peut être également employé à la propagation du cancer, greffes spontanées au niveau des surfaces en contact, d'une lèvre à l'autre, d'une face à l'autre d'une cavité séreuse ou muqueuse, greffes provoquées dans les interventions chirurgicales, par ensemencement de la plaie pendant l'extirpation d'un cancer, par infection du trajet du trocart à la suite de ponction d'ascite cancéreuse, etc.

Dans ces modes divers d'extension, de progression et de dissémination du cancer, nous le voyons ainsi se répandre dans l'organisme par un mécanisme exactement semblable à celui que l'on observe

(1) MÜLLER, Beiträge zur Kenntniss der Metastasenbildung malignen Tumoren. Inaug. Diss., Berne, 1892. — Müller donne une statistique basée sur les protocoles d'autopsie de l'Institut pathologique de Berne, de 1856 à 1891, et comprenant 623 cas de tumeurs malignes, dont 521 cancers épithéliaux et 102 sarcomes, les sarcomes avec 47,2 p. 100 de métastases, les cancers avec 63,7 p. 100, siégeant, pour les cancers : dans les ganglions 50,2 p. 100, le foie 28,2 p. 100, le péritoine 24 p. 100, le poumon 12,2 p. 100, les plèvres 10,5 p. 100; pour les sarcomes : poumon 39,9 p. 100, ganglions 29,4 p. 100; foie 11,7 p. 100. Les métastases sanguines sont donc plus fréquentes dans les sarcomes, les lymphatiques dans les cancers épithéliaux.



dans la dissémination des parasites des maladies infectieuses. Même infiltration de proche en proche dans les tissus, même envahissement des voies vasculaires lymphatiques et sanguines, même dispersion embolique dans l'organisme, mêmes inoculations par contact. Mais, à côté de cette identité de marche, une différence fondamentale sur laquelle on ne saurait trop insister. Tandis que, dans les infections microbiennes, les cellules qui constituent les foyers inflammatoires sont les cellules de la région intéressée, ou des cellules migratrices banales, toujours présentes en tous les points de l'organisme, dans les tumeurs généralisées en tout et partout on retrouve seulement la cellule néoplasique spécifique, la cellule néoplasique identique dans les foyers secondaires et dans le foyer primitif, et qui est une cellule de l'organisme. Si on la retrouve la même dans les foyers secondaires, c'est que ceux-ci sont formés par la prolifération exclusive des cellules venues du foyer primitif; car il n'est plus possible aujourd'hui de croire à la transformation par contact des cellules de la région envahie en cellules néoplasiques, et nous avons montré qu'il est facile de suivre les cellules proliférées dans toutes leurs migrations successives. La cellule cancéreuse, en somme, se comporte comme un véritable parasite, et c'est à elle qu'il faut rapporter les propriétés de malignité propres aux tumeurs.

**5° Évolution discontinue. Récidives.** — Nous venons d'envisager l'évolution naturelle du cancer telle qu'elle se déroule spontanément quand aucune intervention n'en vient modifier le cours. C'est une évolution continue, mais avec une variabilité d'allures, de lenteur ou de rapidité dans la succession des étapes, qui défie toute description d'ensemble.

Mais, habituellement, pour la plupart des cancers externes, et éventuellement pour un certain nombre de cancers viscéraux, une action thérapeutique, extirpation chirurgicale, destruction par les caustiques, vient faire disparaître le foyer néoplasique initial.

La *récidive* est alors considérée comme la marque de la nature maligne cancéreuse de la lésion. Et de fait, pour certaines tumeurs, pour la plupart des gliomes, et pour beaucoup de cancers conjonctifs, sarcomes des tissus de charpente, myxomes, c'est par des récurrences incessantes, plus que par des métastases, que se manifeste la malignité.

La récurrence n'est cependant pas fatale, et son absence ne prouve nullement la nature bénigne d'une lésion. Elle est simplement une conséquence de la diffusion du cancer, et les étapes du processus, tel que nous venons de le décrire, nous montrent aisément pourquoi et comment la guérison peut être définitive, pourquoi et comment la récurrence peut survenir.

Pendant toute la durée de l'étape locale, l'extirpation ou la destruction pouvant être facilement totale, la guérison sera définitive.



L'étape régionale est déjà plus dangereuse, parce que, dans le plus grand nombre des cas, on ne peut, à moins de pertes de substance énormes, enlever continuellement toute une région du corps, et qu'il suffit de la persistance d'un nid cellulaire dans un lymphatique, un espace conjonctif, pour reproduire ultérieurement le néoplasme avec toutes ses propriétés malignes.

Quand la généralisation est commencée, il y a alors hors de portée des cellules en migration et la récurrence est fatale. Encore trouve-t-on, selon les cas, d'extraordinaires différences dans la rapidité ou la lenteur avec lesquelles elle se produit.

#### IV. — LA RÉACTION DES TISSUS EN PRÉSENCE DU CANCER. LE STROMA. L'ACTION LOCALE DU CANCER.

Bien que nous considérions le cancer comme essentiellement constitué par les cellules néoplasiques, toute son histoire ne saurait cependant se résumer en leur seule description, et si elles agissent dans leur propre organisme à la manière des parasites exogènes, comme les parasites elles suscitent des réactions locales des tissus envahis, et des modifications générales de l'ensemble de l'organisme, qui font, les unes et les autres, partie intégrante du processus cancéreux, et que nous allons maintenant étudier.

**Réaction locale. Le stroma.** — Le *stroma* est la charpente de soutien et de nutrition des tumeurs; il est formé de tissus conjonctivo-vasculaires, et ressemble, dans ses rapports avec les éléments néoplasiques, à la charpente conjonctivo-vasculaire des glandes et des parenchymes. Il est ainsi très facile à reconnaître dans tous les cancers épithéliaux, où la différence de nature des éléments néoplasiques et de la trame de soutènement est telle qu'aucune confusion n'est possible. Il est au contraire d'une interprétation singulièrement malaisée dans tous les cancers développés aux dépens des tissus conjonctivo-vasculaires, puisqu'alors les cellules néoplasiques et leur stroma sont des éléments de même nature, simplement séparés par leur évolution différente, leur degré de différenciation, leur état métatypique ou atypique.

La formation du stroma se fait aux dépens du tissu conjonctivo-vasculaire préexistant de la région. Elle est à considérer dans la tumeur primitive et dans les métastases.

Le cancer au début apparaissant, ainsi que nous l'avons exposé, aux dépens de tissus antérieurement modifiés par des processus inflammatoires chroniques, le tissu conjonctivo-vasculaire de la région est, lui aussi, le siège d'altérations inflammatoires, caractérisées par des dilatations vasculaires, circulation capillaire abondante, diapédèses leucocytaires interstitielles, développement plus ou moins marqué du tissu fibreux. C'est dans ce tissu conjonctif inflammatoire que se fait



la végétation cancéreuse. De ce fait habituel, Ribbert a conclu à une influence pathogénique et a considéré la présence d'un tissu conjonctif inflammatoire pénétrant et dissociant un tissu épithélial comme la cause nécessaire de la formation du cancer. En réalité, la relation est tout autre, et l'état inflammatoire du tissu conjonctif dans lequel se fait la végétation cancéreuse est partie d'un ensemble, l'inflammation chronique de l'organe où se développe le cancer, et celui-ci est déjà commencé quand la pénétration des cellules se fait dans les tissus conjonctifs avoisinants.

Les éléments cancéreux issus du foyer néoplasique initial, en pénétrant le tissu conjonctif, le dissocient, le remanient en quelque sorte ; les bourgeons pleins de cellules néoplasiques s'étendent en se ramifiant à la manière des racines d'un arbre, les cellules isolées se dispersent en infiltration diffuse ; en se multipliant, elles forment des nids qui distendent les espaces qui les contenaient, et il en résulte que le tissu conjonctif dense, creusé de canaux et de cavités, prend l'apparence d'une trame, dont les travées sont formées de ses éléments préexistants, faisceaux conjonctifs, fibres élastiques, vaisseaux. Les modalités de cette trame, l'apparence alvéolaire propre aux épithéliomes atypiques sont des particularités sur lesquelles nous reviendrons à propos de ces variétés néoplasiques. Mais il n'y a pas seulement remaniement du tissu ; sous l'influence de l'agression ainsi exercée par les cellules néoplasiques, il y a aussi réaction de ce tissu, et si le stroma du cancer peut être considéré comme le tissu conjunctivo-vasculaire de la région envahie, utilisé par le cancer pour le soutien et la nutrition de ses éléments, il représente aussi un effort réactionnel de l'organisme, à l'encontre de l'agression néoplasique.

Pour une part, ces réactions sont d'ailleurs plutôt à l'avantage du cancer, la circulation devient plus active, les capillaires se dilatent, l'apport nutritif est plus considérable. Les actions défensives paraissent au contraire peu marquées, et nous ne voyons pas, dans la plupart des cas, la mise en jeu des phénomènes que nous rencontrons habituellement dans la défense des tissus contre les corps étrangers, et particulièrement contre les corps étrangers vivants, contre les microbes. Quand la tumeur n'est pas infectée, quand elle n'est pas dégénérée, les diapédèses sont rares, elles sont surtout lymphocytiques, et limitées au pourtour immédiat des vaisseaux sanguins. Les phénomènes de phagocytose s'observent exclusivement à l'encontre de cellules dégénérées, et manquent entièrement pour les cellules vivaces.

La seule action défensive que présentent nettement les tissus conjonctifs est l'hypergenèse fibreuse. Cela rappelle les réactions des cellules végétales épaississant leurs cuticules à l'encontre des agents irritants. Certains cancers suscitent ainsi tout autour d'eux une production abondante de substance fibreuse, le stroma prend dans la



constitution de la tumeur une importance prédominante, les cellules parenchymateuses sont, au contraire, réduites en minces trainées entre les bandes conjonctives exubérantes, et cela correspond aux formes macroscopiques du *squirre* ou cancer dur. Ce sont d'ailleurs des cancers à marche lente et, si leur pronostic reste aussi fatal, leur évolution est moins rapide que celle des cancers à stroma resté grêle, à parenchyme prédominant, et qui, presque uniquement formés de cellules néoplasiques, constituent des masses exubérantes, molles, comparées à la substance cérébrale et pour cela nommées *encéphaloïdes*.

Ainsi le stroma est formé du tissu conjonctif de la région, soit simplement écarté, soit plus ou moins développé, mais toujours secondairement à la prolifération initiale des éléments néoplasiques. Le tissu conjonctif est surtout fibreux, il renferme également des fibres élastiques, et dans quelques formes il semble se faire une hypergenèse élastique manifeste, analogue à la fibrose déjà signalée, et que nous avons notamment observée dans des cancers du poumon.

Le stroma renferme des vaisseaux sanguins; ceux-ci, primitivement ceux de la région, se développent avec le cancer, mais tout en gardant, pour la plupart, leur structure rudimentaire de capillaires dilatés, de sorte que, même avec une circulation active et un réseau vasculaire abondant, la nutrition du cancer reste précaire, ces vaisseaux fragiles se rompant facilement et donnant lieu à des infiltrations hémorragiques qui souvent dilacèrent le tissu néoplasique.

Les vaisseaux lymphatiques sont uniquement ceux de la région, et ils ne semblent pas se développer proportionnellement à la croissance de la tumeur (1). De même les nerfs sont ceux de la région.

Le stroma des métastases se forme par un même mécanisme aux dépens du tissu conjonctivo-vasculaire du point envahi. Selon les organes, il peut présenter des particularités intéressantes. Dans le poumon, par exemple, il est fréquent de voir les cellules néoplasiques se déverser dans les cavités alvéolaires, s'y multiplier et former des masses cancéreuses, uniquement cellulaires, remplissant les alvéoles à la manière des exsudats pneumoniques, la trame alvéolaire formant stroma presque sans modification de sa texture. C'est là un des meilleurs exemples que l'on puisse fournir de la contingence du stroma dans la formation néoplasique, et il est d'ailleurs aussi vrai pour les cancers épithéliaux (fig. 27) que pour les cancers conjonctifs (fig. 75).

Dans les métastases cérébrales, le stroma des noyaux cancéreux se présente avec les mêmes apparences de tissu conjonctivo-vasculaire, et, pensant trouver là une formation anormale pour la région, Klippel et Renaud (2) invoquent une origine adventice; le tissu con-

(1) REGAUD et BARJON, Anat. path. du système lymphatique dans la sphère des néoplasmes malins, Paris, 1897.

(2) KLIPPEL et RENAUD, Note sur l'histogenèse d'un épithéliome secondaire du cerveau (*Revue de médecine*, 1907).



jonctif du stroma serait produit, d'après eux, par la diapédèse leucocytaire. Cette hypothèse ne nous paraît nullement justifiée, car les éléments cellulaires des vaisseaux sont de nature conjonctive, les gaines périvasculaires également, et parfaitement capables de donner naissance au tissu conjonctif du stroma des noyaux cancéreux.

Le stroma des sarcomes est plus difficile à mettre en évidence que celui des épithéliomes, en raison de la parenté des tissus néoplasiques avec le tissu conjunctivo-vasculaire qu'ils utilisent comme trame de soutènement et de nutrition. Les modalités de la néoplasie peuvent aussi consister en adaptations particulières de ses éléments constituants à une fonction circulatoire, soit que la tumeur soit formée aux dépens d'éléments vasculaires, comme dans certains endothéliomes ou périthéliomes, soit encore que son tissu lui-même s'ordonne en parois de cavités sanguines, comme dans les sarcomes du tissu conjonctif commun. Mais, à côté, on peut néanmoins mettre en évidence un stroma véritable, adventice, formé aux dépens du tissu de la région tout comme dans les épithéliomes.

D'ailleurs, chaque espèce néoplasique ordonne à sa manière son stroma, telles les formations réticulées des lymphocytomes et des splénomes.

Quand les cancers se développent ainsi au milieu des parenchymes et des tissus, il y a, en même temps qu'adaptation de la trame conjunctivo-vasculaire de la région en stroma, destruction des autres éléments constituants de l'organe ou du tissu. Le cancer détruit tous les éléments avec lesquels il entre en contact, sa prolifération envahissante est aussi destructive, et cette seconde propriété est tout aussi importante que la première dans la caractéristique du processus.

Par quels moyens les cellules cancéreuses détruisent-elles ainsi les tissus ? Il est assez difficile de le dire exactement. La compression mécanique joue un rôle important, et l'on voit en effet dans les parenchymes cellulaires, comme le foie, l'aplatissement périphérique des cellules tout autour des noyaux cancéreux, mais cette action s'exerce aussi à l'encontre des tissus les plus durs, le tissu osseux lui-même ne résiste pas au cancer, et l'on conçoit mal qu'une action mécanique soit seule suffisante, tant est grande la différence de consistance des tissus en présence. Il est d'ailleurs curieux de voir les cellules normales similaires des éléments néoplasiques présenter la même fragilité à leur contact, bien que souvent à peine différentes morphologiquement. Ainsi les éléments des tissus ne paraissent présenter aucune résistance à l'agression cancéreuse ; ils dégénèrent, mais ne manifestent aucuns phénomènes réactionnels actifs. D'où l'on peut conclure que le cancer agit non seulement par sa masse, mais aussi par une sorte d'empoisonnement local des éléments voisins, dû vraisemblablement aux sécrétions de ses cellules, cytolytines ou



cytotoxines, substances nocives et agents efficaces de son action destructive.

Les modalités de ces dégénérescences sont variables selon chaque tissu : atrophie simple, régression des différenciations fonctionnelles, dégénérescence graisseuse, nécrose. Les éléments différenciés sont les plus fragiles. Les substances amorphes persistent plus longtemps, et les cartilages paraissent particulièrement résistants; dans les cancers du poumon, on retrouve souvent des fragments de cartilages bronchiques, seul vestige reconnaissable du parenchyme au milieu de masses entièrement cancéreuses.

De cette destruction des tissus résulte la présence dans le stroma d'éléments dégénérés, et souvent d'interprétation difficile. Les fibres musculaires striées, qui dans leur évolution régressive présentent une abondante prolifération de leurs noyaux, donnent ainsi parfois des figures multinucléées que l'on pourrait confondre avec des cellules géantes. Mais il y a aussi de vraies cellules géantes du stroma, éléments phagocytaires en rapport avec la résorption de ces éléments dégénérés.

**La réaction des tissus peut-elle être curatrice ?** — L'étude histologique, ainsi que nous venons de le dire, ne montre d'autre réaction des tissus que la sclérose plus ou moins intense selon les cas, et paraissant, dans ceux où elle est le plus prononcée, correspondre sinon à un arrêt du processus, du moins à une marche beaucoup plus lente de la maladie. Pourtant l'évolution clinique de certains cancers montre la régression possible de masses néoplasiques pleinement constituées; c'est un fait connu de l'histoire des gliomes de l'œil, que la régression spontanée et temporaire des tumeurs (1), d'ailleurs toujours suivie de reprises et nullement curatrice. Dans les diverses variétés de néoplasies conjonctives, on trouve aussi parfois des faits semblables signalés. Dans l'évolution des épithéliomes, si l'on n'observe pas la régression spontanée des tumeurs, on peut voir la cicatrisation partielle des ulcérations des cancroïdes cutanés. Il semble bien en outre que, parmi les cellules en métastase, un grand nombre succombent sans donner lieu à des colonies nouvelles. Nous ne connaissons guère à quelles modifications morphologiques correspondent ces variations d'évolution. Mais si nous en jugeons par l'apparence des faits que nous pouvons étudier, il semble bien qu'il s'agisse en ces cas de modification de la nutrition des éléments cellulaires, sous l'influence de substances en dissolution dans les milieux organiques, de cytolytines ou de cytotoxines, et peut-être produites par les cellules de l'organisme par réaction contre les éléments cancéreux. On peut aussi supposer que les cellules cancéreuses ne trouvent pas dans les viscères où elles sont transportées des condi-

(1) LAGRANGE, Traité des tumeurs de l'œil. Paris, 1901.



tions favorables nécessaires à leur développement et que l'immunité, au lieu d'être active, soit d'ordre athrepsique. C'est ainsi qu'Ehrlich explique la rareté des métastases dans le cancer des souris; constatant, en effet, que cette absence de tumeurs métastatiques tient non au manque de cellules cancéreuses en migration, car on peut en retrouver dans les capillaires du poumon notamment, mais à ce que ces cellules ne subissent aucune prolifération ultérieure, Ehrlich (1) pense que cela tient au défaut de substances nécessaires à leur développement, substances qui seraient en totalité absorbées par la tumeur primitive pour sa croissance (2).

## V. — RETENTISSEMENT SUR L'ORGANISME. ACTION GÉNÉRALE DU CANCER.

Si l'on doit admettre, ainsi que nous l'avons précédemment exposé, que le cancer résulte de la combinaison d'un trouble local, perversion des fonctions cellulaires, et d'un état général imprécis, constitué vraisemblablement par des modifications organiques et fonctionnelles multiples et que l'on peut encore provisoirement qualifier de *dyscrasie cancéreuse*, il faut bien reconnaître que cette dyscrasie cancéreuse supposée est sans symptômes connus, exactement comme les prédispositions aux maladies microbiennes, et nous ne saurions décrire un état général précancéreux, comme nous avons étudié des affections locales précancéreuses.

Mais secondairement, et après un temps plus ou moins long de son évolution, surtout à partir du moment où il se dissémine dans l'organisme, le cancer retentit sur l'état général, le modifie, l'altère et amène progressivement un état morbide, une véritable maladie, qui lui est propre, la *cachexie cancéreuse*.

Cette action du cancer sur l'organisme se traduit par des troubles fonctionnels et des altérations organiques, assez semblables à ceux de tous les états cachectiques, et que nous devons étudier, en voyant successivement les modifications du sang, des urines, des principales fonctions et des principaux appareils.

**Le sang chez les cancéreux.** — Le sang peut être modifié directement lorsque le cancer se développe soit primitivement, soit secondairement dans les organes hémopoïétiques; les altérations du sang sont alors partie intégrante du complexe symptomatique propre à la forme cancéreuse en cause, et nous en rejetterons l'étude au chapitre où nous nous occuperons des cancers de

(1) EHRLICH, Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen (*Arbeiten aus dem königlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt-a.-M.*, 1906).

(2) PETERSEN, Ueber Heilungsvorgänge in Carcinom (*Beiträge z. klin. Chir.*, 1902). — ORTH, Ueber Heilungsvorgänge an Epitheliomen (*Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1904). — BORRMANN, Zur Frage der Spontanheilung der Krebses (*Deutsche med. Woch.*, 1904).



ces organes. Ici c'est seulement l'action indirecte du cancer sur le sang qui nous intéresse (1).

**Anémie cancéreuse.** — La diminution du nombre des globules rouges et de la teneur du sang en hémoglobine constituant l'état anémique, représentent l'altération sanguine la plus constante que l'on observe dans les cancers, surtout quand ils sont parvenus à un degré avancé de leur évolution. Cette anémie des cancéreux peut tenir à des causes multiples ; les cancers ulcérés saignent facilement, certains sont habituellement le siège d'hémorragies importantes, soit par leur quantité, soit par leur répétition : les cancers de l'utérus particulièrement, et aussi de l'estomac, de l'intestin. Les infections associées peuvent être également causes de la déglobulisation ; de même les entraves fonctionnelles propres aux cancers viscéraux, les troubles digestifs notamment, restreignent l'alimentation, soit par anorexie, soit par obstacle à la progression des aliments ; il y a là une multiplicité de causes anémiantes, non spécifiques, en rapport avec l'évolution du cancer, mais non réellement cancéreuses.

La part faite à toutes ces causes d'anémie, il reste un certain nombre de cas dans lesquels elles font défaut et où l'anémie existe cependant, soit de degré moyen, — le chiffre des globules rouges ou blancs oscillant entre 2500000 et 3000000 par millimètre cube, — soit de degré grave et atteignant même les chiffres de l'anémie pernicieuse. Et il faut bien, dans ces cas, penser à une action propre du cancer, déjà d'ailleurs rendue probable par la simple constatation de la fréquence de l'anémie chez les cancéreux.

Cette action anémiante, propre au cancer, nous l'attribuerons volontiers à l'action des sécrétions des cellules cancéreuses elles-mêmes, selon l'hypothèse que nous avons émise à propos du cancer de l'estomac à forme anémique (2), action globulicide, dont les expériences de Kullmann, Micheli et Donati (3), qui ont montré le pouvoir de destruction globulaire de certains extraits cancéreux, paraissent fournir la démonstration, et peut-être aussi action perturbatrice sur les appareils hémopoïétiques eux-mêmes (4).

(1) HAYEM, Leçons sur les maladies du sang. — ALEXANDRE, La leucocytose dans les cancers. Thèse de Paris, 1887. — MARIO DONATI, Il sangue negli individui affetti di tumori maligni (*Giorn. dell. Acad. di Med. di Torino*, 1901). — HARTMANN et SILHOL, *Revue de chir.*, 1901. — MOUISSET et TOLOT, Hématologie du cancer de l'estomac (*Revue de méd.*, 1902). — VAQUEZ et LAUBRY, L'hémodiagnostic en chirurgie (*Presse méd.*, 1903). — VEYBASSAT, De la résistance des hématies dans l'anémie pernicieuse et dans les cancers gastriques. Thèse de Lyon, 1902. — TUFFIER, Valeur sémiologique de l'examen du sang en chirurgie (*Congrès français de chir.*, 1904).

(2) MENETRIER et AUBERTIN, Sur un cas de cancer de l'estomac à forme anémique (*Arch. gén. de méd.*, 1902).

(3) KULLMANN, Ueber Hämolyse durch Carcinomextrakte (*Berl. klin. Woch.*, 1904). — F. MICHELI et M. DONATI, Sulle proprietà emolitiche degli estratti di organi e di tumori maligni (*Rif. med.*, 1903).

(4) VILLEBRUN, Le cancer de l'estomac à forme anémique. Thèse de Paris, 1904.



L'anémie cancéreuse ne présente d'ailleurs, en tant qu'anémie, aucun signe qui en caractérise la cause. Très souvent, il s'agit d'une chloro-anémie, c'est-à-dire d'une déglobulisation plus ou moins forte, avec valeur globulaire très abaissée, surtout dans les cas où le chiffre des hématies est relativement élevé ; on a même voulu tirer de cette particularité un moyen de diagnostic entre le cancer de l'estomac à forme anémique et l'anémie pernicieuse cryptogénétique ; mais cette distinction est artificielle, car, ainsi que l'a montré Aubertin (1), dans les cas où l'anémie cancéreuse est très intense, la valeur globulaire tend vers l'unité et peut même la dépasser, comme dans l'anémie pernicieuse. Aubertin a montré également que la poikilocytose, la polychromatophilie, l'anisocytose, la réaction myéloïde caractérisée par la présence de normoblastes et de mégaloblastes, de myélocytes granuleux et de grands lymphocytes médullaires, pouvaient se rencontrer dans toute anémie cancéreuse, où le chiffre globulaire est inférieur à 1500000 par millimètre cube, et par conséquent ne sauraient être considérées comme caractéristiques de l'anémie pernicieuse.

Mentionnons cependant un point spécial : dans les anémies cancéreuses, la poikilocytose nous a toujours semblé extrêmement intense, même dans les cas où le chiffre globulaire était relativement peu abaissé, c'est-à-dire dans les cas où l'anémie revêtait le type chloro-anémique. Il existe, comme nous l'avons dit, des hématies polychromatophiles, c'est-à-dire plus ou moins colorables en masse par les bleus basiques, mais nous n'avons pas vu d'hématies à granulations basophiles.

Nous ne saurions étudier ici, organe par organe, les diverses anémies cancéreuses ; une telle étude n'offre d'ailleurs qu'un faible intérêt au point de vue pathogénique, car les causes qui concourent à produire l'anémie sont tellement nombreuses qu'il est difficile de dégager ce qui peut provenir de l'action des sécrétions cellulaires elles-mêmes. Il nous suffit d'avoir établi qu'une telle anémie existait réellement. Toutefois, nous en donnerons, d'après les travaux d'Alexandre, de Donati, d'Aubertin et d'après nos propres observations, quelques exemples empruntés aux cancers les plus fréquents, qui justement pourront servir à montrer l'importance des facteurs hémorragie et infection dans la genèse de l'anémie des cancéreux.

Les épithéliomes de la peau, de la bouche, de la langue, ne donnent pas en général d'anémie bien marquée, même s'ils sont légèrement ulcérés et infectés. Il en est de même du cancer du sein, quand il ne s'accompagne pas de métastases hépatiques, et même du cancer mammaire à grandes ulcérations (de 3500000 à 5000000 de globules, avec diminution très légère de la valeur globulaire, qui

(1) AUBERTIN, Les réactions sanguines dans les anémies graves, symptomatiques et cryptogénétiques. Thèse de Paris, 1905.



baisse rarement au-dessous de 0,70 et qui est en général élevée, quand le chiffre globulaire est abaissé).

Les cancers du tube digestif produisent une anémie beaucoup plus prononcée ; dans le cancer de l'œsophage, le chiffre globulaire descend souvent aux environs de 3 000 000 (Strauer, Gravit, Bier-nacki, Donati). Mais cette anémie paraît due plutôt à l'inanition causée par la sténose qu'à une sécrétion des cellules cancéreuses, pavimenteuses en l'espèce.

C'est dans le cancer de l'estomac qu'on observe les formes d'anémie les plus marquées et les plus intéressantes. Tantôt il s'agit de chloro-anémie (chiffre oscillant entre 2 500 000 et 4 500 000, avec valeur globulaire très basse, descendant parfois jusqu'à 0,30), tantôt d'anémie grave (chiffre globulaire pouvant s'abaisser au-dessous de 1 000 000, avec valeur globulaire peu abaissée, normale ou même élevée). Dans la plupart de nos observations, nous avons trouvé des chiffres inférieurs à 2 000 000, par exemple : 1 875 000 avec 4,5 p. 100 d'hémoglobine, 1 720 000 et 3,5 p. 100 d'hémoglobine, 1 600 000, 1 500 000 et même 1 200 000.

C'est dans ces cas, où le chiffre globulaire tombe aussi bas, que le cancer de l'estomac mérite véritablement la qualification de cancer « à forme anémique » [Hayem (1), Menetrier et Aubertin], d'autant que ces formes se spécialisent en outre par d'autres particularités symptomatiques et, notamment, le peu d'importance des troubles gastriques et de l'amaigrissement. Ce sont des cancers latents, qui se traduisent symptomatiquement par l'anémie : chiffre globulaire très abaissé, valeur globulaire normale ou élevée, poikilocytose, anisocytose, polychromatophilie ; chiffre leucocytaire faible : myélocytose légère et présence dans le sang d'une certaine proportion de globules nucléés. Le diagnostic en est très difficile avec l'anémie pernicieuse, sinon par l'examen du chimisme gastrique, qui peut même être trompeur dans les cas d'anémie grave par atrophie gastrique. Ces anémies extrêmes peuvent être conditionnées en partie par des hémorragies répétées, des accidents infectieux surajoutés, l'entrave alimentaire ; mais, dans les faits que nous avons observés, ces causes nous ont paru si peu évidentes que nous n'avons pas hésité à attribuer l'action pathogène principale au cancer lui-même et à ses produits d'élaboration cellulaire.

Dans les cancers de l'intestin et particulièrement dans ceux du cæcum et du rectum, l'anémie grave est rare ; mais les formes moyennes sont fréquentes. Dans un cas de cancer du côlon transverse, où les selles renfermaient habituellement du sang en petite quantité, nous avons noté le chiffre de 1 980 000 globules rouges par millimètre cube.

(1) HAYEM, Forme anémique du cancer de l'estomac (*Presse médicale*, 1898). — *Arch. gén. de méd.*, 27 septembre 1904.



L'anémie des cancers viscéraux ne dépasse pas, en général, les formes d'intensité moyenne.

Enfin le cancer de l'utérus est celui qui, après le cancer de l'estomac, produit les anémies les plus considérables et d'ailleurs le plus souvent en rapport avec la profusion ou la répétition des hémorragies. Dans un cas de ce genre, nous avons vu le chiffre globulaire tomber à 770 000.

Si l'on met à part, et pour les raisons que nous avons dites, les cancers des appareils hémopoïétiques, les cancers conjonctivo-vasculaires, les sarcomes, paraissent n'avoir qu'un retentissement beaucoup moindre sur la composition du sang. Ils peuvent occasionner un certain degré d'anémie, et nous avons vu plusieurs fois le chiffre globulaire descendre, en ces cas, aux environs de 3 000 000; mais on n'observe pas les anémies graves que nous avons précédemment signalées pour les épithéliomes. Et cela nous paraît tenir non seulement à ce fait que ces formes de cancers respectent habituellement les viscères et se développent surtout dans les membres, les os, les muscles, etc., mais encore, et surtout, à ce que les éléments cellulaires qui les constituent sont des cellules qui, normalement, ne possèdent pas de propriétés sécrétoires et ne sont vraisemblablement pas pourvues de propriétés toxigènes au même degré que les épithéliums en prolifération néoplasique. Aussi les phénomènes de cachexie sont-ils, dans ces tumeurs, moins marqués et plus tardifs.

Outre les variations quantitatives et parmi les modifications qualitatives des globules rouges, l'étude de la résistance globulaire chez les cancéreux ne paraît pas donner des résultats utilisables. Veyrassat avait cru qu'on pouvait, par cette méthode, différencier l'anémie pernicieuse de l'anémie cancéreuse (augmentation de la résistance maxima dans cette dernière). Viola accorde surtout de l'importance à l'augmentation de l'étendue de la résistance. D'après Vaquez et Laubry, les exceptions à ces règles sont trop nombreuses pour qu'on ait le droit de les considérer comme établies.

**Leucocytose cancéreuse.** — A la suite des travaux de Hayem et de son élève Alexandre, qui ont attiré l'attention sur la leucocytose des cancéreux, un grand nombre d'auteurs se sont efforcés de trouver dans les modifications quantitatives ou qualitatives des leucocytes un signe diagnostique du cancer; mais les résultats contradictoires auxquels ils sont arrivés montrent qu'il n'y a pas actuellement encore de conclusions absolues à tirer de ces recherches.

Rien de plus variable, en effet, que la leucocytose du cancer. Les épithéliomes de la peau ne s'accompagnent, en général, d'aucune leucocytose. Ceux du sein en présentent irrégulièrement (11 fois sur 14 pour Alexandre, 3 fois sur 15 pour Donati), et plus fréquemment en cas de généralisation viscérale. Le cancer de l'œsophage ne s'accompagne pas, en général, d'augmentation des leucocytes.



Quant au cancer de l'estomac, il s'accompagne souvent de leucocytose; mais il serait exagéré de vouloir en faire un signe diagnostique, vu que cette leucocytose est inconstante et généralement tardive. Dans certains cas, elle peut être très marquée, et nous avons noté les chiffres de 15000, 18000 et même 28000. Par contre, et dans des cancers déjà très avancés dans leur évolution, quelques semaines avant la mort, le chiffre leucocytaire ne dépassait pas 6000. Dans le cancer à forme anémique, les leucocytes sont en nombre normal, et même au-dessous de la normale, ce qui montre bien que la leucocytose ne saurait servir de moyen diagnostique entre le cancer gastrique et l'anémie pernicieuse.

L'absence de leucocytose digestive n'est pas non plus caractéristique, étant un signe d'atrophie gastrique et non de cancer.

Dans le cancer intestinal, la leucocytose est inconstante, mais fréquente. On a rapporté des cas de cancer de l'intestin avec leucocytose énorme, dépassant 100000 globules blancs. Il est probable que ces cas se rapportaient à des lymphomatoses intestinales leucémiques ou subleucémiques.

Dans les cancers du foie, la leucocytose est fréquente (8 fois sur 10) ainsi que dans ceux de la vésicule biliaire, où elle a pu atteindre 40000. Ce qui est peut-être en rapport avec l'atteinte péritonéale. Il en est de même dans les cancers du rein, du pancréas, de l'ovaire. Quant au cancer du corps thyroïde, qui semble avoir donné, dans certains cas, de fortes leucocytoses (70000), il convient de se demander s'il ne s'agissait pas de formes compliquées de métastases osseuses, produisant de la leucocytose par irritation médullaire.

Le cancer de l'utérus ne produit pas de leucocytose pour Alexandre; nous avons pourtant noté les chiffres de 12000, 20000 et même 30000 leucocytes par millimètre cube dans des cancers de l'utérus, leucocytose d'ailleurs très vraisemblablement attribuable aux accidents infectieux associés.

Les sarcomes, même non ulcérés, s'accompagnent de leucocytose dans les trois quarts des cas et varient, comme proportion, de 12000 à 20000. Il convient, d'ailleurs, dans les faits publiés, de mettre à part certains sarcomes osseux multiples, qui se sont accompagnés d'une leucocytose beaucoup plus considérable et qui sont peut-être des myélomes.

Quant aux causes de ces variations leucocytaires, elles semblent multiples et non spécifiques. La forme histologique du néoplasme ne semble pas avoir une importance capitale à ce point de vue, car, dans les épithéliomes pavimenteux, nous voyons les cancers cutanés ne s'accompagner que d'une faible élévation du chiffre globulaire, tandis que les épithéliomes du col utérin présentent des leucocytoses considérables. L'état d'ulcération et surtout les infections qui en sont la conséquence sont, au contraire, de grande importance (Malassez)



mais avec de notables variétés tenant vraisemblablement à toutes les contingences de ces infections surajoutées. L'envahissement du péritoine pour tous les cancers qui avoisinent cette cavité, la généralisation viscérale et la généralisation ganglionnaire, sont également des facteurs importants de l'augmentation du nombre des leucocytes.

Quant aux modifications qualitatives de la formule leucocytaire, leur importance varie selon les observateurs. Hartmann et Silhol ont considéré comme propre aux cancers une mononucléose relative; Tuffier et Milian, mononucléose au début, polynucléose dans les stades avancés; Marcel Labbé, polynucléose; Straus et Rosenstein, polynucléose, etc.

En fait, et si nous mettons à part les cancers des appareils hémo-lymphopoiétiques, les modifications qualitatives de la formule leucocytaire n'ont, en général, rien de caractéristique, puisque, chaque fois qu'il y a leucocytose dans les cancers, il y a augmentation du taux des polynucléaires, qui peut atteindre 80 et 90 p. 100. Et parfois aussi, avec un chiffre leucocytaire normal, on peut observer une polynucléose relative, aussi nette que dans les cas de leucocytose considérable. Peut-être y a-t-il, dans ces cas, hyperleucocytose masquée par une hyperdestruction concomitante.

Les éosinophiles sont généralement diminués de nombre. Pourtant, dans certains cas, on a noté leur augmentation, et parfois même assez accentuée: 11 et 13 p. 100 dans des cancers de la peau, 11 et 20 p. 100 dans des cancers du sein, 7 p. 100 dans un sarcome de l'estomac et 14 p. 100 dans un épithéliome du même organe (Donati). On connaît mal les causes de cet accroissement des éosinophiles. Toutefois ces faits doivent être rapprochés de l'éosinophilie locale, soit autochtone, soit migratrice, que l'on observe parfois dans les cancers, et dont nous avons observé un remarquable exemple au niveau d'un cancer de l'utérus. L'infection nous parut, en ce cas, la cause de cette éosinophilie. Et dans le même cas, localement, les mastzellen se trouvaient en proportions également considérables.

Dans la circulation générale, les mastzellen ne sont pas augmentées et sont souvent diminuées de nombre.

Un fait assez fréquent dans les cancers est l'augmentation des grands mononucléaires (macrophages à noyau clair, irrégulier et à grand protoplasma) signalée par Beaujard. Ces éléments, qui existent dans le sang au taux de 1 à 2 p. 100, peuvent monter jusqu'à 5, 10 et même 12 p. 100, même sans leucocytose et polynucléose notables. Donati a constaté plusieurs fois l'augmentation de ces cellules. Quant aux lymphocytes et aux mononucléaires moyens, leurs proportions sont en général plutôt diminuées, et il ne semble pas que la leucocytose, en rapport avec la généralisation ganglionnaire, se manifeste par des proportions plus élevées de ces éléments.

On peut enfin trouver, chez les cancéreux, un certain degré de



myélémie (myélocytes neutrophiles, globules nucléés, cellules de Turk). Cette myélémie peut se voir dans deux cas : d'une part, quand l'anémie est considérable, et elle ne diffère pas alors de celle qu'on observe dans l'anémie pernicieuse ; d'autre part, quand la tumeur a envoyé des métastases dans la moelle osseuse, produisant alors une irritation locale, qui est suivie de l'exode dans le sang des formes anormales.

Outre les modifications des éléments figurés, globules rouges et globules blancs, d'autres altérations sanguines, portant sur la composition du plasma, existent aussi chez les cancéreux. Elles sont d'ailleurs fort mal connues et sans spécificité. On a signalé l'augmentation de la proportion d'eau, l'hydrémie cachectique, qui manquerait, d'ailleurs, dans le cancer de l'œsophage, où l'inanition entraînerait au contraire une concentration du sang plus ou moins marquée. On note également une augmentation notable de la quantité d'urée. Freund en a trouvé la proportion de 0,33 p. 100. V. Jacksch, Rumpf, Klemperer, von Limbeck ont observé la diminution de l'alcalinité, ce qu'ils attribuent soit à l'abondance de produits acides dans les néoplasmes, soit à une oxydation insuffisante des acides gras.

La recherche des éléments néoplasiques en circulation dans le sang pourrait, d'après quelques auteurs, donner des résultats positifs (1) ; ces observations, non confirmées d'ailleurs, seraient en tout cas bien exceptionnelles, et, pour notre compte, nous avons toujours trouvé de telles recherches entièrement négatives.

La présence de substances spécifiques dans le sang des cancéreux a été démontrée par les recherches de plusieurs expérimentateurs ; Engel, Romkes et Wenkebach, Tixeira Bastos (2) en ont obtenu, chez le lapin, un sérum précipitant, mais sans propriétés thérapeutiques utilisables.

**Modifications des urines.** — Soit pour se rendre compte du trouble des échanges organiques et de l'état de la nutrition chez les cancéreux, soit aussi pour obtenir de cet examen des indices aidant au diagnostic du cancer, de nombreuses recherches ont été entreprises sur les urines des cancéreux. Elles fournissent des résultats assez contradictoires selon les divers observateurs.

Selon Gaube, le schéma urinaire des prédisposés cancéreux serait caractérisé par un excès simultané de chlorures et d'acide oxalique.

La diminution de l'urée, indiquant un trouble dans l'élimination des substances azotées, a été particulièrement étudiée par Rommelaere,

(1) LOEPER et LOUSTE, Recherche des cellules néoplasiques dans le sang (*Soc. de biol.*, 1904).

(2) ROMKES et WENKEBACH, Tentatives de préparation d'un sérum carcino-lytique, 1903. — ENGEL, Essai de préparation d'un anticorps au moyen du sérum des carcinomateux (*Deutsche med. Woch.*, 1903). — TIXEIRA BASTOS, Estudos sobre o cancro (*Soc. de méd. et de chir. de Porto. A Medicina contemporanea* 1904).



qui a voulu faire de cette constatation un signe important pour le diagnostic du cancer. Pour lui, dans les cas de tumeurs malignes, quels que soient leur siège et leur nature morphologique, le chiffre quotidien de l'urée descend graduellement et finit par rester inférieur à 12 grammes. Des observations confirmatives ont été publiées par Thiriar, Grégoire, Kirmisson.

Le fait est d'ailleurs fréquent, et surtout dans le cancer du tube digestif; mais, ainsi que l'ont montré Duplay et Savoie, la diminution signalée chez les cancéreux dépend surtout du régime alimentaire, et si l'on peut, par un changement de régime, assurer l'alimentation d'une manière suffisante, le taux de l'urée ne s'éloigne pas sensiblement du chiffre normal. Leurs recherches portant sur quinze cancéreux, dont la plupart étaient dans un état de cachexie très avancée, ces auteurs ont trouvé, dans les moyennes de leurs observations, un taux quotidien d'urée de 21 grammes, et parfois davantage, et cela sous l'influence du régime lacté, qui, bien toléré, assurerait mieux l'alimentation que le régime ordinaire, dont ces malades ne pouvaient profiter. Ces auteurs ont, pour l'élimination phosphatique, observé des résultats concordants.

Les travaux de A. Robin, de Dujardin-Beaumetz ont également montré que l'élimination azotée était surtout en rapport avec l'état de la nutrition.

Braunstein, qui a repris plus récemment ces études, a trouvé, dans un certain nombre de cas (3 fois sur 10) de cancers de divers organes (œsophage, estomac, vésicule biliaire, rectum), une déperdition azotée par rapport aux ingesta, indiquant une forte destruction de matériaux albuminoïdes par suite de l'évolution cancéreuse. Dans les autres cas (7 sur 10), l'élimination azotée s'écartait peu de la normale. L'élimination phosphorée lui a paru parallèle à celle de l'azote. Pour l'élimination d'ammoniaque, il n'a pu constater dans ces cas une augmentation absolue. Enfin il n'a rien observé de caractéristique dans l'élimination chlorée des cancéreux.

Cependant, d'après G. Klemperer, l'élimination des chlorures par les urines et les matières indiquerait, par son excès sur la quantité ingérée, une destruction importante des albumines des tissus. Il attribue cette destruction des albumines organiques au poison cancéreux, qui produit en même temps les surcharges graisseuses des viscères et une diminution de l'alcalinité du sang et, aux phases ultimes, pourrait produire des accidents toxiques plus spéciaux, le coma cancéreux. Dans des cas de ce genre, von Jacksch aurait trouvé de l'acétone dans les urines.

Lewin, chez les cachectiques cancéreux, a observé l'augmentation du taux des substances aromatiques (phénol, indican, oxacides aromatiques) dans les urines; il l'attribue, en grande partie tout au moins, à cette « destruction toxique de l'albumine » qui, pour



F.-M. Müller et M.-G. Klemperer, constitue l'essence même de l'état cachectique.

L'urobilinurie, en dehors des complications hépatiques, serait sans rapport avec le processus cancéreux (Braunstein, Correa Lobão).

D'après Zunz, l'apparition de la réaction d'Ehrlich serait d'un pronostic grave dans les cancers.

Un certain nombre d'expérimentateurs ont rencontré, dans les urines des cancéreux, des substances toxiques. Ainsi Feltz a trouvé l'urine des cancéreux plus toxique que l'urine normale. Gaudier et Hilt ont, chez dix-sept cancéreux, constaté cet excès de toxicité des urines. F. Meyer, employant la méthode de Bouchard, a trouvé que l'urine des cancéreux tuait le lapin en injections intraveineuses, à la dose de 30 à 31 centimètres cubes par kilogramme d'animal. Et, dans les cas de coma cancéreux, il aurait observé, au contraire, une diminution de la toxicité urinaire.

Enfin on a cherché, dans les urines, des substances propres au cancer. Griffiths a extrait de l'urine d'une femme atteinte de cancer de l'utérus une ptomaïne particulière, qu'il a dénommée *cancérine*, la considérant comme caractéristique des urines cancéreuses. Elle n'a depuis été retrouvée par personne.

Certaines formes de cancer se spécialisent par des modifications particulières des urines, albumosurie dans les myélomes multiples, (Bence Jones), urines noires dans les cancers mélaniques (1).

**Cachexie cancéreuse.** — La cachexie cancéreuse (2) est le

(1) ROMMELAKRE, *Journ. de méd. de Bruxelles*, 1883-1884. — *Ann. de l'Université de Bruxelles*, t. III. — GRÉGOIRE, Thèse de Paris, 1883. — KIRMISSON, *Congrès de chir.*, 1885. — DUPLAY et SAVOIRE, Recherches sur la nutrition chez les cancéreux (*C. R.*, 1895; *Bull. méd.*, 1895). — A. ROBIN, *Gaz. des hôp.*, 1884. — BRAUNSTEIN, Beobachtungen über die Ausscheidung der Chloride, der Phosphorsäure, der Stickstoffs und Ammoniaks bei Carcinom (*Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1904). — BRAUNSTEIN, Ueber den Nachweis der Urobilins und seine Ausscheidung bei Carcinom (*Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1904). — FR. MÜLLER, *Zeitschrift f. klin. Med.*, 1889). — G. KLEMPERER, *Berl. klin. Woch.*, 1889. — CORREA LOBAO, Urobilinuria nos cancerosos. Thèse de Lisbonne, 1904. — LEWIN, *Soc. de méd. int. de Berlin*, 1904. — F. MEYER, Toxicité de l'urine et de l'extrait splénique chez les cancéreux (*Zeitschrift f. klin. Med.*, Bd. XXXIII, 1897). — GRIFFITHS, *C. R.*, 1894. — GAUBE (du Gers), *Congrès français de médecine*, octobre 1901. — GAUDIER et HILT, *Soc. de biol.*, 1894. — ZUNZ, *Bull. de l'Académie royale de Belgique*, 1903.

(2) KLIPPEL, Les accidents nerveux du cancer (*Arch. gén. de méd.*, 1899). — AUCHÉ, Des névrites périphériques chez les cancéreux (*Revue de médecine*, 1890). — MIURA, Ueber einen Fall von multipler Neuritis nach Magencarcinom (*Berl. klin. Woch.*, 1891). — LUBARSCH, Ueber Rückenmarks veränderungen bei Carcinomatosen (*Zeitschrift f. klin. Med.*, 1897). — CATTIN, Thèse de Paris, 1905. — G. GAUTHIER, De l'état du cœur dans le cancer primitif de l'estomac. Thèse de Lyon, 1897. — DE BUCK et VAN DER LINDEN, L'exagération des réflexes dans la carcinose, nouveau signe diagnostique des tumeurs malignes (*Presse médicale*, 1903). — DE BUCK, Altérations nerveuses dans la carcinose (*Journ. de neurol.*, 1901). — LABORDERIE, L'état des réflexes dans le cancer. Thèse de Bordeaux. — OPPENHEIM, Sur les myélites (*Berl. klin. Woch.*, 1891). — MINNICH, *Zeitschrift f. klin. Med.*, 1893. — R. PFEIFFER et F. SCHULTZE, *Zeitschrift f. Nervenheilkunde*, Bd. VII.



résultat complexe du retentissement du cancer sur l'organisme. C'est un phénomène tardif de son évolution, avec d'ailleurs des variations considérables comme époque d'apparition, comme intensité, comme rapidité, selon les formes et les variétés des cancers. Mais elle se rencontre néanmoins dans tous les cancers dont l'évolution n'est interrompue ni par action thérapeutique, ni par maladie intercurrente.

Si, d'une manière générale, elle est plus marquée dans les épithéliomes que dans les sarcomes, elle appartient également à ceux-ci, et certains d'entre eux, les cancers des appareils hémato et lymphopoiétiques, peuvent la présenter au même degré que les épithéliomes les plus malins; tandis que les épithéliomes cutanés évoluent fort longtemps sans plus de retentissement sur l'organisme que les sarcomes des tissus de charpente ou du tissu conjonctif commun. Aussi peut-on dire, d'une manière générale, qu'elle est proportionnée, dans sa précocité et son intensité, à l'importance fonctionnelle du tissu et de l'organe qui sont le point de départ du cancer.

La cachexie cancéreuse se marque cliniquement par l'apparence anémique, la décoloration des téguments et des muqueuses, l'amaigrissement, l'émaciation musculaire, des troubles nerveux, des troubles cardio-vasculaires, des troubles digestifs et, anatomiquement, par l'hypoplasie et la dégénérescence des tissus et des viscères. Tous phénomènes qui, considérés individuellement, ne présentent rien de caractéristique, ne diffèrent aucunement des accidents similaires qui se rencontrent dans toutes les cachexies, et prennent seulement leur signification de leur constance à une certaine période de l'évolution du cancer et du contraste qui existe, dans bien des cas, entre le peu d'importance de la lésion locale et l'intensité du trouble qu'elle produit dans la santé générale.

Comme nous l'avons vu, l'anémie est un phénomène très général dans les cancers; elle se traduit par la décoloration des téguments et, dans un certain nombre de cas, par une teinte particulière de la peau, surtout de la peau du visage, la teinte *jaune-paille* des cancéreux. La teinte jaune-paille se voit surtout dans les cancers de l'utérus, de l'estomac, du tube digestif; elle manque dans les cancers de la bouche et de la langue, du poumon. Elle présente une certaine analogie avec la pâleur jaunâtre des albuminuriques et paraît tenir à la fois à l'état anémique et à un certain degré d'œdème cachectique des téguments; parfois aussi à une anémie très prononcée, sans émaciation notable et, dans quelques cas, à un certain degré de subictère.

L'amaigrissement est constant, mais à des degrés très divers. C'est parfois le premier signe révélateur d'un cancer viscéral latent. D'autres fois, dans les cancers à marche rapide, il persiste encore, au moment de la mort, une notable épaisseur de graisse sous-cutanée. Dans les



cancers à marche lente, l'émaciation peut être portée à un degré extraordinaire, la peau colle sur les os; il y a non seulement disparition de toute graisse, mais encore fonte complète des appareils musculaires.

D'ailleurs, l'amaigrissement peut être masqué par l'œdème. L'anasarque est de causes multiples dans les cancers : indépendamment des causes locales d'œdème, tenant aux oblitérations vasculaires, on peut, ainsi que nous l'avons vu, observer un œdème généralisé de tout le corps, dans l'oblitération cancéreuse du canal thoracique. Des complications rénales, si habituelles dans le cancer de l'utérus, peuvent également être causes d'œdèmes; des complications cardiaques également. Mais, en outre, et comme dans toutes les cachexies, l'infiltration œdémateuse des parties déclives appartient à la symptomatologie de la période ultime du cancer.

Outre l'émaciation du système musculaire, et même avant qu'elle n'ait atteint un degré marqué, l'action de la cachexie cancéreuse sur les appareils neuro-musculaires se traduit fonctionnellement par la perte des forces accusée spontanément par les malades et se reconnaît à l'exploration clinique par la réaction de débilité neuro-musculaire, sur laquelle Klippel a plus particulièrement attiré l'attention. La réaction de débilité neuro-musculaire se compose d'une hyperexcitabilité mécanique des muscles amaigris, le myœdème, qui se montre généralisé, intense, et indépendant de toute affection déterminée du système nerveux. Une percussion légère avec les doigts fait apparaître au point percuté une contraction musculaire localisée, d'autant plus nette que la cachexie et l'amaigrissement sont plus profonds. L'exagération des réflexes tendineux et la diminution de la contractilité faradique et galvanique sont des phénomènes fréquemment associés et appartenant au même processus.

L'état des réflexes chez les cancéreux a été particulièrement étudié par de Buck et Van der Linden et par Laborderie. D'après ce dernier, les réflexes tendineux et plus particulièrement rotuliens sont exagérés dans 89 p. 100 des cas, normaux dans 19 p. 100, sauf à la période ultime, où ils sont alors diminués ou abolis dans la proportion de 54 p. 100.

Des troubles nerveux plus prononcés peuvent revêtir la physionomie clinique des névrites périphériques, ou même, et indépendamment de toute localisation néoplasique sur les centres, les symptômes de myélite diffuse ou de paralysie avec exaltation de la réflectivité et douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs, simulant ainsi une myélite par compression. Nous avons observé un cas de ce genre où l'autopsie nous a montré l'absence de localisation cancéreuse pouvant comprimer la moelle et qui, fait singulier, se rencontrait chez une femme en récidive de cancer du sein, dont la mère, morte longtemps avant de cancer de l'utérus, avait, au dire de notre malade, présenté,



au cours de sa maladie, des phénomènes nerveux identiques.

La tachycardie est aussi considérée par Klippel comme un phénomène fréquent dans la cachexie cancéreuse, associée aux autres signes de la réaction de débilité, et qu'il a vue atteindre les chiffres de 100, 110, 120, 140 pulsations par minute.

Ces troubles sont en grande partie imputables à l'action de la cachexie cancéreuse sur le système nerveux. Aux phases ultimes, des symptômes nerveux plus graves peuvent être observés, des psychoses, dont le rapport avec le cancer paraît assez difficile à affirmer, le délire terminal et le coma cancéreux.

Le coma cancéreux a été décrit par von Jacksch, Riess, Senator, Oppenheim et plus particulièrement par Klemperer. Il a été rapproché du coma diabétique, et l'on a également, dans quelques cas, trouvé de l'acétone dans les urines. Mais il faut remarquer que le coma a été surtout observé dans les cancers du tube digestif et du foie, et il reste à prouver que ce n'est pas en tant qu'affections graves de l'estomac ou du foie plutôt qu'en tant que cancers qu'ont agi en ces cas les maladies causales.

Pourtant ces auteurs y voient plutôt un effet de l'action générale du cancer et des troubles nutritifs qu'il détermine, et il y a en effet, dans le cancer, perturbation profonde des échanges organiques, quel que soit, du reste, le siège du néoplasme (V. Noorden). L'amaigrissement paraît, en grande partie, dû à la nutrition insuffisante, par manque d'appétit, sous l'influence d'une intoxication générale. Cependant l'absorption d'oxygène et l'élimination d'acide carbonique restent dans les limites normales (Kraus et Chvostek). Il y a surtout augmentation de la destruction des albuminoïdes (F. Müller, V. Noorden) attribuable à un poison du protoplasma, comme dans l'anémie pernicieuse, la leucémie, le diabète, l'intoxication phosphorée (Klemperer, Gärtig). Si la destruction des albuminoïdes atteint un plus haut degré, apparaissent les phénomènes d'acétonurie et de diacéturie (von Jacksch, Klemperer); et il survient alors des accidents comateux avec présence d'acide oxybutyrique  $\beta$  dans l'urine (Klemperer)(1). D'après Albu (2), cependant, le coma s'observerait seulement dans les cancers du tube digestif; il serait également en rapport avec les cancers du foie (Meyer), dans lesquels la digestion peut être également perturbée (3).

Les fonctions digestives sont habituellement troublées à la phase cachectique des cancers. L'anorexie est un phénomène constant du cancer de l'estomac et fréquent dans la plupart des autres cancers. Von Noorden a trouvé, dans 5 cas de cancer de l'utérus, une

(1) KLEMPERER, *Berl. klin. Woch.*, 1889.

(2) ALBU, *Les auto-intoxications du tractus intestinal*. Berlin, 1895.

(3) F. MEYER, Toxicité de l'urine et de l'extrait de rate dans le carcinome (*Zeitschrift f. klin. Med.*, 1897).



absence complète d'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique; dans 7 autres cas, il est vrai, la sécrétion était normale. Les vomissements, la diarrhée peuvent apparaître éventuellement en nombre de cas. Souvent les fermentations intestinales sont accrues; il y a formation de substances aromatiques et d'acides sulfoconjugués dans les urines (Senator, Hope Seyler), ce qui se voit surtout dans les cancers ulcérés. Et un certain nombre des modifications constatées dans la composition des urines traduisent en effet ces modifications profondes de la nutrition des cancéreux, montrant l'augmentation des matières extractives (Töpfer), de l'ammoniaque (V. Noorden), de l'acide urique (Horbaczewski), la présence d'hydrobilirubine (V. Noorden). F. Müller a trouvé de l'albumine dans 35 p. 100 à 70 p. 100 des cas. Beneke a insisté sur la diminution du chlorure de sodium, Rommelaere sur celle de l'urée. Griffiths a reconnu la présence de bases organiques dans les urines; Ewald et Jacobson y ont trouvé des ptomaïnes par la méthode de Brieger dans deux cas de cancer de l'estomac; Albu y a rencontré des alcaloïdes, et Meyer a constaté l'augmentation au double ou au triple de leur toxicité.

En somme, on peut ainsi passer en revue tous les appareils et y constater des troubles fonctionnels plus ou moins accusés, car, dans la cachexie, l'organisme tout entier est atteint.

Et, anatomiquement, il existe en effet une altération générale de l'organisme; une hypoplasie des organes, qui nous paraît plutôt une atrophie secondaire au processus cachectique que la marque d'une disposition antérieure au développement du cancer, ainsi que l'ont soutenu Griffon et son élève Cottier; atrophie de tous les appareils musculaires, et même du muscle cardiaque, ce que, d'après Gauthier, on pourrait constater dans la moitié des cas de cancer de l'estomac. Ces lésions des muscles ont été étudiées par Klippel, qui les a trouvées à des degrés divers chez tous les cachectiques cancéreux et se marquant, à l'examen à l'œil nu, par une coloration brunâtre, mêlée de stries jaunâtres, avec souvent une légère suffusion œdémateuse et des thromboses des veinules. Au microscope, les fibres sont souvent grêles avec persistance de la striation; il y a diminution simple du contenu strié, sans dégénération de celui-ci; ou bien il y a dégénérescence de la fibre, tuméfaction trouble, prolifération des noyaux, fragmentation du contenu strié. Et, quand des portions notables des fibres musculaires sont ainsi détruites, le tissu conjonctif s'épaissit et le muscle se sclérose.

Les lésions des nerfs ne sont pas moins fréquentes (Klippel, Auché, Miura). Elles se présentent à des degrés divers: altérations de la myéline, fragmentation, formation de boules ou de granulations; disparition de la myéline; altérations du cylindraxe; disparition du cylindraxe et de la myéline et résorption complète du contenu des gaines, avec épaississement plus ou moins notable du tissu conjonctif interstitiel.



La moelle a été trouvée altérée chez les cancéreux, et ces lésions ont été plus particulièrement étudiées par Lubarsch et par Klippel. Ce dernier a observé des altérations du cylindraxe et de la gaine de myéline, pouvant aboutir à leur destruction complète et à leur résorption, et qui se rencontrent irrégulièrement distribuées, sans aucune systématisation. Ces lésions occupent assez souvent les cordons postérieurs; on les voit ailleurs dans la substance blanche; elles peuvent s'accompagner de prolifération de la névroglie.

Parmi les altérations viscérales les plus fréquentes, il faut encore signaler la dégénérescence graisseuse du foie. Commune dans toutes les cachexies, cette dégénérescence peut, dans certains cancers, et tout particulièrement dans le cancer de l'utérus, atteindre un degré tel que l'organe paraît transformé en un tissu histologiquement semblable au tissu adipeux sous-cutané et se trouve vraisemblablement ainsi entièrement annulé dans ses fonctions.

Schrader a signalé chez les cancéreux une particulière fréquence des néphrites parenchymateuses, ce qui, d'ailleurs, ne nous paraît pas en rapport avec la généralité des faits. Enfin, aux manifestations de la cachexie cancéreuse, il faut joindre la fréquence des infections secondaires, qui se développent avec facilité sur ces tissus profondément débilités et devenus incapables de lutte et de résistance antimicrobienne. Nous y reviendrons un peu plus loin.

Comme on le voit, la cachexie cancéreuse se compose de symptômes d'ordre banal, semblables à ceux de toutes les cachexies, quelle que soit leur cause; les lésions, en dehors des lésions propres du cancer, de la tumeur et de ses métastases, sont également dépourvues de tout caractère spécifique.

Aussi peut-on se demander si elle relève d'une cause spécifique, d'une action particulière du cancer sur l'organisme, d'une intoxication cancéreuse, ou si elle n'est pas la conséquence indirecte de l'évolution du cancer, troublant les fonctions organiques et occasionnant de multiples complications, la cachexie n'étant alors que la résultante de ces accidents divers additionnés.

Il est certain que les cancers relèvent très inégalement sur le reste de l'économie, et selon leur nature histologique, et selon leur siège; que les cancers de la peau et des membres évoluent longuement sans troubler notablement la santé; que les cancers viscéraux, au contraire, paraissent précocement, autant que le diagnostic en peut être porté de bonne heure, s'accompagner des accidents divers de la cachexie; que, parmi les cancers viscéraux, ceux qui entravent une fonction importante sont les plus rapidement graves dans leur évolution. Et il paraît légitime d'en conclure que, pour une bonne part, les accidents de la cachexie sont dus aux entraves ou suppressions fonctionnelles produites par le cancer en tant que tumeur, en tant qu'agent de destruction locale des tissus, d'autant que son



action à ce point de vue a été préparée et complétée par les organopathies chroniques antérieures, aux dépens desquelles il s'est développé. Ainsi le cancer de l'estomac entrave la nutrition non seulement par sa seule masse, par l'obstacle que, siégeant au niveau des orifices, il peut apporter au fonctionnement gastrique, mais la suppression de l'activité digestive, de la sécrétion gastrique, est due, en outre, à la gastrite, antérieure et concomitante, non cancéreuse et associée au cancer. De même, la gravité particulière des cancers de la tête du pancréas, des voies biliaires, de l'ampoule de Vater, tient évidemment des entraves fonctionnelles qu'ils occasionnent, et, de fait, l'ictère grave par lequel ils se terminent le plus souvent et qui survient parfois avec une rapidité telle que la mort peut arriver, ainsi que nous l'avons observé, moins d'un mois après les premiers signes cliniques perçus, cet ictère grave est une complication infectieuse, résultat de la stase septique de la bile, et que le cancer occasionne, comme n'importe quelle tumeur de même volume et de même siège.

Au lieu d'accidents aigus, ce peuvent être des organopathies lentes, progressives, qui sont ainsi déterminées. Et c'est ainsi qu'une néphrite chronique, diffuse, est habituellement déterminée par le cancer de l'utérus, comprimant les uretères, amenant un certain degré d'hydronéphrose et modifiant le rein chroniquement.

Ces exemples, que nous pourrions indéfiniment multiplier, montrent donc l'importance des entraves fonctionnelles dans le retentissement du cancer sur l'organisme.

L'action indirecte du cancer se manifeste non moins efficacement par suite des processus infectieux, qui se développent aux dépens de la tumeur elle-même, particulièrement à sa phase d'ulcération. Ces infections, associées à l'évolution du cancer, et sur lesquelles nous reviendrons un peu plus loin, sont constantes dans tous les cancers superficiels, ou en rapport plus ou moins direct avec les surfaces cutanées ou muqueuses, avec les conduits glandulaires se déversant au niveau des cavités normalement infectées, c'est-à-dire dans la grande majorité des néoplasies malignes. L'infection peut être purement locale, et des ulcères sanieux, avec tissus sphacelés en fermentation putride, sont, en dehors de toute spécificité de cause, des foyers toxiques pour l'organisme qui les porte. C'est ainsi que la stéatose hépatique, qui constamment accompagne le cancer de l'utérus, paraît bien en rapport avec les résorptions putrides effectuées au niveau de l'ulcère du col et du vagin. Elle ressemble aux stéatoses hépatiques toxiques que l'on observe à la suite de suppurations chroniques de la cavité abdominale, et particulièrement de l'appendicite, et résulte vraisemblablement d'un mécanisme pathogénique analogue. Et, de fait, le cancer du col utérin, qui évolue en lésion locale et tue sans généralisation, sans métastases, semble



bien se comporter surtout comme une source d'intoxication putride, lente, indéfiniment renouvelée. Les cancers ulcéreux de l'estomac, de l'intestin, se comportent en grande partie de même ; aux résorptions des produits fermentés de l'ulcère lui-même, se joignent en outre ceux qui résultent des stagnations de matières soit gastriques, soit intestinales. Dans les cancers de la cavité buccale, la déglutition continue de matières sanieuses constitue également un phénomène clinique grossièrement apparent.

Des résorptions aussi nocives doivent s'effectuer dans les cavités cancéreuses des bronches et du poumon, de la vésicule biliaire, de la vessie, des bassinets, etc.

Enfin nous avons précédemment signalé l'importance du facteur hémorragies dans la production de l'anémie cancéreuse, et, pour tous ces mêmes cancers ulcéreux, particulièrement ceux de l'intestin et du tube digestif, l'hémorragie est un phénomène à peu près constant et surtout incessamment répété, de sorte que nous trouvons là encore une cause de cachexie dont il est nécessaire de tenir compte.

Ainsi la cachexie cancéreuse, qui ne présente aucune spécificité apparente dans ses symptômes et dans ses lésions, peut être, dans un grand nombre de cas, expliquée par des causes parfaitement évidentes, banales, non spécifiques, en rapports indirects, contingents et multiples avec l'évolution du cancer.

Et, cependant, il reste malgré tout quelque chose de particulier dans la cachexie cancéreuse et que n'expliquent pas toutes les causes que nous venons de passer en revue. Ce quelque chose, c'est la constance de son apparition, plus tôt ou plus tard, selon les formes, à la phase terminale de l'évolution cancéreuse ; c'est aussi le contraste qui existe entre une affection quelconque, ulcéreuse, non maligne, atteignant le même organe, entravant semblablement ses fonctions, suppurant également, étant aussi le siège de phénomènes infectieux similaires, et un cancer de même volume, de mêmes dimensions ; contraste qui est marqué par des différences profondes dans le retentissement de l'une et de l'autre affection sur l'ensemble de l'organisme. Et c'est ce qui explique et justifie ce terme de malignité, que nous employons justement pour montrer que, les apparences grossières semblant les mêmes, telle lésion est sans importance et telle autre, par son action encore latente, menace l'existence même du sujet qui la porte.

D'ailleurs si, dans un grand nombre de cas, dans le plus grand nombre même, le cancer s'accompagne de ces accidents locaux ou de ces complications générales, qui peuvent expliquer l'atteinte profonde portée à l'organisme, il est des cas dans lesquels ces phénomènes font complètement défaut et où la cachexie existe et se développe progressive jusqu'à la mort, sans que l'importance des



lésions, non seulement constatées cliniquement pendant la vie, mais même après examen nécroscopique complet, l'explique aucunement.

Et il faut alors admettre que le cancer n'agit pas seulement par sa masse, par la multiplicité de ses localisations, par les entraves et les suppressions fonctionnelles qu'il produit ainsi, par les complications de toutes sortes qu'il occasionne, mais qu'il exerce encore une action particulière sur l'organisme tout entier par le moyen de substances dissoutes émanées de lui et diffusées par la circulation, qu'il agit en somme comme une source d'intoxication.

Nous avons d'ailleurs précédemment vu que son action destructive locale impliquait une intoxication locale des éléments en conflit avec les cellules néoplasiques. A la phase cachectique, c'est une intoxication générale que produit le cancer.

**Intoxication cancéreuse.** — Cette origine toxique de la cachexie cancéreuse est parfaitement justifiée par les symptômes et les lésions qui la manifestent. L'anémie, l'amaigrissement, la perte des forces, les phénomènes de la réaction de débilité neuro-musculaire, les troubles digestifs, les diarrhées, les œdèmes, les accidents éventuels de délire et de coma terminaux, tout cela fait partie du tableau commun des intoxications chroniques; et de même aussi, les destructions des protoplasmas, les dégénérescences et surcharges graisseuses, la dégénération des érythrocytes, les atrophies et hypoplasies viscérales; si bien que Klemperer a pu comparer les troubles nutritifs de la cachexie cancéreuse à ceux des intoxications chroniques par le phosphore et l'arsenic.

Évidemment, il ne faut pas prendre ces comparaisons à la lettre et attribuer au cancer tout ce qui se passe chez les cancéreux. Nous avons précédemment montré combien d'autres facteurs efficaces interviennent, mais enfin avec des modalités variables, tenant aux formes histologiques du cancer, aux organes atteints, aux complications, aux processus morbides associés, il faut bien admettre que ce qu'il y a de constant dans l'évolution du cancer et ce qui détermine son action invariablement fatale pour l'organisme, c'est une intoxication de cet organisme par des produits solubles émanés des foyers cancéreux.

On peut, en outre, en considérant les formes dans lesquelles les phénomènes de cachexie sont le plus précoces et le plus rapides, remarquer qu'il s'agit surtout de cancers formés aux dépens de cellules épithéliales des viscères, des glandes, des organes, éléments dont la fonction sécrétoire est un des attributs biologiques les plus importants, qu'au contraire les cancers formés de cellules de revêtement, comme les épithéliomes cutanés, ou de charpente, comme les cancers conjonctifs, osseux ou cartilagineux, ne produisent que lentement et tardivement la cachexie; et il est logique d'en conclure que la perturbation pathologique de ces propriétés sécrétoires doit



être la cause de ces sécrétions toxiques. On peut en voir la preuve dans l'abondance des produits d'inclusion, boules hyalines, colloïdes, exsudats albumineux, etc., qui remplissent les vacuoles dans les cellules des cancers viscéraux.

Et ces déductions rationnelles permettent de construire une théorie pathogénique de l'intoxication cancéreuse, résultat de l'élaboration sécrétoire anormale des éléments néoplasiques.

On doit cependant se demander s'il s'agit toujours d'un processus sécrétoire, résultat d'une activité propre des cellules cancéreuses, ou si le mécanisme de la production des substances toxiques ne serait pas simplement la conséquence de l'altération précoce, *in vivo* de ces mêmes éléments. Nous avons vu que ces cellules hâtivement formées par des proliférations excessives présentaient, en général, une grande fragilité, que leur cycle évolutif était plus court que celui des cellules normales correspondantes, qu'elles étaient le siège de dégénération multiples; nous verrons plus loin, en étudiant les formes anatomiques des tumeurs malignes, quelle place les tissus dégénérés tiennent dans leur constitution, et non seulement quand, en rapport avec des surfaces infectées, elles sont envahies par des fermentations microbiennes, mais encore dans la profondeur des viscères, en milieu aseptique, la proportion des tissus vivants est toujours minime dans les masses cancéreuses. La plus grande partie en est composée de tissus dégénérés, où se passent des processus autolytiques qui les transforment en substances nouvelles, dont beaucoup peuvent être toxiques. Justement ces dégénération sont d'autant plus abondantes que le cancer est plus ancien, et leur quantité augmente en même temps que s'établit et s'aggrave la cachexie. Ce doit donc être là aussi une cause importante de l'intoxication cancéreuse.

Si l'intoxication cancéreuse paraît ainsi, bien nettement, établie rationnellement de par l'observation clinique et anatomo-pathologique, son mécanisme intime est donc obscur, et l'expérimentation, en cette matière, ne nous fournit pas encore de résultats permettant de l'élucider plus complètement.

Un grand nombre d'expériences montrent manifestement la toxicité des produits cancéreux injectés de manières diverses aux animaux.

Ch. Richet a observé l'effet toxique des injections intraveineuses faites avec la pulpe de cancers épithéliaux; mais, d'après ses expériences, les tumeurs ulcérées seules sont toxiques. Parmi les effets produits, il a noté des coagulations intravasculaires et des embolies.

Boinet a extrait du squirre et de l'encéphaloïde du sein une toxine donnant la réaction des ptomaines et déterminant des accidents rapidement mortels chez un chien déjà cancéreux, moins actif chez les chiens normaux.



Pfeiffer a observé que les dissolutions des tissus cancéreux dans une solution de sel marin agissaient chez le lapin, comme les pto-maïnes des sarcosporidies, et déterminaient des accidents de fièvre, de salivation et de collapsus mortel. Freire a tué un oiseau par injection de sang cancéreux. Pour Mayet, l'action nocive des produits cancéreux s'exerce à longue échéance. F. Müller a constaté que l'injection du sérum sanguin de cancéreux chez des chiens déterminait une destruction des matériaux albuminoïdes plus abondante qu'une semblable injection de sérum normal.

Nous avons précédemment signalé les expériences de Feltz, de Gaudier et Hilt, de Meyer, sur la toxicité de l'urine des cancéreux injectée aux animaux.

Des propriétés hémolytiques ont été reconnues aux extraits cancéreux par Kullmann, par F. Micheli et M. Donati; ces derniers auteurs, qui ont étudié à ce point de vue 15 tumeurs malignes, en ont trouvé 8 dont les extraits se montraient actifs et 7 inactifs.

Adamkiewicz a particulièrement insisté sur la toxicité des produits cancéreux; d'après lui, les carcinomes et les cancroïdes renferment à l'état frais un poison semblable au poison cadavérique, tuant les animaux en quelques heures par paralysie du cerveau, lorsqu'on applique à la surface de cet organe un fragment de néoplasme cancéreux. Mais ces résultats n'ont pas été confirmés par les auteurs qui ont tenté de reproduire ces expériences. Geissler observe en effet que, si l'opération est pratiquée en suivant les règles d'une antisepsie rigoureuse, les fragments de néoplasmes insérés au niveau des centres nerveux se montrent d'une innocuité parfaite, et plus récemment Wagner a également contesté les résultats des expériences d'Adamkiewicz (1).

Dans les divers travaux que nous venons de citer brièvement, il y a en effet des résultats d'inégale valeur. L'expérimentation, en pareille matière, est sujette à de nombreuses causes d'erreur, et bien des observateurs ne se sont pas suffisamment tenus en garde contre les fermentations microbiennes, qui se produisent si facilement

(1) CH. RICHET, Effets toxiques des injections intraveineuses faites avec la pulpe de cancers épithéliaux (*Soc. de biol.*, 1895). — CH. RICHET, Effets toxiques des injections veineuses de tumeurs cancéreuses ulcérées et non ulcérées chez les animaux (*Soc. de biol.*, 1895). — BOINET, Toxines cancéreuses (*Soc. de biol.*, 1895). — PFEIFFER, Die Protozoen. — FREIRE-DOMINGOS, Première étude expérimentale sur la nature du cancer. Rio-de-Janeiro, 1887. — F. MÜLLER, Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken (*Zeitschrift f. klin. Med.*, 1887). — GAUDIER et HILT, *Soc. de biol.*, 1894. — KULLMANN, Ueber Hämolyse durch Carcinomextrakte (*Berl. klin. Woch.*, 1904). — F. MICHELI et M. DONATI, Sulle proprietà emolitiche degli estratti di organi e di tumori maligni (*Rif. med.*, 1903). — ADAMKIEWICZ, Ueber die Giftigkeit der bösartigen Geschwülste (*Wien. med. Blätter*, 1890). — Weitere Beobachtungen, etc. (*Ibid.*, 1891). — Zur Reaktion der Carcinom (*Wien. med. Woch.*, 1893). — Zur Krebsparasitenfrage (*Deutsche med. Woch.*, 1895). — GEISSLER, Die Uebertragbarkeit des Carcinoms (*Arch. f. klin. Chir.*, 1893). — WAGNER, Inoculation du cancer dans le cerveau des cancéreux (*Wien. klin. Woch.*, 1904).



dans les tissus mal nourris, nécrosés par places, et le plus souvent envahis dès l'ulcération de leur surface par des parasites divers, et contre les accidents qui peuvent résulter de leur introduction dans les tissus.

Dans des expériences récentes, H. Roger et Mad. Girard-Mangin se sont mis à l'abri de ces causes d'erreur. Ils ont opéré aseptiquement, avec des extraits de cancers broyés frais dans l'eau salée à 7 p. 1000, et les ont injectés de diverses manières aux animaux, opérant principalement chez le lapin et par injection intraveineuse. Dans une première série de recherches, ils ont utilisé 16 tumeurs, dont 8 cancers mammaires de femme, 7 cancers de chienne et 1 cancer du coude du chien. La plupart étaient des épithéliomes et 2 sarcomes à cellules fusiformes; 4 tumeurs seulement ne déterminèrent pas d'accidents toxiques. Parmi les autres, certaines présentaient une toxicité considérable, tuant aux doses infimes de 0<sup>sr</sup>,8 à 0<sup>sr</sup>,44 par kilogramme d'animal et en quelques secondes.

Dans une seconde série de recherches, ces auteurs ont comparé la toxicité d'un cancer avec le parenchyme sain correspondant; il s'agissait d'un cancer du rein, dont les extraits se sont montrés très toxiques, tandis que l'extrait du rein sain était absolument inoffensif (1).

Voici, du reste, les conclusions de leurs travaux :

« La plupart des tumeurs malignes renferment des substances toxiques. Cette assertion est également vraie pour les tumeurs des chiens et pour les tumeurs de l'homme, pour les épithéliomes et pour les sarcomes.

« Les poisons cancéreux sont d'autant plus actifs que le tissu est plus mou. A la formule histologique se superpose assez exactement une formule toxicologique.

« Les néoplasmes durs, à évolution fibreuse, ne sont pas ou presque pas toxiques. Ceux dont le tissu fibreux est relativement peu abondant entraînent la mort lente par cachexie. Les tumeurs molles renferment des poisons qui tuent rapidement, et, si la quantité injectée est minime, provoquent une affection chronique se terminant par la mort.

« Certains extraits agissent seulement quand on les introduit dans les veines, au moins aux doses que nous avons employées; d'autres exercent, suivant la voie d'entrée, des actions différentes; d'autres enfin sont suffisamment actifs pour entraîner dans tous les cas une mort rapide.

« Les poisons cancéreux sont multiples, si l'on en juge par la multiplicité de leurs effets. Tous sont hypotenseurs. Ceux qui amènent la

(1) H. ROGER et MAD. GIRARD-MANGIN, Recherches expérimentales sur les poisons cancéreux (*Presse médicale*, 7 novembre 1906). — Nouvelles recherches expérimentales sur les poisons cancéreux (*Presse médicale*, 17 avril 1907).



mort immédiate provoquent des convulsions et tuent par arrêt de la respiration, le cœur continuant à battre. Quelques-uns, convulsivants à dose mortelle, déterminent des paralysies quand on les injecte sous la peau ou quand on en introduit dans les veines une faible quantité. Cette antinomie est plus apparente que réelle; la plupart des poisons paralysants se comportent de même; l'injection intraveineuse d'une forte dose entraîne la mort au milieu de convulsions.

« Un des extraits provoqua des thromboses multiples. Ces lésions, pour intéressantes qu'elles soient, ne peuvent expliquer la mort; chez les animaux dont le sang est rendu incoagulable, l'action du poison n'est pas annihilée.

« Dans la plupart des cas, quand les animaux ne succombent pas immédiatement, l'intoxication cancéreuse provoque une cachexie qui évolue plus ou moins vite et aboutit presque constamment à la mort.

« Les poisons cancéreux semblent de nature colloïdale; ils sont précipités par l'alcool et ne dialysent pas. Ils se rapprochent ainsi des toxines microbiennes. »

Ces résultats sont fort intéressants. Ils ne nous permettent cependant pas encore de nous faire une idée exacte de l'intoxication cancéreuse. Les phénomènes observés chez les animaux en expérience ressemblent assez peu aux symptômes cliniques de la cachexie cancéreuse; le mode d'introduction du poison dans l'organisme est, il est vrai, brutal et assurément très différent de ce qui se passe dans l'évolution naturelle de la maladie, où l'intoxication doit vraisemblablement être à très petites doses incessamment renouvelées. L'expérimentation faite dans des conditions analogues paraît singulièrement difficile; nous l'avons tentée autrefois en soumettant des animaux à des injections à doses faibles et répétées, pendant un temps assez long, soit de dilutions de cancers, soit d'urines de cancéreux, et nous n'avons, dans ces cas, observé aucun phénomène d'intoxication. De même Bruschetti et Barlocco, injectant à des lapins des émulsions de tumeur dans le sérum physiologique, soit sous la peau, soit dans les veines ou dans le péritoine, paraissent n'avoir observé que des résultats négatifs (1).

Quoi qu'il en soit, les expériences que nous avons rapportées ne permettent pas de résoudre la question de savoir si les effets toxiques observés chez les animaux sont dus à des substances élaborées par les cellules cancéreuses, ou à des produits de décomposition de ces éléments nécrosés, si abondants dans les tumeurs; si, en d'autres termes, il s'agit de substances spécifiques et dont la production est liée à l'évolution même du cancer, ou s'il s'agit de substances dont l'apparition est contingente, tenant aux modalités diverses de l'auto-

(1) BRUSCHETTINI et BARLOCCO, Zur Frage der Krebsgifte (*Centralblatt f. Bakt.*, 1907. — Analysé in *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1907).



lyse des tissus, à des dégénération de causes variées, et parlant sans spécificité.

Il semble bien, en effet, autant qu'on en peut juger, qu'il n'y ait pas un rapport exact entre les formes histologiques des cancers et les effets toxiques observés chez les animaux en expérience. Cependant les formes histologiques des cancers correspondent très exactement à leur symptomatologie, à leur évolution, aux accidents divers qu'ils peuvent déterminer. Et notamment en ce qui concerne la cachexie, et en laissant de côté ce qui peut tenir aux complications infectieuses surajoutées, elle se présente avec les mêmes allures dans les cancers de types cellulaires identiques.

Il serait, ce nous semble, désirable que les expérimentateurs considèrent chaque type de cancer, caractérisé par sa forme histologique et son évolution clinique, comme une maladie déterminée, et en étudient la valeur toxique, dans des cas similaires, de façon à reconnaître s'il y a une symptomatologie toxique expérimentale propre à cette maladie, ou si, dans une même forme, on rencontre des dissemblances qui donnent à penser que les produits toxiques sont variables et alors peut-être contingents.

Cette précision serait surtout nécessaire pour pouvoir utiliser ces substances toxiques dans un but thérapeutique, en essais de vaccination, pour provoquer l'apparition dans le sérum des animaux de substances opposantes et curatrices, tentatives qui ne sauraient réussir que si les substances employées sont réellement spécifiques. Et, comme il ne semble pas que, jusqu'à présent, les expériences tentées dans ce sens aient donné des résultats notables, il paraît bien que les substances toxiques des tissus cancéreux sont un mélange complexe, où les produits de dégénérescence se mêlent aux vraies toxines cancéreuses.

**Associations morbides. — Infections secondaires.** — En décomposant, par une étude analytique, les éléments multiples dont est constitué le processus cancéreux, il faut faire une place à part aux associations morbides qui viennent compliquer la physionomie du cancer, et quelques-unes avec une fréquence assez grande pour sembler liées à son évolution et jouer éventuellement en clinique le rôle de signes révélateurs. Ce sont des processus infectieux.

L'infection joue un rôle capital dans l'histoire des cancers; elle modifie la physionomie et l'évolution des tumeurs; elle contribue à la production des phénomènes généraux, de la cachexie; elle amène des accidents typiques; enfin, le plus souvent, elle termine la maladie par une complication dernière qui tue le cancéreux, épuisé par la cachexie.

Il y a des infections locales du cancer et des infections du cancéreux, à distance du cancer ou généralisées.

**Infections locales des cancers.** — Localement, le cancer s'infecte



facilement, parce que formé de tissus de vitalité imparfaite, voués à la dégénérescence rapide, et qui sont ainsi pénétrés presque sans défense par les germes venant des surfaces, des cavités septiques avec lesquelles il se trouve en rapport. Il en résulte l'ulcération du cancer, phénomène constant à un certain degré d'évolution du cancer de la peau, des muqueuses, des cavités naturelles. L'ulcération s'accompagne de suppuration, des diapédèses actives se faisant au niveau des surfaces ulcérées, autour des vaisseaux nutritifs du cancer et souvent au travers des tissus cancéreux eux-mêmes, que l'on voit à l'examen microscopique traversés par le passage des leucocytes se rendant vers la surface. Il peut, en outre, en résulter des complications inflammatoires locales dans l'épaisseur même de la masse cancéreuse, ou, à son pourtour, des abcès, de caractères variables, à suppurations franches ou fétides et gangreneuses.

Les germes rencontrés en ces cas sont de toutes variétés, et, selon les régions, les flores cutanée, buccale, intestinale, etc., en fournissent les éléments.

Mais l'infection ne se borne pas aux cancers ulcérés et ne se traduit pas toujours par les phénomènes grossiers de la suppuration et de la gangrène. Les cancers simplement en rapport avec les surfaces par les conduits excréteurs des glandes dans lesquelles ils se sont formés sont également pénétrés de germes venus du dehors, le plus souvent en proportions minimales, ne provoquant pas de phénomènes inflammatoires manifestes, et cependant présents le plus souvent et donnant des cultures par desensemencements pratiqués avec toutes les précautions d'asepsie. Ce sont là des infections latentes dont il faut tenir grand compte et dans les recherches de germes pathogènes dans les tumeurs, et dans les expériences d'injections de suc des tumeurs aux animaux.

Des germes spécifiques peuvent aussi se rencontrer dans les tumeurs cancéreuses. Nous aurons, du reste, à l'étiologie et à la pathogénie, à tenir compte des rapports du cancer avec la tuberculose et la syphilis. Le bacille tuberculeux peut se rencontrer au milieu des produits cancéreux, et nous avons notamment étudié un cancer du poumon où les cellules géantes tuberculeuses voisinaient avec les cellules épithéliales du cancer (fig. 33).

**Infections à distance et infections générales.** — Indépendamment des complications de voisinage, résultant de l'infection locale du cancer, celui-ci peut être cause d'infections à distance et d'infections générales, soit en fournissant par son ulcération une porte d'entrée aux germes, soit en permettant par la déchéance de l'organisme leur pullulation en divers points.

Comme porte d'entrée, les cancers à ulcérations sanieuses sont particulièrement à incriminer; ceux de l'utérus et surtout du tube digestif amènent des accidents d'infection qui modifient assez



l'allure générale de la maladie pour qu'on leur décrive des formes septicémiques : formes septicémiques des cancers de l'estomac (Hanot), cancers gastriques à forme hépato-gangreneuse (Gilbert), etc. Nous avons observé une endocardite végétante dont le point de départ paraissait provenir de l'ulcération d'un cancer de l'estomac. Des suppurations des séreuses sont aussi la conséquence de cancers développés à leur voisinage, péritonites suppurées dans les cancers de la cavité abdominale, principalement de l'intestin ; pleurésies purulentes dans les cancers du sein ; péricardite dans les cancers de l'œsophage, etc.

La complication à distance la plus typique des cancers parvenus à la phase cachectique est la thrombose vasculaire, la *phlegmatia alba dolens*, et l'on se rappelle l'importance que Trousseau attachait à cette affection pour le diagnostic des cancers latents de l'estomac. La *phlegmatia* des cancéreux n'est pas à confondre avec les thromboses néoplasiques, dont nous avons précédemment parlé, et qui sont constituées par la végétation intravasculaire des cellules cancéreuses elles-mêmes. Ici il s'agit d'une complication infectieuse banale, d'une *phlegmatia* de cachectiques, d'une thrombose marastique analogue à celle des tuberculeux et se produisant non dans la sphère du cancer, mais à distance le plus souvent, au niveau des veines des membres inférieurs. Cependant la tumeur peut aussi, en tant que tumeur, par compression des vaisseaux et sans envahissement néoplasique de leur paroi, favoriser l'infection et occasionner des thromboses à son voisinage.

Les infections secondaires à l'évolution du cancer sont, le plus souvent, la cause réelle de la mort des cancéreux. Dans un certain nombre de cas, c'est la propagation locale de l'infection de l'ulcération cancéreuse, ou une infection régionale amenée par les troubles fonctionnels engendrés par le cancer ; telles sont les infections biliaires des cancers de l'ampoule de Vater, du cholédoque, de la tête du pancréas, les infections urinaires des cancers de l'utérus, de la vessie, de la prostate, les infections péritonitiques des cancers digestifs, etc. Mais, dans le plus grand nombre des cas, c'est par une infection de l'appareil respiratoire que le cancéreux cachectique, et quel que soit le siège de son cancer, vient à succomber.

L'affection peut revêtir la forme pneumonique, ces pneumonies de cachectiques, sans grande réaction symptomatique, d'évolution rapide et parfois hâtivement suppurées. Ce peuvent être aussi des bronchopneumonies avec lésions diffuses et splénisations étendues des bases. Mais bien souvent les poumons paraissent peu altérés, simplement congestionnés, sans noyaux d'hépatisation ; mais la pression fait sourdre des gouttelettes de pus des orifices sectionnés des bronches capillaires et, dans ce pus, on trouve à profusion des pneumocoques ; c'est une bronchite capillaire des bases, presque sans réaction du



parenchyme. Et le pneumocoque est, en effet, de beaucoup le plus fréquent des germes qui tuent les cancéreux par infection secondaire du poumon.

## VI. — ÉVOLUTION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC.

L'évolution clinique des cancers, avec des variétés tenant aux propriétés particulières de chacun des éléments cellulaires qui peuvent les former, présente de commun ce qui constitue l'essence même du processus cancéreux : le début par une lésion locale, par une tumeur qui, d'abord circonscrite, s'étend au voisinage, puis se reproduit à distance et enfin retentit sur l'ensemble de l'organisme. D'où trois phases successives de son histoire : 1° phase locale ; 2° phase de généralisation ; 3° phase de cachexie.

**1° Évolution locale.** — Précocement reconnue et facilement suivie dans les cancers externes, elle y est constituée par le développement d'une tumeur dont certains caractères indiquent la nature maligne, tels que l'absence de circonscription, la délimitation incertaine, l'adhérence précoce à la peau, aux organes voisins, caractères qui trahissent en effet cliniquement le processus anatomique de la malignité, l'envahissement des espaces conjonctifs et des voies lymphatiques. Moins spéciale la rapidité de croissance ; les douleurs, les troubles fonctionnels des organes atteints sont encore de moindre valeur.

Dans les cancers profonds des viscères, cette phase initiale est habituellement latente, puisque échappant à la vue et au toucher, aux divers moyens d'exploration ; tant qu'il n'a pas acquis un volume notable, le cancer ne se traduit que par des signes secondaires : l'entrave fonctionnelle qu'il apporte par son développement dans la physiologie des organes, les phénomènes douloureux, les troubles de compression, qui sont évidemment variables dans leur intensité et leurs caractères selon le siège des lésions, mais nullement en rapport avec leur nature.

Ainsi, un tout petit cancer de l'ampoule de Vater ou des conduits biliaires détermine des accidents grossièrement évidents et souvent rapidement mortels, tandis qu'un gros cancer de l'intestin pourra rester latent jusqu'à une phase tardive de son évolution.

Il nous paraît, d'ailleurs, parfaitement inutile d'énumérer toutes les possibilités symptomatiques, dont l'histoire serait mieux placée à l'étude du cancer de chaque organe. Mais on peut se demander si, à ces phases initiales, il n'y a pas quelques signes permettant de se renseigner sur la nature d'une lésion soit profonde, soit superficielle, mais encore circonscrite, et dont la malignité, déjà présente, n'est encore sûrement reconnaissable qu'à l'examen histologique. Ce serait là, en effet, le seul signe de certitude.



L'examen du sang, à ce moment, ne fournit rien ; celui des urines, pas davantage, et les seuls renseignements importants, outre l'examen de la lésion elle-même, peuvent être, pour quelques cas, tirés du trouble de la fonction de l'organe atteint. C'est ainsi, par exemple, qu'en ce qui concerne l'estomac le trouble de la fonction glandulaire est précoce, puisqu'il tient moins au cancer lui-même qu'à la gastrite qui en a préparé le développement. Ce n'est donc pas un signe de certitude, mais ce peut être éventuellement un signe de valeur.

C'est d'ailleurs un fait commun à toutes les formes de cancers, mais plus particulièrement aux cancers épithéliaux, que l'existence d'une affection locale antérieure, plus facilement reconnue quand il s'agit de cancers externes, leucoplasie buccale pour le cancer de la langue, tumeurs bénignes pour le sein, papillomes et nævi pour la peau. La transformation du processus se reconnaissant à la croissance insolite, la douleur, l'adhérence aux parties voisines, etc.

Lorsque la tumeur est superficielle, l'évolution locale se complique des phénomènes de nécrose et d'ulcération, qui arrivent fatalement tôt ou tard, en raison de la nutrition vicieuse des tissus néoformés, et souvent hâtés par les traumatismes multiples auxquels ils sont exposés. Il en résulte une plaie fatalement infectée et qui, reposant sur les tissus mal nourris du cancer, ne présente aucune tendance à la réparation, mais au contraire s'étend sans cesse, rongéant et détruisant les parties avoisinantes.

Il en résulte aussi que, dans ces tissus mis à nu, des vaisseaux sont incessamment rompus ; ils sont d'ailleurs vicieusement conformés, et les hémorragies sont un des accidents les plus habituels des ulcérations cancéreuses. Elles peuvent être minimales et de peu d'importance ; souvent elles en acquièrent par leur répétition et sont une des causes de l'anémie et de la cachexie cancéreuses ; elles peuvent être graves par leur abondance même, voire rapidement mortelles, que le cancer soit particulièrement vasculaire ou qu'il intéresse fortuitement de gros vaisseaux. Ces hémorragies cancéreuses sont un signe diagnostique de grande valeur pour les cancers internes, puisque le sang, en s'éliminant par les conduits d'excrétion de l'organe atteint, vient en révéler l'altération, et souvent avec des particularités assez caractéristiques pour devenir des signes de certitude. Hémoptysie dans le cancer des voies aériennes, hématurie et mélaena dans le cancer du tube digestif, hématurie pour les voies urinaires, métrorragies pour le cancer de l'utérus, tous ces syndromes hémorragiques sont des signes presque constants des cancers de ces organes.

C'est là un phénomène commun aux diverses espèces de cancers, mais avec des variétés de forme et de fréquence suivant chacune d'elles. Dans le cancer du rein, par exemple, l'hématurie se rencontre, pour les épithéliomes, dans la proportion de 73 p. 100 des cas, de



75 p. 100 pour les hypernéphromes, et seulement de 43 p. 100 pour les sarcomes. C'est une hématurie spontanée, capricieuse, totale, répétée et d'abondance variable (Albarran et Imbert) (1).

Bon nombre de ces hémorragies ne se produisent qu'à la période d'ulcération ; l'examen histologique des liquides hémorragiques complète alors parfois d'une certitude absolue le diagnostic présumé du cancer, en permettant d'y déceler la présence de parcelles de tumeur ou de cellules néoplasiques.

**2° Généralisation.** — La tumeur en croissant envahit de proche en proche, et, selon son siège, de nouveaux désordres en résultent, aggravés encore par sa tendance destructive, qui fait disparaître les éléments et les organes au fur et à mesure de l'envahissement. En outre, en suivant les voies vasculaires, elle procède par étapes à l'infection de l'organisme.

Par les voies lymphatiques, envahissement des troncs, puis des ganglions de la région ; signe de grande valeur dans les cancers externes où il est rapidement perçu, il est par contre peu utilisable dans les cancers viscéraux, dont les adénopathies sont profondes. Pourtant, et selon le siège, celles-ci peuvent se révéler de bonne heure et peuvent même, dans quelques cas, déterminer des accidents plus marqués que le cancer initial lui-même. Telles les adénopathies hilaires du poumon, comprimant les bronches et les vaisseaux, ou donnant l'ensemble symptomatique des tumeurs médiastines pour un cancer pulmonaire souvent de petit volume et resté latent ; les adénopathies hépatiques, qui pourront comprimer les voies biliaires et se traduire précocement par l'ictère, ou la veine porte et produire l'ascite ; etc.

Mais, d'ailleurs, les ganglions de la région transmettent bientôt le cancer aux ganglions voisins, et, de ganglion à ganglion, toute une chaîne lymphatique envahie finit par arriver jusqu'à la surface et révéler ainsi au clinicien le cancer profond resté latent jusque-là.

Dans cet envahissement du système lymphatique, comme dans la production de ces adénopathies à distance, un certain nombre de syndromes peuvent être réalisés, dont l'importance est grande en clinique pour le diagnostic des cancers viscéraux : le syndrome de l'envahissement du canal thoracique, qui peut se rencontrer dans tous les cancers de la cavité abdominale, et même dans tous les cancers sous-diaphragmatiques.

L'envahissement du canal thoracique a pour conséquence indirecte l'adénopathie sus-claviculaire gauche, dont Troisier (2) a montré l'importance dans le diagnostic des cancers profonds et dont nous étudierons le mécanisme au chapitre des cancers épithéliaux.

(1) ALBARRAN et IMBERT, Les tumeurs du rein. Paris, 1903.

(2) TROISIÉRIER, *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1886, 1888, 1897. — *Arch. gén. de méd.*, 1889, 1893.



Cliniquement, il faut rechercher l'adénopathie dans l'angle antéro-interne du triangle sus-claviculaire gauche, derrière le chef claviculaire du sterno ; ce sont d'abord de petits ganglions qui se distinguent par leur dureté plus grande ; puis l'accroissement progressif en fait une tumeur parfois visible à simple inspection et de diagnostic facile.

D'autre part, l'envahissement des chaînes ganglionnaires peut amener le néoplasme jusqu'aux régions accessibles, sans l'intermédiaire du passage par le canal thoracique, et cela avec des variétés suivant les régions. Dans le cancer pulmonaire, par exemple, l'adénopathie médiastine se propage aux ganglions du cou, dans les régions sus-claviculaires, mais alors sans prédilection pour le côté gauche. Dans ces cas, quand les ganglions sont peu apparents, la toux peut les rendre perceptibles en les faisant momentanément saillir.

Pour les cancers abdominaux, l'envahissement rétrograde des chaînes pré-aortiques et iliaques peut déterminer la formation d'adénopathies cancéreuses dans les régions inguinales, sur lesquelles Jaccoud a plus particulièrement attiré l'attention, dans les cancers de l'estomac notamment (1).

Les métastases par les voies vasculaires sanguines amènent la production de noyaux cancéreux, parfois plus accessibles que le cancer initial, et éclairant ainsi le diagnostic et, d'autres fois, contribuant à l'égarer par l'apparition d'accidents, au premier abord semblant de tout autre ordre.

Dans les cancers externes, du sein, de la peau, dont le diagnostic est facile à porter de bonne heure, ces métastases paraissent tardives et surviennent le plus souvent une ou plusieurs années après le début de la lésion locale ; bien souvent elles n'apparaissent qu'un temps assez long après l'extirpation chirurgicale, ce qui permet de penser, dans les cas où aucune récurrence locale ne s'est en même temps produite, que les cellules cancéreuses émigrées dans les viscères peuvent mettre un temps parfois très long, des années, à se développer. D'ailleurs, les manifestations cliniques de ces métastases dépendent entièrement des organes où elles ont été se former, et, pour chacun de ces organes, elles traduisent leur présence par les signes communs aux tumeurs de même siège et sans rapport avec leur nature : troubles cérébraux, compressions nerveuses, paraplégies, dans les localisations cérébrales et médullaires (2) ; troubles dyspnéiques, expectoration sanglante, dans les métastases pulmonaires ; tumeurs multiples, accessibles à la palpation et avec hypertrophie de l'organe, dans les métastases hépatiques, etc.

(1) JACCOUD, Leçons de clinique médicale faites à l'hôpital de la Pitié. Paris, 1888.  
— BELIN, Des adénopathies à distance dans les cancers viscéraux. Thèse de Paris, 1888.

(2) MENETRIER et BLOCH, Métastase cérébrale d'un cancer du sein (*Soc. méd. des hôp.*, 1905).



Dans ces localisations métastatiques viscérales, il faut tenir compte beaucoup de la variété du cancer, chacune ayant sa prédilection. Pour les localisations nerveuses, par exemple, le cancer du sein en est cause dans un nombre de cas particulièrement élevé : ainsi, sur 68 cas de cancer secondaire du cerveau, du cervelet et de la moelle, réunis par Gallavardin et Varay (1), le point de départ en était 24 fois dans un cancer primitif du sein, 12 fois dans un cancer du poumon, 6 fois de l'estomac, les cancers de tous les autres organes n'intervenant qu'une fois ou deux pour tous les autres cas. Mais, même avec des symptômes de localisation, on ne doit pourtant pas toujours incriminer une métastase dans les centres nerveux, car, indépendamment des complications accidentelles, hémorragies ou thromboses communes, on a observé des cas, et nous en avons nous-même recueilli un exemple, où des signes de compression médullaire étaient attribuables non à une localisation cancéreuse, mais à des lésions de myélite diffuse, que l'on peut supposer seulement en relation indirecte avec le cancer, comme les dégénérescences viscérales par exemple (Klippel, Lubarsch, de Buck), et rentrant alors dans le cadre des accidents de la période de cachexie.

D'autres particularités tiennent à la nature du cancer, tantôt reproduisant les caractères de la tumeur primitive et tantôt trouvant dans le terrain spécial d'un organe une luxuriance de développement hors de proportion avec le cancer initial. D'autres néoplasmes enfin, en disséminant par voie vasculaire des noyaux extrêmement nombreux, donnent dans le poumon, par exemple, une éruption de cancer miliaire, tout à fait comparable à la granulie, et tuant si rapidement qu'on peut qualifier de cancer aigu les formes où le cancer se présente avec ces allures.

La généralisation aux séreuses se fait soit par envahissement direct de la séreuse par le néoplasme primitif avoisinant et progression secondaire dans toutes les séreuses et de séreuse en séreuse, soit par voie lymphatique ou sanguine et ensemencement ultérieur de la séreuse. Le cancer des séreuses se traduit cliniquement par l'apparition d'épanchements, qui s'installent sournoisement avec des allures torpides et durent avec une ténacité extrême, obligeant à des ponctions incessamment répétées et contribuant ainsi, par les déperditions de liquide, à l'épuisement rapide de l'organisme.

Les liquides retirés par ponction sont habituellement hémorragiques et parfois lactescents ou chyliformes. Ils fournissent, par l'examen histologique, une contribution précieuse au diagnostic.

On peut, en effet, à cette période, trouver dans les méthodes de laboratoire, et particulièrement dans l'examen histologique des produits de sécrétion ou d'excrétion des organes atteints, des renseignements

(1) GALLAVARDIN et VARAY, Cancer secondaire du cerveau, du cervelet et de la moelle (*Revue de médecine*, 1903).



utiles et parfois pathognomoniques permettant d'affirmer le cancer et de préciser sa variété.

C'est surtout par l'examen histologique des fragments de néoplasmes prélevés par biopsie pour les cancers externes accessibles, des exsudats éliminés par les voies d'excrétion pour les cancers internes, que le diagnostic, dans les cas douteux, peut trouver un critérium de certitude.

La chose est évidemment facile pour les cancers externes, et les précautions aseptiques que l'on doit obligatoirement employer permettent de rendre absolument inoffensive une intervention qui peut, dans les cas douteux, — et ce sont ceux-là seulement où elle doit être employée, — fournir le seul moyen certain de décider d'une intervention et, par conséquent, du traitement efficace, et il est évident que les petits inconvénients que pourrait avoir cette minime opération sont de bien peu d'importance comparés à ceux d'une intervention chirurgicale, faite peut-être sans nécessité, si le diagnostic n'était au préalable assuré.

L'examen des excréments n'est pas moins important, mais beaucoup moins certain, parce qu'il faut compter sur un hasard heureux pour en obtenir de bons résultats. Il s'en faut, en effet, que tous les éléments éliminés à la surface des ulcérations cancéreuses renferment des cellules caractéristiques; ce sont, le plus souvent, des détritits cellulaires informes, mêlés de leucocytes plus ou moins altérés. Mais il arrive aussi que de petits fragments de néoplasme soient éliminés d'un seul bloc et fournissent ainsi des éléments reconnaissables.

Ainsi l'examen de l'expectoration, dans les cancers du poumon, peut parfois permettre un diagnostic, encore impossible par les seuls signes cliniques. C'est particulièrement dans les formes pavimenteuses, dont les cellules, plus résistantes, se conservent mieux dans le pus, et c'est surtout dans les crachats hémorragiques, qui coïncident parfois avec l'expulsion de fragments de tissu, que la recherche pourra être positive (1). L'examen des matières vomies dans le cancer de l'estomac, des déjections dans le cancer de l'intestin, donne infiniment moins de résultats positifs; ce qui se conçoit facilement, d'une part, à cause du type du cancer, cylindrique, à cellules fragiles, ou atypique, à cellules non reconnaissables, et aussi au mélange d'une trop grande quantité de matières. Les urines sanglantes, examinées soit par sédimentation, soit après centrifugation, peuvent également renfermer des cellules révélatrices du cancer de la vessie, des uretères ou du rein.

En outre des éliminations naturelles, les ponctions permettent de retirer des cavités sereuses les liquides d'épanchements développés au cours de l'évolution des tumeurs. Ces épanchements peuvent être

(1) P. MENETRIER, Cancer primitif du poumon (*Bull. de la Soc. anat.*, 1886).



complètement indépendants de l'évolution néoplasique, simple coïncidence ou conséquence de troubles vasculaires ou cachectiques. Ils peuvent aussi être véritablement néoplasiques, et cela dans tous les cas où la séreuse infectée par les cellules cancéreuses leur fournit implantation sur ses parois. Dans ces cas, un certain nombre de ces cellules desquamant dans la cavité et, trouvant dans la sérosité un milieu de culture favorable, y prolifèrent. Elles sont donc faciles à retrouver, le plus souvent même sans besoin de centrifugation, dans le liquide dont la couleur hémorragique attire de suite l'attention sur la possibilité d'une cause néoplasique. Ces cellules présentent habituellement des déformations morphologiques, tenant au milieu liquide dans lequel elles se sont développées, d'où une forme sphérique, quel que soit du reste le type originel d'où elles dérivent; d'où la fréquence de vacuoles hydropiques qui les distendent. Fréquemment elles sont en dégénérescence graisseuse, et, quand elles sont nombreuses, le liquide en prend une apparence chyleuse. Quoi qu'il en soit, leur présence est de constatation majeure au point de vue diagnostique, puisqu'elles montrent en somme à l'observateur comme un fragment dissocié du néoplasme causal (1).

Indépendamment des épanchements dans les cavités naturelles, la ponction des kystes et tumeurs kystiques peut également révéler, par les caractères cytologiques du liquide, la nature des tumeurs, et aussi parfois la ponction même des masses solides, ramenant éventuellement des cellules néoplasiques. Ici toutefois les causes d'erreur sont plus nombreuses, plus difficiles à éviter. Car les cellules ramenées d'un parenchyme épithélial, même atypiques, ne sont pas forcément néoplasiques; précédemment, nous avons insisté sur l'absence de caractéristique histologique du cancer, sur les relations étroites de la cellule cancéreuse avec les cellules altérées par les processus inflammatoires chroniques, présentant même morphologie, même altération. Aussi est-il impossible, sans notions sur la topographie des éléments, de conclure, sur leur aspect, à l'existence de néoplasme, à moins qu'il ne s'agisse, comme dans les métastases, de la présence d'un type cellulaire impossible à rencontrer normalement dans la région intéressée.

Tuffier et Mauté rapportent cependant avoir obtenu de bons résultats de ponctions capillaires avec une aiguille coupante, permettant d'obtenir de petits fragments de tissus suffisants pour l'établissement du diagnostic histologique (2).

**3<sup>e</sup> Phase de cachexie.** — Au bout d'un temps variable, selon la

(1) MENETRIER, Kystes multiloculaires des ovaires. Généralisation. Productions secondaires dans l'estomac, le péritoine et la plèvre. Pleurésie hémorragique cancéreuse (*Bull. de la Soc. clinique*, 1885; *France méd.*, janv. 1886).

(2) TUFFIER et MAUTÉ, La ponction exploratrice des tumeurs solides (*Presse médicale*, 23 octobre 1907).



forme histologique, le siège du cancer, les complications qu'il entraîne, les entraves fonctionnelles, le nombre plus ou moins grand de ses métastases, le cancer, qui tout d'abord s'est comporté comme une affection purement locale, indifférente au reste de l'organisme, entraîne une altération générale de la santé, d'évolution et accentuation progressives, la *cachexie cancéreuse*.

La cachexie cancéreuse se traduit à peu près sur tous les appareils. Le facies est altéré surtout par la décoloration des téguments, pâleur de la peau et des muqueuses, avec des variantes : pâleur mate, teinte jaune-paille, plus particulièrement fréquente dans le cancer de l'utérus, où sa pathogénie doit être complexe, tenant à l'anémie, à la tendance aux œdèmes, et peut être accentuée par les altérations presque constantes du côté du rein, par l'altération du foie constamment en dégénérescence graisseuse ; teinte grisâtre, parfois avec pigmentation : pigments hépatiques dans le cancer du foie, pigments noirs, rarement du reste, dans les mélanomes et les cancers mélaniques. La perte des forces est constante, en rapport avec l'émaciation du système musculaire. L'amaigrissement général est variable, plus ou moins prononcé selon les formes.

Les troubles du système nerveux : douleurs locales, névralgies à distance, modifications des réflexes, correspondent à des altérations du système nerveux indépendantes de la localisation éventuelle d'une métastase à son niveau.

Et puis des troubles fonctionnels, influencés par les localisations, mais pourtant d'importance générale, comme l'anorexie si spéciale des cancers digestifs, qui se rencontre néanmoins, et à un moindre degré, dans la plupart des cancers, à la phase ultime.

Ces divers modes d'altération de l'organisme se résument en somme en un trouble profond de la nutrition, dont on a cherché à préciser la nature par l'examen du sang et des urines.

Du côté du sang, les modifications morphologiques les plus constantes sont l'anémie érythro-globulaire et un certain degré de leucocytose. Mais, hors de cette donnée générale, toutes les précisions ne permettent non seulement pas de trouver une formule générale du sang des cancéreux, mais même une formule applicable à une variété de cancer en particulier.

Les renseignements fournis par l'examen des urines sont également trop variables pour qu'on en puisse tirer des renseignements certains. Il y a pourtant, et d'une manière générale, une diminution de l'urée, des substances dissoutes en général et souvent en rapport avec l'entrave nutritive.

**4° Complications. — Infections associées.** — L'évolution du cancer, affection chronique de longue durée, n'est jamais pure, et toujours il s'y joint, à un moment quelconque, de multiples complications, dont les unes sont la conséquence du cancer lui-même



entravant de manière ou d'autre le fonctionnement des organes et amenant indirectement une viscéropathie chronique, qui, évoluant pour son compte, complique la cachexie de l'élément particulier aux troubles fonctionnels de l'organe atteint, troubles dyspnéiques des néoplasmes respiratoires, hépatiques du cancer atteignant le foie ou comprimant les voies biliaires, pancréatiques par compression du canal de Wirsung, rénaux si communs dans le cancer de l'utérus, où la compression des uretères est un phénomène habituel. Ce sont, d'ailleurs, puisqu'ils résultent directement, bien qu'éventuellement, de l'action du cancer, plutôt des manifestations que des complications du cancer. Mais, constamment aussi, le cancer se mêle de processus infectieux, et ce sont là de véritables complications dues à l'adjonction de causes pathogènes indépendantes. A un moment quelconque de leur évolution, tous les cancers en rapport avec l'extérieur ou les cavités internes de l'organisme sont infectés, précocement ou tardivement mais constamment, soit parce que le tissu ulcéré ne possède plus aucune barrière défensive contre les microbes avec lesquels il se trouve en contact, soit, et cela plus précocement, parce que les conduits glandulaires de l'organe atteint sont, par suite des troubles sécrétoires occasionnés par le développement du cancer, le siège d'une infection ascendante, qui trouve dans le tissu néoplasique un terrain plus particulièrement favorable à la culture.

Il en résulte des infections locales du tissu cancéreux lui-même, des infections locales de l'organe cancérisé ou de son voisinage, et enfin des infections générales, qui trouvent leur point de départ dans l'une ou l'autre de ces infections précitées.

L'infection locale du tissu cancéreux amène, selon les conditions physiques de la tumeur, sa superficialité, son épaisseur, et selon ses propriétés biologiques d'irrigation, de nutrition, soit l'ulcération progressive, avec usure graduelle des tissus, soit la suppuration, les abcès, soit enfin les processus gangreneux.

L'ulcération est, comme nous l'avons vu, un phénomène commun à tous les cancers superficiels, et l'infection qui en résulte est le plus souvent conditionnée par des parasites communs, saprophytes vulgaires ou pyogènes, toujours présents pour entrer en action dans toutes les défaillances organiques. Les conséquences en sont évidemment variables selon les conditions régionales, dans les cavités en cul-de-sac comme l'utérus, la fermentation des liquides stagnants compliquant d'une intoxication par résorption les accidents infectieux de la suppuration ulcéreuse.

Dans le tube digestif, avec une stagnation moindre, ces mêmes résorptions sont plus faciles encore, et il en résulte des formes mêlées de septicémie et de putridité. Au contraire, au niveau des téguments externes, les ulcérations peuvent rester ouvertes pendant des années, comme il arrive dans les cancroïdes de la face, sans



déterminer un retentissement appréciable sur l'état général de l'organisme.

A un degré de plus, l'infection, tout en restant encore locale, pénètre un peu plus loin dans le tissu; les produits inflammatoires dégénérés ne peuvent être éliminés d'emblée, et il en résulte des abcès, qui se rencontrent surtout quand, au voisinage de l'organe atteint, comme il arrive pour le tube digestif par exemple, se trouvent des cavités séreuses, qui peuvent être infectées secondairement; des péritonites enkystées en sont la conséquence, comme on voit également des pleurésies purulentes par propagation infectieuse des cancers du sein.

D'ailleurs, dans ces tissus creusés de cavités anfractueuses, les microbes anaérobies trouvent souvent de bonnes conditions pour leur développement, et ces abcès, particulièrement autour de l'estomac ou de l'intestin, prennent un caractère gangreneux, comme aussi la fermentation qui se développe dans les tumeurs volumineuses et mal nourries, et qui peut déterminer des gangrènes massives.

L'infection qui complique le cancer peut revêtir un mode particulier, dans les cancers qui, situés au niveau des conduits glandulaires, entravent l'écoulement des sécrétions et déterminent ainsi des stases septiques, dont la gravité varie évidemment selon l'importance de l'organe en cause. Tandis, en effet, que la conséquence en est un abcès local dans les glandes d'importance secondaire, comme les glandes salivaires, la mamelle, lorsque la compression porte sur les conduits biliaires, il en résulte des accidents rapidement mortels, et l'on voit un cancer encore tout petit tuer, ainsi que nous l'avons observé, en moins d'un mois, par des accidents d'ictère grave, tenant à la rétention septique de la bile produite par un noyau cancéreux de quelques millimètres d'épaisseur et situé au niveau de l'abouchement des canaux cholédoque et cystique.

Ceci nous mène aux cas où une infection générale trouve son point de départ dans un cancer, soit parce que les conditions anatomiques de l'organe atteint ont, comme dans l'exemple précédent, favorisé la pénétration des microbes jusque dans l'intimité du tissu d'une glande importante, soit encore parce que toute porte d'entrée peut permettre, chez un sujet débile, l'infection générale de l'organisme. Il y a ainsi des cas d'endocardite infectieuse où le cancer a pu être légitimement considéré comme la porte d'entrée de l'infection. Et ces infections peuvent être extrêmement nombreuses, tous les germes pathogènes pouvant éventuellement y intervenir; une énumération nous en paraît inutile. Mais, pour en montrer la variété, nous pouvons citer le fait que nous observions récemment d'un gros sarcome du sein envahi par un processus gangreneux et dont l'évolution fut rapidement terminée par l'apparition subite d'accidents tétaniques, le bacille de Nicolaïer ayant trouvé un



milieu de culture favorable dans la masse sphacélée de la tumeur.

En outre de ces infections, qui prennent leur origine dans le cancer lui-même et débutent localement à son niveau, il en est d'autres qui surviennent chez le cancéreux non par la prédisposition locale de son cancer, mais par suite de la débilitation générale qui en est la conséquence.

Le plus grand nombre sont des complications ultimes, et qui sont celles de toutes les cachexies. Au premier rang, les infections broncho-pulmonaires, bronchite capillaire, bronchopneumonie, pneumonie, presque constantes chez les cancéreux parvenus à la période ultime de leur maladie. La tuberculose, dont, à un certain moment, on a soutenu l'antagonisme avec le cancer, est au contraire une complication infectieuse fréquente, mais rarement assez avancée pour pouvoir être incriminée comme cause de la mort du cancéreux ; elle se présente plutôt comme lésion surajoutée, trouvant à la fois une faible résistance organique, insuffisante à coup sûr pour l'empêcher de prospérer, et cependant un terrain relativement peu favorable. Il semble bien que le terrain cancéreux ne soit pas le terrain de prédilection du tubercule, et que cependant le cancéreux soit peu capable de se défendre contre ce parasitisme. Les relations peuvent d'ailleurs être tout autres, et la tuberculose précédant le cancer peut être incriminée comme causale par l'inflammation chronique qu'elle a produite.

Dans les manifestations infectieuses à distance du cancer, il faut encore signaler les phlébites, la phlegmatia des cancéreux, qui se présente avec tous les caractères de la phlegmatia des cachectiques, comme complication infectieuse générale pouvant d'ailleurs avoir eu sa porte d'entrée du germe nocif au niveau du cancer. Il faut, d'ailleurs, et nous l'avons précédemment indiqué, distinguer, dans le cancer, des phlébites véritablement cancéreuses, où l'infection ne paraît avoir aucun rôle, du moins si ce n'est l'infection cellulaire, et qui sont toujours en rapport avec le néoplasme et la conséquence de la pénétration des cellules néoplasiques dans la cavité veineuse, et les phlébites à distance de la période cachectique, d'origine manifestement infectieuse.

Le muguet est également un incident de cachexie banale et de la période terminale du cancer.

**5<sup>e</sup> Marche. — Durée. — Terminaisons.** — La marche des cancers est essentiellement variable selon leur nature. En règle, ce sont des affections chroniques, et l'on peut presque dire que, s'ils ont des accidents aigus, les cancers n'ont pas de marche aiguë à proprement parler. Lorsqu'un cancer généralisé au poumon par une infinité de petits noyaux miliaires tue en quelques jours d'asphyxie, la marche aiguë résulte non de la rapidité d'évolution de chaque noyau considéré isolément, mais de leur nombre, qui fait que, encore tout petits,



ils ont néanmoins supprimé presque complètement les fonctions de l'organe. De même certains cancers externes prennent en quelques jours des dimensions énormes; mais, le plus souvent, l'accroissement de volume si rapide est la conséquence d'hémorragies interstitielles, qui augmentent le volume de la tumeur, mais non du tissu néoformé. Ces réserves faites, il y a cependant des proliférations cellulaires assez rapides pour mériter tout au moins la qualification de processus subaigus, ce qui se voit surtout pour les cancers conjonctifs et plus particulièrement des tissus hémopoïétiques. Mais, dans la majorité des cas, ce sont des processus chroniques, et, dans la lenteur de leur évolution, leur torpidité, certains peuvent aller jusqu'à se distinguer à peine de néoplasies parfaitement bénignes.

La marche est le plus souvent continue, avec poussées graduelles et extensives, parfois par à-coups, surtout dans la production des métastases. Mais là encore les variétés sont nombreuses, et certains cancers peuvent même rétrocéder partiellement en dehors de toute intervention thérapeutique, et comme il arrive notamment dans l'évolution des cancroïdes de la face donnant des cicatrisations de portions ulcérées et détruites, tandis que l'extension du néoplasme continue sur d'autres points encore indemnes; comme il arrive également dans l'évolution des gliomes de l'œil, où des masses importantes des tumeurs peuvent disparaître sans que pourtant, après ces régressions temporaires, survienne une guérison définitive.

On trouve cependant, dans la littérature, quelques observations publiées comme guérisons spontanées du cancer<sup>(1)</sup>. Gaylord et Clowes en citent 14 cas : 2 épithéliomes, 2 sarcomes, 1 squirre, 1 adénocarcinome, 1 endothéliome et 7 choriomes malins, ayant présenté une régression spontanée. Et ces auteurs en rapprochent ce qui s'observe dans l'évolution du cancer des souris, où la résorption des tumeurs n'est nullement exceptionnelle. On peut encore citer des observations de Mohr de cancer de la joue résorbé en deux ans et demi, de Zangger, de Orth, de Czerny, dans ce dernier cas, il est vrai, après intervention d'un érysipèle.

Malgré qu'un certain nombre d'auteurs, Petersen, Martin, Schmidt, Orth, Gaylord et Clowes aient cru trouver dans l'étude des

(1) CZERNY, Ueber unerwartete Krebsheilungen (*Internat. Konf. f. Krebs*, 1906); Ueber Heilversuche bei malignen Geschwülsten mit Erysipeltoxinen (*Münch. med. Woch.*, 1895). — LOMER, Zur Frage der Heilbarkeit des Carcinoms (*Zeitschrift f. Geburt. und Gyn.*, Bd. L). — GAYLORD et CLOWES, On spontaneous cure of cancer (*Surgery Gynecology and Obstetric*, vol. II, 1906). — MOHR, Ueber spontane Heilungsvorgänge des Carcinoms (*Therapeut. Monatschrifte*, 1903). — ZANGGER, Merkwürdiges Verschwinden einer krebsartigen Geschwulst im Halse (*Correspondenz blatt f. Schweizer Aerzte*, 1904). — ORTH, *Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1904. — Ueber Heilungsvorgänge an Epitheliomen nebst allgemeinen Bemerkungen über Epitheliome. — PETERSEN, Beiträge zur Lehre von Carcinom. Ueber Heilungsvorgänge im Carcinom zugleich eine Beitrag zur Kenntniss der Carcinomriesenzellen (*Beiträge zur klin. Chir.*, 1902).



lésions cancéreuses les traces d'un processus anatomique de régression spontanée du cancer, — Petersen notamment interprète en ce sens les cellules géantes qu'on rencontre parfois dans le stroma, — ces observations restent tellement exceptionnelles qu'un doute persiste au sujet de leur valeur, non que la régression du cancer aux phases initiales de son développement ne reste probable, que la torpidité d'allure de certains ne paraisse compatible avec une semblable évolution, mais parce qu'en fait les observations réellement irréfutables de cancer pleinement développé et se résorbant spontanément manquent encore à peu près complètement. Et l'exemple mieux étudié du cancer des souris n'est pas suffisamment probant, ces tumeurs étant, comme nous l'avons vu, sur les limites du cancer et de l'adénome et les faits d'évolution favorable pouvant être interprétés comme ressortissant à ce dernier type.

Ainsi, dans tout cancer, et en dehors de toute intervention, la terminaison fatale doit être considérée comme la règle.

Elle peut survenir de manières très diverses, étant données la variété même des tumeurs, la longueur de leur évolution et la multiplicité des complications. Et, de fait, c'est surtout par complication que meurent les cancéreux. Même dans les cas que nous étiquetons cachexie, le plus souvent l'organisme épuisé est emporté par une infection intercurrente, principalement au niveau des muqueuses respiratoires, et qui peut ne se traduire que par quelques râles, une ascension thermique ultime et, à l'autopsie même, ne montrer que des lésions extrêmement minimales, un peu de muco-pus dans les ramuscules bronchiques.

Donc les malades meurent de cachexie; de complications infectieuses à point de départ local, ou par suite de la débilitation antérieure; d'accidents en rapport avec l'évolution du cancer, tels que les hémorragies; enfin de la suppression ou de la perturbation fonctionnelle d'organes importants, du fait du développement primitif ou secondaire de proliférations néoplasiques.

A ces causes, il faut ajouter certains accidents toxiques de pathogénie discutée, tels que le coma cancéreux, et qui paraît plutôt rentrer dans les conséquences des entraves fonctionnelles que dans une véritable intoxication cancéreuse.

Le pronostic est donc rigoureusement fatal pour l'affection non traitée. Encore qu'on puisse discuter sur la possibilité de régressions spontanées, partielles tout au moins; ce sont, en tout cas, des faits d'exception et qui n'infirmement pas la règle générale.

Traitée, l'affection peut guérir. Mais cette possibilité, qui atténue le pronostic, demande à être précisée. Pour que la guérison soit possible, il faut que les cellules cancéreuses, toutes les cellules cancéreuses, c'est-à-dire toutes celles qui sont capables de la prolifération indéfinie et infectante, soient enlevées ou détruites. Extirpation



chirurgicale, destruction par les agents physiques ou chimiques peuvent être efficaces dans les conditions susdites. Toutefois, on peut se demander si la régression simple des éléments influencés par les irradiations de Röntgen ne peut être définitivement suffisante : c'est un point encore à l'étude. Il semble de même que certaines actions infectieuses ou toxi-infectieuses aient pu faire rétrocéder certaines tumeurs ; les résultats observés sont encore trop inconstants pour permettre des conclusions générales ; nous y reviendrons du reste en étudiant les divers modes de traitement.

**6<sup>e</sup> Formes.** — Si les caractères généraux du processus cancéreux se retrouvent dans l'évolution de toutes les tumeurs malignes, il s'en faut cependant que l'histoire de chacune se confonde avec celle des autres, et chaque variété doit, en réalité, être considérée comme une maladie particulière. Nous ne pouvons les étudier ici chacune en particulier, — ce qui ressortirait à la pathologie de chaque organe, — mais nous devons tout au moins passer en revue les traits généraux de chaque groupe.

A ce point de vue, il existe un certain rapport entre les propriétés physiologiques des éléments cellulaires et les manifestations pathologiques du cancer qui en dérive. Les épithéliomes se comportent différemment des sarcomes. Et ces différences portent sur toute leur évolution ; leur époque d'apparition ; les conditions dans lesquelles chacun se développe ; les influences prédisposantes sont différentes ; comme, une fois la tumeur constituée, diffèrent également leur évolution, leur mode de généralisation, leur retentissement sur l'organisme, leurs tendances à la récurrence après ablation, etc.

En second lieu et dans une même espèce cellulaire, les variétés néoplasiques diffèrent, selon les modifications plus ou moins accentuées qu'ont subies les cellules pour passer du type normal au type pathologique, et, d'une manière générale, la malignité, tenant aux propriétés infectantes des cellules, est d'autant plus prononcée que les modifications morphologiques sont plus accentuées, que l'atypie est plus complète.

Les cancers épithéliaux se développent aux dépens des revêtements de surface, des glandes et des parenchymes à fonctions glandulaires ; ces divisions représentent, en somme, une sorte de hiérarchie des cellules d'autant plus différenciées, à fonctions plus complexes, dans les glandes et les parenchymes, que dans les simples revêtements protecteurs.

Aussi les épithéliomes qui se développent aux dépens des revêtements sont beaucoup moins malins que les épithéliomes glandulaires. Parmi les épithéliomes cutanés, certains ont une torpidité telle qu'ils peuvent durer longtemps sans extension notable, qu'ils peuvent s'étendre pendant des années sans former de métastases et qu'ils peuvent être modifiés et arrêtés dans leur évolution par des



interventions thérapeutiques locales absolument insuffisantes vis-à-vis des autres formes. Tels sont les cancroïdes de la face ; développés aux dépens de cellules à fonctions peu actives, ils participent dans leurs déviations pathologiques de cette inertie relative.

Même dans les formes plus graves des épithéliomes lobulés et tubulés, l'évolution est encore lente, relativement ; l'envahissement lymphatique est pendant longtemps le seul mode de généralisation, et les métastases sanguines à distance sont rares et tardives. Aussi ces formes déterminent-elles surtout des accidents locaux ; la cachexie ne survient que lorsque les désordres locaux sont considérables, et l'on peut se demander si elle est bien le fait de propriétés particulières au cancer, ou si elle ne peut tout entière s'expliquer par les suppurations intarissables, les résorptions putrides, les infections associées, les entraves fonctionnelles progressivement croissantes, qui sont les conséquences de l'évolution extensive de la tumeur. Tels sont les cancers de la bouche, de la langue, ceux du vagin, du col de l'utérus, dans lesquels la généralisation est exceptionnelle, et qui tuent habituellement par infection intercurrente, à la suite d'une lente intoxication putride incessamment entretenue par la fermentation qui se forme au niveau des parties ulcérées.

Dans les épithéliomes glandulaires, il faut encore distinguer entre les glandes externes à fonctions accessoires, pour ainsi dire, et les glandes internes infiniment plus actives. Les cancers mammaires sont, comme les cancers cutanés, des cancers qui respectent longtemps l'état général. Certaines formes, les formes squirreuses, où la néoplasie végète pauvrement, enserrée dans un stroma conjonctif réactionnel extrêmement développé, se comportent surtout comme des lésions locales. Mais la généralisation est plus facile, et les métastases, bien qu'ayant un développement assez lent, sont capables de pénétrer en tous les points les plus distants de l'organisme. La cachexie est tardive.

Les glandes internes, les parenchymes, ont au contraire des néoplasies de malignité plus grande et plus rapide. Évidemment, l'importance plus considérable des fonctions entravées doit être pour beaucoup dans la symptomatologie plus grave de ces formes. Mais il semble bien également qu'il faille alors faire sa part au retentissement sur l'organisme des fonctions spécifiques déviées des éléments cellulaires en prolifération cancéreuse. Tel le cancer de l'estomac, avec son anorexie si précoce, la dépression des forces, l'anémie, l'atteinte générale de la santé, qui montre de très bonne heure l'organisme frappé dans son ensemble ; tels les cancers du foie, du pancréas, des reins, des capsules surrénales, du corps thyroïde, avec pour chacun des particularités symptomatiques tenant aux fonctions de l'organe intéressé, mais présentant en commun une tendance plus rapide à la cachexie, à la généralisation, à la dépression des forces, une mali-



gnité plus grande en un mot. Et ce qui nous paraît bien confirmer cette impression, c'est que des cancers situés en des organes importants non plus par leurs fonctions sécrétoires ou élaboratrices, mais simplement par leur situation, tels que l'intestin, dont les éléments glandulaires n'ont que des fonctions minimales, tels que l'œsophage, peuvent se développer et atteindre de notables proportions, sans retentissement considérable sur la santé, pourvu que, par suite de particularités dans la croissance de la tumeur qui les constitue, le cours des matières, la fonction mécanique de l'organe ne soient pas suffisamment entravés. Dans chacun de ces organes, enfin, il y a un certain rapport entre la malignité et l'atypie de forme et vraisemblablement de fonction des cellules néoplasiques.

Les cancers conjonctifs présentent à mettre en parallèle des variétés comparables. Si, d'une manière générale, leur malignité paraît moindre que celle des épithéliomes, leurs formes les plus atypiques cependant, les sarcomes à cellules rondes, ou à cellules polymorphes, se montrent aussi rapides dans leur évolution que les épithéliomes les plus malins.

Mais, d'une manière générale, les sarcomes, exception faite cependant des sarcomes des tissus lympho et hémopoïétiques, ont moins de retentissement sur l'état général, leur cachexie est plus tardive, leur généralisation moins facile, et inversement leur croissance locale souvent plus exubérante.

Ce sont les tumeurs conjonctives qui atteignent les dimensions les plus considérables, en tant que tissus néoformés (car nous ne parlons pas ici des tumeurs kystiques, dont le volume tient plutôt au liquide exsudé qu'à la prolifération cellulaire).

La généralisation se fait plutôt par voie vasculaire que par voie lymphatique, et les métastases pulmonaires sont plus particulièrement fréquentes.

Les néoplasies musculaires et nerveuses se rapprochent dans leurs allures cliniques de très près des tumeurs conjonctives, de telle sorte qu'elles sont même le plus souvent confondues avec elles. Ce sont des néoplasies surtout locales, se généralisant rarement. Les néoplasies nerveuses prennent toute leur gravité de leur siège au milieu d'organes exceptionnellement importants et, dans leurs formes les plus malignes, les gliomes de la rétine, c'est surtout par repullulation, plus encore que par métastases, qu'elles montrent leur nocivité.

Indépendamment des variétés tenant à leur constitution cellulaire, les cancers présentent des formes multiples, suivant que leur évolution plus ou moins rapide est aiguë, subaiguë ou chronique.

Les formes dites aiguës sont le plus souvent, pour les épithéliomes, la conséquence de leur mode de généralisation. L'essaimage des cellules soit par voie sanguine, à la manière des infections microbiennes, soit dans les grandes cavités séreuses, amène la formation



de noyaux multiples néoplasiques, aussi nombreux et aussi disséminés que les granulations de la tuberculose aiguë. C'est la *carcinose miliaire* dont la confusion est parfois possible avec la granulie, tant les apparences cliniques et même anatomiques, du moins à l'examen à l'œil nu, sont grandes. Cependant la *carcinose miliaire* reste plus souvent bornée à un seul appareil, le poumon principalement, à une seule cavité séreuse, le péritoine surtout ; et l'apparence aiguë de la maladie tient à la confluence de ces lésions secondaires qui, même de petit volume, peuvent par leur nombre entraver ou supprimer des fonctions importantes, et, dans le poumon par exemple, déterminer une asphyxie aiguë tout à fait comparable à l'asphyxie tuberculeuse aiguë de Jaccoud. En réalité, c'est plutôt un accident aigu d'une maladie chronique, le cancer primitif d'où sont provenus les germes ainsi disséminés, ayant toujours présenté antérieurement une évolution parfaitement chronique. Souvent même cette éruption carcinomateuse est tardive et la conséquence immédiate ou prochaine d'une intervention chirurgicale.

Pour les sarcomes, et surtout pour les sarcomes des tissus lymphopoiétiques, il y a des évolutions locales assez rapides pour mériter la qualification de formes aiguës. Encore s'agit-il le plus souvent de ces altérations intermédiaires aux hyperplasies et aux néoplasies proprement dites, et dont la place nosologique reste encore assez incertaine.

Les formes subaiguës sont déjà moins rares ; mais, dans la règle, l'évolution du cancer est essentiellement chronique.

Enfin, et indépendamment du type cellulaire du cancer, la forme clinique peut présenter d'innombrables variétés, tenant aux prédominances symptomatiques résultant du hasard des métastases, pouvant donner éventuellement les manifestations morbides les plus insolites, réaliser tels ou tels syndromes de localisation sans rapport apparent avec l'affection principale génératrice.

De même, et cela est encore dans une certaine mesure indépendant de la forme même du cancer, les complications occasionnent de telles modifications symptomatiques qu'il en résulte encore un grand nombre de formes différentes dont l'histoire ne saurait être faite dans une étude d'ensemble.



### III. — FORMES ET VARIÉTÉS DES CANCERS

#### 1. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES. CLASSIFICATION.

Le processus cancéreux, tel que nous le comprenons, et tel que nous venons de l'exposer dans ses composantes, est un processus surtout cellulaire. Les phénomènes de prolifération indéfinie et infectante qui le caractérisent essentiellement sont la manifestation de troubles de la vie cellulaire, et sont, dans leurs diverses modalités, commandés par les propriétés des cellules en cause, par leurs adaptations fonctionnelles et morphologiques.

Les cancers se différencient donc, dans leurs formes particulières, par les différences des propriétés de chacune des espèces cellulaires qui les constituent. Les formes et les variétés des cancers sont en rapport avec la variété des espèces cellulaires qui ont subi le processus cancéreux, et comme tous, ou tout au moins la plupart des éléments cellulaires de l'organisme, sont capables de l'évolution cancéreuse, nous devons considérer autant de formes de cancers que nous connaissons d'espèces cellulaires distinctes.

Il est en effet impossible d'établir une autre classification des cancers qu'une classification anatomique. Nos notions pathogéniques sont, à leur sujet, trop incomplètes encore pour nous servir de base utilisable, et, d'autre part, les modalités symptomatiques nous ramèneraient quand même à la systématisation anatomique, tout cancer étant à ses débuts et pendant une grande partie de son évolution une affection locale dont la symptomatologie tout entière est en rapport avec le siège de l'altération.

Ainsi, pour classer les cancers, nous suivrons, comme dans la classification des tumeurs en général, la classification même des espèces cellulaires à l'état normal.

L'acceptation générale de la loi de Müller a en effet conduit à rejeter les anciennes classifications, telles que celles de Laennec, de Lebert, de Broca, distinguant les tumeurs en homologues et hétérologues, homœomorphes et hétéromorphes, selon qu'elles étaient semblables aux tissus de l'organisme, ou formées de productions étrangères et, comme telles, bénignes ou malignes.

Toutes les classifications modernes ont cherché au contraire à rapprocher les produits néoplasiques des tissus normaux auxquels ils ressemblent le plus, soit en mettant simplement en parallèle chaque forme de tissu et chaque forme de tumeur (Cornil et Ranvier), soit encore en groupant les diverses variétés selon leur degré de complexité, comme Virchow, qui, dans sa troisième classe des tumeurs, la seule qui corresponde aux faits qui nous intéressent, distingue : 1° les tumeurs histioïdes, formées d'un seul élément anatomo-



mique; 2° organoïdes, formées de plusieurs éléments de structure compliquée, rappelant un organe; 3° tératoïdes pour les agglomérations de tissus complexes, imputables à une malformation congénitale.

On a même cru trouver dans l'origine embryogénique de chaque tissu les bases d'une classification rationnelle et physiologique, l'évolution normale devant commander les déviations des évolutions pathologiques. Lancereaux, se conformant à la théorie de Remak sur la formation et le développement des trois feuillets du blastoderme, décrit comme *néoplasies épithéliales* toutes celles qui dérivent des tissus et organes formés aux dépens des feuillets interne et externe, et *néoplasies conjonctives* les formations du feuillet moyen. Ziegler adopte une classification identique. Rindfleisch arrive également à des conclusions semblables en suivant les théories de His, qui distingue dans le développement du germe deux formations particulières, l'embryon, ou archiblaste, donnant tous les tissus différenciés, et le parablaste, formé de parties extra-embryonnaires de l'œuf, et matrice des tissus conjonctivo-vasculaires. Mais les données embryogéniques ont varié depuis Remak et depuis His; la conception du parablaste n'est plus acceptée aujourd'hui, et l'on ne peut refuser au feuillet moyen la propriété de former des épithéliums. L'origine blastodermique n'a aucune importance à cet égard, et ne saurait même servir à classer les types cellulaires, les formes les plus semblables pouvant provenir de feuillets différents et les plus différentes d'un même feuillet.

Au surplus, et quelle que soit l'importance du stade à trois feuillets dans l'histoire du développement, l'évolution des tissus se poursuit bien après; les divisions successives des cellules amènent progressivement la formation de tissus différenciés qui possèdent de toutes autres propriétés que les tissus embryonnaires, et c'est aux dépens des cellules de ces tissus complètement différenciés que se forment les tumeurs. Chacune de ces cellules étant susceptible de proliférer en donnant naissance à des néoplasies, on voit combien sont nombreuses les classes et les variétés de cancers, puisqu'il doit y en avoir, non seulement autant que de tissus considérés génériquement, mais encore autant que d'adaptations spéciales de ces tissus à la constitution de chaque organe ou appareil.

Chaque cancer doit donc se rattacher à un tissu normal, comme une modification pathologique de ce tissu, et les cancers se classeront naturellement comme les tissus normaux dont ils dérivent.

La chose est assurément facile pour un certain nombre de cancers, dont les éléments constitutants sont en effet très semblables aux éléments normaux du tissu dont ils proviennent, ont conservé leur type originel, et que pour cette raison nous appellerons *typiques*, cancers typiques, formes typiques des cancers.

Mais il n'en est pas ainsi pour tous; dans un grand nombre de cas,



dans le plus grand nombre peut-être des cancers, l'apparence des cellules est assez distante du type normal pour qu'on éprouve une certaine difficulté à les identifier; pour qu'il soit utile de connaître exactement le lieu de leur développement, pour établir leur filiation originelle. Il en est d'autres où, même avec cette notion, l'assimilation à un type normal devient singulièrement malaisée, et parfois à peu près impossible.

Ces cellules néoplasiques, que l'on identifie difficilement avec un type cellulaire normal de l'adulte, on a cru trouver plus facilement leurs analogues en les comparant aux cellules de l'embryon. Müller l'avait dit le premier : « Le tissu qui forme une tumeur a son type dans un tissu de l'organisme, à l'état embryonnaire, ou à l'état de développement complet ». Lancereaux décrit le sarcome comme fibrome embryonnaire; Cornil et Ranvier consacrent un des groupes de leur classification aux tumeurs formées de tissu embryonnaire; Bard considère que chaque type cellulaire peut, dans ses déviations néoplasiques, donner des tumeurs, soit de type embryonnaire, soit adulte, soit intermédiaire; il décrit ainsi des épithéliomes, fibromes, ostéomes, myomes, névromes embryonnaires. Et depuis, le plus grand nombre des auteurs, jusque dans les traités les plus récents, qualifient d'embryonnaires toutes les formes néoplasiques à cellules anormales, c'est-à-dire à peu près tous les cancers.!

Malgré cette unanimité à retrouver dans les cancers des tissus méritant la qualification d'embryonnaires, nous ne saurions nous ranger à cet avis, et ce n'est pas seulement la dénomination qui nous paraît vicieuse, mais encore et surtout la conception théorique qu'elle indique. Le terme, à vrai dire, fait image, et semble expliquer la force proliférative des cellules du cancer, assimilées ainsi aux tissus si intensivement proliférants de l'embryon. Mais c'est une pure comparaison, à peine justifiée par quelques ressemblances morphologiques, mais nullement par l'évolution qui reste absolument différente, rendant ainsi toute identification impossible.

C'est de tout autre manière qu'il nous faut comprendre et expliquer les anomalies des cellules des cancers, que, selon leurs degrés, et en raison de leur déviation plus ou moins complète du type normal, nous qualifierons de *métatypiques* et d'*atypiques*.

Les cellules des cancers, si actives que soient leurs propriétés prolifératives, sont des cellules malades, des cellules pathologiques, et leurs analogues nous devons les chercher, non dans les éléments normaux de l'embryon, mais dans les cellules altérées des tissus pathologiques. Et celles-ci nous fournissent non seulement des formes de comparaison, mais, ce qui est plus important, la filiation même des cellules néoplasiques.

C'est que le processus cancéreux n'est, autant que nous pouvons étudier ses origines, jamais un processus primitif. C'est du moins



la conclusion que nous suggère l'étude des cancers épithéliaux, dans les cas où l'on peut être assuré d'assister au début de l'évolution néoplasique, car, pour les cancers conjonctifs, l'étude du cancer au début nous paraît à peu près complètement impossible. Donc les cancers de la peau que l'on peut suivre dès leurs débuts, les cancers des muqueuses, des viscères, que des surprises d'autopsie permettent de saisir encore aux phases premières de leur développement, nous montrent constamment l'évolution cancéreuse se faisant aux dépens de lésions antécédentes, et jamais dans un organe absolument sain, aux dépens de cellules absolument normales.

Ces lésions antécédentes sont de deux sortes : 1° altérations inflammatoires et hyperplasiques, qui, pour les néoplasies épithéliales, sont toujours des inflammations chroniques de longue durée ; 2° hétérotopies cellulaires, résultant de malformations du développement ou de processus analogues, inclusions fœtales, développement d'ovules ou de blastomères inclus dans les tissus ou proliférés dans les organes sexuels.

Ces deux sortes d'altérations se retrouvent, l'une ou l'autre, dans tous les cas où l'on peut être assuré que l'on a réellement affaire à un cancer au début.

Dans le premier cas, celui des inflammations antécédentes, la filiation du cancer s'établit non seulement par l'antériorité de la lésion inflammatoire, qui précède toujours de très longtemps (pour les cancers épithéliaux) le développement du cancer ; mais encore par les ressemblances étroites que l'on peut relever entre les altérations des cellules épithéliales intéressées par ces processus d'inflammation chronique et la morphologie même des cellules du cancer.

Toutes les altérations morphologiques des cellules cancéreuses se retrouvent dans les cellules altérées des processus inflammatoires, avec cette différence que pour les cancers conjonctifs ce sont les inflammations aiguës et subaiguës qui fournissent les types de comparaison les plus exacts, tandis que pour les cancers épithéliaux les formes de comparaison se trouvent dans les processus inflammatoires chroniques.

Dans le second cas, celui des hétérotopies cellulaires, nous trouvons également des cellules qui, en raison des conditions particulières dans lesquelles elles se trouvent anormalement placées, ont subi des modifications morphologiques et fonctionnelles plus ou moins considérables ; telles sont les cellules des naevi, sur l'interprétation desquelles, en raison de ces altérations du type originel, on discute encore si souvent, les cellules des kystes dermoïdes, des tumeurs à tissus complexes, etc. Ces cellules en situation anormale sont, comme les cellules comprises dans les inflammations chroniques, particulièrement aptes à l'évolution cancéreuse, et le cancer qui en dérive



reproduit également des types cellulaires anormaux, mais semblables à ceux de ces éléments hétérotopiques.

Ces faits, sur lesquels nous reviendrons en détail à propos de chaque forme de cancer considérée en particulier, nous montrent comment nous devons interpréter les anomalies morphologiques des cellules cancéreuses.

Ainsi, dans l'étude générale des cancers, il est nécessaire de faire place aux états préparatoires, inflammatoires, hyperplasiques, néoplasiques, et de marquer par là les étapes d'une évolution dont le dernier terme est le cancer, celui-ci même comportant des degrés selon les modifications morphologiques et fonctionnelles qu'ont subies ses éléments constitutants. Et nous devons considérer à chaque forme de cancer les altérations *hyperplasiques* du tissu normal correspondant, constituant en quelque sorte le *stade précancéreux* du processus, et sérier les variétés du cancer lui-même selon leur degré d'altération morphologique, en *cancers typiques*, rappelant de près la morphologie et l'évolution des éléments normaux correspondants, *cancers mélatypiques*, s'écartant plus ou moins complètement, et de manières diverses, du type normal, et *cancers atypiques* dont les cellules ont perdu tous ou à peu près tous les caractères de différenciation des éléments normaux originels.

Si le plus grand nombre des cancers développés aux dépens d'éléments hétérotopiques peuvent sans difficulté être rattachés aux espèces cellulaires normales correspondantes (les épithéliomes des *nævi*, par exemple, doivent être rangés parmi les épithéliomes cutanés), ceux qui se forment dans les tumeurs complexes, à tissus multiples, méritent une place à part, en raison non seulement de cette origine, mais encore des particularités qui peuvent en résulter dans leur structure et leur évolution.

D'après ces considérations, nous adopterons la classification suivante:

1° *Cancers développés aux dépens des tissus épithéliaux* ou *cancers épithéliaux*, comprenant les cancers des revêtements de surface, peau et muqueuses, des glandes et de leurs conduits excréteurs, des parenchymes épithéliaux.

Nous y joindrons, pour ne pas multiplier inutilement les divisions, les cancers développés aux dépens du tissu nerveux ou névroglique également d'origine épithéliale.

2° *Cancers développés aux dépens des tissus conjonctivo-vasculaires* ou *cancers conjonctifs*, comprenant les néoplasies malignes du tissu conjonctif commun; des tissus de charpente, cartilagineux et osseux; des tissus lympho et hémopoiétiques, ganglions, moelle osseuse, rate; des tissus endothéliaux et vasculaires. Nous y rangerons également, tant en raison de leur origine commune que de leurs étroites similitudes avec les précédentes, les néoplasies malignes des muscles lisses et striés.



Après ces deux classes qui renferment toutes les néoplasies malignes simples, c'est-à-dire dans lesquelles une seule espèce cellulaire, soit épithéliale, soit conjonctive, est entrée en prolifération néoplasique, constitue seule le cancer, tous les autres éléments présents dans la tumeur étant subordonnés à son évolution, nous mettrons dans une troisième classe les néoplasies malignes complexes. Celles-ci sont complexes, soit parce qu'en effet plusieurs espèces cellulaires sont simultanément et parallèlement cancéreuses, soit parce qu'elles se développent aux dépens de productions anormales et complexes, tératomes ou embryomes, dans lesquelles le parasitisme cellulaire est antérieur au développement cancéreux, mais en constitue en quelque sorte la préface, et dans une certaine mesure en modifie les caractères.

3° *Tumeurs à tissus multiples et leurs dérivés néoplasiques.*

## 2. — CANCERS ÉPITHÉLIAUX.

Les néoplasies malignes qui se développent aux dépens des tissus épithéliaux constituent le plus fort contingent des cancers et, pour un grand nombre d'auteurs même, sont les seuls cancers. Nous avons précédemment exposé pourquoi l'identité de processus nous paraissait justifier la réunion sous le même nom et dans une étude commune de toutes les néoplasies malignes, quelle qu'en fût la nature cellulaire. Mais l'identité du processus fondamental n'empêche pas que les propriétés inhérentes à chaque espèce cellulaire ne se marquent dans l'évolution néoplasique, donnant aux tumeurs de chaque classe et de chaque variété une physionomie propre.

Les tissus épithéliaux sont uniquement cellulaires; ils ne possèdent pas d'appareils de nutrition qui leur soient propres, et sont sous ce rapport dans la dépendance des tissus conjonctivo-vasculaires. Enfin, adaptés à des fonctions spéciales, ils sont tous plus ou moins hautement différenciés; un très grand nombre élaborent des produits de sécrétion soit internes, soit externes, et de la complexité de leurs fonctions résultent des troubles particulièrement intenses dans les perturbations qu'y produit l'évolution néoplasique.

De ces propriétés générales résulte la physionomie particulière des cancers épithéliaux.

Et tout d'abord la complexité de ces cellules permet de suivre dans une certaine mesure les modifications qu'elles présentent dans l'évolution néoplasique, et de reconnaître que ces modifications sont identiques à celles que l'on observe dans les états morbides qui se trouvent constamment à l'origine des cancers.

La nature uniquement cellulaire du tissu épithélial permet de reconnaître avec certitude, dans les néoplasies qui s'y développent, ce qui appartient en propre au néoplasme, et qui en constitue le



*parenchyme*, et ce qui est adventice, éléments conjunctivo-vasculaires de soutien et de nutrition, le *stroma*.

Enfin les propriétés sécrétoires des cellules, perturbées mais partiellement persistantes dans l'évolution cancéreuse, expliquent, par la diffusion dans la circulation des produits solubles qu'elles élaborent, le retentissement sur l'organisme d'une lésion qui, bien que locale, arrive à déterminer un état morbide général et fatal, la *cachexie cancéreuse*.

Ce sont là les caractéristiques essentielles des cancers épithéliaux, que nous allons d'abord étudier en ce qu'elles ont de commun à toutes les tumeurs de ce type, pour les voir ensuite dans leurs particularités à propos de chaque variété considérée en particulier.

**TERMINOLOGIE.** — Mais il nous faut auparavant préciser le sens des termes que nous emploierons. La terminologie des tumeurs est en effet tellement variable selon les auteurs que presque aucune des dénominations employées ne peut être considérée comme ayant un sens défini, absolu, reconnu par tous. Dans ces conditions, chacun est libre de les employer dans le sens qu'il préfère, mais moyennant une définition précise préalable.

Si nous considérons le processus néoplasique comme continu, depuis la simple *hyperplasie inflammatoire*, passant par les étapes des tumeurs bénignes, *adénomes*, *papillomes*, pour aboutir en dernier terme aux formes malignes, *épithéliome* et *carcinome*, c'est une évolution qui n'est ni obligatoire, ni fatale, et dont chacune des étapes, qui peut être et est le plus souvent définitive, doit être distinguée par une appellation précise.

Sur les *hyperplasies inflammatoires*, il n'y a pas de doute et tout le monde emploie ces termes dans le même sens.

Mais pour les *papillomes* et les *adénomes*, il y a presque autant de définitions que d'auteurs. Pour nous, ces deux formes néoplasiques représentent des tumeurs dans lesquelles le processus hyperplasique s'est individualisé en quelque sorte, de manière à constituer comme un organe nouveau, sans fonctions, sans utilité pour l'organisme, auquel il n'est plus adapté, mais de vie locale et, partant, sans malignité. Nous ne donnerons donc le nom de papillome ou d'adénome qu'à des néoplasies bénignes, actuellement bénignes, non infectantes au moment où nous les considérons. Ce qui ne veut pas dire que nous ne pensions pas possible leur évolution cancéreuse ; mais alors, et à partir de ce moment, la néoplasie cesse de mériter les noms de papillome ou d'adénome, et doit être rangée dans les épithéliomes. Ainsi, et pour préciser, l'adénome et le papillome, qui pour nous confinent d'une part aux hyperplasies inflammatoires, et de l'autre aux cancers, représentent un stade encore bénin du processus néoplasique, et doivent être rangés dans les tumeurs bénignes.



Mais, et justement parce que le cancer peut succéder, et succède souvent à un adénome ou à un papillome, il conserve alors dans sa forme et dans sa structure histologique fine une partie des caractères morphologiques généraux des papillomes ou des adénomes, et cette forme de cancer peut être qualifiée d'épithéliome à type adénomateux, à type papillaire. Nous préférons néanmoins généralement désigner ces variétés de cancers sous le nom de formes typiques, le néoplasme reproduisant alors, et même avec exagération, les caractères généraux de l'organe dont il dérive, les caractères glandulaires dans la forme adénomateuse, les caractères de revêtement papillaire dans la forme papillomateuse.

Nous emploierons le terme *épithéliome* exclusivement dans le sens de néoplasie maligne. Il est, pour nous, synonyme de cancer épithélial. C'est dire que nous ne connaissons pas d'épithéliomes bénins, les lésions décrites sous ce nom appartenant soit aux hyperplasies inflammatoires (épithélioma contagiosum, par exemple), soit aux hétérotopies cellulaires (épithéliome calcifié). L'épithéliome étant synonyme de cancer, un qualificatif en précise l'espèce, par la mention de l'élément normal dont il dérive; un autre la variété, en exprimant le degré de sa déviation de la forme normale; *typique* s'il ressemble à cette forme normale et en conserve l'évolution; *métatypique* ou *atypique* selon qu'il en a plus ou moins complètement perdu les apparences.

Cette dernière forme, l'*épithéliome atypique*, est pour nous synonyme de *carcinome*, au sens où le mot est généralement employé en France. Bien que le terme de carcinome soit au contraire le plus généralement usité en Allemagne, et cela pour désigner presque toutes les formes du cancer épithélial, nous préférons ne pas l'employer, ou seulement dans le sens restreint que nous venons de dire. D'ailleurs ce mot, synonyme de cancer, pourrait à ce titre aussi bien s'appliquer à toutes les tumeurs malignes, ou, si on le restreint aux tumeurs épithéliales, il est difficile d'oublier le type erroné qu'il a servi à désigner, la tumeur alvéolaire de Virchow, qui n'est en réalité nullement alvéolaire, et moins encore, comme cet auteur le croyait, d'origine conjonctive.

**STRUCTURE HISTOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DES CANCERS ÉPITHÉLIAUX.** — Tout cancer épithélial se compose d'une masse cellulaire en prolifération active, qui est la partie essentielle de la néoplasie : c'est le *parenchyme*, et d'une trame conjonctivo-vasculaire qui soutient et nourrit le parenchyme : c'est le *stroma*. De leur union résulte un tissu complexe, organoïde, dont, comme on le voit, toutes les parties n'ont pas la même valeur.

**Parenchyme.** — Le *parenchyme*, qui est en réalité tout le cancer, est formé de cellules épithéliales dont les apparences varient naturellement selon la variété cellulaire entrée en prolifération néoplasique, mais



présentant en outre un certain nombre de caractères communs. Formées aux dépens d'un tissu plus ou moins différencié, ces cellules présentent toujours une différenciation faible, ou nulle. Même dans les formes typiques, elles ne représentent qu'incomplètement les formes normales correspondantes ; et la ressemblance est d'autant moindre que la forme originelle était plus différenciée. Ainsi, tandis que les cellules de l'épiderme peuvent être cancéreuses avec presque tous leurs caractères de différenciation morphologique et fonctionnelle, que les cellules cylindriques muqueuses peuvent également se retrouver telles dans les cancers des revêtements muqueux et des glandes, les cellules hépatiques, les cellules rénales, les cellules sécrétantes gastriques ne sont exactement représentées, avec toutes les particularités de leur morphologie complexe, dans aucune forme de cancer. Peu différenciées, les cellules cancéreuses montrent par contre le plus souvent des anomalies morphologiques nombreuses et portant soit sur le protoplasma, soit sur le noyau, et qui paraissent même d'autant plus nombreuses qu'elles dérivent de cellules plus différenciées. Le protoplasma renferme des inclusions de formes et de nature diverses, en rapport avec les variétés cellulaires en cause, et que l'on peut, pour une bonne part, expliquer par une conservation partielle et une perturbation des propriétés normales des cellules, kératinisation incomplète ou anormale, parakératose, dégénérescence kérato-hyaline, pour les cellules de l'épiderme, donnant lieu aux formes les plus bizarres d'inclusions cellulaires (capsules homogènes ou striées, formations concentriques, etc.), apparences rappelant à s'y méprendre les parasites du groupe des coccidies, et qui ont été en effet un moment considérées comme telles. Dans les épithéliomes glandulaires, ce sont des gouttes graisseuses, albumineuses, muqueuses, colloïdes, qui remplissent les vacuoles du protoplasma, et représentent un vestige et une perturbation de la sécrétion normale de ces cellules. Il en résulte des figures d'interprétation souvent difficile, et qui ont été également considérées comme parasites inclus du protoplasma. Une partie d'ailleurs de ces inclusions résultent de la perturbation d'une autre fonction, la fonction prolifératrice des cellules. Des mitoses avortées sèment ainsi dans le protoplasma des cellules naines, des fragments de chromatine, des centrosomes isolés au centre de vacuoles, avec un point fortement coloré au milieu d'une zone claire, arrondie, ressemblant ainsi à un œil d'oiseau, suivant la dénomination imagée employée pour désigner ces figures pseudo-parasitaires.

Les anomalies du processus de division cellulaire sont en effet un des points les plus étudiés de l'histologie des cellules cancéreuses ; nous en avons déjà précédemment exposé les formes principales, et nous avons d'autant moins de raisons de nous y étendre à nouveau que ce sont surtout les mitoses épithéliales, plus belles et plus



faciles à étudier, qui ont été le sujet de prédilection des études sur la division cellulaire dans les cancers.

Toutes les variétés d'anomalies du processus mitotique ont été rencontrées dans les cancers épithéliaux : mitoses pluripolaires (Cornil, Arnold), asymétriques (Hansemann), hyperchromatiques ou hypochromatiques (Klebs, Strœbe, Hansemann, Hauser, Schutz, etc.), abortives avec diminution des chromosomes, altération des centrosomes, etc. Mais ces anomalies n'ont rien de spécifique ; elles peuvent se rencontrer dans les néoformations inflammatoires, régénératrices, ou hyperplasiques ; elles se rencontrent également dans les autres formes de cancer, même les mitoses asymétriques qu'Hansemann avait cru propres aux carcinomes.

Et d'ailleurs, à côté de ces mitoses anormales, et qui traduisent surtout l'état pathologique des cellules cancéreuses, des mitoses parfaitement normales se rencontrent, et ce sont même le plus grand nombre.

La division directe s'observe également (Arnold, Galeotti, Strœbe, v. Müller), comme aussi les processus anormaux de fragmentation (Arnold, Strœbe, v. Müller) qui paraissent plutôt de l'ordre des phénomènes dégénératifs.

Même à l'état statique, les noyaux se présentent fréquemment avec des formes insolites : noyaux géants, noyaux bourgeonnants, noyaux hyperchromatiques ou hypochromatiques, nucléoles hypertrophiques ou en nombre exagéré. De ces diverses variétés nous fournirons des exemples dans l'étude des formes particulières.

Les cellules géantes épithéliomateuses sont de deux sortes, ou du moins ce terme peut s'appliquer à deux formes de cellules de dimensions exagérées. D'abord des cellules géantes à noyaux multiples, sortes de plasmodes multinucléés, qui sont le résultat de mitoses multipolaires (Cornil) et qui, réellement épithéliales, ne sont pas à confondre avec les cellules géantes du stroma d'origine conjonctive (1).

Mais on rencontre en outre, soit comme formes d'exception et isolées, soit assez nombreuses pour caractériser une variété particulière de cancer, des cellules à noyau unique, mais monstrueux, entourées d'un protoplasma également exagérément développé. Quelques auteurs (Hanot et Gilbert) les désignent encore sous le nom de cellules gigantesques pour les distinguer des cellules à noyaux multiples. Ces formes anormales sont d'ailleurs plus fréquentes dans les cancers conjonctifs que dans les épithéliomes. *En fait, chaque espèce cellulaire en prolifération néoplasique présente des formes géantes qui lui sont propres.*

(1) AUDRY, *Ann. de derm. et de syph.*, 1900. Audry a décrit des cellules géantes dans les épithéliomes malpighiens et les considère comme un mode de dégénérescence des éléments cellulaires épithéliomateux.



Les cellules cancéreuses ont une évolution qui se rapproche plus ou moins de l'évolution des cellules normales, selon la forme typique ou atypique du cancer. En dehors des cas où des mitoses tout à fait anormales leur donnent naissance, elles sont immédiatement atrophiées, dégénérées ou monstrueuses; la plupart, issues de mitoses parfaitement normales, sont à leur origine assez semblables aux cellules jeunes du tissu dont elles dérivent; puis les unes se différencient plus ou moins complètement suivant le type de ce tissu, les autres, au contraire, se développent sans se différencier, marquant seulement, par des anomalies de leur structure, quelques vestiges des propriétés de leurs cellules parentes. Dans les cancers cutanés, par exemple, les premières suivent les phases successives de la kératinisation, différenciation des filaments d'union, formation d'éléidine, kératinisation avec disparition du noyau; les autres, tout en croissant en volume, restent plus ou moins semblables aux cellules de la couche génératrice; seulement, de place en place, quelques-unes présentent dans leur protoplasma, homogène, non pourvu de filaments d'union, des portions qui donnent aux colorants les réactions de la kératine ou de la kérato-hyaline, et, se déformant irrégulièrement en cellules plus ou moins monstrueuses, marquent, par ces anomalies, le vestige de l'évolution normale qu'elles ne suivent qu'incomplètement. De même, dans les cellules épithéliomateuses glandulaires, l'apparition de vacuoles, remplies de produits divers, est souvent en rapport avec les sécrétions muqueuses, albumineuses, colloïdes, biliaires, que les cellules normales du tissu effectuent fonctionnellement.

Il y a donc, dans une certaine mesure, conservation de la fonction dans les cellules cancéreuses. Mais cette fonction considérablement troublée se distingue difficilement des processus de dégénérescence.

Dans quelle mesure cette fonction est-elle conservée?

Ces produits élaborés correspondent-ils aux produits normaux, et sont-ils utilisables pour l'organisme? C'est une question qui semble devoir recevoir une réponse négative. On trouve, il est vrai, dans les cancers typiques du foie, même dans leurs métastases, des concrétions de pigment biliaire, semblables à celles de la bile normale; du mucus dans les cancers gastriques, de la substance colloïde dans les cancers thyroïdiens, dont les métastases paraissent même assez typiques pour avoir été considérées comme tissu glandulaire normal. Mais, d'autre part, il ne semble pas que le développement du cancer et de ses métastases soit fonctionnellement équivalent aux fonctions de l'organe aux dépens duquel il se développe; car, lorsqu'il s'agit d'organes à sécrétion interne, cela n'empêche nullement le développement des affections résultant de la suppression de ces sécrétions, addisonisme, diabète, myxoedème, etc.

En dehors de ces vestiges de fonctions normales, en outre des per-



turbations de ces fonctions qui produisent les substances toxiques causes de la cachexie, et des diverses manifestations du cancer sur l'organisme, les cellules cancéreuses peuvent éventuellement manifester une autre propriété, qui n'appartient normalement à aucun épithélium, la mobilité. La mobilité des cellules cancéreuses a été admise par Virchow, par Carmalt, par Waldeyer, Weigert; nous l'avons également soutenue avec Troisier, en étudiant les migrations lymphatiques des cancers; Hansemann l'a observée dans le cancer du sein chez la chienne, et il nous paraît intéressant d'en tenir compte dans les phénomènes d'envahissement progressif des tissus par le cancer, envahissement qui s'effectue exclusivement par les cellules jeunes, les seules auxquelles précisément on soit autorisé à attribuer les propriétés de mobilité.

L'évolution des cellules épithéliomateuses est variable selon les types considérés, mais, d'une manière générale, elle est assez courte, et ces éléments si activement proliférants sont aussi hâtivement dégénérents.

Les *dégénérescences* des cellules cancéreuses sont multiples. Pour une partie, il est assez difficile de distinguer ce qui doit être considéré comme vestige de fonction ou comme dégénérescence; telles sont les surcharges graisseuse et glycogénique.

Les cancers colloïdes de l'intestin, de l'estomac, des voies biliaires se développent aux dépens de revêtements épithéliaux à cellules muqueuses, et leur substance colloïde ne paraît autre qu'une modification de la substance muqueuse élaborée par ces cellules.

L'hyaline des épithéliums de revêtement, à laquelle on doit attribuer bon nombre des inclusions pseudo-parasitaires des épithéliomes ectodermiques, paraît également résulter d'une perversion du processus de kératinisation.

On a mentionné la dégénérescence amyloïde (Borst) comme pouvant atteindre les cellules du cancer; nous n'en avons jamais rencontré d'exemple.

En outre de ces modalités dégénératives à apparences un peu spéciales, le plus souvent c'est à une nécrose banale du protoplasma, précédée de pycnose du noyau, ou de karyolyse, que succombent les cellules cancéreuses. Cela se voit avec une grande netteté dans les épithéliomes formés de masses compactes de cellules qui se renouvellent activement à la périphérie, au contact du stroma vasculaire, et dégénèrent au centre en amas pseudo-caséux où les éléments confondus ont perdu tous détails de structure et toute affinité colorante élective, tandis qu'une zone intermédiaire se dessine au pourtour, marquée par la coloration foncée des noyaux pycnotiques.

La dégénérescence calcaire se rencontre dans un certain nombre de cancers, notamment de l'ovaire, du sein, de l'utérus; nous l'avons observée dans un cancer des voies biliaires intra-hépatiques, où



s'étaient formées de petites sphérules calcaires au sein même des lobules épithéliomateux. Mais le plus souvent ces productions se rencontrent dans le stroma.

**Stroma.** — Le stroma, charpente de soutien et de nutrition du néoplasme, n'est pas spécifique, n'est pas cancéreux. Il est formé aux dépens du tissu conjonctivo-vasculaire de la région envahie qui peut même, dans certains cas, le constituer presque sans aucune modification de sa texture. C'est ce qui arrive notamment dans le cancer secondaire du poumon, quand les cellules cancéreuses envahissent les alvéoles, y prolifèrent, les remplissent et forment alors un tissu solide dont la trame alvéolaire est uniquement constituée par le tissu même du poumon, les parois des alvéoles fournissant, en même temps que la charpente de soutien du tissu nouveau, une circulation abondante qui en assure la nutrition.

Le stroma est ainsi formé de tissu conjonctif, de vaisseaux et des vestiges plus ou moins longtemps persistants des éléments divers qui peuvent se rencontrer dans la région envahie. Il se développe sous l'influence de l'irritation suscitée par le cancer qui agit à la manière d'un corps étranger, et son importance est extrêmement variable selon les cas, comme est variable la structure même du tissu dans lequel se développe le cancer. C'est ainsi que dans les épithéliomes développés aux dépens du revêtement épithélial superficiel de la peau, le stroma se forme du tissu conjonctif dermique pénétré par les bourgeons épithéliomateux. Dans les cancers glandulaires, c'est la trame même de l'organe qui, le plus souvent, a été déjà antérieurement modifiée par l'inflammation chronique antécédente au cancer. Mais ce qui est surtout à considérer, c'est que, dans le développement du néoplasme, l'activité prolifératrice du stroma paraît toujours inférieure et secondaire à celle de la masse parenchymateuse; c'est dans cette dernière que les mitoses se voient en abondance, dans toutes les formes à croissance rapide, et, même dans ces formes, elles sont exceptionnelles dans les éléments conjonctifs du stroma. En outre, et ce qui prouve mieux encore la banalité du stroma, c'est que, dans les métastases, il y a uniquement migration des cellules épithéliales, et quand celles-ci s'arrêtent dans un organe on peut, comme dans l'exemple du poumon précédemment cité, voir le stroma uniquement constitué par les éléments de la région, d'où un aspect variable de la texture d'un même néoplasme dans ses divers foyers de généralisation, chacun étant influencé par la texture même de la partie envahie.

Les vaisseaux néoformés sont de structure anormale; ce sont le plus souvent des réseaux de capillaires, trop larges, à parois trop minces pour l'intensité de la circulation, et qui, fragiles, se rompent fréquemment. Les hémorragies sont communes dans ces tumeurs à croissance rapide et, d'autre part, l'imperfection de l'appareil circulatoire entraîne des troubles nutritifs graves et des altéra-



tions dégénératives de masses plus ou moins étendues du tissu.

Les cancers, par contre, ne paraissent pas renfermer de lymphatiques néoformés. Ceux qui s'y trouvent sont ceux de la région, et l'on n'admet plus, comme l'avaient cru Cornil et Ranvier, une communication directe des alvéoles de la tumeur avec ces réseaux lymphatiques.

Outre les éléments conjonctifs, on rencontre dans le stroma des cellules plus ou moins abondantes selon les cas, et qui ne sont, elles aussi, que des éléments accessoires, ne participant qu'indirectement à l'évolution néoplasique ; des leucocytes polynucléaires et mononucléaires, ces derniers du type lymphocyte. Les polynucléaires se voient surtout, et en grande abondance, dans les cancers infectés. Dans les mêmes conditions, nous avons observé une abondance extrême de leucocytes éosinophiles (1), dans un cancer du col utérin où le nombre des éosinophiles entourant les cellules épithéliomateuses était tel que la coloration de leurs granules teintait de rose le fond de la coupe examinée aux faibles grossissements. Les mastzellen, cellules à granulations métachromatiques, sont aussi parfois en grande abondance dans le stroma ; dans les faits où nous en avons vu un grand nombre, il s'agissait également de cancers infectés. Cependant, l'abondance des leucocytes dans les cancers n'est pas toujours en rapport avec une infection. Dans des cancers parfaitement aseptiques, on peut voir un grand nombre de leucocytes, et cela quand des parties plus ou moins importantes du tissu sont nécrosées. Certains épithéliomes kystiques, à cavités renfermant des cellules dégénérées, donnent à ce point de vue des figures particulièrement démonstratives, car on peut voir les leucocytes sortir des vaisseaux dilatés du pourtour, infiltrer la couche épithéliale pariétale, dont les cellules cylindriques en sont pénétrées, et s'accumuler enfin dans la cavité dont le contenu dégénéré exerçait vraisemblablement sur eux une influence chimiotactique attractive. C'est d'ailleurs un phénomène fréquemment constaté dans la plupart des cancers que la pénétration de leucocytes dans le protoplasma des cellules, et nous avons précédemment rapporté les opinions de Klebs et de Schleich, qui y ont voulu voir une sorte de fécondation cellulaire, cause pathogène du processus cancéreux. L'exemple précédent nous explique la chose d'une manière plus satisfaisante ; ce sont des phénomènes de phagocytose, et les cellules ainsi parasitées par les leucocytes présentent des signes de dégénérescence, ou sont voisines d'éléments dégénérés.

Le stroma de beaucoup de cancers renferme des cellules géantes, qui ne sont pas, comme celles que nous avons précédemment décrites dans le parenchyme, des éléments néoplasiques, mais appartiennent aux diverses variétés des cellules géantes des processus inflammatoires ; ce sont tantôt des cellules géantes de corps étrangers où l'on

(1) *Soc. méd. des hôp.*, 1906.



trouve des débris d'épithélium corné, des détritux, des plaques de cholestérine ; ou bien des cellules géantes semblables à celles du tissu de granulation, et en rapport avec des processus infectieux ; même les cellules géantes de la tuberculose peuvent, dans certains cas, se trouver mêlées aux épithéliums cancéreux. Indépendamment des cas où le cancer se développe aux dépens du lupus, le fait de la coexistence parallèle de ces deux lésions se voit parfois dans les ganglions, surtout ceux de la région cervicale, et nous avons ainsi, dans un cas de cancer de la langue, trouvé des ganglions où des lobules d'épithéliome pavimenteux étaient en contact avec un tissu tuberculeux semé de cellules géantes.

Le stroma renferme enfin des éléments divers, vestiges plus ou moins altérés des tissus envahis, faisceaux conjonctifs, fibres élastiques, nerfs, fibres musculaires, etc.

**TEXTURE.** — La texture des cancers épithéliaux dépend de la disposition des éléments du parenchyme et du stroma, et de leurs rapports réciproques.

Dans les épithéliomes typiques, la néoplasie conserve la morphologie du tissu dont elle dérive ; tubes tapissés d'épithélium cylindrique pour les épithéliomes dérivant des glandes intestinales, par exemple ; travées épithéliomateuses dans l'épithéliome trabéculaire du foie, etc., cette forme typique se rencontrant non seulement dans l'organe primitivement atteint, mais encore dans les métastases ganglionnaires ou viscérales.

Dans les épithéliomes métatypiques, la forme et le groupement cellulaires sont encore d'un épithélium, mais ne correspondent plus à la morphologie du tissu normal originel, comme il arrive pour la plupart des cellules modifiées par les processus inflammatoires chroniques.

Enfin les épithéliomes atypiques sont des néoplasies épithéliales dont la morphologie cellulaire ne correspond plus à aucun type normal quelconque. Et il n'y a pas seulement modification des formes cellulaires, il y a également perturbation plus ou moins complète des rapports que les cellules épithéliales affectent les unes avec les autres. Il y a tendance à l'infiltration, à la dissociation des éléments conjonctifs par des cellules qui ne possèdent plus leurs propriétés d'adhésion normales, et s'accumulent libres, dans des sortes de cavités, ou d'alvéoles, interstices conjonctifs dont les parois représentent le tissu préexistant de la région envahie, plus ou moins modifié par la réaction inflammatoire que suscite l'invasion épithéliale. C'est l'épithéliome diffus, infiltré, le carcinome, au sens où nous l'entendons habituellement en France. C'est alors que, selon la proportion plus grande des cellules, le tissu mou, peu consistant, est comparé à la matière cérébrale, cancer *encéphaloïde*, cancer médullaire des Allemands ; ou quand, au contraire, la trame conjonc-



tive particulièrement épaisse restreint la prolifération épithéliale, on a les formes dures du cancer atrophique, du *squirre*, ou cancer fibreux.

De ces variétés de texture résultent les formes macroscopiques des cancers.

**ÉVOLUTION LOCALE. DÉBUT.** — Le début du cancer est le point le plus intéressant de son histoire. C'en est aussi le plus difficile à étudier : sauf exception, l'examen n'étant possible que lorsqu'une évolution déjà longue a profondément modifié les parties primitivement atteintes. Et quand, au contraire, la lésion est initiale, on peut douter de l'interprétation exacte qu'on en doit faire, et se demander si elle est réellement de nature cancéreuse.

Cette lésion initiale, nous la pouvons étudier dans deux conditions différentes : 1° quand nous rencontrons un cancer vraiment à son début ; 2° quand le cancer dans son processus extensif procède par transformation des parties voisines, et non par substitution suivant son mode habituel.

Dans tous les cas où l'on rencontre un cancer épithélial qui, non seulement par ses petites dimensions, mais encore par sa constitution même, peut être considéré comme au début de son évolution, il apparaît développé aux dépens d'une lésion antécédente. Tel est le résultat de notre observation personnelle, et il nous paraît confirmé par ce que nous connaissons des faits publiés.

Ces lésions antécédentes sont de deux sortes : 1° hétérotopies cellulaires par malformation du développement ; 2° hyperplasies inflammatoires ou fonctionnelles, simples, ou déjà individualisées en tumeur, adénome ou papillome selon les organes.

**1° Cancers d'origine hétérotopique.** — Comme exemple de la première forme, nous prendrons le plus petit cancer cutané que nous ayons observé et qui mesurait moins d'un centimètre de diamètre. Cela avait commencé par une petite nodosité grisâtre du dos de la main, dure, surmontée d'une squame cornée, et que le malade portait depuis un nombre indéfini d'années, sans en pouvoir préciser l'origine. Rapidement, elle s'était mise à croître, était devenue douloureuse, et écorchée, par grattage, présentait une fissure suintante à son milieu. Excisée chirurgicalement, une coupe médiane de cette petite tumeur (fig. 1) montrait un revêtement épidermique épaissi et légèrement papillomateux, interrompu en partie au niveau du point excorié. Au-dessous de ce revêtement épidermique épaissi, mais sans continuité directe avec lui, un certain nombre de lobules épithéliomateux, une dizaine environ, sont répartis dans l'épaisseur du derme. Quelques-uns sont tout petits, d'autres un peu plus gros ; un surtout, plus volumineux, atteint la surface au niveau du point où l'épiderme est partiellement enlevé. Ces masses sont arrondies ou légèrement lobulées ; elles sont formées de cellules



épithéliales tassées les unes contre les autres (fig. 2), polyédriques au centre, cubiques en couche continue à la périphérie ; par leurs apparences morphologiques, leurs réactions colorantes, elles ressemblent aux cellules de la couche basale de l'épiderme ; plusieurs sont en karyokinèse ; aucune ne présente d'évolution cornée ; au centre de

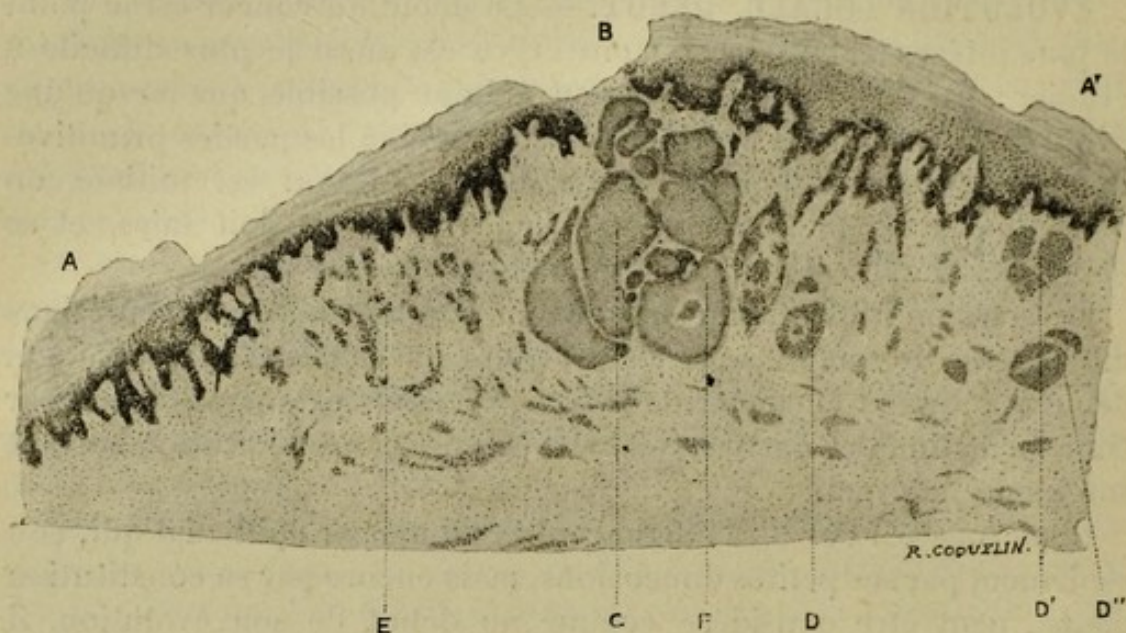


Fig. 1. — Cancer de la peau d'origine hétérotopique. — Épithéliome pavimenteux métatypique au début de son évolution (Menetrier).

Cette petite tumeur s'était développée sur le dos de la main d'un homme de cinquante ans, aux dépens d'une nodosité verruqueuse ancienne, d'un nævus qui, plusieurs fois excorié par le malade, avait pris récemment une croissance rapide et était devenu douloureux. Elle fut enlevée chirurgicalement par Ricard.

Le néoplasme est uniquement constitué par un groupe d'ilots cellulaires hétérotopiques, situés sous l'épiderme, mais indépendamment de lui, et qui poussent vers la surface au niveau du point excorié. On aperçoit de part et d'autre sous l'épiderme d'autres ilots cellulaires hétérotopiques restés à un moindre degré de développement et qui sont les uns et les autres formés des cellules des nævi.

A, A', couche épidermique légèrement papillomateuse et hypertrophique au niveau de la tumeur, mais sans connexion avec elle ; elle est interrompue en B par une perte de substance qui, sur la pièce fraîche, était linéaire, et a été accidentellement agrandie dans la préparation de la coupe ; C, ilots cellulaires hétérotopiques (cellules næviques) en croissance néoplasique ; D, D', D'', ilots voisins moins développés ; E, amas de cellules næviques non hyperplasiés ; F, lobule dont les cellules hâtivement proliférées commencent à dégénérer au centre. (Grossissement : 16<sup>D</sup> environ.)

la plus grosse masse, un certain nombre sont en dégénérescence nécrotique avec pycnose du noyau.

Ces éléments cellulaires correspondent aux cellules hétérotopiques des nævi ; il y a du reste dans quelques papilles de la surface des amas pigmentaires, qui confirment la nature nævique de l'affection. Ils sont d'autre part en prolifération active, ce qui est prouvé non seulement par la constatation de karyokinèses dans quelques-uns d'entre eux, mais aussi par la notion clinique de l'accroissement rapide de la petite tumeur, alors que l'examen prouve que cet



accroissement tient uniquement à l'augmentation des nodules épithéliaux, le tissu conjonctif de la région ne présentant aucun signe d'hyperplasie. Ainsi, éléments d'origine hétérotopique, de nature épithéliale, en prolifération active, nulle autre lésion qu'un épithéliome au début ne peut donner ces apparences. Et d'ailleurs la morphologie des îlots cellulaires correspond à un type fréquent de cancer

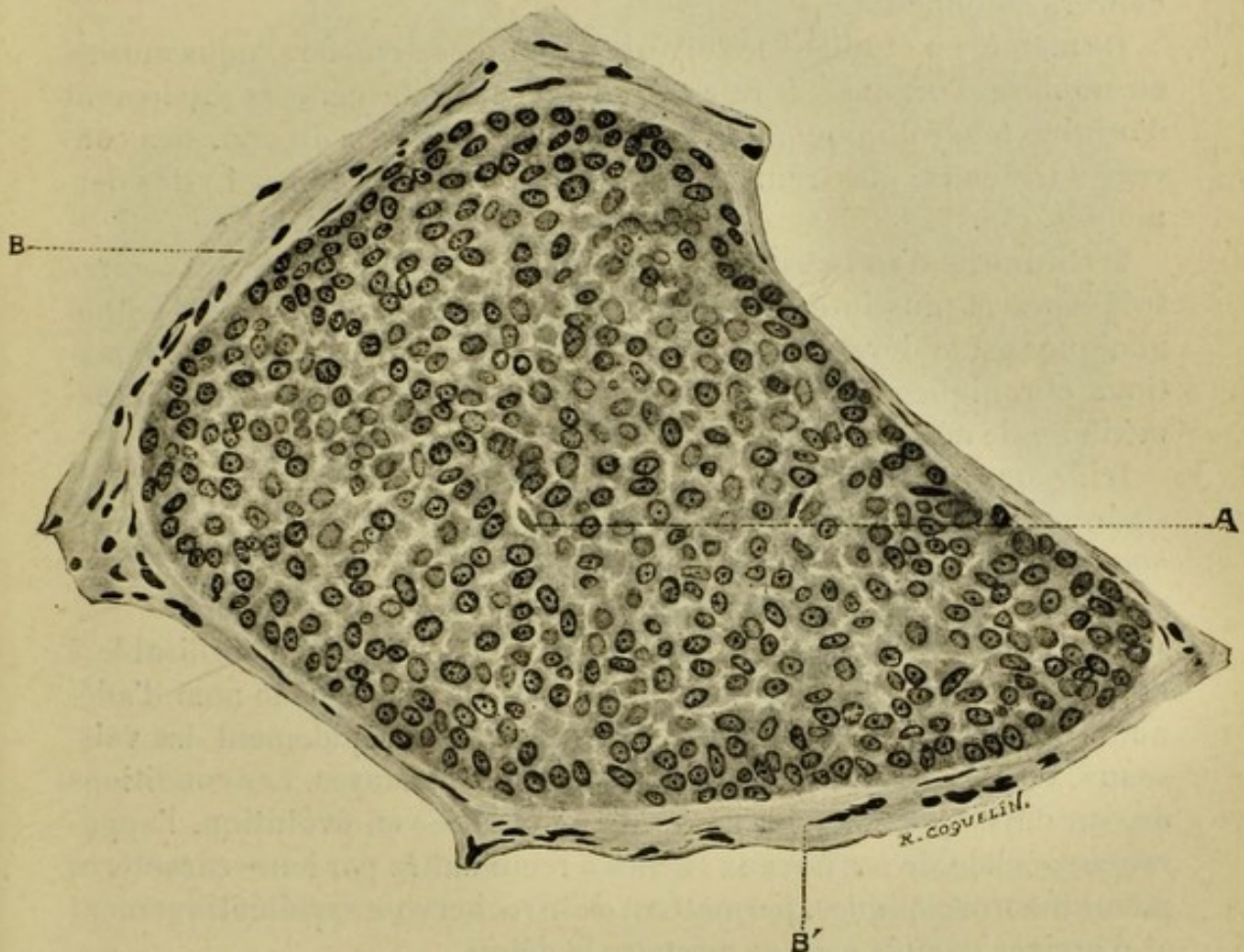


Fig. 2. — Épithéliome pavimenteux métatypique (Menetrier).

Un des lobules de la tumeur représentée à la figure 1 à un plus fort grossissement.

Les cellules néoplasiques sont de type épithélial à gros noyau rond ou ovoïde, nucléolé, à protoplasma formant un corps cellulaire polyédrique, et rappellent ainsi dans une certaine mesure la forme pavimenteuse des épithéliomes malpighiens, mais il n'y a ni différenciations exoplastiques, ni épines cellulaires comme dans ces dernières cellules, et ces éléments sont vraiment métatypiques, ce qui tient à leur origine aux dépens de cellules épithéliales hétérotopiques, constitutives des îlots cellulaires des nævi; A, lobule d'épithéliome métatypique; B, B', stroma conjonctif. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

cutané. On conçoit en effet, que l'évolution continuant, la couche épidermique achèverait de desquamer, les lobules épithéliomateux bourgeonneraient à la surface et dans la profondeur et constitueraient un épithéliome métatypique correspondant à la forme décrite par Krompecher, Darier, sous le nom d'épithéliome à cellules basales. Borrmann (1), notamment, a réuni un assez grand nombre de faits

(1) BORRMANN (Robert), Die Entstehung und das Wachstum des Hautcarcinoms (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904).



semblables, et si sa conclusion que tous les cancers cutanés doivent dériver d'une telle origine nous paraît certainement exagérée, ses faits, comme le nôtre, prouvent du moins que c'en est une origine possible. Nous aurons du reste à revenir sur le rôle des nævi dans le développement des cancers, à propos des cancers mélaniques notamment, et non seulement des cancers épithéliaux, mais aussi des cancers conjonctifs.

De même, en étudiant les diverses espèces de cancers, nous aurons en nombre d'organes à relever la présence de cancers également d'origine hétérotopique, à propos des branchiomes du cou, des cancers surrénaux, des reins, de l'évolution maligne des kystes dermoïdes, etc.

**2° Cancers d'origine hyperplasique.** — Plus important comme fréquence et plus intéressant au point de vue des inductions pathogéniques est le développement du cancer aux dépens des inflammations chroniques hyperplasiques, simples, ou après un stade intermédiaire de néoplasie bénigne, papillome ou adénome.

Ici, pour saisir l'épithéliome à son début, il est important de s'adresser à des formes cancéreuses d'une évolution suffisamment connue, pour ne pas hésiter sur la destinée ultérieure des lésions encore initiales au moment où on les observe.

Le *cancer des cirrhoses* nous a paru particulièrement utilisable à ce point de vue. Bien qu'habituellement désigné sous le nom d'adénome du foie, c'est un vrai cancer, qui envahit rapidement les vaisseaux, et est capable de se disséminer par métastases. Les conditions de son développement, au cours d'une cirrhose en évolution, l'apparence spéciale de ses noyaux faciles à reconnaître par leurs caractères même macroscopiques, permettent de le rechercher systématiquement et d'arriver parfois à en surprendre le début.

Et en effet, on peut trouver dans des cirrhoses, arrêtées dans leur évolution, par une affection intercurrente, de petits noyaux adénomateux que nous croyons devoir considérer légitimement comme cancers hépatiques au début.

Dans un premier cas, chez un malade mort de pneumonie, le foie, avec des lésions de cirrhose atrophique commune, à petites granulations, présentait en un seul point un noyau ovoïde (fig. 3), de 1 centimètre et demi de large dans son plus grand diamètre, et qui, plus volumineux que les granulations de la cirrhose, de consistance plus molle, tranchait en outre, par sa couleur d'un jaune plus clair, sur le reste du tissu hépatique.

En coupe, ce noyau ovoïde est entouré d'un anneau de tissu fibreux de la cirrhose, qui lui fait comme une capsule, se continue en dehors avec les grosses travées fibreuses voisines, et au contraire en dedans ne pénètre dans le nodule que sous forme de fines trabécules conjonctives. Tout autour, les granulations cirrhotiques avoisinantes



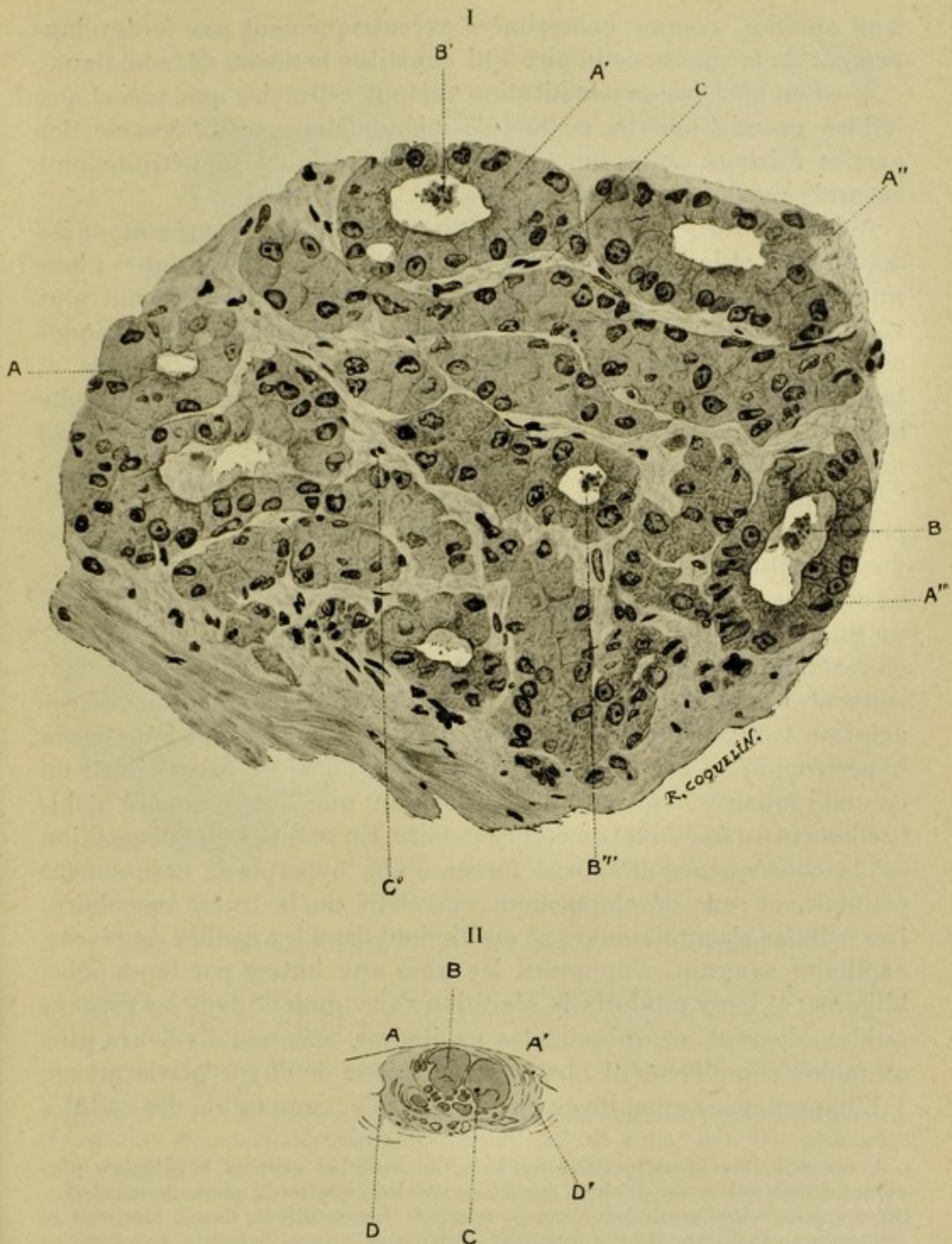


Fig. 3. — Début de la formation adénomateuse dans un foie cirrhotique (Menetrier).

Le malade était mort de pneumonie au cours d'une cirrhose alcoolique en évolution, et non encore parvenue à sa phase terminale. L'adénome est représenté (fig. 3, II) de grandeur naturelle. C'est une granulation de cirrhose plus volumineuse que les autres, de coloration jaune d'or, plus molle, et dont le développement hypertrophique a comprimé excentriquement le tissu cirrhotique avoisinant. Figure 3, II: A, A', surface du foie; B, noyau adénomateux principal, entouré de noyaux hypertrophiques plus petits; C, point dessiné à un plus fort grossissement à la figure 3, I; D, D', tissu hépatique comprimé.



sont aplaties, comme comprimées excentriquement par le développement de la masse cellulaire qui constitue le noyau adénomateux.

C'est en effet par sa constitution surtout cellulaire que, même aux faibles grossissements, ce nodule adénomateux se différencie des parties voisines, où les amas de cellules hépatiques sont étroitement enserrés par les bandes scléreuses.

A de plus forts grossissements (fig. 3), ses cellules présentent les apparences et les réactions colorantes des cellules hépatiques ; leur protoplasma est de même finement granuleux ; mais elles sont plus volumineuses que les cellules voisines et que les cellules hépatiques normales. Elles sont manifestement hypertrophiques. En outre, et tandis que presque toutes les cellules de ce foie présentent une infiltration graisseuse plus ou moins considérable, les cellules du nodule adénomateux en sont totalement dépourvues.

Ces cellules hépatiques hypertrophiques ne présentent pas la disposition trabéculaire radiée normale, qui, du reste, a également disparu dans les lobules de la cirrhose ; mais réparties en masses agglomérées, en cordons courts, en petits amas arrondis, folliculeux, elles tendent, en un grand nombre de points, à s'ordonner autour d'une cavité centrale en revêtement cubique régulier, et dans cette cavité centrale se voient souvent un bloc biliaire ou des détritux granuleux. Autour de ces acini se trouvent des capillaires sanguins. Ces cellules hépatiques hypertrophiques ont donc tendance à s'ordonner en tubes courts ou en acini biliaires, suivant une disposition que l'on compare habituellement au foie fœtal ou embryonnaire. En réalité, cette disposition est la conséquence directe et forcée d'une hyperplasie uniquement cellulaire et sans développement corrélatif de la trame vasculaire. Les cellules s'accroissent et se multiplient dans les mailles du réseau capillaire sanguin, s'opposant les unes aux autres par leurs pôles biliaires ; et leurs produits de sécrétion s'accumulent dans les espaces qui les séparent, et qui sont les capillaires biliaires, d'ailleurs plus ou moins complètement obstrués, en raison de l'hyperplasie même.

L'hyperplasie se manifeste en outre par l'accumulation des cellules

A un plus fort grossissement (fig. 3, I), on voit les cellules hépatiques plus volumineuses que normalement, et surtout que les cellules du parenchyme cirrhotique voisin ; elles se différencient en outre de ces dernières, toutes infiltrées de graisse, par l'absence de granulations graisseuses à leur intérieur. Ces cellules hyperplasiques ont généralement conservé la disposition trabéculaire, mais, dans leurs trabécules élargies, elles se disposent de place en place en revêtement entourant une cavité centrale et qui renferme souvent des amas de pigment biliaire. Ainsi se forment des acini biliaires, par prolifération des cellules des travées, qui, en se multipliant, s'ordonnent autour d'un axe biliaire, correspondant à leurs faces de contact. Pour le reste, ces cellules ont conservé leur apparence normale, leur protoplasma granuleux, leurs noyaux régulièrement conformés et leurs propriétés sécrétantes ; A, A', A'', A''', disposition en acini biliaires des cellules des travées hépatiques ; B, B', B'', concrétions de pigment biliaire dans les cavités acineuses ; C, C', stroma conjonctif renfermant des capillaires sanguins généralement aplaties. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)



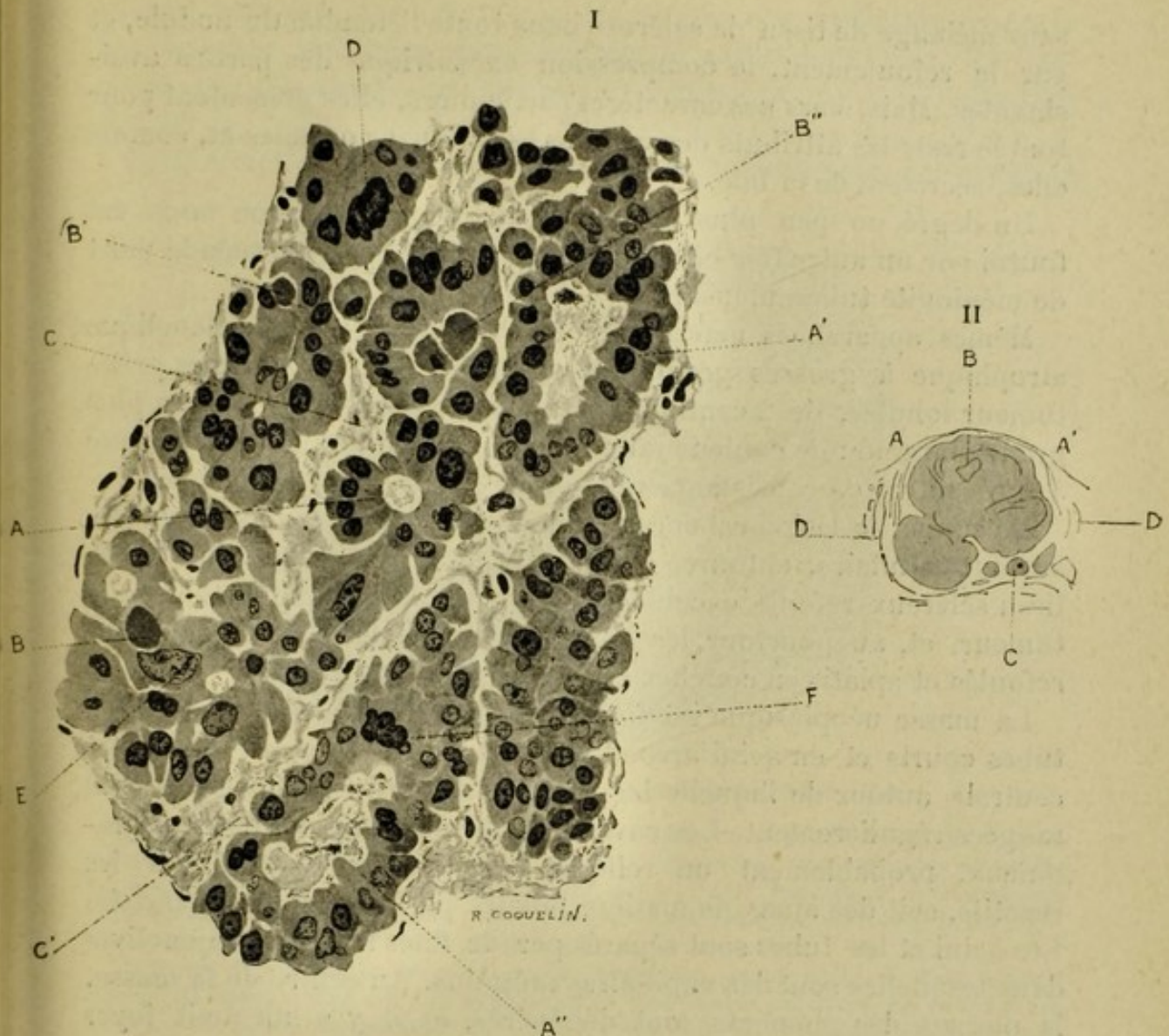


Fig. 4. — Adénome acineux, ou petit cancer acineux (Menetrier).

Ce degré plus avancé de la lésion a été rencontré dans un foie de cirrhose alcoolique, et chez un malade mort de méningite avant que sa cirrhose ait abouti à la phase cachectique. Le petit noyau adénomateux, de couleur jaune vif, avec au centre une teinte légèrement hémorragique, est représenté grandeur naturelle à la figure 4, II.

Figure 4, II : A, A', surface du foie ; B, noyau adénomateux, dont les cellules au centre sont en partie dégénérées ; C, point dessiné à un plus fort grossissement figure 4, I ; D, tissu hépatique cirrhotique, comprimé excentriquement.

A un plus fort grossissement (fig. 4, I), on voit que la disposition trabéculaire a presque complètement disparu, et les cellules sont généralement en groupements acineux autour des cavités, qui sont des centres biliaires, comme en témoigne la présence de pigment biliaire, dans quelques-unes d'entre elles tout au moins. Les cellules sont plus modifiées, plus volumineuses, plus irrégulières ; leur protoplasma est homogène, et leurs noyaux présentent fréquemment des anomalies. Les uns sont hyper ou hypochromatiques ; quelques-uns, de très grande taille, sont lobés ou bourgeonnants. Il y a donc tendance manifeste à l'atypie cellulaire et, malgré le petit volume de la tumeur, on trouve dans ces caractères des éléments suffisants pour penser que le cancer est déjà pleinement constitué.

A, A', A'', cavités acineuses tapissées de cellules modifiées ; B, B', B'', concrétions biliaires ; C, C', stroma et vaisseaux sanguins ; D, noyau géant hyperchromatique ; E, noyau géant hypochromatique ; F, noyau bourgeonnant. (Grossissement: 317<sup>D</sup>.)



sans mélange de tissu de sclérose dans toute l'étendue du nodule, et par le refoulement, la compression excentrique des parties avoisinantes. Mais, hors ces caractères particuliers, elles présentent pour tout le reste les attributs des cellules hépatiques normales et, comme elles, sécrètent de la bile.

Un degré un peu plus avancé de la même évolution nous est fourni par un autre foie cirrhotique, rencontré chez un malade mort de méningite tuberculeuse.

Mêmes apparences macroscopiques du foie; cirrhose alcoolique atrophique à grosses granulations; en un seul point, une petite tumeur lobulée, de 2 centimètres et demi de diamètre dans sa plus grande largeur; de couleur jaune clair, avec un point hémorragique à son centre; de consistance plus molle que les parties voisines.

En coupe, la lésion est encore constituée par une masse lobulée, surtout cellulaire, entourée d'une capsule fibreuse constituée par le tissu scléreux refoulé excentriquement par le développement de la tumeur, et, au pourtour, les lobules de la cirrhose sont également refoulés et aplatis en couches concentriques (fig. 4).

La masse néoplasique est formée d'amas cellulaires, disposés en tubes courts et en acini arrondis, ayant pour la plupart une cavité centrale autour de laquelle les cellules de forme prismatique sont rangées régulièrement. Les cavités renferment soit des détritux granuleux, probablement un reliquat albumineux coagulé par les réactifs, soit des amas de matière biliaire parfaitement caractérisée. Les acini et les tubes sont séparés par de fines travées conjonctives dans lesquelles sont des capillaires sanguins. Au centre de la masse, la plupart des éléments sont dégénérés, et il y a un petit foyer hémorragique.

A de plus forts grossissements (fig. 4), les cellules qui tapissent ces tubes et acini, et constituent la masse néoplasique, ressemblent encore beaucoup aux cellules hépatiques avoisinantes. Cependant leur protoplasma est moins granuleux, plus homogène; il prend plus fortement les matières colorantes. Les cellules sont plus volumineuses; elles sont inégales en volume; certaines sont manifestement hypertrophiques. Les noyaux sont très colorés, hyperchromatiques, généralement volumineux, et de place en place on en trouve d'énormes, intensivement colorés, lobés, ou bourgeonnants. Bien qu'il s'agisse d'une pièce d'autopsie, on trouve un nombre assez grand de figures de karyokinèse.

En somme, ce cas nous présente une accentuation des particularités observées dans le cas précédent, mais il s'y relie assez étroitement pour pouvoir être considéré seulement comme un degré de plus de la même évolution.

Nous avons d'ailleurs retrouvé les mêmes formes d'altérations cellulaires, les mêmes groupements en tubes et en acini, dans un



cancer parvenu aux dernières étapes de son évolution, masses néoplasiques multiples dans le foie, et métastases dans les viscères, et présentant ainsi toutes les caractéristiques de l'affection (fig. 5).

Cette sériation des faits nous autorise, ce nous semble, à considérer

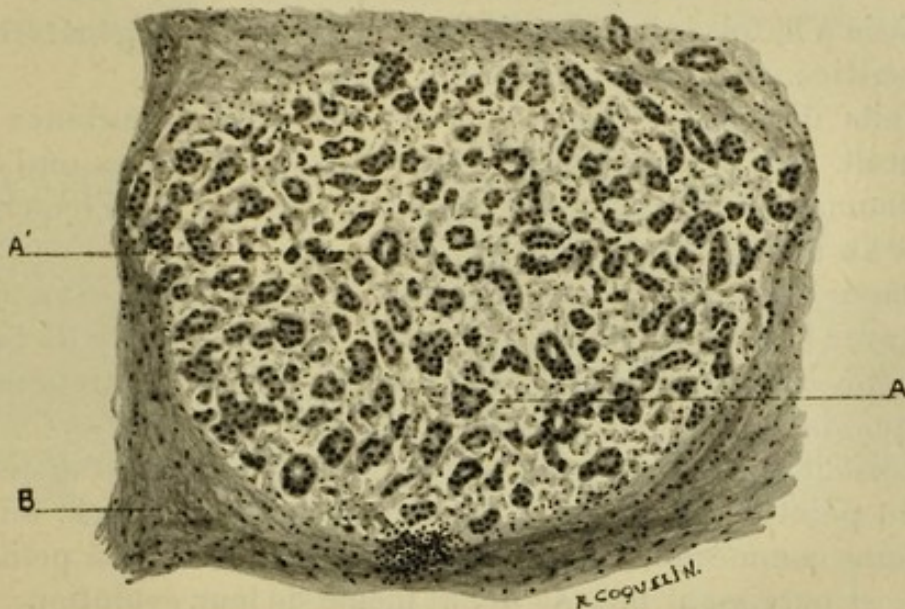


Fig. 5. — Cancer hépatique de type acineux (Menetrier).

D'après une préparation provenant d'un foie cancéreux, énorme, pesant 3<sup>kg</sup>,800, rempli de masses néoplasiques en grande partie dégénérées, ou infiltrées de vastes nappes hémorragiques, et dans lequel le parenchyme hépatique avait presque entièrement disparu. Il y avait, en ce cas, lithiase des gros conduits hépatiques au niveau du hile et du canal cholédoque.

La figure 5 représente un petit noyau cancéreux jeune, entouré d'un stroma conjonctif fibreux. Les cellules néoplasiques sont toutes groupées en petits amas acineux, le plus souvent avec une lumière centrale et rappelant ainsi complètement la disposition des acini biliaires précédemment représentés (la figure est ici à un grossissement beaucoup plus faible, pour montrer l'ensemble du nodule cancéreux). On trouvait même également dans quelques-uns de petites concrétions biliaires. La morphologie des éléments cellulaires est d'ailleurs très semblable à ceux de la figure 4. La disposition acineuse se retrouvait en outre dans les métastases dans les autres organes de ce cancer primitif hépatique.

A, A', disposition en acini des cellules cancéreuses; B, B', stroma fibreux. (Grossissement : 97<sup>D</sup>.)

comme le début d'un cancer le petit noyau hyperplasique et acineux de notre premier cas, puisqu'il se trouvait dans les mêmes conditions pathogéniques, et avec les mêmes apparences au microscope comme à l'œil nu, qu'un cancer indubitable prouvé par sa généralisation.

Mais, d'autre part, ce petit néoplasme ressemblait de bien près aux autres lobules de la cirrhose; la tendance hyperplasique est en effet commune dans les éléments épithéliaux des cirrhoses; elle se caractérise habituellement par l'allongement et l'épaississement des trabécules hépatiques qui, gênées dans leur développement par le tissu scléreux qui les entoure, s'incurvent, s'enroulent sur elles-mêmes, à la manière des écailles d'un bulbe d'oignon, constituant ce que l'on a



appelé l'évolution *nodulaire*, et qui est en réalité l'adénome vrai du foie. Notre petite tumeur ne représente en somme qu'une accentuation légère de cet état hyperplasique, et c'est ce que nous considérerons justement comme le début de l'évolution néoplasique, le moment du passage de l'hyperplasie au cancer.

Ainsi, dans cet exemple, le cancer procède directement d'une hyperplasie à la fois inflammatoire et fonctionnelle, régénératrice et compensatrice, comme est celle de la cirrhose.

Ces faits de cancer au début sont de telle importance qu'il nous paraît utile d'en rapporter encore quelques autres où l'évolution adénomateuse paraît être le mode de passage de l'hyperplasie irritative au cancer.

Le cancer des voies biliaires nous en a offert deux exemples en relation avec la lithiase, nous fournissant ainsi la preuve de l'action cancérigène d'une cause morbide aussi simple que le traumatisme mécanique de la muqueuse par les calculs.

Nous discuterons ultérieurement la fréquence de ces faits et leur valeur au point de vue des interprétations pathogéniques. Ici nous les utilisons comme nous ayant présenté des cancers aussi petits que possible, et paraissant bien au début même de leur évolution.

Dans une vésicule remplie de calculs recueillie à l'autopsie d'une femme de soixante-seize ans, morte de bronchite capillaire, se trouvaient de petits épaississements de la muqueuse, un groupe de petites végétations arrondies, hémisphériques, peu élevées et molles, la plus grosse, légèrement polypeuse, atteignant à peine les dimensions d'un grain de chènevis. A l'examen histologique, ces lésions apparaissaient constituées par une hyperplasie glandulaire diffuse de la muqueuse, typique au niveau des mamelons plats, où les glandes hypertrophiées sont encore reconnaissables, déjà métatypique et même atypique au niveau de la petite végétation polypeuse.

Ce sont donc, pour la plus grande partie, des lésions méritant la qualification d'adénomateuses, des hypertrophies glandulaires avec augmentation des culs-de-sac et ramifications secondaires, mais aussi conservation générale de la texture de l'organe, et si sur les coupes les tubes glandulaires paraissent assez irrégulièrement disposés, cela tient justement aux sinuosités multiples des tubes hyperplasiés, qui se trouvent représentés coupés en tous sens suivant leurs incidences diverses.

Ils sont tous d'ailleurs tapissés par un revêtement régulier de cellules cylindriques muqueuses. Ainsi est constituée la végétation plate dont une partie se voit sur la figure 6 (B) et à ce degré la lésion paraît encore purement adénomateuse.

Dans la petite saillie polypeuse on retrouve les mêmes apparences de glandes hypertrophiées tapissées d'un revêtement de cellules cylindriques muqueuses; mais il y a en outre, mêlés aux tubes



d'apparence glandulaire, des amas cellulaires pleins, constitués également de cellules cylindriques, mais de forme moins régulière, de protoplasme plus coloré, ayant perdu l'apparence muqueuse et qui ne sont pas disposées en revêtement régulier; il y en a qui semblent des tubes glandulaires distendus par la prolifération de leurs cellules, d'autres paraissent plutôt infiltrés dans le tissu conjonctif interstitiel. Ces apparences, qui donnent déjà à penser à une lésion

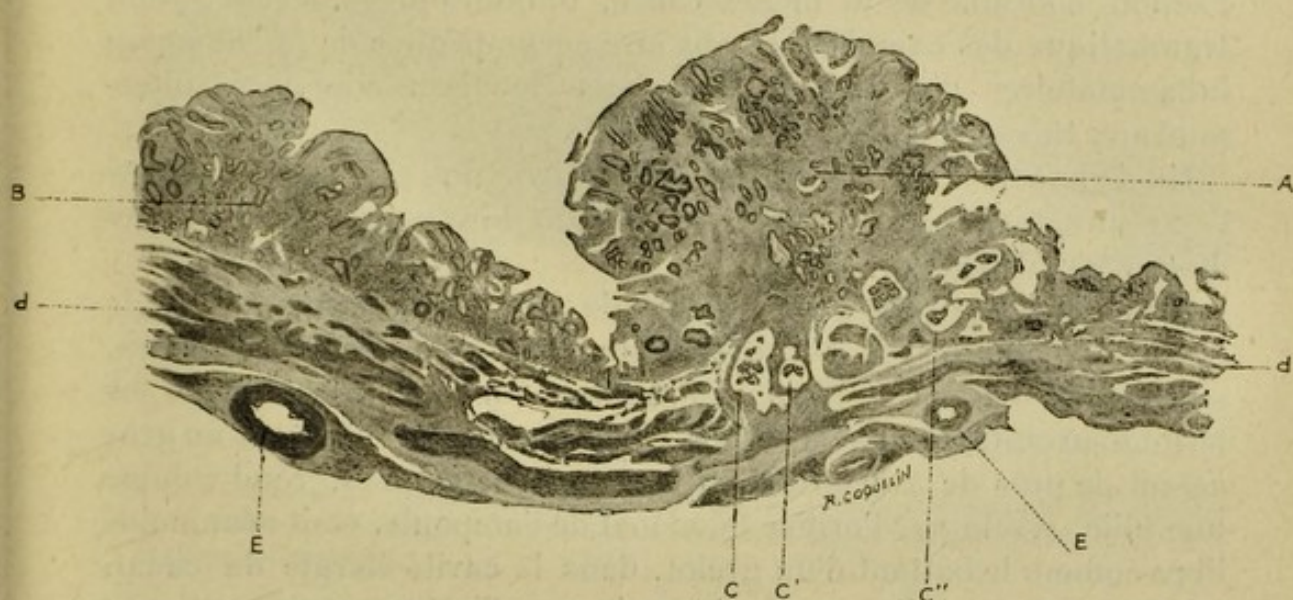


Fig. 6. — Petit cancer au début de la vésicule biliaire (cancer d'origine adénomateuse) (Menetrier).

Rencontré chez une femme de soixante-seize ans morte de bronchite capillaire avec endocardite végétante. La vésicule biliaire, distendue par une masse considérable de calculs de tout volume, présentait à sa face interne un groupe de petites végétations, dont la plus volumineuse est ici représentée en coupe.

A, végétation polypeuse formée d'un épaissement de la muqueuse vésiculaire dont les glandes ont végété sous forme adénomateuse, formant des cavités tubuleuses irrégulièrement sectionnées et tapissées d'un revêtement continu de cellules cylindriques. Par places, et surtout dans la profondeur, des tubes solides, pleins, où les cellules sont tassées, ont perdu l'apparence glandulaire; B, épaissement de la muqueuse, formé de glandes en hyperplasie adénomateuse simple, avec stroma épaissi; C, C', C'', cavités vasculaires lymphatiques situées dans la couche musculaire de la vésicule et renfermant des cellules épithéliales en migration cancéreuse; D, D', couche musculaire de la vésicule; E, E', vaisseaux sanguins. (Grossissement : 24<sup>D</sup>.)

épithéliale envahissante, ne méritant plus le nom d'adénome, mais bien celui d'épithéliome, sont confirmées et expliquées par l'étude de la couche musculaire sous-jacente, où l'on trouve des cavités qui semblent bien être des vaisseaux lymphatiques dilatés, remplis de cellules épithéliales irrégulièrement disposées (fig. 6, C, C', C''). Ces cellules épithéliales sont les unes de morphologie irrégulière, atypique; quelques-unes sont nettement reconnaissables comme cellules cylindriques semblables à celles de la couche muqueuse.

Ainsi, malgré les apparences purement hyperplasiques et adénomateuses de la plus grande partie de la lésion, son évolution maligne,



cancéreuse, se prouve par l'envahissement lymphatique. Cette évolution se faisant aux dépens mêmes des glandes hyperplasiées, par prolifération de leur épithélium qui végète, en perdant de ses caractères de différenciation, s'infiltré dans le tissu conjonctif et envahit les voies lymphatiques sous-muqueuses et intramusculaires, paraît bien la continuation du même processus hyperplasique qui s'est marqué d'abord par les formations adénomateuses, d'ailleurs sous l'action continue de la même cause, toujours présente, l'irritation traumatique des calculs, et sans être accompagnée de phénomènes inflammatoires d'aucune sorte, dans le tissu conjonctif interposé aux tubes glandulaires hyperplasiés.

Un deuxième fait où l'action irritative du calcul portait sur l'extrémité terminale du canal cholédoque nous présente des lésions de tout point comparables.

C'est également chez une femme de soixante-seize ans, morte de bronchopneumonie, et qui, depuis un très grand nombre d'années, souffrait de douleurs à l'hypocondre droit que nous avons trouvé les lésions suivantes. Le canal cholédoque, très dilaté, renfermait un gros calcul de près de 2 centimètres de diamètre; celui-ci, rond comme une bille, arrêté par l'orifice duodénal de l'ampoule, était néanmoins libre comme le battant d'un grelot, dans la cavité élargie du canal, laissant passer la bile, car il n'y avait pas d'ictère permanent, mais étant vraisemblablement continuellement poussé, à chaque chasse biliaire, contre la portion inférieure, vatricienne, du conduit. La paroi du conduit paraissait en effet, dans cette portion inférieure et sur une hauteur de 2 centimètres environ, rugueuse et épaissie, tranchant nettement avec l'apparence parfaitement lisse de la muqueuse des portions supérieures du cholédoque.

Une coupe parallèle à la direction du canal, et comprenant toute la portion altérée du cholédoque, jusqu'à l'extrémité de l'ampoule saillante dans le duodénum, nous montre, même aux plus faibles grossissements, que l'épaississement rugueux de la paroi est dû à une hyperplasie glandulaire générale. Et c'est déjà un premier fait sur lequel il convient d'insister, que ce résultat d'un traumatisme incessamment répété, pendant un nombre considérable d'années, aboutissant, non à des lésions ulcéreuses ou destructives, comme on serait tenté de le supposer *a priori*, mais à une hypertrophie portant essentiellement sur les appareils glandulaires de la muqueuse.

Comme le montre notre figure 7, la topographie de la lésion est du reste si manifestement en rapport avec l'action du calcul, qu'il n'y a aucun doute sur la relation de causalité de l'une à l'autre.

A la partie supérieure du conduit, les glandes sont rares et espacées; au point où commence la coupe, elles deviennent plus nombreuses, et forment une couche continue, dont l'épaisseur va croissant au fur et à mesure qu'on se rapproche de l'extrémité terminale, et



devient alors cinq et six fois plus grande. Non seulement la couche glandulaire s'épaissit, mais sa surface devient végétante, et en même temps, dans la profondeur, les tubes glandulaires hyperplasiés se ramifient dans l'épaisseur même de la couche musculaire.



Fig. 7. — Évolution adénomateuse et probablement épithéliomateuse des glandes de la portion terminale du cholédoque (ampoule de Vater) sous l'influence de la lithiasie (Menetrier).

Chez une femme de soixante-seize ans, anciennement lithiasique, le cholédoque présentait à son extrémité terminale une dilatation renfermant un gros calcul, maintenu dans le conduit par l'étroitesse de son orifice duodénal, mais non adhérent aux parois et n'empêchant pas l'écoulement de la bile.

La figure représente la coupe longitudinale de la paroi de cette ampoule de Vater calculeuse. On y voit l'épaississement progressif de la muqueuse biliaire dû à l'hyperplasie de ses appareils glandulaires et d'autant plus prononcé qu'on se rapproche davantage de la région terminale de ce conduit, c'est-à-dire du point où le calcul, poussé par le courant de la bile, venait incessamment et depuis plusieurs années battre contre la muqueuse. A ce niveau, la végétation exubérante des épithéliums rappelle absolument l'apparence des cancers typiques de l'ampoule de Vater.

A, muqueuse biliaire, partie supérieure du conduit ; B, extrémité inférieure du conduit, bord de l'orifice duodénal de l'ampoule ; C, C', glandes hypertrophiées et végétantes ; D, muqueuse duodénale, recouvrant la face externe de l'ampoule et se continuant en B avec la muqueuse biliaire ; E, lobules pancréatiques avoisinant le conduit ; G, abouchement du canal de Wirsung dans l'ampoule ; son revêtement épithélial et ses glandes, soumis aux mêmes pressions mécaniques, sont également végétants ; I, I', glandes végétantes dans l'épaisseur des couches musculaires ; M, M', couches musculaires du cholédoque et de l'ampoule. (Grossissement : 40,4.)

Le maximum des lésions se voit au point d'abouchement du canal pancréatique, dont la cavité coupée en travers apparaît complètement remplie par des végétations arborescentes, et semblables à celles qui parsèment également la surface du cholédoque au même niveau.

A de plus forts grossissements, ces végétations sont formées d'un axe conjonctif recouvert d'une couche continue de cellules cylindriques, à protoplasma coloré.



Dans les glandes hypertrophiques, les cellules cylindriques sont muqueuses, à noyau basal, souvent très hautes.

Il y a en somme non seulement hyperplasie de type adénomateux et avec conservation de la forme glandulaire, mais encore végétations épithéliales irrégulières, et ressemblant étroitement à celles qui constituaient le cancer de l'ampoule de Vater que nous avons représenté figure 50. D'autre part, les tubes glandulaires hypertrophiés pénètrent très profondément dans les couches musculaires ; ce n'est pas, à vrai dire, dans les voies biliaires, un critérium certain d'envahissement néoplasique, les glandes biliaires se trouvant parfois dans la couche musculaire même. Néanmoins, la forme végétante, atypique, de la prolifération épithéliale, son analogie, pour ne pas dire son identité, avec la prolifération épithéliale de cancers de la région, prouvés par l'infection à distance, nous inclinent à considérer ce cas comme un exemple de cancer biliaire au début.

Et nous voyons encore, comme dans l'observation précédente, l'étroite association du processus d'hyperplasie adénomateuse à l'évolution cancéreuse elle-même.

Nous retrouverons dans l'étude du cancer de l'estomac des faits de même ordre, et nous les utiliserons un peu plus loin, à propos de l'envahissement cancéreux par transformation, nos observations correspondant plutôt à ce stade du processus.

C'est encore aux dépens de processus inflammatoires et hyperplasiques que, sur les surfaces à revêtement pavimenteux stratifié, le début du cancer peut être étudié, pour les muqueuses dans les lésions leucoplasiques, pour la peau dans les dermites professionnelles.

Donc, dans tous les cas où le cancer peut être étudié à son début, alors que la lésion initiale n'a pas encore disparu dans la transformation générale du tissu, et dans les destructions qui en sont la conséquence, il se développe aux dépens de lésions antécédentes, aux dépens de cellules déjà modifiées, soit par des conditions biologiques anormales, comme les cellules en hétérotopie des malformations de développement (*cancers d'origine hétérotopique*), soit par des processus irritatifs, irritation inflammatoire, fonctionnelle ou régénératrice, et alors l'évolution cancéreuse est constamment précédée d'une phase hyperplasique (*cancer d'origine hyperplasique*), hyperplasie simple, ou déjà individualisée en tumeur bénigne, adénome ou papillome (*cancer d'origine adénomateuse, cancer d'origine papillomateuse*). De ces diverses variétés nous venons de fournir des exemples. L'altération antécédente peut se faire encore d'autre manière, par changement du type cellulaire normal de la région en un type anormal résultant d'altérations inflammatoires plus ou moins anciennes : c'est le *cancer d'origine métaplasique*.

**3° Cancers d'origine métaplasique.** — Nous n'en avons pas po-



sitivement observé le début, mais nous avons pu, par juxtaposition des lésions, en reconstituer l'évolution probable pour le cancer du poumon et des bronches, de type pavimenteux à globes épidermiques (fig. 33, 34, 35). Nous avons montré en effet qu'une semblable transformation s'observe dans la sclérose pulmonaire avec dilatation des bronches, où les revêtements épithéliaux des bronches et des cavités prennent le type pavimenteux stratifié, et c'était justement dans un poumon anciennement atteint de sclérose pulmonaire que nous avons observé notre premier cas de cancer pulmonaire pavimenteux à globes épidermiques (1).

Des faits semblables ont été décrits pour diverses muqueuses où l'épithélium cylindrique normal peut être, au cours d'inflammations chroniques, remplacé par un épithélium pavimenteux stratifié et au niveau desquelles on a observé des cancers métaplasiques pavimenteux avec ou sans globes cornés, dans les voies biliaires (Zenker), dans l'utérus (Piering), dans les voies urinaires (Hallé).

Nous avons d'ailleurs précédemment expliqué qu'en ces cas nous n'entendions pas, par métaplasie, supposer une transformation de l'épithélium cylindrique en un type pavimenteux identique à l'épiderme, mais bien désigner une évolution pathologique en un type anormal et morbide.

Et ainsi le cancer d'origine irritative peut se faire aux dépens d'hyperplasies de même type ou de métatypies cellulaires.

Mais de cancer débutant primitivement au milieu de tissus entièrement sains et sans processus morbide antérieur, nous n'en connaissons aucun exemple.

**4° Début unique ou multiple.** — Dans la grande majorité des cas, le début du cancer paraît se faire en un seul point de l'organisme et par un seul point de l'organe atteint.

La multiplicité initiale des cancers épithéliaux est donc un fait exceptionnel. Il faut d'ailleurs à ce point de vue considérer deux sortes de faits : 1° les cancers primitifs multiples de types histologiques différents ; 2° les cancers primitifs multiples de même type histologique.

Les cancers multiples de types différents sont très rares et, vu cette rareté, paraissent de pures rencontres de hasard. Ils siègent habituellement dans des organes différents, plus exceptionnellement encore ils peuvent siéger dans le même organe, comme dans un cas de Morestin (2), où un même sein renfermait ainsi deux cancers histologiquement différents, mais il ne paraît y avoir aucune relation pathogénique entre eux ; leur rencontre paraît fortuite.

Les cancers multiples de même type, moins rares, mais néanmoins peu communs, se rencontrent dans des conditions particulières.

(1) MENETRIER, Cancer primitif du poumon (*Bull. de la Soc. anat.*, 1886).

(2) MORESTIN, *Arch. gén. de méd.*, 1903.



Tout d'abord ils peuvent n'être qu'en apparence également primitifs ; en réalité, un cancer primitif s'est ensemencé en vertu de conditions particulières de sa localisation, et s'est reproduit par un mécanisme qui appartient à l'histoire de la généralisation du cancer, non à celle de sa production primitive. Tel est souvent le cas des cancers multiples du tube digestif, cancer double des lèvres par greffe de contact, cancer de l'estomac par ensemencement de parcelles dégluties de cancers buccaux ou œsophagiens.

Mais, hors ces faits, il existe des cas où le développement de deux ou plusieurs cancers de même type paraît bien s'être effectué simultanément dans un même organe ou un même tissu.

Et ces cas sont une confirmation de plus de la règle que nous posions précédemment, de la constance d'une altération antérieure des tissus qui sont le point de départ d'un cancer.

Au niveau de la peau, l'épithéliomatose multiple s'observe en effet dans les dermites professionnelles des goudronniers, des paraffineurs, dans la séborrhée sénile, dans le lupus ; c'est-à-dire dans des conditions où des régions multiples et étendues des téguments, soumises à des processus irritatifs prolongés, sont simultanément en état d'hyperplasie épithéliale, phase initiale de l'évolution cancéreuse. Même chose dans le xéroderma pigmentosum, malformation cutanée de l'ordre des *nævi*, où l'évolution épithéliomateuse multiple correspond à la multiplicité des foyers d'hétérotopie cellulaire.

Au niveau des muqueuses, de l'estomac par exemple, ainsi que nous l'avons montré dans le cancer qui succède aux adénomes, des foyers multiples et d'évolution parallèle s'observent, conséquences de la multiplicité antécédente des formations adénomateuses.

Des constatations semblables ont été faites dans la polypose intestinale, dans les inflammations chroniques des voies urinaires, de la vessie, de l'utérus. Et pour les viscères rappelons la multiplicité initiale possible des foyers de développement du cancer des cirrhoses du foie.

D'ailleurs, et si les faits que nous venons de citer sont relativement rares, c'est que nous n'avons parlé que des cancers grossièrement multiples à leur début, ou dont la multiplicité est facilement reconnaissable au seul examen à l'œil nu. Dans les cancers encore peu anciens, on peut le plus souvent reconnaître histologiquement la multiplicité des foyers initiaux, dans un territoire plus ou moins étendu, point de départ de la néoplasie. Et cela encore correspond à la multiplicité des altérations antérieures.

Dans le cas de cancer cutané que nous avons rapporté en premier (fig. 1 et 2), on peut voir la multiplicité des îlots des cellules hétérotopiques subissant parallèlement l'évolution cancéreuse. De même dans les adénomes biliaires, dans les adénomes gastriques, il y a, on peut le dire, autant de foyers initiaux que de glandes altérées.

On peut ainsi, comme l'a fait Petersen, par la méthode de recons-



truction des coupes en série, reproduites sur des plaques de cire, figurer des cancers unicentriques ou multicentriques, selon l'unité ou la multiplicité des foyers initiaux. Dans les foyers multiples, d'ailleurs, chacun pousse ses bourgeons épithéliomateux dans les tissus, comme un arbre pousse ses racines dans la terre, et ils finissent par se confondre les uns avec les autres, quand la progression de leur croissance les a amenés au contact.

Un cas particulier des cancers primitifs multiples concerne le cancer des organes symétriques. Il a été particulièrement observé dans les mamelles, les ovaires, et paraît relever de deux possibilités pathogéniques précédemment exposées. Pour le sein, par exemple, la maladie kystique de Reclus est une forme adénomateuse qui atteint fréquemment les deux seins; elle peut être le point de départ de cancers symétriques, ainsi que nous en avons récemment rapporté un exemple (1).

Mais il est possible qu'au cours de la généralisation d'un cancer du sein, l'autre sein soit le siège de métastases, et Rieffel a montré notamment la possibilité du transport par les lymphatiques des cellules cancéreuses d'un sein à l'autre.

Dans le cancer double des ovaires, la métastase par voie péritonéale paraît la cause la plus probable, et cette opinion a été soutenue par Borrmann et par Lubarsch.

**CROISSANCE ET EXTENSION DU CANCER ÉPITHÉLIAL.** — Une fois formé, le cancer s'accroît par multiplication de ses cellules, et ainsi non seulement il augmente sa masse, mais encore il pénètre par infiltration dans les parties avoisinantes, et se substitue à leurs éléments qu'il détruit. Tel est le schéma général de la croissance et de l'extension locale des épithéliomes.

L'accroissement par multiplication de ses éléments est indubitable, les figures de divisions cellulaires portant à peu près exclusivement sur les éléments épithéliaux, sur le parenchyme et non sur le stroma, le prouvent; mais dans l'extension aux parties voisines, il est nécessaire de distinguer deux modalités possibles: l'extension par *transformation* des éléments similaires, et l'extension par *substitution* des cellules cancéreuses aux tissus avoisinants.

**Extension par transformation.** — L'*extension par transformation* est la plus intéressante à considérer, car, même après la phase de début du cancer, alors que celui-ci a déjà atteint des dimensions plus ou moins considérables, ce qui est le fait habituel dans les cas ordinairement soumis à notre observation, elle peut nous permettre encore de retrouver et d'étudier le processus pathogénique qui a donné naissance à la néoplasie maligne.

C'est par l'étude des bords du cancer que l'on peut ainsi retrouver la lésion jeune, encore en formation. Tous les auteurs, à vrai dire,

(1) Soc. méd. des hôp., 1906.



n'admettent pas qu'il en soit ainsi, et parmi les plus récents, Ribbert, Borst s'élèvent avec énergie contre une semblable interprétation ; pour eux le cancer, une fois formé, s'étend par lui-même, sans transformation des éléments de voisinage. « Le carcinome, à son pourtour, dit Borst, s'avance avec ses propres troupes et ne s'adjoint pas de nouveaux soldats aux dépens des tissus sains. »

Nous pensons au contraire que, dans un certain nombre de cas, le cancer non encore sorti du tissu ou de l'organe dans lequel il a pris naissance peut s'étendre par transformation des éléments similaires, des éléments de même nature que ceux qui lui ont donné naissance et qui se sont trouvés soumis aux mêmes causes modificatrices et préparatoires de l'évolution cancéreuse.

C'est qu'en effet il s'agit là, en somme, d'un cas particulier du développement du cancer aux dépens des hyperplasies inflammatoires et des néoplasies bénignes, papillomes ou adénomes. La zone de tissus modifiés aux dépens desquels se développe le cancer peut être assez étendue pour que la transformation n'en puisse être immédiatement totale. Alors, l'évolution cancéreuse peut, comme dans le cas des cancers primitifs multiples précédemment étudiés, se faire simultanément en plusieurs points distants, ou bien elle peut, et c'est la modalité que nous considérons présentement, se faire successivement, commençant par un seul point, pour s'étendre peu à peu, jusqu'à transformation totale de tous les éléments modifiés. Ainsi, alors même qu'une portion considérable du tissu hyperplasié a pu être transformée, que le cancer est déjà assez volumineux, et assez ancien, l'évolution formatrice peut ne pas être terminée, et l'observation, bien que tardive, permettra de retrouver encore des lésions initiales sur les bords de la tumeur ou de l'ulcération en voie d'extension.

Nous n'entendons donc nullement dire qu'il s'agisse en ces cas d'une transformation des éléments des tissus avoisinant le cancer, par une sorte d'action de présence, ou d'infection propagée, mais bien de la continuation du processus formateur du cancer, dans les conditions mêmes où il a commencé.

Au surplus, quelques exemples prouveront mieux ce que nous soutenons qu'une longue discussion théorique.

Le cancer de l'estomac d'origine adénomateuse nous paraît particulièrement intéressant à cet égard. Les formations adénomateuses des glandes gastriques sont en effet en rapport avec une altération générale de la muqueuse par des processus de gastrite ancienne, et les adénomes, tumeurs visibles à l'examen à l'œil nu, ne sont que l'exagération de l'évolution adénomateuse, visible seulement au microscope et qui se rencontre diffuse dans des étendues le plus souvent considérables de la muqueuse. Il en résulte l'évolution successive de lésions glandulaires hyperplasiques, adénomateuses et cancéreuses,



qui peuvent ainsi être simultanément observées dans un même estomac.

Nous en avons déjà publié des exemples particulièrement probants, dans nos travaux sur les polyadénomes gastriques, et les planches qui accompagnent notre mémoire (1), comme la figure que nous en avons publiée dans notre article sur les tumeurs du *Traité de pathologie générale* de Bouchard (2), représentent très exactement le bord d'envahissement d'un cancer, et la succession des lésions d'hyperplasie adénomateuse et d'épithéliome infectant, l'épithéliome apparaissant dans les culs-de-sac hypertrophiés des glandes adénomateuses et se marquant d'abord par les changements morphologiques des cellules, et ensuite par leur diffusion infiltrante dans les tissus sous-jacents à la muqueuse.

Nous en avons depuis observé d'autres faits auxquels sont empruntées les figures que nous donnons ici.

Chez un homme de quatre-vingt-un ans, mort de cancer gastrique, la région pylorique présentait une ulcération peu étendue, limitée sur un de ses côtés par un rebord saillant, large de 2 centimètres, et surélevé d'environ 1 centimètre au-dessus de la muqueuse voisine.

Une coupe intéressant la totalité de ce bord saillant nous montre, en partant de la muqueuse avoisinante pour aboutir à l'ulcération cancéreuse, une succession de lésions qui s'enchaînent et paraissent bien nettement les étapes d'un processus (fig. 8).

Dans la muqueuse, lésions de gastrite chronique atrophique, avec diminution du nombre des glandes, et augmentation de volume de celles qui subsistent. En se rapprochant de l'ulcération cancéreuse, on voit l'augmentation rapide des dimensions des glandes, qui forment une couche où l'épaisseur du tissu glandulaire est telle qu'il y a réellement tumeur glandulaire, adénome, sans que pourtant ces glandes si considérablement hypertrophiées aient perdu les caractères fondamentaux de leur structure. Leurs conduits tubuleux sont allongés au point d'avoir des dimensions de cinq à six fois plus grandes que la normale, mais leur paroi est ininterrompue, la membrane propre persiste, et à leur intérieur un revêtement continu de cellules cylindriques muqueuses correspond au type de revêtement normal des glandes de la région pylorique, qui est la région intéressée.

Mais cet épithélium, lui aussi, est hypertrophique, et par la hauteur de ses cellules et par sa tendance végétante, qui, à peine marquée tout d'abord, se montre de plus en plus nette à mesure qu'on se rapproche de la zone cancéreuse (fig. 8, de A à B). Dans toute cette zone adénomateuse, la couche glandulaire épaissie reste nettement limitée par la musculaire muqueuse.

La couche glandulaire hypertrophiée se continue directement avec

(1) *Archives de physiologie*, 1888.

(2) MENETRIER, article *Tumeurs*, in *Traité de pathologie générale* de BOUCHARD, t. III, p. 817, fig. 45.



un tissu nettement cancéreux, formé d'une infinité de tubes, irrégulièrement conformés, dirigés sans ordre en tous sens, ne rappelant plus aucune texture glandulaire, et tapissés d'un épithélium cylindrique à protoplasma assez uniformément coloré sur toute sa hauteur; c'est de l'épithéliome cylindrique gastrique typique, qui occupe non seulement toute l'épaisseur de la muqueuse, mais s'étend dans la profondeur au milieu des couches sous-jacentes après destruction plus ou moins complète de la musculaire muqueuse (fig. 8, C).

Entre ces deux zones, zone épithéliomateuse et zone adénomateuse, se trouve la zone de transition (fig. 8, D), passage de l'adénome au cancer, qui, sur la coupe que nous avons fait dessiner, nous paraît se présenter avec des apparences particulièrement démonstratives au point de vue de l'opinion que nous soutenons de la continuité du processus et de l'origine adénomateuse du cancer. En ce point, en effet, nous voyons une glande énormément accrue dans toutes ses dimensions, déformée, hypertrophique et végétante quant à son revêtement épithélial, et qui néanmoins se reconnaît comme une glande. Son apparence, d'ailleurs, se relie, par des intermédiaires de déformation moindre, aux glandes parfaitement typiques de la région.

Dans sa partie supérieure, excrétoire, le revêtement épithélial est même identique à celui des glandes muqueuses voisines, seulement plus végétant, comme le prouvent les sinuosités de sa surface. Dans la partie inférieure, ce revêtement, toujours continu, mais plus végétant aussi, dessinant une ligne plus sinueuse, prend des apparences morphologiques identiques à celles de l'épithélium qui constitue les tubes épithéliomateux de la zone nettement cancéreuse. Pourtant la glande est complète, son revêtement est continu, il n'y a pas interruption de la couche épithéliale, ni pénétration de masses épithéliales proliférées d'une région voisine dans les cavités glandulaires. Il n'y a aucune apparence d'envahissement de la glande par l'épithéliome, mais la figure est nettement celle d'une transformation sur place de l'épithélium de la glande. A côté, les culs-de-sac de deux glandes obliquement coupées montrent une transformation semblable du revêtement glandulaire, plus végétant encore. Et puis, dans la zone cancéreuse, un épithélium pourvu des mêmes caractères morphologiques est disposé en tubes irréguliers, représentant une prolifération désordonnée bien qu'encore typique, mais dans laquelle la texture glandulaire primitive, les parois glandulaires hypertrophiées de la zone adénomateuse ont complètement disparu.

En somme, ces lésions nous paraissent caractéristiques d'une formation cancéreuse par transformation des revêtements épithéliaux des glandes adénomateuses. Elles ne sauraient correspondre à un envahissement par substitution du cancer proliféré aux éléments des glandes hypertrophiées, comme d'aucuns l'ont soutenu, car en aucun



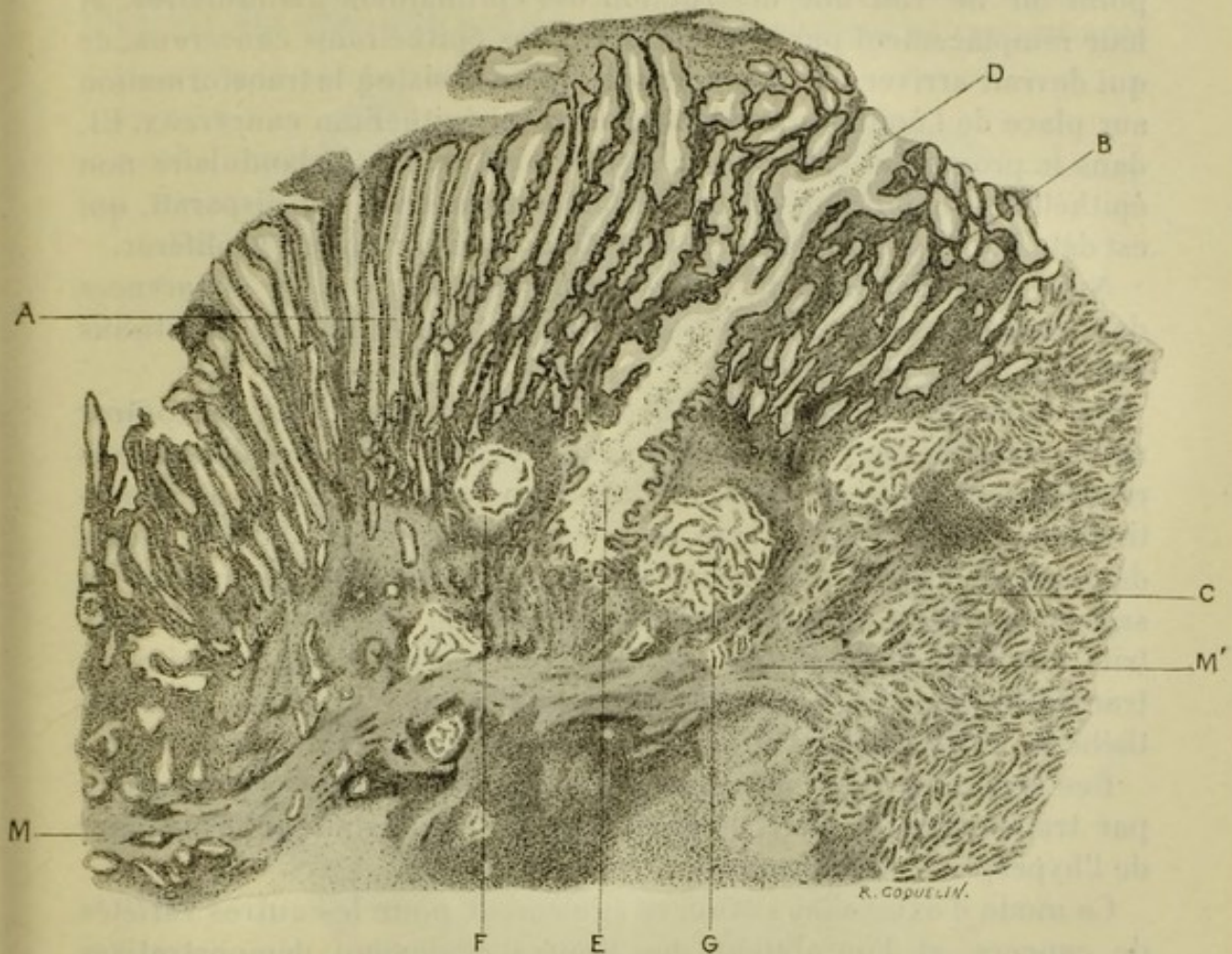


Fig. 8. — Cancer de l'estomac. — Envahissement par transformation. — Développement d'un épithéliome cylindrique typique aux dépens de glandes en hyperplasie adénomateuse (Menetrier).

Coupe portant sur la zone d'extension d'un petit cancer gastrique recueilli à l'autopsie d'un homme de quatre-vingt-un ans mort d'accidents urémiques. Le cancer, situé sur la face postérieure, près de la région pylorique, mesurait 3 centimètres dans son plus grand diamètre; exulcéré à son centre, il présentait d'un côté un bourrelet haut de 1 centimètre et demi, sur lequel ont porté les coupes.

De A à B, zone d'hyperplasie adénomateuse faisant suite à la muqueuse atteinte de gastrite chronique et caractérisée par l'accroissement progressif des glandes, dont la forme générale est néanmoins conservée.

A partir de B, et dans toute la région C, zone d'épithéliome cylindrique typique, formée de tubes tapissés de cellules cylindriques et disposés sans ordre dans la paroi gastrique transformée. La musculaire muqueuse MM', conservée au niveau de la zone adénomateuse, disparaît en M' dans la végétation du tissu épithéliomateux qui envahit les couches profondes.

En D, une glande énormément hypertrophiée se présente au stade de passage de l'adénome au cancer. A sa partie supérieure, son épithélium, bien que déjà en prolifération active, comme l'indiquent les sinuosités de la paroi, a cependant conservé les caractères de l'épithélium cylindrique muqueux des glandes pyloriques, et tel que le présentent les glandes adénomateuses voisines, tandis que sa partie profonde E est tapissée par un épithélium cylindrique uniformément coloré, végétant, et qui, bien qu'encore en revêtement continu dans la cavité glandulaire dilatée, se montre identique à celui de la zone cancéreuse d'épithéliome cylindrique avoisinant. En F et G, deux culs-de-sac de glandes obliquement coupées et incomplètement représentées montrent un degré plus avancé de l'évolution épithéliomateuse de leur revêtement. (Grossissement : 22<sup>D</sup>, 5.)



point on ne voit une destruction des épithéliums glandulaires, et leur remplacement par la pénétration des épithéliums cancéreux, ce qui devrait arriver en ce cas, tandis qu'on assiste à la transformation sur place de l'épithélium adénomateux en épithélium cancéreux. Et, dans le progrès ultérieur de la lésion, c'est la paroi glandulaire non épithéliale, membrane propre, trame conjonctive, qui disparaît, qui est détruite, tandis que l'épithélium émancipé continue à proliférer.

Nous verrons d'ailleurs combien différentes sont les apparences dans l'envahissement par substitution du tissu cancéreux aux tissus avoisinants.

Ce mode d'extension du cancer de l'estomac peut se rencontrer même dans des cancers déjà anciens, ayant atteint des dimensions relativement considérables, et c'est à un cas de ce genre qu'appartient la dernière figure que nous en donnons (fig. 9), qui, moins démonstrative que la première, montre nettement cependant la succession des lésions à partir des altérations communes de la gastrite chronique atrophique, le stade d'hyperplasie glandulaire, la transformation des épithéliums des glandes hyperplasiées, et l'épithéliome cylindrique typique, dernière étape de l'évolution.

Ces exemples nous suffiront pour décrire et prouver l'extension par transformation dans les glandes et avec le stade intermédiaire de l'hyperplasie adénomateuse.

Ce mode d'extension s'observe également pour les autres variétés de cancers, et l'on obtient des figures également démonstratives dans certains cancers cutanés, et notamment dans les cancers des lèvres, ou encore dans les cancers de la cavité buccale, quand l'examen porte sur des tumeurs pas encore très anciennes, ni trop volumineuses.

Sur les limites de l'épithéliome des lèvres, de type malpighien, pavimenteux lobulé à évolution cornée, forme typique du cancer des revêtements pavimenteux stratifiés, on voit en effet, et dans une zone assez étendue, une hyperplasie générale de toute la couche épidermique dont les prolongements interpapillaires présentent des dimensions anormalement accrues, figurant exactement l'hyperplasie épithéliale du papillome. La lésion va en décroissant du côté de la peau saine, en augmentant du côté du cancer, avec une continuité directe, sans transition, et sans modification des apparences cellulaires, dans la zone papillomateuse et dans la zone épithéliomateuse. Non seulement les prolongements interpapillaires sont épaissis et allongés, mais l'hyperplasie porte également sur les annexes épithéliales du revêtement cutané, follicules pileux, glandes sébacées, glandes sudoripares, dont les éléments hyperplasiés se confondent également dans la masse épithéliomateuse, au fur et à mesure de l'extension du cancer.

Ici encore cette extension par transformation ne se voit que



pendant un temps de l'accroissement du cancer, parfois d'un seul côté, sur une zone très limitée, et paraît également en rapport avec

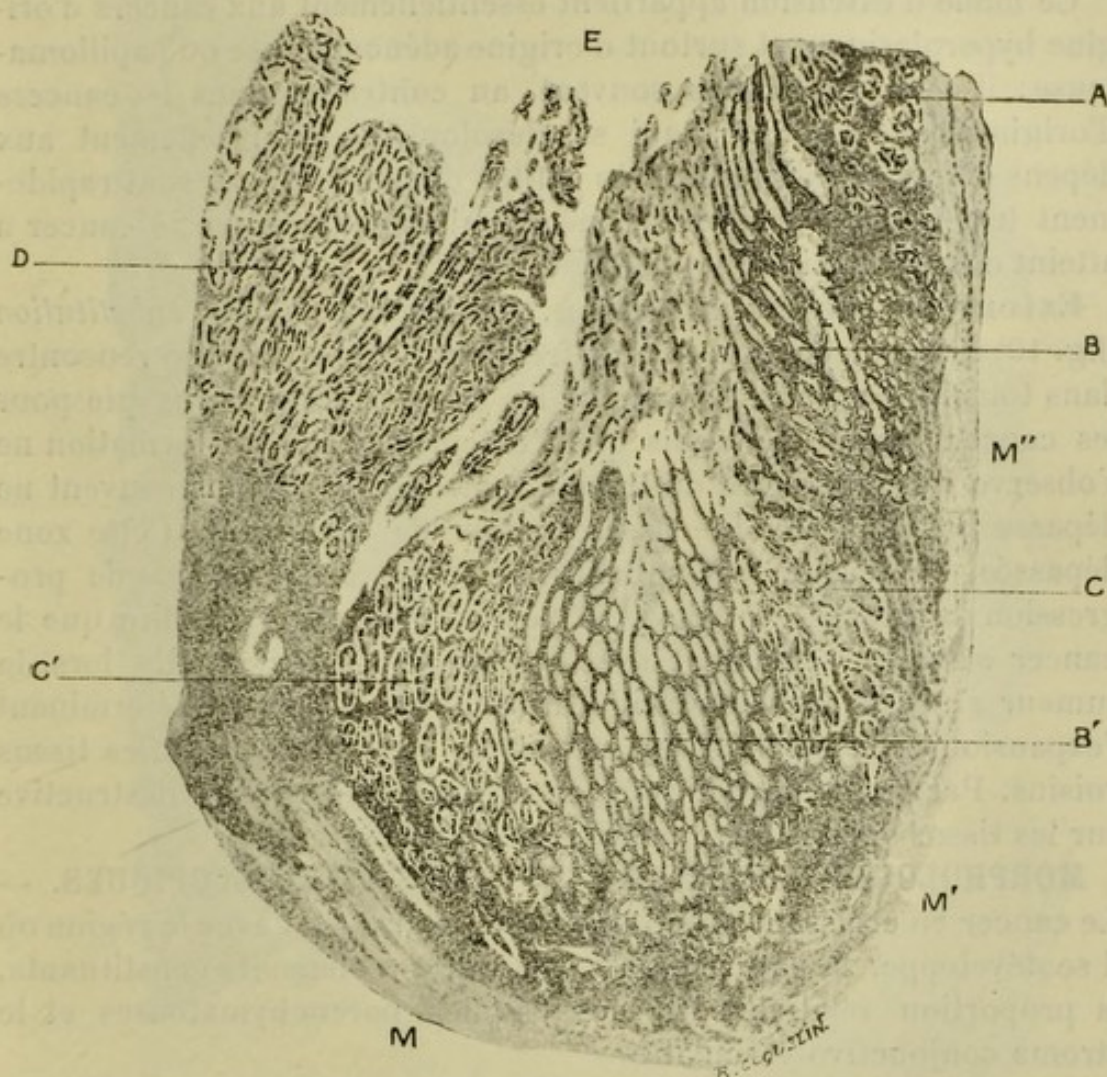


Fig. 9. — Cancer de l'estomac (Menetrier).

Coupe portant sur la zone d'extension d'un cancer gastrique. Envahissement par transformation des hyperplasies glandulaires en épithéliome cylindrique typique.

La figure représente un pli de la muqueuse, au point où celle-ci se continue avec le bord du cancer. En A, on voit une petite portion de la muqueuse, présentant les altérations de la gastrite chronique atrophique, avec raréfaction des glandes, dont les épithéliums ont tendance à végéter au niveau des culs-de-sac.

En B, B', zone d'hyperplasie glandulaire adénomateuse; les glandes, augmentées de volume, sont néanmoins régulièrement conformées et tapissées par un revêtement continu d'épithélium cylindrique muqueux suivant le type des glandes pyloriques.

En C, C', glandes hyperplasiées en évolution épithéliomateuse; le revêtement, plus irrégulier, prend des caractères morphologiques de plus en plus semblables à ceux de l'épithéliome cylindrique typique qui constitue en D le bord du cancer. Dans cette dernière zone (D) manifestement cancéreuse, il persiste encore des vestiges du type glandulaire dans l'ordination des éléments épithéliomateux; E, surface libre de l'estomac; M, M', M'', musculaire muqueuse, continue dans toute la zone adénomateuse. (Grossissement : 26 D.)

une altération antécédente du tissu, semblable à celle qui a donné naissance aux premières manifestations du cancer, et qui intéressait



une portion plus ou moins étendue du tissu, dont la transformation s'effectue progressivement.

Ce mode d'extension appartient essentiellement aux cancers d'origine hyperplasique, et surtout d'origine adénomateuse ou papillomateuse; il manque le plus souvent, au contraire, dans les cancers d'origine hétérotopique, qui se développent habituellement aux dépens d'ilots cellulaires de très petites dimensions, qui sont rapidement transformés et devenus méconnaissables dès que le cancer a atteint des proportions notables.

**Extension par substitution.** — L'*extension par substitution* (fig. 10) est de beaucoup la plus fréquente, puisqu'elle se rencontre dans tous les cas, aussi bien pour les cancers secondaires que pour les cancers primitifs, tandis que l'extension par transformation ne s'observe pas en dehors du terrain matriciel, et le plus souvent ne dépasse pas une étendue assez limitée de ce terrain. Cette zone dépassée, l'extension par substitution reste le seul mode de progression du cancer et il devient parfaitement exact de dire que le cancer s'avance seulement avec ses propres troupes. Dès lors, la tumeur s'accroît par la multiplication de ses éléments, déterminant l'expansion centrale de sa masse, et par infiltration dans les tissus voisins. Par ces deux modes le cancer exerce une action destructive sur les tissus voisins auxquels il se substitue.

**MORPHOLOGIE GÉNÉRALE. — FORMES MACROSCOPIQUES. —**

Le cancer en croissant prend une forme en rapport avec la région où il se développe, la nature et la variété de ses éléments constitutants, la proportion relative entre les cellules parenchymateuses et le stroma conjonctivo-vasculaire.

Au niveau des surfaces cutanées ou muqueuses, ce sont des tumeurs plates, hémisphériques, en champignon, soit lisses, soit papillomateuses, végétantes ou villeuses, mais ce n'est là qu'une phase temporaire, car tôt ou tard, selon les variétés, ces cancers finissent par s'ulcérer.

Dans les glandes et les viscères, le cancer forme d'abord des noyaux arrondis, qui peuvent croître indéfiniment sans changer de forme, comme dans le cancer massif du foie, et alors le centre dégénère et la périphérie seule reste vivante et végétante. Et s'il ne survient pas d'ulcération, c'est uniquement parce que la masse dégénérée reste renfermée au sein des tissus, et comme embaumée, à l'abri des microbes.

Ou bien le noyau, en se développant, pousse des prolongements rameux qui dans le sein ont été comparés aux pattes d'un animal, et ont fourni matière à l'assimilation de la tumeur au cancer ou crabe de mer.

Les propriétés plus ou moins conservées des éléments en prolifération sont cause des formes kystiques, ou tout au moins de celles



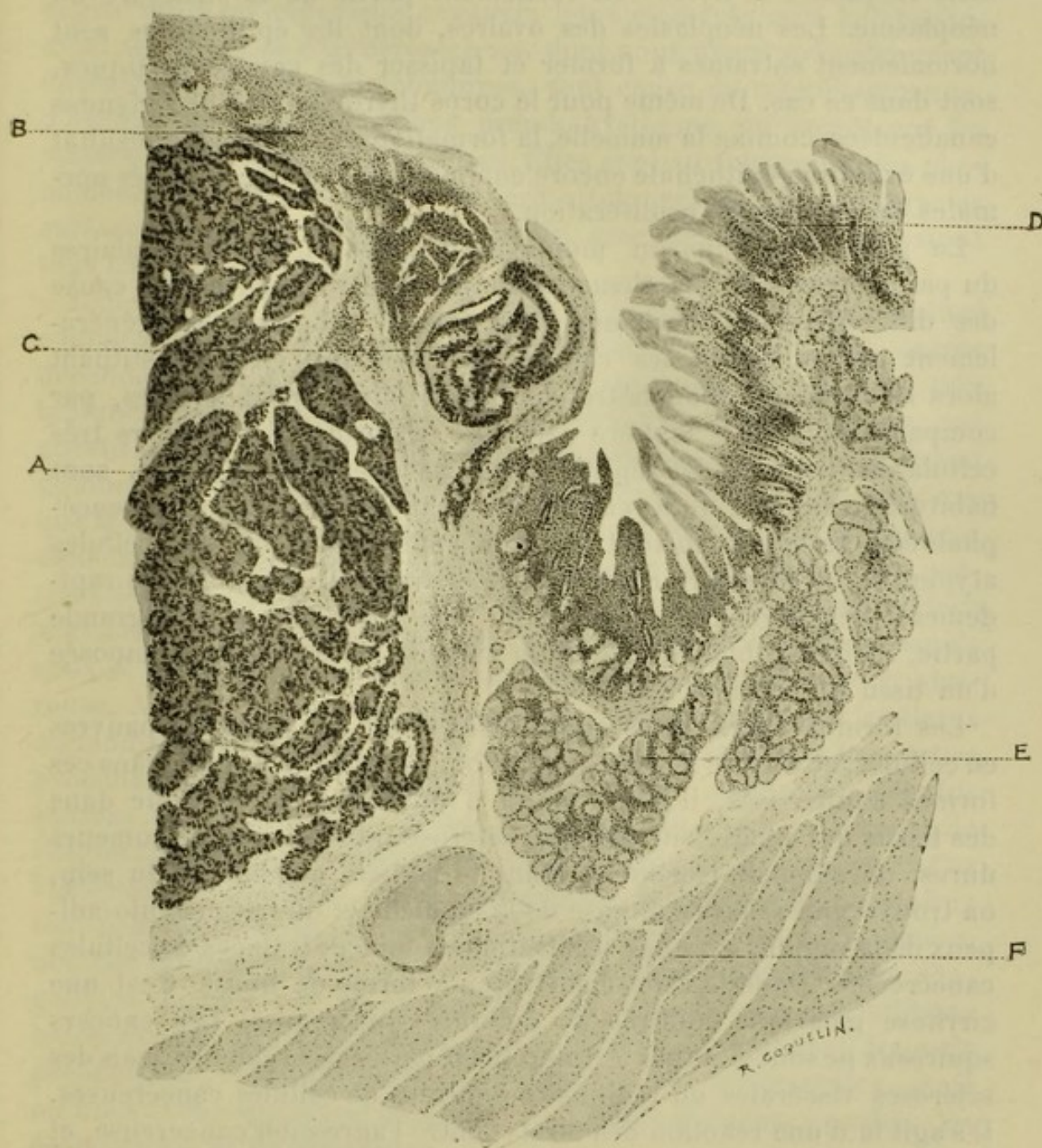


Fig. 10. — Épithéliome cylindrique typique acineux de l'estomac. Envahissement par substitution (Menetrier).

Cancer du pylore formé de tubes et d'acini d'apparence glandulaire et tapissés d'épithélium cylindrique coloré.

La muqueuse gastrique est complètement transformée et le cancer s'est développé dans la sous-muqueuse. Il comprime les parties voisines, s'étend par des noyaux secondaires dans la muqueuse avoisinante sans que celle-ci présente aucune réaction hypertrophique de ses appareils glandulaires qui sont au contraire atrophies et en voie de disparition. De même les glandes duodénales situées toutes proches ne montrent aucune tendance hyperplasique.

A, masse principale du cancer situé dans la sous-muqueuse ; B, muqueuse gastrique comprimée, infiltrée de petites cellules, renfermant des vestiges de glandes atrophiques ; C, noyau cancéreux intramuqueux ; D, muqueuse duodénale ; E, glandes de Brunner ; F, tunique musculaire. (Grossissement : 30<sup>p</sup>.)



dans lesquelles le kyste fait réellement partie de la structure du néoplasme. Les néoplasies des ovaires, dont les épithéliums sont normalement entraînés à former et tapisser des cavités kystiques, sont dans ce cas. De même pour le corps thyroïde, pour les glandes canaliculées, comme la mamelle, la formation kystique est le résultat d'une évolution épithéliale encore commandée par les propriétés normales des cellules en prolifération.

La proportion plus ou moins grande des éléments cellulaires du parenchyme ou des éléments conjonctivo-vasculaires est cause des différences de consistance des masses néoplasiques; généralement molles quand les cellules prédominent, elles constituent alors les tumeurs blanchâtres ou rosées dites encéphaloïdes, par comparaison avec la matière cérébrale. Pourtant des cancers très cellulaires, comme les épithéliomes pavimenteux typiques, sont habituellement fort durs; et pour les épithéliomes, les formes encéphaloïdes résultent surtout de leur constitution par des cellules atypiques, de structure rudimentaire et fragiles, qui, formées rapidement, dégénèrent rapidement, de telle sorte que la plus grande partie, mollassée, blanchâtre, de la tumeur est en réalité composée d'un tissu entièrement nécrosé.

Les formes dures, dites squirreuses, sont au contraire pauvres en cellules, et c'est le stroma qui prédomine. Mais en réalité, dans ces formes squirreuses, il s'agit plutôt d'infiltration néoplasique dans des tissus qui réagissent par une sclérose intense, que de tumeurs dures, développées isolément. Dans le squirre atrophique du sein, on trouve une sclérose intense de la mamelle et du tissu cellulo-adipeux de la région, avec une infiltration en minces traînées de cellules cancéreuses. Dans le cancer gastrique à forme de linitis, c'est une cirrhose gastrique infiltrée de cellules cancéreuses. Les cancers squirreux ne sont donc pas à proprement parler des tumeurs, mais des scléroses viscérales ou régionales infiltrées de cellules cancéreuses. Il s'agit là d'une réaction des tissus contre l'agression cancéreuse, et le cancer, dans la masse, n'est plus qu'une faible partie du tissu néoformé. Il y est néanmoins toujours présent, et c'est pour le mettre en évidence que la réaction de Cruveilhier, la recherche du suc cancéreux, peut être particulièrement utile dans un simple examen à l'œil nu, puisqu'elle permet encore de différencier les scléroses cancéreuses des scléroses simples et des tumeurs fibreuses. La sclérose du centre des nodosités cancéreuses serait, d'après Hanot et Gilbert, cause de la dépression cupuliforme caractéristique des épithéliomes du foie. Ce suc cancéreux est d'ailleurs, ainsi que l'avait pressenti Cruveilhier, le cancer lui-même, c'est-à-dire les cellules épithéliales en infiltration dans les fentes conjonctives, et qui, chassées par la pression, donnent l'aspect trouble, la couleur blanche laiteuse au liquide qui les contient.



Les formes des cancers sont surtout influencées par les processus dégénératifs ou régressifs auxquels leurs éléments sont habituellement soumis. Ces dégénérescences, dont nous avons précédemment énuméré les variétés histologiques, sont cause de ramollissements, d'hémorragies, de formations pseudo-kystiques qui parsèment les masses cancéreuses volumineuses. Elles sont surtout cause des phénomènes d'ulcération qui tôt ou tard atteignent tous les cancers des surfaces, tous les cancers en rapport avec des cavités, et surtout tous les cancers infectés.

L'ulcération des cancers est en effet le résultat de phénomènes complexes, les uns propres à l'évolution cancéreuse, les autres dépendant d'éléments surajoutés. S'il est certains cancers, très typiques, très voisins encore de la structure adénomateuse, qui constituent des tissus indéfiniment persistants, pour le plus grand nombre l'édification cancéreuse est temporaire. Au fur et à mesure que le cancer végète à la périphérie, que ses éléments se multiplient dans la zone d'extension, il dégénère au centre, et quand ces portions dégénérées sont, par leur situation, en rapport avec une surface accessible aux germes microbiens ou avec des conduits dans lesquels ceux-ci pénètrent, il en résulte une fermentation destructive et ulcéreuse. A la peau, sur les muqueuses, le cancer creuse ainsi les tissus et, tandis que les bords et le fond végètent et envahissent les parties avoisinantes, la cavité grandit chaque jour, pleine de détritux sanieux où se mêlent les débris dégénérés du tissu cancéreux, de l'organe envahi, et des globules de pus émigrés à la surface. Car l'infection microbienne du cancer sollicite la défense leucocytaire ; tout comme un tissu normal, le tissu cancéreux réagit à l'infection, non par lui-même, il est vrai, mais par les éléments mobiles ou phagocytes amenés par la circulation, et il en résulte des infiltrats leucocytiques de toute la zone superficielle du cancer, dans lesquels prédominent habituellement les polynucléaires neutrophiles, mais où nous avons également rencontré, en grande abondance parfois, les éosinophiles et les mastzellen.

Les formes d'ulcération sont d'ailleurs nombreuses ; ulcération en surface ou en profondeur, creusante, térébrante, dans les cancers de la peau et des muqueuses, les unes dénudant les téguments de la face jusqu'aux os, les autres perforant les joues, le plancher de la bouche, les parois du pharynx ; ulcérations à bords aplatis, de niveau ; à bords élevés, hypertrophiques, végétants, en tumeur, comme dans les cancers de l'estomac et de l'intestin ; ulcères sanieux, fétides, sources d'intoxications putrides comme dans les cancers de l'utérus ; ulcérations formant cavernes dans les cancers des poumons, etc. L'ulcération modifie ainsi la physionomie des cancers, et le processus ulcéreux varie avec chaque type de cancer et chaque organe intéressé.



**PROCESSUS CURATEUR DANS L'ÉVOLUTION DES CANCERS ÉPITHÉLIAUX.** — Si la régression spontanée, signalée dans certains cas de tumeurs conjonctives, ne s'observe pas dans l'évolution des épithéliomes, du moins ces divers phénomènes, dégénérescence, nécrose, ulcération, aboutissant à la destruction de parties plus ou moins importantes du tissu cancéreux, peuvent dans une certaine mesure être considérés comme une terminaison du processus cancéreux, l'expression d'une tendance à la curation spontanée.

De fait, dans certains épithéliomes cutanés, à marche lente, à évolution superficielle et serpiginieuse, on voit, tandis que le cancer s'étend lentement par un de ses bords, l'ulcération d'autre part être suivie d'une réparation cicatricielle, et l'on peut dire que localement, sur un point plus ou moins circonscrit, le cancer a spontanément guéri. Ces formes sont, il est vrai, relativement bénignes, mais dans la généralisation de cancers de malignité incontestable on voit parfois des métastases cutanées ou sous-cutanées, cliniquement reconnaissables, s'atrophier et disparaître spontanément, sans que d'ailleurs l'évolution générale en soit modifiée.

Pourtant, dans le conflit qui se produit entre les cellules cancéreuses envahissantes et les éléments des tissus, ceux-ci ne semblent pas autrement réagir que par l'hypergenèse conjonctive, et celle-ci paraît constamment impuissante à empêcher la progression du cancer. Ainsi, les quelques exemples de guérison spontanée que nous connaissons dans l'évolution du cancer semblent tenir plutôt à la suspension ou la suppression de l'activité des cellules cancéreuses qu'à un effort curateur exercé à l'encontre du cancer par les éléments des tissus.

**ENVAHISSEMENT DES TISSUS ET DISSÉMINATION DES ÉPITHÉLIOMES DANS L'ORGANISME.** — C'est en effet par un conflit dans lequel il est constamment vainqueur que le cancer envahit de proche en proche et se dissémine à distance dans tous les points de l'organisme.

L'*envahissement de proche en proche* est le résultat de l'extension de la tumeur primitive. La *dissémination dans l'organisme* se fait par l'intermédiaire des voies vasculaires ou séreuses.

Le cancer envahit les tissus voisins par *bourgeonnement* et par *infiltration*.

Par *bourgeonnement*, la tumeur pénètre dans les tissus en masses compactes et continues, en bourgeons cellulaires qui avancent en proliférant, et par un mécanisme de tout point semblable, suivant la comparaison de Robin et de Lancereaux, à la formation des glandes, aux dépens des membranes épithéliales de l'embryon.

Par *infiltration*, les cellules épithéliales se disséminent cellule par cellule dans les interstices des tissus, forment de petites colonies discontinues, distinctes de la masse principale, sous forme d'îlots,



de trainées, de réseaux suivant la configuration du tissu qu'elles envahissent et qui, en croissant et se multipliant, se rejoignent entre elles et à la masse néoplasique initiale, en étouffant les éléments normaux de la région.

Cette dissémination, cet essaimage des cellules néoplasiques au pourtour de la tumeur primitive constituent le phénomène essentiel de l'évolution cancéreuse. Le mécanisme ne s'en explique pas uniquement, comme dans le bourgeonnement, par la multiplication des éléments, qui progressent par augmentation de la masse qu'ils constituent. Ici ce sont des cellules isolées qui pénètrent les tissus en se séparant de leur couche génératrice, et en émigrant à distance plus ou moins grande de cette couche.

La séparation des cellules épithéliomateuses de leur couche génératrice est-elle le fait de l'activité même de ces cellules, ou d'une influence étrangère ?

Ribbert (1) a fondé toute une pathogénie de l'évolution cancéreuse sur cette séparation des cellules épithéliales de leur couche génératrice. Pour lui, le phénomène initial serait une prolifération conjonctive sous-épithéliale aboutissant à « l'état cellulaire » du tissu conjonctif. Ces cellules conjonctives proliférées sépareraient de leurs connexions normales les éléments épithéliaux, qui par cela même, libérés de leur astreinte fonctionnelle, émancipés, deviendraient cancéreux.

Dans ses premiers travaux, Ribbert admettait un rôle tout passif pour l'épithélium, dissocié par la pénétration active des cellules conjonctives proliférées. Plus tard, il semble admettre aussi que la pénétration de bourgeons épithéliaux dans le tissu conjonctif peut être active, mais toujours provoquée par l'inflammation conjonctive antécédente. Sans discuter pour le moment la conception de Ribbert, qui est surtout un effort ingénieux pour adapter à tous les cas la théorie de Cohnheim, actuellement très généralement adoptée par les anatomo-pathologistes allemands, nous remarquerons seulement que la séparation des épithéliums de leur couche génératrice est, ainsi que nous venons précédemment de l'exposer en de multiples exemples, un phénomène relativement tardif de l'évolution cancéreuse.

Ce n'est plus à ce moment qu'il faut rechercher l'histogénèse du cancer, il est déjà en évolution, et c'est seulement la pleine démonstration de son activité.

Or, jusque-là, tous les phénomènes observés sont uniquement épithéliaux, le tissu conjonctif n'y a pris qu'une part purement passive, et si par places il se présente avec les attributs d'une réaction inflammatoire, d'ailleurs plus souvent diapédétique que réellement

(1) RIBBERT, *Virchow's Archiv.* CXXXV. — *Geschwulstlehre.*



proliférative, c'est un effort réactionnel suscité par l'invasion épithéliale, dont il n'est nullement la cause. Hors les cas, bien entendu, où il s'agit de conséquences de processus inflammatoires indépendants, et notamment de processus d'inflammation chronique, constamment associés à l'évolution des altérations organiques hyperplasiques précancéreuses.

Cette émigration des cellules épithéliales hors de leur couche génératrice et cette dissémination dans les interstices des tissus voisins paraissent bien au contraire une manifestation de l'activité propre des éléments néoplasiques. Activité prouvée d'abord par la multiplication de ces cellules, et ensuite par leur déplacement ; ce dernier ne paraît pas suffisamment expliqué par l'entraînement des cellules véhiculées par la lymphe interstitielle, et il faut considérer comme très probable une certaine mobilité propre de ces éléments, mobilité d'ailleurs admise par Virchow, Carmalt, Waldeyer, Weigert, Hansemann, par Troisier et par nous-même.

Les cellules cancéreuses en émigration se multiplient aussi activement que dans la tumeur principale, et forment ainsi des cordons cellulaires pleins qui se réunissent et s'anastomosent les uns avec les autres, reproduisant d'ailleurs avec une fidélité plus ou moins grande les caractères du tissu matriciel, selon qu'il s'agit de formes cancéreuses plus ou moins typiques.

Tous les tissus peuvent ainsi être envahis par le cancer. Dans le tissu conjonctif commun, la pénétration des cellules cancéreuses s'effectue dans les interstices des faisceaux lamineux, dans ces fentes virtuelles habituellement qualifiées d'espaces du suc, et qui sont facilement ouvertes à toutes les cellules en migration, puisqu'à l'état normal les leucocytes les parcourent constamment. Les cellules cancéreuses y suscitent une réaction, qui prouve leurs propriétés irritatives, et qui se traduit par un certain degré de diapédèse leucocytaire, et surtout, à la longue, par une hypergenèse de tissu fibreux, d'ailleurs variable comme intensité selon les cas.

Il y a des cancers particulièrement sclérogènes, et c'est cette sclérose intense qui constitue les formes dures, squirreuses.

Sur les coupes du tissu conjonctif envahi par le cancer, dans les formes atypiques des épithéliomes, les cellules néoplasiques proliférées paraissent disposées en amas dans des alvéoles conjonctifs ; c'est le carcinome de Virchow, de Cornil et Ranvier. Les parois des cavités sont constituées par ce tissu conjonctif scléreux, de réaction, et, contrairement à ce que croyaient ces auteurs, ne font pas, à proprement parler, partie du néoplasme. Ce ne sont pas davantage des alvéoles ; il y a déjà plus de trente ans, Robin faisait observer que cette apparence tenait simplement à la coupe optique de cordons cellulaires contenus dans les fentes conjonctives ; et cette notion de la continuité des masses épithéliales disposées en



cordons, et non renfermées dans des alvéoles isolés, est facilement mise en évidence par les coupes en série et par la reconstruction du tissu au moyen des plaques de cire, ainsi que l'a fait Petersen.

Les éléments du tissu conjonctif envahi réagissent donc dans une certaine mesure; mais cette réaction conjonctive, même à son maximum d'intensité, paraît parfaitement insuffisante à arrêter la marche du cancer, et même les cellules cancéreuses l'utilisent, puisqu'elle sert à leur constituer un stroma de soutien et de nutrition.

Tous les autres tissus envahis par le cancer dégénèrent plus ou moins rapidement, et sans réaction notable. Dans les parenchymes épithéliaux, les glandes, les éléments nobles succombent les premiers; d'abord déformés par compression, ils s'atrophient ensuite, avec ou sans dégénérescence graisseuse. Les muscles striés présentent d'abord la disparition rapide de leur substance fonctionnelle, les noyaux de la gaine se multiplient, le protoplasma devient plus abondant, et il en résulte des figures de cellules géantes multinucléées, persistant par places au milieu des masses épithéliales néoformées. Cela se voit notamment dans les cancers de la langue.

Les os ne résistent pas à la pénétration des éléments épithéliomateux, qui, soit dans les alvéoles du tissu spongieux, soit dans les canaux de Havers, se multiplient, élargissent les cavités par usure graduelle du tissu osseux, ne gardant comme stroma que la trame conjonctive en hyperplasie réactionnelle.

Les cartilages paraissent plus résistants. On les retrouve parfois complètement isolés dans une masse cancéreuse; les cartilages bronchiques, par exemple, dans les cancers du poumon. Les grosses artères aussi peuvent, oblitérées par une endartérite dystrophique analogue à celle que nous avons décrite dans la tuberculose, persister longtemps au sein de tissus cancérisés.

Dans l'envahissement des gros vaisseaux, il peut encore arriver que la pénétration des cellules cancéreuses dans la cavité vasculaire suscite une réaction proliférative de la paroi, analogue à celle qui se produit à l'encontre des thromboses sanguines, et qui aboutit à une végétation fibreuse oblitérant la cavité, et au centre de laquelle on trouve de place en place des îlots persistants de cellules cancéreuses. De semblables apparences peuvent se voir dans les artères, dans les veines; nous les avons également rencontrées dans le canal thoracique (fig. 14).

Les nerfs résistent assez longtemps; on voit, sur les coupes, les cellules néoplasiques s'insinuant entre leurs gaines conjonctives, formant des manchons périfasciculaires, tout en respectant encore les fibres nerveuses qui apparaissent intactes au centre (fig. 11), et cela explique l'intensité des phénomènes douloureux qui accompagnent certains cancers.

Mais, d'une manière générale, tous les éléments différenciés des



tissus envahis se laissent détruire sans réaction, et seule persiste la trame conjonctivo-vasculaire que le cancer utilise à son profit.

**MIGRATION A DISTANCE. MÉTASTASES.** — Plus que toutes les autres formes de cancers, les cancers épithéliaux se disséminent dans l'organisme et forment des métastases en tous les points où peuvent être transportées leurs cellules.

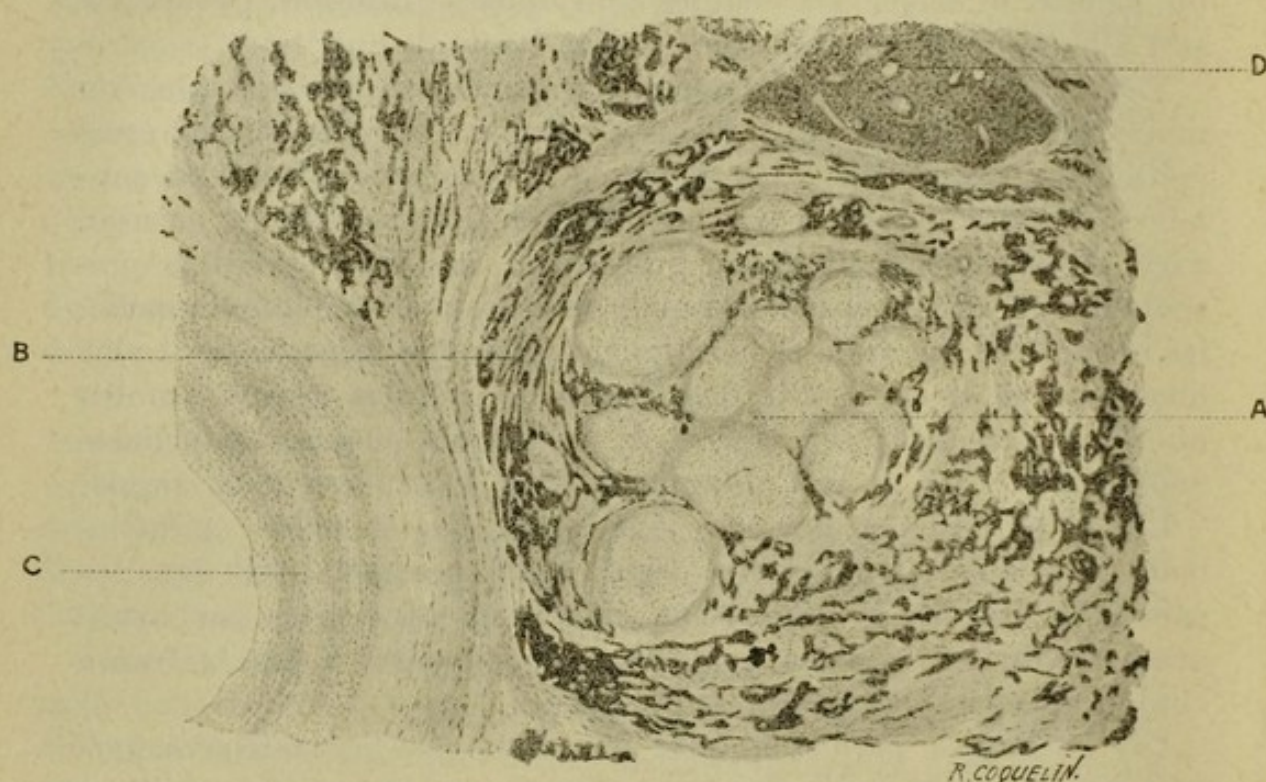


Fig. 11. — Nerf pneumogastrique envahi par la propagation d'un cancer du pharynx (épithéliome pavimenteux atypique) (Menetrier).

La coupe, qui a porté à la fois sur le nerf pneumogastrique et sur la portion avoisinante de la carotide, montre l'infiltration épithéliomateuse atypique dans les espaces conjonctifs, autour des vaisseaux et des nerfs, dans la gaine fasciculée du pneumogastrique et dans les interstices séparant les faisceaux nerveux.

A, pneumogastrique; ses faisceaux ne sont pas pénétrés par le cancer, mais ils sont isolés et séparés les uns des autres par des manchons de cellules cancéreuses; B, gaine du nerf infiltrée et dissociée par les cellules épithéliales; C, portion de la carotide, dont la tunique externe seule est envahie; dans le haut de la figure, D, petit ganglion également cancéreux. (Grossissement: 20<sup>e</sup>.)

Ces migrations à grandes distances s'effectuent par l'intermédiaire de voies préformées, que les cellules cancéreuses utilisent à la manière des cellules leucocytiques migratrices, voies de circulation lymphatique ou sanguine, cavités séreuses, conduits naturels.

La *migration par voie lymphatique* est particulièrement importante dans la généralisation épithéliale. Dans leur migration au travers des espaces conjonctifs, fatalement les cellules rencontrent les canaux lymphatiques et y pénètrent; non qu'on admette encore une communication directe des soi-disant alvéoles du cancer avec les origines lymphatiques, mais parce que les cellules cancéreuses



jeunes paraissent posséder les mêmes propriétés diapédétiques que les cellules blanches du sang.

Pénétrées dans les voies lymphatiques, les cellules épithéliales peuvent les traverser simplement, tout comme les éléments de la lymphe, et être ainsi véhiculées jusqu'au ganglion le plus voisin, mais le plus souvent elles prolifèrent dans le conduit lui-même, le distendent, et y reproduisent une première métastase, conformée suivant le type originel du cancer. Ainsi, dans l'estomac, on retrouve au pourtour de la tumeur initiale des lymphatiques remplis de cellules épithéliales, soit au milieu des tuniques musculaires, soit sous la séreuse même et qui se montrent tapissés d'un revêtement régulier de cellules cylindriques, avec une cavité centrale, exactement comme un tube glandulaire. Autrefois, on a discuté sur le mode de production de cette infection lymphatique, et admis une transformation cancéreuse des endothéliums; aujourd'hui on reconnaît sans conteste la réplétion, par les cellules épithéliales émigrées, des conduits lymphatiques dilatés.

Ces réseaux lymphatiques distendus et comme injectés par les cellules cancéreuses deviennent apparents à l'œil nu, et sont particulièrement faciles à voir sur les surfaces séreuses du péritoine et de la plèvre (Troisier) (1).

Qu'elles y soient directement transportées, ou qu'elles y parviennent après prolifération sur toute la longueur des canaux lymphatiques intermédiaires, les cellules épithéliales s'arrêtent dans le premier ganglion qu'elles rencontrent, et cela constitue le premier stade, l'étape régionale de l'infection lymphatique.

Dans le ganglion, les cellules pénètrent par les conduits afférents, et se répandent, comme la lymphe qui les transporte, dans la zone circulante du ganglion, dans les sinus. C'est là toujours que se voient les premières cellules épithéliales. C'est là que se forment les métastases, par multiplication ultérieure des cellules émigrées, et jamais les follicules ne sont le foyer initial de la métastase ganglionnaire (fig. 12 et 13).

En proliférant, les cellules épithéliales forment dans le ganglion une nouvelle tumeur, au niveau de laquelle le tissu ganglionnaire, complètement étouffé, est remplacé par un tissu identique à celui de la tumeur initiale et souvent même présentant avec une netteté plus grande les caractères de son type originel. Tel épithéliome de l'estomac, dont les cellules au niveau du foyer primitif paraîtront polymorphes, atypiques, méconnaissables, présentera des métastases ganglionnaires à cellules cylindriques, d'apparence assez caractéristique pour que les premiers observateurs qui constaterent de semblables lésions eussent cru à la formation hétérotopique

(1) TROISIER, Thèse de Paris, 1874.



de culs-de-sac glandulaires dans les ganglions lymphatiques.

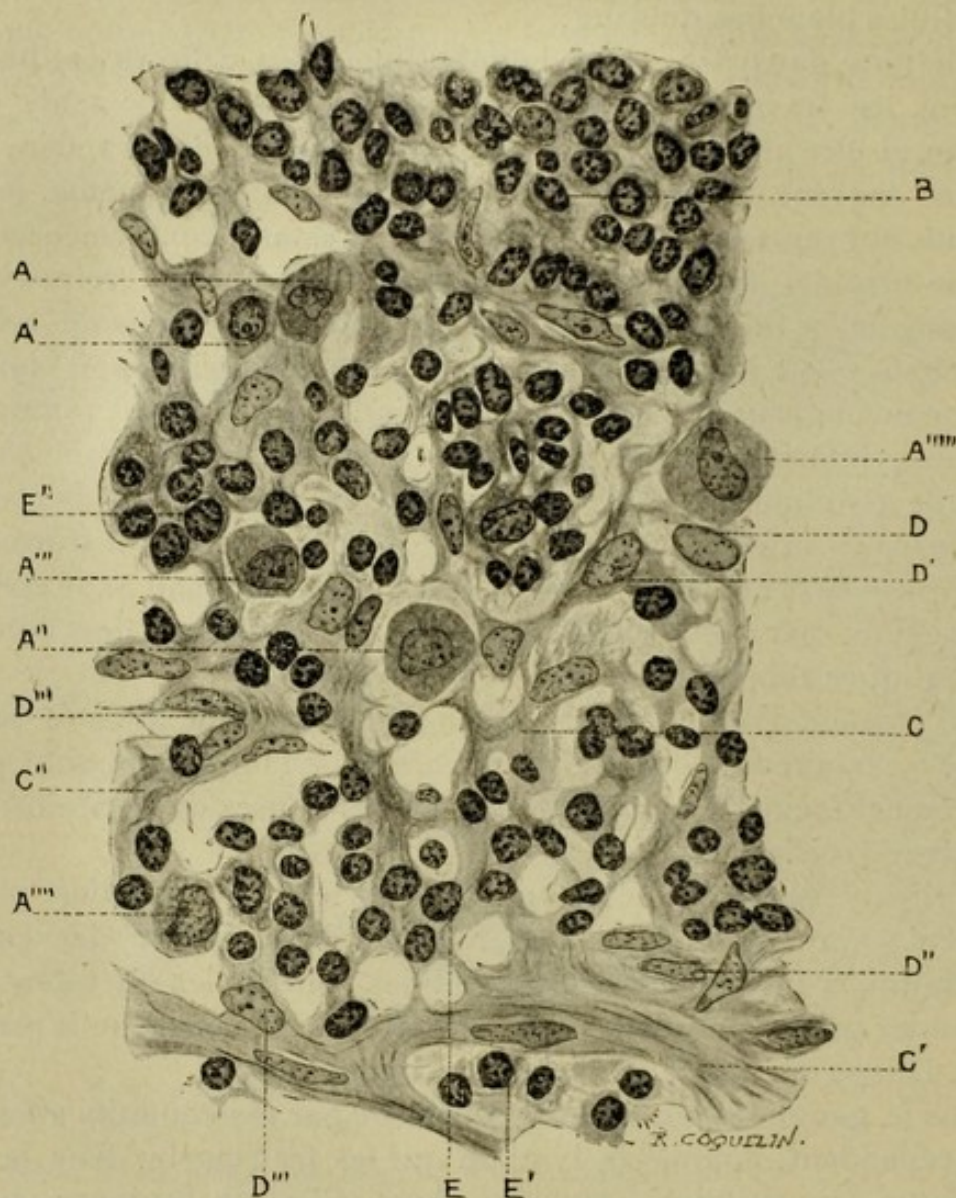


Fig. 12. — Début de l'envahissement épithéliomateux des ganglions lymphatiques, (Menetrier).

Ganglion de la région sous-maxillaire enlevé avec un cancer de la langue.

Des cellules épithéliales de type pavimenteux lingual se voient dans les sinus du ganglion lymphatique, mêlées aux lymphocytes, et d'ailleurs facilement reconnaissables et par leur morphologie et par leurs réactions colorantes. Celles-ci, et surtout les caractères des noyaux, permettent de ne pas les confondre avec les cellules endothéliales de la région, qui, au moment de l'infection cancéreuse, présentent un certain degré d'hyperplasie réactionnelle.

C'est, du reste, le seul phénomène réactionnel que montre le tissu ganglionnaire envahi par les cellules cancéreuses, car, pour tous ses autres éléments, il se présente avec toutes les apparences de l'état normal.

Les cellules cancéreuses sont encore isolées, circulantes et, dans ce ganglion à peine envahi, ne se trouvent que dans les sinus; les follicules n'en renferment aucune.

A, A', A'', A''', cellules épithéliales pavimenteuses en circulation dans les sinus du ganglion lymphatique; B, follicule dont la zone limite seule est représentée; C, C', C'', travées conjonctives et trame réticulée; D, D', D'', D''', noyaux des cellules endothéliales; E, E', E'', lymphocytes (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

De ce premier foyer ganglionnaire partiront de nouvelles cellules



par la voie des lymphatiques efférents, et qui, cheminant de proche en proche, iront infecter les ganglions voisins, y former de nouveaux foyers, puis des ganglions de plus en plus éloignés, et finalement, rejoignant le canal thoracique, pourront alors se déverser dans le courant sanguin où nous les retrouverons tout à l'heure.

Ainsi, dans l'envahissement des réseaux lymphatiques, la progression se fait des troncs lymphatiques aux ganglions de la région, de

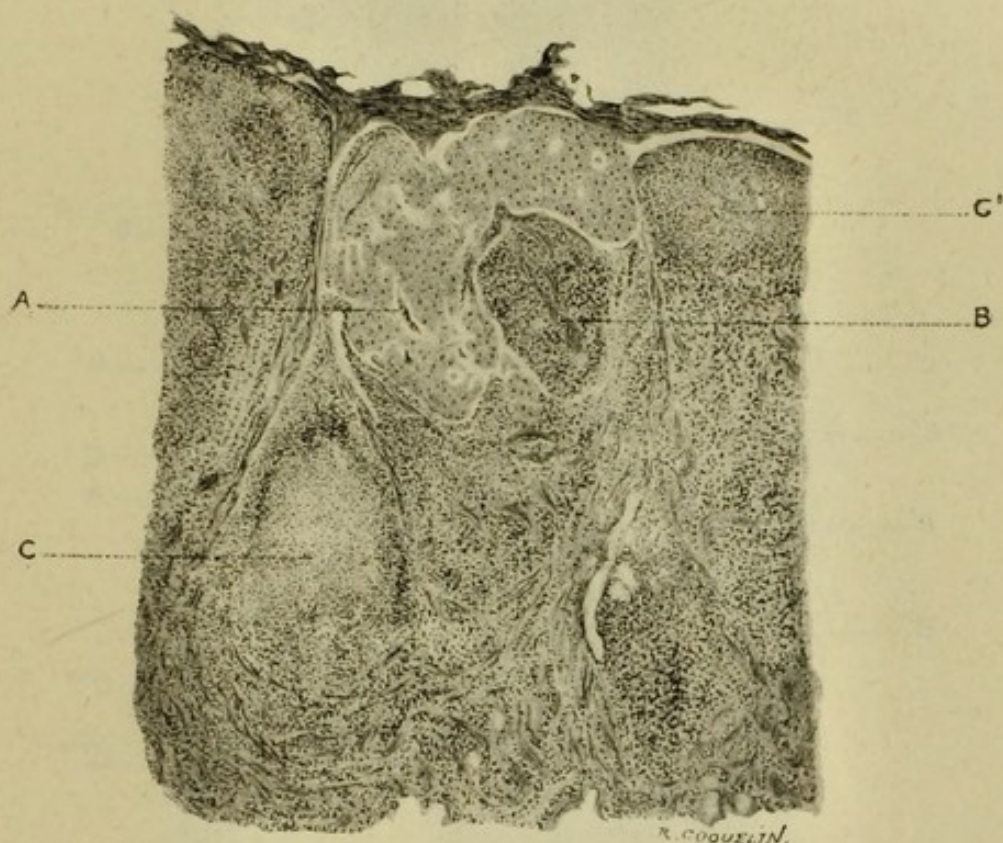


Fig. 13. — Développement du cancer dans les ganglions lymphatiques. Métastase d'un épithéliome atypique mammaire dans un ganglion de l'aisselle (Menetrier).

Les cellules cancéreuses émigrées dans le ganglion ont proliféré sur place et ont ainsi constitué une masse compacte de tissu épithélial qui remplit un sinus et comprime le follicule voisin, presque complètement entouré. Les autres follicules avoisinants présentent un centre clair, indice d'hyperplasie irritative du centre germinatif, mais sans aucune pénétration des cellules cancéreuses à ce niveau.

A, masse épithéliomateuse ; B, follicule comprimé par le développement du cancer dans le sinus qui l'entoure ; C, C', follicules hyperplasiques à centre clair (Grossissement : 40<sup>D</sup>.)

là aux ganglions éloignés et, comme aboutissant, au système circulatoire sanguin.

Quelques particularités importantes sont en outre à signaler. L'envahissement se fait habituellement suivant le cours de la lymphe, mais la métastase rétrograde est extrêmement fréquente dans les voies lymphatiques. Le fait se conçoit facilement : dans un ganglion envahi par la prolifération épithéliale les voies de circulation finissent par être complètement oblitérées et il en résulte un obstacle absolu



à la progression de la lymphe, qui devra obligatoirement refluer avec les cellules cancéreuses qu'elle transporte; ainsi s'établissent des courants anormaux qui peuvent reporter l'infection dans les gan

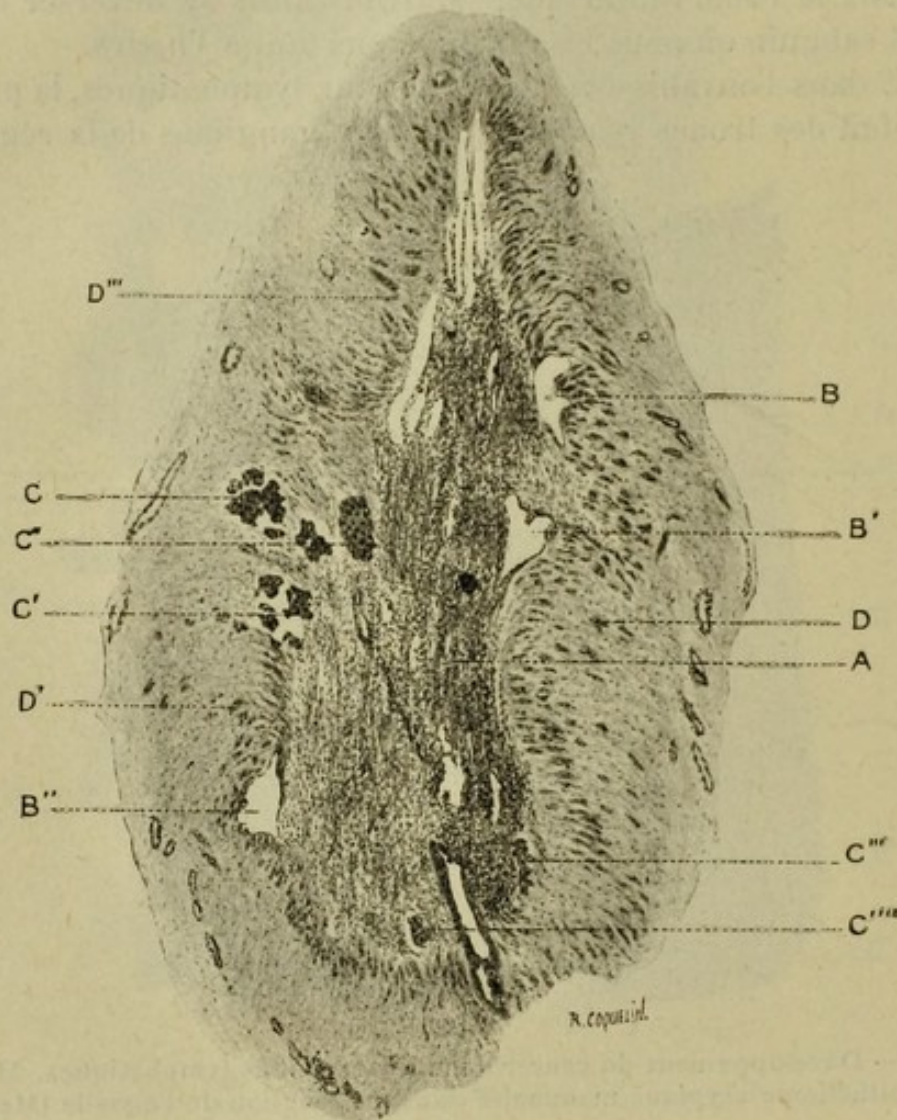


Fig. 14. — Canal thoracique oblitéré à son extrémité supérieure par propagation d'un cancer de l'estomac (Menetrier).

Le canal thoracique a été sur toute sa longueur envahi par les cellules cancéreuses. Au point considéré, cette invasion des cellules cancéreuses a déterminé une réaction de la paroi interne du vaisseau, qui a abouti à son oblitération complète par un tissu fibreux cicatriciel, encore riche en petites cellules, et parcouru de néo-vaisseaux sanguins, exactement comme il arrive dans les veines et les artères thrombosées. Mais ici, la preuve de l'action pathogénique des éléments cancéreux est fournie par la présence de nids de cellules épithéliomateuses restées incluses dans le tissu fibreux qui comble la cavité du canal.

A, tissu fibreux oblitérant la cavité du canal thoracique; B, B', néo-vaisseaux qui le parcourent; C, C', C'', ilots de cellules cancéreuses persistant au sein du tissu cicatriciel; D, D', D'', paroi musculaire du canal thoracique. (Grossissement: 40<sup>D</sup>.)

glions situés en amont du siège primitif du cancer. Dans le cancer de l'estomac, par exemple, toutes les chaînes ganglionnaires lombaires et iliaques sont fréquemment prises, et Jaccoud (1) a depuis

(1) JACCoud, Leçons de clinique médicale faites à l'hôpital de la Pitié. Paris, 1888.



longtemps insisté sur la tuméfaction des ganglions inguinaux dans les néoplasmes de ce genre.

Il peut arriver, d'autre part, que des ganglions très éloignés du siège

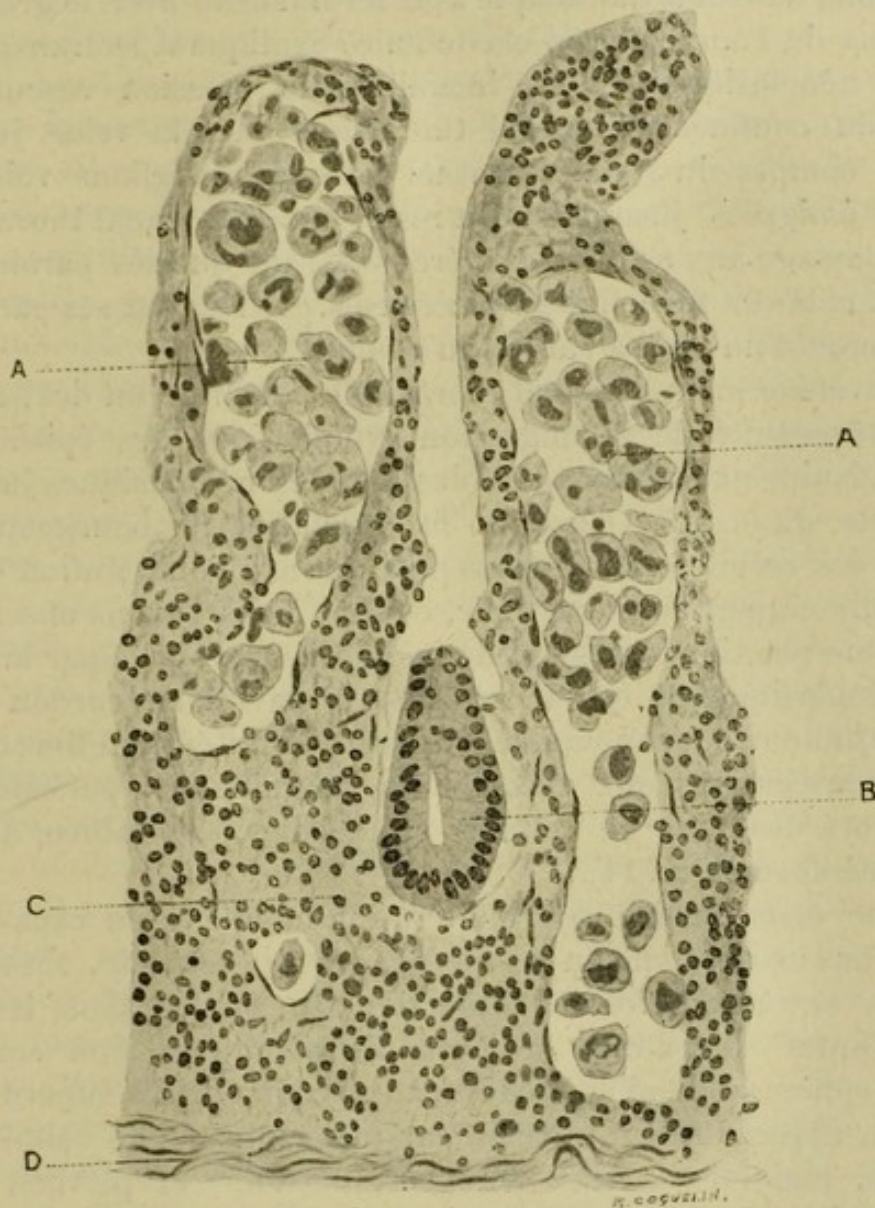


Fig. 15. — Lymphangite cancéreuse des villosités intestinales dans un cas d'oblitération du canal thoracique consécutive à la généralisation d'un cancer de l'estomac (Menetrier).

Par suite de l'altération cadavérique, l'épithélium de la surface des villosités est desquamé et persiste seulement dans une dépression en forme de glande de Lieberkühn située entre deux villosités. Le lymphatique central de chaque villosité, énormément distendu, l'occupe presque tout entière. Sa cavité est remplie de cellules cancéreuses polymorphes et atypiques, libres dans un liquide auquel elles donnaient macroscopiquement une apparence laiteuse; elles n'adhèrent nullement aux parois, dont le revêtement endothélial est parfaitement conservé. Le tissu de la muqueuse au pourtour est infiltré de lymphocytes.

A, A', lymphatiques des villosités distendus par les cellules cancéreuses; B, glande de Lieberkühn; C, tissu de la muqueuse infiltré de lymphocytes; D, musculaire muqueuse. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

du néoplasme soient secondairement intéressés, sans lésions apparentes des voies intermédiaires, et cela en vertu de particularités dans



le régime de la circulation lymphatique, sur lesquelles Troisier (1), puis Belin (2), ont insisté, en montrant la possibilité d'adénopathies sus-claviculaires gauches, isolées, dans les cancers de l'abdomen ; les connexions du canal thoracique à sa terminaison avec le groupe des ganglions de l'angle sterno-claviculaire expliquant le transport des cellules néoplasiques, et les inégalités de pression vasculaire au niveau du confluent du canal thoracique dans la veine jugulaire rendant compte du reflux éventuel dans les ganglions voisins des cellules émigrées jusque-là. Du reste, tantôt le canal thoracique a fourni passage aux cellules cancéreuses, sans que ses parois soient altérées, et tantôt les cellules cancéreuses, greffées sur ses parois, ont bourgeonné d'un bout à l'autre du conduit.

Cet envahissement du canal thoracique constitue un des points les plus intéressants de la migration lymphatique des épithéliomes. Indépendamment du transport des cellules néoplasiques jusqu'aux ganglions du cou et jusqu'à la jugulaire, le bourgeonnement pariétal des cellules cancéreuses peut amener l'oblitération du conduit. Celle-ci peut aussi survenir, comme nous l'avons observé, par suite d'une réaction végétante de la paroi, provoquée par la thrombose néoplasique et qui transforme la cavité en cordon fibreux solide, exactement comme il arrive dans l'oblitération fibreuse des veines consécutives aux thromboses sanguines. Il persiste seulement alors des îlots de cellules épithéliales, au milieu du tissu fibreux néoformé (fig. 14).

Comme conséquence de l'oblitération complète du canal thoracique, nous avons, dans un cas de cancer de l'estomac, observé une diffusion extraordinaire de l'infection cancéreuse dans les voies lymphatiques distendues de l'organisme entier. Non seulement dans la sphère abdominale les réseaux lymphatiques superficiels de l'intestin apparaissaient injectés par une émulsion de cellules cancéreuses, mais les cavités séreuses, péritoine et plèvres, étaient remplies d'un liquide chyliforme, qui devait son aspect lactescent aux cellules épithéliales en suspension dans la sérosité. Ainsi les épanchements chyliformes, aussi bien de la plèvre que du péritoine, peuvent être la manifestation d'une carcinose des séreuses, et représentent en ces cas une sorte de culture en milieu liquide des cellules épithéliales cancéreuses. Tous les viscères et tous les tissus, même la peau et le tissu sous-cutané, avaient en outre leur réseau lymphatique distendu par cette lymphe chargée de cellules néoplasiques. Dans les poumons, le foie, les reins, le cœur, l'utérus, nous avons pu les déceler à l'examen histologique, en des points qui

(1) TROISIER, *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1886, 1888, 1897 ; *Arch. gén. de méd.*, 1889, 1893.

(2) J. BELIN, Des adénopathies à distance dans le cancer viscéral. Thèse de Paris, 1888.



à l'œil nu ne paraissaient le siège d'aucune métastase cancéreuse. Les villosités intestinales étaient particulièrement atteintes, et nous en donnons ici la figure, où l'on voit la distension énorme du lymphatique central, analogue, mais avec exagération, à la réplétion graisseuse digestive physiologique (fig. 15).

Cette infection généralisée du système lymphatique se comprend d'ailleurs facilement, l'oblitération du canal thoracique ayant déterminé une stase générale de la lymphe, dans laquelle les cellules épithéliales se sont indéfiniment multipliées, comme des microbes dans un bouillon de culture (1).

L'*extension par les voies sanguines* se fait suivant un mécanisme tout semblable. Elle peut déjà résulter de la pénétration susmentionnée par le canal thoracique, mais plus habituellement les veines sont envahies à leurs origines dans la tumeur. Souvent même de gros troncs veineux sont pénétrés par les cellules épithéliales, qui dissocient leurs tuniques, arrivent à la surface interne, et bourgeonnent dans la cavité. Ce bourgeonnement peut s'étendre assez loin, remonter la veine cave des veines sus-hépatiques jusqu'à l'oreillette droite par exemple, même des veines rénales jusqu'au cœur. Plus souvent des cellules épithéliales isolées sont emportées par le courant sanguin et s'arrêtent dans le premier réseau capillaire qu'elles rencontrent sur leur chemin. Cette migration est surtout intéressante et facile à suivre dans les réseaux sanguins du foie où l'on peut retrouver les cellules épithéliales dans les thromboses des branches portes (fig. 16), et les suivre arrêtées dans les capillaires entre les cellules hépatiques encore intactes [Hanot et Gilbert (2)]. Grâce à la multiplicité habituelle des noyaux secondaires dans le foie, on peut en voir à tous degrés d'évolution et saisir toutes les phases de leur développement. Ces cellules prolifèrent dans les vaisseaux, et ce sont uniquement les cellules néoplasiques émigrées qui montrent des indices de multiplication, des figures de karyokinèse; elles font, par leur accumulation, éclater les parois vasculaires, compriment les travées de cellules hépatiques qui dégénèrent sans jamais participer à la constitution du néoplasme, et finalement restent seules maîtresses du terrain.

Dans les réseaux sanguins, comme dans les ganglions lymphatiques, une première métastase donne lieu à de nouvelles; nous avons pris pour exemple une métastase hépatique; la circulation sus-hépatique est bientôt envahie de bourgeons cancéreux qui peuvent suivre les rameaux veineux jusqu'à la veine cave, ou plus habituellement des cellules détachées sont emportées par le courant

(1) MENETRIER et GAUKLER, Cancer de l'estomac, du canal thoracique et des ganglions sus-claviculaires gauches; épanchements chyloformes et généralisation cancéreuse par voie lymphatique rétrograde (*Soc. méd. des hôp.*, 1902).

(2) HANOT et GILBERT, Études sur les maladies du foie, Paris, 1888.



sanguin, traversent les cavités cardiaques et vont s'emboliser dans les réseaux capillaires du poumon ; nouveaux noyaux secondaires à ce niveau, et les cellules épithéliales arrivées aux origines de la grande circulation peuvent dès lors être envoyées dans tous les organes et y pulluler.

Ces étapes intermédiaires ne sont d'ailleurs nullement néces-



Fig. 16. — Métastase sanguine. Réplétion d'une branche de la veine porte par les cellules cancéreuses émigrées d'un cancer primitif du cæcum (Menetrier).

Les cellules épithéliales atypiques (le cancer primitif du cæcum était également atypique) sont libres dans la cavité vasculaire, sans altération aucune de la paroi et sans coagulation du sang. Il n'y a donc pas thrombose à proprement parler et l'immobilisation de la masse cellulaire qui oblitère le vaisseau vient de l'accumulation des éléments, et vraisemblablement aussi de leur prolifération sur place. Les cellules sont ainsi saisies dans une étape de leur migration sanguine.

A, cellules cancéreuses dans la cavité d'une branche porte ; B, artère hépatique ; C, conduit biliaire ; D, le tissu conjonctif de l'espace porte est épaissi et scléreux par suite d'une inflammation chronique ancienne, indépendante du cancer ; E, E', parenchyme hépatique avoisinant. (Grossissement : 97<sup>D</sup>.)

saies ; des cellules jeunes, peu volumineuses, pouvant parfaitement traverser sans s'y arrêter les réseaux capillaires, exactement comme les globules du sang, et ne se fixer que dans les organes qui présentent des conditions particulièrement favorables à leur développement. C'est qu'en effet on observe une prédilection remarquable de tels ou tels cancers pour tels ou tels tissus ou organes.



Tandis qu'*a priori* il semblerait que les seules conditions de la mécanique circulatoire dussent régler la répartition dans l'organisme des cellules transportées par le courant sanguin, comme il arrive pour les embolies simples, pour les coagula fibrineux par exemple, il en est tout autrement des cellules néoplasiques. Il y a des organes de prédilection pour leurs localisations métastatiques, et cette prédilection change selon la variété des cancers. Certains cancers, par exemple, se généralisent surtout au système osseux ; ainsi, d'après les observations étudiées par Leuzinger (1), tandis que dans le cancer

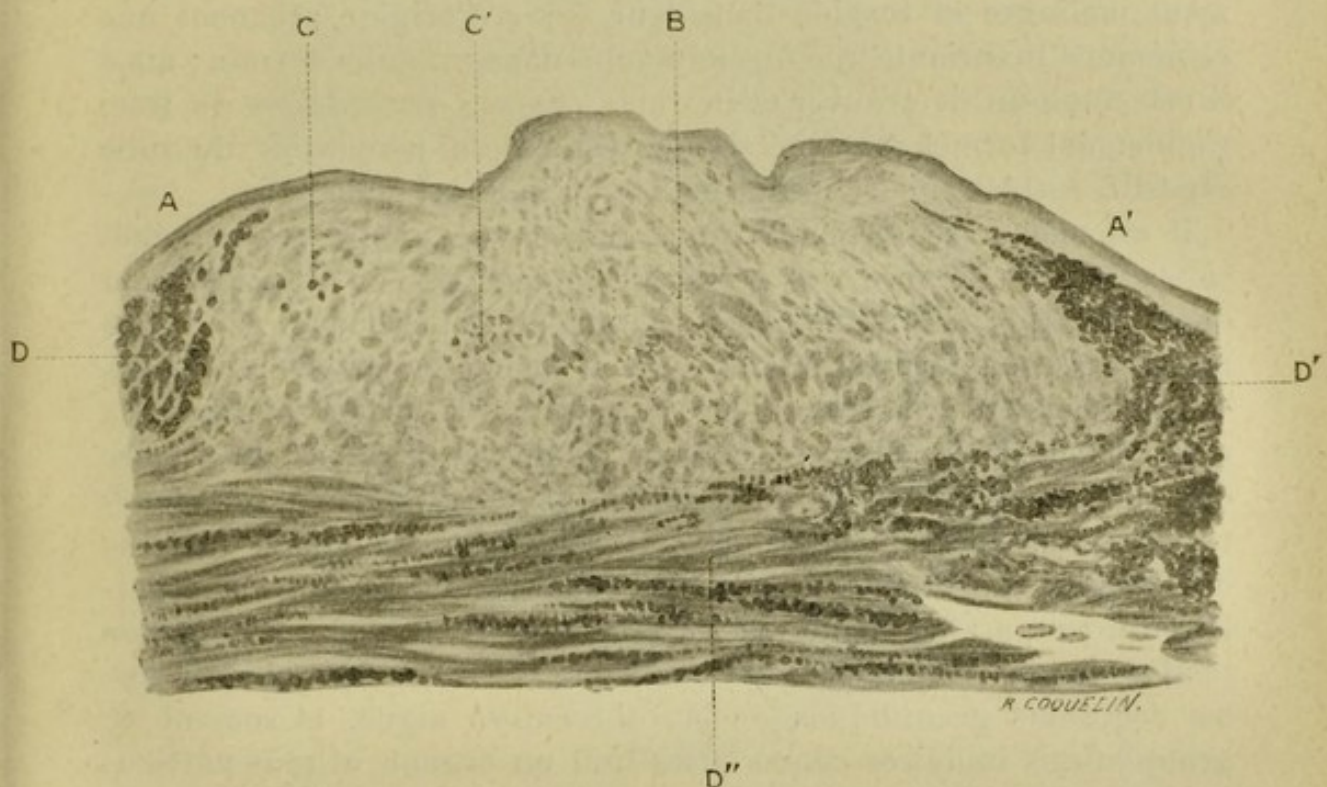


Fig. 17. — Cancer secondaire du cœur (Menetrier).

Petit noyau cancéreux sous-péricardique consécutif à la généralisation d'un cancer primitif du foie.

A, A', péricarde viscéral ; B, noyau de cancer atypique sous-péricardique et intramusculaire ; C, C', vestiges de fibres musculaires détruites par le cancer ; D, D', fibres musculaires cardiaques coupées les unes en travers, les autres en long, D''. (Grossissement : 40<sup>D</sup>.)

de l'utérus la proportion des métastases osseuses est de 2,3 à 3,5 p. 100, elle monte à 14 p. 100 dans le cancer du sein, et atteint 20 à 25 p. 100 dans le cancer du corps thyroïde. Létienne (2) a rapporté une belle observation de cancer du sein à métastases exclusivement osseuses, et von Recklinghausen a remarqué une semblable prédilection pour les os dans les métastases des cancers prostatiques. Il est exceptionnel de rencontrer des noyaux secondaires dans les muscles striés ; nous avons cependant observé un fait de cancer pri-

(1) LEUZINGER, Die Knochenmetastasen beim Krebs. Inaug. Diss. Zurich, 1886.

(2) LÉTIENNE, Bull. de la Soc. anat., 1890.



mitif du poumon avec nombreuses métastases musculaires, et Handford a publié un fait semblable.

Ces quelques exemples, que nous pourrions indéfiniment multiplier, car dans presque tous les cancers généralisés on rencontre quelque prédilection de ce genre, montrent l'importance du terrain organique dans la fixation et le développement ultérieur des éléments néoplasiques migrants, et cette importance se révèle non seulement par cette localisation élective dans certains tissus, mais aussi par la rapidité et l'intensité avec lesquelles certains cancers à développement malingre et torpide dans leur foyer d'origine prennent une croissance luxuriante une fois implantés dans un autre terrain ; ainsi il est commun de trouver d'énormes cancers secondaires du foie, rapidement formés par métastases venues de néoplasies du tube digestif, restées encore toutes petites au moment de la mort.

Il est même très probable que, dans ces épithéliomes en généralisation, le nombre des cellules néoplasiques en dissémination dans les voies circulatoires est infiniment supérieur à celui des métastases soit visibles à l'œil nu, soit même seulement reconnaissables à l'examen microscopique, et qu'une très forte proportion, la plupart même, succombent plus ou moins rapidement, ou encore demeurent isolées en un point quelconque de l'organisme, sans fournir de développement ultérieur. La preuve de l'abondance extrême des cellules cancéreuses éventuellement disséminées dans la circulation nous paraît fournie par les faits de *carcinose miliaire* où l'on peut voir de véritables éruptions cancéreuses, aussi intenses que les éruptions granuleuses de la tuberculose aiguë, et semant de granulations miliaries cancéreuses tout un organe, et plus particulièrement le poumon, ou toute une région comme le péritoine ou la plèvre.

La carcinose miliaire peut d'ailleurs relever des deux mécanismes que nous venons d'étudier, la dissémination lymphatique et la dissémination sanguine, et aussi de l'extension par les séreuses dont nous parlerons ensuite.

Dans la *carcinose miliaire d'origine lymphatique*, il y a infection cancéreuse généralisée de tous les appareils lymphatiques d'un organe, et cela se voit surtout dans le foie (fig. 18) et dans le poumon. Les vaisseaux des espaces portes, les canaux péribronchiques et péri-artériels remplis par les cellules épithéliales proliférées forment de place en place des renflements noueux, qui constituent les granulations visibles à l'œil nu, mais il y a néanmoins réplétion continue des conduits.

Dans la *carcinose miliaire d'origine sanguine*, au contraire, les petits foyers restent distincts et sont vraisemblablement issus chacun d'une cellule embolisée.

Cette dernière forme est la plus rapide et, quand elle atteint le



poumon, son évolution peut être aussi intense que celle de la forme granulique, qualifiée par Graves et Jaccoud d'asphyxie tuberculeuse aiguë.

Ainsi, chez une femme antérieurement opérée d'un cancer de l'ovaire, nous avons vu cette forme de généralisation pulmonaire diffuse évoluer et tuer en moins de quinze jours.

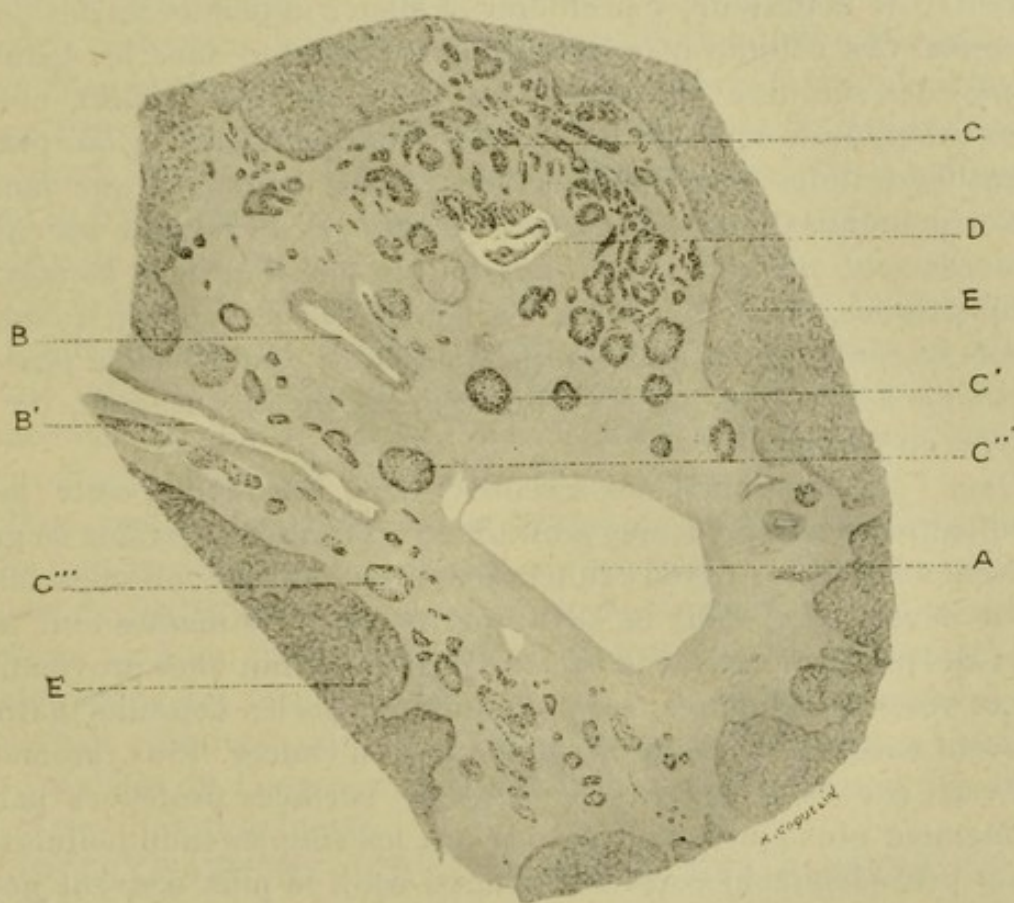


Fig. 18. — Lymphangites cancéreuses du foie par métastases lymphatiques d'un épithéliome atypique de l'utérus (Menetrier).

La coupe intéresse un espace porte dans lequel se voient un grand nombre de nodules épithéliomateux entourant les vaisseaux sanguins et biliaires qui sont sains et représentant la section des lymphatiques bourrés de cellules cancéreuses.

A, veine porte; B, B', artère hépatique obliquement coupée; C, C', C'', C''', lymphangites cancéreuses; E, E', tissu hépatique sain entourant l'espace porte; D, vaisseau biliaire. (Grossissement : 15<sup>D</sup>.)

En opposition avec ces faits où la dissémination des cellules cancéreuses aboutit rapidement à de multiples foyers de croissance rapide, d'autres faits également probants nous montrent la possibilité d'un séjour parfois extrêmement long des cellules épithéliales émigrées dans les tissus, sans développement apparent, ou avec une croissance tellement lente que la tumeur secondaire mettra des mois, des années, et parfois un nombre considérable d'années, à se manifester. Tel est le cas des récidives tardives après enlèvement de la tumeur première et dont nous citons ailleurs des exemples pouvant atteindre jusqu'à trente ans d'intervalle entre l'opération et la récidive.



Après les métastases par voie lymphatique et sanguine, les *métastases au niveau des séreuses* sont les plus importantes. Quand les végétations néoplasiques sont arrivées à la surface d'une séreuse, les cellules peuvent soit se greffer, par contact direct et sous l'influence des frottements, sur une surface avoisinante, soit, après être tombées dans la cavité, souvent remplie de liquide exsudé sous l'influence irritative de la tumeur, y proliférer et aller s'implanter en des points éloignés. Ces cellules néoplasiques en suspension dans les épanchements des séreuses conservent en effet toute leur vitalité, comme nous avons pu le constater par les indices de prolifération que présentaient les cellules d'un épanchement pleural hémorragique dans un cas de généralisation de cancer de l'ovaire (1). Et comme les cavités séreuses sont reliées les unes aux autres par d'intimes connexions lymphatiques, l'infection de l'une entraîne celle des autres, quand les parois en contact sont intéressées. C'est ainsi que le cancer passe du péritoine à la plèvre par les lymphatiques du diaphragme, ou des plèvres au péricarde.

Dans l'envahissement des séreuses, nous retrouvons cette même prédilection des néoplasmes pour tel ou tel terrain ; certains se généralisent aux séreuses avec exubérance, et les cancers colloïdes notamment développent dans la cavité péritonéale des masses tout à fait hors de proportion avec la tumeur primitive dont elles proviennent.

Les voies glandulaires, les muqueuses, tous les conduits naturels peuvent encore servir à la dissémination du cancer. Plus rarement il est vrai, car dans ces cas il s'agit de surfaces protégées par un revêtement plus apte à se défendre que les simples endothéliums des tissus précédemment considérés ; aussi est-il le plus souvent nécessaire d'invoquer l'action adjuvante de traumatismes ou de processus inflammatoires réalisant en somme des greffes quasi spontanées et de tout point analogues aux greffes opératoires.

C'est ainsi que les cellules épithéliales provenant de cancers ulcérés de la bouche, de l'œsophage, peuvent, entraînées par la déglutition, descendre se greffer dans l'estomac (Cornil, Klebs, Lücke) où elles auront rencontré vraisemblablement des surfaces préalablement ulcérées, ou tout au moins desquamées de leur épithélium de revêtement par quelque processus inflammatoire. Nous avons observé un cas de ce genre où le cancer primitif siégeait à l'œsophage et où trois végétations superficielles et de même structure histologique (épithélioma pavimenteux) se trouvaient à la surface de la muqueuse du grand cul-de-sac.

On a également observé la greffe intrapulmonaire de cancers de l'œsophage (Beck) ou du corps thyroïde (Fütterer) après perforation de la trachée ou du larynx.

(1) MENETRIER, Cancer multiloculaire des ovaires. Généralisation (*Bull. de la Soc. clinique*, 1885).



Le mécanisme de ces inoculations des muqueuses nous est d'ailleurs expliqué par le cas analogue des greffes par contact.

On voit en effet parfois, au niveau de surfaces habituellement en contact ou frottant l'une contre l'autre, des cancers se greffer de l'une à l'autre. Une ulcération d'abord banale, provoquée par l'irritation du contact de la tumeur, permet l'implantation des cellules néoplasiques, mises en liberté quand le néoplasme est lui-même ulcéré, et favorise leur développement ultérieur. Von Bergmann (1) a vu ainsi la transmission d'un cancer de la lèvre inférieure à la lèvre supérieure; des faits semblables ont été observés au larynx (Semon, Shattock, Newmann) (2), à la vulve (Hamburger) (3). Kauffmann a noté la transmission de l'œil aux paupières, et Fenwick d'une face à l'autre de la vessie (4).

Ces faits n'ont pas seulement un intérêt théorique. Le transport et la greffe des cellules cancéreuses peuvent aussi bien être le résultat d'une intervention chirurgicale. Le trajet d'une ponction d'ascite cancéreuse a plus d'une fois été inoculé et est devenu le siège de nouvelles tumeurs (Nicaise, Reineke, Courtin) (5).

Mais c'est surtout dans les ablations de cancers, faites autrefois sans précautions, en sectionnant ou morcelant la tumeur au cours même de l'extirpation, que les chirurgiens ensemençaient de cellules vivaces toute la surface du champ opératoire, et préparaient ainsi l'imminence des récidives. Les techniques modernes, inspirées de la notion de ce danger, ont à ce point de vue considérablement amélioré les résultats de l'intervention, en faisant disparaître une des causes de la repullulation locale.

**RETENTISSEMENT SUR L'ORGANISME DES CANCERS ÉPITHÉLIAUX.** — Nous venons de suivre les diverses phases du conflit entre les cellules épithéliales cancéreuses et les éléments des tissus. Ce n'est là qu'une partie seulement de l'action exercée sur l'organisme par les épithéliomes, car, s'ils se comportent au début comme affections purement locales, au fur et à mesure de leur développement ils déterminent des troubles de plus en plus étendus, et leur terminaison constante est une altération générale de l'économie, la *cachexie cancéreuse*.

C'est précisément dans les cancers épithéliaux que se voient le plus intensivement et le plus précocement les phénomènes multiples dont l'ensemble constitue la cachexie cancéreuse. Et c'est en grande partie sur leur observation que nous en avons basé notre étude d'ensemble.

(1) VON BERGMANN, *Deutsche med. Woch.*, 1887.

(2) SEMON et SHATTOCK, *Brit. med. Journ.*, 1888. — NEWMANN, *Glasgow med. Journ.*, 1888.

(3) HAMBURGER, *Centralbl. f. Chir.*, 1892.

(4) FENWICK, *Transact. path. Soc. of London*, 1888.

(5) REINEKE, *Virchow's Archiv*, Bd. LI. — COURTIN, *Congrès français de chirurgie*, 1893.



Les altérations générales qui le mieux en rendent compte au premier examen sont même surtout propres à ce genre de cancers. Telle la teinte jaune-paille des téguments, qui appartient seulement aux épithéliomes viscéraux, et plus particulièrement à ceux de l'estomac, de l'utérus, du foie.

L'amaigrissement, les phénomènes de la réaction de débilité neuromusculaire, les altérations diverses du système nerveux central ou périphérique, sans leur être absolument particuliers, s'y voient beaucoup plus tôt que dans les cancers conjonctifs. De même les modifications du sang et des urines et l'ensemble des troubles imputables à l'altération générale de la nutrition.

Aussi est-ce surtout pour les épithéliomes, et plus particulièrement pour les épithéliomes glandulaires, que la conception de l'intoxication cancéreuse a pu être appuyée de preuves, soit tirées de l'observation même des faits, soit relevant de l'emploi des méthodes de laboratoire et de l'expérimentation sur les animaux.

Ces faits, nous les avons exposés dans notre étude générale de la cachexie cancéreuse et nous ne reviendrons pas sur la description que nous en avons donnée; mais, en ce qui concerne l'évolution clinique et le diagnostic, il nous paraît utile d'en reprendre les principales modalités qui, pour beaucoup, ne se montrent au complet que dans l'histoire des épithéliomes.

**ÉVOLUTION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC DES CANCERS ÉPITHÉLIAUX.** — Très variée dans ses manifestations cliniques, aussi nombreuses à tout le moins qu'il y a de types anatomiques différents, l'évolution des cancers épithéliaux présente cependant une grande fixité dans son allure générale. Trois phases la composent, qui se succèdent plus ou moins vite, mais avec une implacable constance.

Une première phase, locale, de tumeur, qui n'est guère perçue que pour les cancers externes, car, sauf de particuliers hasards de localisation, elle n'entraîne ni troubles généraux, ni même de signes fonctionnels notables.

Une deuxième phase caractérisée par le développement des troubles fonctionnels, en rapport avec la croissance de la tumeur, et au cours de laquelle se révèlent, également par des troubles fonctionnels, les métastases à distance; c'est le moment où, pour les cancers internes, le diagnostic peut être porté.

Dans la troisième phase, aux troubles précédents se joignent les signes de la cachexie, qui s'installe insidieusement et progresse ensuite sans rémission.

En dehors des symptômes qui, propres à l'altération de chaque organe, sont particuliers à chaque variété de cancer ou révèlent seulement le siège de l'affection, un certain nombre de signes communs permettent d'établir le diagnostic de la nature cancéreuse. Dans l'ordre de leur valeur, ils peuvent se classer en : 1° *signes de dissémi-*



*nation et de généralisation ; 2° signes d'intoxication ou de cachexie cancéreuse ; 3° complications assez fréquemment associées au processus cancéreux pour apporter au diagnostic un argument de probabilité.*

1° Les *signes de dissémination et de généralisation* sont fournis par les adénopathies, les métastases superficielles, les métastases profondes qui se rendent évidentes par quelques particularités de leur mode d'apparition et des symptômes par lesquels elles se révèlent, enfin par l'examen des sécrétions ou des liquides épanchés chargés de cellules néoplasiques provenant de la tumeur initiale ou de ses métastases.

Les *adénopathies* sont au premier rang des signes révélateurs des cancers. Les adénopathies régionales ne font guère défaut ; elles sont assez précoces ; leur utilisation diagnostique est pourtant minime, car elles se perçoivent surtout dans les cancers externes, qui, entièrement accessibles à l'examen, fournissent d'autres signes diagnostiques plus évidents et de meilleure heure. Mais ce sont surtout les adénopathies à distance qui peuvent, en certains cas, assurer un diagnostic de cancer viscéral malaisé à porter par les autres signes. Ces adénopathies à distance, dont nous avons précédemment exposé le mécanisme, sont surtout des adénopathies cervicales, inguinales et axillaires.

Les plus importantes sont les adénopathies cervicales ; elles sont de deux sortes : l'adénopathie sus-claviculaire gauche, les adénopathies de la base du cou.

L'*adénopathie sus-claviculaire gauche*, sur laquelle Troisier a plus particulièrement attiré l'attention, se développe à la partie interne du triangle sus-claviculaire. Elle est, au début, composée d'un ou plusieurs petits ganglions, durs, mobiles, indolores, et c'est par comparaison avec la région similaire du côté opposé que l'on peut s'assurer de la réalité de la lésion. Ces ganglions grossissent progressivement et peuvent arriver à former des masses volumineuses.

Cette adénopathie, qui résulte d'une infection transmise par la voie du canal thoracique, est par conséquent l'indice d'un cancer de la région abdominale, et tous les cancers de la sphère abdominale peuvent la déterminer, soit que l'infection ait été directement transmise aux origines du canal thoracique, soit qu'elle n'y soit parvenue qu'après une infection préalable de la séreuse péritonéale.

C'est un signe de grande valeur ; mais il est assez rare. Il n'est d'ailleurs pas rigoureusement certain, des adénopathies tuberculeuses pouvant, comme M. Labbé et Soupault et nous-même en avons rapporté des exemples, déterminer une adénopathie de même siège et de même consistance (1).

(1) GIRODE. Valeur diagnostique et pronostique des adénopathies sus-claviculaires (*Bull. méd.*, 1895). — LALESQUE, Évolution singulière d'une adénopathie



Les *adénopathies de la base du cou*, et sans prédilection pour les côtés droit ou gauche, se rencontrent dans les cancers de la cavité thoracique, poumons, bronches, médiastin. Béhier a particulièrement insisté sur leur utilité pour le diagnostic du cancer du poumon, et Jaccoud a montré les causes d'erreur que pouvait, là aussi, amener la présence d'adénopathies tuberculeuses. Dans ce cas la propagation du cancer aux ganglions de la base du cou se fait non par l'intermédiaire du canal thoracique, mais par envahissement direct des chaînes ganglionnaires péritrachéales et périvasculaires, se continuant de la région médiastine dans la région cervicale; aussi, au début de l'envahissement, ce sont des ganglions encore cachés derrière les clavicules qui sont les premiers atteints et dont la présence se révèle seulement dans la toux et l'effort.

Les *adénopathies inguinales* (1), en dehors de celles qui sont le résultat de cancers cutanés du membre inférieur ou des régions génitales ou anales, peuvent, comme l'a enseigné Jaccoud, être révélatrices de cancers viscéraux de l'abdomen, et particulièrement de l'estomac, par le mécanisme de l'infection lymphatique rétrograde. Là encore des adénopathies tuberculeuses peuvent, ainsi que nous l'avons montré (2), se présenter avec les mêmes apparences cliniques. Au reste, et dans toutes leurs localisations, les adénopathies cancéreuses et tuberculeuses peuvent être facilement confondues; et la confusion est d'autant plus facile que, ainsi que nous l'avons observé, un même ganglion peut être simultanément atteint de tuberculose et de cancer épithélial.

En même temps que les adénopathies, les métastases par voie sanguine peuvent disséminer le cancer dans les téguments ou les tissus sous-cutanés, de manière à rendre apparente la lésion cachée des viscères profonds. Millard a insisté sur l'importance diagnostique de ces *métastases cutanées cancéreuses*. Et il y a d'ailleurs une singulière prédilection de certains cancers pour les localisations cutanées ou sous-cutanées. Nous avons ainsi présenté, avec Clunet, à la Société des hôpitaux une malade en récurrence de cancer du sein, et dont tous les téguments de la tête étaient recouverts d'une infinité de tumeurs métastatiques de tout volume.

Les métastases profondes peuvent, elles aussi, servir au diagnostic, soit par la tuméfaction de viscères appréciables à l'examen, comme

sus-claviculaire gauche dans un cas de cancer duodénal (*Mercredi médical*, 1895). — SOUPAULT et LABBÉ, Valeur diagnostique et pronostique des adénopathies dans le cancer épithélial (*Soc. méd. des hôp.*, 1899). L'adénopathie ne se rencontre qu'une fois sur 80 cancers abdominaux. — TARCHETTI, Die Supraclaviculardrüsen in der Diagnose der abdominalen Carcinome (*Deutsche Archiv für klin. Med.*, Bd. LXVII). Tarchetti a rencontré dans 7 cas sur 38 de cancers de l'estomac, du duodénum, du foie, du pancréas, des adénopathies sus-claviculaires; proportion 18,4 p. 100.

(1) VIANNEY, Deux cas d'adénopathie inguinale au cours d'un cancer viscéral (*Lyon méd.*, 1900).

(2) GOYARD, Thèse de Paris.



le foie dont la lésion, bien que secondaire, est souvent plus apparente que le cancer primitif et causal de l'estomac ou de l'intestin ; soit encore par la survenance d'accidents de compression médullaire ou cérébrale au cours d'une cachexie imprécise, venant imposer l'idée d'un cancer jusque-là latent.

Il est un autre mode par lequel la dissémination des cellules cancéreuses peut fournir à l'observation, aidée des méthodes de laboratoire, un moyen diagnostique, pathognomonique de l'existence d'un cancer profond, l'examen des sécrétions ou liquides exsudés, car, pour les cancers superficiels, la biopsie fournit toujours une possibilité d'assurer le diagnostic si l'on hésite avant de pratiquer une intervention radicale.

L'examen des sécrétions provenant de la région suspecte pourra en effet, dans bien des cas, fournir au microscope la preuve de la nature cancéreuse des lésions, par le seul signe réellement pathognomonique, la présence des cellules cancéreuses elles-mêmes.

Dans les cancers des poumons, des bronches, du larynx, l'examen des crachats peut ainsi permettre de retrouver des parcelles du néoplasme en voie d'ulcération. Nous en avons rapporté plusieurs exemples pour le cancer du poumon, et dans un cas cet examen nous permit un diagnostic certain, à un moment où aucun autre signe ne pouvait assurer le diagnostic d'une pneumopathie chronique de trop ancienne date pour que l'idée de cancer s'imposât. Il s'agissait d'ailleurs d'un cancer développé aux dépens d'une sclérose pulmonaire ancienne. C'est surtout dans les crachats sanguinolents que nous avons observé un résultat positif. Dans certains cas, les fragments cancéreux forment de petites masses semblables à des fragments de vermicelle, et visibles à l'œil nu. Enfin, c'est surtout dans les cancers de type pavimenteux que le résultat est plus facilement obtenu, les cellules de cette variété étant, même dégénérées, plus complètement conservées dans leur forme que les cellules cylindriques. Cet examen des crachats peut même, ainsi que nous l'avons vu, permettre de diagnostiquer la tuberculose et le cancer, mélangés dans un même poumon.

L'examen des vomissements, des selles, des urines, peut également renseigner sur les cancers des voies digestives ou urinaires.

Enfin, dans la généralisation du cancer aux séreuses, il y a non seulement végétation des cellules à la surface des membranes, mais desquamation de ces éléments dans le liquide, où ils prolifèrent et se multiplient, ainsi que nous l'avons montré dans un cas de cancer de l'ovaire généralisé à la plèvre. Ces épanchements cancéreux sont habituellement hémorragiques, ils peuvent être plus rarement chyliformes, notamment quand ils sont en relation avec le cancer du canal thoracique, l'apparence chyleuse tenant d'ailleurs non à de la graisse en suspension, mais aux cellules cancéreuses



elles-mêmes, en plus grande abondance dans le liquide. Dans tous ces cas, l'étude cytologique du liquide fournira des renseignements d'autant plus précieux que les cellules des cancers épithéliaux ont habituellement une morphologie précise et facilement reconnaissable. Il faut cependant connaître les déformations que leur développement dans un milieu purement liquide apporte à leurs figures habituelles; elles y deviennent globuleuses, sphériques, souvent pourvues de vacuoles par absorption du liquide ambiant, parfois même formant des sortes de vessies où le noyau aplati est refoulé dans la périphérie membraniforme du protoplasma. Ces apparences ne tromperont pas quand les cellules sont nombreuses et que l'on observe un dépôt spontanément formé; dans les liquides clairs, examinés après centrifugation, les cellules endothéliales desquamées pourraient, au contraire, prêter à confusion avec quelques formes de cancers à cellules polyédriques.

2° Les *signes d'intoxication ou de cachexie cancéreuse* sont perceptibles seulement à une phase avancée de l'affection, incapables par conséquent de servir au diagnostic le plus nécessaire, celui du cancer au début. Les résultats de l'examen du sang sont, comme nous l'avons vu, surtout des signes tardifs; l'anémie globulaire, la leucocytose n'appartiennent qu'aux périodes avancées de l'évolution du cancer. Les leucocytoses électives ne présentent aucune constance, et l'interprétation en varie avec les observateurs.

La constatation directe, à l'examen du sang, des cellules néoplasiques en migration, affirmée comme possible par Læper et Louste, nous paraît absolument illusoire.

Les résultats fournis par l'examen des urines ne donnent pas non plus de renseignements précis; les modifications de celles-ci dépendent beaucoup plus des troubles de l'alimentation que du cancer lui-même.

Ce qui ne veut pas dire que, dans tel ou tel cas, ces modes d'exploration ne puissent être utilisés, mais comme renseignements occasionnels et complémentaires, et non comme moyens diagnostiques de l'affection cancéreuse. Ainsi, quand le diagnostic hésite entre un cancer gastrique à forme anémique et une anémie pernicieuse protopathique, la constatation d'un chiffre d'urée relativement élevé permettra de conclure contre le cancer, sans que, cependant, l'abaissement du chiffre de l'urée soit pathognomonique du cancer.

De même, tous les signes de la cachexie, coloration jaune-paille des téguments, amaigrissement, réaction de débilité neuro-musculaire, signes d'ailleurs tardifs, ne sont en eux-mêmes nullement spéciaux. C'est donc seulement par leur ensemble, leur association, leur évolution, qu'ils aideront au diagnostic de cancer.

3° Un certain nombre de *complications* sont assez fréquemment



associées à l'évolution des cancers épithéliaux pour pouvoir servir d'indices révélateurs.

Depuis Trousseau, on attache une grande importance à l'apparition subite d'une *phlegmatia alba dolens*, au cours d'un état de cachexie imprécise, comme indice d'une affection cancéreuse. Les thromboses vasculaires sont en effet fréquentes dans les cancers, où deux mécanismes pathogéniques sont causes de leur production.

Il y a d'abord des *thromboses* réellement *cancéreuses*, néoplasiques, formées par la végétation du cancer dans les vaisseaux; ces thromboses néoplasiques s'observent surtout au niveau des viscères et, pour une bonne part, ne sont que difficilement reconnaissables à l'examen clinique; mais dans un certain nombre de cas, au contraire, elles donnent lieu à des symptômes grossièrement évidents: telles sont les thromboses dues à l'envahissement cancéreux de la veine cave inférieure, dans le cancer du foie et surtout dans le cancer du rein, et qui se traduisent cliniquement par l'œdème de la moitié sous-diaphragmatique du corps, avec circulation veineuse complémentaire. Plus restreintes, à la veine rénale droite par exemple, elles peuvent encore se révéler par l'apparition subite d'un varicocèle à droite, dont on connaît l'importance pour le diagnostic du cancer du rein.

En second lieu, et plus fréquemment, ce sont des *thromboses infectieuses*, des thromboses marastiques, la *phlegmatia alba dolens* de Trousseau, nullement spéciales au cancer, mais s'y montrant à titre d'infection secondaire, favorisée d'une part, pour la pénétration des germes, par l'ulcération cancéreuse, et d'autre part, pour sa production, par la débilité du sujet. Elles siègent le plus souvent aux membres inférieurs, et ne présentent rien de spécial dans leurs allures cliniques.

Intermédiaires à ces deux formes, ou plutôt appartenant soit à l'une, soit à l'autre, les thromboses par compression, où le néoplasme, en même temps qu'il comprime, a pu envahir la paroi veineuse, mais souvent aussi n'a fait que provoquer la localisation de la thrombose infectieuse.

Certains accidents cutanés ont été signalés comme liés, d'une manière d'ailleurs imprécise, avec l'évolution des cancers, et considérés comme particulièrement utiles pour le diagnostic des cancers viscéraux profonds.

Sous le nom de signe de Trélat, Denucé a décrit l'apparition de petites taches érectiles, de petits angiomes cutanés, multiples, se montrant dans un espace de temps assez restreint et dans une région limitée au niveau et autour de la tumeur, sur les parois abdominales, par exemple, dans le cas de tumeur maligne du ventre. Ces angiomes, d'après Denucé, sont constitués par un petit peloton



vasculaire unique, piriforme, s'effilant vers la profondeur en une sorte de pédicule constitué par une artériole fine et une veinule accolées. Les parois de la veinule sont un peu épaissies et comme artérialisées. Le peloton est formé de capillaires enchevêtrés, d'un diamètre de 20 à 50  $\mu$ . Il s'agit là en somme des angiomes acquis, petites taches d'un rouge-cerise, fréquentes à la surface cutanée de tous les gens qui ont dépassé la quarantaine, et dont la banalité laisse, malgré les observations précises de quelques auteurs (Denucé, de Boucaud, Mignon) (1), quelque doute sur leur utilisation au point de vue du diagnostic de la malignité des tumeurs.

Dans le même ordre d'idées, Darier a montré la relation d'une affection cutanée, qu'il décrivait sous le nom de « dystrophie papillaire et pigmentaire », avec divers cancers de l'abdomen. Cette affection, connue aussi sous le nom d'*acanthosis nigricans*, est constituée par des placards de pigmentation cutanée siégeant surtout à la nuque et à la région ano-génitale, et au niveau desquels la peau, rugueuse, est couverte d'élevures planes séparées par des sillons. Le rapport avec le cancer est difficile à préciser; mais cependant, sur trente cas observés, vingt-cinq fois la coïncidence existait. Darier suppose une action initiale du cancer sur le grand sympathique abdominal (2).

**TERMINAISON DU PROCESSUS. COMPLICATIONS ULTIMES. DE QUOI MEURENT LES CANCÉREUX.** — L'évolution naturelle des cancers épithéliaux se termine constamment par la mort. Celle-ci peut être le fait du cancer lui-même, le plus souvent d'une complication qui trouve dans l'organisme profondément débilité un terrain tout préparé pour évoluer.

Au premier rang de ces complications terminales sont les affections inflammatoires des poumons, pneumonie, bronchopneumonie, bronchite capillaire. Tandis que la première atteint surtout les malades encore résistants, les deux dernières surviennent surtout chez les cachectiques; la bronchite capillaire même est, d'après nos observations, le fait presque constant chez les malades que l'on considère habituellement comme morts de cachexie; elle se marque cliniquement par une légère ascension fébrile terminale, sans autre réaction, et anatomiquement on trouve du pus dans les bronches capillaires de la base des poumons. Le plus souvent nous avons rencontré des pneumocoques dans le pus de ces bronchites. Il s'agit donc là d'infections secondaires sans autre rapport avec le cancer que la débilitation du terrain et l'affaiblissement de la résistance organique.

D'autres fois, le cancer joue un rôle plus direct dans la production de l'infection, soit en fournissant une porte d'entrée pour la pénétra-

(1) DENUCÉ, Un symptôme de malignité (signe des nævi de Trélat) applicable aux tumeurs profondes de l'abdomen et du bassin (*Journ. des mal. cancéreuses*, 1900). — MIGNON, Thèse de Paris, 1903. — DE BOUCAUD, Thèse de Bordeaux, 1903.

(2) DARIER, Art. *Acanthosis nigricans*, in La Pratique dermatologique de BESNIER, BROcq, JACQUET.



tion du germe dans l'organisme, comme dans les cancers à forme septicémique de l'estomac, du tube digestif, soit en favorisant la pénétration des germes dans les cavités séreuses avoisinantes, et amenant ainsi des péritonites, des pleurésies, même des péricardites suppuratives ou gangreneuses, soit encore en favorisant, par obstruction des conduits excréteurs, la rétention septique dans les viscères: ictère grave dans le cancer des voies biliaires; pyélite et pyélo-néphrite dans les cancers des voies urinaires; suppurations, et gangrènes bronchopulmonaires dans les cancers des bronches, du larynx et de l'œsophage.

Par lui-même, le cancer peut tuer de diverses manières: en ulcérant de gros vaisseaux et provoquant des hémorragies mortelles; en amenant, par son développement ou celui de ses métastases, l'altération d'organes indispensables à la vie, ce qui arrive surtout dans la propagation aux centres nerveux, mais peut être aussi le fait de la destruction de certains viscères, comme le pancréas, les capsules surrénales, etc.

Une statistique de Simmonds, recueillie à l'hôpital de Hambourg et portant sur 760 cas de cancers de tous sièges, nous fournit une approximation de la fréquence de ces diverses éventualités.

Dans 33 p. 100 des cas, la mort était due à la cachexie ou à la généralisation;

Dans 33 p. 100 également, elle était causée par des complications en relation directe avec le cancer, telles qu'ulcération de vaisseaux, œdème de la glotte, inflammation de séreuses voisines, abcès de voisinage, obstruction de conduits, etc.;

Dans 30 p. 100, par complications en rapport éloigné avec le cancer, telles que pneumonie, phlébite, embolies, gangrènes, etc.;

Enfin dans 4 p. 100 seulement des cas il s'agissait de complications sans rapport avec le cancer, tuberculose, artériosclérose, anévrysmes, affections cardiaques, apoplexie, diphtérie, etc. (1).

Ainsi, un tiers des cancéreux meurent des suites directes du cancer, deux tiers de complications secondaires.

Et encore, à notre avis, la part à faire aux infections terminales chez les cachectiques doit-elle augmenter de beaucoup la proportion de ces derniers cas.

**RÉCIDIVES.** — Nous n'avons jusqu'à présent parlé que de l'évolution naturelle des cancers épithéliaux qui, sans intervention opératoire ou thérapeutique, est continue, progressive et fatale.

Mais, ainsi que nous l'avons vu, le cancer à ses débuts est une affection purement locale. L'évolution ultérieure résulte uniquement de l'extension de ce mal local, de sa dissémination, de sa générali-

(1) SIMMONDS, An welchen Komplikationen sterben Krebskranken (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904).



sation. Si l'intervention opératoire, l'extirpation chirurgicale survient avant toute dissémination, ou du moins enlève tout le territoire envahi par les cellules cancéreuses, la maladie est supprimée, la guérison complète et définitive.

Le fait existe: cette guérison définitive s'obtient même dans un nombre de cas plus important qu'on ne pense, si l'on songe au grand nombre de tumeurs enlevées comme bénignes et qui n'étaient telles que parce que, au moment de l'observation, la dissémination n'avait pas encore commencé.

Quand, au contraire, l'intervention n'arrive qu'après la dissémination des cellules cancéreuses et n'enlève pas tout le territoire dans lequel elles se sont répandues, la récurrence est possible, et elle n'est en somme qu'un cas particulier de l'histoire de la généralisation du cancer.

La précocité avec laquelle les cellules cancéreuses peuvent envahir les voies vasculaires et se transportent à distance explique la fréquence des récurrences, mais l'infiltration locale a tout autant de part dans leur production, comme aussi l'ensemencement de la plaie par le chirurgien qui, faute de précautions, aura répandu à sa surface les cellules vivaces que renferme le néoplasme (fig. 19).

Les modalités de la récurrence sont d'ailleurs extrêmement variables, et il est tout à fait illusoire de vouloir lui tracer des limites, permettant à un moment donné de considérer la guérison comme définitive. La durée de trois ans sans récurrences, admise par un grand nombre de chirurgiens comme preuve de guérison complète, n'a absolument rien d'exact (1). Les cellules émigrées dans les tissus peuvent y demeurer un temps infiniment plus long sans manifester cliniquement leur présence, et se développer ultérieurement en tumeur aussi maligne que leur génératrice. On peut voir la récurrence quinze ans ou dix-neuf ans (Jordan) (2) après l'extirpation, et Heurteaux (3) a rapporté un cas où des noyaux cancéreux, dont la nature fut vérifiée par l'examen histologique, apparurent dans la peau, autour de la cicatrice d'une extirpation de cancer du sein pratiquée trente ans auparavant.

## FORMES ET VARIÉTÉS DES CANCERS ÉPITHÉLIAUX

**CLASSIFICATION DES CANCERS ÉPITHÉLIAUX.** — On peut classer les cancers épithéliaux, et c'est le plan que nous trouvons adopté dans la plupart de nos traités, en considérant des types morpholo-

(1) LABHART, Zur Frage der Dauerheilungen des Krebses (*Beiträge z. klin. Chir.*, 1902).

(2) JORDAN, Ueber Spätrezidive des Carcinoms (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904. — Récurrence d'un cancer du sein et d'un cancer de la langue dix-neuf ans après l'extirpation.

(3) HEURTEAUX, Apparition de noyaux carcinomateux multiples métastatiques plus de trente ans après l'ablation d'un cancer du sein (*Arch. prov. de chir.*, 1<sup>er</sup> février 1899).



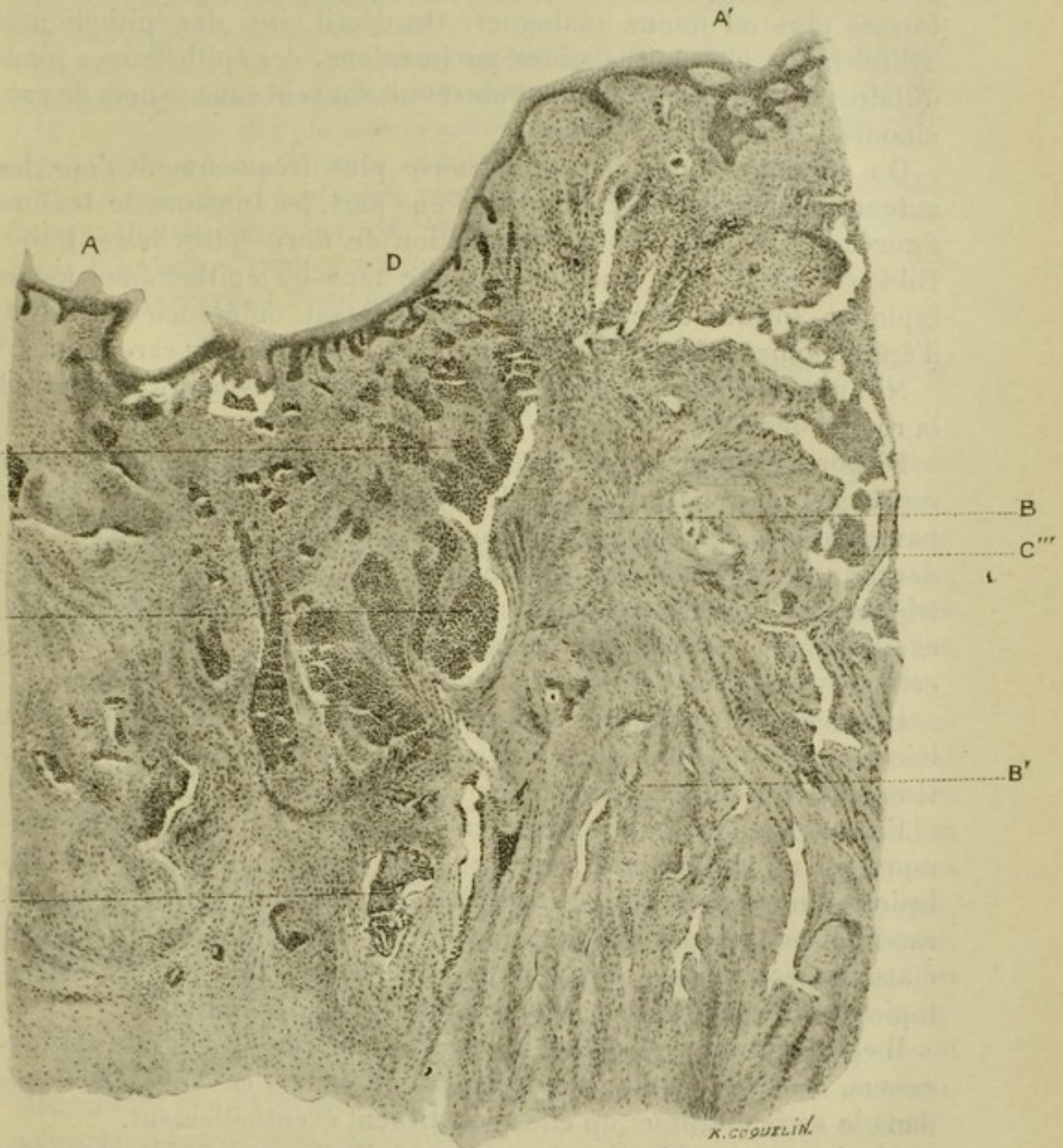


Fig. 19. — Récidive d'un cancer du sein dans la cicatrice cutanée, dix mois après l'extirpation de la tumeur primitive (Menetrier).

A l'examen clinique, la cicatrice était indurée, noueuse, mais sans tumeur, à proprement parler, et sans ulcération.

Sur la coupe, l'épithélium de surface est partout conservé et son irrégularité tient seulement au tissu cicatriciel sur lequel il repose. On voit dans ce tissu des cellules épithéliales atypiques, irrégulièrement infiltrées, dissociant les travées fibreuses et formant des nids cellulaires multiples qui, par places, arrivent à coalescence. Il s'agit là d'une repullulation du cancer sur place, soit aux dépens de traînées cancéreuses respectées par l'intervention, soit par ensemencement opératoire de la plaie. Cette préparation date d'ailleurs d'une époque antérieure aux récents perfectionnements de la technique des amputations mammaires.

A, A', épiderme de la surface irrégulièrement reconstitué au niveau même de la cicatrice en D; B, B', tissu fibreux cicatriciel; C, C', C'', C''', amas de cellules cancéreuses. (Grossissement : 49<sup>D</sup>.)



giques en quelque sorte idéaux, et auxquels on rapporte toutes les formes plus ou moins analogues. On décrit ainsi des épithéliomes cylindriques, des épithéliomes pavimenteux, des épithéliomes glandulaires, que synthétiquement on réunit souvent sous le nom de carcinome.

Ou encore, et ce plan se retrouve plus fréquemment dans les auteurs allemands, on distingue, d'une part, les tumeurs de texture figurée, organoïdes, sous l'appellation de fibro-épithéliales (Borst, Ribbert), et d'autre part on englobe tous les épithéliomes moins typiques, formés de cellules incomplètement différenciées (Borst) d'épithéliomes affranchis (Ribbert), dans le chapitre du carcinome.

Ni l'une ni l'autre de ces classifications ne nous paraît répondre à la réalité des faits.

D'abord, chaque cancer représentant l'évolution pathologique d'une espèce cellulaire, il n'y a pas des cancers cylindriques, des cancers pavimenteux, des cancers glandulaires, mais bien des cancers épidermiques, des cancers hépatiques, des cancers biliaires, gastriques, etc. ; autant d'espèces cancéreuses que d'espèces cellulaires, et autant de variétés de ces espèces cancéreuses que de variétés cellulaires de déviation plus ou moins complète du type normal.

Les formes des cancers sont commandées par les formes cellulaires normales dont elles dérivent, et leurs variétés par les déviations plus ou moins grandes de ce type normal.

En second lieu, le processus cancéreux, tel que nous le comprenons, est un aboutissant, représente les dernières étapes d'une évolution dont les altérations hyperplasiques inflammatoires ou régénératrices, les tumeurs bénignes, adénomes ou papillomes, ou d'autres états de perturbation de la biologie cellulaire, tels que les hétérotopies du développement, représentent les stades initiaux.

Il est donc utile, et même nécessaire à la compréhension du processus, de réunir pour chaque espèce de cancer ces diverses étapes dans la série continue qu'elles constituent éventuellement.

Ainsi notre classification des cancers épithéliaux sera celle même des tissus épithéliaux, et nous nous efforcerons autant que possible, pour chaque espèce et chaque variété, de sérier les formes pathologiques en : 1<sup>o</sup> étape précancéreuse, hyperplasies, adénome ou papillome, hétérotopies par malformation du développement ; 2<sup>o</sup> étape cancéreuse, formes typiques, métatypiques et atypiques selon le degré de déviation plus ou moins complète du type cellulaire normal.

Nous chercherons d'ailleurs surtout à mettre en évidence les formes typiques.

Nous étudierons dans l'ordre suivant les diverses formes des cancers d'origine épithéliale.

I. — *Cancers développés aux dépens de la peau et des muqueuses à épithélium pavimenteux stratifié.*



II. — *Cancers des glandes annexes des revêtements cutanés, sébacées, sudoripares et mammaires.*

III. — *Cancers des revêtements épithéliaux à cellules cylindriques et de leurs glandes; bronches et poumons; estomac; intestins; utérus.*

IV. — *Cancers des glandes annexes du tube digestif; glandes salivaires; foie et voies biliaires; pancréas.*

V. — *Cancers des glandes viscérales et des parenchymes épithéliaux; reins et voies urinaires; testicule; ovaire; capsules surrénales; corps thyroïde; thymus; organes des sens.*

VI. — *Cancers du tissu nerveux.*

# I. — CANCERS DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES A ÉPITHÉLIUM PAVIMENTEUX STRATIFIÉ.

Les revêtements d'épithélium pavimenteux stratifié qui tapissent les téguments cutanés, les muqueuses des premières voies digestives, bouche, pharynx, œsophage, les cordes vocales du larynx, l'anus, le vagin et la face externe du col utérin, présentent assez de ressemblance dans leur structure pour que leurs évolutions néoplasiques soient comparables et puissent, sans trop forcer les analogies, être décrites en même temps.

Mais, outre le revêtement épithélial de surface, ces membranes possèdent des appareils épithéliaux annexés, follicules pileux et glandes sébacées ou sudoripares pour la peau, glandes muqueuses pour la bouche, le pharynx et l'œsophage, dont la différenciation morphologique et fonctionnelle commande des formes néoplasiques différentes, et dont nous nous occuperons ultérieurement, bien que, dans certaines conditions, leurs altérations puissent être confondues.

## 1° Stade précancéreux des hyperplasies cutanées et muqueuses à épithélium pavimenteux stratifié. Papillomes.

— Toutes les inflammations chroniques du revêtement cutané peuvent déterminer des hypergénèses épithéliales; on en voit ainsi au voisinage de vieux ulcères, où toutes les couches épidermiques sont simplement épaissies, sans autres modifications de structure.

Les formes inflammatoires hyperplasiques les plus proches du processus néoplasique sont les papillomes, qui se présentent soit en tumeurs circonscrites, en rapport avec l'action plus ou moins spécifique de parasites, comme les verrues, les papillomes syphilitiques, soit en épaississements de surface, irréguliers, mêlés de fentes, de crevasses, de cicatrisations partielles, comme il arrive sous l'influence d'irritations chroniques, répétées, et le plus souvent banales, dans les dermites professionnelles notamment.

Quelles que soient sa forme macroscopique et son apparence clinique, la lésion consiste essentiellement dans un épaississement de toutes les couches de la peau, avec exagération de la disposition papillaire normale; il y a à la fois hyperplasie de l'épiderme, dont



toutes les couches épithéliales sont accrues, et hyperplasie du derme, avec développement corrélatif des appareils vasculaires des papilles. C'est donc une hyperplasie complexe, épithéliale et conjonctive. La réaction inflammatoire se marque par l'abondance de la diapédèse autour des vaisseaux des papilles hypertrophiées ; quant au revêtement épithélial, s'il est accru d'épaisseur, il présente néanmoins ses couches normales, et ses cellules subissent également le processus normal de kératinisation.

C'est là, en quelque sorte, un schéma général, mais les papillomes présentent en réalité un grand nombre de formes. Il en est, comme la verrue commune, qui paraissent de pures hypertrophies épidermiques, les éléments conjunctivo-vasculaires ne montrant aucune réaction inflammatoire, aucune hypertrophie même, à part l'allongement que leur fait subir l'augmentation des dimensions de leur coiffe épithéliale. Tandis que celle-ci, énormément accrue dans toutes ses couches, tout en conservant dans cet accroissement la disposition en papilles hypertrophiques juxtaposées, présente en outre des altérations cavitaires qui semblent bien correspondre à une localisation parasitaire intra-épidermique.

D'autres papillomes sont la conséquence d'une lésion dermique primitive, l'épithélium ne réagissant que par irritation de voisinage, et sans être lui-même attaqué par le parasite.

Tel est le papillome tuberculeux (fig. 20) qui nous fournit un exemple d'autant plus intéressant d'hyperplasie épidermique que la tuberculose cutanée nous est connue comme cause étiologique possible d'épithéliome, et que, l'analogie morphologique aidant, nous pourrions considérer cette lésion comme de l'ordre des altérations précancéreuses.

Le papillome tuberculeux est constitué par de petites tumeurs verruqueuses, formées par l'agglomération de saillies papillaires dures et cornées, séparées par des sillons profonds, souvent fissurés et suintants. Nous en avons rencontré surtout chez des tuberculeux pulmonaires, des phtisiques déjà parvenus au stade de ramollissement ou de cavernes ; ils siégeaient au niveau des mains, et, d'après les renseignements fournis, paraissaient avoir commencé comme de simples écorchures, d'abord croûteuses, puis papillomateuses, et vraisemblablement produites par contamination, par l'expectoration bacillifère des malades.

Une coupe d'ensemble de la lésion montre une hypertrophie considérable des papilles et de leur revêtement épidermique.

Le tissu des papilles et la zone avoisinante superficielle du derme sont infiltrés d'une infinité de petites cellules, du type lymphocyte, pour la plupart, épithélioïde pour une moindre partie, et renferment de place en place des cellules géantes tuberculeuses typiques. C'est donc un tissu tuberculeux qui constitue la base de la lésion et



infiltré les papilles hypertrophiées. La couche épithéliale qui les recouvre est considérablement augmentée de dimensions, avec exagération de la disposition papillaire, de telle sorte qu'elle se compose de bourgeons hypertrophiques, coiffant les papilles et constituant les saillies cornées de la surface, et de prolongements également hyper-

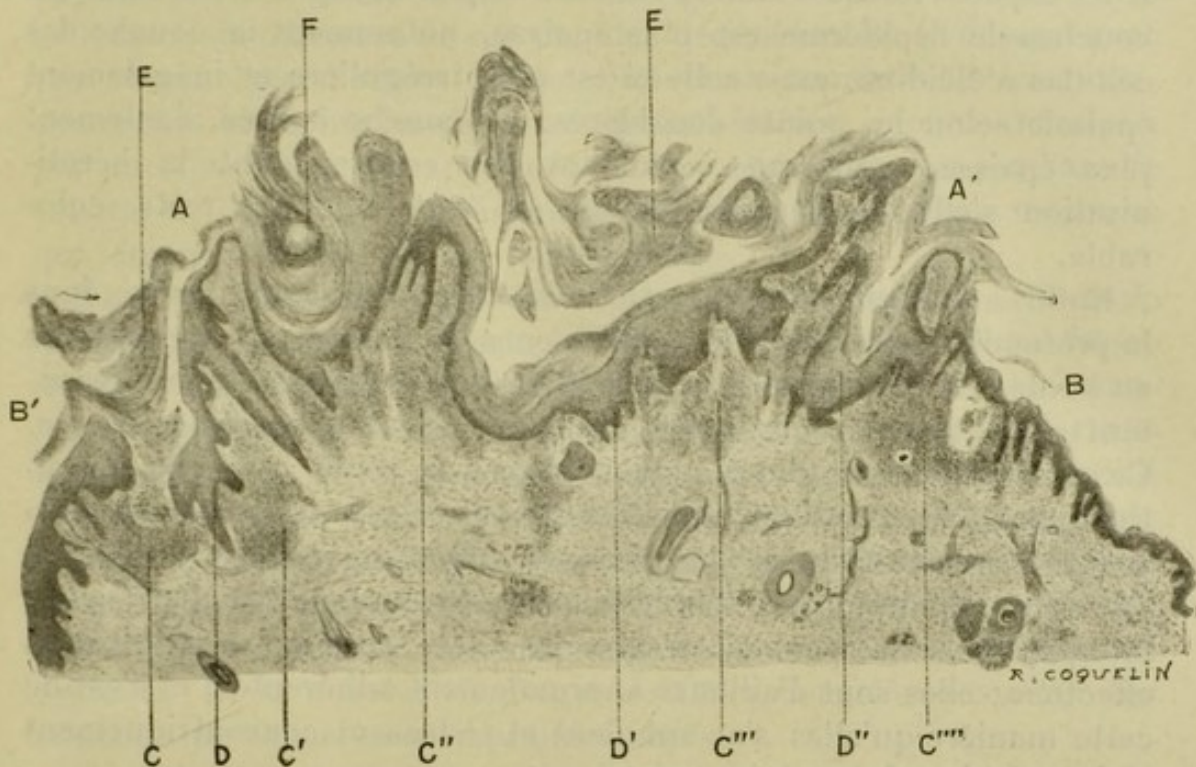


Fig. 20. — Papillome tuberculeux de la main (Menetrier).

Enlevé chez un malade atteint de tuberculose cavitaire.

La végétation épithéliale se marque par l'épaississement de toutes les couches de l'épiderme, couche de Malpighi dont l'accroissement produit l'exagération de la disposition papillaire normale, les prolongements épithéliaux interpapillaires exagérément accrus plongeant profondément dans le derme ; épaississement également considérable de la couche cornée, dans laquelle on rencontre des agglomérats perlés, de tous points semblables aux globes épidermiques des épithéliomes. L'intérêt particulier de cette forme d'hyperplasie épithéliale est qu'elle est produite, non par une irritation de surface, comme les papillomes de causes externes, pas même par une irritation intra-épidermique, mais uniquement due aux troubles apportés dans la nutrition des épithéliums par le développement de lésions tuberculeuses des couches superficielles du derme, l'inflammation restant néanmoins entièrement sous-épidermique sans qu'on puisse constater la pénétration des agents pathogènes dans l'épiderme ainsi proliféré.

A, A', épaississement papillomateux de l'épiderme qui, en B, B', se continue avec l'épiderme normal ; C, C', C'', lésions tuberculeuses dermiques, tissu de granulation, follicules tuberculeux, cellules géantes ; le grossissement est trop faible pour montrer ces éléments caractéristiques ; D, D', D'', hypertrophie des prolongements épidermiques interpapillaires ; E, E', couche cornée épaissie ; F, globe épidermique. (Grossissement : 14<sup>D</sup>.)

trophiques pénétrant profondément dans les intervalles interpapillaires.

Le détail de la lésion à un plus fort grossissement montre que l'épaississement de l'épiderme ne tient pas seulement à la multiplication de ses cellules, mais qu'il y a en outre hypertrophie des élé-



ments cellulaires considérés isolément. Comparées aux cellules de l'épiderme avoisinant, elles sont deux, trois et quatre fois plus grosses; leur noyau, plus volumineux, est plus clair; les nucléoles sont plus apparents; le protoplasma est comme gonflé, les filaments d'union sont plus nets, et le trait clair qui sépare les cellules est plus large, comme si les espaces intercellulaires étaient remplis de liquide. Chacune des couches de l'épiderme est plus épaisse, notamment la couche des cellules à éléidine, mais celle-ci est plus irrégulière et inégalement épaissie selon les points considérés. La couche cornée, également plus épaisse, renferme cependant des cellules dont la kératinisation s'effectue imparfaitement et dont le noyau reste colorable.

Enfin, au niveau des dépressions interpapillaires, on trouve, dans la profondeur, des amas de cellules cornées, tassées et agglomérées en boule à la manière des écailles d'un bulbe d'oignon, et représentant très nettement, en coupe, la figure typique du globe épidermique. Ce qui d'ailleurs n'indique nullement qu'à ce stade la lésion soit épithéliomateuse et maligne, mais résulte à la fois du trouble du processus de kératinisation et des entraves apportées par l'hyperplasie à l'évolution épidermique. Les cellules situées au fond des dépressions interpapillaires ne peuvent desquamier, une fois leur kératinisation effectuée; elles sont d'ailleurs anormalement adhérentes, et c'est de cette manière qu'elles s'accumulent et se tassent concentriquement et forment les globes épidermiques.

Ainsi une lésion irritative chronique sous-épidermique, de nature bactérienne précise, détermine une hypergenèse et une hypertrophie épithéliales, sans attaque directe de l'épiderme par les parasites, car il n'y a pas de bacilles dans l'épiderme et cette hyperplasie épithéliale, purement irritative, produit des lésions à peine différentes, morphologiquement tout au moins, de celles que nous allons rencontrer dans des épithéliomes parfaitement caractérisés.

Les irritations chroniques épidermiques nous présentent d'autres formes d'altérations cellulaires à comparer aux lésions des cancers, et qui se montrent également dans des affections que la clinique nous autorise à considérer comme précancéreuses.

Telles sont les affections que Darier (1) a réunies sous le nom de *dyskératoses* (*parakératoses à pseudo-coccidies, psorospermoses*). Ce sont des altérations épithéliales dans lesquelles un certain nombre de cellules malpighiennes s'isolent et se différencient de leurs voisines, n'évoluent plus comme leurs congénères vers une kératinisation normale, mais subissent individuellement des modifications morphologiques et chimiques spéciales. Au cours de ces modifications, les cellules prennent des aspects singuliers qui les ont fait

(1) DARIER, *Pathologie générale de la peau*, in *La Pratique dermatologique* de BESNIER, BROcq, JACQUET.



considérer comme des parasites sporozoaires de l'ordre des coccidies ou psorospermies.

Dans la *psorospermose folliculaire végétante* (Darier), on voit apparaître à certains foyers d'élection, cuir chevelu, dos, flancs, régions présternale et périanale, des croûtes brunâtres surmontant une papule souvent folliculaire. Tandis qu'un certain nombre des cellules malpighiennes de ces papules dégénèrent et se désagrègent par acantholyse, d'autres s'entourent d'une membrane réfringente, ayant plus ou moins les réactions de la kératine, séparée du noyau par un espace clair, ou appliquée contre celui-ci. Il n'est pas rare de trouver de l'éléidine en grains dans l'intérieur de ces corps ronds, ce qui témoigne de leur nature malpighienne.

Dans la *maladie de Paget*, qui se développe à la surface de l'aréole du sein, ou plus rarement dans la région périnéo-scrotale sous forme de placards eczématoïdes, il existe des altérations épithéliales analogues. Quelques cellules de l'une quelconque des rangées du corps muqueux se gonflent, s'entourent d'une membrane, laquelle subit une kératinisation hâtive et anormale, pendant que le noyau, moins colorable, devient souvent bosselé ou se fragmente. Dans la couche cornée lamelleuse et desquamante, les cellules qui ont subi cette altération sont nettement reconnaissables à leur forme globuleuse ou cystoïde. Et la maladie de Paget doit être considérée comme une affection précancéreuse au premier chef.

Des kératinisations anormales constituent également les corps particuliers du *molluscum contagiosum*, pris à tort par Neisser pour des coccidies. On rencontre encore des dyskératoses dans un certain nombre d'irritations épithéliales artificielles.

Mais c'est surtout dans les épithéliomes que nous retrouverons identiques ces figures d'altération cellulaire dérivant d'anomalies dans l'évolution normale des cellules malpighiennes.

Une autre altération de l'épiderme doit être également signalée et pour son hyperplasie épithéliale et pour sa relation clinique avec le cancer : c'est le *kératome sénile*, souvent improprement dénommé acné sébacée partielle, plaques écailleuses, jaunes ou grises, fréquentes à la face chez les vieillards, et qui sont constituées par un épaissement considérable de la couche cornée qui envoie des prolongements dans les glandes et les bourgeons épithéliaux. Le kératome sénile devient fréquemment le point de départ d'épithéliomes multiples.

Sur les muqueuses à épithélium pavimenteux stratifié, de semblables altérations hyperplasiques avec kératinisations anormales nous sont fournies par les *leucoplasies*. Là encore il n'y a pas seulement identité morphologique entre les lésions irritatives des épithéliums et les cancers, mais aussi relation génétique des unes aux autres.



La *leucoplasie buccale* est une affection essentiellement chronique caractérisée par des plaques blanches, opalines, transparentes au début, plus tard opaques, squameuses, soulevées, craquelées et papillomateuses par places, avec fissures et indurations plus ou moins étendues du chorion de la muqueuse, dans les cas les plus accentués. Elle siège au niveau de la langue, à la face interne des joues, et éventuellement dans tous les points de la muqueuse buccale. Sa relation avec les causes locales irritatives, tabac, alcool, est indubitable, et la fréquence avec laquelle elle se rencontre chez les syphilitiques la fait considérer par le plus grand nombre des médecins comme un accident parasymphilitique (Fournier), et par quelques-uns, Gaucher notamment, comme bien et dûment syphilitique. Donc c'est en somme une affection dont l'étiologie connue ressortit nettement aux causes irritatives. Sa relation avec le cancer n'est pas moins bien établie (Le Dentu) : le pourcentage de fréquence de l'évolution cancéreuse des leucoplasies variant, selon les auteurs, dans les proportions de 75 p. 100 (Trélat), 33 p. 100 (Debove), 20 p. 100 (Leloir).

Les lésions histologiques de la leucoplasie consistent essentiellement dans l'épaississement des couches épithéliales qui recouvrent une muqueuse sclérosée (Debove). A la surface, une couche cornée épaisse et irrégulière montre l'hyperkératinisation, processus dominant de la lésion et cause de l'apparence macroscopique d'épidermisation de la muqueuse bucco-linguale (leucokératose) ; au-dessous, hypertrophie de la couche des cellules à éléidine ; et enfin épaississement des prolongements épithéliaux interpapillaires, dentelant profondément le chorion de la muqueuse ; tel est l'aspect des coupes portant sur des plaques de leucoplasie simple.

Les lésions anciennes présentent habituellement des fissures et des ulcérations. Elles présentent aussi un trouble plus intense du processus de kératinisation, amenant la dégénération cornée de cellules des couches profondes de l'épiderme, ce qui peut être une cause de fissuration (Pilliet), et aussi la formation de globes épidermiques dans la profondeur des plis interpapillaires et dans l'épaisseur même du corps muqueux (Gaucher et Sargent) (1).

A un degré de plus, l'épithélium bourgeonne dans la profondeur et le cancer est alors pleinement constitué (fig. 21).

Comme la muqueuse buccale, les muqueuses vulvo-vaginales sont

(1) DEBOVE, Le psoriasis buccal. Thèse de Paris, 1873. — LELOIR, Recherches sur l'anatomie pathologique et la nature de la leucoplasie buccale (*Arch. de physiol.*, 1887 ; *Bull. de la Soc. anat.*, 1887 ; *Comptes rendus*, 1887). — LE DENTU, Des rapports de la leucokératose avec l'épithéliome (*Congrès de Lyon*, 1894 ; *Revue de chirurgie*, 1896). — PILLIET, Leucoplasie linguale et épithélioma (*Soc. anat.*, 1897). — GAUCHER et SERGENT, Anatomie pathologique, nature et traitement de la leucoplasie buccale (*Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, 1900). — FOURNIER, Affections para-symphilitiques. Des relations de la leucoplasie buccale avec la syphilis et le cancer (*Congrès de Paris*, 1900). — FOURNIER, *Acad. de méd.*, 1906. — POIRIER, *Acad. de méd.*, 1906.



le siège de leucokératoses de même type et d'évolutions identiques aussi bien dans leurs manifestations simplement hyperplasiques que dans la transformation possible en épithéliomes infectants (1).

## 2° **Épithéliomes pavimenteux de la peau et des muqueuses.**

— *Épithéliome pavimenteux typique.* — Les épithéliomes qui se développent aux dépens des revêtements pavimenteux stratifiés sont *typiques, métatypiques* ou *atypiques*. Les formes *typiques*, relativement communes, sont caractérisées par la conservation de la morphologie et, dans une certaine mesure, de l'évolution normale des cellules épithéliales, d'où les noms d'épithéliome pavimenteux lobulé à globes épidermiques, de cancers cornés (Hornkrebs), cancer à cellules épineuses (Darier, Krompecher), mettant en évidence quelques-unes de ces particularités. Macroscopiquement, ils forment des tumeurs aplaties, lobulées, pénétrant en demi-sphère dans les tissus sous-jacents, s'ulcérant et creusant soit en surface, soit en profondeur, et qui se développent particulièrement à la face, aux lèvres, sur la langue, le plancher de la bouche, le voile, le col de l'utérus, le vagin, les extrémités des membres.

Non encore ulcéré, l'*épithéliome pavimenteux typique* montre sur les coupes, aux faibles grossissements, une texture correspondant nettement aux altérations précancéreuses précédemment étudiées, aux hyperplasies papillomateuses dont il paraît simplement l'exagération. L'aspect général est celui du papillome, mais avec une irrégularité plus grande dans l'épaisseur de la couche épithéliale, dans les dimensions des prolongements épithéliaux interpapillaires, qui poussent des bourgeons à ramifications multiples pénétrant profondément dans les tissus. Et au sein même des couches épithéliales épaissies et des bourgeons pénétrés dans la profondeur, apparaissent des cellules cornées, agglomérées en globes épidermiques. Phase initiale et transitoire dans un grand nombre de cas, cette forme des lésions se retrouve au contraire facilement dans les cancers d'origine leucoplasique, parce que, l'altération préalable de la muqueuse ayant porté sur de grandes surfaces, on peut observer l'envahissement par transformation des bords du cancer, tel que nous l'avons précédemment décrit, et suivre la série complète des lésions depuis l'hyperplasie initiale à forme papillomateuse, jusqu'au cancer, où la même forme est encore reconnaissable (fig. 21).

Hors ces cas, il est le plus souvent, au moment de l'observation, difficile de retrouver la disposition initiale des lésions, et la tumeur se présente sous forme de masses cellulaires pleines, arrondies,

(1) RECLUS, Cancroïdes et leucoplasies des muqueuses buccale et linguale (*Gaz. hebdom.*, 1887). — Leucoplasie et cancroïde des muqueuses buccale et vaginale (*Gaz. des hôp.*, 1888). — PICHEVIN et PETTIT, Leucoplasie vulvo-vaginale (*Semaine gynécol.*, 1896-1897). — PERRIN, *Congrès de dermatol.*, 1889; *Ann. de dermatol.*, 1891.



bourgeonnantes, poussant des prolongements dans les interstices conjonctifs, tout en formant un tissu cohérent et friable.

Dans sa forme la plus typique d'*épithéliome malpighien*, le cancer reproduit exactement la morphologie et subit la même évolution que l'épiderme normal.

Toutes les cellules épithéliales ont subi, en même temps qu'elles

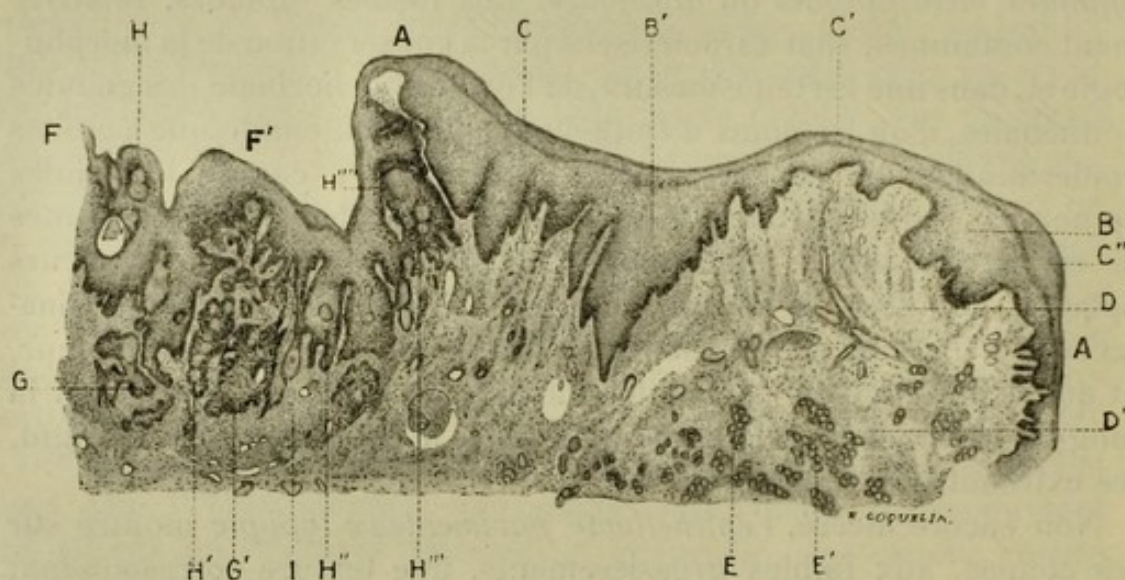


Fig. 21. — Cancer de la langue d'origine leucoplasique. Épithéliome pavimenteux typique à globes épidermiques (Menetrier).

La coupe, portant sur les bords du cancer, montre à la fois les lésions de la leucoplasie à un haut degré d'intensité, et qui, antérieures au cancer, préparatoires à son développement, ne sont néanmoins pas encore cancéreuses; et les lésions du cancer typique. A ce faible grossissement, le cancer se montre bien comme l'accentuation, l'exagération du processus hyperplasique; il n'y a plus seulement hypertrophie, mais envahissement; les tissus épithéliaux ne sont pas seulement épaissis, mais ils bourgeonnent et s'infiltrent dans le tissu conjonctif sous-jacent.

A, A', zone leucoplasique au voisinage du cancer. La lésion se caractérise par l'épaississement considérable du revêtement épithélial dont les prolongements interpapillaires sont énormément hypertrophiés B, B'; et par la formation d'un revêtement corné, épidermoïde à la surface C, C', C'.

Le tissu conjonctif sous-jacent est épaissi et scléreux D, D', et les fibres musculaires E, E' sont écartées et raréfiées; F, F', zone cancéreuse; à ce niveau, le revêtement épithélial perd sa régularité; à la surface se dessinent des saillies et des dépressions; dans la profondeur, le tissu végète en bourgeons épithéliomateux irréguliers G, G', renfermant des globes épidermiques H, H', H'', H''', et pénétrant dans le tissu conjonctif sous-jacent infiltré de petites cellules I. (Grossissement: 15<sup>D</sup>.)

augmentaient de nombre, un accroissement notable de leurs dimensions, une véritable hypertrophie.

De telle sorte que les éléments du corps muqueux présentent avec une netteté plus grande que normalement tous les détails de leur structure. Les filaments exoplastiques sont particulièrement nets, et donnent une apparence fasciculée à la partie périphérique de la cellule.

Les noyaux sont plus volumineux, les nucléoles plus colorés.



Les espaces intercellulaires sont également élargis et comme imbibés de liquide.

De même les particularités de chaque couche se retrouvent avec exagération : les cellules à éléidine sont plus nombreuses, leurs grains plus volumineux et plus colorés.

Mais à côté de cette hypertrophie vraie des éléments cellulaires, de nombreuses particularités indiquent l'anomalie du processus. Les karyokinèses sont particulièrement nombreuses ; en raison de l'épaississement des couches épithéliales, elles ne se présentent plus avec

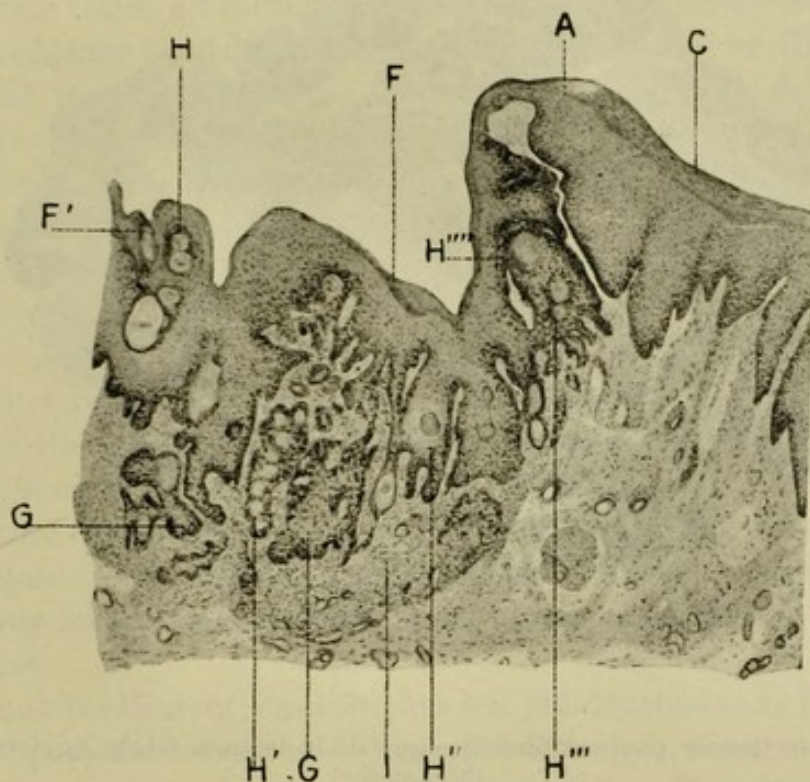


Fig. 22. — Cancer de la langue d'origine leucoplasique. Épithéliome pavimenteux typique à globes épidermiques (Menetrier.)

Même explication des lettres que figure 21.

l'ordination régulière de l'état normal (désorientation de la cytodérèse de Fabre-Domergue) ; un certain nombre sont anormales. De place en place, des noyaux hypertrophiques et hyperchromatiques, d'autres atrophiés et pycnotiques. Mais c'est surtout par les anomalies de l'évolution cornée que se spécialise l'épithéliome. Si cette évolution est en effet conservée, elle est perturbée, car elle se fait non plus seulement au niveau des surfaces, mais dans la profondeur des masses épithéliales proliférées, et alors les cellules devenues cornées, ne pouvant desquamer, s'agglomèrent, se tassent, s'aplatissent en lamelles qui s'enroulent en boules concentriques et constituent des globes, des pertes de substance cornée, les globes épidermiques (fig. 23). Souvent encore la kératinisation est irrégulière, soit que les cellules présentent les phénomènes de la parakératose, adhérence anormale des cellules cornées persistance



d'un noyau colorable, soit encore ceux de la dyskératose, kératinisation incomplète des cellules, formation de membranes concentriques autour d'une cellule, ou autres figures pseudo-coccidiennes qui sont toutefois plus rares dans les épithéliomes typiques que dans les formes métatypiques ou atypiques.

La disposition, les dimensions des globes épidermiques sont extrêmement variables. Tantôt ils sont peu nombreux, et la masse principale de l'épithéliome est formée de cellules malpighiennes simple-

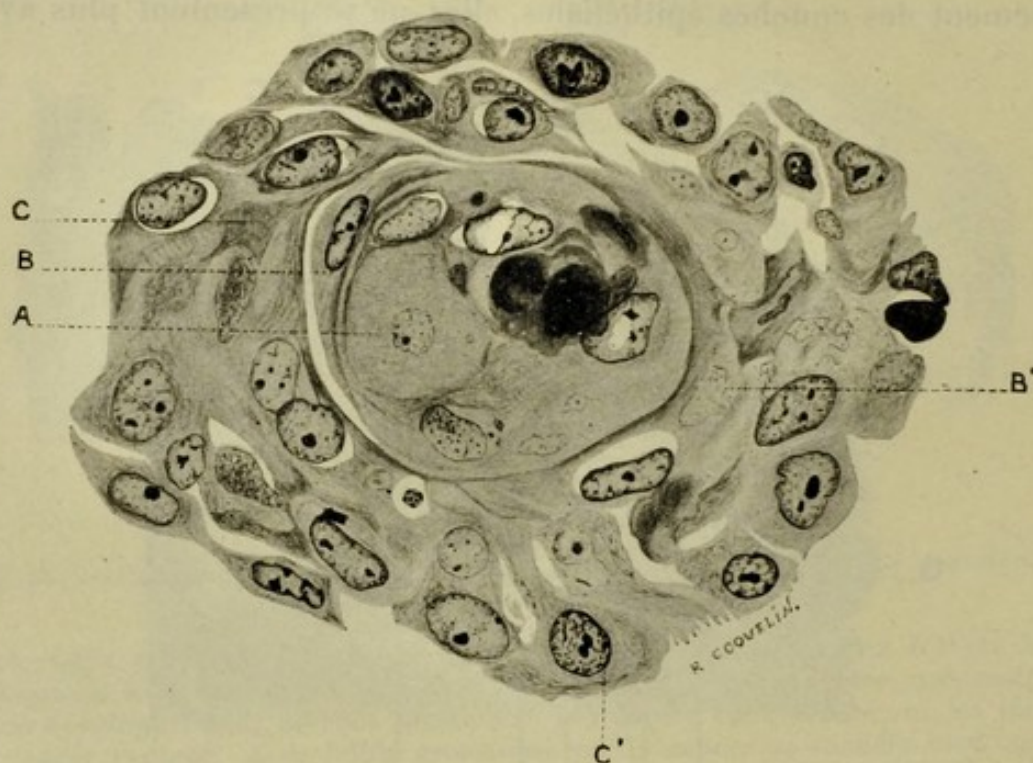


Fig. 23. — Cancer pavimenteux typique de la langue. Globe épidermique (Menetrier).

Le globe corné est formé de cellules en kératinisation anormale (A) entourées de cellules aplaties et de disposition concentrique (B, B') à la manière des écailles d'un bulbe d'oignon. Plus en dehors, les cellules épithéliales hyperplasiques présentent avec une netteté plus grande les détails de leur structure et notamment l'aspect fasciculé de la portion exoplastique de leur corps cellulaire (C, C'). (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

ment hypertrophiques, disposées en lobes arrondis volumineux, et au centre desquelles se rencontrent les globes. Tantôt les lobules de l'épithéliome sont fort petits et les globes épidermiques en remplissent la plus grande partie.

Si ces formations sont des éléments caractéristiques de la constitution des épithéliomes pavimenteux, il ne faut pas toutefois, comme on le fait souvent, y voir un critérium assuré de la nature cancéreuse d'une lésion épithéliale. Leur genèse, telle que nous venons de la décrire, montre en effet qu'ils sont une conséquence de l'hyperplasie épithéliale, et ils peuvent en effet se rencontrer dans les hyperplasies non cancéreuses, dans les papillomes, dans les leucoplasies. Mais c'est par ses propriétés envahissantes, par son bourgeonnement



dans la profondeur, par l'action destructive qu'il exerce sur les éléments des tissus voisins, enfin par l'envahissement des voies vasculaires, et particulièrement des lymphatiques, que l'épithéliome prouve sa nature maligne, et par cela seulement.

Dans ses métastases, l'épithéliome pavimenteux lobulé conserve ses caractères typiques; il forme dans les ganglions, et plus rarement dans les viscères, des masses cellulaires qui reproduisent la disposition lobulée de la tumeur primitive, et subissent leur évolution en quelque siège qu'elles se trouvent, formant ainsi de vrais nodules d'épiderme corné au milieu des cellules parenchymateuses.

**Épithéliome pavimenteux métatypique.** — Il se différencie du précédent par les anomalies de la morphologie et de l'évolution cellulaire. L'évolution cornée est incomplète, anormale, ou manque entièrement. Les cellules, bien que de type épithélial, sont plus petites, absolument dépourvues d'épines exoplastiques, et ressemblent assez bien aux cellules de la couche génératrice de l'épiderme. En raison de ces caractères, Krompecher a pensé devoir individualiser ces tumeurs sous l'appellation de *cancer à cellules basales* (Basalzellenkrebs), admise également par Darier (1). Cette appellation est assez exacte si elle a seulement pour but de rappeler l'aspect général des cellules, mais elle est difficilement justifiable si l'on veut faire de ce cancer une forme spécialisée par son origine, attendu que, la couche basale étant la couche génératrice des revêtements pavimenteux stratifiés, tous les cancers pavimenteux, quels qu'ils soient, en dérivent forcément.

Plus habituellement, ces tumeurs ont été décrites sous le nom d'épithéliome pavimenteux tubulé (Cornil et Ranvier), à cause de la disposition générale de leurs masses cellulaires. Fabre-Domergue, en raison de la différenciation incomplète de leurs cellules, les classe comme carcinomes malpighiens embryonnaires.

Les formes macroscopiques en sont extrêmement variables; ce sont cependant en général des tumeurs plus molles, à croissance plus rapide que l'épithéliome pavimenteux typique. Elles se généralisent plus facilement. Leur texture est différente. Les cellules forment des amas cohérents disposés en tubes pleins, ramifiés et anastomosés, et maintenus par un stroma conjonctif relativement peu développé, même étouffé par l'exubérance des cellules. Les cellules sont plus petites, leur noyau plus foncé; tassées les unes contre les autres, elles sont tantôt arrondies, ou polyédriques, souvent allongées et même

(1) DARIER, Classification des épithéliomes de la peau (*X<sup>e</sup> Congrès de dermatol. et de syph.*; Berlin, septembre 1904). — KROMPECHER, Der drüsenartige Oberflächenepithelkrebs. Carcinoma epitheliale adenoïdes (*Ziegler's Beiträge*, Bd. 28). — Der Basalzellenkrebs. Eine Studie betreffend die Morphologie und Histogenese der Basalzellentumoren, namentlich des Basalzellenkrebses der Haut, der Pflasterepithelschleimhäute, Brustdrüsen, Speichelschleimdrüsen und Ovarien, sowie dessen Beziehungen zu den Geschwülsten im Allgemeinen. Léna, 1903.



fusiformes. Fréquemment les cellules de la périphérie du tube ont une forme allongée, vaguement cylindrique, tandis que la masse centrale est formée de cellules petites, polyédriques et tassées.

C'est là un schéma général ; on peut en réalité décrire un nombre considérable de formes métatypiques, et trouver des intermédiaires reliant presque insensiblement les tubes de petites cellules polyédriques ou fusiformes aux lobules de l'épithéliome à globes cornés.

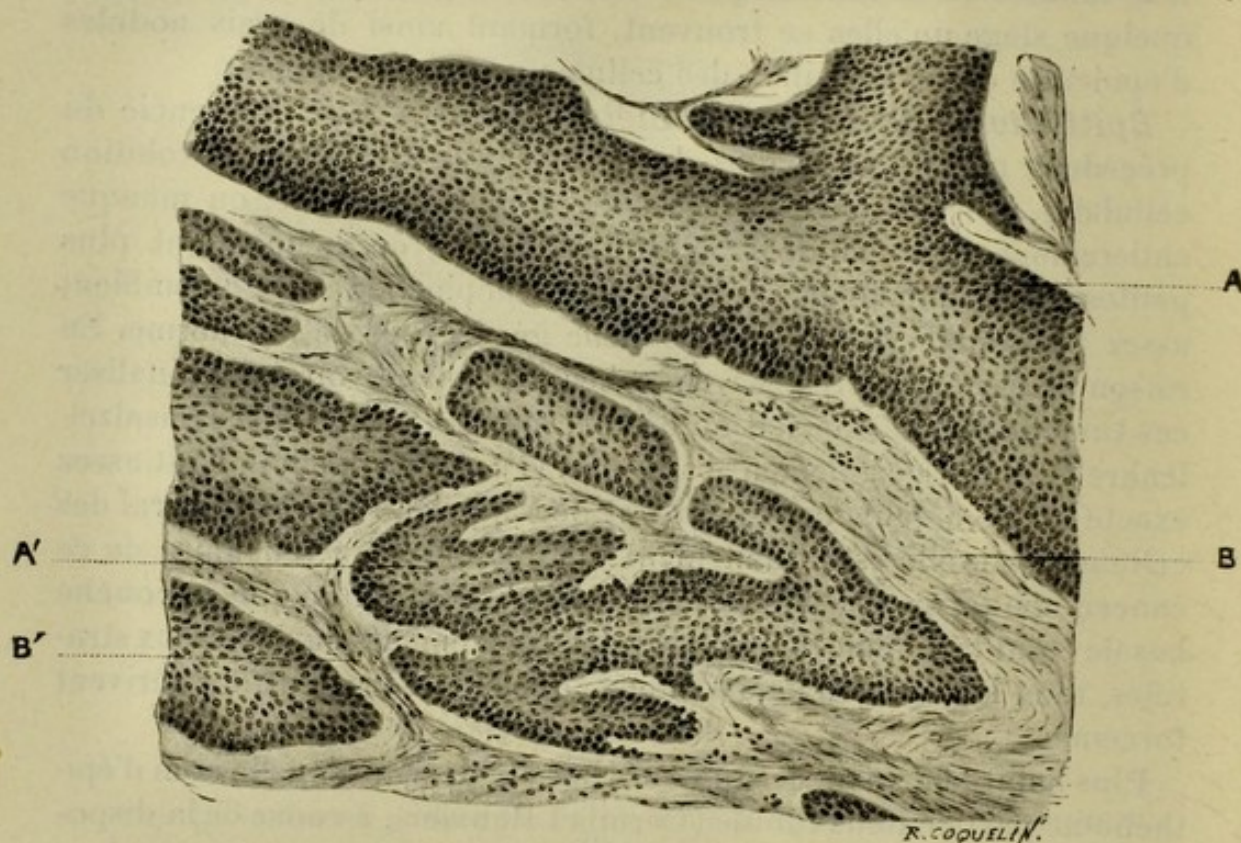


Fig. 24. — Épithéliome pavimenteux métatypique du col de l'utérus. Épithéliome pavimenteux tubulé (Menetrier).

Le tissu néoplasique est formé de tubes épithéliaux ramifiés et anastomosés, qui sont contenus dans un stroma conjonctif renfermant des fibres lisses et formé aux dépens du tissu utérin sclérosé.

A, A', tubes épithéliomateux ; B, B', stroma conjonctif et musculaire. (Grossissement : 97<sup>D</sup>.)

Il y a des cancers tubulo-lobulés, dans lesquels l'évolution cornée imparfaite n'aboutit qu'à la formation de globes irréguliers, d'amas de cellules cornées incomplètement transformées. A un degré plus avancé de métatypie, la kératinisation se fait dans des cellules isolées, ou même dans une portion seulement de la cellule ; la substance cornée ainsi formée est imparfaite. C'est la dégénérescence hyaline ou kérato-hyaline ; parfois même elle est remplacée par une dégénérescence muqueuse ou colloïde (Suchard) (1). De ces modes divers d'altérations cellulaires, résultent des figures tout à fait com-

(1) SUCHARD, *Archives de physiol.*, 1882.



parables à celles des dyskératoses et des formes d'inclusions cellulaires pseudo-parasitaires du type des coccidies ou des psorospermies.

Parmi les variétés des épithéliomes métatypiques, un certain nombre tiennent à l'origine même de ces cancers et sont en rapport, comme nous allons le voir plus loin, avec leur développement aux dépens de cellules déjà anormales avant le début du processus néoplasique, aux dépens des cellules hétérotopiques.

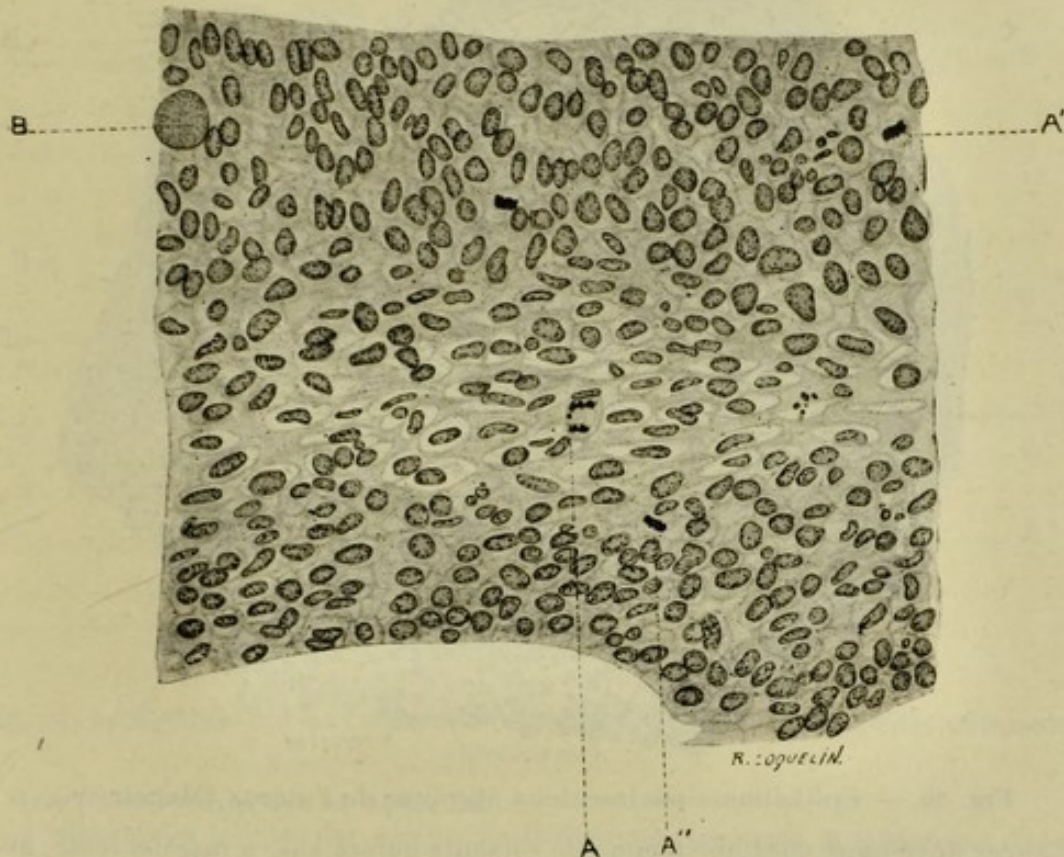


Fig. 25. — Épithéliome pavimenteux métatypique du col de l'utérus (Menetrier).

Un point de la préparation représentée figure 23, à un plus fort grossissement.

Les tubes épithéliomateux sont composés de cellules de forme irrégulière, fusiformes au centre, polyédriques dans les parties latérales, et souvent se rapprochant de la forme cylindrique à la périphérie.

A, A', A'', cellules en karyokinèse; B, cellule à noyau géant. (Grossissement: 317<sup>D</sup>.)

Mais il faut également tenir compte du siège de ces cancers et des tissus aux dépens desquels ils se développent. Les épithéliomes pavimenteux des muqueuses sont plus fréquemment à ranger dans ces variétés où le processus de kératinisation ne se produit pas, et pour eux ce n'est pas en effet une anomalie.

Au niveau du col utérin, de l'œsophage, l'épithéliome pavimenteux tubulé constitue une forme relativement fréquente.

Nous en donnons comme exemple (fig. 24) un épithéliome du col de l'utérus, formé de tubes épithéliaux ramifiés et anastomosés, et dont les cellules polyédriques ou fusiformes au centre des tubes se



rapprochent de la forme prismatique ou cubique à la périphérie. Les karyokinèses sont nombreuses et souvent anormales. Des figures de noyaux géants se voient de place en place, et nulle part on ne constate de tendance à l'évolution cornée, mais fréquemment une nécrose des cellules isolées avec pycnose du noyau. Dans ces cas,

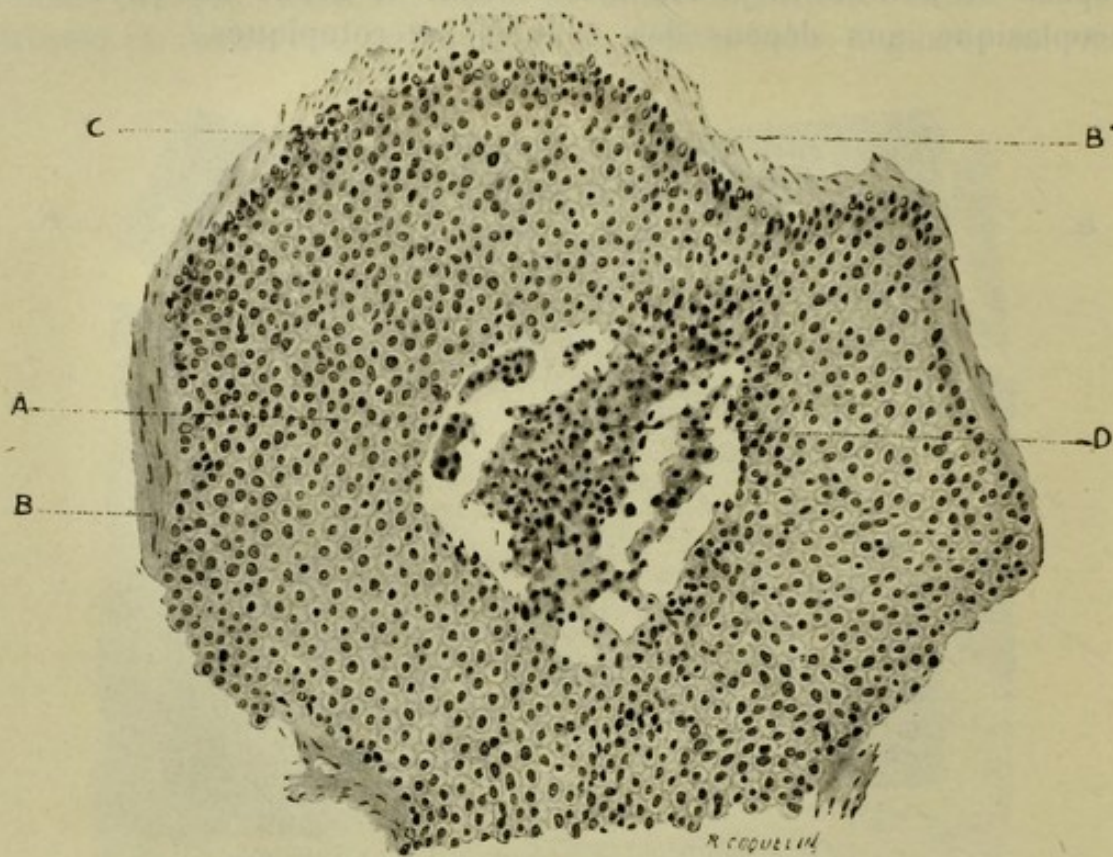


Fig. 26. — Epithéliome pavimenteux atypique de l'utérus (Menetrier).

Cancer développé chez une femme de soixante-quinze ans, à marche lente, avec hémorragies abondantes, ayant déterminé l'infiltration totale de l'utérus, avec destruction complète du col, envahissement du vagin et de la vessie ; métastase dans les poumons et le foie.

Le néoplasme est disposé en lobules arrondis ou polyédriques, dans un stroma constitué aux dépens du tissu utérin, et formé de tissu conjonctif, de fibres musculaires et de vaisseaux. La figure représente un de ces lobules ; il est formé de cellules polyédriques absolument atypiques, petites, à noyau bien coloré à la périphérie, où elles se reproduisent activement ; plus grosses et plus claires à la région moyenne, et dégénérant au centre dans la portion la plus éloignée des vaisseaux de nutrition.

A, lobule épithéliomateux, zone moyenne formée de cellules polyédriques claires ; B, B', stroma conjonctivo-vasculaire renfermant des fibres lisses ; C, couche périphérique de cellules jeunes ; D, amas central de cellules dégénérées à noyau pycnotique. (Grossissement : 152<sup>D</sup>.)

cette disposition tubuleuse paraît la continuation du bourgeonnement initial des prolongements épithéliaux interpapillaires, et la morphologie des cellules rappelle en effet celle des cellules de cette couche profonde en prolifération.

**Formes atypiques des épithéliomes pavimenteux.** — Parmi les formes atypiques des épithéliomes pavimenteux, il en est une sur



laquelle nous insisterons plus particulièrement, parce qu'elle est relativement fréquente, et surtout dans les épithéliomes qui se développent aux dépens des muqueuses. Elle confine également à des formes atypiques issues de glandes dérivées de revêtements cutanés, comme la mamelle.

Nous la décrivons d'après un cancer du col utérin (fig. 25).

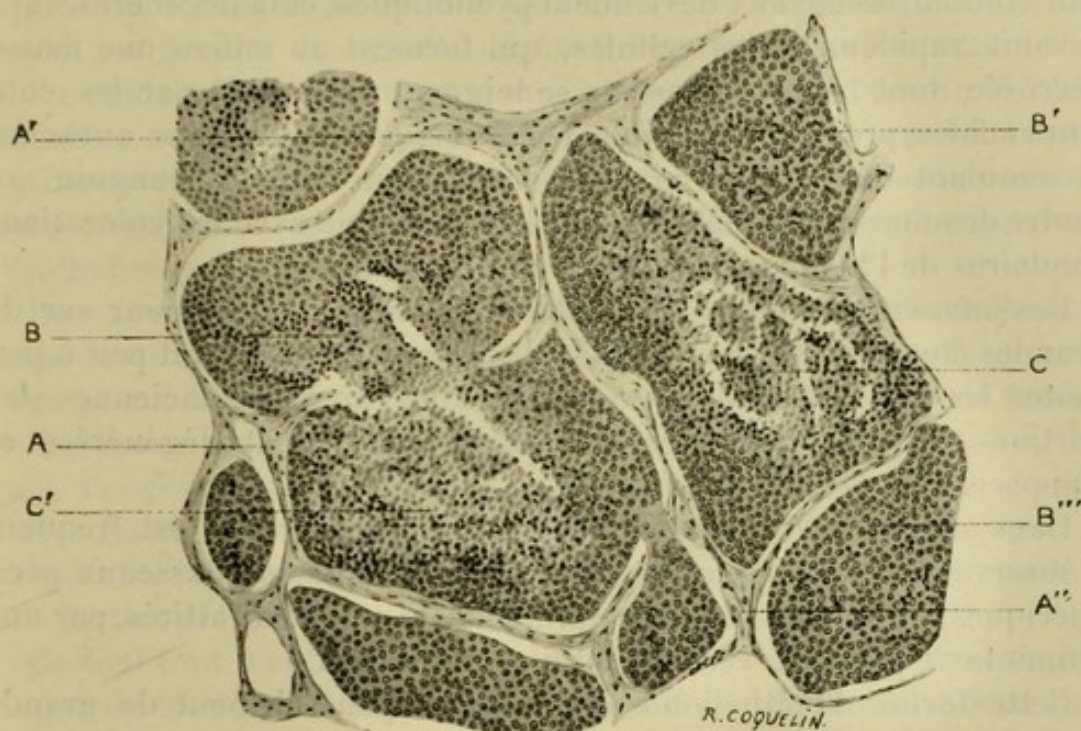


Fig. 27. — Épithéliome pavimenteux atypique de l'utérus. Métastase pulmonaire (Menetrier).

Même observation que la figure 26.

La disposition lobulée des masses épithéliomateuses reste la même que dans le foyer primitif utérin, mais ici le stroma est simplement la trame alvéolaire du poumon dont les cavités sont remplies par les cellules cancéreuses proliférées, exactement comme dans la pneumonie par l'exsudat fibrineux. Dans ce stroma préformé, les lobules épithéliomateux présentent également une couche périphérique de cellules jeunes en prolifération et une zone centrale à noyaux pycnotiques en dégénérescence.

A, A', A'', parois alvéolaires formant le stroma du néoplasme; B, B', B'', cavités alvéolaires remplies par les cellules épithéliomateuses atypiques; C, C', dégénérescence centrale des lobules épithéliomateux. (Grossissement : 97<sup>v</sup>.)

Les cellules épithéliales sont groupées en masses arrondies polyédriques, ou plus volumineuses irrégulièrement découpées en archipel, séparées par une trame conjonctivo-vasculaire dessinant un réseau à larges mailles. Cette trame est formée aux dépens du tissu de la région; dans l'utérus, comme on le voit sur notre figure 26, elle renferme des fibres musculaires. Elle résulte simplement de la dissociation des tissus par les îlots cellulaires proliférés, ainsi que le montrent les métastases pulmonaires de ces cancers (fig. 27), où c'est la trame alvéolaire elle-même, à peine modifiée, qui constitue le stroma.



Dans ces masses épithéliales, la croissance se fait à la périphérie où sont des cellules petites, plus colorées, à noyau très chromatique ; c'est d'ailleurs la zone en contact avec les vaisseaux. A la région moyenne, les cellules sont plus volumineuses, elles présentent une forme polyédrique par pression réciproque, un protoplasma clair, un noyau moins coloré. Vers le centre, et dès que la masse atteint un certain volume, les noyaux deviennent pycnotiques, et la dégénérescence envahit rapidement les cellules, qui forment au milieu une masse nécrosée dont les protoplasmas se teignent fortement par les couleurs acides, prenant une teinte rouge-brique par l'éosine aurantia, et simulant aux faibles grossissements un contenu sanguin, au centre des masses épithéliales, par leur analogie avec les colorations similaires de l'hémoglobine des globules rouges.

Des masses arrondies semblables constituent la tumeur sur de grandes étendues de tissu. Mais la dégénérescence envahit peu à peu toutes les cellules et l'on trouve dans les tumeurs anciennes des portions plus ou moins considérables entièrement dégénérées et d'apparence vaguement caséuse.

Dans ces lobules cancéreux à centre dégénéré, il est fréquent d'observer des leucocytes migrants, qui, issus des vaisseaux périphériques, traversent la masse épithéliale et semblent attirés, par une chimiotaxie positive, vers les cellules nécrosées.

Cette forme d'épithéliome atypique est généralement de grande malignité, à croissance rapide, et surtout à métastases précoces et nombreuses ; elle se généralise facilement par voie sanguine, ce qui, pour les cancers de l'utérus, est en somme une exception. On l'observe également dans l'œsophage.

Nous insisterons peu sur les autres variétés d'épithéliomes pavimenteux atypiques, fréquentes d'ailleurs dans les cancers cutanés, sans que toutes soient aussi malignes. Comme l'ulcus rodens, dont les cellules sont presque entièrement atypiques et dont l'évolution est d'ordinaire extrêmement lente et torpide.

**3° Hétérotopies cellulaires et épithéliomes pavimenteux d'origine hétérotopique.** — En parallèle aux épithéliomes pavimenteux d'origine irritative et hyperplasique que nous venons de décrire, nous devons placer les épithéliomes dérivant d'une autre altération précancéreuse, les hétérotopies cellulaires.

Les *hétérotopies cellulaires* sont *congénitales* ou *acquises*.

Les *hétérotopies acquises*, moins importantes, se confondent d'ailleurs habituellement avec les lésions irritatives. Le cancer se développe avec une certaine fréquence au niveau des vieilles cicatrices. Il y a, en effet, dans celles-ci isolement de segments d'épithélium inclus au sein du tissu fibreux et qui se trouvent par là soumis à des conditions de vie anormales, pouvant les inciter à la prolifération, soit hyperplasique, soit néoplasique. Nous en citerons un exemple



observé en étudiant une suture de la paroi abdominale, au niveau de laquelle un fragment de peau s'était trouvé inclus dans la profondeur : d'un côté, la surface épidermique du fragment inclus se séparait des tissus voisins par une couche de cellules desquamées ; de l'autre, la face profonde de la couche épithéliale poussait, dans le tissu conjonctif dermique resté en contact, des prolongements interpapillaires hypertrophiques, et au centre de l'un d'eux, renflé en massue, se voyait un groupe de cellules cornées, esquissant la formation d'un globe épidermique. Il y avait donc là hyperplasie épithéliale et kératinisation anormale, comme dans les hyperplasies inflammatoires précancéreuses que nous avons précédemment décrites. Et nous pouvons penser que des hyperplasies analogues se trouvent à l'origine de l'épithélioma des cicatrices.

De même encore, les épithéliums développés accidentellement dans les trajets fistuleux anciennement ouverts à la surface de la peau peuvent être le point de départ d'évolutions néoplasiques épithéliomateuses, ainsi qu'en témoignent les observations de Guiard, Devais, Borchers, etc.

Les *hétérotopies congénitales* constituent des lésions qui se trouvent à l'origine d'un très grand nombre de cancers de la peau et des parties profondes.

Ce sont tout d'abord les *nævi*, malformations cutanées dont on distingue un très grand nombre de variétés dans les classifications dermatologiques, et qui sont, en effet, constituées d'éléments si divers que nous devons nous en occuper aussi bien dans l'étude des néoplasies conjonctives que dans celle des tumeurs épithéliales (1).

Indépendamment de l'état hyperplasique du revêtement de surface, qui existe dans tous les *nævi* verruqueux ou papillomateux, très semblable à ce que nous avons décrit dans le papillome tuberculeux, on trouve, dans la profondeur, des amas de cellules, groupées en masses arrondies, en tubes, en réseaux anastomosés, et sur la nature desquelles les opinions des auteurs sont très partagées. Personne, il est vrai, ne conteste leur apparence épithélioïde ; mais, tandis que les uns admettent avec Malherbe, Unna, Darier, leur nature épithéliale, d'autres en font des éléments conjonctifs ou endothéliaux (Virchow, von Recklinghausen, Hansemann, Lubarsch, Löwenbach, Jadasohn, Borst, etc.), et Ribbert, enfin, les considère comme des éléments spécialisés dans la fonction pigmentaire, des chromatophores en raison de la fréquence des pigmentations qu'elles présentent. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette discussion au chapitre des sarcomes mélaniques.

Pour nous, les cellules des *nævi* sont des cellules épithéliales hété-

(1) RENOUL, Dégénérescence des *nævi* en tumeurs malignes. Thèse de Paris, 1892.  
— RENOUL, Transformations et dégénérescences des *nævi* (*Arch. gén. de méd.*, 1893).



rotopiques, et nous y trouvons le point de départ éventuel d'un grand nombre de cancers cutanés.

C'est tout d'abord un cancer d'origine nævique que nous avons précédemment décrit (fig. 1 et 2) comme cancer cutané surpris tout à fait au début de son développement. La disposition des masses cellulaires en prolifération, sans connexion directe avec la couche superficielle épidermique, le prouve manifestement, comme aussi la présence d'éléments pigmentés dans les papilles hypertrophiques voisines. Le type cellulaire correspond assez exactement aux formes métatypiques des épithéliomes pavimenteux que Krompecher a décrits sous le nom de *cancer à cellules basales*, et il nous paraît, en effet, que le plus grand nombre des cancers cutanés à cellules basales sont le résultat du développement néoplasique des amas sous-épidermiques des cellules hétérotopiques des nævi.

Alors la métatypie de cette forme de cancer s'explique, puisqu'elle correspond à l'évolution néoplasique d'une forme cellulaire déjà antérieurement modifiée par les conditions biologiques particulières dans lesquelles elle se trouvait du fait de l'hétérotopie; et ce ne sont pas, en réalité, des cellules basales, mais un épithélium anormal dont les caractères de différenciation dans le sens de l'évolution cornée ne se sont pas développés, l'incitation fonctionnelle ne pouvant se produire dans ces éléments devenus cellules interstitielles de par leur inclusion dans le tissu conjonctif de la peau.

Aux malformations épidermiques de ce genre se rattache également le cancer qui évolue dans le *xeroderma pigmentosum* de Kaposi, maladie congénitale et familiale où l'épithéliomatisation multiple, successive ou contemporaine, est de règle constante. Il s'agit là aussi d'un épithéliome métatypique.

**Épithéliomes mélaniques.** — Une autre variété de cancers cutanés se développe aux dépens des éléments des nævi. Ce sont les *épithéliomes mélaniques*. Pour les auteurs qui admettent la nature conjonctive de ces éléments des nævi, et plus encore pour ceux qui, comme Ribbert, pensent qu'un seul élément, la *chromatophore*, est capable de la fonction pigmentaire et doit être incriminé comme seul constituant des cancers mélaniques, il ne saurait y avoir d'épithéliomes mélaniques. Cette conception nous paraît purement théorique. La fonction pigmentaire n'est nullement localisée dans un seul élément, la chromatophore de nature conjonctive. Le tégument épithélial pour la peau, les cellules épithéliales de la couche profonde de la rétine pour l'œil, sont incontestablement des éléments pigmentés.

Quand les cellules pigmentées des nævi nous présentent les caractères de cellules épithéliales, nous n'avons donc aucune raison de mettre en doute cette nature, puisque, comme telles, elles sont éventuellement capables de la fonction pigmentaire. Nous nous guidons



donc, en pareille matière, non par une conception théorique préconçue, mais simplement par l'étude morphologique des cellules, pour reconnaître la nature épithéliale ou conjonctive des éléments des tumeurs mélaniques. Nous avons ainsi observé des épithéliomes mélaniques et des sarcomes mélaniques, et nous décrirons les uns et les autres aussi bien dans la peau que dans l'appareil oculaire. Il faut d'ailleurs avouer qu'il est parfois extrêmement difficile de reconnaître exactement la nature d'une tumeur mélanique, mais cela tient surtout aux propriétés de diffusion considérables que possède le pigment mélanique et surtout son chromogène.

Les *épithéliomes mélaniques* de la peau se développent constamment aux dépens d'un *nævus*, et jamais sur une surface de peau antérieurement normale. C'est habituellement un *nævus pigmenté*, parfois vasculaire, verruqueux ou papillomateux, une simple papule pigmentée, qui, longtemps petite tumeur indolente et sans importance, prend, souvent à la suite de traumatismes répétés, de froissements, d'excoriations, un développement progressif et rapide et devient douloureux. La tumeur pousse en surface, forme un champignon saillant au-dessus des téguments, s'ulcère, devient saigneuse, et très rapidement forme des métastases ganglionnaires. Ce sont des tumeurs, en effet, de très grande malignité.

La coloration est variable, la tumeur primitive est souvent moins colorée que les métastases, l'inverse peut s'observer; enfin, dans les métastases, on peut rencontrer des inégalités de coloration; certaines même peuvent être incolores.

La couleur varie du brun au noir, noir de jais, noir de charbon; le tissu coupé donne un suc coloré, qui tache les doigts.

Dans un *nævus pigmenté*, l'examen histologique montre que le pigment peut se trouver sous des formes différentes et dans des éléments également différents. Dans les cellules épithéliales de la couche profonde de l'épiderme, qui, aux faibles grossissements, dessine une ligne noire continue, c'est une pigmentation analogue à celle de la peau du nègre. Sous l'épiderme, dans les papilles généralement hypertrophiées, on trouve des blocs pigmentaires, amorphes, irréguliers, dans lesquels on a peine à reconnaître une structure cellulaire quelconque. Des éléments conjonctifs, fusiformes, ou étoilés, peuvent également être chargés de pigment; ce sont les chromatophores, source possible d'une évolution sarcomateuse mélanique.

Enfin les cellules hétérotopiques, sur lesquelles nous avons précédemment insisté, peuvent également être chargées de pigment. Elles se présentent en lobes et lobules de cellules épithéliales polyédriques, anguleuses, tassées les unes contre les autres, dans un stroma conjonctif délicat; elles ont un gros noyau rond ou ovoïde, un nucléole petit et fortement coloré. Leur charge pigmentaire est très inégale; chez les unes, le pigment apparaît dans la portion péri-



phérique du protoplasma, en fine poussière brune; d'autres présentent cette teinte brune dans toute l'étendue du corps protoplasmique; ou encore des grains plus volumineux, bruns ou noirs, remplissent les cellules au point de rendre le noyau invisible. A côté, des éléments restent complètement incolores.

C'est aux dépens de ces cellules épithéliales hétérotopiques pigmentées que se développe l'épithéliome mélanique.

Un petit cancer mélanique développé sur un nævus du gros orteil, et accompagné de métastases ganglionnaires inguinales, va nous fournir un exemple complet de ce genre de tumeur.

La tumeur enlevée chirurgicalement avait la forme d'un champignon, saillant à la surface de la peau, et ne pénétrant que fort peu dans la profondeur.

En coupe, le tissu en est formé de lobes et de lobules de cellules d'apparence épithéliale, maintenues par un stroma conjonctif adulte. L'épithélium de la surface est partout distinct des masses cellulaires néoplasiques; il est interrompu par suite de l'ulcération du sommet de la tumeur; à la base il s'épaissit, envoie des prolongements interpapillaires hypertrophiques qui, en connexion avec les cellules néoplasiques, ne se confondent nullement avec elles.

Les cellules néoplasiques (fig. 28) ressemblent aux cellules hétérotopiques précédemment décrites; elles sont seulement plus volumineuses, manifestement hypertrophiques. Elles sont polygonales, ou de forme variable selon les hasards de la compression qui les agglomère en lobules plus ou moins arrondis. Leur noyau, rond ou ovoïde, renferme une chromatine finement grenue, et un nucléole rond, fortement coloré, souvent hypertrophique. La plupart des éléments ne paraissent pas renfermer de pigment, un petit nombre présentent une teinte de lavis à peine indiquée dans leur protoplasma, et la matière mélanique, aux forts grossissements, y paraît finement grenue, brunâtre ou jaunâtre; quelques-unes seulement sont, au contraire, très fortement pigmentées, et transformées en blocs noirs, sans détails de structure reconnaissables. De celles-ci, quelques-unes sont dans le stroma.

Dans le stroma, les vaisseaux sont assez abondants, leurs parois sont normales; à la surface, les capillaires sont très dilatés, entourés de leucocytes en diapédèse, en raison de l'infection secondaire du tissu ulcéré.

En somme, la lésion paraît bien constituée par la prolifération excessive des cellules de nævi, restées conformes à leur type, mais manifestement hypertrophiques. L'épithélium de la surface ne participe aucunement à la néoplasie.

Le ganglion de l'aîne correspondant à la lésion présentait, à l'œil nu, une coloration noir de jais, beaucoup plus intense que la tumeur initiale.



A l'examen histologique, le tissu ganglionnaire a presque complè-

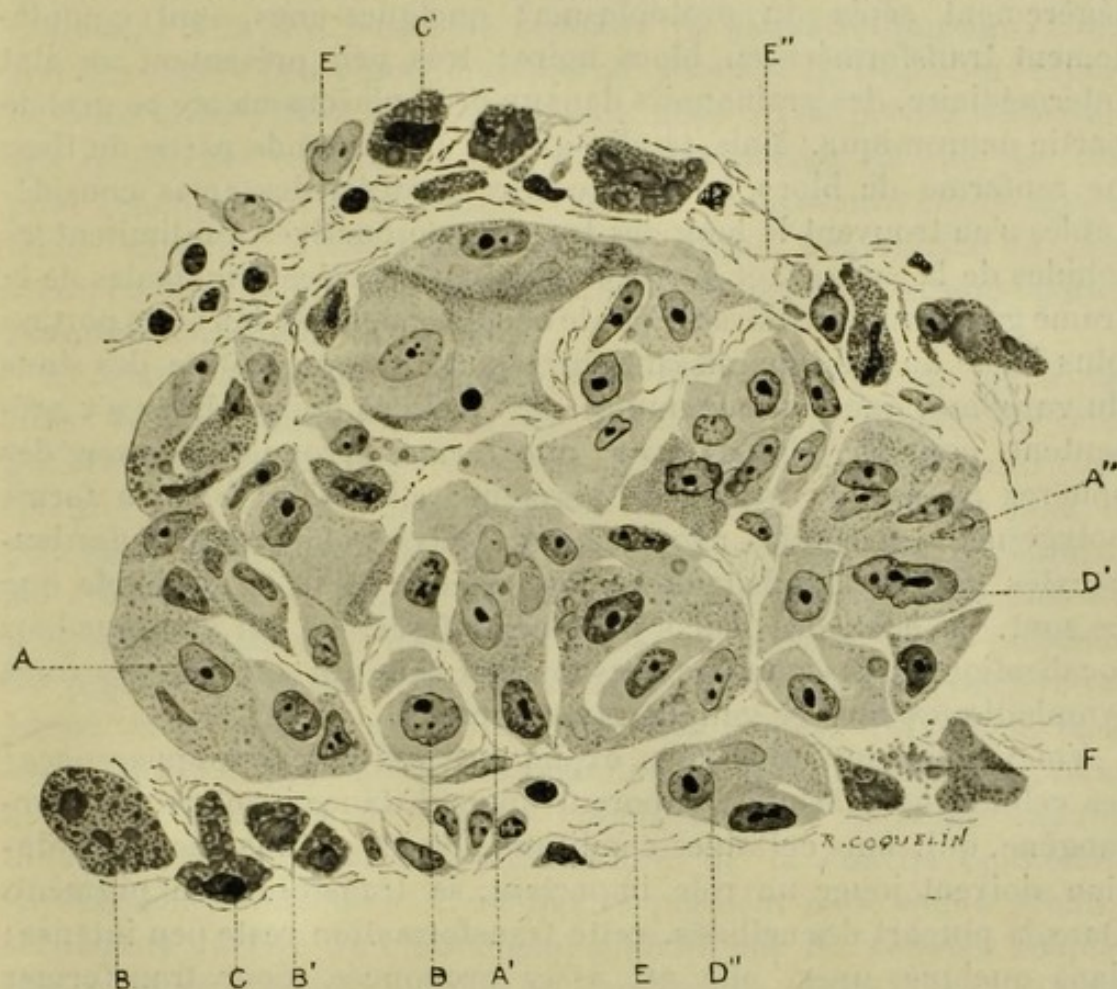


Fig. 28. — Épithéliome mélanique de la peau, développé aux dépens d'un nævus pigmentaire (Menetrier).

D'après une préparation faiblement colorée au bleu polychrome ; la coloration des noyaux et des nucléoles seule est artificielle et due au bleu, les protoplasmas n'ont d'autre coloration que celle du pigment mélanique.

La figure 28 représente un petit lobule épithéliomateux, entouré de tissu conjonctif.

Les cellules néoplasiques sont des éléments irrégulièrement polyédriques, de type manifestement épithélial, pourvus d'un noyau rond ou ovoïde et de nucléoles souvent hypertrophiques. Ces éléments sont disposés en lobules séparés par des travées conjonctives formant stroma.

Le pigment se présente, soit en grains très fins, soit donnant au protoplasma une légère teinte sépia uniforme ; il est généralement assez peu abondant dans les cellules d'apparence vivace qui constituent les lobules de la tumeur.

Les éléments les plus chargés de pigment, certains au point d'en être presque méconnaissables, sont au contraire plus abondants dans les travées conjonctives du stroma. De ces cellules bourrées de gros grains pigmentaires, les unes ne montrent pas de noyaux distincts, d'autres ont un noyau pycnotique ; la plupart présentent en somme des caractères nettement dégénératifs.

A, A', A'', cellules de type épithélial, à pigment finement grenu ; B, B', cellules bourrées de gros grains pigmentaires sans noyau distinct ; C, C', cellules chargées de pigment et à noyau pycnotique ; D, D', nucléoles hypertrophiques ; E, E', E'', stroma conjonctif ; F, pigment libre par destruction des cellules. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

tement disparu, remplacé par un tissu de cellules d'apparence épithéliale, et semblables à celles de la tumeur initiale. De ces cellules,



les unes sont incolores, un grand nombre présentent une teinte légèrement sépia du protoplasma; quelques-unes sont complètement transformées en blocs noirs; très peu présentent un état intermédiaire, des grains noirs dans un protoplasma encore en grande partie achromique. Mais, tandis que la plus grande partie du tissu ne renferme de blocs noirs que très espacés, des amas considérables s'en trouvent le long des travées conjonctives qui limitent les lobules de la tumeur, et correspondent aux travées principales de la trame ganglionnaire envahie par le néoplasme. C'est dans une portion plus lâche du tissu, paraissant correspondre à un vestige des sinus du ganglion, que sont accumulées ces cellules noires. Elles s'y présentent pour la plupart avec une forme arrondie, comme des sphères pleines de grains de pigment; elles n'ont plus la forme polygonale des cellules néoplasiques, mais semblent plutôt des leucocytes gorgés de substances phagocytées. Et il est probable que ce sont, en effet, des leucocytes mélanifères, ce qui explique leur localisation en ces points correspondant à ce qui subsiste des voies lymphatiques dans ce ganglion transformé.

Voici comment nous nous expliquons ces diverses apparences; les cellules néoplasiques élaborent une substance incolore, un chromogène, qui, dans certaines conditions, où les phénomènes d'oxydation doivent jouer un rôle important, se transforme en pigment. Dans la plupart des cellules, cette transformation reste peu intense; dans quelques-unes, elle est assez prononcée pour transformer l'élément en un bloc pigmentaire. Peut-être ces cellules ainsi modifiées paraissant nécrosées et se dissociant en granules, est-ce la mort de l'élément qui détermine la précipitation du pigment ou son oxydation? Soit par absorption de ces cellules dégénérées et fragmentées, soit encore, et plus probablement, aux dépens de la substance génératrice du pigment, du chromogène mélanique, les leucocytes se chargent aussi de matière noire, la portent en certains points de la tumeur, et la véhiculent également dans la circulation générale.

Il est certain, en effet, qu'une substance chromogène élaborée par les cellules du néoplasme passe dans la circulation, puisqu'elle existe dans l'urine où l'on peut constater sa présence. Le fait a été signalé depuis longtemps; nous l'avons nous-même constaté chez une malade atteinte de cancer mélanique du foie, secondaire à un épithéliome mélanique de l'œil, enlevé deux ans avant, et dont nous avons pu faire l'examen histologique. Les urines de cette femme ne présentaient aucune coloration anormale au moment de l'émission; mais l'addition d'acide nitrique déterminait rapidement l'apparition d'un précipité brun foncé, qui se sédimentait au fond du vase, non au-dessus de la couche d'acide comme les pigments biliaires ou sanguins, mais au-dessous, à la partie la plus inférieure



de la couche d'acide. Histologiquement, ce précipité se montrait semblable à la fine poussière brunâtre ou jaunâtre imprégnant les cellules encore peu pigmentées des mélanomes. Le trop court séjour de cette malade dans notre service ne nous a pas permis d'obtenir, des recherches entreprises par M. le pharmacien en chef de l'hôpital Tenon, une détermination exacte de la substance chromogène, mais l'existence d'une substance achromique, génératrice du pigment, en circulation dans le sang et éliminée par l'urine, nous paraît néanmoins démontrée.

Et cela nous permet d'expliquer un certain nombre de particularités des néoplasies mélaniques, notamment la répartition irrégulière du pigment, et sa présence dans des éléments de nature différente, qui ne sont sûrement pas intéressés également dans le processus néoplasique. Il est, en effet, remarquable que le pigment se trouve non seulement dans les cellules parenchymateuses du néoplasme, mais aussi dans les cellules du stroma. Cette présence du pigment dans des éléments sûrement de nature conjonctive est même un des arguments invoqués par les auteurs qui font de tous les mélanomes des néoplasies sarcomateuses. Mais, inversement, nous avons vu, dans des mélanomes conjonctifs, des sarcomes indubitables, une imprégnation pigmentaire de la couche épithéliale superficielle avoisinante. C'est que le pigment n'est qu'un produit secondaire, dérivé du chromogène élaboré par les cellules néoplasiques, et dont la précipitation est contingente. Celle-ci peut se faire aussi bien dans les cellules génératrices et formatrices du chromogène que dans les autres éléments secondairement imprégnés par le chromogène élaboré par les premières. Les recherches de Bourquelot sur la tyrosine et la tyrosinase peuvent déjà nous fournir un commencement d'explication de ces réactions chimiques des tumeurs mélaniques. Et, d'ailleurs, la pigmentation normale nous offre des exemples analogues de la diffusion très grande des pigments; les greffes de peau noire sur peau blanche (Karg, Carnot) (1) montrent, en effet, l'extension du pigment de l'une sur l'autre.

**Dermoïdes, cholestéatomes, résidus branchiaux.** — Les autres hétérotopies cellulaires aux dépens desquelles peuvent se développer des épithéliomes pavimenteux sont situées dans des tissus souvent distants de tout épithélium normal.

Ce sont notamment les *dermoïdes*, les *cholestéatomes*, les *résidus branchiaux*, etc., tous résultats de malformations de la période embryonnaire par lesquelles des éléments cellulaires de même souche que les éléments constituant des revêtements pavimenteux stratifiés se sont trouvés inclus dans les tissus à plus ou moins grande distance de la couche normale à laquelle ils devaient appartenir.

(1) KARG, Studien über transplantierte Haut (*Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgeschichte*, 1888).



Ces malformations sont souvent l'origine de tumeurs à tissus multiples; nous nous en occuperons ultérieurement et, pour le moment, nous ne considérerons que les épithéliomes pavimenteux qui peuvent y prendre leur origine.

Les *dermoïdes* sont, en effet, simples ou singulièrement complexes; ces derniers sont le plus souvent des *embryomes*, où la plupart des tissus de l'organisme se trouvent représentés; et comme ils renferment notamment des épithéliums ectodermiques, ils peuvent, ainsi que nous l'avons observé, donner naissance à des épithéliomes pavimenteux typiques avec évolution cornée et formation de globes épidermiques. Mais dans ce cas il y avait en même temps néoplasie sarcomateuse et nous en rejetterons la description au chapitre des embryomes.

Les *dermoïdes simples* sont des formations kystiques constituées par une paroi cutanée, soit réduite à l'épiderme seul, reposant sur une couche conjonctive, sans papilles, ni glandes, soit au contraire avec tous les éléments constitutifs de la peau, y compris les glandes et les poils. Ils renferment un contenu formé de lamelles cellulaires et de graisse, et quelquefois un liquide huileux. Ils paraissent résulter d'un enclavement au cours du développement d'une partie plus ou moins importante du tégument au sein des tissus sous-jacents (Lannelongue). Au cuir chevelu on les appelle des *loupes*; leur fréquence particulière dans certaines familles confirme la notion d'un trouble du développement, héréditaire comme toutes les malformations. Dans les diverses régions du corps, ils sont le plus souvent désignés sous le nom, d'ailleurs inexact, de *kystes sébacés*.

Les épithéliomes qui se forment à leurs dépens (1) sont généralement métatypiques. Dans un cas que nous avons étudié (2), une tumeur volumineuse du cuir chevelu avait succédé à une ancienne loupe. Elle était, à l'examen histologique, constituée par des lobes et des lobules épithéliomateux, irrégulièrement arrondis, maintenus par un stroma conjonctif dense, et partout nettement distincts du revêtement épidermique de la surface cutanée. Dans chaque lobule de la tumeur, les cellules périphériques petites, cubiques ou cylindriques, à noyau très chromatique, disposées en rangée régulière, ressemblaient aux cellules de la couche génératrice de l'épiderme. En se rapprochant du centre, elles devenaient plus volumineuses, polyédriques, mais sans épines protoplasmiques distinctes. La kératinisation était fort irrégulière, et au centre les cellules dégénérées s'accumulaient en masse amorphe, fortement colorée en jaune par l'acide picrique.

Les *cholestéatomes* sont des cavités tapissées d'épithélium où

(1) BOLDT, Beiträge zur Lehre von der Entstehung der Plattenepithelkrebses auf dem Boden des Atheroms. Inaug. Diss., Berlin, 1899.

(2) MENETRIER et PÉREIRE, Épithéliome lobulé du cuir chevelu survenu sur une loupe (Bull. de la Soc. anat., 1898).



s'accumulent des masses concentriques brillantes, perlées, formées de lamelles épidermiques et de cholestérine. Les plus typiques se rencontrent dans le crâne, à la base dans la pie-mère, dont ils écartent les couches. Leur paroi est tapissée par deux à quatre couches de cellules épithéliales, qui desquament à l'intérieur en lamelles aplaties. Ils se développent très probablement aux dépens de germes épidermiques inclus (Boström) (1).

Nous avons eu l'occasion d'étudier une petite tumeur de la pie-mère de la base du crâne, formée de masses épithéliales atypiques, présentant en même temps des cavités kystiques à contenu lamellaire, semblable à celui des cholestéatomes, et qui nous a paru un épithéliome pavimenteux atypique développé aux dépens de ces formations.

Les *restes embryonnaires des arcs branchiaux* sont la source d'un grand nombre de tumeurs, soit simples malformations, soit néoplasies cancéreuses, de la face, du cou et même du médiastin. Ce sont particulièrement les troisième et quatrième arcs qui, annihilés dans le développement de la face et du cou, sont englobés sous le deuxième arc ou arc hyoïdien, de telle sorte que leur tégument primitif n'entre pas dans la constitution des téguments définitifs du cou. Il en résulte l'inclusion profonde de débris tégumentaires, susceptibles de fournir matière au développement ultérieur de tumeurs de type ectodermique.

Mais il n'y a pas que l'élément épithélial des arcs branchiaux qui prenne part à la constitution de ces amas hétérotopiques; l'élément conjonctif de ces arcs, sous toutes ses formes (tissu conjonctif adulte, tissu myxomateux, cartilage, etc.), y figure également et est également susceptible de l'évolution néoplasique, ce qui doit être retenu pour expliquer la pathogénie des tumeurs à tissus multiples de la région para-buccale, des parotides, des sous-maxillaires, du cou et même du médiastin. Ces tumeurs méritent ainsi le nom de *branchiomes* sous lequel Veau (2) propose de les désigner.

Nous nous occuperons ici seulement de l'*épithéliome branchial*.

Bien que la plupart des auteurs aient insisté sur le polymorphisme des éléments constituants de ces tumeurs, sur la présence au sein des masses cellulaires néoformées d'éléments fusiformes ou étoilés, permettant de discuter la nature sarcomateuse des lésions, il existe cependant des formes de branchiomes où l'apparence est assez caractéristique pour que, malgré la métatypie des éléments, on n'hésite pas à y reconnaître un dérivé des épithéliums pavimenteux ectodermiques. Nous en avons observé quatre cas, deux de la région moyenne du cou, un du plancher de la bouche et un du corps

(1) BOSTRÖM, *Centralblatt f. path. Anat.*, VIII.

(2) VICTOR VEAU, Étude de l'épithélioma branchial du cou. Branchiome malin de la région cervicale. Thèse de Paris, 1901.



thyroïde. C'est ce dernier que représente notre figure 29 et qui nous servira d'exemple.

La tumeur est essentiellement formée de masses cellulaires,

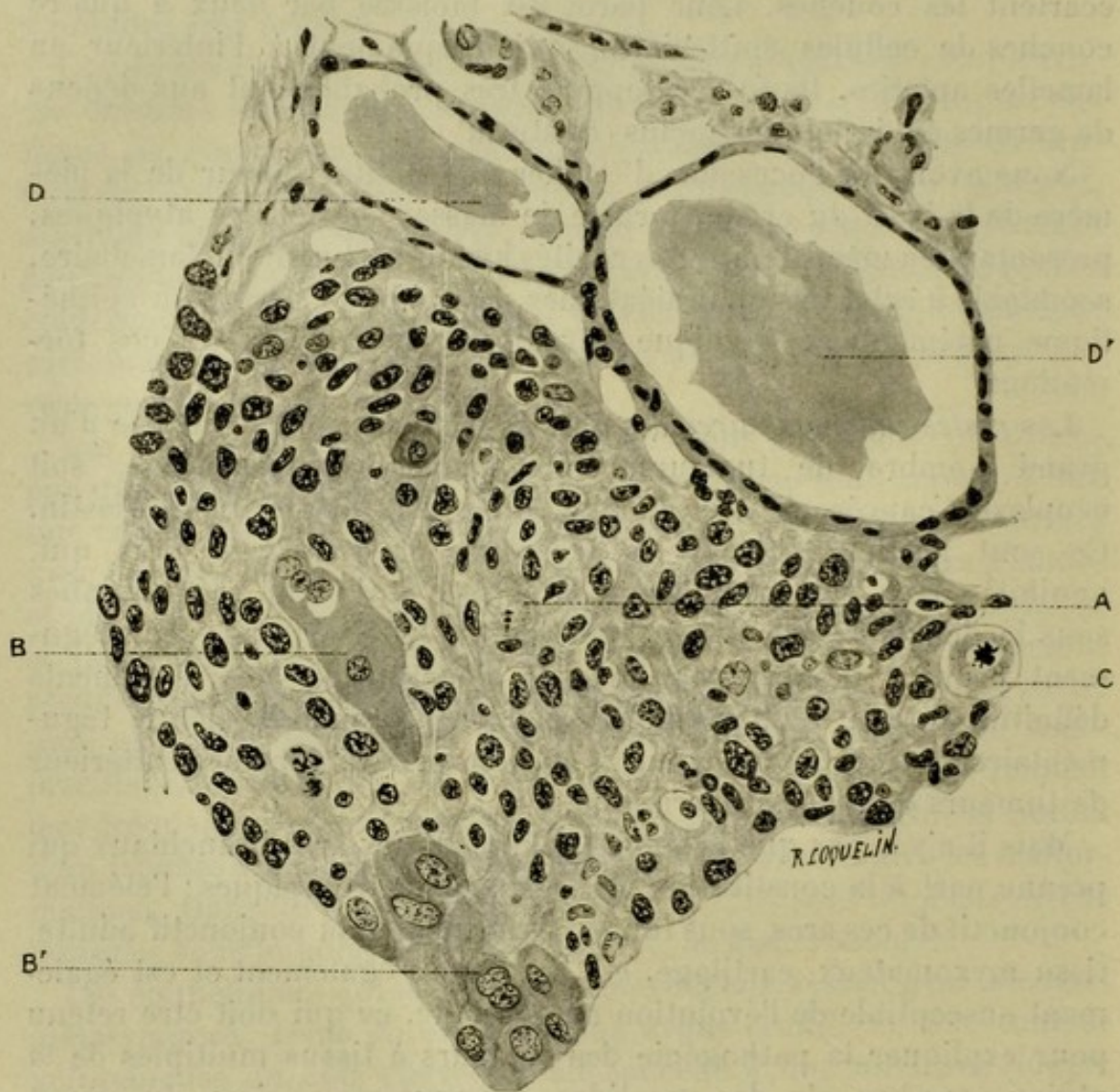


Fig. 29. — Branchiome malin du corps thyroïde. Épithéliome pavimenteux métatypique d'origine hétérotopique (Menetrier).

La tumeur est formée de masses épithéliomateuses qui dissocient et refoulent les éléments thyroïdiens. Les cellules néoplasiques, complètement différentes des épithéliums normaux de l'organe atteint, sont, malgré l'irrégularité et la variété de leurs formes, nettement de type épithélial pavimenteux ectodermique. Elles ont en outre tendance à l'évolution cornée; mais celle-ci est absolument irrégulière et plutôt parakératosique, avec conservation des noyaux et transformation soit partielle, soit totale du protoplasma. Elles présentent souvent des figures d'inclusions cellulaires pseudo-coccidiennes.

A, masse épithéliomateuse; B, B', cellules en kératinisation anormale; C, cellule néoplasique en karyokinèse; D, D', vésicules thyroïdiennes à contenu colloïde; refoulées par le néoplasme, elles ne prennent aucune part à sa constitution. (Grossissement: 317<sup>D</sup>.)

infiltrées dans le parenchyme thyroïdien dissocié par elles, et néanmoins facilement distinct. Ces masses sont constituées de cellules généralement polyédriques, mais souvent aussi de formes très irrég-



gulières, allongées, anguleuses ou étoilées; elles présentent un gros noyau, rond, ovale ou allongé, un protoplasma abondant et aucune apparence d'épines exoplastiques. Un très grand nombre d'éléments sont en karyokinèse, souvent irrégulière, et l'on trouve notamment des karyokinèses tripolaires. Enfin, de place en place, des cellules beaucoup plus volumineuses présentent les apparences des kératinisations anormales, soit intéressant totalement les cellules, et parfois avec des formations en couches concentriques, soit partielles, en inclusions au sein d'un protoplasma non dégénéré. C'est donc un épithéliome pavimenteux métatypique où, malgré ses anomalies, le processus de kératinisation anormale permet de reconnaître l'origine épithéliale ectodermique des éléments du néoplasme (1).

Les *débris épithéliaux paradentaires* décrits par Malassez peuvent être également le point de départ d'une variété particulière d'épithéliome d'origine hétérotopique. Ce sont des amas cellulaires restés inemployés dans la formation des dents et qui se rencontrent dans le ligament alvéolo-dentaire, très près de son insertion au ciment. Ils offrent dans leur ensemble l'aspect d'un réseau de fines trabécules à mailles très larges, entourant la dent de l'extrémité de sa racine à son collet; exceptionnellement ils se trouvent dans le tissu spongieux de l'alvéole.

C'est à leurs dépens que se forment des tumeurs des maxillaires, étudiées par Malassez, Albarran, Chibret (2), tumeurs habituellement creusées de cavités kystiques, et qui se caractérisent histologiquement comme des *épithéliomes de type adamantin*, c'est-à-dire que les cellules revêtent le type des cellules de l'organe de l'émail. Ces productions épithéliales de type adamantin peuvent présenter des phases de différenciation plus ou moins élevées. Dans certains cas, l'épithélium est peu différencié, formé de travées de cellules polyédriques, et les cellules cylindriques à type adamantin n'apparaissent que dans les extrémités renflées des travées. Habituellement la différenciation cellulaire est poussée plus loin; les amas épithéliaux sont formés de cellules périphériques cylindriques et de cellules centrales indifférentes ou étoilées; ils peuvent même reproduire fidèlement la structure de l'organe de l'émail, avec ses trois ordres de cellules, cellules cylindriques périphériques, cellules aplaties, ou cellules du stratum intermédiaire, cellules centrales étoilées ou cellules de la pulpe (Chibret)

(1) Une observation semblable se trouve très complètement étudiée dans la thèse d'HERRENSCHMIDT sur les « Carcinomes pavimenteux du corps thyroïde. Interprétation par la théorie des tumeurs d'origine basale ». Paris, 1904.

(2) MALASSEZ, *Arch. de physiol.*, 1885; *Soc. de biol.*, 1887-1889. — ALBARRAN, *Soc. de biol.*, 1887; *Revue de chir.*, 1888. — CHIBRET, Contribution à l'étude anatomo-pathologique des épithéliomes adamantins. Thèse de Paris, 1894.



## II. — CANCERS DES GLANDES ANNEXES DES REVÊTEMENTS CUTANÉS.

**Cancers des glandes sudoripares et sébacées.** — Il est le plus souvent assez difficile de distinguer, dans les épithéliomes cutanés, la part originelle qui, dans la formation néoplasique, revient au revêtement épidermique ou aux appareils glandulaires et folliculaires y annexés. Au moment où l'on en peut pratiquer l'examen, la lésion est habituellement trop avancée pour qu'on puisse retrouver l'altération initiale, et, quand on étudie la zone d'envahissement de l'épithéliome, dans les points où la propagation paraît se faire par transformation des épithéliums de proche en proche, et non par substitution du néoplasme aux tissus sains, on trouve une hyperplasie et une hypertrophie progressives de tous les éléments au voisinage de la tumeur; épaississement des couches épidermiques et surtout de la couche de Malpighi, avec augmentation de volume de ses cellules, allongement des saillies épithéliales interpapillaires et en même temps hypertrophie des follicules pileux, des glandes sébacées, des glandes sudoripares. Tous ces éléments se transforment en masses lobulées, ou en cordons épithéliaux pleins, paraissant identiques. Ces apparences ont été depuis longtemps décrites par Thiersch (1), par Cornil et Ranvier (2), etc.

Verneuil (3) a cru cependant pouvoir incriminer comme plus spécialement d'origine sudoripare les épithéliomes cutanés dans lesquels il retrouvait des tubes épithéliaux (vermiothes), rappelant, avec une grosse hypertrophie, quelque peu l'apparence des tubes sudoripares. Cornil et Ranvier considèrent la forme d'épithéliome pavimenteux tubulé comme provenant plus spécialement de ces sortes de glandes.

De même pour les glandes sébacées; certains auteurs, Malherbe et ses élèves notamment, leur attribuent l'origine de la plupart des cancroïdes. A coup sûr, les glandes sébacées sont intéressées dans la plupart de ces épithéliomes, mais rien ne prouve leur participation initiale, ni exclusive; et si nous nous en tenons à l'étude du processus évolutif de ces lésions, qui, pour nous, constitue l'élément essentiel à prendre en considération pour classer ces tumeurs, les transformations que subissent les cellules épithéliales proliférées se rapportent habituellement à l'évolution cornée, nullement à l'évolution sébacée, et c'est pourquoi nous avons rangé ces tumeurs dans les néoplasmes de l'épithélium de revêtement.

C'est qu'en effet l'hyperplasie épithéliale précancéreuse commande

(1) THIERSCH, *Das Epithelialkrebs*. Leipzig, 1865.

(2) CORNIL, *Journal de l'anat.*, 1865. — CORNIL et RANVIER, *Ibid.*, 1866.

(3) VERNEUIL, *Arch. gén. de méd.*, 1854.



l'évolution ultérieure du cancer, et c'est d'elle surtout que dérivent les caractères morphologiques de chaque espèce de cancer. Ainsi, dans le cas des épithéliomes malpighiens typiques, si on suit de près les modifications hyperplasiques des glandes et des follicules dans la zone d'envahissement du cancer, on constate qu'elles consistent précisément dans la perte des caractères de différenciation glandulaire, et dans une sorte d'uniformisation des types épithéliaux, comme il est habituel dans les hyperplasies épithéliales communes. Et l'épithélium des glandes et des follicules de même souche que le revêtement de surface est redevenu semblable à lui dès la phase précancéreuse.

Mais, à côté de ces faits, il est des cancers, d'ailleurs beaucoup plus rares, où la morphologie des éléments et leur évolution rappellent la morphologie et l'évolution des éléments glandulaires, soit sudoripares, soit sébacés, et rappellent ces caractères avec des divergences plus ou moins grandes, mais qui ont précisément leurs analogues dans les formes adénomateuses des hyperplasies bénignes de ces glandes.

De telle sorte que, parallèlement à la série des altérations hyperplasiques et néoplasiques de type épidermique, nous pouvons placer des évolutions hyperplasiques et néoplasiques de type sudoripare ou sébacé.

Nous avons plus particulièrement étudié les altérations des glandes sébacées, leurs formes hyperplasiques, les adénomes sébacés, et une forme de cancer sébacé, dont les lésions sont assez typiques pour permettre de reconnaître, par l'évolution même des éléments néoplasiques, l'origine glandulaire de la tumeur.

Les adénomes sébacés constituent une forme des mieux individualisée, parmi les hyperplasies adénomateuses glandulaires, non seulement par leurs connexions avec les appareils pilo-sébacés, souvent faciles à établir par l'examen microscopique, mais aussi par la disposition générale des tissus néoformés, en glande conglobée hypertrophique, et surtout par les caractères des éléments cellulaires, rappelant ceux des glandes normales; dans les portions jeunes, de petites cellules prismatiques ou cubiques, qui, dans les parties plus anciennes, subissent l'évolution sébacée, transformation en cellules feuilletées, lamelles sans noyau visible, infiltrées de graisse, comme dans le produit normal de la sécrétion glandulaire. Seulement, en raison de la perturbation apportée par l'hypertrophie à la texture de la glande, ces produits de l'évolution cellulaire ne peuvent souvent pas être éliminés, et s'accumulent dans des cavités kystiques au milieu des masses épithéliales, ou forment des amas dégénérés irréguliers. D'autres fois, au contraire, les produits élaborés de la transformation cellulaire donnent une sorte de sécrétion blanche, comparée à du lait par Führer.



Ces néoplasies bénignes des glandes sébacées se rencontrent sous deux formes principales : typique et métatypique.

Les *adénomes sébacés typiques* se présentent comme des glandes hypertrophiées, sans modifications notables de leur texture et de la morphologie de leurs cellules. Tout un territoire cutané peut montrer ainsi une énorme hypertrophie de ses glandes sébacées, déformant la région comme il arrive dans le rhinophyma, où l'hyperplasie sébacée diffuse donne au nez une apparence monstrueuse. Ou bien l'hyperplasie, circonscrite à un petit nombre de glandes, forme tumeur.

Ces tumeurs sébacées, adénomes ou polyadénomes sébacés, sont de volume variable, parfois assez grosses ; elles sont isolées ou peu nombreuses. Les glandes y atteignent des proportions considérables, tout en conservant assez bien leur forme générale et les caractères de leurs épithéliums. Elles sont entourées d'une gangue fibreuse épaisse, qui forme le stroma de la tumeur, et la caractérise, ainsi que tous les adénomes, comme néoplasie à la fois épithéliale et conjonctive. En raison de l'hypertrophie glandulaire et de la déformation qui en résulte pour les culs-de-sac glandulaires, il est fréquent que des kystes à contenu sébacé se rencontrent au sein des lobules hypertrophiés, vraisemblablement par rétention du produit de sécrétion qui trouve difficilement à s'éliminer.

Les *adénomes sébacés métatypiques*, tels que nous les avons observés et décrits avec Balzer, sont des tumeurs multiples, petites, disséminées en grand nombre sur la face et le cuir chevelu. Ces petites tumeurs sont formées d'un stroma de tissu conjonctif fibreux assez dense, et de lobes et lobules épithéliaux formés de cellules petites, à noyau fortement coloré, polyédriques et tantôt dessinant assez bien la figure d'une glande acineuse, tantôt répartis en tubes pleins, anastomosés en réseau, tantôt encore formant des masses cellulaires pleines, arrondies ou irrégulièrement découpées.

Ce qui permet d'affirmer la nature et l'origine de ces productions, c'est que, d'une part, on trouve au sein de la tumeur des glandes sébacées, incomplètement transformées, en connexion directe avec les lobules néoplasiques, et, d'autre part, les petites cellules composantes de la tumeur, et qui présentent de grandes analogies morphologiques avec les cellules de la couche génératrice des glandes sébacées normales, ont en nombre de points tendance à présenter l'évolution sébacée. Il en résulte la formation de multiples petits kystes à contenu sébacé, disséminés dans les lobules de la tumeur.

La plupart des auteurs décrivent sous le même nom d'adénomes sébacés (adénomes du type Pringle) de petites tumeurs de l'ordre des *nævi*, dans lesquelles, en même temps qu'une hyperplasie, d'ailleurs inconstante (Darier), des glandes sébacées, existent des lésions vasculaires et des malformations du revêtement épidermique superficiel,



telles qu'on en rencontre habituellement dans les lésions congénitales (1).

Quant aux kystes sébacés formés par l'accumulation de la sécrétion glandulaire dans la cavité d'une glande sébacée et du follicule pileux y annexé, ils représentent des lésions où l'hyperplasie ne joue à peu près aucun rôle, surtout si on en sépare la plupart des kystes athéromateux, qui doivent être rattachés aux dermoïdes congénitaux.

A ces hyperplasies des glandes sébacées correspond une forme cancéreuse et maligne, qui mérite le nom d'*épithéliome sébacé*, par suite de la persistance d'une évolution sébacée au sein des masses cellulaires en prolifération néoplasique. Nous en avons observé un exemple dans lequel une volumineuse tumeur de la région du cou, intimement adhérente à la peau, et pénétrant profondément dans les tissus sous-jacents, se montrait au microscope composée de masses épithéliales lobulées, infiltrées dans un stroma conjonctif dense. Les masses épithéliales formaient des lobules arrondis, polyédriques ou irrégulièrement découpés. Les cellules qui les composaient étaient, à la périphérie des lobules, petites, prismatiques ou cubiques, en rangée régulière, fortement colorées par les réactifs, et ressemblant assez bien aux éléments de la couche génératrice des glandes sébacées. Plus volumineuses, polyédriques en se rapprochant du centre, elles subissaient ensuite une dégénération analogue à la dégénérescence sébacée, et formaient au milieu des lobules une masse feuilletée de cellules dégénérées, sans noyau apparent et infiltrées de graisse, tantôt en disposition concentrique et tantôt irrégulièrement amassées. L'apparence des lobules était donc en somme assez semblable à celle de culs-de-sac sébacés hypertrophiques et totalement dépourvus de conduit excréteur (2).

Bien que ces faits soient fort rares, ils nous paraissent intéressants surtout en ce point que les diverses lésions adénomateuses et épithéliomateuses que nous venons de décrire constituent en quelque sorte les divers stades d'une série pathologique. Nous n'avons pu,

(1) *Adénomes sébacés typiques*. — *Adénomes sébacés circonscrits*. — FÜHRER, Zur Morphologie der Hautdrüsen (*Deutsche Klinik*, 1850). — PORTA, Dei Tumori follicolari sebacei. Milano, 1856; *Annali universali di medicina*. Milano, 1859. — MONTI, Ricerche sull'adenoma sebaceo (*Bolletino della Società medica di Pavia*, 1895).

*Adénomes sébacés métatypiques*. — *Adénomes sébacés multiples*. — BALZER et MENETRIER, Étude sur un cas d'adénomes sébacés de la face et du cuir chevelu (*Arch. de physiol.*, 1884, avec planches). — BALZER et GRANDHOMME, *Arch. de physiol.*, 1886. — MENETRIER, Art. *Tumeurs*, in *Traité de pathologie générale* de BOUCHARD, p. 840 et 841, planches représentant les adénomes sébacés typiques et métatypiques.

*Adénomes sébacés type Pringle*. — *Nævi avec hyperplasie éventuelle des glandes sébacées*. — PRINGLE, *Brit. med. Journ. of Dermat.*, 1890. — HALLOPEAU et LEREDDE, *Soc. de dermat. et de syph.*, 1895. — DARIER, Art. *Adénome*, in *La Pratique dermatologique* de BESNIER, BROcq, JACQUET.

(2) Nous en avons donné une figure dans notre article *Tumeurs*, in *Traité de path. gén.* de BOUCHARD, p. 844, fig. 54.



il est vrai, observer la transformation des unes dans les autres, mais les faits positifs que nous connaissons pour d'autres variétés d'hyperplasies, pour celles des glandes gastriques par exemple, nous autorisent à la considérer comme possible.

Pour les *glandes sudoripares*, et bien que depuis Verneuil, Remak, Broca, etc., les observations d'adénomes sudoripares soient assez nombreuses, il se trouve qu'en fait les formations hyperplasiques bénignes méritant le nom d'adénomes sont fort rares ou mal connues; presque tous les faits publiés sous ce nom sont de véritables épithéliomes, et il n'est pas le moins du monde prouvé qu'ils soient d'origine sudoripare. Ce sont des tumeurs malignes, infectantes, quelle que soit du reste la lenteur habituelle de leur évolution, et leur nature est bien prouvée par la prolifération indéfinie de l'épithélium en dehors de sa couche originelle.

Il existe néanmoins des *hyperplasies adénomateuses* des glandes sudoripares, où l'on retrouve les cordons épithéliaux agglomérés en peloton, caractéristiques des glomérules sudoripares, avec parfois des formations kystiques à contenu colloïde. Mais nous n'en avons pas rencontré en forme de tumeur.

D'autre part, Jacquet et Darier ont décrit sous le nom d'*hydradénome* des lésions constituées par le développement dans le derme de tractus épithéliaux tubulés, portant de nombreux petits kystes à contenu colloïde, qu'ils crurent d'abord développés aux dépens des glandes sudoripares et qu'ils considèrent aujourd'hui comme le résultat de malformations du développement de la peau (1).

Malgré l'abus que Verneuil et ses élèves ont fait du terme *épithéliome sudoripare*, les tumeurs méritant réellement ce nom sont fort rares. Nous n'en avons observé aucun exemple. Il en existe néanmoins des observations. Darier (2) en a réuni quelques-unes et en a publié un fait très démonstratif où le développement néoplasique est sûrement imputable aux glandes sudoripares. On peut, d'après ces faits, décrire un *épithéliome sudoripare typique*, c'est-à-dire rappelant dans une certaine mesure l'épithélium normal qui lui a donné naissance, mais qui semble aboutir, si l'on en juge du moins par l'observation de Darier, rapidement à une forme atypique, diffuse et infiltrée.

**Cancers de la glande mammaire.** — La *glande mammaire* présente avec une égale fréquence des néoplasies malignes et des formes hyperplasiques ou adénomateuses. Ces dernières, qui se relient directement aux états inflammatoires de la glande, se conti-

(1) JACQUET et DARIER, *Ann. de dermat. et de syph.*, 1887. — JACQUET, *Congrès de dermat.* Paris, 1889. — DARIER, art. *Adénome*, in *La Pratique dermatologique* de BESNIER, BROCCO, JACQUET.

(2) DARIER, Contribution à l'étude de l'épithéliome des glandes sudoripares (*Arch. de physiol.*, 1889).



nuent également, par transitions à peine sensibles, avec les formes typiques des cancers et nous fournissent ainsi la série complète des diverses étapes du processus néoplasique.

Les *adénomes du sein* sont des tumeurs de volume très variable, des dimensions d'une lentille à celle du poing et plus, formées d'un tissu compact, plus ferme que celui de la mamelle saine, et comparé pour cette raison aux fibromes de l'utérus (Cruveilhier). Ils sont souvent striés de fentes à contenu gommeux (fibrome lacunaire) ou renferment des cavités kystiques de volume variable (cysto-adénome). Une forme même, pour l'abondance de ses kystes disséminés dans toute la glande ou symétriquement dans les deux seins, et qui constituent en apparence toute la tumeur, a été dénommée maladie kystique (Reclus).

En tenant compte non seulement de ces apparences macroscopiques, mais encore et surtout des caractères histologiques, ces néoplasies bénignes peuvent être partagées en deux groupes principaux : les *fibro-adénomes* et les *adénomes* proprement dits.

Dans ces néoplasies, en effet, il y a non seulement néoformation épithéliale, mais aussi conjonctive ; ce sont des tumeurs *fibro-épithéliales* et, selon les variétés, l'un ou l'autre des éléments l'emporte en importance. Et cela n'est pas à retenir seulement au point de vue de la forme et de la texture de la tumeur, mais aussi au point de vue des évolutions éventuelles ultérieures. Comme hyperplasie épithéliale, nous les trouvons en effet au stade initial de l'évolution épithéliomateuse, et comme hyperplasie conjonctive leur évolution sarcomateuse est également possible.

Dans les *fibro-adénomes*, c'est l'élément conjonctif qui l'emporte, comme volume tout au moins, et cela de manières diverses.

A l'examen histologique dans une tumeur d'aspect lobulé, on voit au centre des lobes et des lobules, des acini glandulaires, groupés et ramifiés autour d'un conduit excréteur, légèrement hyperplasiques par rapport aux dimensions des éléments glandulaires à l'état de repos, mais tenant néanmoins peu de place dans la constitution des lobules de la tumeur. Autour d'eux, en effet, des couches concentriques de tissu conjonctif fibreux, dense, forment, de chaque lobule, une sorte de petit fibrome, à centre glandulaire. Et ces lobules sont réunis les uns aux autres par une gangue fibreuse un peu moins dense. La tumeur résulte en somme d'une agglomération de fibromes concentriques périacineux.

Une deuxième forme nous montre le tissu fibreux également prédominant ; mais, au lieu d'enserrer les cavités glandulaires, il végète à leur intérieur. Sur les coupes, les acini et les conduits, pénétrés par les bourgeons fibreux partis de la paroi, sont réduits à l'état de fentes par accollement des épithéliums repoussés par les masses fibromateuses intracavitaires. Il y a alors fibromes endo et périacineux.



Dans une troisième forme, les hyperplasies épithéliale et conjonctive marchent de pair ; les deux tissus végètent parallèlement ; et il en résulte, dans des cavités considérablement agrandies, des arborescences ramifiées, à la fois conjonctives par leurs axes, et épithéliales par leur revêtement. Les cavités sont d'ailleurs tantôt virtuelles, lacunaires, complètement remplies par les végétations ; d'autres fois, remplies de liquide, elles forment des kystes de dimensions variables.

Il arrive assez souvent que le tissu conjonctif de ces végétations intrakystiques se montre non plus fibreux, mais riche en cellules. Et parfois même il renferme une telle proportion de cellules fusiformes que l'aspect en paraît identique à celui du sarcome fusiforme du tissu conjonctif commun ; d'autres fois encore, c'est un tissu myxomateux.

Ces apparences, dont nous trouvons l'analogue dans les hyperplasies d'autres régions, et notamment de la muqueuse utérine, où certains polypes muqueux présentent un stroma d'aspect absolument sarcomateux (fig. 45), nous montrent ces lésions fibro-épithéliales comme une étape intermédiaire possible aussi bien des cancers épithéliaux que des cancers conjonctifs, les uns et les autres d'ailleurs fréquents dans ces organes.

Et ces faits nous paraissent avoir en ce moment un grand intérêt théorique. Les expériences récentes d'Ehrlich (1) ont montré en effet la possibilité, dans les greffes successives du cancer des souris, de voir se succéder, dans une même série de greffes, des néoplasies épithéliales et des néoplasies conjonctives, un sarcome à cellules fusiformes après un épithéliome. Or les tumeurs des souris sont précisément, ainsi que le montrent notamment les recherches d'Apolant, des adénomes mammaires, c'est-à-dire des tumeurs à la fois épithéliales et conjonctives. Les figures du mémoire d'Apolant (2) ne laissent aucun doute à cet égard, et c'est également la conclusion que nous avons tirée de nos examens personnels. Dans la majorité des cas, ces adénomes de la souris, où la végétation épithéliale paraît être le fait dominant, suivent l'évolution épithéliomateuse, et forment soit des cancers typiques, encore d'apparence adénomateuse, soit atypiques, des carcinomes. Mais leur tissu conjonctif est souvent, lui aussi, hyperplasique dans une certaine mesure, et comme les greffes sont toujours mixtes, c'est-à-dire à la fois épithéliales et conjonctives, il n'est pas étonnant que, dans un nombre de cas d'ailleurs restreint, ce tissu conjonctif des adénomes soit également le point de départ d'une prolifération néoplasique. Il n'y a pas à proprement parler transformation d'une tumeur en une autre, mais manifestations successives des deux

(1) P. EHRLICH, Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen, 1906.

(2) H. APOLANT, Die epithelialen Geschwülste der Maus, 1906 (*Arbeiten aus dem königlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt-a.-M.*).



possibilités évolutives dont sont capables les néoplasies fibro-épithéliales, évolution épithéliomateuse, évolution sarcomateuse.

Des *adénomes purs*, présentant surtout l'hyperplasie épithéliale, le type le plus complet nous en est fourni par la *maladie kystique* de Reclus. C'est, au niveau du sein, une forme morbide analogue à la gastrite adénomateuse, où les lésions d'inflammation chronique, d'hyperplasie adénomateuse et d'évolution épithéliomateuse ou cancéreuse peuvent se rencontrer soit simultanément, soit successivement. La preuve en est que des observateurs également compétents ont pu, tous avec raison, la décrire, selon les cas qu'ils observaient, comme mammite chronique (Delbet) (1), épithéliome (Brissaud) (2), tantôt épithéliome et tantôt mammite chronique (Toupet, Rochard) (3). En réalité, et telle est la place que nous lui avons donnée (4), la maladie kystique représente l'évolution adénomateuse de la glande mammaire; comme telle, elle confine étiologiquement aux inflammations chroniques, comme telle aussi elle représente un stade du processus néoplasique et peut évoluer en cancer; nous en avons observé plusieurs exemples, et nous en avons notamment publié un où le cancer consécutif présentait encore, même dans ses métastases, quelque chose de la structure particulière des hyperplasies adénomateuses (5).

Comme toutes les hyperplasies, la maladie kystique est le plus souvent diffuse, soit dans un seul sein, soit même dans les deux, et formée d'indurations multiples, noueuses, avec kystes de volume variable.

Histologiquement, une nodosité se présente constituée par des lobules dont les acini sont accrus de nombre et de volume, en hyperplasie manifeste; rappelant par leurs dimensions les acini de la glande en activité fonctionnelle, et cependant tapissés par des cellules épithéliales, petites, cubiques, fortement colorées, et plus semblables aux cellules de la glande au repos qu'aux éléments en sécrétion lactée. L'hyperplasie se marque en outre par les formations kystiques; et non pas seulement les kystes relativement volumineux appréciables à l'examen clinique, mais encore par une infinité de petites dilatactions, soit acineuses, soit canaliculaires, ces dernières habituellement plus grandes. Ces dilatactions correspondent pour une part à la rétention d'une sécrétion, non lactée, transparente, séreuse, ou visqueuse et verdâtre, qui les remplit et qui serait difficilement éli-

(1) DELBET, *Soc. anat.*, 1893. — Art. *Sein*, in *Traité de chirurgie* de DUPLAY et RECLUS, 1898.

(2) BRISSAUD, *Arch. de physiol.*, 1884. — RECLUS, *Semaine médicale*, 1893.

(3) TOUPET, *Semaine médicale*, 1890. — ROCHARD, *Arch. gén. de méd.*, 1891.

(4) MENETRIER, Art. *Tumeurs*, in *Traité de path. gén.* de BOUCHARD, p. 838.

(5) MENETRIER et CLUNET, *Métastases et récidives cutanées d'un épithéliome typique du sein traitées par la radiothérapie* (*Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, octobre 1906).



minée en raison des troubles apportés par l'hyperplasie dans la structure de la glande; mais aussi, et plus peut-être, à l'hypergenèse épithéliale. Car le revêtement continu de ces cavités dilatées se présente avec la même épaisseur que celui des acini voisins et sans cet aplatissement qui s'observe communément dans les kystes par rétention. La formation kystique est d'ailleurs la manifestation habituelle de l'hypergenèse épithéliale dans les cavités acineuses ou tubuleuses, et nous la retrouverons également dans les formes de cancers typiques où sont encore conservées les apparences adénomateuses.

Les *épithéliomes typiques* du sein (fig. 30) représentent en effet des figures très semblables à celles des lésions adénomateuses que nous venons de décrire. Et la ressemblance est telle que ces formes ont été décrites par Labbé et Coyne parmi les tumeurs bénignes du sein. La prolifération initiale reste en effet pendant un certain temps limitée à l'intérieur des acini et des conduits glandulaires, où elle peut végéter, avant d'avoir franchi la paroi des tubes et envahi le tissu conjonctif interstitiel, d'où le nom d'*épithéliomes intracanaliculaires* appliqué parfois à ces néoplasies. En réalité, il s'agit seulement d'un stade de leur évolution.

Sur les coupes, aux faibles grossissements, le dessin glandulaire apparaît assez bien conservé, mais les tubes et les acini sont irrégulièrement dilatés et mêlés de petits kystes. A de plus forts grossissements, on voit la paroi de ces cavités tapissée de cellules épithéliales, en revêtements simples, doubles ou triples, formant des arcades autour de la lumière centrale, ou remplissant complètement celle-ci de travées anastomosées en réseau. Les cellules sont cubiques, à gros noyau, rond ou ovoïde, placé au centre de l'élément, bien coloré, et entouré d'une couche assez mince de protoplasma. Parfois, les cellules, un peu plus allongées ou cylindriques, présentent une saillie protoplasmique arrondie vers la lumière du tube, le noyau étant alors basal.

D'autres fois, ce sont des bourgeons cellulaires pleins qui remplissent les cavités en végétant à leur intérieur.

Le tissu conjonctif péri-acineux, devenu plus fibreux, forme le stroma de la tumeur. Il ne tarde pas à présenter de place en place des amas épithéliaux, qui marquent la malignité de la lésion, par la migration des éléments cellulaires, proliférés en dehors de leur couche matricielle.

Ces cancers typiques conservent fréquemment leur morphologie glandulaire dans leurs métastases, au sein des tissus les plus variés, et notamment dans les ganglions, d'où le nom de *tumeurs hétéradéniques* que leur donnait Robin.

Aux faibles grossissements, les lobules épithéliomateux se présentent encore avec l'apparence d'acini glandulaires, groupés les uns



contre les autres. Ils sont en effet constitué par des tubes creux, tapissés d'une couche régulière et continue d'épithélium avec une



Fig. 30. — Épithéliome typique du sein (Menetrier).

Pièce provenant d'un sein enlevé par Lejars avec le diagnostic clinique d'épithéliome kystique.

La forme glandulaire est encore reconnaissable, et la tumeur est en majeure partie formée de tubes et de cavités kystiques qui représentent la dilatation hypertrophique des conduits et des acini mammaires. La disposition des épithéliums en réseaux et en arcades superposées sur tout le pourtour des conduits représente la coupe d'une infinité de petits kystes pariétaux intra-épithéliaux. C'est le résultat de l'activité prolifératrice des épithéliums encore ordonnée suivant leur tendance normale de revêtements glandulaires.

Le tissu conjonctif, périacineux et péricanaliculaire, épaissi et fibreux, forme le stroma du cancer. Il renferme de place en place des amas épithéliaux qui marquent la malignité de la lésion, en montrant la migration des épithéliums proliférés hors de leur couche matricielle.

A, A', cavités glandulaires et canaliculaires dilatées dont le revêtement épithélial a végété sur plusieurs couches en formations kystiques tout le long de la paroi; B, B', tissu conjonctif péricanaliculaire et périacineux formant le stroma; C, C', amas épithéliaux proliférés dans le tissu interstitiel. (Grossissement: 50<sup>p</sup>).

lumière centrale plus ou moins large. Mais, au lieu de reposer sur une membrane glandulaire, comme dans la glande proliférée, cette



couche épithéliale repose alors directement sur le tissu fibreux du stroma qui sépare les tubes sans interposition de membrane propre.

Les épithéliomes conservent ainsi dans leur prolifération cancéreuse leur tendance normale à s'ordonner en revêtements cavitaires; ils paraissent aussi conserver quelques propriétés sécrétoires; un liquide séreux remplit ces cavités, mais ne rappelle d'ailleurs aucunement les sécrétions lactées physiologiques.

D'après le relevé de nos observations personnelles, les cancers typiques représentent le sixième de tous les cancers épithéliaux du sein.

Dans un nombre de cas en proportion égale, nous avons retrouvé un noyau de cancer typique, plus ou moins restreint, parfois complètement dégénéré, au milieu d'une masse beaucoup plus volumineuse de cancer atypique. Et cela nous conduit à penser que la forme typique représente seule la lésion initiale, qui, souvent très restreinte, disparaît complètement dans la végétation périphérique de l'épithélium en prolifération néoplasique, la lésion prenant alors l'apparence atypique de l'épithéliome infiltré et diffus.

Les *formes atypiques* paraissent en effet résulter de l'envahissement diffus du tissu conjonctif mammaire par les épithéliums proliférés (fig. 31). Elles ne présentent plus aucune apparence glandulaire, mais sont constituées de masses solides, de cellules tassées les unes contre les autres, polyédriques, allongées, irrégulières, en raquette, présentant toutes les formes que leur impose la compression réciproque, dans les espaces conjonctifs où elles s'accumulent.

Aussi, dans les formes les plus typiques, en trouve-t-on déjà le dessin dans les infiltrations épithéliales qui, au pourtour des acini proliférés, envahissent le tissu conjonctif ou les voies lymphatiques.

Nous sommes donc ainsi amenés à considérer les formes atypiques comme lésions, d'envahissement secondaire à une altération glandulaire probablement très restreinte, disparue ou masquée au moment de l'examen.

Les *formes atypiques* représentent à peu près les deux tiers des cas; elles peuvent elles-mêmes se différencier, au point de vue histologique, en deux variétés principales, à peu près d'égale fréquence. Dans la première, les masses épithéliales néoplasiques sont agglomérées en tubes ou cordons cellulaires pleins, disséminés dans un stroma conjonctif généralement dense et fibreux. Les cellules sont polyédriques ou irrégulières, à gros noyau arrondi; leur protoplasma renferme peu d'inclusions. La plupart des cancers fibreux, durs, des squirres, appartiennent à cette variété.

La deuxième variété, qui correspond plus souvent à des formes



macroscopiques molles et exubérantes, est formée de masses épithéliales arrondies, lobées ou lobulées, avec un stroma plus restreint. Les plus volumineuses dégénèrent à leur centre, parfois suivant un mode de nécrose, avec pycnose du noyau, tel que nous l'avons décrit dans les formes atypiques des épithéliomes pavimenteux. Et il y a en effet souvent, entre les formes atypiques mammaires et les formes atypiques des revêtements pavimenteux, une analogie qu'explique

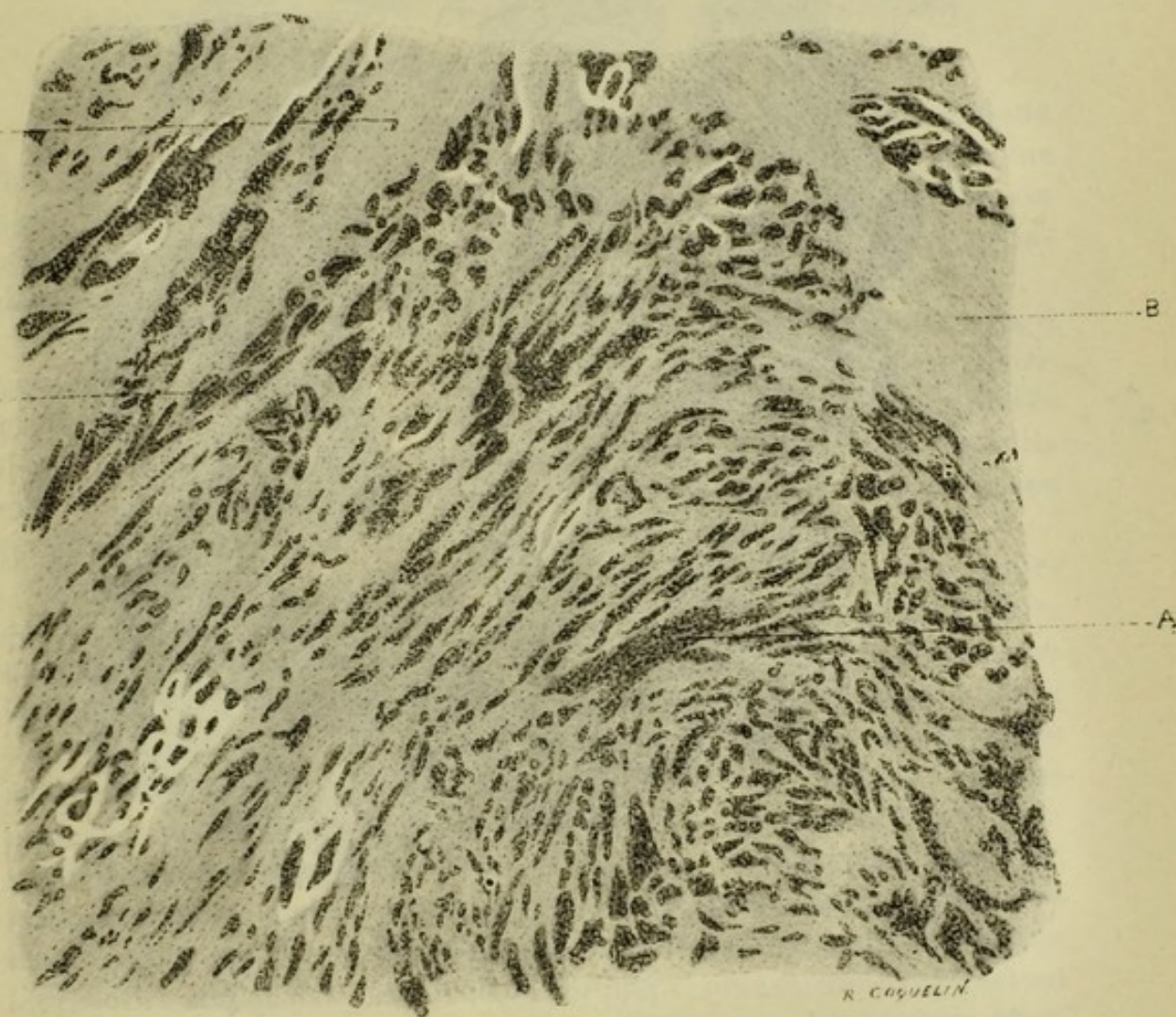


Fig. 31. — Cancer atypique du sein, forme commune (Menetrier).

Les cellules épithéliales sont disposées en tubes solides sans aucune apparence glandulaire, et infiltrées dans les interstices d'un tissu conjonctif sclérosé, dont la morphologie paraît commander celle du cancer.

A, A', tubes épithéliomateux ; B, B', stroma conjonctif. (Grossissement : 49<sup>D</sup>.)

en somme l'origine cellulaire commune. Mais souvent aussi ces cellules cancéreuses mammaires sont infiltrées de graisse et subissent une dégénérescence graisseuse, où l'on peut voir comme un rappel et une déviation pathologique de leurs fonctions normales.

Ces cancers mous, à croissance rapide et exubérante, présentent habituellement un grand nombre de karyokinèses, et celles-ci sont fréquemment anormales. On y remarque dans les parties en crois-



sance active, des anomalies nucléaires, noyaux hypertrophiques, hyperchromatiques, nucléoles géants, qui montrent également

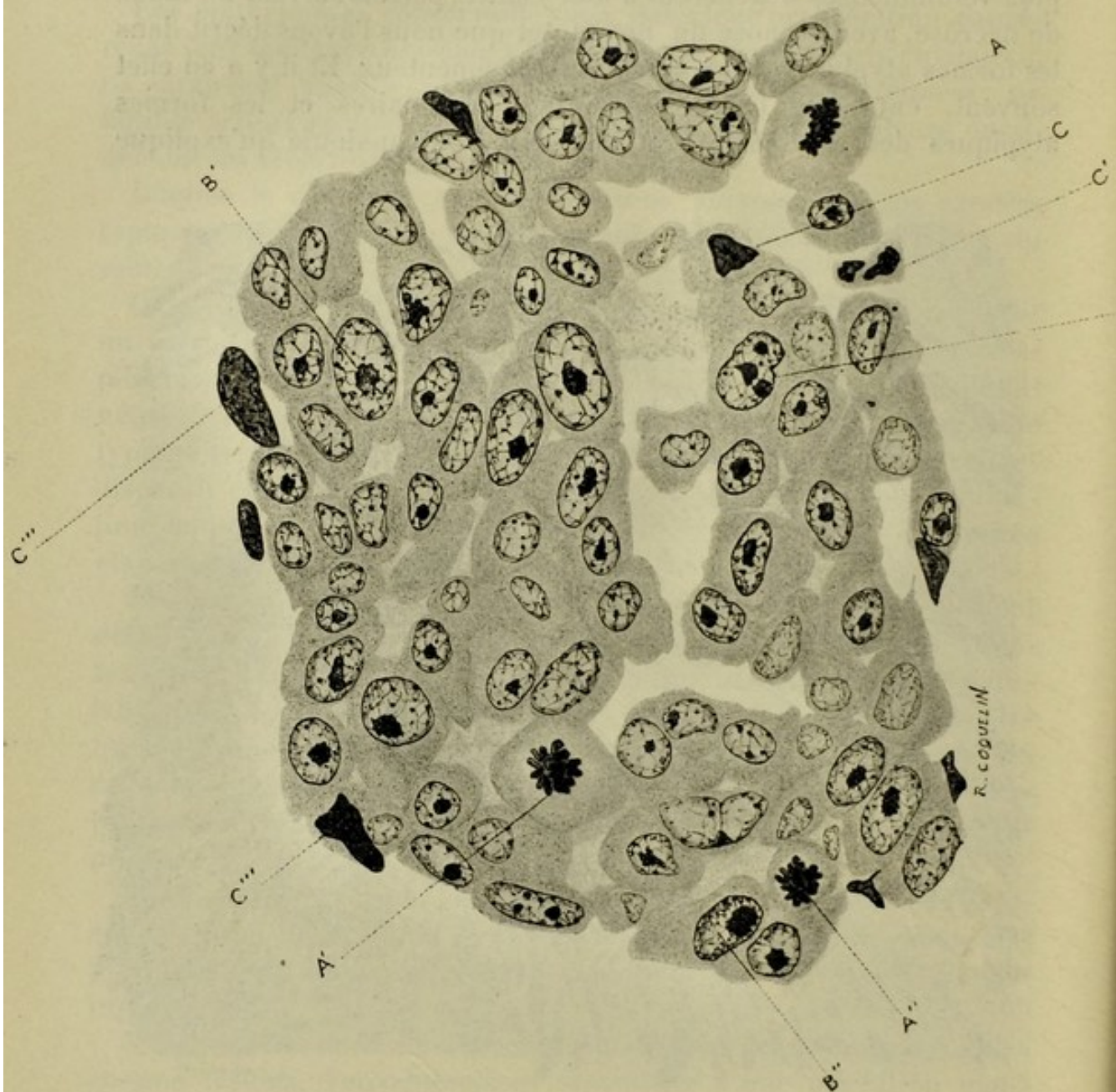


Fig. 32. — Cancer atypique du sein (Menetrier).

D'après une préparation provenant d'un cancer du sein à marche rapide, enlevé par Lejars, avec le diagnostic de mastite carcinomateuse aiguë.

Les éléments cellulaires hâtivement proliférés n'ont en aucun point conservé une ordination rappelant leur origine glandulaire. Leur morphologie est également atypique. Les karyokinèses sont nombreuses et souvent irrégulières. Les noyaux sont hypertrophiques, les nucléoles anormalement développés. De ces cellules hâtivement formées, un grand nombre montrent, par l'apparence pycnotique de leurs noyaux, une tendance dégénérative précoce.

A, A', A'', karyokinèse des cellules cancéreuses ; B, B', B'', nucléoles et noyaux hypertrophiques ; C, C', C'', cellules à noyaux en pycnose. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

l'irrégularité du processus de croissance (fig. 32). Après ces cancers d'origine adénomateuse et hyperplasique, il y aurait sans doute



à décrire des cancers d'origine hétérotopique. On a en effet décrit dans le sein des tumeurs à épithélium pavimenteux stratifié et subissant l'évolution cornée; on y a également rencontré des tumeurs à épithéliums vibratiles. Ce sont des faits d'exception et, n'en ayant aucune expérience personnelle, nous nous contenterons de les signaler.

*III. — CANCERS DÉVELOPPÉS AUX DÉPENS  
DES REVÊTEMENTS ÉPITHÉLIAUX A ÉPITHÉLIUMS  
CYLINDRIQUES ET DES GLANDES Y ANNEXÉES.*

On décrit habituellement, en opposition à l'épithéliome pavimenteux dérivé des revêtements pavimenteux stratifiés, un type d'épithéliome cylindrique, formé de cavités plus ou moins régulières, tubuleuses ou arrondies, et tapissées d'une ou plusieurs couches de cellules cylindriques.

En réalité, il n'y a pas un type d'épithéliome cylindrique, mais il peut s'en développer, avec des différences tenant à leur lieu d'origine, non seulement aux dépens des revêtements muqueux tapissés d'épithélium cylindrique, mais encore aux dépens des conduits excréteurs des glandes de toutes variétés, et aussi des culs-de-sac glandulaires, et des parenchymes épithéliaux eux-mêmes.

D'où la possibilité d'un très grand nombre de variétés, trop différentes pour être englobées dans une description d'ensemble. Mais, d'autre part, ce n'est pas aux dépens des revêtements normaux non modifiés que se développe le cancer, et sous l'influence des inflammations chroniques qui préparent et produisent l'hyperplasie, les types cellulaires les plus différenciés, tels que l'épithélium vibratile des voies aériennes par exemple, subissent une réduction morphologique vraisemblablement corrélative d'une réduction fonctionnelle concomitante, et l'on rencontre, surtout dans ces cas, soit un épithélium cylindrique ou prismatique uniforme, à protoplasme fortement coloré par les réactifs, soit un épithélium clair, muqueux, plus ou moins nettement caliciforme. Il est même curieux de constater que les cancers développés au niveau des muqueuses à revêtements de cellules vibratiles ne présentent jamais ce même type cellulaire, et que les très rares cas publiés de cancers à épithélium vibratile ont été rencontrés dans des organes où cette espèce cellulaire n'existe pas normalement chez l'adulte, et paraissent tous appartenir à la catégorie des cancers d'origine hétérotopique (dans le foie, Sokoloff; l'estomac, Borst).

Les modifications inflammatoires précancéreuses peuvent même être plus complètes, et les formes cylindriques se trouvent remplacées par un revêtement polyédrique, subissant des transformations évolutives qui rappellent, par leurs réactions colorantes tout au moins, le processus de kératinisation. De telles altérations ont



été observées dans les voies aériennes, trachée, bronches, dans l'utérus, les voies biliaires, les uretères et les bassinets. On peut les rencontrer et saisir l'influence directe de la cause irritative, dans le cas des polypes muqueux de l'intestin, qui, procidents au dehors de l'anus, sont exposés à l'air et à de multiples frottements et dont le revêtement de surface prend ainsi une apparence épidermique. Il y a donc, malgré la spécialisation des types cellulaires et la spécificité de leurs filiations, une assez grande variabilité dans la morphologie des éléments modifiés par les irritations chroniques pour que ceux-ci paraissent changer de type et prendre un type nouveau correspondant à une autre espèce cellulaire que celle dont ils proviennent, d'où les noms de *métatypie* ou *métaplasie* cellulaires par lesquels on qualifie ces phénomènes. Et les uns y voient en effet un changement d'espèce cellulaire ; et les autres, qui, avec raison, ne peuvent admettre une pareille indifférence évolutive des éléments adultes, croient devoir invoquer pour les expliquer des anomalies de formation ou des hétérotopies remontant à la période embryonnaire. Ni l'une ni l'autre de ces opinions n'est exacte. Les métaplasies cellulaires de ce genre ne sont pas le résultat d'hétérotopies cellulaires ou de malformations embryonnaires, car nous pouvons suivre leur développement sous l'influence des agents irritants et aux dépens des éléments normaux de la région. L'exemple des procidences intestinales est parfaitement démonstratif à cet égard ; celui des bronchites et scléroses pulmonaires, dont nous allons nous occuper ci-après, ne l'est pas moins. Il n'y a pas, en réalité, changement d'espèce, mais simplement déformation cellulaire. Et quand les revêtements cylindriques s'épidermisent, ils ne se transforment cependant pas en épiderme. Il s'agit là en réalité d'une application des propriétés générales d'adaptation au milieu des éléments cellulaires. Des cellules de nature différente, placées dans de semblables conditions, peuvent réagir de même manière, tout en conservant chacune leur identité.

L'anatomie normale nous en offre des exemples dans les adaptations épithéliales aux fonctions musculaires (cellules myo épithéliales) ou connectives (cellules de la névroglie). De même dans les conditions pathologiques, sous les actions irritatives répétées, les revêtements cylindriques ciliés, ou muqueux et sécrétoires, perdent une adaptation fonctionnelle qui ne correspond plus aux conditions de leur milieu, et s'adaptent en revêtements de défense, en couches stratifiées, de cellules polyédriques. Ils subissent même des modifications dégénératives qui nous paraissent analogues à l'évolution cornée, mais nous ignorons du reste jusqu'à quel point l'analogie des réactions colorantes correspond à une identité de structure et de constitution chimique.

En tout cas, ces revêtements pavimenteux néoformés restent dif-



férents des revêtements pavimenteux normaux, il n'y a pas de cellules épineuses, pas de formation d'éléidine dans les cellules, et, dans les cellules d'apparence cornée, le plus souvent le noyau reste coloré. Il y a donc en somme déviation du type cellulaire, non transformation d'une espèce dans une autre.

Et l'intérêt spécial de ces faits est que ces épithéliums métaplasiques subissent l'évolution cancéreuse, et forment des cancers également métaplasiques, dont l'origine se trouve ainsi directement reliée au processus inflammatoire chronique initial.

Nous allons étudier plus spécialement les cancers des muqueuses respiratoires, bronches et poumons; des muqueuses de l'appareil digestif sous-diaphragmatique avec leurs glandes; enfin de l'utérus et des trompes.

**Cancers des bronches et des poumons.** — Les principales formes des cancers épithéliaux du poumon et des bronches peuvent être sériees, suivant leur métatypie, en *épithéliomes cylindriques*, encore assez voisins du type normal, *épithéliomes pavimenteux à globes cornés*, entièrement métatypiques, et enfin en un certain nombre de formes *atypiques* pouvant néanmoins présenter telles ou telles particularités cellulaires les différenciant les unes des autres.

La forme la plus typique relativement, car, ainsi que nous venons de le dire, le revêtement cilié normal n'est jamais représenté dans les cancers du poumon et des bronches, est un *épithéliome cylindrique* (1).

Celui-ci est formé de cellules cylindriques, à gros noyau ovoïde, à protoplasma coloré, et disposées en revêtements cavitaires, tubes ou alvéoles, sur un ou plusieurs rangs d'épaisseur. Le stroma conjonctif est celui même du poumon, et les cavités sont parfois simplement les cavités alvéolaires remplies par l'épithélium proliféré. Habituellement la lésion se présente en même temps et sur d'autres points avec l'apparence de l'épithéliome atypique, les cellules proliférées ayant perdu leur forme cylindrique typique, pour devenir polyédriques ou irrégulièrement polymorphes, et le stroma conjonctif s'étant épaissi et sclérosé.

Les épithéliomes cylindriques donnent des tumeurs plus volumineuses, plus molles, plus blanches et plus succulentes que les autres formes.

L'*épithéliome pavimenteux à globes* et dégénérescences d'apparence cornée (fig. 33) est constitué par des cellules polyédriques à gros noyau rond, généralement très chromatique, et qui sont disposées en cordons pleins anastomosés ou en lobes et lobules anguleux et irréguliers. Dans les parties les plus anciennes, le stroma conjonctif est fibreux

(1) MENETRIER, Cancer primitif du poumon (*Eull. de la Soc. anat.*, 1886, p. 141). — Cancer du poumon, in *Traité de médecine et de thérapeutique* de BROUARDEL et GILBERT. Paris, 1901.



et épais; dans les zones pulmonaires récemment envahies, il peut être uniquement constitué par les parois alvéolaires.

Ces amas cellulaires épithéliaux renferment de place en place des formations qui tranchent nettement par leur couleur sur les cellules voisines; ce sont souvent des globes arrondis, formés de cellules imbriquées à la manière des écailles d'un bulbe d'oignon, et qui se colorent, comme les cellules cornées de l'épiderme, en jaune par le picro-carmin, en violet foncé par le Gram ou le Weigert. Les cellules y sont plus plates, plus lamelleuses que dans les parties voisines. La ressemblance est grande avec les globes épidermiques des cancers pavimenteux. Cependant il n'y a pas d'éléidine dans les cellules avoisinantes, qui jamais ne présentent d'épines protoplasmiques. En outre, les cellules dégénérées conservent habituellement un noyau coloré. En d'autres points, la même dégénérescence a transformé des masses plus considérables du tissu cancéreux, qui se dissocie, s'effrite et s'ulcère dans les cavités voisines.

Macroscopiquement, c'est un cancer dur, qui s'ulcère assez vite; dans les cas que nous avons observés, ce type particulier de cancer nous a paru appartenir aussi bien à des cancers d'origine incontestablement bronchique qu'à des cancers développés en plein parenchyme, et pouvant, d'après les conditions mêmes de leur développement, être attribuables aux revêtements alvéolaires modifiés.

Les autres formes d'épithéliomes pulmonaires sont *atypiques*. Elles sont constituées par des cellules épithéliales de morphologie très variée: cellules polyédriques, grosses ou petites, cellules anguleuses, en raquette, cellules géantes à plusieurs noyaux; toutes ces formes cellulaires, qui représentent l'altération épithéliale portée à son plus haut degré, sont irrégulièrement réparties dans les cavités, en forme de fentes ou d'alvéoles, d'un stroma conjonctif plus ou moins épais.

Dans un certain nombre de cas, la présence en quelques points, parfois hors du poumon, dans les métastases ganglionnaires notamment, de tubes ou d'alvéoles tapissés d'un revêtement nettement cylindrique, permet de penser que telle est la forme primitive du cancer. D'autres fois, l'abondance au milieu de ces éléments atypiques de cellules muqueuses peut suggérer l'idée d'une origine glandulaire.

Ces trois formes histologiques se rencontrent également dans les cancers bronchiques et dans les cancers pulmonaires, et nous ne saurions actuellement individualiser les cancers de l'une ou l'autre origine par leurs seuls caractères cellulaires.

Aux dépens de quels éléments cellulaires épithéliaux se fait donc le développement du cancer? Doit-on incriminer l'épithélium alvéolaire, formé de cellules plates, extrêmement minces, ou le revêtement des canaux bronchiques, formé de cellules cylindriques



ciliées, ou encore les éléments des glandes bronchiques qui sont des cellules glandulaires muqueuses? Or aucun des types cellulaires du

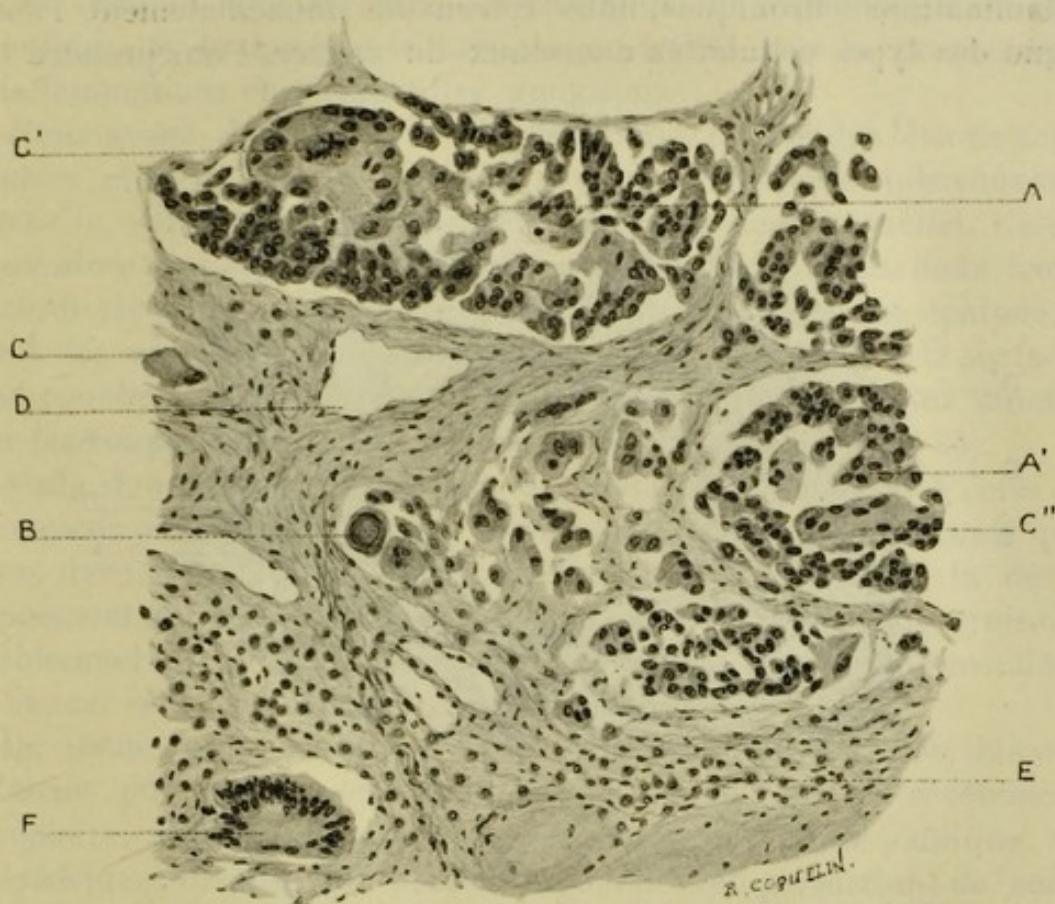


Fig. 33. — Cancer épithélial du poumon, de type pavimenteux à globes épidermiques. Coexistence de lésions tuberculeuses et cancéreuses (Menetrier).

Ce cancer, développé dans le poumon gauche d'un homme de quarante-sept ans, se présentait comme une petite caverne située au-dessous du hile, et limitée par une paroi de tissu blanchâtre dur, friable, cancéreux, ne dépassant pas en épaisseur 0<sup>cm</sup>,5 à 1 centimètre. Au delà, le parenchyme pulmonaire sclérosé renfermait des tubercules, et l'on trouvait dans le reste du poumon des lésions tuberculeuses disséminées avec foyers caséeux et sclérose. La disposition de ces diverses lésions permettait de considérer la sclérose et la tuberculose comme plus anciennes, et le cancer comme vraisemblablement développé aux dépens de ces inflammations chroniques pré-existantes. La coupe représente les limites de la lésion cancéreuse, avec la zone scléreuse qui l'entoure, dans laquelle se voit une cellule géante tuberculeuse parfaitement typique. Les cellules cancéreuses sont des éléments épithéliaux polyédriques, tassés les uns contre les autres, rappelant la morphologie des cellules pavimenteuses des bronches chroniquement enflammées et présentant en outre de place en place des cellules dont les réactions colorantes sont identiques à celles de la substance cornée. Il n'y a cependant pas d'éléidine dans les cellules qui les entourent. Dans un point, un globe épidermique formé de cellules concentriques rappelle absolument l'apparence de l'épithéliome pavimenteux lobulé typique.

A, A', amas épithéliomateux formés de cellules polyédriques; B, globe épidermique; C, C', cellules en dégénérescence d'apparence cornée; D, vaisseaux sanguins; E, tissu fibreux de sclérose pulmonaire; F, cellule géante tuberculeuse. (Grossissement: 15<sup>x</sup>.)

cancer ne correspond pas exactement à l'un de ces types cellulaires normaux du poumon.

Mais si, au lieu de considérer les épithéliums normaux du poumon,



nous étudions ces mêmes épithéliums tels qu'ils se trouvent modifiés dans les processus inflammatoires et particulièrement dans les inflammations chroniques, nous retrouvons immédiatement l'analogie des types cellulaires anormaux du cancer. Pour prendre en

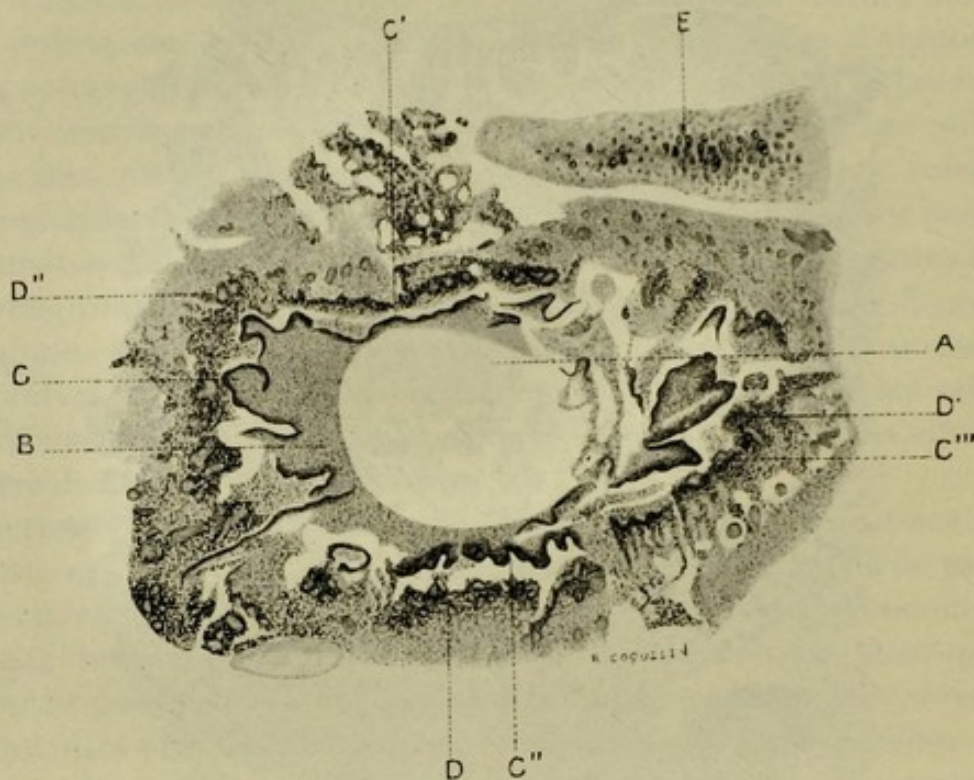


Fig. 34. — Transformation du revêtement épithélial cylindrique cilié des bronches en épithélium pavimenteux stratifié, dans un cas de bronchite chronique (Menetrier).

La figure représente une bronche de petit calibre (3 millimètres de diamètre) dont le revêtement épithélial apparaît à ce faible grossissement manifestement épaissi, avec une coloration foncée, et bien différent de la ligne mince et régulière d'un revêtement cylindrique normal. La cavité de la bronche est encore en partie remplie d'exsudats purulents. Le tissu de la muqueuse bronchique est infiltré de leucocytes, ses capillaires sont largement dilatés, et le parenchyme pulmonaire au voisinage est sclérosé, tous signes d'inflammation chronique de la région.

A, cavité de la bronche ; B, exsudats purulents remplissant une partie de la cavité ; C, C', C'', revêtement épithélial épaissi et transformé ; D, D', D'', chorion de la muqueuse bronchique infiltré de petites cellules et dont les vaisseaux sont dilatés ; E, cartilage bronchique. (Grossissement : 20<sup>D</sup>.)

exemple le type le plus insolite, l'épithéliome pavimenteux à évolution cornée, nous trouvons décrit, dans nombre de cas d'inflammation chronique de la muqueuse des voies aériennes, le remplacement de l'épithélium cylindrique cilié normal par un épithélium pavimenteux à plusieurs couches. Baraban (1) l'a observé dans la trachée d'un supplicié, Grawitz et Ohloff (2) aux points irrités par le

(1) BARABAN, L'épithélium de la trachée et des bronches chez un supplicié (*Revue méd. de l'Est*, 1890).

(2) OHLOFF (Ernst), Ueber Epithelmetaplasie, und Krebsbildung an der Schleimhaut von Gallenblase und Trachea. Inaug. Diss. Greifswald, 1891.



contact prolongé d'une canule à trachéotomie (1); Griffini (2) l'a signalé au pourtour d'ulcérations tuberculeuses de la muqueuse trachéale; Kurt Wolf l'a constaté dans les altérations de ramollissement pigmentaire de la muqueuse bronchique irritée par la propagation d'inflammations chroniques des ganglions.

Nous avons, dans la bronchite chronique, trouvé des lésions semblables, et, ce qui élimine l'hypothèse d'une hétérotopie embryonnaire partielle, sur des surfaces étendues du revêtement épithélial. Celui-ci est alors formé de cellules polyédriques, superposées sur deux, trois, cinq et six couches et plus, reposant sur une muqueuse épaissie et dont les capillaires sont considérablement dilatés, et, à la surface, une couche abondante de mucus rempli de globules de pus montre sur les coupes l'agent d'irritation encore présent (fig. 34 et 35).

Voilà donc un type cellulaire de tout point analogue à celui de ce cancer pavimenteux, et qui se développe dans des conditions que nous devons précisément incriminer comme favorisantes du développement du cancer, la métaplasie épithéliale marquant vraisemblablement un premier stade des transformations cellulaires dont le cancer sera l'aboutissant.

De même, nous avons constaté au niveau des alvéoles, dans la sclérose pulmonaire, des modifications semblables du revêtement alvéolaire, aboutissant à la formation d'un épithélium cubique ou polyédrique, disposé sur plusieurs couches et permettant de comprendre que l'épithéliome pavimenteux puisse également se développer aux dépens de ce revêtement (3).

Ces transformations ne sont pas les seules. Communément aussi on trouve les bronches enflammées, ou les alvéoles sclérosés tapissés d'un revêtement cylindrique non cilié, à noyau ovoïde et à protoplasma coloré; on trouve aussi dans les alvéoles des cellules

(1) Il faut cependant distinguer entre ces diverses observations, et notamment, en ce qui concerne les métaplasies épithéliales de la trachée, consécutives à la trachéotomie, on peut, comme nous l'avons constaté, avoir affaire à des faits de pathogénie entièrement différente. Ce n'est plus une modification irritative de l'épithélium préexistant, ce qui se voit dans les bronchites et est le fait qui nous intéresse ici même pour expliquer le développement du cancer pavimenteux broncho-pulmonaire, mais bien une substitution d'un véritable épiderme cutané au revêtement cylindrique trachéal détruit par un processus ulcéreux. L'irritation de la canule a agi dans ces cas en provoquant une plaie, dont ultérieurement la cicatrisation s'est effectuée par végétation progressive de l'épithélium cutané; dans un cas de ce genre observé chez une malade qui, depuis vingt ans, portait une canule, la trachée, à sa partie supérieure, était ainsi tapissée par une couche pavimenteuse stratifiée, mais formée de cellules malpighiennes, épineuses, et non de cellules polyédriques atypiques, comme dans les formations métaplasiques des bronches chroniquement enflammées; cette couche pavimenteuse se continuait d'ailleurs, par le trajet de la plaie opératoire complètement recouvert d'épiderme, jusqu'à la surface cutanée elle-même.

(2) GRIFFINI, Contribuzione alla patologia generale del tessuto cilindrico (*Gaz. di clin. di Torino*, 1875).

(3) MENETRIER, Cancer primitif du poumon (*Bull. de la Soc. anat.*, 1886, p. 643).



polyédriques ou irrégulières subissant des modes divers de dégénération. De semblables lésions cellulaires sont surtout fréquentes dans la sclérose avec dilatation des bronches.

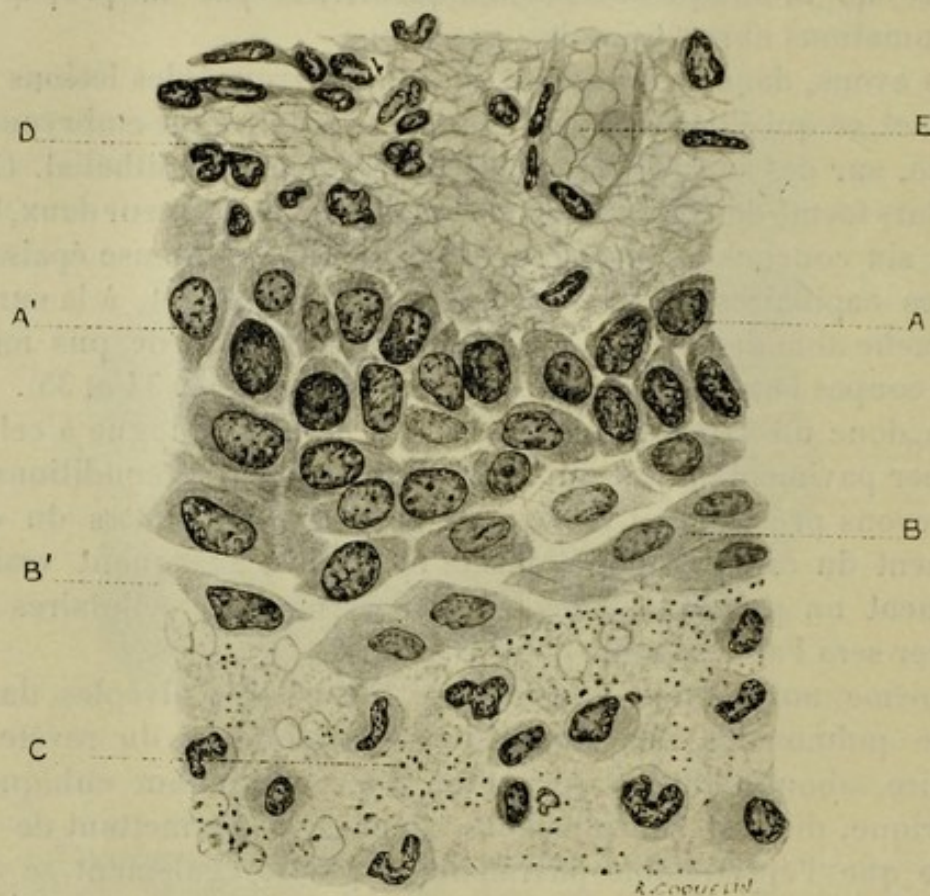


Fig. 35. — Transformation du revêtement épithélial cylindrique cilié des bronches en épithélium pavimenteux stratifié dans un cas de bronchite chronique (Menetrier).

Un point de la figure 34 à un plus fort grossissement.

Le revêtement épithélial de la bronche a complètement perdu ses apparences normales. Il ne reste plus trace d'éléments cylindriques ciliés, et pas même d'éléments prismatiques non ciliés, mais toutes les cellules sont polyédriques, plus petites, plus globuleuses dans la couche profonde, plus larges, presque lamellaires dans les couches superficielles en contact avec les exsudats purulents cavitaires. Cependant ces cellules pavimenteuses ne présentent aucun des caractères de différenciation des cellules des revêtements pavimenteux normaux, ni épines périphériques, ni granulations d'éléidine. Elles ont perdu leur type originel, mais elles n'ont pas acquis un type de différenciation différente et existant normalement dans d'autres tissus. Il y a déviation du type, perte d'une certaine différenciation, mais non pas changement de type, ce qui, au contraire, s'observe quand le processus inflammatoire a, comme dans le cas de la trachéotomie, amené la destruction du revêtement cylindrique normal et permis son remplacement par un épithélium cutané voisin.

A, A', cellules polyédriques de la couche profonde du revêtement de la bronche enflammée ; B, B', cellules lamellaires de la surface ; C, exsudat muco-purulent de la cavité de la bronche avec leucocytes plus ou moins dégénérés ; D, chorion de la muqueuse infiltré de leucocytes ; E, vaisseau capillaire dilaté. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

De telle sorte que l'on peut trouver dans les modifications que subissent les épithéliums, du fait des inflammations chroniques, des



exemples des divers types cellulaires que présentent les cancers, et que l'on doit admettre comme point de départ de ces diverses variétés, à la fois l'épithélium alvéolaire et l'épithélium bronchique, mais tous deux déjà transformés par des altérations morbides antérieures.

Quant à l'origine glandulaire de certains cancers bronchiques, admise par Birch-Hirschfeld, par Ehrich, elle était, dans les faits qu'a décrits ce dernier, rendue probable et par l'extension plus rapide du cancer au niveau de la couche des glandes et par la présence de mucus dans les alvéoles cancéreux. Nous avons toutefois rencontré dans des cancers atypiques une forte proportion de cellules muqueuses, sans pouvoir arriver à en déterminer exactement un semblable point de départ.

**Cancers de l'estomac.** — La muqueuse gastrique avec son revêtement cylindrique épithélial de surface, et ses glandes tubuleuses, muqueuses ou spécialisées dans la fonction sécrétoire peptique, est avec une fréquence particulière le point de départ des cancers épithéliaux. Elle est aussi, de toutes les portions du tube digestif, celle dont les inflammations, et particulièrement les inflammations chroniques de très longue durée, sont les plus communes. Et ces deux processus, inflammations chroniques et cancers, sont reliés par des altérations hyperplasiques, les polyadénomes gastriques, qui nous permettent de suivre la série complète des altérations constitutives du processus néoplasique. Car les cancers gastriques sont pour la plupart d'origine hyperplasique.

Les *adénomes ou polyadénomes gastriques* sont des hyperplasies glandulaires qui, à leur maximum de développement, présentent la forme de tumeurs, tumeurs saillantes et circonscrites (polypes muqueux, polyadénomes polypeux), épaisissements plus ou moins étendus de la muqueuse (polyadénomes en nappe), mais dont l'origine peut se retrouver dans les altérations glandulaires de la plupart des gastrites chroniques sous la forme initiale de l'évolution adénomateuse des glandes de l'estomac.

Dans les gastrites les plus banales et surtout dans les gastrites atrophiques avec évolution muqueuse des revêtements glandulaires, on trouve déjà de place en place dans la muqueuse, et contrastant avec la diminution de nombre des appareils glandulaires espacés dans un tissu conjonctif épaissi et riche en petites cellules, des glandes hypertrophiées dont les culs-de-sac multipliés et rameux sont tapissés de hautes cellules cylindriques muqueuses.

A un degré plus avancé, ces glandes hypertrophiques sont confluentes, leurs tubes multipliés et ramifiés ne sont plus parallèles et dirigés perpendiculairement à la surface de la muqueuse, mais recourbés en tous sens, ils apparaissent sur les coupes sectionnés sous des incidences variées; par places, ils présentent des dilatations



kystiques. Et leurs revêtements épithéliaux sont muqueux, ou cylindriques, uniformément colorés, sans plus d'apparence des éléments sécréteurs peptiques, cellules bordantes ou cellules principales.

C'est l'exagération de ces hypertrophies glandulaires qui produit les formations polypeuses.

Les adénomes ou polyadénomes gastriques constituent en effet une étape plus avancée de ce processus à la fois régressif et hypertrophique. Et nous sommes autorisés à les considérer comme tels, parce que leurs lésions sont au degré près identiques à celles de ces glandes hypertrophiées de la gastrite ; parce que cette forme de gastrite coïncide constamment avec eux. Nous avons d'ailleurs la preuve

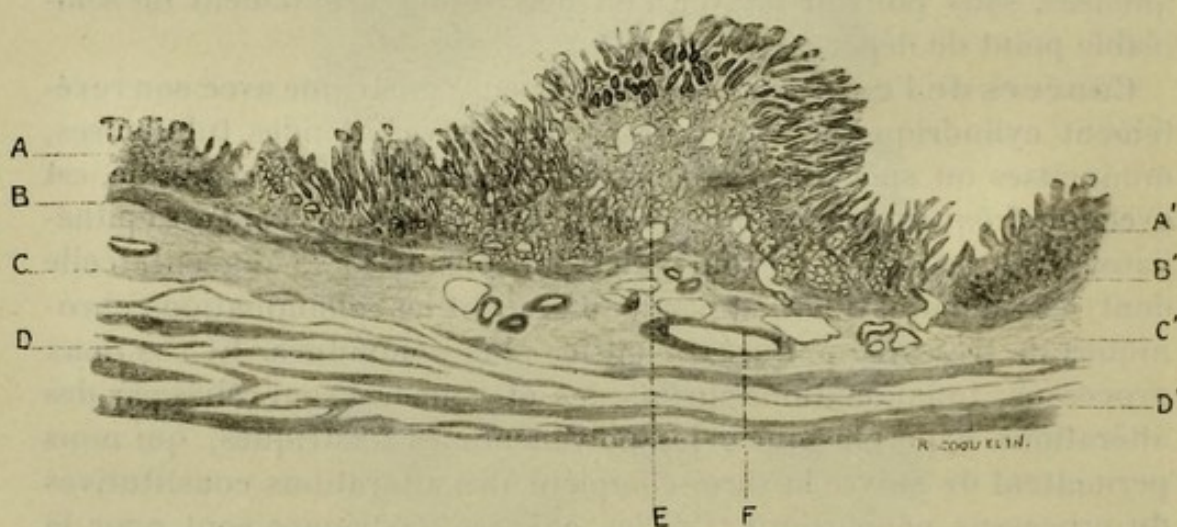


Fig. 36. — Polyadénome gastrique. Début de la formation polypeuse (Menetrier).

La muqueuse s'épaissit par suite de la végétation des culs-de-sac glandulaires, qui, sans sortir de leur couche originelle, et toujours limités par la musculaire muqueuse, s'allongent, se ramifient et se replient en divers sens, de manière à être sectionnés en courts segments par le plan de la coupe, et se présentent ainsi avec une apparence qui rappelle celle des tubuli du rein. Au-dessous, dans la sous-muqueuse, les vaisseaux nourriciers apparaissent plus nombreux et dilatés.

A, A', muqueuse gastrique ; B, B', musculaire muqueuse ; C, C', sous-muqueuse ; D, D', couches musculaires de la paroi gastrique ; E, culs-de-sac glandulaires proliférés et coupés en divers sens, constituant l'épaississement tumoral de la muqueuse ; F, vaisseaux nourriciers de la sous-muqueuse. (Grossissement : 9<sup>D</sup>.)

de leur origine irritative, en rapport avec les processus inflammatoires chroniques, dans la fréquence avec laquelle nous les avons rencontrés au niveau des bords des vieux ulcères chroniques de l'estomac et du duodénum.

Les polyadénomes gastriques sont constitués par l'hypertrophie simultanée de tout un groupe de glandes voisines, qui, en augmentant considérablement de volume par suite de la multiplication de leurs tubes et de leurs culs-de-sac, arrivent à faire une saillie notable à la surface de la muqueuse, et forment ainsi une sorte de papule, l'*adénome plat* (fig. 36). L'hypertrophie muqueuse augmentant, la saillie se pédiculise, et ainsi sont constitués les *polypes muqueux*,



petites tumeurs de volume variable, solitaires, ou nombreuses, qui peuvent se rencontrer dans les divers points de la muqueuse gastrique, plus fréquentes cependant dans la région pylorique ou au voisinage. La tumeur est essentiellement constituée par des glandes hypertrophiées, tantôt encore facilement reconnaissables dans leurs diverses parties, tantôt, en raison de la multiplicité de leurs culs-de-sac et des sinuosités qu'ils décrivent, difficilement identifiables. Souvent les conduits excréteurs sont oblitérés à la surface, d'autres fois ils sont dilatés. Les tumeurs sont fréquemment parsemées de kystes à revêtement épithélial cylindrique muqueux, souvent très haut, et ces formations kystiques paraissent tenir autant à la végétation épithéliale du revêtement des glandes qu'à la simple rétention des produits muqueux sécrétés. Car on observe souvent des végétations dendritiques du revêtement épithélial, saillantes à l'intérieur des cavités. Les épithéliums sont généralement de type muqueux. Au centre de la tumeur, un repli de la sous-muqueuse renferme des vaisseaux nourriciers.

Malgré l'intensité de la prolifération épithéliale qui leur a donné naissance, ce sont néanmoins, à ce stade, des productions bénignes, et nous en avons la preuve dans l'intégrité de la musculaire muqueuse qui limite nettement les culs-de-sac glandulaires hypertrophiés.

L'hyperplasie adénomateuse des glandes gastriques peut revêtir d'autres formes. Dans les *polyadénomes en nappe*, l'hyperplasie intéresse soit la totalité des appareils glandulaires de l'estomac, soit tout au moins une zone très étendue de la muqueuse. Celle-ci, extrêmement épaissie, forme des plis volumineux, exubérants, comparables aux circonvolutions cérébrales. Et à l'examen microscopique on voit que l'hypertrophie glandulaire s'est effectuée avec des caractères un peu différents des types précédemment décrits. Les glandes ont conservé leur direction rectiligne; elles se sont allongées démesurément, surtout dans leur portion excrétoire, et ce n'est guère que l'extrémité tout à fait terminale du cul-de-sac qui se replie et se contourne. Les types cellulaires sont aussi différents, et l'on rencontre surtout un épithélium petit, cubique, coloré.

Nous ne saurions décrire ici plus longuement les diverses variétés de ces hyperplasies glandulaires et nous renvoyons pour le détail à nos travaux antérieurs sur ce sujet (1).

Il est toutefois encore une forme que nous avons observée récemment et qui mérite une mention spéciale à cause de son intérêt pathogénique : c'est le *polyadénome gastrique à centre fibreux* (2).

(1) MENETRIER, Polyadénomes gastriques et cancer de l'estomac (*Soc. anat.*, 1886). — Polyadénome en nappe (*Bull. de la Soc. anat.*, 1887). — Des polyadénomes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac (*Archives de physiologie*, 1888).

(2) MENETRIER et CLUNET, Du polyadénome gastrique à centre fibreux et de son évolution cancéreuse (*Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1907; *Trib. méd.*, 11 mai 1907).



La plupart des adénomes gastriques sont des hyperplasies de la muqueuse, sans lésions notables de la sous-muqueuse, l'irritation génératrice paraît avoir agi sur ou dans la muqueuse, ce qui est le cas de la plupart des causes de gastrites. Dans cette forme hyperplasique particulière, les polypes présentent à leur centre un noyau conjonctif d'épais-

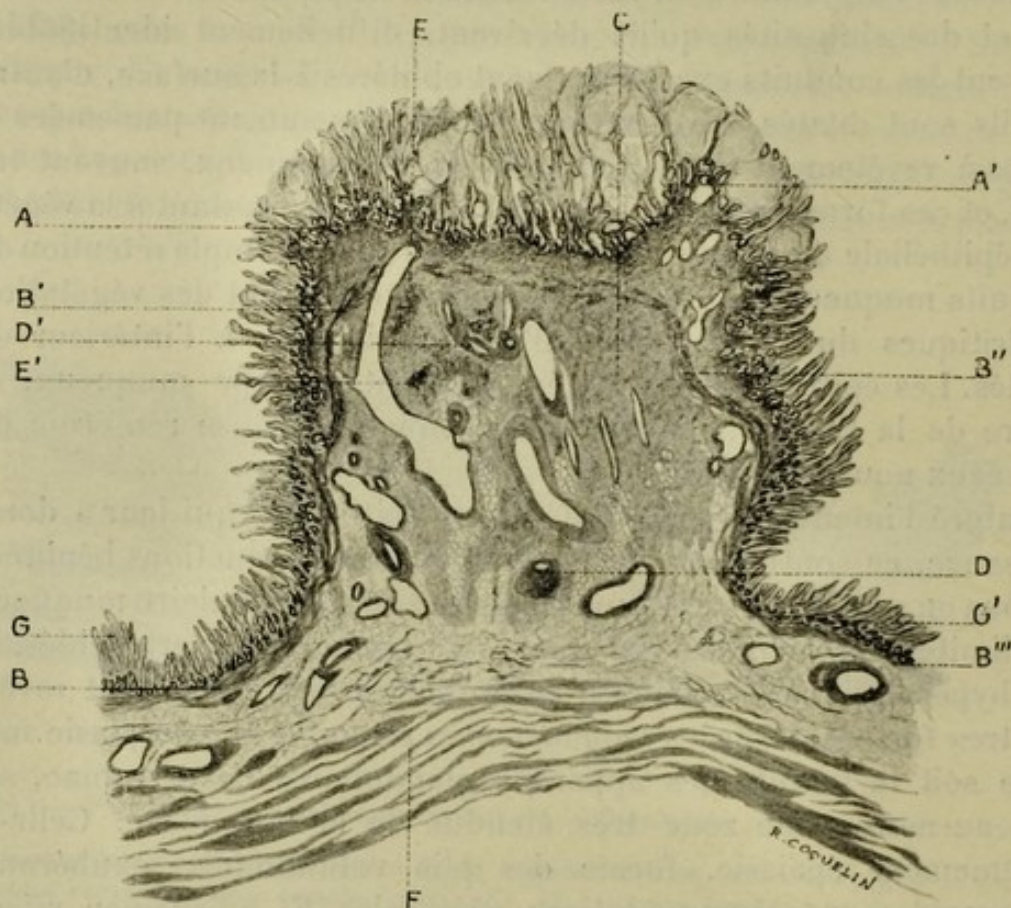


Fig. 37. — Polyadénome gastrique à centre fibreux (Menetrier).

La petite tumeur saillante à la surface de l'estomac est constituée par une hypertrophie de la couche glandulaire dont les glandes sont adénomateuses, avec dilatactions kystiques et végétations des culs-de-sac; et par une masse fibreuse centrale située principalement dans la sous-muqueuse, mais envahissant les couches profondes du chorion, en dissociant la musculaire muqueuse et en renfermant des vaisseaux atteints d'endartérite oblitérante et des nodules inflammatoires, la plupart périvasculaires.

A, A', couche glandulaire adénomateuse; B, B', B'', B''', musculaire muqueuse; C, masse fibreuse sous-muqueuse; D, D', artérioles atteintes d'endartérite oblitérante; E, E', nodules inflammatoires périvasculaires; F, musculaire de l'estomac; G, G', muqueuse gastrique au voisinage de la tumeur. (Grossissement : 7<sup>0</sup>.)

sissement sous-muqueux, tantôt purement fibreux et comme cicatriciel, tantôt encore infiltré de petites cellules, comme un tissu conjonctif d'inflammation subaiguë. Et tout autour la muqueuse présente la même hyperplasie glandulaire que dans les autres formes de polyadénomes. Il semble donc que, dans ces cas, l'hyperplasie glandulaire soit provoquée par une action irritative sous-muqueuse, dont le noyau fibreux reste le témoignage, exactement comme nous avons



vu, dans les papillomes, une tuberculose dermique provoquer l'hyperplasie épithéliale papillomateuse.

Irritation superficielle, irritation interstitielle, irritation sous-muqueuse, c'est en effet toujours à une cause irritative que nous devons rapporter l'origine de ces hyperplasies. Et nous en avons trouvé une démonstration, à notre sens particulièrement probante, dans la recherche des adénomes au niveau du bord des ulcères de

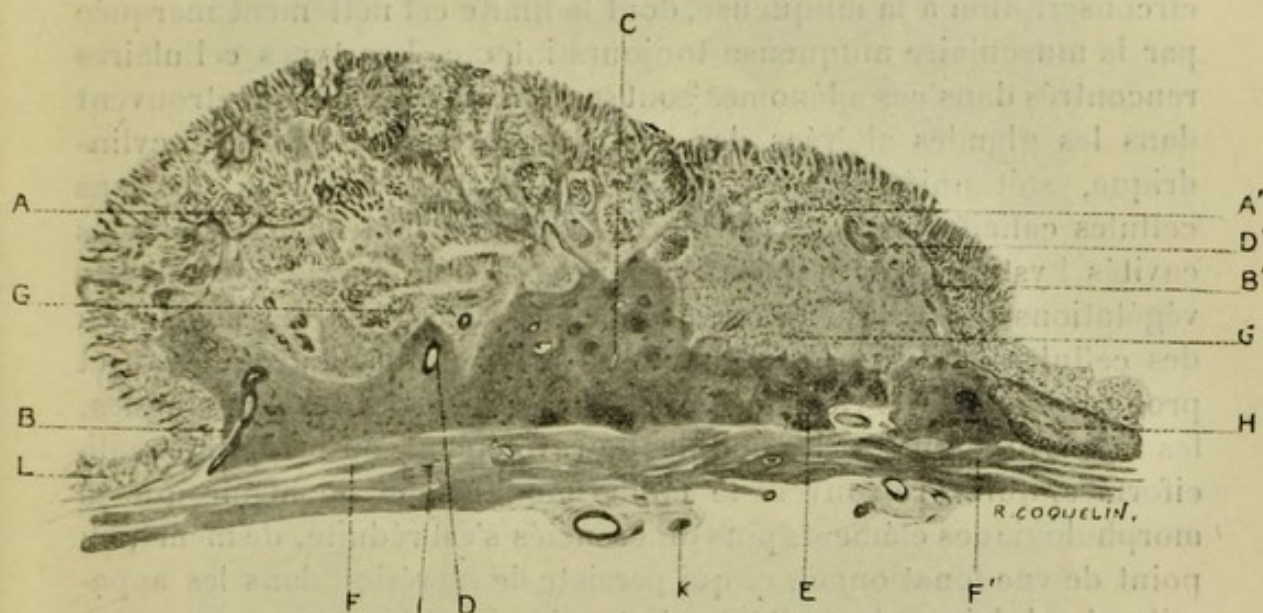


Fig. 38. — Petit cancer développé dans un estomac à côté de polyadénomes à centre fibreux et rappelant dans sa texture les détails principaux de cette lésion (Menetrier).

La partie superficielle de la tumeur, correspondant à la couche glandulaire du polyadénome, est constituée par un tissu formé de tubes épithéliomateux, les uns rappelant encore l'apparence glandulaire, les autres en infiltration diffuse et séparés par des tractus conjonctifs épaissis. Le centre est occupé par une masse fibreuse semblable à celle du polyadénome, dans laquelle on trouve également des vaisseaux atteints d'endartérite oblitérante et des nodules inflammatoires périvasculaires, mais qui est en outre pénétrée par la végétation des tubes épithéliomateux.

A, A', couche épithéliomateuse; B, B', musculaire muqueuse disparaissant dans le cancer; C, masse fibreuse centrale; D, D', artérioles atteintes d'endartérite oblitérante; E, E', nodule inflammatoire périvasculaire; F, F', musculaire de l'estomac; G, G', zone envahie par les tubes épithéliomateux; H, noyau cancéreux sous-muqueux; I, lymphangite cancéreuse intramusculaire; K, lymphangite cancéreuse sous-péritonéale; L, muqueuse gastrique au voisinage de la tumeur. (Grossissement : 3<sup>p</sup>.)

l'estomac et du duodénum. Car nous les y avons rencontrés avec une particulière fréquence (1).

Dans toutes ces formations adénomateuses, on retrouve comme caractère commun l'hypertrophie glandulaire par hypergenèse de

(1) MENETRIER, Des rapports des adénomes avec l'ulcère simple et le cancer de l'estomac et du duodénum et de l'origine irritative du cancer (*XIII<sup>e</sup> Congrès international de médecine*, section de pathologie générale. Paris, 1900). — MATHIEU et DOBROVICI, Ulcère chronique de l'estomac, estomac biloculaire, polyadénome implanté sur le bord de l'ulcus (*Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1906).



tous les éléments constitutants, mais plus particulièrement des éléments épithéliaux, et la conservation du type organique, de la forme glandulaire, la persistance habituelle de la membrane propre, limitant les tubes, droits ou sinueux, contournés ou ramifiés, et souvent dilatés en cavités kystiques. Dans les cas où, en raison d'altérations plus profondes, la membrane propre ne se retrouve plus reconnaissable, du moins la lésion se spécialise toujours par sa stricte circonscription à la muqueuse, dont la limite est nettement marquée par la musculaire muqueuse toujours intacte. Les types cellulaires rencontrés dans ces adénomes sont seulement ceux qui se retrouvent dans les glandes altérées des gastrites chroniques; le type cylindrique, soit uniformément coloré, soit muqueux, avec ou sans cellules caliciformes, ces dernières se rencontrant surtout dans les cavités kystiques où la prolifération épithéliale forme souvent des végétations dendritiques d'une grande élégance; communément aussi des cellules petites, polyédriques, ou prismatiques à gros noyau et protoplasma coloré. Des éléments normaux, ce sont les plus simples, les moins différenciés, les cellules de revêtement, ou les cellules caliciformes, qui se retrouvent le moins modifiés; et de même que la morphologie des éléments plus différenciés s'est réduite, de même, au point de vue fonctionnel, ce qui persiste de sécrétion dans les appareils glandulaires ainsi altérés n'est qu'un liquide muqueux remplissant les cavités kystiques et ne possédant en aucune manière les propriétés spéciales du suc gastrique. Il est assez difficile de préciser, dans les adénomes, quels sont les éléments plus particulièrement atteints. C'est, en fait, une hyperplasie complexe où l'appareil glandulaire est intéressé en totalité. Toutefois les phénomènes de multiplication cellulaire paraissent plus accusés du côté des épithéliums, sans qu'il soit toujours possible de décider si l'hyperplasie porte plus spécialement sur l'élément sécrétoire des glandes ou sur le revêtement de la surface et des conduits excréteurs; il existe à cet égard des variétés multiples, et, dans certains cas même, les conduits excréteurs paraissent complètement oblitérés à la surface, par l'épaississement des prolongements conjonctifs interglandulaires, et la végétation se fait alors surtout dans la partie profonde des glandes.

Outre ces formes, Hayem et ses élèves ont décrit un *polyadénome à type brunnérien* (1), qui se présente en tumeur limitée, pédiculée ou sessile, ou simple épaississement de la muqueuse, ou encore simulant un ulcère banal. Il peut siéger non seulement dans la région pylorique, mais encore à la petite courbure, et même près du cardia. Histologiquement, le tissu glandulaire est identique à celui des glandes de

(1) HAYEM, *Soc. méd. des hôp.*, 1895. — Les polyadénomes gastriques (*Presse médicale*, 1897). — SOCCA et BENSUADE, *Arch. de méd. expér.*, 1900. — AUDISTÈRE, L'ulcère brunnérien de l'estomac et sa dégénérescence cancéreuse. Thèse de Paris, 1903.



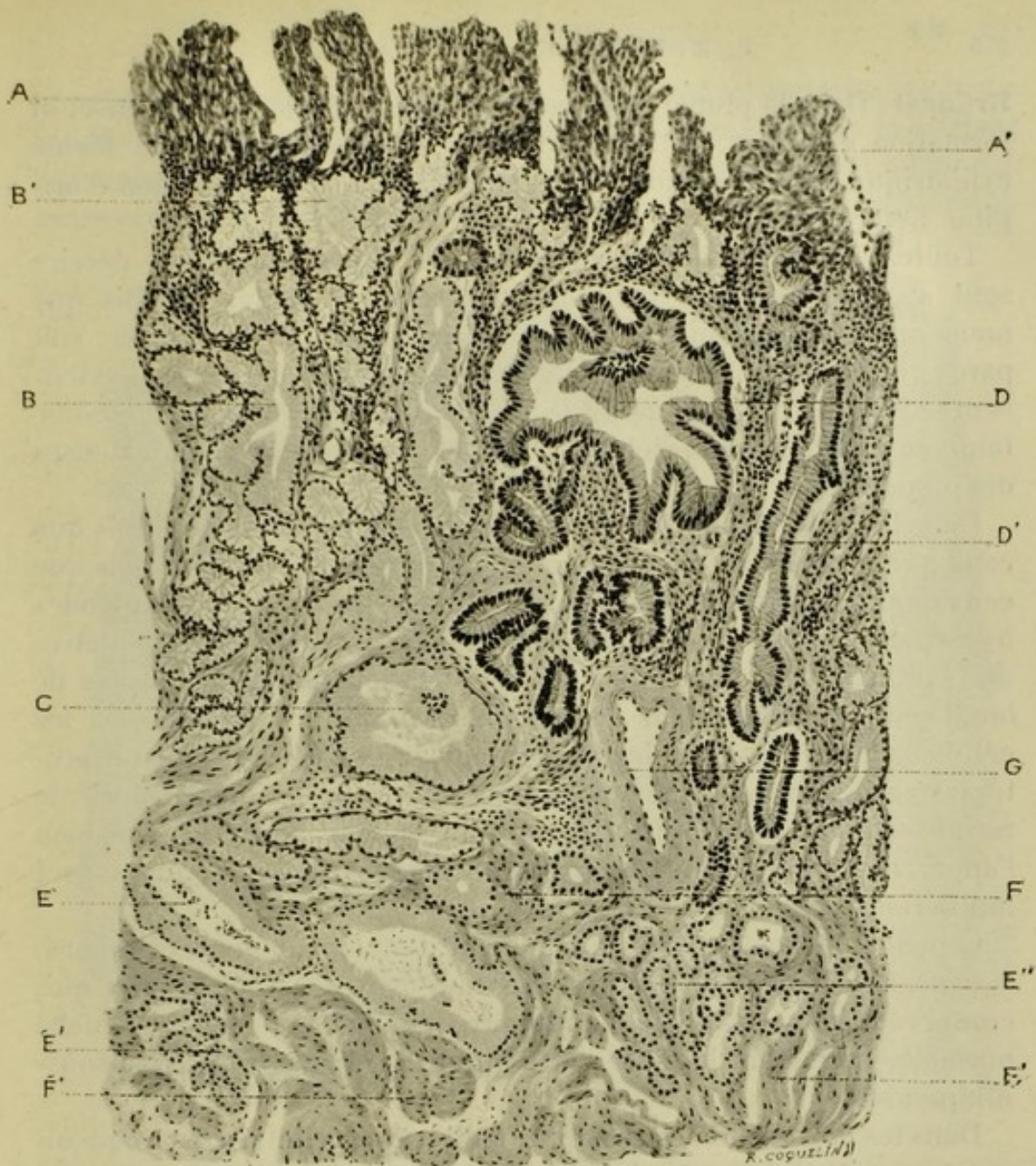


Fig. 39. — Évolution adénomateuse des glandes gastriques et formation du cancer aux dépens des adénomes (Menetrier).

La coupe a porté au niveau des bord hypertrophiques d'un cancer de l'estomac.

La muqueuse est épaissie, ses glandes sont hyperplasiques et végétantes. Leurs tubes, multipliés et ramifiés, ne sont plus parallèles et dirigés perpendiculairement à la surface de la muqueuse, mais recourbés en tous sens; ils sont coupés sous des incidences variées, et aucune glande ne peut être vue dans son ensemble sur une seule coupe. Pour la plus grande partie, l'épithélium a subi l'évolution muqueuse, et est formé de cellules cylindriques, transparentes, à noyau basal. Quelques tubes sont tapissés d'un revêtement cylindrique à protoplasma coloré et noyau basal hyperchromatique semblable à un épithélium de revêtement indifférent. Malgré cette hyperplasie et ces modifications des revêtements épithéliaux, la forme glandulaire est parfaitement conservée, la membrane propre intacte; cependant, dans la profondeur on remarque un début de végétation des culs-de-sac glandulaires dans l'épaisseur même de la musculaire muqueuse.

A, A', surface de la muqueuse, zone de tissu altérée par l'auto-digestion; B, B', glandes muqueuses hyperplasiques; C, formation kystique; D, D', glandes hyperplasiques à revêtement cylindrique coloré; E, E', E'', culs-de-sac glandulaires pénétrés dans la musculaire muqueuse; F, F', F'', musculaire muqueuse en partie dissociée par les tubes glandulaires; G, artériole de la muqueuse. (Grossissement: 97<sup>D</sup>.)



Brünner. Dans la plupart des cas, il y avait évolution cancéreuse, et formation de tubes épithéliomateux à cellules colorées, de forme cylindrique ou polymorphe. Peut-être s'agit-il là d'une lésion d'origine hétérotopique.

Toutes les formes adénomateuses que nous venons de décrire sont susceptibles de l'évolution cancéreuse, et toutes les fois que nous avons pu examiner un cancer gastrique en formation, soit parce que la lésion était réellement initiale, soit parce que l'extension se faisait suivant le mode de la transformation, nous avons constamment rencontré, au début du cancer, des lésions adénomateuses des glandes gastriques.

Dans les cas particulièrement favorables à l'observation, tels que ceux que nous avons précédemment rapportés (fig. 8 et 9) et tels que ceux que nous avons antérieurement publiés, on voit, dans les glandes hyperplasiées, le cancer se différencier par la végétation plus active des épithéliums, et aussi par les modifications morphologiques de leurs cellules. Ainsi, dans les adénomes à cellules muqueuses, les cellules cancéreuses qui leur succèdent présentent souvent un protoplasma plus dense, finement granuleux, plus fortement coloré; le noyau est également plus chromatique, et l'on exprime assez bien l'apparence de ces cellules en disant qu'elles prennent un aspect indifférent.

Cependant, et même sans changement de la morphologie cellulaire, le cancer se manifeste par la végétation des tubes épithéliaux qui, conservant leur apparence glandulaire, végètent hors de leur couche normale, traversent la musculaire muqueuse et envahissent la sous-muqueuse.

Dans les polyadénomes en nappe, dont le type cellulaire est fréquemment un épithélium, petit, bas, cubique, à gros noyau et protoplasma coloré, le cancer se développe presque sans changement de la forme cellulaire, et se reconnaît seulement à cette végétation dans la profondeur, par perforation de la musculaire muqueuse. Aux faits de ce genre que nous avons déjà publiés, nous ajouterons une observation récente, concernant le type du *polyadénome polypeux à centre fibreux*, parce que, dans ce cas, la démonstration de la succession des lésions adénomateuses et cancéreuses nous a paru plus particulièrement mise en évidence par cette particularité des lésions. Dans l'estomac d'une femme de soixante-treize ans, morte de bronchite capillaire au cours d'une néphrite interstitielle, on trouvait trois à quatre polypes de la région pylorique, et, sur les confins du petit cul-de-sac avec la grande courbure, une petite tumeur non ulcérée, de 3 centimètres de diamètre. Les polypes montraient la structure du polyadénome à centre fibreux (fig. 37); la petite tumeur, épithéliome de type cylindrique ayant transformé toute la muqueuse et envahissant la sous-muqueuse, présentait à son centre un noyau fibreux, sous-muqueux,



identique à celui des polypes (fig. 38). Preuve certaine, ce nous semble, que les tubes manifestement épithéliomateux de la surface résultaient de la transformation d'une lésion primitivement adénomateuse et semblable à celle qui existait encore à côté, non transformée.

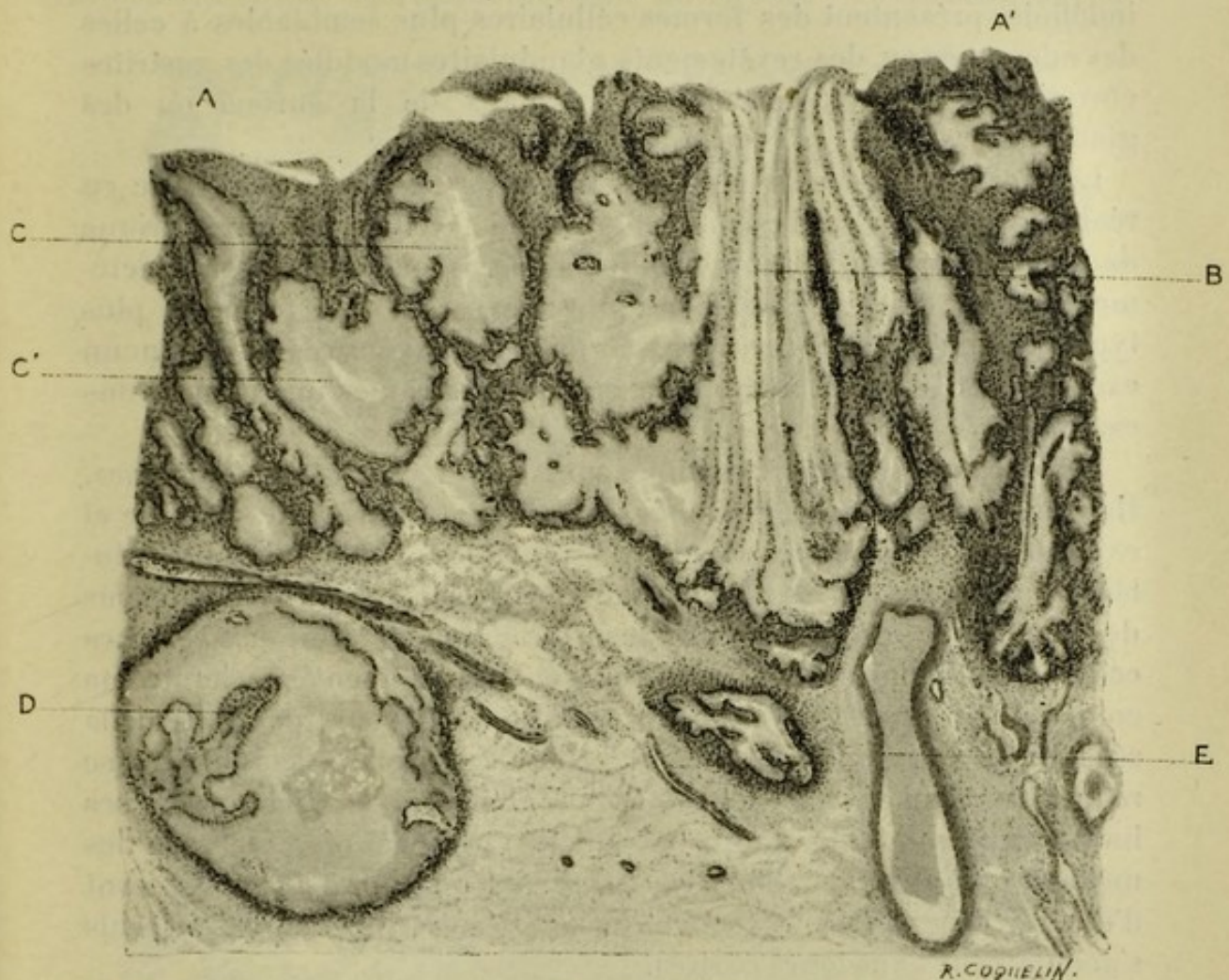


Fig. 40. — Évolution adénomateuse des glandes gastriques et formation du cancer aux dépens des adénomes (Menetrier).

La coupe représente une petite partie d'une végétation polypeuse située au niveau des bords d'un cancer gastrique. Ce cancer, développé chez un homme de soixante-sept ans, était constitué par une ulcération juxta-pylorique de 5 à 6 centimètres de diamètre; au niveau des bords étaient implantées des végétations pédiculées, molles, rouges et vasculaires.

Les glandes, énormément distendues par l'accumulation du mucus à leur intérieur, prennent les formes les plus bizarres; tubes largement ouverts à la surface; poches kystiques globuleuses, ou irrégulièrement découpées et tapissées d'un revêtement épithélial muqueux végétant en saillies arborescentes sur les parois. Ces glandes hyperplasiques commencent à végéter dans la profondeur.

A, A', surface de la muqueuse; B, glande énormément hypertrophiée, s'ouvrant largement à la surface de la muqueuse et poussant des prolongements ramifiés et dilatés tapissés par des épithéliums végétants; C, C', formations kystiques intra-muqueuses; D, végétation intrakystique; E, vaisseau sanguin. (Grossissement: 30<sup>D</sup>.)

Les *épithéliomes gastriques*, indépendamment des variétés d'apparence macroscopique, sur lesquelles nous ne voulons pas insister, et qui tiennent à l'importance plus ou moins grande du stroma con-



jonctif (formes squirreuses et formes encéphaloïdes), des vaisseaux (formes hématoïdes), au développement des phénomènes nécrotiques ou inflammatoires surajoutés (formes ulcéreuses), et en ne considérant que l'élément principal, la cellule épithéliale en prolifération indéfinie, présentent des formes cellulaires plus semblables à celles des adénomes ou des revêtements glandulaires modifiés des gastrites chroniques, qu'aux épithéliums normaux de la surface ou des glandes.

Les formes histologiques des cancers de l'estomac sont donc en réalité peu typiques. Hayem (1) a toutefois décrit un cancer gastrique dans lequel les épithéliums proliférés correspondaient assez exactement au type des cellules peptiques; ce serait là la forme la plus typique. Elle doit être fort rare, car nous n'en avons rencontré aucun exemple sur le grand nombre de cancers gastriques que nous avons examinés.

Les formes typiques communes sont des *épithéliomes cylindriques*. Ils sont constitués par des tubes épithéliaux avec cavité centrale et revêtement cylindrique régulier, semblables à des tubes glandulaires, avec plus d'irrégularité toutefois. Ils sont en outre dépourvus de membrane propre et de paroi glandulaire conjonctive. Les cellules épithéliales proliférées reposent directement sur le stroma conjonctif de la région, souvent épaissi et fibreux, par suite de la réaction irritative interstitielle. Et ces tubes pseudo-glandulaires se rencontrent aussi bien dans la muqueuse qu'en dehors de ses limites, dans la sous-muqueuse ou les musculaires, ou dans les métastases à distance, dans les ganglions ou dans le foie. Ce sont d'ailleurs des glandes sans fonctions, et des détritits cellulaires seuls s'accumulent dans leurs cavités.

Les cellules qui tapissent ces cavités (fig. 41) sont le plus souvent des cellules cylindriques hautes et fines, à noyau basal ovoïde, à protoplasma uniformément coloré. Elles peuvent être également des cellules cylindriques muqueuses et parfois caliciformes. Ou encore elles sont de formes basses, prismatiques ou cubiques, à noyau rond et protoplasma coloré.

Tantôt les tubes sont allongés, sinueux, avec renflements et rétrécissements partiels. Tantôt ils sont fort courts, ou encore ils se ramifient et donnent aux masses cancéreuses une certaine apparence de glande acineuse (fig. 10).

L'origine glandulaire n'est plus guère reconnaissable dans les formes où les éléments épithéliaux proliférés se disposent en masses ou cordons cellulaires pleins avec des cellules cylindriques ou prismatiques à la périphérie, des cellules polyédriques ou irrégulières au centre.

(1) HAYEM, *Bull. de la Soc. anat.*, 1905.



Enfin, dans l'*épithéliome atypique*, la morphologie des cellules n'a plus aucune apparence de l'état normal, et leur disposition est une infiltration diffuse, en amas, remplissant des sortes d'alvéoles dus à la distension des espaces conjonctifs du stroma (*carcinome*), ou en

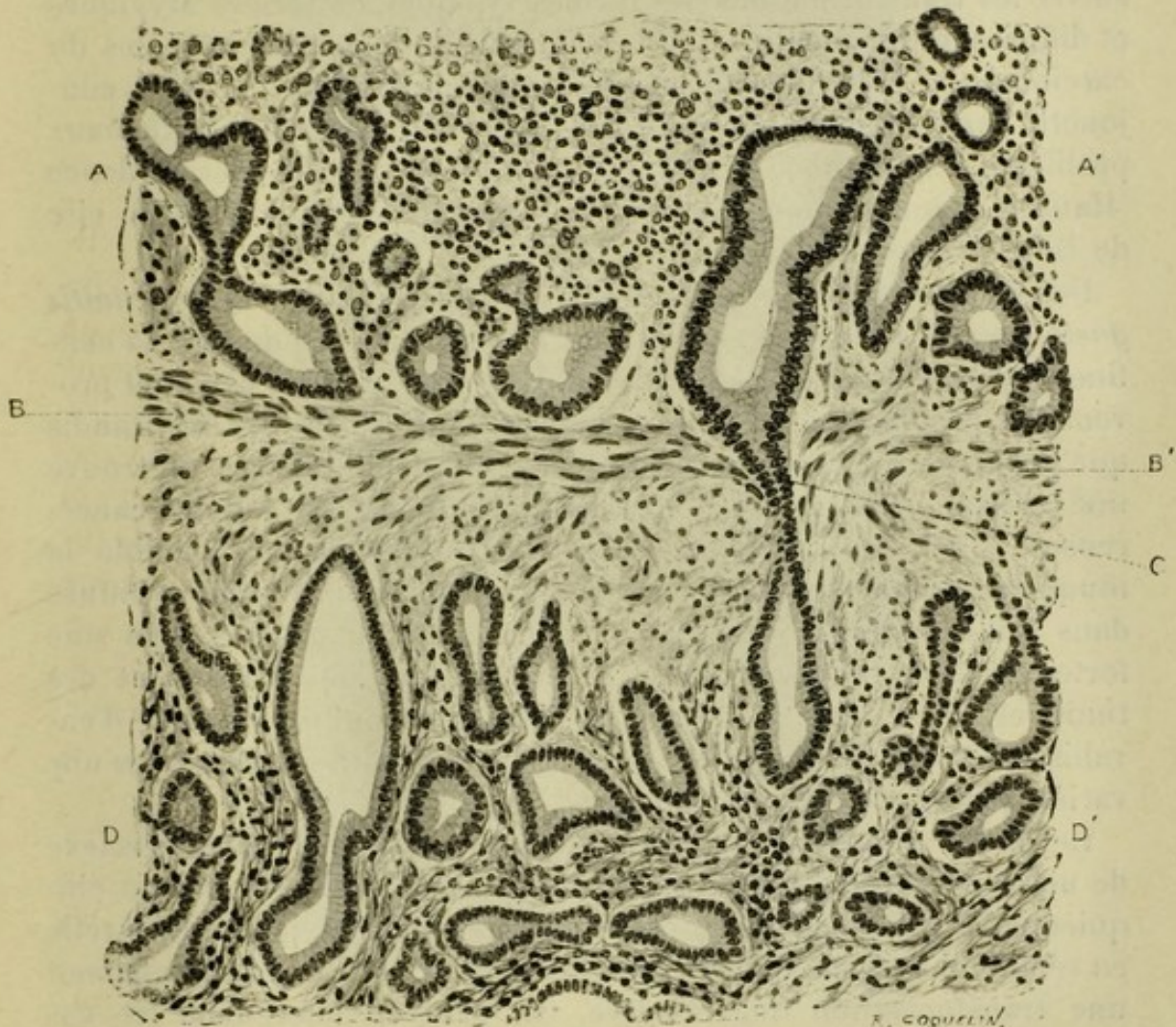


Fig. 41 . — Épithéliome cylindrique typique de l'estomac (Menetrier).

Passage des tubes épithéliomateux proliférés de la muqueuse dans la sous-muqueuse, par perforation de la musculaire muqueuse.

A, A', muqueuse gastrique parsemée de tubes épithéliomateux à revêtement cylindrique, muqueux, dans un stroma infiltré de petites cellules rondes (lymphocytes); B, B', musculaire muqueuse; C, tube épithéliomateux traversant la musculaire muqueuse pour passer dans la sous-muqueuse. Le rétrécissement apparent du tube tient uniquement à ce que la coupe porte à ce niveau sur sa partie latérale; D, D', sous-muqueuse infiltrée de tubes épithéliomateux. (Grossissement: 152<sup>D</sup>.)

traînées dans les interstices des tissus, dans les fentes et les conduits lymphatiques.

Ce sont là les apparences les plus habituelles des épithéliomes gastriques; et ces formes peuvent se trouver pures ou associées. Un même cancer se présentant par places en tubes tapissés d'épithélium cylindrique, avec une cavité, comme des glandes, et par



places en cellules atypiques infiltrées dans le tissu conjonctif.

Il est même fréquent de retrouver le type d'aspect glandulaire très net dans les métastases ganglionnaires, alors que le foyer gastrique initial n'a plus que des cellules atypiques. On peut ainsi suivre les transformations des formes typiques en formes atypiques et diffuses, et reconnaître que les amas cellulaires des alvéoles du carcinome ne sont pas formés isolément au milieu du tissu conjonctif, mais sont toujours en connexion avec les tubes épithéliaux proliférés. La méthode des coupes en série le montre avec évidence (Hauser), comme aussi les reconstructions avec les plaques de cire de Born (Petersen).

Des formes particulières méritent quelques détails. Dans la *linitis gastrique*, où l'estomac rétracté ne mesure pas plus de 14 à 15 centimètres dans son plus grand diamètre, comme dans le cas dont provenait la préparation que nous avons fait dessiner (fig. 42), tandis que l'épaisseur des parois varie entre 5 et 10 millimètres, on trouve une infiltration diffuse de toutes les tuniques par les cellules cancéreuses. C'est un épithéliome atypique qui, ayant peu modifié la muqueuse simplement exulcérée aux points les plus atteints, a diffusé dans toute l'étendue des parois, en suscitant en même temps une forte réaction fibreuse, cause principale de l'épaississement des tuniques. C'est donc une forme spécialisée surtout par le mode d'envahissement de l'estomac et la réaction de son tissu, plutôt qu'une variété particulière d'épithéliome.

Le *cancer colloïde* est très fréquent dans l'estomac. Dans le relevé de nos observations personnelles, il représente un peu plus du cinquième des cas. Bien que souvent complètement atypique, il se relie en réalité directement au cancer cylindrique dont il est simplement une transformation dégénérative. On peut en effet, dans les cas favorables, et la figure que nous en donnons nous paraît particulièrement démonstrative à cet égard, suivre (fig. 43) les diverses étapes de cette évolution.

On y voit en effet une glande énormément hypertrophiée en voie de transformation; tapissée à sa partie supérieure par un revêtement cylindrique végétant d'aspect épithéliomateux, elle est à sa partie inférieure remplie de matière colloïde et ses cellules desquamées à ce niveau sont devenues globuleuses et renferment à leur intérieur des gouttes claires qui représentent la formation colloïde encore intracellulaire et qui sera ultérieurement mise en liberté par fonte de la cellule elle-même. Tout autour, la transformation est complète et cette fonte cellulaire aboutit en effet à des masses volumineuses de substance colloïde qui donnent aux tumeurs examinées à l'œil nu un aspect demi-transparent, d'où cette dénomination exprimant seulement une analogie d'apparence, et qui n'implique nullement une identité avec d'autres substances qualifiées égale-



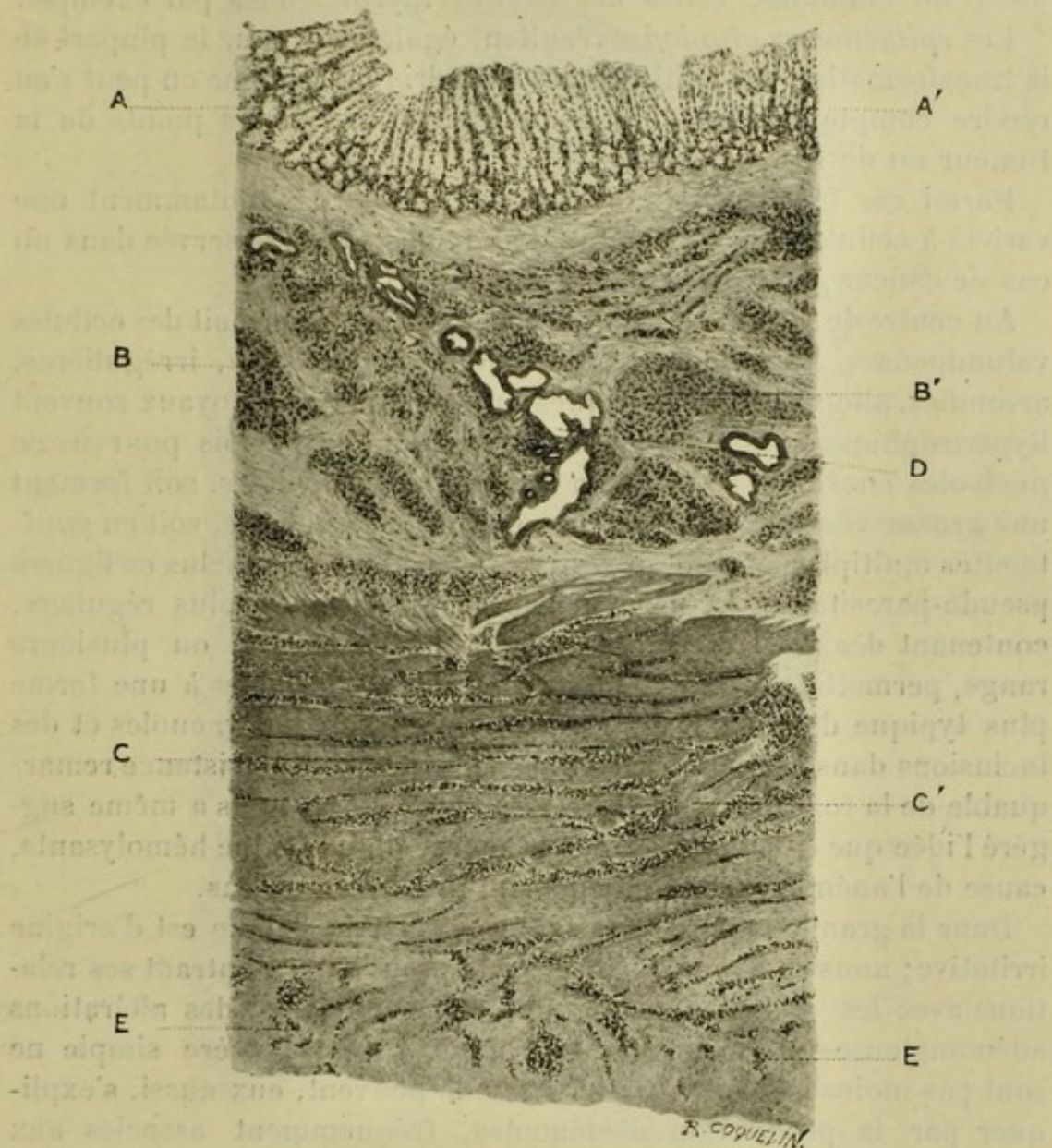


Fig. 42. — Cancer gastrique à forme de linitis (Menetrier).

Rencontré chez une femme de soixante-sept ans. L'estomac, extrêmement réduit de dimensions, présentait 15 centimètres dans son plus grand diamètre en largeur, sur 6 centimètres de hauteur à la partie moyenne, la forme générale étant du reste conservée, et sans aucune apparence de tumeur; mais, en tous ses points, la paroi, uniformément épaissie, présentait une épaisseur moyenne de 1 centimètre à 1 centimètre et demi. Surface interne mamelonnée, mais non ulcérée. Atrophie générale des viscères, cœur 160 grammes.

La paroi gastrique, considérablement épaissie, est infiltrée de cellules cancéreuses qui forment des amas dans la sous-muqueuse et se disposent en traînées dans l'interstice des couches musculaires. C'est un envahissement diffus et total de toutes les couches, avec conservation de leurs apparences, car la muqueuse même, bien qu'infiltrée entre ses glandes, n'est pas à ce niveau complètement transformée.

A, A', couche muqueuse, avec ses glandes pour la plupart en transformation muqueuse et séparées par des traînées interstitielles de cellules cancéreuses; B, B', sous-muqueuse épaissie, scléreuse et renfermant des amas de cellules cancéreuses; D, vaisseaux de la sous-muqueuse; C, C', musculaires dont les couches sont séparées par des infiltrats de cellules épithéliales; E, E', couche péritonéale sclérosée et infiltrée de cancer. (Grossissement : 140.)



ment de colloïdes, celles des cavités thyroïdiennes par exemple.

Les *épithéliomes atypiques* résultent également pour la plupart de la transformation des épithéliomes cylindriques, comme on peut s'en rendre compte par une étude minutieuse des divers points de la tumeur ou de ses métastases.

Parmi ces formes atypiques, nous signalerons notamment une variété à cellules hypertrophiques, que nous avons observée dans un cas de cancer gastrique à forme anémique (1).

Au centre de la tumeur, le tissu néoplasique renfermait des cellules volumineuses, atteignant les dimensions de 30 à 40  $\mu$ , irrégulières, arrondies, allongées, polyédriques ou en raquette, à noyaux souvent hypertrophiques, remplissant toute la cellule, et parfois pourvus de nucléoles énormes ; le protoplasma creusé de vacuoles, soit formant une grosse vésicule refoulant le noyau à la périphérie, soit en gouttelettes multiples, présentait souvent aussi des corps inclus en figures pseudo-parasitaires. A la périphérie, des alvéoles plus réguliers, contenant des cellules cylindriques, rangées sur un ou plusieurs rangs, permettaient de rattacher ces lésions anormales à une forme plus typique de cancer gastrique. L'abondance des vacuoles et des inclusions dans ces cellules, en nous montrant une persistance remarquable de la fonction sécrétoire dans ce cancer, nous a même suggéré l'idée que ce pouvait être là la source d'une toxine hémolysante, cause de l'anémie exceptionnellement intense en ce cas.

Dans la grande majorité des cas, le cancer gastrique est d'origine irritative ; nous en avons déjà fourni la preuve en montrant ses relations avec les gastrites chroniques et la constance des altérations adénomateuses à son début ; ses rapports avec l'ulcère simple ne sont pas moins probants à cet égard. Ils peuvent, eux aussi, s'expliquer par la production d'adénomes, fréquemment associés aux ulcères, et dont nous avons également observé la transformation cancéreuse (2).

L'origine *hétérotopique* doit cependant être invoquée pour expliquer certaines variétés, d'ailleurs fort rares, de cancers de l'estomac. Tels sont les épithéliomes à cellules ciliées dont Külbs (3), Borst (4) ont observé des exemples ; l'épithélium vibratile se retrouvant non seulement dans la tumeur gastrique, mais aussi dans ses métastases. Cette forme anormale de cancer gastrique peut en effet seulement s'expliquer par la persistance hétérotopique de l'épithélium cilié du tube digestif aux phases embryonnaires du développement (Fortunatow). Peut-être doit-on ranger également dans les lésions d'ori-

(1) MENETRIER et AUBERTIN, Sur un cas de cancer de l'estomac à forme anémique (*Arch. gén. de méd.*, 1902).

(2) *Loc. cit.*

(3) KÜLBS, Épithélium cilié dans un cancer de l'estomac et dans ses métastases (*Wien. klin. Woch.*, 1881).

(4) BORST, Die Lehre der Geschwulsten.



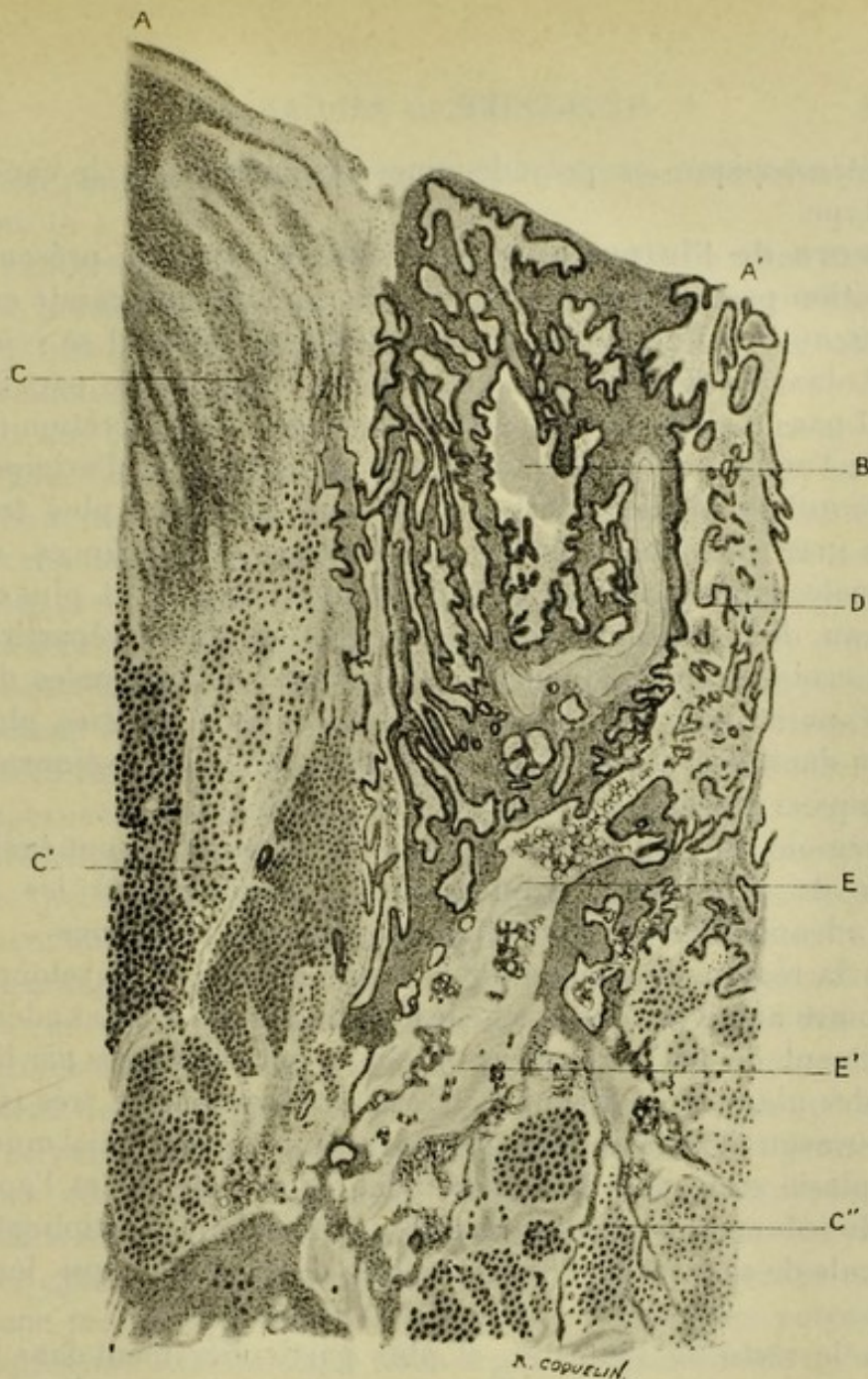


Fig. 43. — Transformation colloïde d'un épithéliome cylindrique de l'estomac (Menetrier).

Cette préparation provient d'un gros cancer de la petite courbure, rencontré chez une femme de soixante-cinq ans. La tumeur n'intéressait pas le pylore, elle était ulcérée et nécrosée à son centre dont le foie formait le fond; les bords, hypertrophiés en bourrelets de 2 centimètres d'épaisseur, étaient constitués par un tissu blanchâtre et succulent.

Sur la figure, on voit un îlot d'épithéliome cylindrique dans lequel la forme glandulaire est encore reconnaissable, malgré la végétation néoplasique des épithéliums, et qui est entouré de tissus en transformation colloïde complète, où l'on voit seulement, au milieu d'une substance demi-transparente maintenue par un stroma conjonctif lâche, des cellules globuleuses irrégulièrement amassées. Ces cellules sont elles-mêmes, pour la plupart, remplies de globes colloïdes, et la masse colloïde qui les entoure paraît résulter de leur dégénérescence.

Une glande énormément hypertrophiée est en voie de transformation. Tapissée à ses parties supérieures par un revêtement cylindrique végétant, d'aspect épithéliomateux, elle est à sa partie inférieure remplie de matière colloïde, et ses cellules, desquamées à ce niveau, sont devenues globuleuses et renferment des gouttes claires à leur intérieur.

A, A', surface de la muqueuse; B, îlot d'épithéliome cylindrique où la forme glandulaire est reconnaissable; C, C', C'', masses colloïdes et cellules globuleuses; D, glande en transformation; sa partie supérieure est tapissée d'un revêtement épithélial cylindrique végétant; E, E', partie inférieure de la même glande dont le revêtement a subi la transformation colloïde. (Grossissement · 300.)



gine hétérotopique les polyadénomes brunnériens et le cancer du même type.

**Cancers de l'intestin.** — Le cancer de l'intestin présente une prédilection particulière pour certaines parties, une rareté extrême dans les autres. Peu fréquent dans l'intestin grêle, il se rencontre surtout dans la région duodénale, et pour une bonne part il n'appartient pas en propre à l'intestin, mais résulte de l'altération néoplasique de l'ampoule de Vater, altération plus souvent d'origine canaliculaire qu'intestinale. Il est au contraire beaucoup plus fréquent dans le gros intestin, dans le cæcum et ses dépendances, valvule iléo-cæcale, appendice, au niveau des angles coliques, et, plus encore, au niveau de la portion terminale du rectum. Cette répartition du cancer, croissant en fréquence dans les portions terminales du tube digestif, paraît bien en rapport avec les causes irritatives plus prononcées dans des régions où le contenu intestinal séjourne plus longtemps et présente une dureté plus grande (1).

Ces régions de prédilection des cancers intestinaux sont également le siège de processus inflammatoires chroniques, et les hyperplasies adénomateuses y sont d'une particulière fréquence.

Dans la région duodénale, nous avons observé le développement d'adénomes au niveau des bords de l'ulcère simple (2). Ces adénomes, qui forment de petites tumeurs molles, sont constitués par l'hyperplasie des glandes de Brünner. C'est une hyperplasie très typique, car, en raison de la simplicité de leur revêtement épithélial muqueux, l'hyperplasie n'en modifie aucunement les caractères, et l'augmentation de volume des glandes résulte à la fois de la multiplication de leurs culs-de-sac et de l'hypertrophie des cellules qui les composent.

Dans le reste de l'intestin, et plus particulièrement dans le gros intestin, c'est aux dépens des glandes de Lieberkühn que se forment les hyperplasies adénomateuses. Elles sont alors composées de tubes cylindriques, simples ou ramifiés, tapissés d'un revêtement cylindrique où prédominent les cellules muqueuses caliciformes.

Le cancer de l'intestin se rapporte dans ses formes typiques à ces diverses variétés d'hyperplasie.

Nous avons précédemment cité les observations de cancer à type brunnérien observé par Hayem dans l'estomac. Nous avons également observé dans la région paraduodénale un petit cancer de même type, inclus dans la portion voisine du pancréas, résultant probablement du développement néoplasique d'un groupe hétérotopique de ces glandes duodénales.

La majeure partie des cancers du duodénum sont d'origine vaté-

(1) HAUSSMANN, Thèse de Paris, 1882.

(2) MENETRIER, Article *Tumeurs*, in *Traité de pathologie gén.* de BOUCHARD, fig. 57.



rienne ou pancréatique; nous ne nous en occuperons donc pas en ce moment (1).

Les cancers épithéliaux du jéjunum et de l'iléon sont fort rares, puisque Lecène (2) en a pu réunir seulement 10 observations avec examen histologique. Nous en avons observé deux cas, tous deux assez semblables dans leurs apparences macroscopiques. C'étaient en effet des tumeurs polypeuses, formant un champignon néoplasique étalé dans la cavité de l'intestin, et plus étroit à sa base d'implantation, où les tuniques musculaires et séreuses, entraînées, formaient comme une dépression ombiliquée du côté de la face séreuse. Le plus gros avait de 4 à 5 centimètres de diamètre et histologiquement était entièrement atypique (3). L'autre, plus petit, des dimensions d'une noisette, formé d'un tissu peu vasculaire, blanc jaunâtre, de consistance dure, était histologiquement constitué par un stroma conjonctif renfermant des fibres musculaires dissociées et limitant des espaces irréguliers bourrés de cellules épithéliales. Ces cellules, sur plusieurs points, présentaient un type cylindrique assez net, cellules petites, à protoplasma coloré et noyau chromatique; elles formaient alors un revêtement régulier avec cavités; mais la plupart étaient complètement atypiques. Il n'y avait plus trace de la muqueuse; la celluleuse était également transformée, et des traînées de cellules néoplasiques infiltraient les tuniques musculaires et formaient de petits amas dans la couche fibreuse sous-péritonéale. Ainsi ce petit cancer, vraisemblablement encore fort jeune, vu ses minimes dimensions, était déjà en grande partie atypique. Cependant, dans les ganglions mésentériques avoisinants, se trouvaient des cellules cylindriques beaucoup plus nettes. Ce cancer fut rencontré chez une malade qui présentait en même temps des polyadénomes gastriques non cancéreux, il nous a paru vraisemblable qu'une semblable lésion adénomateuse en avait été le point de départ, la forme polypeuse restant le seul vestige de cette altération initiale (4).

Les relations de la polypose adénomateuse du gros intestin avec le cancer ont été très complètement étudiées par Hauser (5), Quénu et Landel.

Ces auteurs ont en effet réuni des observations où l'origine adénomateuse du cancer du rectum est prouvée non seulement par la coexistence des adénomes et du cancer, mais ils ont en outre suivi les modifications cellulaires qui représentent la transition de l'un à

(1) PIC, Cancer primitif du duodénum (*Revue de médecine*, 1894-95).

(2) LECÈNE, Les tumeurs malignes primitives de l'intestin grêle. Thèse de Paris, 1904.

(3) MENETRIER, Tumeur polypiforme de l'intestin grêle (*Soc. anat.*, 1884).

(4) MENETRIER, Polyadénomes et rapports avec le cancer de l'estomac (*Arch. de physiol.*, 1888, obs. I).

(5) HAUSER, Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms. Léna, 1890. — Ueber Polyposis adenomatosa und deren Beziehungen zur Krebsentwicklung (*Deutsche Archiv f. klin. Med.*, Bd. LV).



l'autre. Tandis que les tumeurs purement adénomateuses sont formées de tubes glandulaires hyperplasiés et tapissés de cellules cylindriques où les éléments muqueux, caliciformes, prédominent, dans les zones de transition on voit cet épithélium présenter des signes de prolifération, les figures de karyokinèse se rencontrent nombreuses sur les coupes, et il se transforme en un épithélium cylindrique coloré, à noyaux très chromatiques, à protoplasma finement granuleux, présentant en gros des apparences identiques à celles du cancer, mais encore disposé régulièrement en revêtement glandulaire. Puis les tubes deviennent plus irréguliers, plus volumineux; les cellules se disposent parfois en rangs superposés, ou encore forment des végétations bourgeonnantes à l'intérieur des tubes. La structure de la cellule même devient anormale : on y rencontre des noyaux hypertrophiques, bosselés, segmentés en noyaux secondaires, hyperchromatiques. Et ces tubes pseudo-glandulaires, tapissés de revêtements cylindriques, ne sont plus contenus par une membrane glandulaire, mais pénètrent dans le tissu conjonctif sous-muqueux, dans les musculaires où ils végètent (1).

Le cancer est alors pleinement constitué. Ces altérations successives peuvent se trouver groupées sur un très court espace de muqueuse, et la lésion cancéreuse se continue directement avec l'hyperplasie adénomateuse, exactement comme nous l'avons précédemment décrit dans le cancer de l'estomac. Ou encore un même polype, encore partiellement formé de glandes adénomateuses, est déjà pour le reste en transformation cancéreuse.

Le cancer typique du gros intestin est donc un épithéliome cylindrique, dérivé du type cellulaire normal des revêtements glandulaires, conservant même sa disposition en tubes d'apparence glandulaire, et formés d'une couche pariétale plus ou moins régulière, et d'une cavité centrale. Mais ces tubes épithéliaux ne sont pas pourvus de membrane propre; ils n'ont pas de paroi conjonctive ordonnée, mais sont contenus dans un stroma plus ou moins fibreux, représentant le tissu conjonctif de la région, au sein duquel ils ont végété; et, nullement limités à la muqueuse, ils infiltrent irrégulièrement toutes les couches de la paroi, et se retrouvent avec les mêmes caractères dans les métastases ganglionnaires ou viscérales. Dans des cas plus rares, ces tubes à revêtement cylindrique sont groupés en amas glanduliformes. Les cellules cylindriques sont tantôt assez larges et peu élevées (fig. 44), tantôt très grêles et très hautes; leur noyau ovoïde est généralement basal, leur protoplasma coloré et finement granuleux. Elles subissent parfois la dégénérescence muqueuse, et aussi une dégénérescence colloïde analogue à celle que nous avons précédemment décrite dans l'estomac. Malgré les

(1) QUÉNU et LANDEL, *Histologie pathologique du cancer du rectum* (*Revue de chir.*, 1897). — Les polyadénomes du gros intestin (*Revue de chir.*, 1899).



irrégularités morphologiques assez fréquentes du noyau et des corps cellulaires, c'est encore une des formes de cancer où les cellules diffèrent le moins du type normal dont elles dérivent, ce qui tient vraisemblablement à ce que ce type normal est lui-même assez peu différencié.

Mais on rencontre aussi des formes d'épithéliomes plus ou moins atypiques, et, du moins dans les faits que nous avons observés, elles concernaient plus particulièrement des cancers du cæcum et de l'appendice. Ce sont notamment des cancers à cellules polyédriques, disposés en tubes pleins, ramifiés et anastomosés en réseau, ou en masses irrégulières infiltrées dans les parois intestinales, et formés de cellules à gros noyau rond, à protoplasma coloré, sans aucun vestige de différenciation quelconque. Ces cellules se retrouvent avec les mêmes caractères dans les métastases (fig. 16).

Nous avons étudié un cancer de l'appendice (1) ainsi formé de cellules polyédriques qui remplissaient d'une infiltration dense toutes les couches de l'organe, devenu comme un cylindre plein, des dimensions du petit doigt. Ces cancers de l'appendice peuvent, d'autre part, ainsi que l'ont observé Letulle et Weinberg, se montrer en rapport avec le processus inflammatoire des appendicites chroniques (2).

**Cancers de la muqueuse utérine.** — Les cancers pavimenteux du col utérin, dont nous avons précédemment parlé, sont en réalité formés aux dépens du revêtement vaginal qui couvre toute la face externe du col et se trouve plus particulièrement incité à la prolifération néoplasique en raison de la fréquence des irritations inflam-



Fig. 44. — Épithéliome cylindrique typique du gros intestin (Menetrier).

Cavités tubuleuses glanduliformes, tapissées d'épithélium cylindrique en partie muqueux, et se différenciant seulement des revêtements glandulaires par une plus grande irrégularité dans la conformation des cellules et de leurs noyaux. (Grossissement : 317<sup>b</sup>.)

(1) LEJARS, Épithéliome primitif de l'appendice (*Soc. de chir.*, 1903).

(2) LETULLE et WEINBERG, Appendicite chronique et cancer primitif de l'appendice (*Soc. anat.*, 1900). — LETULLE, *Soc. anat.*, 1907. — LECÈNE, Le cancer primitif de l'appendice iléo-cæcal (*Progrès médical*, n° 47, 1907).



matoires, plus grande à ce niveau qu'en tout autre point de la région vaginale.

Les vrais cancers de l'utérus sont les cancers de la muqueuse utérine et de ses glandes, aussi bien de la portion cervicale du canal utérin que de la cavité du corps, car, au point de vue histologique, il n'y a pas lieu de distinguer alors un cancer du col ou un cancer du corps.

Plus encore que les autres muqueuses, la muqueuse utérine est le siège d'*hyperplasies adénomateuses*, dont la fréquence paraît bien en rapport avec la fréquence également prédominante des cancers qui s'y développent. Ces hyperplasies adénomateuses se font, soit dans l'épaisseur même de la paroi muqueuse et même musculaire, et ce sont surtout des dilatations kystiques, les œufs de Naboth, tapissées d'un revêtement de cellules cylindriques, et pleines de mucus; soit en tumeurs saillantes dans la cavité, molles, richement vascularisées, saignant facilement, les *polypes muqueux utérins*.

Implantées dans la cavité du col et pouvant faire saillie entre ses lèvres, dans la cavité du corps, et plus particulièrement au niveau du fond, près des orifices des trompes, ces petites tumeurs sont constituées par des cavités épithéliales soit tubuleuses et ramifiées, soit kystiques et arrondies, maintenues par un stroma conjonctif.

Le tout est revêtu par une couche régulière de cellules cylindriques et la tumeur se présente en somme comme un segment de muqueuse utérine hypertrophiée en totalité, aussi bien dans sa trame conjonctivo-vasculaire que dans ses appareils glandulaires.

Dans les formes tubuleuses, ce sont de hautes cellules cylindriques muqueuses et souvent caliciformes qui tapissent les tubes.

Dans les formes kystiques, les caractères du revêtement épithélial sont plus variables, et l'on trouve tantôt un épithélium cylindrique muqueux semblable au précédent, tantôt un revêtement cylindrique coloré; et souvent encore des cellules cubiques à protoplasma fortement coloré, tassé autour d'un noyau assez volumineux. Le contenu des cavités est muqueux ou albumineux, et renferme souvent des cellules desquamées qui prennent une forme globuleuse.

Ces adénomes sont en réalité des tumeurs complexes et le stroma conjonctif fait partie du développement hyperplasique. Fibreux, ou formé de tissu conjonctif lâche, dans un grand nombre de cas, il semble simplement une trame de soutien et de nutrition. Mais, dans d'autres, il est presque entièrement cellulaire, d'un aspect méritant la qualification de *sarcomateux*, et paraît réellement néoplasique.

Nous avons déjà signalé une forme adénomateuse semblable parmi les tumeurs de la glande mammaire. Celle de la muqueuse utérine est plus nette encore. Comme on le voit sur la figure 45 que nous en donnons, des culs-de-sac glandulaires, tapissés de revêtements



cylindriques sur un ou plusieurs rangs de cellules, sont entourés d'un tissu uniquement formé de cellules conjonctives de type fusiforme, absolument semblables à celles du sarcome du tissu conjonctif commun. La néoplasie est donc mixte, épithéliale et conjonctive, et, de fait, ces tumeurs peuvent être aussi bien le point de départ

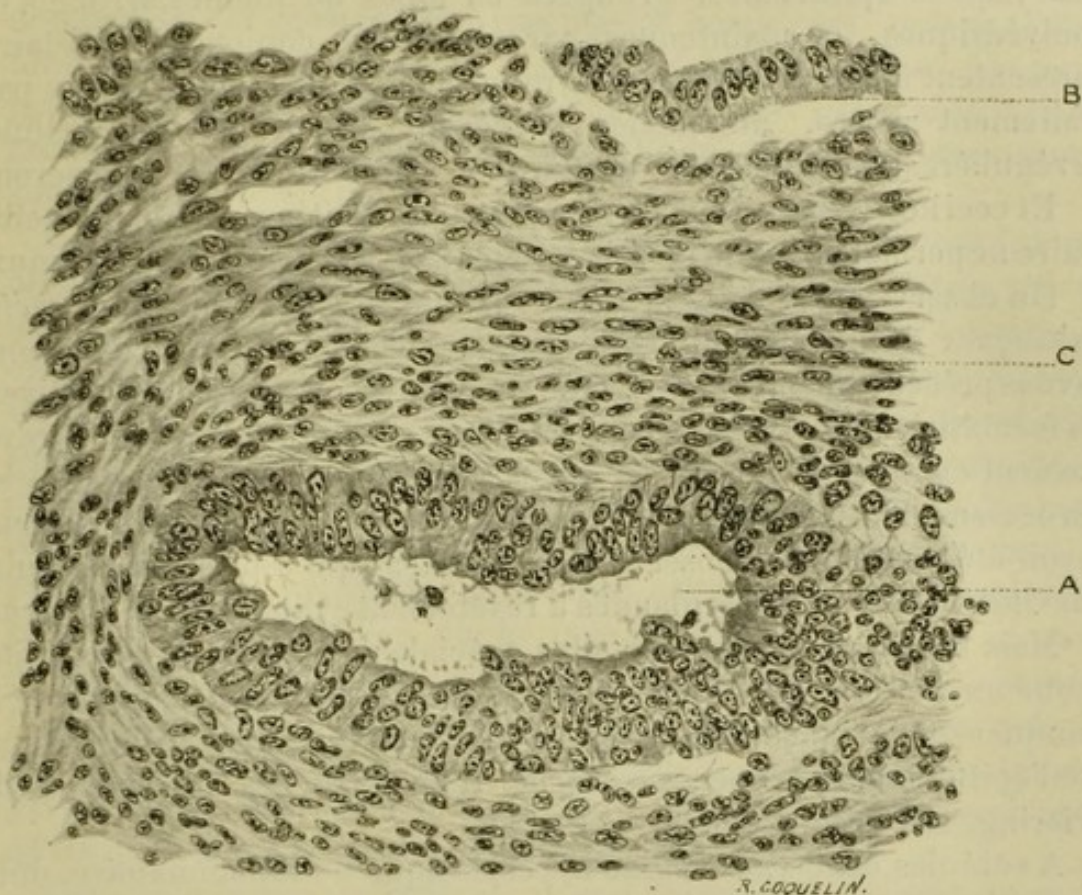


Fig. 45. — Adénome utérin à stroma sarcomateux (Menetrier).

L'utérus, enlevé pour hémorragies répétées, renfermait un grand nombre de saillies polypeuses, molles, assez vasculaires, ayant toutes les apparences macroscopiques des polypes muqueux utérins. La coupe représente une petite portion d'une de ces tumeurs, où l'on voit des cavités glandulaires hyperplasiques tapissées d'un revêtement cylindrique régulier, entourées d'un stroma presque uniquement cellulaire et formé de cellules fusiformes semblables à celles du sarcome du tissu conjonctif commun.

A, glande hyperplasique où l'épithélium paraît disposé sur plusieurs couches, en raison de l'incidence très oblique de la coupe ; B, portion d'une glande voisine à revêtement cylindrique régulier ; C, stroma de cellules fusiformes. (Grossissement : 317  $\times$ .)

d'épithéliomes que de sarcomes, représentant ainsi une étape éventuelle de deux évolutions néoplasiques différentes.

Le *cancer typique* de la muqueuse utérine est un épithéliome cylindrique, qui diffère surtout des formations précédentes par un protoplasma plus coloré et une irrégularité plus grande dans la morphologie des noyaux. Il est en effet constitué par des tubes épithéliaux tapissés de cellules cylindriques à protoplasma coloré et qui sont tantôt ramifiés, avec une disposition rappelant la texture



adénomateuse, ou tantôt représentent des cavités irrégulières, infiltrées dans un tissu conjonctif riche en petites cellules, ou pénétrant profondément dans l'épaisseur du muscle utérin.

De ces formes cylindriques dérivent des cancers moins typiques, qui constituent d'ailleurs des variétés fréquentes et dans lesquelles les masses épithéliales, groupées en lobes ou lobules arrondis ou polyédriques, et maintenues par un stroma conjonctif alvéolaire, présentent à leur périphérie une rangée de cellules cylindriques parfaitement nettes, auxquelles succèdent en dedans des cellules irrégulières, polymorphes, et qui, tout à fait au centre, dégénèrent.

Et ceci nous conduit aux formes *atypiques* dont la morphologie cellulaire ne permet plus une identification aux types cellulaires normaux.

On observe aussi dans la muqueuse utérine des *altérations métaplasiques* du revêtement épithélial, semblables à celles que nous avons précédemment décrites pour les voies respiratoires et digestives; la formation d'un revêtement pavimenteux stratifié (1), en place du revêtement cylindrique normal, et qui paraît également la conséquence des processus d'inflammation chronique. Cette altération paraît d'ailleurs avoir été tout d'abord observée par Robin (2), qui a décrit des cellules pavimenteuses dans les glandes à revêtement cylindrique de l'utérus.

Mais ce qui nous intéresse plus spécialement, c'est la possibilité, pour un cancer du corps utérin, de se former aux dépens de la muqueuse ainsi modifiée, et de présenter alors le type métaplasique de l'épithéliome pavimenteux corné. Il en existe des observations de Piering, Gebhard, Löhlein, Flaischlen.

A côté des cancers d'origine hyperplasique ou inflammatoire, dont les adénomes et les métaplasies cellulaires nous représentent les lésions originelles, des malformations laissent dans les parois de l'utérus des cellules épithéliales *hétérotopiques*, éventuellement susceptibles de l'évolution néoplasique, et dont les adéno-myomes nous fournissent des exemples. Ce sont des tumeurs myomateuses au centre desquelles se rencontrent des cavités épithéliales tapissées de revêtements cylindriques d'apparence glandulaire, et dont la pathogénie, discutée au point de vue de l'origine embryonnaire précise du vestige qu'ils représentent, ne laisse cependant aucun doute sur leur nature d'éléments hétérotopiques.

Ces adénomyomes peuvent présenter la transformation cancéreuse, et c'est vraisemblablement par une évolution de ce genre que s'expliquent les faits décrits comme dégénérescence carcinomateuse des fibro-myomes utérins (Claisse) (3).

(1) ZELLER, Plattenepithel in Uterus. Psoriasis uterina (*Zeitschr. f. Geburt. u. Gyn.*, Bd. XI).

(2) ROBIN, *Gaz. des hôp.*, 1852.

(3) CLAISSE, Recherches sur le développement des fibro-myomes et des adénomyomes de l'utérus. Thèse de Paris, 1900.



## IV. — CANCERS DES GLANDES ANNEXES DU TUBE DIGESTIF.

**Cancers des glandes salivaires et buccales.** — Les tumeurs des glandes salivaires et buccales se présentent dans un grand nombre de cas comme des hyperplasies complexes, non seulement fibro-épithéliales, comme les formations adénomateuses des autres glandes, mais pouvant également renfermer des tissus plus variés, et notamment, outre les éléments épithéliaux, la plupart des tissus de substance conjonctive.

La forme la plus commune est un *fibro-adénome*, surtout fréquent au niveau de la parotide, dans lequel le tissu fibreux, dense, très peu cellulaire, prédomine en masses compactes, lobées et lobulées, ou en travées anastomosées et séparées par des fentes plus ou moins étroites, où se trouvent des cellules à peu près complètement atypiques; de telle sorte que, selon les auteurs, elles sont considérées comme endothéliales ou épithéliales; pour Borst, notamment, la plupart des adénomes des glandes salivaires seraient des endothéliomes. De place en place, cependant, des amas cellulaires plus considérables renferment des cellules où le type épithélial est plus aisément reconnaissable, et parfois disposé en revêtements tubuleux ou acineux. C'est cette apparence, d'ailleurs le plus souvent partielle, qui nous fait considérer ces éléments comme épithéliaux et ranger ces tumeurs parmi les fibro-adénomes. Nous en avons rencontré de semblables, développés aux dépens des glandes lacrymales.

Les *tumeurs mixtes* présentent une plus grande variété de tissus. Elles sont également formées de masses arrondies ou noueuses, nettement limitées. A la coupe, le tissu gris blanchâtre, ou transparent, ou muqueux ou fasciculé, et par places de consistance cartilagineuse, renfermant des parties osseuses ou graisseuses, présente au microscope les éléments caractéristiques des divers tissus conjonctifs, dans un stroma fibreux et parfois d'apparence sarcomateuse, des cellules graisseuses, du tissu muqueux, du cartilage, de l'os, ensemble ou une variété prédominant sur les autres.

Et, au milieu de ces tissus, des masses cellulaires épithéliales pour les uns, endothéliales pour les autres. Ces masses épithéliales ont parfois une apparence franchement glandulaire, et représentent des culs-de-sac rappelant plus ou moins ceux des glandes où la tumeur s'est développée; mais le plus souvent ce sont des cordons cellulaires ramifiés ou anastomosés en réseau, et formés de cellules polyédriques d'apparence épithéliale, mais atypiques. Ou encore elles se rapportent au type des épithéliomes pavimenteux, avec épines intercellulaires et dégénérescences cornées.

Les tumeurs mixtes sont rarement malignes.

C'est également dans ces glandes que se rencontrent surtout ces



tumeurs qui, décrites d'abord par Robin et Laboulbène sous le nom de tumeurs hétéradéniques à corps oviformes, ont été ensuite appelées par Billroth *cylindromes*, dénomination d'ailleurs peu intelligible sous laquelle on continue à les désigner. Ces tumeurs sont caractérisées par des sphères ou tubes cylindriques hyalins que l'on peut isoler à l'état frais. Elles se rencontrent au pourtour de la cavité buccale, autour ou dans les glandes salivaires, dans l'orbite, l'antre d'Highmore, le nez, plus rarement dans la peau. Ce sont des néoformations fibro-épithéliales des glandes muqueuses. L'épithélium se dispose par places en revêtement cylindrique tapissant des cavités; souvent aussi il produit des amas pleins, de formes variées. Et sur cette néoformation épithéliale primitive est venue s'en greffer une secondaire, de nature myxomateuse, manifestée par des transformations hyalines dans le stroma, autour des vaisseaux, autour des amas épithéliaux, et par des néoformations muqueuses véritables qui, partant des parois et des travées, se sont disposées en végétations hydatiformes ou plexiformes au milieu de masses épithéliales qu'elles envahissent progressivement (Malassez). Les cylindromes sont des tumeurs peu malignes, à croissance lente, récidivant volontiers, mais ne formant que rarement des métastases, et à peu de distance.

Si les fibro-adénomes de la parotide et des glandes salivaires et lacrymales paraissent bien des tumeurs d'origine hyperplasique, les tumeurs mixtes et les cylindromes, par la variété des tissus qui s'y trouvent représentés, évoquent immédiatement l'idée d'une origine *hétérotopique*, le polymorphisme des éléments constitutants étant le propre des tumeurs de semblable origine. Justement, la région où ces tumeurs se rencontrent est de celles où les malformations du développement sont les plus communes; nous avons dû précédemment les invoquer à propos des branchiomes à cellules pavimenteuses, et nous admettrons également une semblable origine pour ces tumeurs, les arcs branchiaux atrophiés et inclus dans la profondeur des tissus renfermant, outre les éléments épithéliaux, toutes les formes cellulaires de la série conjonctive (1).

En outre de ces formes complexes, les cancers des glandes salivaires sont généralement *atypiques*. Nous avons eu l'occasion d'étudier un épithéliome parotidien formé de masses cellulaires disposées en

(1) *Tumeurs mixtes*. — PEROCHAUD, Recherches sur les tumeurs mixtes des glandes salivaires. Thèse de Paris, 1883. — DE LABABRIE, Recherches sur les tumeurs mixtes des glandes salivaires de la muqueuse buccale (*Arch. gén. de méd.*, 1890). — BERGER, Tumeurs mixtes du voile du palais (*Revue de chir.*, 1897). — FILLION, Recherches sur la trame connective et les modifications de cette trame dans les épithéliomes de la peau. Thèse de Paris, 1897.

*Cylindromes*. — ROBIN et LABOULBÈNE, Tumeurs hétéradéniques à corps oviformes (*Soc. de biol.*, 1853). — LEBERT, Atlas. — LORAIN et ROBIN, *Soc. de biol.*, 1854. — BILLROTH, Développement des vaisseaux. Berlin, 1856; Observation sur les tumeurs des glandes salivaires (*Virchow's Archiv*, 1859); *Arch. der Heilkunde*, 1862. — MALASSEZ, Sur le cylindre (*Arch. de physiol.*, 1883).



tubes pleins, serrés les uns contre les autres dans un stroma conjonctif peu développé et dont les éléments cellulaires cubiques ou polyédriques ne rappelaient par aucun de leurs caractères les cellules normales de la glande.

**Cancers du foie et des voies biliaires.** — *Adénomes et cancers du foie.* — Dans les glandes viscérales comme le foie, les néoformations épithéliales sont plus particulièrement intéressantes à étudier en raison de la texture plus complexe du tissu qui permet de mieux suivre les modifications évolutives hyperplasiques et néoplasiques.

L'*hyperplasie adénomateuse* est commune dans le foie ; elle appartient à la plupart des inflammations chroniques de cet organe et se manifeste par un changement de l'ordination normale des trabécules hépatiques, qui, en raison de l'augmentation du nombre et du volume de leurs cellules, perdent leur disposition radiée, pour se placer en rangées concentriques de cordons anastomosés et constituent des nodules hypertrophiques, aux dépens de portions plus ou moins étendues des lobules primitifs. Ces nodules hypertrophiques forment ainsi de petites tumeurs, qui tendent à s'isoler du parenchyme et repoussent tout autour, en les comprimant, les lobules voisins non hypertrophiés et souvent en dégénérescence graisseuse plus ou moins avancée. C'est là l'*évolution nodulaire*, bien décrite et dénommée par Kelsch et Kiener, et qui représente le véritable *adénome du foie*, c'est-à-dire l'hyperplasie glandulaire bénigne, non infectante, qui respecte les vaisseaux, reste cantonnée dans son siège initial et ne donne pas de métastases ; la lésion correspondant aux polyadénomes gastriques, aux polypes muqueux utérins, aux polypes intestinaux, aux adénomes sébacés, etc. Seulement, par une fâcheuse confusion, que nous retrouvons à chaque instant dans l'histoire des adénomes, ce que couramment, avec Griesinger, Lancereaux, Sabourin, Ribbert et la majorité des auteurs allemands, on appelle adénome du foie n'est pas une hyperplasie glandulaire bénigne, mais bien, ainsi que l'ont montré Gilbert et Dérignac, un épithéliome infectant, un cancer du foie (1).

Ces hyperplasies nodulaires se rencontrent dans les hépatites chroniques, et plus particulièrement dans les cirrhoses, dans les cirrhoses alcooliques, surtout les cirrhoses à grosses granulations, dans les cirrhoses palustres (hépatite nodulaire palustre), dans les cirrhoses ou hépatites graisseuses, etc. ; on les retrouve également dans les régénérations du parenchyme hépatique, soit pathologiques

(1) KELSCH et KIENER, Contribution à l'étude de l'adénome du foie (*Arch. de physiol.*, 1876). — LANCEREAUX, Anat. path. — SABOURIN, Contribution à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans la cirrhose. Essai sur l'adénome du foie. Thèse de Paris, 1881. — DÉRIGNAC et GILBERT, *Gaz. méd. de Paris*, 1884. — HANOT et GILBERT, Études sur les maladies du foie. Paris, 1888. — BRISSAUD, Adénome et cancer hépatiques (*Arch. gén. de méd.*, 1885).



(Hanot, Kahn), soit expérimentales ; et, de fait, ce processus paraît sous la dépendance, non seulement des irritations inflammatoires, mais encore, et plus peut-être, de l'incitation fonctionnelle dérivant de la suppression d'une quantité importante des éléments destinés à assurer la fonction normale (1).

Nous décrirons trois formes d'adénomes hépatiques, qui correspondent assez exactement aux trois formes les plus typiques des cancers du foie, pour que l'on en puisse reconnaître la filiation et arriver, par la juxtaposition des observations, à reconstituer la série complète des étapes lésionnelles de la transformation des néoplasies hyperplasiques bénignes en cancers.

La première forme, qui correspond le plus souvent à l'évolution nodulaire des cirrhoses, est caractérisée par l'hyperplasie des trabécules hépatiques (*adénome trabéculaire*) avec hypertrophie de leurs cellules, mais sans modifications notables de leurs apparences. Les cellules hépatiques plus volumineuses conservent leur aspect granuleux ; elles diffèrent des cellules voisines par leur volume plus grand, par leur protoplasma plus homogène et qui ne présente pas, comme celles-ci, des vacuoles graisseuses. Les travées qu'elles constituent s'incurvent, mais restent continues, et représentent en somme un segment de foie simplement hypertrophique, une grosse granulation de cirrhose, tranchant sur les parties voisines à l'examen macroscopique par sa couleur plus jaune ou verdâtre, par sa saillie sur la coupe ou à la surface du foie, et au microscope par ses trabécules plus grosses et comme enroulées sur elles-mêmes, par ses cellules plus grosses, plus homogènes et non dégénérées.

A cette forme adénomateuse correspond le cancer hépatique le plus typique, l'*épithéliome trabéculaire*.

L'*épithéliome trabéculaire* (Hanot et Gilbert) c'est l'adénome de Griesinger, Rindfleisch, Lancereaux, Sabourin, etc. Il se développe constamment dans un foie atteint de cirrhose, et se présente sous forme de nodules ou de tumeurs arrondies, multiples, molles, de couleur jaune d'or le plus souvent, parfois hémorragiques, ou encore teintées en vert par la bile. Au microscope (fig. 46 et 47), ce cancer apparaît formé de travées de cellules hépatiques, disposées exactement comme les travées du foie normal, seulement plus irrégulières et plus larges. Les cellules ont conservé la forme polyédrique des cellules hépatiques, elles sont plus volumineuses ; leur protoplasma plus homogène, dépourvu de granulations, se colore plus uniformément ; les noyaux sont plus irréguliers, souvent hypertrophiques ou bourgeonnants, et les figures de karyokinèse s'y rencontrent en abondance.

Les colonnes cellulaires sont maintenues par un stroma conjonctif

(1) PONFICK, Ueber Leberextirpation (*Jahresb. der Schles. Gesell. f. vaterl. kultur*, 1889). — HANOT, De l'hyperplasie compensatrice. De la régénération du foie (*Presse médicale*, 1895). — KAHN, Thèse de Paris, 1897.





Fig. 46.— Épithéliome typique du foie (épithéliome trabéculaire) (Menetrier).

Provenant d'un cancer nodulaire développé dans un foie cirrhotique et avec envahissement des vaisseaux sanguins. Le fragment de tissu néoplasique représenté a été pris dans un bourgeon épithéliomateux développé dans une veine sus-hépatique (Voy. le schéma de la figure 47).

Fig. 46. — Les cellules épithéliomateuses sont disposées en trabécules, exactement comme dans le foie normal. Elles diffèrent des éléments hépatiques normaux par leur volume plus grand, leur protoplasma plus homogène, sans granulations; leurs noyaux plus volumineux, plus chromatiques, et de formes irrégulières. Les colonnes cellulaires sont maintenues par un stroma conjonctif très grêle et ne présentent pas entre elles un réseau capillaire ordonné comme dans le foie normal.

A, A', travées épithéliomateuses; B, B', stroma conjonctif. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

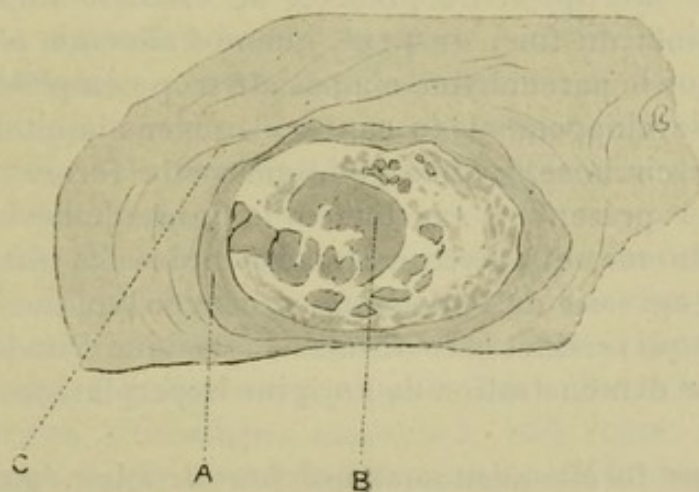


Fig. 47. — Figure demi-schématique. Grosse veine sus-hépatique dans laquelle ont végété des bourgeons épithéliomateux.

A, paroi veineuse; B, bourgeon cancéreux intravasculaire; point représenté à un plus fort grossissement à la figure 46; C, parenchyme hépatique. (Grossissement : 4<sup>D</sup>,5.)



très peu développé ; mais elles ne présentent pas, comme dans le foie normal, un réseau capillaire régulièrement disposé de part et d'autre. La nutrition de ces masses néoplasiques paraît d'ailleurs assez mal assurée, car elles dégénèrent fréquemment au centre des noyaux, dès qu'ils ont atteint un volume notable. D'ailleurs les vaisseaux en sont très fragiles, ils se rompent facilement, et des infiltrats hémorragiques se rencontrent au sein des tumeurs les plus volumineuses.

Et, malgré l'apparence très typique de cet épithéliome, malgré que les fonctions normales paraissent encore persister dans quelques-unes des cellules néoplasiques, comme en témoigne la présence de concrétions biliaires entre les trabécules néoplasiques, il s'agit bien là néanmoins d'un vrai cancer, et qui prouve sa malignité en envahissant les vaisseaux et en formant des métastases.

L'envahissement des vaisseaux est précoce, et les cellules pénétrées dans la paroi, puis dans la cavité vasculaire, y bourgeonnent et reconstituent à l'intérieur des vaisseaux un tissu trabéculaire semblable au tissu du foie, comme on peut le voir par la figure 46, où le segment de néoplasme représenté a été pris au milieu d'une veine sus-hépatique. Les bourgeons cancéreux passent des veines sus-hépatiques dans la veine cave au niveau du foie ; on a observé également la propagation à l'oreillette droite et, parmi les métastases, celles du poumon ont été le plus souvent observées. Et, là encore, le cancer conserve son apparence trabéculaire ; et l'on a pu, dans ces métastases pulmonaires, observer, tout comme dans les noyaux hépatiques, des concrétions biliaires entre les cellules néoplasiques.

Les tumeurs sont habituellement multiples dans le foie, et s'il est possible qu'un certain nombre soient secondaires à l'envahissement de l'organe par les cellules émigrées d'un foyer primitif, il paraît néanmoins probable que cette forme de cancer puisse être primitivement à foyers multiples. De plus, et en étudiant minutieusement les divers points du foie, on peut, quand l'affection n'est pas trop ancienne et que le parenchyme n'a pas été trop complètement bouleversé par le développement du cancer, trouver simultanément dans les lésions de cirrhose, constantes dans cette forme, des nodules hyperplasiques, présentant exactement la figure de l'évolution nodulaire, de l'adénome, et suivre nettement toutes les phases du développement progressif de l'adénome en cancer typique. Ce sont ces particularités qui rendent cette forme néoplasique d'un intérêt exceptionnel comme démonstration de l'origine hyperplasique d'un cancer typique.

La deuxième forme adénomateuse se rencontre également dans les cirrhoses ; c'est l'*adénome acineux*. Nous l'avons prise comme exemple dans notre étude des cancers au début, les divers stades que nous en avons observés, et figurés, nous permettant une dé-



monstration presque schématique de la succession des lésions.

Au premier degré, en effet (fig. 3), le petit lobule adénomateux, d'un centimètre à peine de diamètre, présente encore la conservation partielle de la disposition trabéculaire de ses cellules. Seulement, les trabécules, très hypertrophiées, présentent de place en place des renflements où les cellules se sont ordonnées en revêtement cavitaire, dessinant un acinus à centre biliaire, marqué en plusieurs points par la présence de concrétions pigmentaires dans la cavité. A ce degré, et à part l'hypertrophie, les cellules ont conservé tous les caractères des cellules hépatiques, leur protoplasma granuleux, leurs affinités tinctoriales, leurs propriétés sécrétantes. Et il est difficile, à ce degré, de considérer la lésion autrement que bénigne, hyperplasique, adénomateuse.

Le deuxième degré (fig. 4) représente une petite tumeur déjà plus nettement individualisée, et dont les apparences macroscopiques, la couleur jaune d'or, la mollesse du tissu, permettaient une assimilation complète avec les petits nodules du cancer des cirrhoses. Les caractères histologiques y montrent aussi une modification plus complète de la texture du tissu et de la morphologie cellulaire. La disposition trabéculaire est complètement disparue; elle est remplacée par une ordination acineuse où les cellules forment des revêtements cavitaires, plus ou moins régulièrement rangés. Ces cellules sont également modifiées dans leur protoplasma, non granuleux, homogène; dans leurs noyaux, de dimensions inégales, souvent hypertrophiques, ou bourgeonnants, présentant en somme les caractères d'une évolution atypique commençante. A ce degré, c'est déjà du cancer; du moins, aucun caractère différentiel ne sépare une semblable tumeur, encore unique et isolée dans le foie cirrhotique, d'un nodule de même dimension, d'un cancer en pleine évolution et qui a fait sa preuve par sa dissémination métastatique.

La comparaison avec un nodule de cancer (fig. 5) montre en effet, dans le *cancer acineux typique*, la même disposition des cellules épithéliales en revêtements cavitaires, et les mêmes caractères morphologiques des cellules, et parfois aussi la conservation de vestiges fonctionnels manifestés par la présence de concrétions biliaires intra-acineuses.

Le *cancer hépatique de type acineux* est formé de cellules volumineuses, du double des cellules normales, cubiques ou polyédriques, disposées en petits lobules arrondis, avec une lumière centrale autour de laquelle sont régulièrement rangées les cellules, et renfermant soit des détritits albumineux amorphes, soit même des produits biliaires. Le stroma est formé de tissu conjonctif lâche, et par places franchement fibreux.

Ces cancers forment des masses volumineuses, où les éléments vivaces se retrouvent seulement à la périphérie, dans les portions



jeunes, tandis que le centre dégénère dans des zones extrêmement étendues. Les hémorragies sont fréquentes au sein de ces masses dégénérées.

Les vaisseaux sont envahis par les cellules néoplasiques, et des métastases, reproduisant les mêmes formes acineuses, se retrouvent dans les organes.

Ces cancers de type acineux se développent habituellement dans les cirrhoses, mais peuvent également être la conséquence d'autres formes d'inflammation chronique hépatique, et notamment, dans le cas que nous avons pris comme exemple de notre description (fig. 5), nous avons cru pouvoir en attribuer l'origine à une inflammation chronique d'origine lithiasique.

La troisième forme d'adénomes hépatiques (fig. 48) se présente avec une apparence histologique qui, au premier abord, peut rendre leur origine discutable et les faire considérer plutôt comme dérivant des conduits biliaires que du parenchyme lobulaire, d'où le nom de polyadénomes biliaires que leur donnent Kelsch et Kiener (1).

Ils sont en effet formés de tubes sinueux, tapissés d'un épithélium cubique, à gros noyau rond, assez chromatique, à protoplasma clair, et ressemblant ainsi davantage au revêtement prismatique des conduits biliaires des espaces portes qu'aux cellules des trabécules lobulaires. Mais, en étudiant attentivement les divers tubes qui constituent la masse adénomateuse, on en trouve quelques-uns dont le revêtement n'est pas uniforme, mais présente, à côté d'éléments cubiques à protoplasma incolore, d'autres plus volumineux, et dont le protoplasma se colore comme celui des cellules hépatiques, présente l'apparence granuleuse et la teinte brune caractéristique de ces éléments.

Les cellules de ces adénomes paraissent donc dériver, par un processus régressif, des cellules hépatiques elles-mêmes, et nous avons d'ailleurs l'exemple d'une transformation semblable dans une évolution analogue, qui s'observe fréquemment au cours des cirrhoses, la formation des néo-canalicules dont l'origine lobulaire, soutenue par Charcot et Gombault, Kelsch et Kiener, nous paraît également la plus probable. Aussi, et pour éviter toute confusion avec les proliférations adénomateuses des vrais canalicules biliaires, préférons-nous appeler cette troisième forme adénomateuse : *adénomes hépatiques tubulés*.

En dehors de la forme diffuse que constituent les néo-canalicules des cirrhoses, ces adénomes tubulés forment de petites tumeurs circonscrites, blanchâtres, fermes, consistantes. Celle qui nous a servi pour notre description ressemblait assez bien à une petite gomme du foie, et se rencontrait dans un foie peu altéré, présen-

(1) KELSCH et KIENER, Note sur les néoformations des canalicules biliaires dans l'hépatite (*Arch. de physiol.*, 1876).



tant seulement un léger épaississement de la capsule de Glisson des espaces portes.

De cette forme adénomateuse, nous devons rapprocher l'*épithéliome*

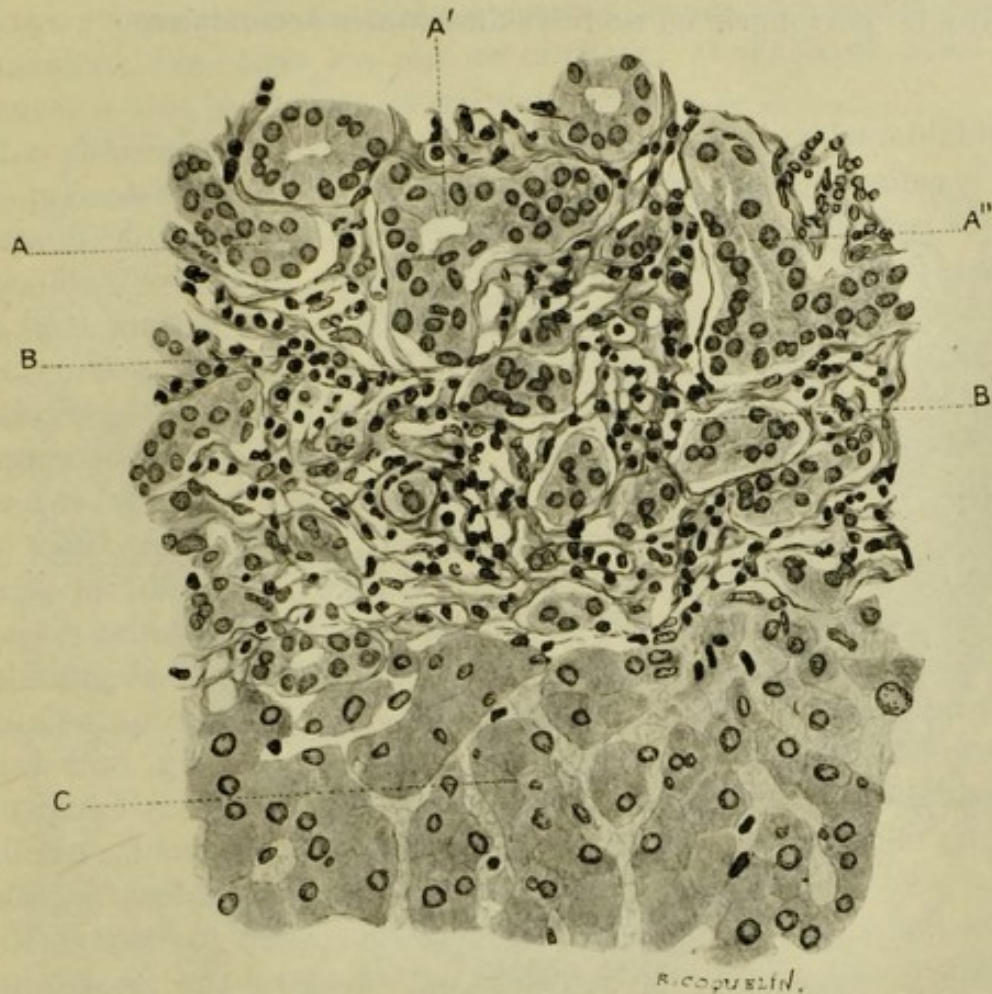


Fig. 48. — Adénome tubuleux du foie (Menetrier).

Petit noyau blanchâtre, gros comme un pois, arrondi, trouvé dans le foie d'une femme de soixante ans, morte de bronchopneumonie.

La petite tumeur est formée de tubes sinueux, assez courts, d'ailleurs coupés en divers sens, en raison de leurs sinuosités, et qui sont tapissés par un épithélium cubique, en revêtement régulier, avec lumière centrale vide et sans détritres biliaires. Les cellules sont plus petites que les cellules hépatiques; leurs noyaux sont à peu près de mêmes dimensions; elles en diffèrent surtout par leur protoplasma clair, non granuleux, ce qui les rapproche des cellules des conduits biliaires. Elles nous paraissent cependant résulter de la transformation des trabécules hépatiques, non seulement en raison de l'identité morphologique du noyau, mais surtout parce qu'à la périphérie de la tumeur un certain nombre de tubes sont tapissés de cellules qui ont encore conservé un protoplasma semblable à celui des cellules hépatiques, granuleux, brunâtre, et qu'on observe ainsi des formes de transition très nettes les unes aux autres. Ces figures, appréciables seulement par les caractères de coloration des cellules, ne sont pas visibles sur notre figure.

A, A', tubes adénomateux à revêtement de cellules cubiques à protoplasma clair; B, B', stroma de l'adénome infiltré de petites cellules de type lymphocytaire; C, C', trabécules hépatiques avoisinants. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

*hépatique tubulé*, qui se montre également constitué par des proliférations de cellules petites, cubiques, à gros noyau très chromatique, et disposées en revêtements tubulés, en tubes cellulaires creux, ramifiés et anastomosés, dans un stroma extrêmement peu déve-



loppé (fig. 49). Dans les cas que nous en avons observé, ces cancer tubulés hépatiques formaient de volumineuses tumeurs, du type du cancer massif, molles, encéphaloïdes, dégénérant au centre et envahissant à la périphérie en nodules disséminés secondaires.

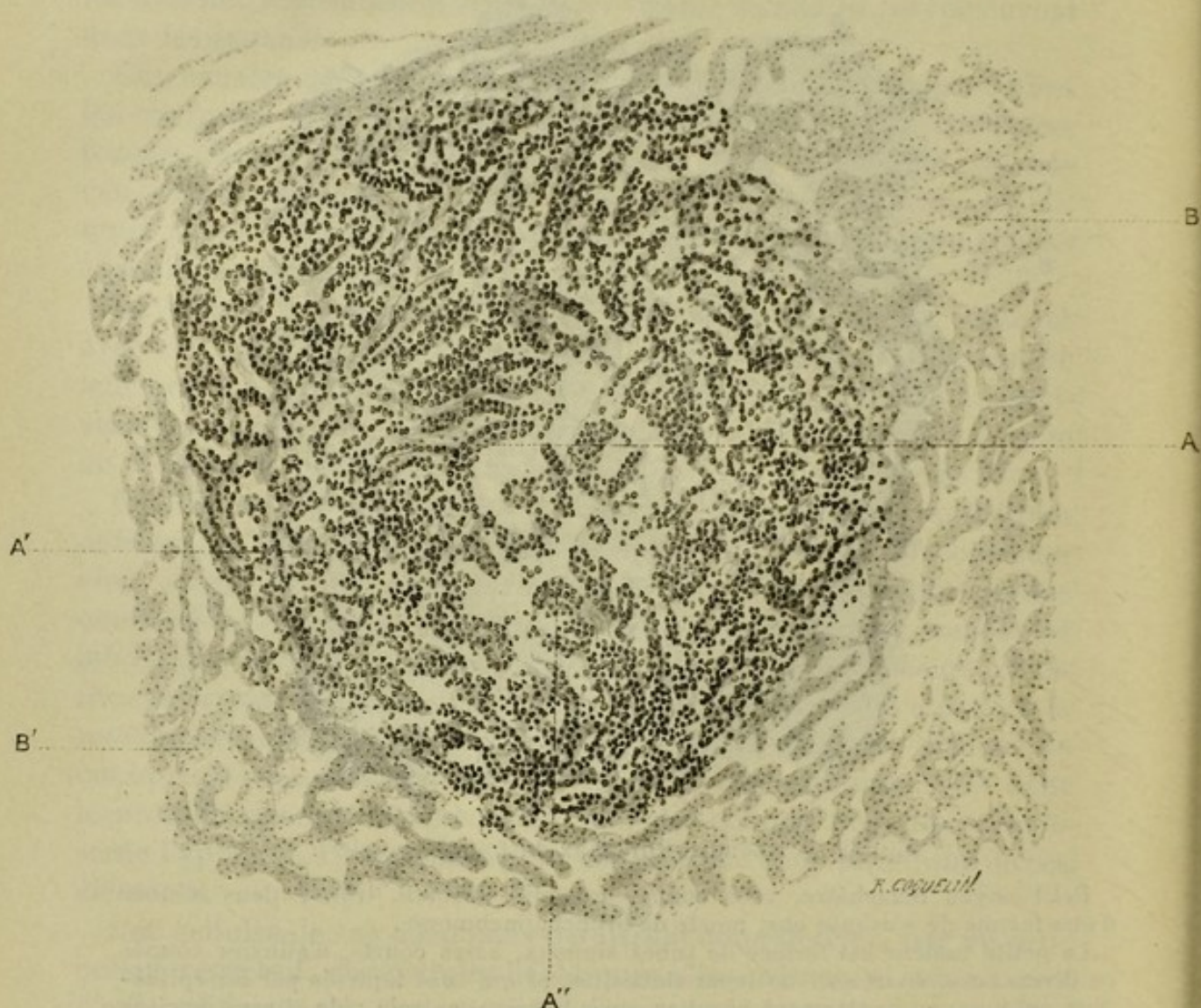


Fig. 49. — Cancer primitif du foie. Épithéliome tubuleux (Menetrier).

La figure représente un petit noyau secondaire, situé au pourtour d'un énorme cancer massif du foie (le foie pesait 3<sup>kg</sup>,500). La tumeur principale, d'aspect encéphaloïde, de consistance molle, était en grande partie dégénérée. Les cellules néoplasiques sont petites, cubiques, à gros noyau rond, fortement coloré. Elles sont généralement disposées en revêtement de conduits tubulés, sinueux, ramifiés et anastomosés, et rappellent assez bien, par leur morphologie et leur disposition, la forme adénomateuse tubuleuse du même organe.

A, A', A'', tubes épithéliomateux à revêtement cellulaire régulier; B, B', parenchyme hépatique sain avoisinant. (Grossissement : 80<sup>D</sup>.)

L'analogie étroite qui existe au point de vue morphologique entre l'adénome tubulé et l'épithéliome tubulé nous autorise donc à penser que le second dérive du premier, bien que nous n'ayons pas observé, comme pour les autres formes, les faits de passage de l'un à l'autre.



L'observation est d'ailleurs en ce cas beaucoup plus difficile, car nous ne connaissons pas exactement les conditions génératrices de cette forme d'adénome, tandis que la relation incontestable des adénomes acineux avec la cirrhose permet de les rechercher systématiquement dans tous les cas de cirrhose, et d'arriver ainsi à les trouver à tous les degrés de développement.

Les *formes atypiques* du cancer du foie dérivent vraisemblablement des précédentes. Du moins, pour les deux formes acineuse et tubuleuse il est fréquent, à côté des lésions épithéliomateuses typiques que nous venons de décrire, de trouver, soit dans le foie, soit dans les métastases, des masses épithéliales de cellules polyédriques, des cordons cellulaires disséminés dans le stroma conjonctif, des cellules polymorphes en infiltration plus ou moins diffuse, tous les degrés en somme de l'évolution atypique, et l'on est en droit de penser que les cancers du foie dans lesquels, à l'examen histologique, on ne trouve que de semblables apparences, résultent d'une évolution identique dont les débuts, la phase typique, ont disparu dans les masses cellulaires dégénérées qui constituent le centre des néoplasies volumineuses; dans ces cas, ce sont en effet de grosses cellules polyédriques, ou de formes irrégulières, anguleuses, en raquette et pourvues d'un gros noyau rond, présentant souvent des figures d'inclusions diverses, qui se voient en amas alvéolaires, ou en infiltrations diffuses, dans un stroma conjonctif tantôt lâche, et riche en petites cellules, tantôt dense et fibreux.

Mais souvent aussi, même dans ces cancers atypiques, on retrouve par places, en des points circonscrits, des formations tubuleuses, acineuses, ou même trabéculaires, rappelant par quelques traits les formes typiques vraisemblablement initiales (1).

*Hétérotopies cellulaires et cancers hétérotopiques.* — Des formations hétérotopiques s'observent, rarement du reste, dans le foie, notamment des kystes à revêtement de cellules cylindriques ciliées; et Sokoloff a observé un cancer hépatique à cellules cylindriques ciliées.

On peut d'autre part rencontrer, particulièrement à la face inférieure du lobe droit, des formations adénomateuses dont le type cellulaire, cellules claires, à petit noyau rond, fortement coloré, rappelle absolument les éléments des adénomes graisseux surrénaux et sont vraisemblablement en effet des hétérotopies surrénales. Ces

(1) Une forme d'épithéliome mélanique primitif du foie a été décrite par Belin. Le foie, énorme (5<sup>kg</sup>,330), était transformé en une masse à peu près uniformément noire; histologiquement, la tumeur était un épithéliome alvéolaire à cellules polymorphes, infiltré de pigment mélanique, aussi bien dans les cellules néoplasiques que dans le stroma et les cellules hépatiques. Il y avait en même temps une métastase ganglionnaire. Pendant la vie, on avait observé de la mélanurie. — J. BELIN, Observation de mélanose dans un cas de carcinome mélanique du foie (*France médicale*, 1886; *Bull. de la Soc. clinique*, 30 déc. 1886).



formations, que nous retrouverons plus fréquentes dans le rein, sont peut-être également dans le foie l'origine de cancers (1).

**Adénomes et cancers biliaires.** — Si nous ne considérons pas comme d'origine biliaire l'adénome tubuleux du foie, et même les néo-canalicules des cirrhoses, nous connaissons cependant des formations adénomateuses aux dépens des conduits biliaires intra-hépatiques. Ces vrais *adénomes biliaires* se reconnaissent surtout à leur siège dans les espaces portes et leurs connexions avec les vaisseaux biliaires préexistants. Ils peuvent se rencontrer au cours d'inflammations chroniques des voies biliaires et particulièrement d'origine lithiasique, mais nous en avons également observé dans des cas de rein polykystique, par une évolution parallèle, et vraisemblablement congénitale des conduits biliaires et des tubuli du rein. Ils se présentent alors comme un groupe de vaisseaux biliaires dilatés, remplissant un espace porte, dessinant une figure aréolaire dont les alvéoles sont tapissées d'un épithélium bas, cubique, ou même plat, et dont la trame est formée de tissu conjonctif dense, en continuité avec le tissu conjonctif de l'espace porte ; formant en somme un petit angiome biliaire dont les tubes ramifiés et contournés se continuent manifestement avec les conduits biliaires de l'espace porte (2).

D'autres fois le revêtement des cavités adénomateuses est formé de cellules cylindriques hautes, à noyau ovoïde basal.

Dans les voies biliaires extra-hépatiques, vésicule, conduits hépatique, cystique ou cholédoque, l'hyperplasie glandulaire, provoquée surtout par l'irritation chronique des calculs, aboutit à des formations adénomateuses, dont nous avons précédemment parlé en étudiant la formation cancéreuse à ses débuts dans la vésicule et au niveau de l'extrémité inférieure du cholédoque.

Dans la vésicule, ce sont de petites tumeurs assez semblables aux polypes muqueux de l'estomac et de l'intestin. Celles que nous avons observées étaient fort petites, mais on en a décrit d'un peu plus volumineuses, et capables d'oblitérer plus ou moins complètement le calibre du col de la vésicule. Outre la forme polypeuse, elles peuvent aussi se présenter en mamelons aplatis, épaissements partiels de la muqueuse. Elles sont formées de glandes hypertrophiées, dont le revêtement cylindrique est tantôt nettement muqueux, tantôt petit, coloré, ou se rapprochant même de la forme cubique.

Chez les lithiasiques, on trouve avec une grande fréquence une hyperplasie diffuse des glandes de la région vaticienne du cholédoque ; il n'y a pas là, à proprement parler, formation de tumeur,

(1) PÉPÈRE, Tumeur primitive du foie originaire des germes aberrants de la capsule surrénale (*Arch. de méd. expér.*, 1902).

(2) MENETRIER et AUBERTIN, Gros rein polykystique chez l'adulte (*Soc. méd. des hôp.*, 1902).



mais augmentation de volume des glandes et des plis de la muqueuse au fond desquels elles sont logées, ce qui donne à une coupe parallèle à la direction du conduit une apparence de villosités accolées, entre lesquelles il est difficile de distinguer la cavité même du cholédoque et celle des conduits excréteurs des glandes. Et cela se voit surtout dans la lithiasé à petites concrétions, multiples, qui souvent stagnent entre ces villosités, déterminant une rétention incomplète de la bile, un ictère chronique avec chasses biliaires intermittentes et alternatives de décoloration et de recoloration des matières.

Les glandes hyperplasiques sont augmentées de volume, leur épithélium est un revêtement cylindrique haut, muqueux, à portion centrale claire et parfois caliciforme, à noyau basal, ovoïde.

Il est remarquable que, dans ces cas, l'hyperplasie porte habituellement non seulement sur les glandes du cholédoque, mais également sur la portion avoisinante du canal pancréatique, qui présente la même apparence villose et les mêmes hyperplasies glandulaires, et avec des revêtements cellulaires de morphologie identique.

Ce point est intéressant à noter, car ces hyperplasies glandulaires adénomateuses peuvent être le point de départ d'une évolution cancéreuse: le cancer de l'ampoule de Vater, que les auteurs s'efforcent de rapporter tantôt aux voies biliaires et tantôt aux voies pancréatiques, et qui est en réalité d'origine vaticienne, c'est-à-dire le même dans toute cette région où se fusionnent les deux conduits et leurs appareils glandulaires annexes (1).

Les *cancers biliaires*, relativement fréquents au niveau de la vésicule, sont très rares dans le foie, dans les gros conduits, sauf à l'extrémité terminale, l'ampoule de Vater, où ils se présentent moins exceptionnellement. Et cette répartition est bien en rapport avec les causes irritatives, la lithiasé notamment, constante dans tous les cas de cancer de la vésicule, et, pour l'ampoule de Vater, si la lithiasé ne s'observe pas dans tous les cas, cette région, en raison de la proximité de l'intestin, est exposée à des causes d'irritation infectieuse extrêmement nombreuses.

La *forme typique du cancer biliaire* est un épithéliome cylindrique, très voisin, dans sa morphologie, et de l'épithélium des adénomes et de l'épithélium biliaire lui-même, car ce revêtement très peu différencié est par là même peu modifié dans ses évolutions néoplasiques.

Dans un cas d'épithéliome développé à la partie inférieure du foie, au niveau des gros conduits voisins du hile, que nous avons étudié,

(1) *Cancers de l'ampoule de Vater. Rapports des cancers du pancréas et des cancers dits de l'ampoule de Vater.* — BARD, Cancer du pancréas, forme excrétoire (*Journ. des mal. cancér.*, 1896). — HANOT, Cancer pancréatico-biliaire (*Bull. méd.*, 1896). — RENDU, Cancer intestinal (*Soc. de biol.*, 1896). — DURAND-FARDEL, Cancer biliaire (*Presse méd.*, 1896).



la tumeur était formée de tubes tapissés de cellules cylindriques très hautes et très étroites, avec un noyau basal ovoïde. Ces tubes d'apparence glandulaire étaient renfermés dans un stroma fibreux dense, et présentaient de place en place des grains calcaires situés au centre des masses épithéliales.

Le cancer de la vésicule est un épithéliome cylindrique, à cellules tantôt hautes et claires, tantôt petites et colorées, comme dans les adénomes, présentant une disposition tubulée, avec cavité centrale, ou formant des tubes pleins, ou encore tendant à l'évolution atypique.

Enfin le *cancer de l'ampoule de Vater* (1) (fig. 50) se présente également comme un type d'épithéliome cylindrique, formé de tubes d'apparence glandulaire, avec cavité centrale, et tapissés d'un épithélium cylindrique muqueux très haut, ou plus souvent à protoplasma coloré et non muqueux. Le stroma conjonctif est peu développé, et la néoplasie forme des masses surtout cellulaires, rappelant de très près la structure glandulaire et qui remplissent d'abord la cavité de l'ampoule, celle des conduits cholédoque ou pancréatique, selon que la lésion est primitivement circonscrite ou diffuse, et s'infiltrant ensuite dans les tissus voisins, la paroi intestinale, le pancréas. Ces tumeurs peuvent envahir les ganglions et former des métastases; mais le plus souvent elles tuent avant d'avoir acquis de grandes dimensions; car, encore toutes petites, elles amènent, par leur situation, la rétention septique de la bile et un ictère grave rapidement mortel.

A côté de ces formes typiques des cancers biliaires, il faut décrire une *forme métatypique*, qui se montre en relation avec des altérations antérieures du revêtement cellulaire, de tout point comparables à celles que nous avons décrites dans les poumons et dans les bronches. Zenker, Ohloff (2) ont vu dans les inflammations chroniques de la vésicule biliaire, provoquées par la lithiase, des transformations métatypiques de son revêtement épithélial devenu pavimenteux à plusieurs couches, et subissant par places la transformation cornée. Et ils ont l'un et l'autre observé un cas d'épithéliome développé aux dépens de la muqueuse ainsi transformée et présentant également le type pavimenteux corné.

Les *cancers biliaires* sont souvent *atypiques*; ce sont alors des épithéliomes à cellules polymorphes, en tubes, cordons anastomosés, alvéoles ou infiltration diffuse, et dont on peut parfois

(1) LETULLE, CARNOT, *Soc. méd. des hôp.*, 1906. — SCHULLER, *Zur Casuistik und Chirurgie der primären Carcinoms der Papilla Vateri (Beiträge z. klin. Chir., Bd. XXXI)*. Métastases dans 15 p. 100 des cas. — DOMINICI, *Cancer de la région vatricienne (Presse médicale, 1899)*.

(2) ZENKER, *Der primäre Krebs der Gallenblase, und seine Beziehung zum Gallensteine, und Gallenblasenarben (Deutsche Arch. f. klin. Med., 1889)*. — OHLOFF, *Ueber Epithelmetaplasie und Krebsbildung an der Schleimhaut von Gallenblase und Trachea, Inaug. Diss. Greifswald, 1891*.



retrouver l'origine typique par quelques parties dont les cellules ont encore conservé la forme cylindrique. Nous avons observé un de ces cancers atypiques de la vésicule et des grosses voies biliaires,

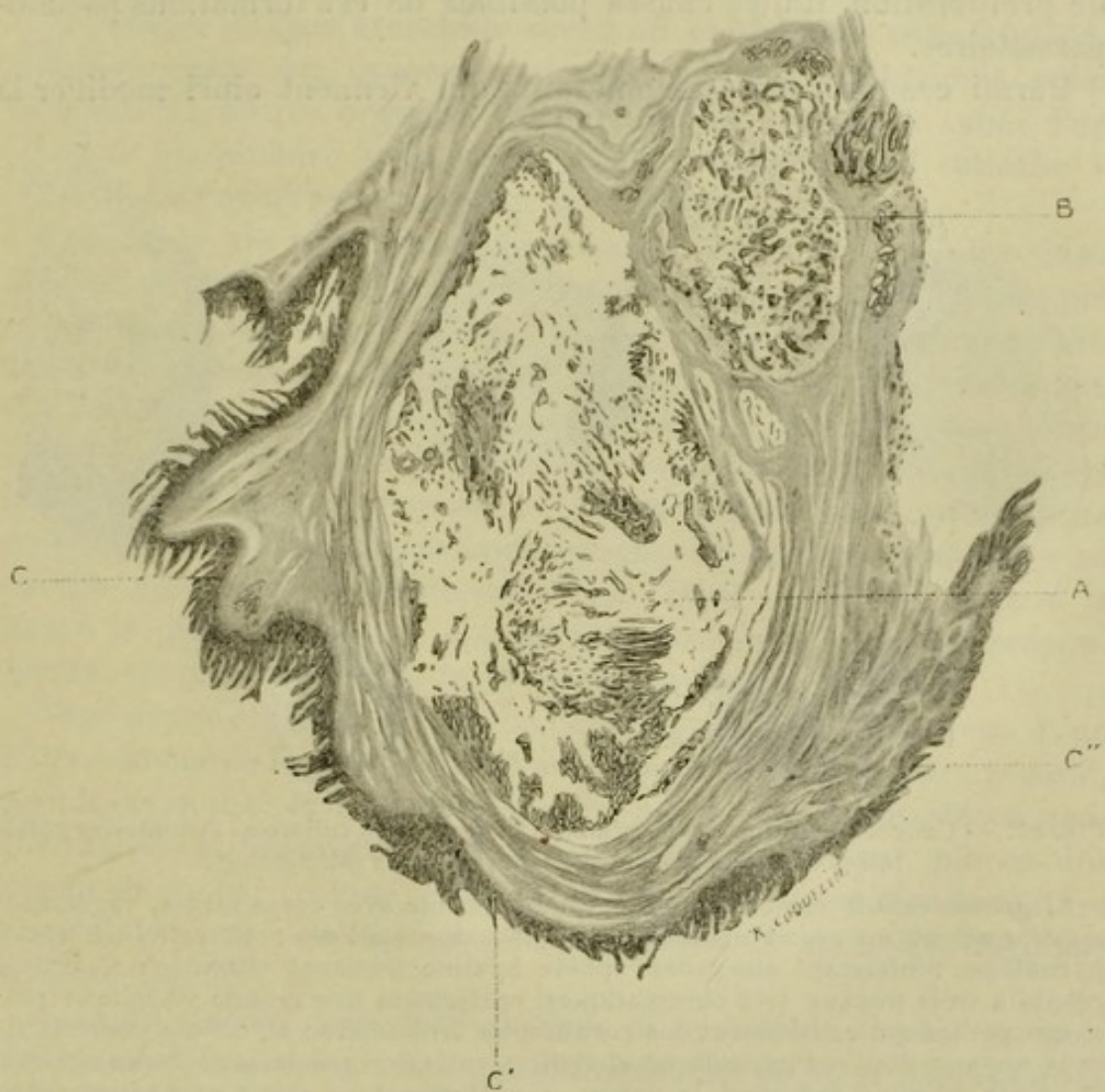


Fig. 50. — Cancer de l'ampoule de Vater. Épithéliome cylindrique typique (Menetrier).

Petit cancer de l'ampoule de Vater, rencontré chez un homme de cinquante-cinq ans ayant présenté antérieurement des antécédents de coliques hépatiques, et mort d'ictère grave un mois après le début de la rétention biliaire.

La cavité de l'ampoule, coupée en travers un peu au-dessus de son ouverture dans l'intestin, est remplie de masses néoplasiques végétantes formées de tubes épithéliaux tapissés de cellules cylindriques à protoplasma coloré. Outre les végétations intracavitaires, les tubes épithéliomateux infiltrent tout au pourtour les parois de l'ampoule.

A, cavité de l'ampoule remplie de végétations d'épithéliome cylindrique; B, infiltration cancéreuse des parois; C, C', C'', muqueuse duodénale, avec ses villosités, non envahie par le cancer, et recouvrant la tumeur qui n'est pas encore ulcérée dans l'intestin. (Grossissement : 90.)

envahies sur presque toute leur longueur, et dans lequel les cellules présentaient à profusion des anomalies morphologiques (fig. 51), soit totales, soit partielles, et des figures d'inclusions cellulaires extrêmement nombreuses et variées : cellules à noyaux multiples,



corps inclus, hyalins, homogènes ou opaques, libres dans des vacuoles, simples ou multiples, de douze à quinze dans une seule cellule, vacuoles sécrétoires, dégénérescences partielles, anomalies de prolifération, toutes causes possibles de ces formations pseudo-parasitaires.

Parmi ces processus dégénératifs qui viennent ainsi modifier la

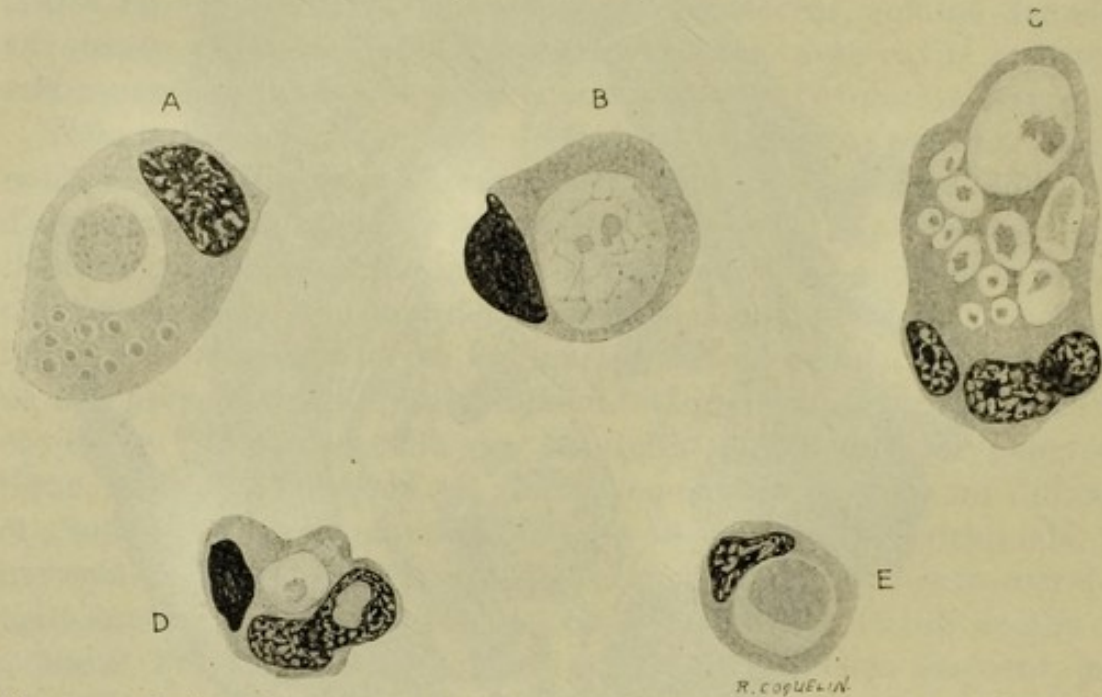


Fig. 51. — Cancer atypique de la vésicule et des voies biliaires. Anomalies cellulaires et inclusions pseudo-parasitaires (Menetrier).

A, grosse cellule renfermant une grande vacuole avec corps inclus, vaguement mûriforme, et un grand nombre de petits corps auréolés ; B, cellule à noyau pycnotique renfermant une grosse sphère hyaline finement réticulée ; C, cellule géante à trois noyaux très chromatiques, renfermant une grande vacuole et plusieurs petites qui contiennent des corpuscules irréguliers ; D, cellule pourvue de deux noyaux dont un pycnotique et renfermant une vacuole avec corps central ; E, grosse vacuole refoulant le noyau et renfermant un corps vaguement mûriforme. (Grossissement : 800<sup>b</sup>.)

Ces diverses inclusions représentent plusieurs des figures décrites comme parasites des cancers par un certain nombre d'auteurs. Malgré leur ressemblance avec les figures de Borrel concernant l'évolution anormale des centrosomes, il nous paraît s'agir en ce cas plutôt d'élaborations intracellulaires colloïdes, forme de dégénérescence particulièrement fréquente dans ces cancers des voies biliaires.

physionomie des épithéliomes, la dégénérescence *colloïde* est particulièrement fréquente dans les cancers de la vésicule et des conduits biliaires. Elle se présente, soit sous forme de dégénérescence intracellulaire, toutes les cellules étant globuleuses, plus ou moins distendues par une masse colloïde qui les déforme ; ou, comme nous l'avons décrit dans le cancer colloïde gastrique, les masses colloïdes fusionnées après rupture des cellules forment des amas plus ou moins considérables de cette substance amorphe, et modifient ainsi même l'apparence macroscopique du cancer (1).

(1) *Cancer des voies biliaires*. — DEVIC et GALLAVARDIN, Étude sur le cancer primitif des canaux biliaires, cholédoque, hépatique et cystique (*Revue de médecine*).



**Cancers du pancréas.** — Bard et Pic distinguent deux formes principales du cancer du pancréas : le cancer glandulaire et le cancer des conduits excréteurs.

Le cancer de type excrétoire serait un épithéliome cylindrique ne différant guère des cancers analogues nés des épithéliums cylindriques des autres organes, tumeur lobulée, formée de tubes d'apparence glandulaire juxtaposés. A cette forme, Bard rattache la plupart des cancers de l'ampoule de Vater.

Le cancer de type glandulaire serait formé de cellules assez grosses, globuleuses, arrondies, finement granuleuses, à noyau peu volumineux, faiblement coloré. A la périphérie des masses épithéliales, les cellules seraient souvent cubiques ou pseudo-cylindriques. Ces cellules renfermeraient fréquemment des globes hyalins à leur intérieur. Renfermés dans un stroma de tissu conjonctif adulte, ces éléments, suivant leur disposition, présenteraient trois variétés principales ; épithéliome glandulaire tubulé, épithéliome alvéolaire en cavités arrondies ou fusiformes, que Bard considère comme la forme la plus typique, et épithéliome alvéolaire à stroma prépondérant, correspondant à la forme macroscopique du squirre (1).

Nous avons étudié deux cas de cancer primitif du pancréas. L'un d'eux, cancer de la tête, formé d'une grosse tumeur à centre ramolli, pseudo-kystique, et accompagnée de nombreuses métastases ganglionnaires et hépatiques, nous a paru présenter par places des lésions de cancer typique, c'est-à-dire rappelant assez bien la texture glandulaire pour qu'il nous semble mériter le nom d'*épithéliome acineux* (fig. 52).

Dans un stroma conjonctif délicat, et semblable à celui qui normalement délimite les acini glandulaires, les cellules néoplasiques sont disposées en revêtements stratifiés, tapissant de petites cavités pourvues d'une lumière centrale, et rappelant assez bien la forme acineuse, avec une notable hypertrophie et une épaisseur plus grande des couches cellulaires. Ces cellules sont allongées, cylindriques ou pyramidales, petites et grêles ; leur noyau ovoïde, bien coloré, occupe la partie moyenne de l'élément ; leur protoplasma est faiblement coloré ; il ne présente ni granulations, ni inclusions.

Cette apparence typique ne se rencontre, du reste, que dans une partie du tissu. A côté, les cellules cylindriques, grêles, forment des tubes pleins, où elles se disposent sur plusieurs couches, leur grand diamètre dirigé perpendiculairement à la direction des tubes. En d'autres points enfin, les cellules, plus irrégulières, sont disposées

cine, 1901). — CLAISSE, *Soc. des hôp. et Presse médicale*, 1897. — INGELRANS, Le cancer primitif du canal hépatique (*Arch. gén. de méd.*, 1902). — PLANTEAU et COCHEZ, Un cas de cancer primitif juxta-hépatique des canaux biliaires (*Revue de méd.*, 1903).

(1) BARD et PIC, Cancer du pancréas (*Revue de méd.*, 1888)



dans des loges du tissu conjonctif épaissi, rappelant l'apparence alvéolaire.

Dans notre second cas, des cellules polyédriques, irrégulières, renfermant fréquemment des inclusions, et notamment des globes hya-



Fig. 52. — Cancer du pancréas. Épithéliome typique (Menetrier).

Ce cancer, développé chez une femme de cinquante-cinq ans, formait une tumeur grosse comme le poing, à centre ramolli, et occupant la tête du pancréas, sans cependant comprimer les voies biliaires. Il y avait des métastases ganglionnaires et hépatiques.

Les cellules néoplasiques sont disposées en lobules séparés par un stroma conjonctif à tractus déliés, et correspondant assez bien dans leur forme générale aux acini de la glande pancréatique. Les cellules sont même en certains points disposées en revêtement cavitaire, et régulièrement rangées côte à côte ; dans la plupart, elles sont agglomérées en bloc massif, sans ordre et sans cavité centrale.

A, acinus néoplasique dont les cellules allongées, cylindriques ou pyramidales, forment un revêtement régulier avec ébauche de cavités où se trouvent quelques éléments dégénérés ; B, B', B'', amas cellulaires pleins où les cellules de morphologie variable, polyédriques allongées, sont agglomérées sans ordre ; C, C', C'', stroma conjonctif. (Grossissement : 317<sup>D</sup>).

lins, étaient disposées dans les cavités d'apparence alvéolaire d'un tissu conjonctif adulte. Nous le rangerons dans les formes atypiques.

Nous manquons complètement de documents sur les formes hyperplasiques aux dépens desquelles le cancer du pancréas se développe.



V. — *CANCERS DES GLANDES VISCÉRALES  
ET DES PARENCHYMES ÉPITHÉLIAUX.*

**Cancers du rein et des voies urinaires.** — Le rein est chez l'adulte un organe complexe, dont les revêtements épithéliaux, hautement différenciés pour leurs fonctions, présentent de très notables variétés morphologiques, suivant les diverses régions du tube urinifère, depuis son origine à la capsule de Bowmann, jusqu'à sa terminaison aux papilles du bassinet. Il ne faut pas, pourtant, rechercher un aussi grand nombre de types cellulaires dans les formations néoplasiques, et déjà dans les inflammations chroniques, plus encore dans les processus hyperplasiques et adénomateux, nous voyons une tendance générale à la réduction des types cellulaires aboutissant à des formes prismatiques ou cubiques, qui sont précisément celles que nous retrouverons dans les néoplasies les plus typiques.

Le phénomène le plus commun dans les altérations irritatives chroniques des tubes urinifères est donc la réduction et l'uniformisation des types cellulaires.

L'hyperplasie irritative ou régénératrice en est un autre, et marque le début de l'évolution néoplasique. Il faut toutefois ne pas considérer comme hyperplasies régénératrices toutes les augmentations de volume partielles du tissu rénal et des tubuli que l'on peut observer dans les néphrites chroniques et particulièrement la néphrite interstitielle, et nous avons à ce propos montré que l'augmentation de volume des tubuli et l'aspect pseudo-adénomateux du tissu rénal à ce niveau pouvaient tenir à des phénomènes de rétention sécrétoire, par obstruction tubulaire en aval, et n'indiquent nullement une hyperplasie véritable (1).

Les vraies *formations adénomateuses* sont, si nous en jugeons du moins par notre expérience personnelle, relativement rares dans le rein. Encore en faut-il distraire les hétérotopies surrénales, spécialisées par leur origine, leur nature, et les néoplasies qui en sont la conséquence.

Les *adénomes du rein* sont de petites tumeurs des dimensions d'une tête d'épingle, un petit pois, une cerise, siégeant dans la couche corticale, sous la capsule, nettement limitées, de couleur jaune, gris blanchâtre ou jaune blanchâtre : ils sont souvent multiples.

Histologiquement ils se présentent sous deux formes principales. Les *adénomes canaliculaires ou tubulaires*, formés de tubes épithéliaux anastomosés, avec une lumière centrale, entourée de cellules cubiques, plus petites que celles des tubuli, et parfois disposées sur plusieurs

(1) MENETRIER et BLOCH, Lésions du rein dans un cas d'anurie au cours d'une néphrite interstitielle (*Soc. anat.*, 1904; *Tribune médicale*, 1904).



couches et saillantes dans l'intérieur du tube. Ces tubes épithéliaux sont contenus dans un tissu conjonctif riche en capillaires dilatés, et entourés d'une zone scléreuse qui les encapsule.

Les *adénomes papillaires ou cavitaires* présentent un degré de métatypie plus complet. Ce sont des cavités renfermant un nombre plus ou moins considérable de saillies ramifiées, d'apparence papillaire, et formées d'un axe conjonctivo-vasculaire tapissé d'un revêtement de cellules tantôt volumineuses et infiltrées de graisse, tantôt petites, cubiques, à gros noyau remplissant presque tout l'élément, ou encore cylindriques à noyau basal.

Sabourin, qui a particulièrement étudié ces petites tumeurs, a montré leurs relations avec le processus inflammatoire chronique de la cirrhose rénale.

Sturm a, d'autre part, insisté sur leur transformation en cancer. Et les faits de transition en ont été étudiés par Albarran et Imbert (1).

Les relations entre les processus inflammatoires, hyperplasiques et néoplasiques sont donc tout aussi évidentes dans le rein que dans les autres organes.

Nous remarquerons seulement que dans l'appréciation des observations publiées il faut, pour le rein comme pour le foie, faire les mêmes réserves au sujet de l'emploi du mot adénome, car bon nombre des auteurs qui s'en sont servi l'ont appliqué à de vrais cancers, soit parce que la formation néoplasique conservait l'apparence glandulaire, soit parce qu'il s'agissait de faits où l'épithéliome résultait de la transformation d'adénomes, et où les lésions de l'hyperplasie adénomateuse se présentaient en même temps que la néoplasie épithéliomateuse (2).

Nous ne rangerons pas dans les adénomes, et moins encore dans les épithéliomes des reins, l'évolution polykystique de ces organes, le gros rein polykystique (3), car, ainsi que nous l'avons exposé dans un travail antérieur, ce dernier paraît bien une malformation d'origine congénitale, à évolution progressive, mais sans tendance réellement proliférative et néoplasique (4). Peut-il être néanmoins, comme tant d'autres malformations, le point de départ d'un néo-

(1) SABOURIN, Contribution à l'étude de la cirrhose rénale. Étude de quelques variétés de tumeurs du rein (*Arch. de physiol.*, 1882). — Étude de la dégénérescence kystique des reins et du foie (*Arch. de physiol.*, 1882). — Étude sur quelques variétés de tumeurs du rein dans la cirrhose rénale (*Arch. de physiol.*, 1882). — Sur quelques cas de cirrhose rénale avec adénomes multiples (*Revue de méd.*, 1884). — STURM, Ueber das Adenom der Niere und über die Beziehung derselben zur einigen anderen Neubildungen der Niere (*Arch. der Heilkunde*, 1875). — ALBARRAN et IMBERT, Les tumeurs du rein. Paris, 1903.

(2) SABOURIN et OETTINGER, Adénome volumineux du rein ayant donné lieu à la production de nodules secondaires dans le poumon (*Revue de méd.*, 1885). — GIRAUDÉAU et LEGRAND, *Gaz. hebdom.*, 1887.

(3) LEJARS, Thèse de Paris, 1888.

(4) MENETRIER et AUBERTIN, Gros rein polykystique chez l'adulte (*Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1902).



plasme? Le fait est possible, mais nous n'en connaissons pas d'exemple.

L'*épithéliome tubuleux* (fig. 53) représente la forme la plus typique du cancer du rein; il ressemble à l'adénome tubuleux, dont il dérive vraisemblablement, et il rappelle d'assez près l'aspect des tubuli, du moins tels qu'ils se présentent avec leur épithélium modifié au cours des processus inflammatoires chroniques, des néphrites interstitielles notamment.

Il est, en effet, constitué par des cellules épithéliales volumi-



Fig. 53. — Épithéliome typique du rein (épithéliome tubuleux) (Menetrier).

Petit cancer gros comme une noix, trouvé dans un rein atteint de néphrite interstitielle chez une femme de soixante ans morte de ramollissement cérébral.

Le néoplasme est formé de tubes sinueux et ramifiés, tapissés de grosses cellules cubiques ou prismatiques et ressemblant de très près aux tubuli du rein modifiés par les processus inflammatoires chroniques. Ces tubes sont contenus dans un stroma de tissu conjonctif lâche dans lequel serpentent de gros capillaires dilatés.

A, A', tubes épithéliomateux; B, stroma conjonctif; C, C', C'', capillaires sanguins. (Grossissement : 97<sup>D</sup>.)

neuses, cubiques, à protoplasma coloré, à gros noyau rond, situé au centre de l'élément, et qui tapissent des tubes, semblables aux tubes urinifères, mais plus irrégulièrement conformés, dilatés par places, rétrécis en d'autres points, ramifiés, anastomosés, et, en certains points même, présentant dans leur intérieur des végétations ramifiées, semblables à celles que nous allons trouver prédominantes dans les autres formes de cancers du rein. Ces tubes épithéliaux



sont directement en rapport avec le stroma conjonctif, sans interposition de membrane propre. Les vaisseaux du stroma sont des capillaires considérablement dilatés.

Dans le cas que nous prenons comme exemple, et auquel est empruntée notre figure, ce cancer était encore tout à ses débuts, de très petit volume, des dimensions d'une aveline, et se caractérisant seulement par la tendance infiltrante des tubes épithéliaux proliférés. Mais nous avons retrouvé le même type dans des cas beaucoup plus avancés, avec volumineuse tumeur rénale, et formation de métastases; avec moins de pureté, il est vrai, et présentant fréquemment une dégénérescence graisseuse avancée des cellules.

La forme la plus commune du cancer épithélial du rein est un *épithéliome végétant mélatypique*, qui présente des rapports morphologiques évidents avec les adénomes papillaires, et se caractérise, en effet, par des cavités tapissées d'un revêtement régulier de cellules cylindriques, ou cubiques, et dans lesquelles s'épanouissent des végétations arborescentes, formées par un axe conjonctivo-vasculaire émané du stroma pariétal, et recouvert dans toutes ses divisions et subdivisions par un revêtement épithélial semblable à celui qui tapisse la paroi des cavités, et d'ailleurs en continuité directe avec lui (fig. 54).

Cette forme se relie d'ailleurs directement à la forme typique, dont elle paraît n'être qu'une accentuation. Déjà dans la forme typique on peut voir par places une tendance à la formation de végétations cavitaires. Ici il semble bien que les grandes cavités irrégulières, qui renferment les végétations ramifiées, ne soient que la transformation, par suite de la prolifération excessive du revêtement épithélial, des tubes ramifiés et anastomosés de la forme typique.

C'est, en effet, aux propriétés particulières de ces revêtements épithéliaux, dont la fonction normale est de tapisser sur une seule couche des tubes ou cavités, que sont dues les apparences particulières des épithéliomes et des adénomes rénaux. Aussi la qualification d'adénomes et d'épithéliomes papillaires nous paraît-elle fâcheuse, parce que, impliquant une assimilation avec les néoplasies des revêtements pourvus d'appareils papillaires, elle semble indiquer dans ces formations une participation égale du revêtement épithélial et de la couche conjonctivo-vasculaire sous-jacente, ce que, dans ce cas, nous croyons erroné. Manifestement, dans ces cancers, la prolifération est purement épithéliale; mais cet épithélium a conservé de ses propriétés normales la faculté de ne se multiplier qu'en revêtement de surface, et la membrane qu'il forme ainsi doit nécessairement se plisser au fur et à mesure qu'elle s'étend, entraînant secondairement à sa suite le tissu conjonctivo-vasculaire sur lequel elle repose et auquel elle adhère. Et la preuve de cette prolifération épithéliale exclusive nous est fournie par la constatation des figures de karyokinèse uni-



quement dans le revêtement épithélial, et plus nettement encore, dans la formation des métastases par la constatation de la migration cellulaire exclusivement épithéliale, les cellules qui envahissent les vaisseaux, qui se rencontrent libres dans leur intérieur (fig. 55) et

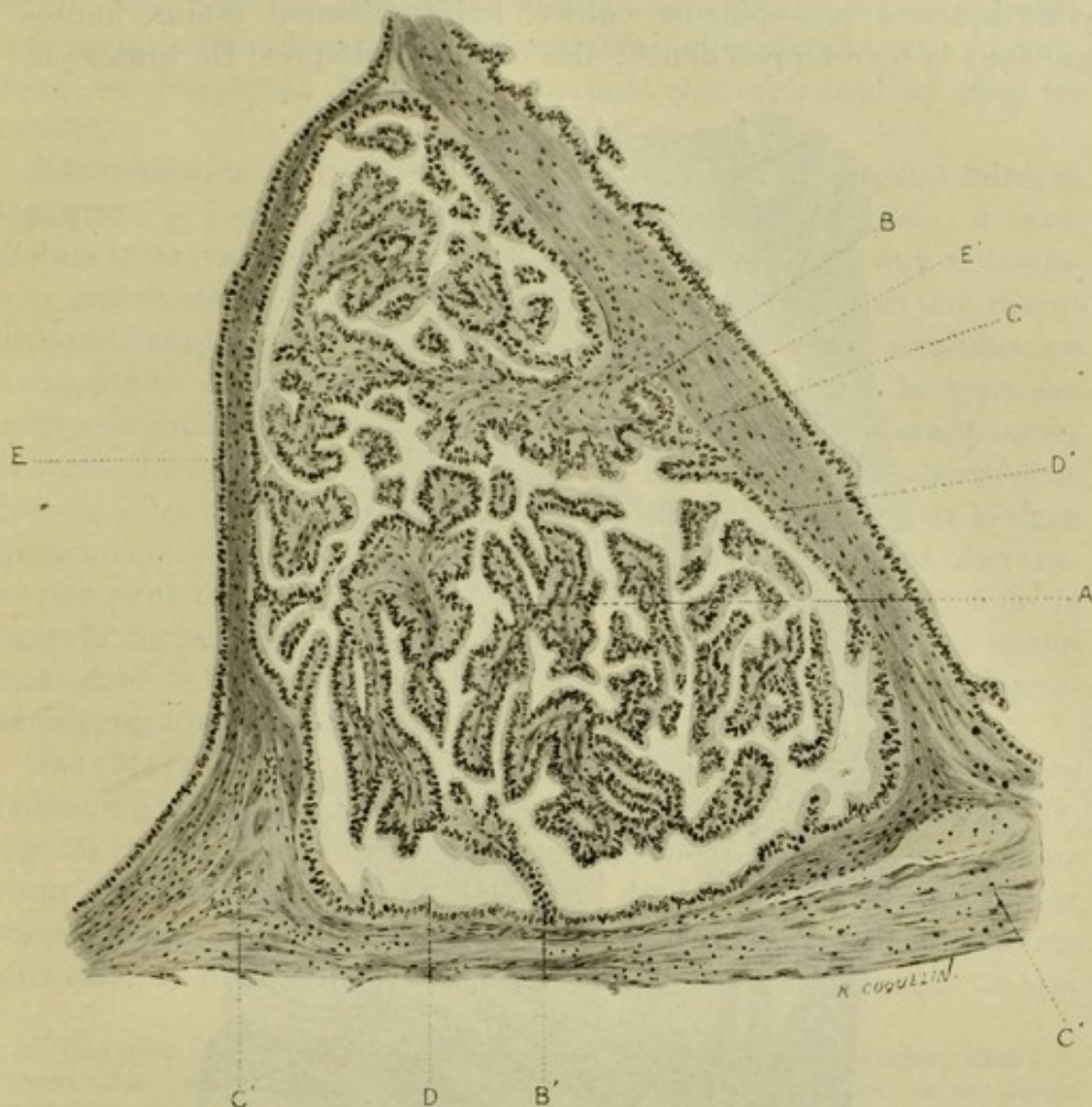


Fig. 54. — Épithéliome métatypique du rein (épithéliome cylindrique végétant) (Menetrier).

La tumeur est constituée par des cavités limitées par un stroma conjonctif fibreux; ces cavités sont de forme irrégulière, souvent de coupe triangulaire comme le représente notre figure; elles sont tapissées d'un revêtement continu de cellules cylindriques à protoplasma clair, disposées sur une seule couche. De la paroi partent des végétations tapissées du même revêtement épithélial, reposant sur un axe conjonctivo-vasculaire en ramifications arborescentes et qui remplissent toute la cavité.

A, cavité remplie de végétations arborescentes; B, B', implantation des végétations sur la paroi; C, C', C'', stroma conjonctif; D, D', revêtement cylindrique pariétal; E, E', revêtement de cavités voisines. (Grossissement : 97<sup>D</sup>.)

qui, arrêtées dans les réseaux capillaires, reproduisent le néoplasme, étant exclusivement des cellules épithéliales.

Aussi préférons-nous le terme d'*épithéliome végétant* pour caractériser cette forme métatypique du cancer du rein.



Avec cette texture générale, le revêtement épithélial varie selon les cas, et nous avons observé des cellules cylindriques, assez hautes, à protoplasma clair, presque d'apparence muqueuse; telle elle est la forme représentée dans notre figure 54; des cellules cylindriques à protoplasma coloré, habituellement moins hautes que dans la forme précédente; des cellules cubiques. De toutes ces



Fig. 55. — Propagation du cancer par les vaisseaux sanguins. Cancer du rein. Envahissement des veines (Menetrier).

A, cellules épithéliales libres dans la cavité d'une veine rénale, à peu de distance de la masse principale d'un cancer du rein; B, tissu rénal sain; C, artère; D, glomérule. (Grossissement : 97<sup>D</sup>.)

variétés cellulaires, nous pouvons d'ailleurs retrouver les analogues dans le revêtement des tubes rénaux modifiés des néphrites chroniques.

Dans ces formes, on peut également trouver des cellules atypiques en cordons cellulaires pleins, ou en infiltration dans le stroma. Pourtant l'épithéliome rénal paraît rarement tout à fait atypique, ou du moins nous n'en avons pas observé.



Le stroma est un tissu conjonctif adulte, disposé en travées, parois cavitaires, avec des végétations, formé aux dépens du tissu conjonctif préexistant de la région et paraissant entièrement subordonné dans son développement à la végétation épithéliale. Les vaisseaux sont souvent peu développés et, quand les masses néoplasiques ont atteint des dimensions notables, elles dégénèrent; souvent aussi, ces vaisseaux fragiles se rompent et remplissent de sang les cavités.

**Hétérotopies cellulaires et cancers du rein d'origine hétérotopique.** — Parmi les formations adénomateuses du rein, il faut, depuis les travaux de Grawitz (1), faire une place à part aux *hétérotopies surrénales*. Ce sont soit dans la capsule, soit plus ou moins profondément dans le tissu rénal, de petites tumeurs, arrondies ou irrégulières, et constituées histologiquement suivant le type des *adénomes graisseux surrénaux*. Souvent confondues avec les adénomes propres du rein, qui peuvent d'ailleurs être également chargés de graisse, elles ne représentent pas un phénomène insolite, car le tissu surrénal possède une notable disposition aux localisations aberrantes; on peut trouver, et nous l'avons observé, un émiettement de la capsule surrénale sur toute la surface du rein; on rencontre également dans le foie, le ligament large, l'épididyme, des nodules surrénaux ectopiques.

Dans les cas types, il y a d'ailleurs une ressemblance parfaite entre l'adénome graisseux surrénal et l'hétérotopie surrénale rénale (2) (fig. 56 et 58). Même apparence générale du tissu, dont la couleur jaune clair tranche sur le fond brun du parenchyme rénal, et sur coupes, après coloration, paraît même aux faibles grossissements plus clair et plus transparent que le tissu rénal avoisinant. Ce qui

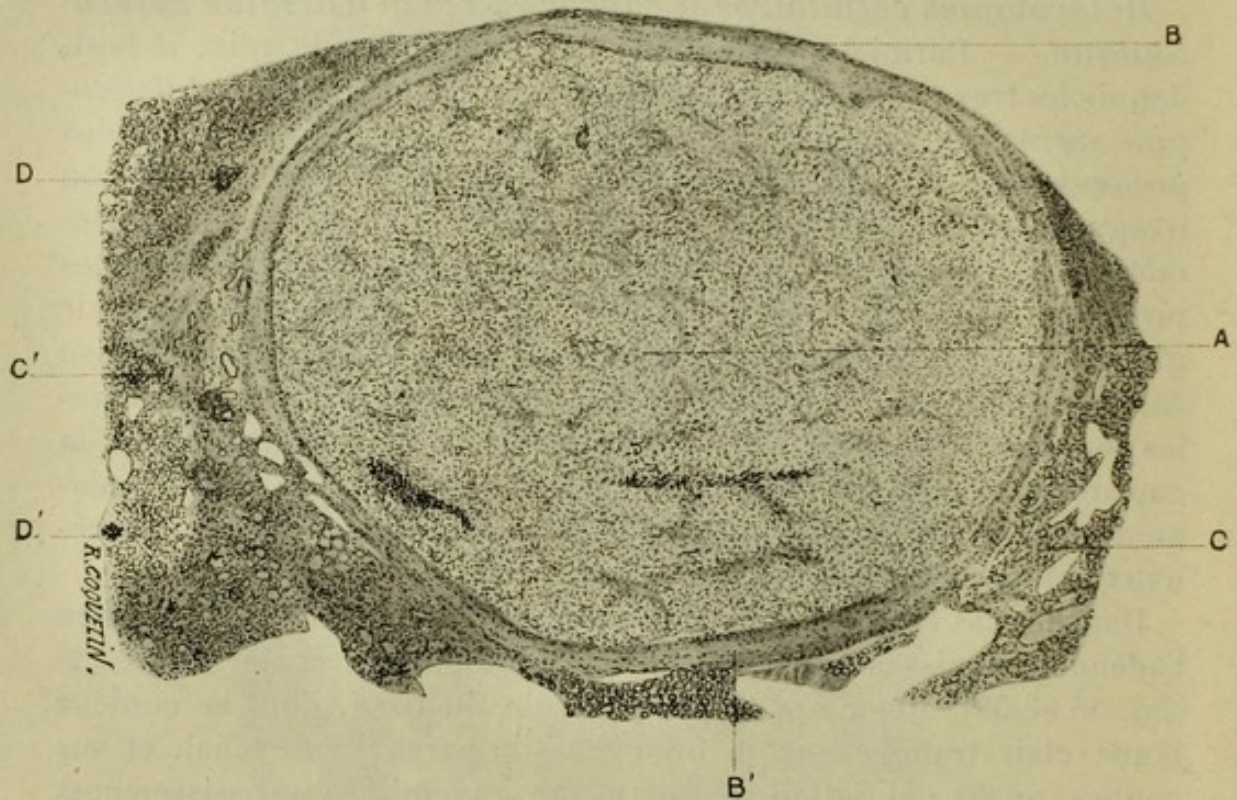
(1) GRAWITZ, Die Sogenannten Lipome der Niere (*Virchow's Archiv*, 1883). — BENEKE, Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierenkeimen in die Niere nebst Bemerkungen zur allgemeinen Onkologie (*Ziegler's Beiträge*, 1891). — LUBARSCH, Beiträge zur Histologie der von versprengtem Nebennierenkeimen angehenden Nierengeschwulste (*Virchow's Archiv*, 1894). — PIRONE, Contribution à l'étude des tumeurs du rein d'origine surrénale (*Arch. des sciences biologiques de Saint-Petersbourg*). — Nouvelle contribution à l'étude des tumeurs du rein d'origine surrénale. Hypernéphromes (*Arch. de méd. expér.*, 1903).

(2) Il est remarquable que ces formes adénomateuses hétérotopiques se rencontrent surtout dans les reins atteints de néphrite interstitielle. Et c'est en effet précisément dans ces conditions que nous en avons trouvé. On en a pu tirer un argument en faveur de leur origine rénale, comparant leur mode de production à ce qui se passe dans le foie, où des hyperplasies adénomateuses sont la conséquence du processus cirrhotique. Mais le rapport qui unit ces productions aux néphrites nous paraît de tout autre nature. Il y a en effet une relation manifeste entre les altérations hyperplasiques des glandes surrénales, et plus spécialement de la couche corticale des capsules surrénales, et les néphrites parvenues au dernier terme de leur évolution (Aubertin et Ambard). Or cette action spéciale des néphrites sur le tissu surrénal s'exerce également sur les îlots surrénaux hétérotopiques, et provoque l'hyperplasie graisseuse des germes surrénaux intrarénaux, qui deviennent ainsi apparents, forment tumeur, et sont aisément reconnus à l'examen macroscopique des organes malades.



tient à ce qu'il est en effet constitué de cellules claires, disposées en cordons diversement enroulés sur eux-mêmes, de manière à donner au tissu une apparence vaguement lobulée. Ces cellules claires, globuleuses ou polyédriques, à noyau petit, rond, fortement coloré, sont simplement des cellules dont la graisse a été enlevée par les réactifs, et qui, ainsi vidées, paraissent complètement transparentes.

L'intérêt de ces formations hétérotopiques vient de ce qu'elles



.56 Fig.—Hypernéphrome du rein. Adénome graisseux surrénal intrarénal (Menetrier).

Petite tumeur arrondie, située dans la couche corticale d'un rein atteint de néphrite interstitielle. La tumeur est limitée par une capsule fibreuse et constituée, comme les adénomes graisseux des capsules surrénales, par des cordons cellulaires diversement enroulés sur eux-mêmes, de manière à donner au tissu une apparence vaguement lobulée. Les cellules sont globuleuses ou polyédriques avec un noyau rond, petit, fortement coloré. Le protoplasma, rempli de graisse à l'état frais, est sur les coupes, et après que la graisse a été dissoute par les réactifs, absolument clair et transparent, d'où le nom d'adénomes à cellules claires sous lequel on désigne souvent ces tumeurs.

A, adénome à cellules claires; B, capsule fibreuse limitante; C, tissu rénal sclérosé; D, D', glomérules. (Grossissement : 20<sup>D</sup>).

peuvent subir l'évolution maligne, et qu'il en résulte un *hypernéphrome malin*, un *cancer réno-surrénal à cellules claires*. Ce sont des tumeurs souvent volumineuses, molles, jaunâtres, ou encore, comme dans un cas que nous avons étudié, des noyaux multiples, du volume d'une noix, arrondis et bosselant irrégulièrement le tissu rénal; peut-être, en ce cas, y avait-il évolution parallèle de plusieurs noyaux hétérotopiques. Histologiquement, la structure rappelle de très près celle



de l'adénome (fig. 58) ; ce sont encore des cordons cellulaires pressés, maintenus par de grêles filaments conjonctifs et entourés d'un riche réseau de capillaires. Les cellules globuleuses ou polyédriques renferment une graisse labile, qui, comme celle des adénomes surrénaux, n'est pas insolubilisée par l'acide osmique, mais se dissout dans l'alcool et le xylol, de sorte que, même après le traitement osmié, elles se montrent encore transparentes. Le noyau est souvent plus volumineux et plus irrégulier que dans les adénomes. Ce sont des tumeurs malignes ; cependant, si nous en jugeons par le cas auquel nous faisons allusion, où le cancer, enlevé

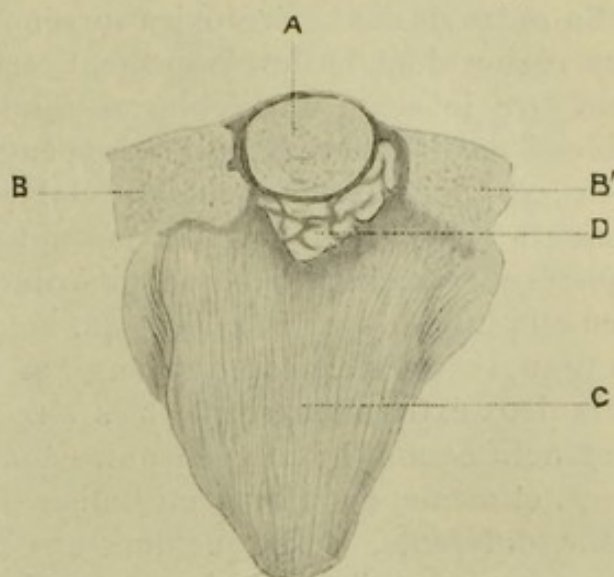


Fig. 57. — Schéma montrant la situation de l'adénome surrénal représenté figure 55 à un plus fort grossissement, dans la couche corticale sus-pyramidale du rein.

A, adénome ; B, B', couche corticale du rein ; C, pyramide ; D, tissu conjonctif et vaisseaux. (Grossissement : 20<sup>D</sup>.)



Fig. 58. — Cancer hétérotopique du rein d'origine surrénale (Menetrier).

Cancer du rein à noyaux multiples enlevé par Lejars. Le tissu néoplasique est formé de cordons de cellules claires, pressées les unes contre les autres et séparées par des ramifications capillaires.

Les cellules globuleuses ou polyédriques renferment un noyau généralement plus volumineux et plus irrégulier que celui des cellules des adénomes du même type. Le protoplasma est absolument transparent, et limité seulement par les lignes des contours cellulaires.

A, cordons cellulaires ; B, B', capillaires sanguins. (Grossissement : 152<sup>D</sup>.)

il y a plus de quatre ans, n'a pas encore récidivé, leur malignité serait



peut-être moindre que celle des cancers rénaux proprement dits.

En outre de ces hétérotopies surrénales, le rein, qui se forme dans une région dont le développement est singulièrement compliqué, peut être le siège de néoplasmes multiples, manifestement imputables à des troubles de ce développement.

De ces néoplasies fœtales ou embryonnaires, les unes sont des tumeurs complexes, à tissus multiples où l'on trouve des tubes, tapissés d'épithélium cubique, ou cylindrique bas, ressemblant assez bien aux tubes du rein fœtal, et qui sont disséminés sans ordre dans un tissu d'apparence sarcomateuse, de cellules fusiformes, effilées à leurs deux extrémités, semblables aux cellules du sarcome du tissu conjonctif commun ; on y rencontre également des fibres musculaires lisses, et même des fibres musculaires striées. Cet assemblage de tissus différents, dont quelques-uns n'entrent pas dans la constitution normale du rein, implique bien l'idée d'une malformation du développement et constitue un type néoplasique dans lequel il est difficile d'attribuer une importance plus grande à l'un des éléments constitutifs, et qui ne peut ainsi rentrer ni dans les épithéliomes, ni dans les sarcomes, mais nécessite une place à part dans la classification.

**Épithéliome à type fœtal.** — Mais nous avons aussi observé une autre forme de néoplasie fœtale du rein, unicellulaire, et qui nous paraît mériter d'être décrite ici comme *épithéliome de type fœtal*. Nous l'avons rencontrée chez un fœtus de sept mois et demi, qui avait succombé presque immédiatement après sa naissance prématurée, et qui présentait une augmentation de volume considérable et à peu près symétrique des deux reins, dont un seul pesait 140 grammes, exactement le même poids que le foie. La forme générale de l'organe était conservée, sa lobulation nette, la surface seulement légèrement bosselée. En coupe, le bassinet et les calices sont parfaitement conformés ; mais le parenchyme rénal paraît profondément modifié, au point qu'il est difficile de distinguer nettement des pyramides et une substance corticale. Tout le tissu est en effet rempli de nodules blanchâtres, irréguliers, mais à contours arrondis, et de tout volume, séparés en archipel par un tissu plus brun, fortement congestionné, et qui représente les portions conservées du parenchyme rénal.

Au microscope (fig. 59 et 60) on retrouve en effet dans ces portions brunes les éléments normaux du tissu rénal, tubuli et glomérules, ces derniers gorgés de globules, et au niveau des portions correspondant aux vestiges des pyramides, la coupe des tubes droits parfaitement reconnaissables.

Le tissu néoplasique est formé de lobes et de lobules de tout volume, qui présentent souvent à leur centre des tubes rénaux, parfaitement conservés, autour desquels les cellules néoplasiques se disposent en amas circonférentiels.



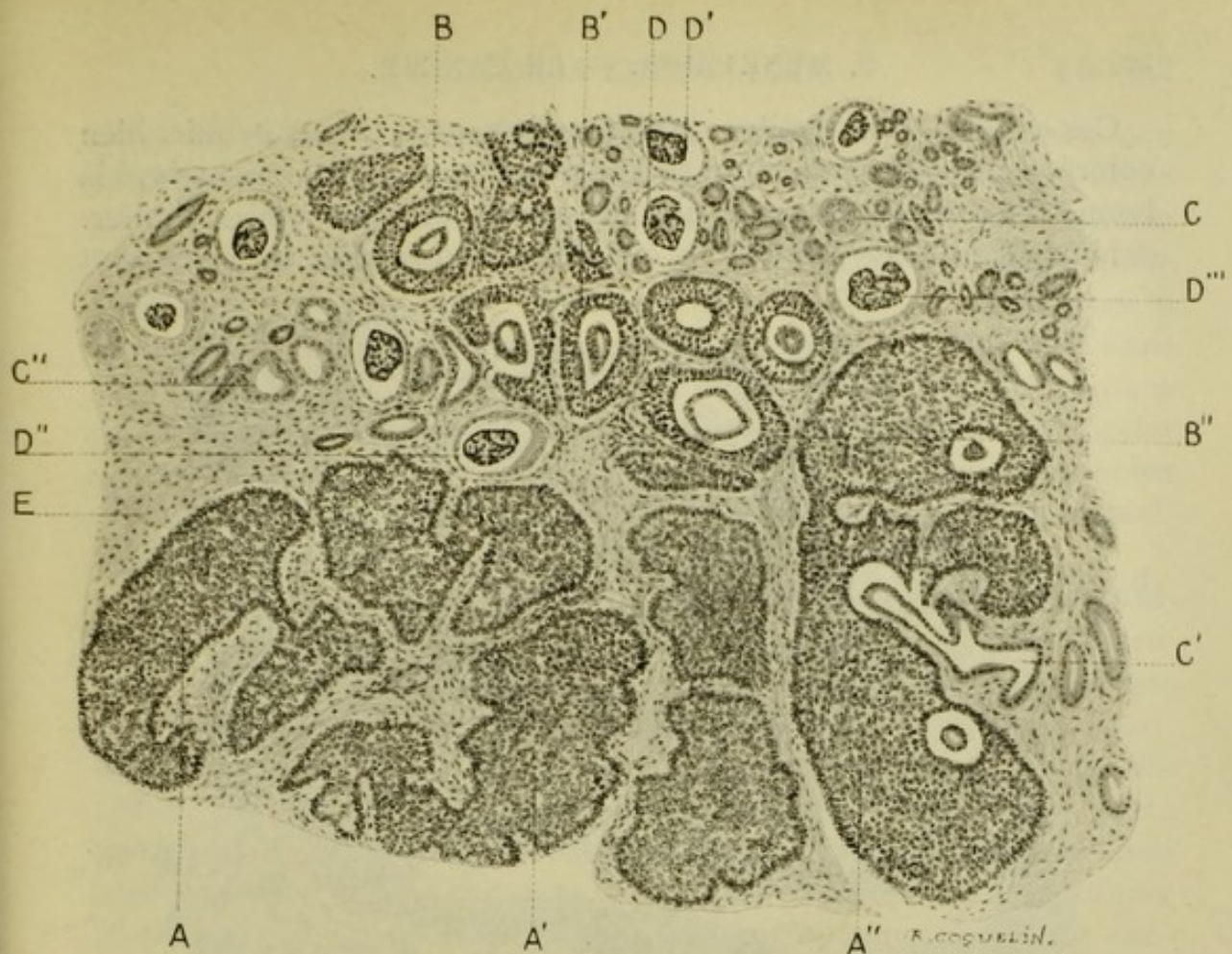


Fig. 59. — Épithéliome du rein de type fœtal (Menetrier).

Rencontré chez un fœtus né à sept mois et demi et mort immédiatement après sa naissance. Pesait 2<sup>kg</sup>,260.

Les deux reins étaient symétriquement altérés. Le droit, seul examiné, pesait 140 grammes. La forme générale de l'organe est conservée, avec une lobulation extrêmement marquée. Après décortication, la surface est irrégulièrement granuleuse, sans incisures profondes, ni dépressions cicatricielles. En coupe, les bassinets et les calices sont parfaitement conservés, mais le parenchyme lui-même est méconnaissable. Son tissu présente une apparence nodulaire, farci de masses d'aspect blanchâtre, irrégulièrement arrondies, séparées par des parties plus rouges, vasculaires, et sans qu'il soit possible de distinguer nettement des pyramides, une substance corticale et une substance médullaire. Au microscope, les parties rouges correspondent aux vestiges du tissu rénal, les parties blanchâtres sont constituées par le tissu néoplasique.

Le tissu néoplasique forme des îlots assez nettement limités, arrondis ou diversement découpés, et souvent disposés en manchon autour des tubuli rénaux dont le revêtement épithélial reste cependant le plus souvent nettement distinct de la couche avoisinante des cellules néoplasiques. Celles-ci se présentent comme des éléments prismatiques ou cylindriques dans toute la zone limitante de chaque lobule, qui se trouve ainsi nettement bordé par une couche périphérique régulière; dans le centre de la masse, les cellules sont polyédriques par pression réciproque, leur protoplasma très délicat se voit mal, et ses limites restent imprécises. C'est surtout sur les apparences de la couche périphérique que nous nous basons pour en faire des cellules épithéliales, et nous croyons pouvoir déduire des analogies morphologiques des éléments de cette couche avec les cellules de revêtement des tubuli, qui, sauf une affinité colorante plus grande dans les cellules néoplasiques, sont très semblables, une origine commune de ces éléments, le néoplasme provenant de la prolifération des épithéliums tubulaires du rein fœtal, et en conservant dans une certaine mesure les apparences.

A, A', A'', îlots néoplasiques limités par une couche périphérique de cellules cylindriques; B, B', B'', manchons néoplasiques périrubulaires; C, C', C'', tubuli rénaux; D, D', D'', glomérules; E, E', tissu conjonctif fœtal riche en cellules. (Grossissement : 97<sup>D</sup>.)



Ces cellules sont petites, présentent un gros noyau ovoïde, bien coloré, finement grenu, et un protoplasma très fragile, car, malgré la bonne fixation de la pièce, il est souvent difficile à bien limiter. A la périphérie des lobules, les cellules sont disposées en revêtement



Fig. 60. — Épithéliome du rein de type fœtal (Menetrier).

Même préparation que la figure 59 à un plus fort grossissement.

A, A', couche de cellules cylindriques limitant un îlot néoplasique; B, cellules polyédriques du centre de l'îlot; C, C', tubuli rénaux; D, tissu conjonctif fœtal riche en cellules. (Grossissement : 410<sup>D</sup>.)

continu, et, en raison de leur forme légèrement allongée, représentent assez bien une couche régulière de cellules cylindriques; en dedans de cette couche, les cellules avec les mêmes réactions colorantes, les mêmes caractères des noyaux, sont arrondies et toutes semblables.

Ce qui est surtout à remarquer, c'est la très grande ressemblance que l'on peut constater entre les cellules cylindriques de la couche périphérique et les cellules des tubuli du rein fœtal; ressemblance telle qu'elle nous incline à les considérer comme de même nature, et à voir dans ces nodules néoplasiques une prolifération épithéliale typique, dérivée des cellules des tubuli du rein fœtal.

Ce en quoi ce cas nous paraît particulièrement intéressant, et



différent des faits décrits, c'est par la pureté de la néoplasie, non mélangée d'autres tissus, sarcomateux ou musculaires, et par là, ce nous semble, d'interprétation plus claire ; l'analogie des cellules néoplasiques avec les épithéliums tubulaires rendant vraisemblable leur origine commune, et l'absence de tous éléments étrangers à la constitution normale du rein permettant de ne pas chercher dans une ectopie cellulaire ou tissulaire la cause des lésions. Même nous pourrions utiliser ce cas plus simple lorsque nous aurons à interpréter les cas complexes des tumeurs mixtes. Il nous paraît néanmoins rentrer dans la classe des cancers dont l'origine est dans une malformation du développement.

*Cancers du bassin, des uretères, des voies urinaires inférieures.* — On rencontre encore dans le rein des *cancers pavimenteux*, formés de cellules polyédriques, agglomérées en masses solides, qui dégénèrent au centre, et se multiplient à la périphérie. Mais, alors même que la tumeur a envahi et transformé la plus grande partie du rein, comme dans le cas auquel a été empruntée notre figure, où les trois quarts de l'organe étaient transformés en un tissu blanc jaunâtre, consistant, dans lequel il était impossible de retrouver trace du parenchyme rénal envahi, il s'agit néanmoins non de cancer primitif du rein, mais de cancer du bassin, avec envahissement secondaire du rein. Dans le bassin, la néoplasie se présente sous forme de végétations mamelonnées, gris rosé, parcourues par des capillaires dilatés et recourbés en anses, ou encore sous forme de plaques épaisses, qui histologiquement (fig. 61) se montrent constituées par des couches superposées de cellules polyédriques tassées les unes contre les autres, à gros noyau arrondi, et montrant de place en place des noyaux géants hyperchromatiques. Dans le parenchyme rénal envahi, ces mêmes cellules forment des masses pleines, qui distendent les tissus, en utilisant les vaisseaux préexistants pour leur nutrition ; mais, peu vasculaires par elles-mêmes, ces masses dégénèrent à leur centre, quand elles atteignent des proportions notables. Cette forme de cancer est fort maligne, et se généralise rapidement dans les ganglions et dans les voies sanguines.

Dans le fait que nous avons observé, il y avait eu, antérieurement au développement du cancer, des accidents lithiasiques, et le malade avait même expulsé un petit calcul par les voies naturelles.

Dans le bassin et dans les uretères, il existe des formes hyperplasiques bénignes qui se présentent sous l'apparence papillomateuse, et la forme commune de néoplasie maligne est un épithéliome papillaire, qui paraît bien présenter avec les hyperplasies bénignes les mêmes relations que nous relevons dans tous les organes entre les adénomes et les épithéliomes (1).

(1) ALBARRAN et IMBERT, Les tumeurs du rein.



Il existe également une *forme métatypique* des *épithéliomes des voies urinaires* qui paraît en rapport avec les modifications subies par les revêtements épithéliaux de ces régions sous l'influence des



Fig. 61. — Épithéliome pavimenteux du bassinnet du rein (Menetrier).

Provenant d'un rein enlevé par Lejars chez un homme de quarante-cinq ans qui antérieurement avait souffert de coliques néphrétiques, et avait, un an auparavant, éliminé un petit calcul. Le cancer avait envahi les deux tiers du rein, sous forme d'un tissu blanc jaunâtre, consistant. La surface interne du bassinnet était recouverte d'un tissu mamelonné, gris rosé, vasculaire, formant une couche pulpeuse de 3 à 4 millimètres d'épaisseur.

C'est un épithéliome à cellules polyédriques qui forment un revêtement à plusieurs couches à la surface du bassinnet et envahissent le tissu rénal au voisinage. Il y a de nombreuses anomalies dans la forme des cellules et un très grand nombre de noyaux géants hyperchromatiques.

A, A', couche épithéliomateuse à la surface du bassinnet; B, B', B'', B''', masses épithéliales intraparenchymateuses; C, C', papille rénale, coupe transversale des conduits excréteurs de la pyramide. (Grossissement : 49<sup>0</sup>.)

processus inflammatoires chroniques. Hallé a montré en effet que, lorsque l'appareil urinaire est enflammé d'une manière chronique, on peut, dans certains cas, observer sur la muqueuse de la vessie, des uretères et des bassinets, l'existence d'un revêtement pavimenteux



corné, à caractères épidermiques, distribué en plaques disséminées ou sur une grande étendue de la muqueuse. Et il a proposé, par analogie avec les lésions buccales de même ordre, la dénomination de leucoplasies urinaires.

Cette *leucoplasie urinaire*, que l'on peut diagnostiquer par la présence des produits de desquamation épithéliaux dans le sédiment urinaire, est le point de départ, tout comme les leucoplasies buccales et les métaplasies épithéliales des muqueuses que nous avons précédemment signalées, d'une évolution épithéliomateuse maligne. Ce qui explique le développement d'épithéliome de type corné avec formations analogues aux globes épidermiques dans la vessie et dans les voies urinaires (1).

Kundrat (2) a également observé ces modifications du revêtement épithélial dans les pyélites chroniques, et il a décrit un cancer du bassinnet de type épidermique.

Les *cancers de la vessie* (3) présentent dans leur forme typique une étroite ressemblance avec la forme hyperplasique la plus commune des papillomes vésicaux : les uns et les autres sont des tumeurs végétantes qui, dans les papillomes, sont régulièrement constituées par un axe conjonctivo-vasculaire recouvert de cellules allongées, implantées perpendiculairement et disposées sur plusieurs épaisseurs, tout en s'intriquant les unes dans les autres, de telle sorte que, sur une coupe un peu épaisse, les noyaux ovoïdes s'étagent les uns au-dessus des autres sur toute la hauteur de l'épithélium, tandis que le protoplasma des cellules, très allongé, occupe toute la hauteur de la couche.

Dans le cancer, les cellules conservent la même apparence, avec des anomalies plus nombreuses dans la forme de leurs noyaux ; mais elles sont réparties en masses lobulées, que le tissu conjonctif du stroma limite à la périphérie.

Enfin, pour la prostate également, Albarran et Hallé (4) ont montré les rapports qui unissent les hyperplasies adénomateuses et l'évolution cancéreuse. D'après ces auteurs, l'hypertrophie sénile de la prostate est une lésion essentiellement glandulaire, due à la prolifération des glandes prostatiques sous la forme adénomateuse, que cette prolifération soit de nature vraiment néoplasique et de cause inconnue, ou qu'elle soit le résultat d'une irritation inflammatoire chronique. Dans un bon nombre de cas, les lésions du stroma s'ajoutent secondairement aux lésions glandulaires primitives et peuvent même devenir prédominantes, d'où trois formes : glandu-

(1) HALLÉ, Leucoplasie et cancroïdes des voies urinaires (*Soc. de biol.*, 1896).

(2) KUNDRAT, *Société de médecine de Vienne*, 1891 ; *Semaine médicale*.

(3) ALBARRAN, Les tumeurs de la vessie. Paris, 1892.

(4) ALBARRAN et HALLÉ, Hypertrophie et néoplasies épithéliales de la prostate (*Ann. des mal. des organes génito-urinaires*, 1900).



laire pure, mixte, fibreuse pure, correspondant à l'adénome, au fibroadénome, au fibrome atrophique.

Dans un certain nombre de cas, ces lésions peuvent se transformer en néoplasie épithéliale maligne : évolution insensible et latente

d'abord ; à l'adénome simple ou kystique s'ajoutent les noyaux d'épithéliome adénoïde, circonscrit ou diffus, l'infiltration épithéliale du stroma, les îlots circonscrits du cancer alvéolaire intracapsulaire, et sans que l'organe ait perdu les caractères de l'hypertrophie sénile bénigne.

**Épithéliomes du testicule.** — La forme typique du cancer du testicule, l'*épithéliome séminifère ou séminal*, est caractérisée moins par le groupement de ses éléments, qui ne se présentent jamais dans une disposition rappelant l'apparence tubulée propre à l'organe dont il dérive, que par la morphologie même de ses cellules, restées très semblables, malgré leur prolifération néoplasique, aux éléments qui tapissent le tube séminifère ; non à tous ces éléments, mais à ceux qui se trouvent situés contre la paroi même du tube, les spermatogonies (fig. 63). Encore la ressemblance est-elle surtout manifeste dans les testicules qui, sous l'influence des pro-



Fig. 62. — Cancer typique du testicule. Épithéliome séminifère ou séminal (Menetrier).

Ce cancer, d'aspect très uniforme, est formé de masses de cellules toutes semblables et tassées les unes contre les autres. Ce sont des cellules à noyau rond, très volumineux, multinucléolé, à réseau chromatinien délicat. Le protoplasma, peu coloré autour du noyau, se délimite par des lignes polygonales résultant de la juxtaposition des cellules. La portion périnucléaire de ce protoplasma est extrêmement fragile et, dans les pièces mal fixées, elle se détruit facilement, d'où une fausse apparence de réticulum, renfermant des noyaux ronds, qui a fait trop souvent considérer ces tumeurs épithéliales comme des lymphadénomes. Ces éléments sont cependant, malgré l'hyperplasie néoplasique, très semblables aux éléments épithéliaux des tubes séminifères normaux, comme le montre la comparaison avec la figure 63. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

cessus irritatifs, présentent un arrêt plus ou moins complet de l'évolution des cellules sexuelles.

Les cellules de l'épithéliome séminifère (fig. 62) sont, en effet, des éléments volumineux, et surtout remarquables par leur très gros noyau rond, qui remplit la plus grande partie de la cellule, présente habituellement plusieurs nucléoles fortement colorés, et un fin pointillé chromatinien. Autour du noyau est un protoplasme très délicat, peu coloré, et qui se limite aux points de contact des cellules les unes avec



les autres, par un contour polygonal. Le protoplasma de ces cellules est très fragile, s'altère avec une très grande facilité, en sorte que, sur les pièces mal fixées, le noyau paraît seul nettement conservé et que, du protoplasma, il ne subsiste guère que la portion la plus externe, correspondant aux lignes d'accolement cellulaires, et qui, ainsi isolée, figure assez bien une sorte de réticulum polygonal dans les mailles duquel seraient contenues les cellules uniquement représentées par

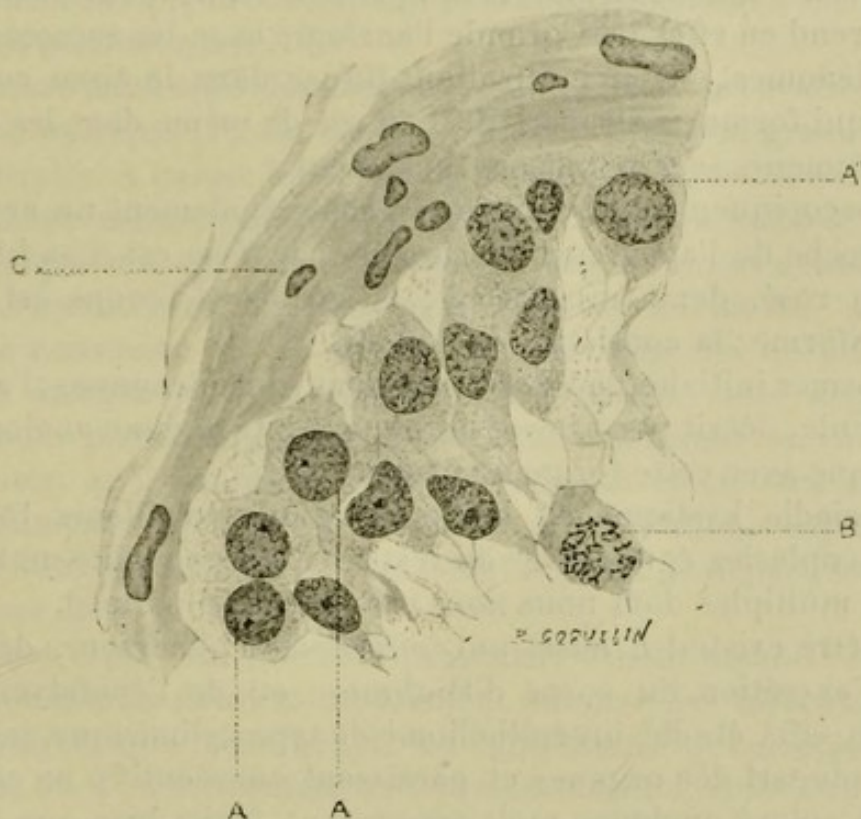


Fig. 63. — Portion d'un tube séminifère, prise sur la même coupe que le cancer représenté figure 62, pour montrer la très grande ressemblance des spermatogonies, d'ailleurs légèrement modifiées par les troubles nutritifs dus au voisinage du cancer ou peut-être par une inflammation chronique antérieure, avec les cellules cancéreuses (Menetrier).

A, A', spermatogonies; B, spermatocyte; C, paroi conjonctive du tube séminifère. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

leur noyau. Ainsi s'expliquent les descriptions des auteurs qui ont cru trouver un lymphadénome primitif du testicule, et que d'aucuns même considèrent comme la plus fréquente des tumeurs du testicule. Quand l'altération du protoplasma est plus complète, et qu'il n'y a plus d'apparence de réticulum, c'est alors sous le nom de sarcome à grosses cellules rondes que la tumeur est décrite.

Nous n'avons jamais rencontré de lymphadénome du testicule, et Chevassu, qui, dans un travail récent, a rassemblé un très grand nombre d'observations de cancer du testicule, n'en a jamais vu également (1).

(1) CHEVASSU, Tumeurs du testicule. Thèse de Paris, 1906. — JUNIEN LAVILLAURROY, Contribution à l'étude anatomique des carcinomes du testicule. Thèse de Paris, 1898.



Les sarcomes du testicule sont même relativement rares ; ceux que nous avons observés étaient des sarcomes à cellules fusiformes du tissu conjonctif commun. On peut ranger également comme forme spéciale de sarcomes la tumeur à cellules interstitielles décrite par Chevassu ; mais la très grande majorité des tumeurs primitives du testicule est constituée par l'épithéliome séminifère.

La disposition de ces cellules ne rappelle pas la forme tubulée de l'organe ; elles sont ou en masses compactes, ce qui, aux grossissements faibles, rend en effet très grande l'analogie avec les sarcomes et les lymphadénomes, ou en infiltration diffuse dans le tissu conjonctif épaissi qui forme le stroma. Et il en est de même dans les organes où ces tumeurs se généralisent facilement.

Macroscopiquement, la tumeur présente également un aspect qui la rapproche de l'apparence du sarcome ; le tissu est d'un blanc grisâtre, ou rosé, demi-transparent ; la surface de coupe est absolument uniforme ; la consistance est molle.

Les formes initiales de l'altération nous sont inconnues ; l'adénome du testicule, décrit par Chevassu, ne présente aucune analogie morphologique avec cette forme de cancer.

La maladie kystique du testicule, comme d'ailleurs toutes les autres néoplasies épithéliales du testicule, est en réalité un tératome à tissus multiples dont nous nous occuperons plus tard.

Peut-être existe-t-il aussi un *épithéliome cylindrique*, dérivé des tubes d'excrétion du corps d'Highmore ou de l'épididyme. Nous avons en effet étudié un épithéliome de type cylindrique, généralisé dans la plupart des organes et paraissant consécutif à un cancer du testicule enlevé quelques mois auparavant. Mais, bien que la forme cellulaire fût identique dans toutes les localisations, nous ne saurions affirmer que la tumeur primitive ne fût pas un embryome dont un seul type cellulaire seulement se fût généralisé.

**Épithéliomes de l'ovaire.** — Les épithéliomes de l'ovaire se présentent sous trois formes macroscopiques : *tumeurs kystiques*, *tumeurs végétantes*, *tumeurs solides*.

Les *tumeurs kystiques* sont des poches soit simples, soit multiples, soit mêlées de parties solides et de kystes, et constituent de beaucoup les plus fréquentes de ces tumeurs. Leur volume peut être considérable ; leur forme généralement arrondie ; leur coloration d'un blanc bleuâtre. Leur surface externe, brillante et polie dans un grand nombre de cas, peut être recouverte de végétations ou de petits kystes gélatineux et transparents. En coupe, ce sont des poches de dimensions variables, mêlées de parties plus solides de tissu consistant, creusé d'une infinité de petites loges et d'apparence aréolaire ou des végétations en chou-fleur remplissant plus ou moins les cavités.

Les *tumeurs végétantes* forment des masses plus ou moins considérables, mais pouvant remplir une partie du bassin et s'étendre bien



au delà des limites de l'ovaire sur le péritoine avoisinant, et formées de végétations d'apparence papillaire, en chou-fleur, ramifiées et arborescentes.

Les *tumeurs solides*, habituellement plus petites que les kystes, de forme ovoïde, souvent adhérentes aux parties voisines, renferment cependant presque toujours des cavités dans leur intérieur, tout au moins dans les cas où il s'agit de néoplasies épithéliales, car cette forme macroscopique correspond plus habituellement à des sarcomes ou à des périthéliomes.

La forme habituelle des néoplasies épithéliales des ovaires est donc la *forme kystique* (1). Ce sont des kystes, petits ou grands, simples ou multiples, à parois lisses ou végétantes, et, dans les cas même où l'apparence macroscopique est celle de tumeurs solides, l'examen histologique montre, dans un stroma plus ou moins dense, des formations épithéliales disposées en revêtements cavitaires.

Cette constance de la forme kystique dans les néoplasies ovariennes indique qu'elles prennent leur origine aux dépens d'un épithélium physiologiquement adapté à se disposer en revêtements de cavités, qu'il remplit d'un liquide sécrété, et ce nous paraît être un argument capital pour attribuer à l'évolution néoplasique de l'épithélium des follicules de de Graaf le point de départ des tumeurs kystiques de l'ovaire.

On peut, il est vrai, objecter qu'il existe d'assez notables différences morphologiques entre le revêtement normal des follicules, épithélium polyédrique stratifié, et les épithéliums des néoplasies ovariennes, où l'on rencontre, soit des formes cubiques, soit surtout des formes cylindriques, et de diverses variétés, cylindrique coloré, cylindrique muqueux, cylindrique caliciforme. Mais si, au lieu de chercher à comparer les épithéliums normaux des follicules aux épithéliums néoplasiques des tumeurs, on étudie les modifications que présentent ces revêtements folliculaires soumis à des actions irritatives, mécaniques ou inflammatoires, et tout particulièrement aux inflammations chroniques, on y trouve des formes cellulaires de tous points semblables à celles des néoplasmes.

La forme des cellules cubiques est presque normale ; on la trouve en effet dans les follicules très distendus, au moment de la maturation de l'ovule, et dans la zone opposée au cumulus proliger. Là, le revêtement épithélial du follicule se dispose sur deux ou même une seule couche de cellules cubiques à gros noyau rond.

Cette même forme se retrouve dans les hydropisies folliculaires et

(1) MALASSEZ et DE SINÉTY, Sur la structure, l'origine et le développement des kystes de l'ovaire (*Arch. de physiol.*, 1878). — QUÉNU, Thèse de Paris, 1881. — POUPINEL, Thèse de Paris, 1886; *Arch. de physiol.*; *Soc. anat.*, 1889. — PILLIET, *Tribune médicale*, 1893.



dans les petits kystes simples, fréquents dans les ovaires dits scléro-kystiques.

Dans des ovaires enlevés chez des femmes atteintes de salpingite, nous avons trouvé les cavités folliculaires moyennement dilatées, et tapissées d'un revêtement régulier, assez uniforme, sur une seule couche, et formé de cellules cylindriques assez hautes, avec un noyau situé à une hauteur variable, plus haut ou plus bas selon les cellules, de manière à s'adapter à la position des noyaux voisins, les éléments se renflant notablement à ce niveau, apparence fréquente dans les revêtements cylindriques végétants des néoplasies kystiques des ovaires. Les noyaux, assez fortement colorés, sont ovoïdes, le protoplasma est coloré sur toute sa hauteur. Ces follicules à revêtement cylindrique ne présentent pas de cumulus proliger, et ne renferment pas d'ovules. Ils occupent néanmoins exactement la situation des follicules normaux, sont au voisinage de follicules normaux, et paraissent bien nettement une simple modification inflammatoire de ceux-ci, l'ovule ayant vraisemblablement succombé, par suite des conditions biologiques défectueuses en rapport avec les modifications du revêtement épithélial qui normalement assure sa nutrition.

Nous considérons donc les follicules comme le point de départ des néoformations kystiques des ovaires.

Ces néoformations comprennent des tumeurs manifestement bénignes, locales, sans tendance extensive ; d'autres de malignité non douteuse, envahissantes et capables de former des métastases ; et, comme intermédiaires, des formes pour lesquelles l'examen même le plus minutieux ne permet guère de trouver de différence entre la tumeur locale, et qui reste telle, et les tumeurs infectantes qui se disséminent dans l'organisme.

C'est que nous retrouvons ici, comme dans tous les organes, la série des altérations hyperplasiques et néoplasiques ; seulement, en raison de la texture même du tissu matriciel, il est plus malaisé de distinguer les formes purement adénomateuses des formes épithéliomateuses, les proliférations épithéliales maintenues par les membranes fibreuses des kystes pouvant, bien que de nature déjà maligne, rester longtemps circonscrites.

Aux formes hyperplasiques, simples, bénignes, et que l'on peut qualifier d'*adénomateuses*, bien qu'ici il ne s'agisse pas de glandes à proprement parler, correspondent : les *kystes simples*, formés d'une paroi fibreuse, tapissés d'un revêtement de cellules cubiques, ou aplaties, et qui peuvent présenter toutes les dimensions, depuis les plus minimales jusqu'aux poches énormes qui refoulent les viscères et distendent l'abdomen ; les kystes à poches multiples, dont le revêtement est également formé d'une simple couche épithéliale, et qui ne présentent ni végétations, ni masses solides d'épithélium infiltré.



Aux formes *épithéliomateuses*, malignes, cancéreuses, les tumeurs mêlées de kystes et de parties solides, et de masses végétantes intra- ou extrakystiques.

A un degré minime, la végétation épithéliale se marque par des

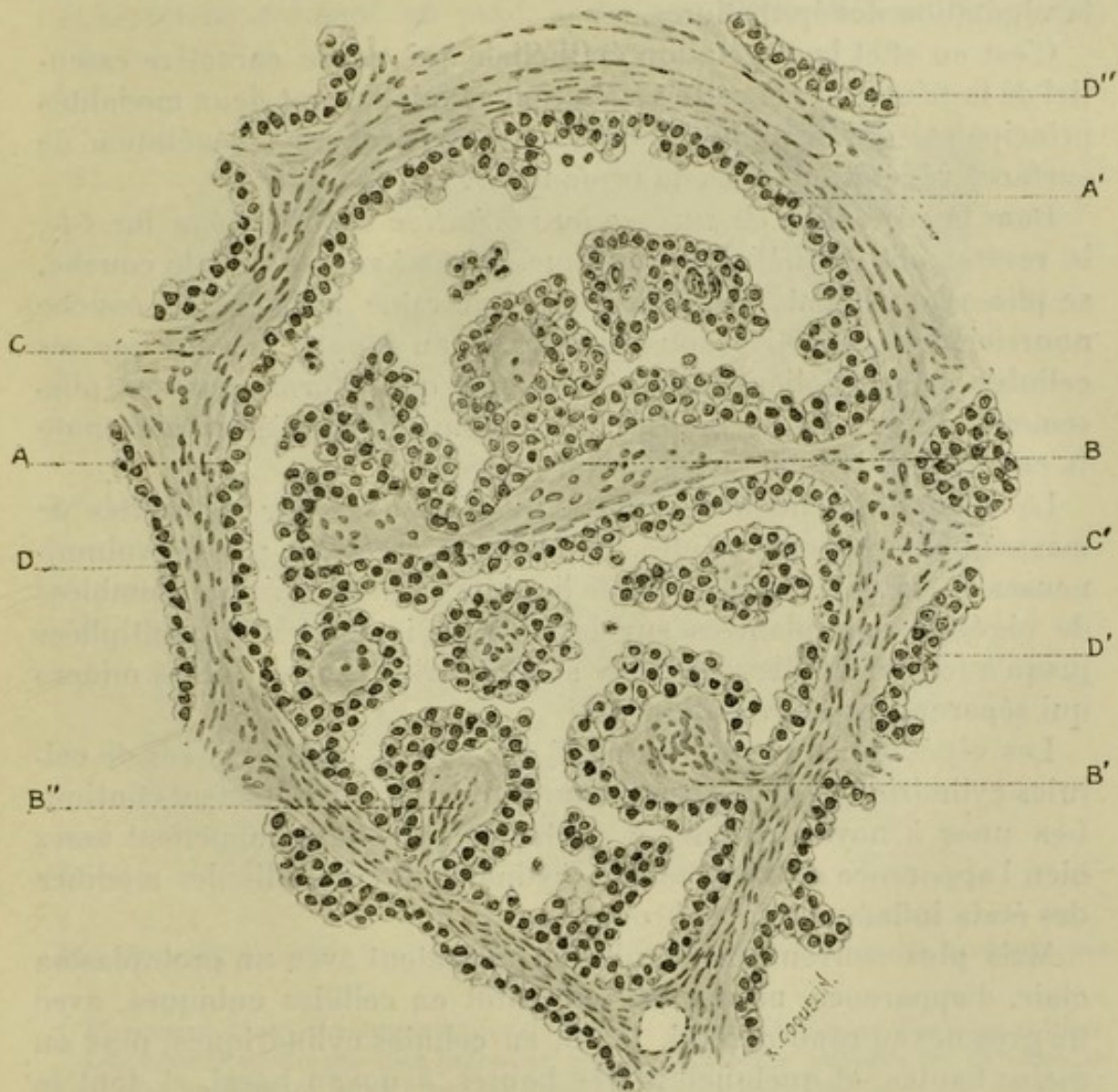


Fig. 64. — Épithéliome kystique de l'ovaire. Portions solides. Formation des végétations endokystiques (Menetrier).

La prolifération des épithéliums amène leur plissement et, entraînant le tissu conjonctif sous-jacent, forme des végétations simples ou ramifiées dans l'intérieur de la cavité kystique.

A, revêtement de cellules cubiques ou polyédriques à protoplasma clair et tapissant les parois de la cavité kystique; B, B', végétations tapissées du même revêtement, implantées sur un axe fibreux provenant du stroma pariétal; C, C', stroma conjonctif; D, D', revêtement des cavités voisines (Grossissement : 1520.)

épaississements circonscrits de la paroi interne d'un grand kyste ; à ce niveau, l'épithélium, nettement cylindrique, se soulève en végétations ramifiées, implantées sur un axe conjonctivo-vasculaire venu de la paroi fibreuse du kyste.

Au degré le plus marqué, des masses végétantes, formées d'une



infinité de ramifications conjonctives, toujours tapissées d'une couche continue de cellules cylindriques, remplissent les cavités du kyste, et forment elles-mêmes dans leur intérieur de nouveaux kystes, inclus les uns dans les autres, et dans lesquels se continue la végétation des épithéliums.

C'est en effet la végétation épithéliale qui est le caractère essentiel de la néoplasie, et cette végétation se fait suivant deux modalités principales, qui expliquent toutes les apparences : végétation de surface, végétation dans la profondeur.

Dans la *végétation de surface* ou *végétation endokystique* (fig. 64), le revêtement épithélial cylindrique, disposé sur une seule couche, se plisse forcément en s'accroissant, entraîne avec lui sa couche nourricière conjonctive sous-jacente, et, au fur et à mesure que ses cellules se multiplient, les végétations qu'il forme par ses plissements successifs se multiplient également, jusqu'à remplir toute la cavité dans laquelle elles se développent.

La végétation endokystique aboutit ainsi à remplir les cavités de masses plus ou moins solides. Et l'on voit, à côté de poches volumineuses et uniquement pleines de liquide, d'autres qui sont comblées de végétations implantées sur la paroi et indéfiniment multipliées jusqu'à former un tissu presque solide, divisé par des fentes minces qui séparent les arborisations.

Les végétations, comme la paroi des kystes, sont tapissées de cellules cylindriques, disposées sur un seul rang en revêtement continu. Les unes à noyau ovoïde, à protoplasma coloré, rappellent assez bien l'apparence de l'épithélium cylindrique des follicules modifiés des états inflammatoires chroniques.

Mais plus souvent ces cellules se présentent avec un protoplasma clair, d'apparence muqueuse, et tantôt en cellules cubiques, avec un gros noyau rond central, tantôt en cellules cylindriques, plus ou moins hautes, et quelquefois très hautes, à noyau basal, et dont la partie du corps cellulaire tournée vers la cavité présente l'aspect caliciforme.

Ces revêtements caliciformes se voient surtout dans les kystes dont le contenu gélatineux ou colloïde est le résultat de l'activité sécrétoire de cette infinité de glandes unicellulaires. Car ces épithéliums en prolifération néoplasique active ont néanmoins conservé des fonctions sécrétoires, analogues à celles de leurs épithéliums originels, mais profondément perturbées, et qui se manifestent par la production de masses liquides, sécrétées en certains cas en quantités véritablement prodigieuses, comme on le constatait fréquemment à l'époque où le seul traitement des kystes de l'ovaire consistait dans les ponctions répétées.

Le deuxième mode de végétation des épithéliums, la *végétation exokystique* (fig. 65), se fait par la face externe, adhérente au stroma,



du revêtement épithélial des cavités kystiques. De cette paroi épithéliale, mais en dehors ; non dans la cavité, mais dans le tissu conjonctif sous-jacent, se détache un bourgeon de cellules épithéliales, qui se multiplie, s'isolent, et se disposent en revêtement cavitaire et sécréteur, formant un petit kyste, qui s'accroît ensuite, et qui,

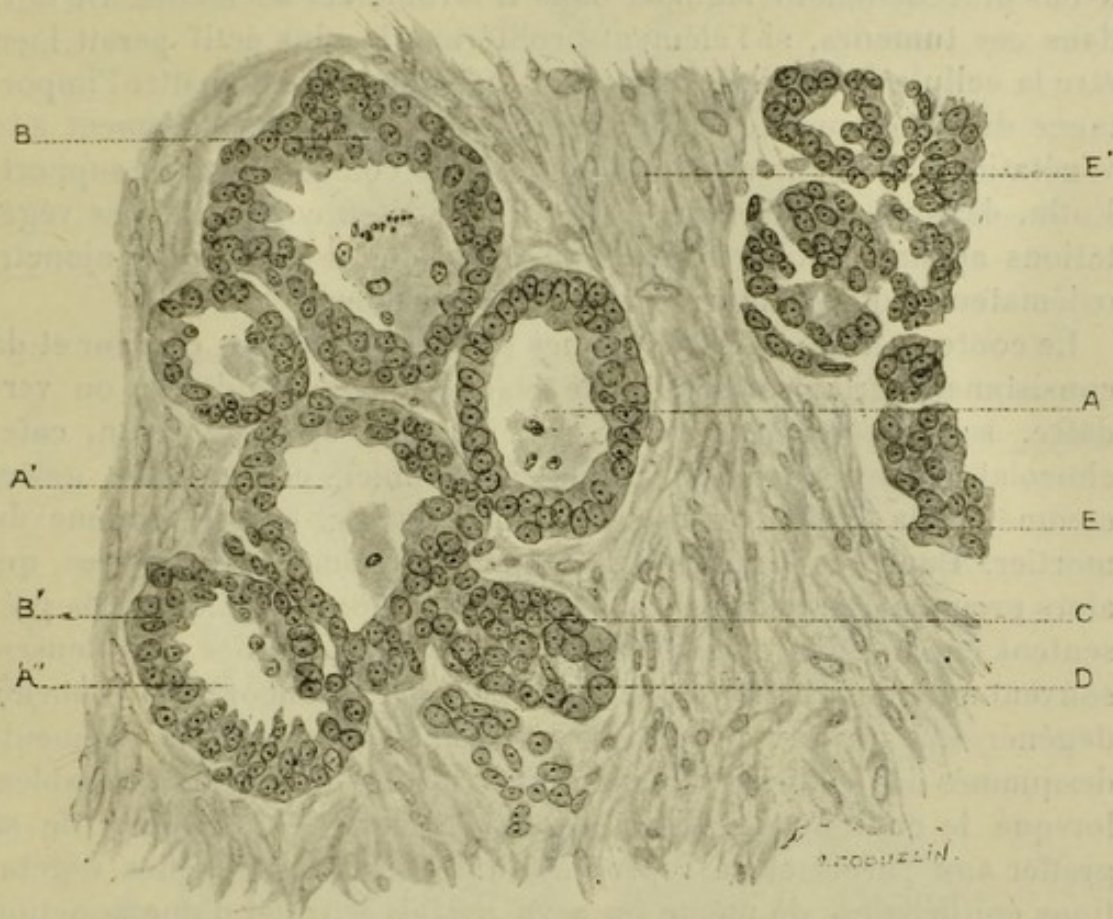


Fig. 65. — Épithéliome kystique de l'ovaire. Végétations épithéliales exokystiques (Menetrier).

Provenant d'un volumineux kyste de l'ovaire enlevé par Lejars. Portions solides.

Les cavités kystiques sont tapissées par un épithélium cubique ou cylindrique bas. Cet épithélium végète par sa face externe du côté du tissu conjonctif du stroma, et forme ainsi des bourgeons cellulaires qui, d'abord pleins, se creusent d'une cavité, et reproduisent des formations kystiques semblables à celles de la paroi desquelles elles se sont détachées.

A, A', A'', cavités kystiques à revêtement formé d'une couche de cellules cubiques ou cylindriques basses ; B, B', l'apparence de revêtement à plusieurs couches tient seulement à l'obliquité de la coupe ; C, bourgeonnement cellulaire de la face externe d'un des kystes qui, en D, commence à se creuser d'une cavité kystique ; E, E', stroma conjonctif. (Grossissement : 317<sup>b</sup>).

s'accolant aux cavités voisines, contribue à former ainsi une masse polykystique. La paroi des kystes est en ce cas tapissée de cellules cubiques, à gros noyau rond, nucléolé et pourvu d'un fin réticulum chromatique ; la cavité reste libre, pleine de liquide, et ne renferme pas de végétations.

Le stroma forme une simple coque fibreuse, parcourue de vaisseaux abondants dans les parois des kystes. Il prend plus d'import-



tance dans les parties d'apparence solide creusées de petits kystes, et dans les masses végétantes intrakystiques. Il est alors constitué par un tissu conjonctif lâche, riche en cellules, et notamment en cellules fusiformes, qui, parfois très abondantes, donnent à ce tissu conjonctif une apparence sarcomateuse, analogue à celle que nous avons précédemment signalée dans le stroma des adénomes. De fait, dans ces tumeurs, si l'élément proliférant le plus actif paraît bien être la cellule épithéliale, on ne peut cependant méconnaître l'importance du développement conjonctif qui s'accroît parallèlement aux végétations épithéliales, dont il constitue constamment le support. Enfin, dans un certain nombre de cas, ce tissu conjonctif des végétations apparaît clair, transparent, soit comme du tissu conjonctif œdémateux, soit même franchement myxomateux.

Le contenu des cavités kystiques est un liquide de couleur et de consistance variables, soit jaune clair, jaune-sucre d'orge ou verdâtre, soit diversement coloré par du sang épanché, brun, café, chocolat, soit encore épais, comme du miel, comme une gelée, comme de la colle, ou même presque solide, pâteux comme du mortier. Dans ces liquides desquament les éléments cellulaires, qui alors prennent des formes tout à fait différentes de celles qu'ils présentent encore adhérents à la paroi ; ce sont des cellules globuleuses, souvent avec des vacuoles pleines de liquide, ou encore des éléments dégénérés à noyaux pycnotiques. Mais il y a dans ces éléments desquamés des cellules parfaitement vivantes, et qui sont capables, lorsque le contenu du kyste s'épanche dans le péritoine, de se greffer aux parois et de reproduire à distance de nouvelles végétations épithéliales ; de même on a vu parfois le trajet d'une ponction être inoculé par le liquide et devenir le point de départ d'un nouveau foyer cancéreux.

Ces liquides renferment des sels, de la graisse, des matières albuminoïdes et notamment de la paralbumine, tous produits de l'élaboration cellulaire épithéliale.

Les *tumeurs végétantes* peuvent être la conséquence de l'envahissement externe de la paroi des kystes par les cellules épithéliales néoplasiques primitivement développées à leur intérieur.

Elles peuvent aussi être des tumeurs primitivement végétantes, qui habituellement, au moment de l'observation, ne sont pas bornées seulement à la surface de l'ovaire, mais s'étendent sur une étendue plus ou moins grande du péritoine avoisinant, sur les trompes, le fond de l'utérus, les parois de l'excavation. Histologiquement ce sont des masses ramifiées indéfiniment, et formées d'un stroma conjonctif dense, riche en cellules allongées et en vaisseaux, et qui sont tapissées d'un revêtement épithélial continu, formé de cellules cylindriques hautes et grêles, à protoplasma coloré, à noyau ovoïde, ou en bâtonnet, et formant de place en place des houppes plus



élevées, où la portion superficielle des cellules se renfle en massue, surmontant les cellules voisines et s'étalant au-dessus, tandis que leur zone d'implantation, grêle et mince, se termine en pointe au niveau de la paroi conjonctive. Ce revêtement épithélial dérivé du

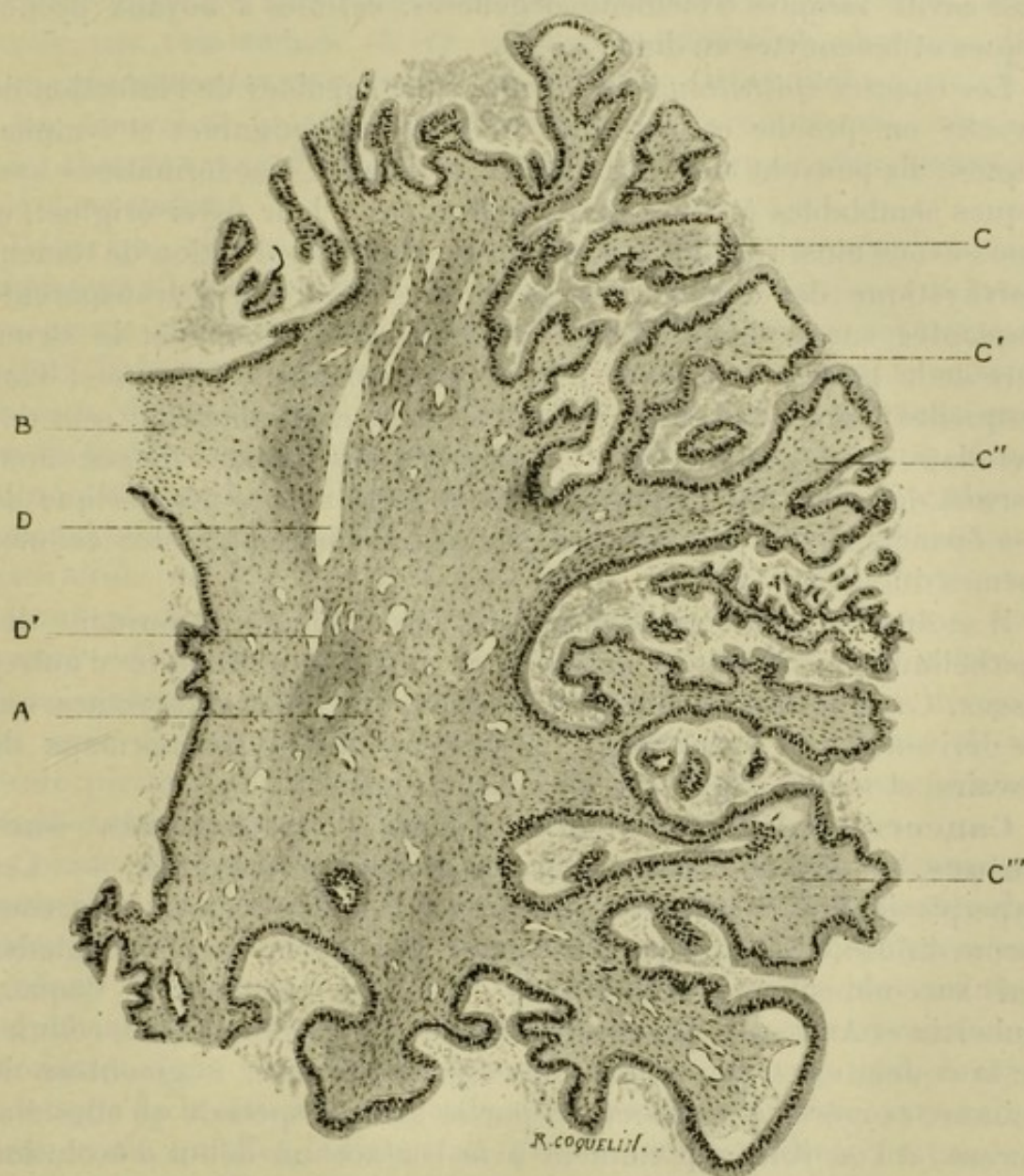


Fig. 66. — Épithéliome végétant de l'ovaire. Végétations intrakystiques (Menetrier).

Maße arborescente formée d'un stroma conjonctif riche en cellules fusiformes et en vaisseaux, et dont les végétations sont tapissées par une couche continue de cellules cylindriques à protoplasma coloré.

A, stroma conjonctif riche en cellules fusiformes ; B, pédicule de la végétation ; C, C', C'', arborescences secondaires tapissées d'un revêtement cylindrique ; D, D', vaisseaux. (Grossissement : 49<sup>D</sup>.)

type cylindrique coloré, et développé à la surface de l'ovaire, paraît bien prendre son origine dans le revêtement de la surface de l'organe également formé d'une couche unique de cellules cylindriques.

Les *tumeurs épithéliales solides* de l'ovaire sont toutes plus ou moins atypiques. Il en est cependant dans lesquelles, au milieu d'un



stroma conjonctif dense, qui donne sa consistance au tissu, on trouve des amas épithéliaux de cellules cylindriques disposées en revêtement de cavités virtuelles, dont les parois opposées se touchent et dont les végétations épithéliales s'engrènent, soit encore tapissant une cavité remplie d'éléments dégénérés, cellules à noyaux pycnotiques et leucocytes en diapédèse.

Les *cancers épithéliaux* de l'ovaire sont capables de l'infection de proche en proche et par voies vasculaires, sanguines et lymphatiques ; ils peuvent alors reproduire à distance des formations kystiques semblables à celles qu'ils présentent à leur foyer originel, et nous avons ainsi rencontré, dans un cas de généralisation de tumeur polykystique des ovaires, de petits kystes à paroi transparente implantés sur le diaphragme et reproduisant exactement la structure de la tumeur primitive. Ils infectent surtout les séreuses, dans lesquelles leurs cellules se répandent et se multiplient au sein des exsudats, ce qui, à l'examen histologique des liquides de ponction, permet de porter un diagnostic précis de la nature néoplasique de ces épanchements des séreuses par la reconnaissance des cellules mêmes du cancer (1).

Il se développe encore dans l'ovaire des tumeurs renfermant des épithéliums, et de toutes variétés, et même une infinité d'autres tissus. Ce sont des tumeurs à tissus complexes, des embryomes, qui ne dérivent pas à proprement parler des épithéliums normaux de l'ovaire, et seront décrits à part ultérieurement.

**Cancers épithéliaux des glandes vasculaires sanguines. — Épithéliomes des capsules surrénales.** — Les hyperplasies épithéliales des capsules surrénales se rencontrent sous forme diffuse, et sont particulièrement fréquentes chez les malades qui succombent à l'évolution de néphrites chroniques (Vaquez, Aubertin et Ambard, Menetrier et Bloch). Dans ces cas, les cellules de la couche corticale sont, d'une manière diffuse, augmentées de volume, exagérément distendues par la graisse spéciale qu'elles élaborent, et l'on voit fréquemment à la surface un début d'évolution adénomateuse, des lobules de tissu surrénal hyperplasique, tendant à s'isoler pour former de petites masses nodulaires, distinctes du corps même de l'organe.

A un degré de plus est constitué l'*adénome graisseux*, qui forme des tumeurs du volume d'un pois, une noisette, une noix, quelquefois plus, et qui est constitué par des cordons et des lobules remplis de ces cellules vacuolaires chargées de graisse, avec un très petit noyau rond central, fortement coloré. Des capillaires nombreux et dilatés séparent les cordons cellulaires hyperplasiques, car les

(1) MENETRIER, Kystes multiloculaires des ovaires. Généralisation. Productions secondaires dans l'estomac, le péritoine, la plèvre. Pleurésie hémorragique (*Bull. de la Soc. clinique*, 1885 ; *France médicale*, 1886).



tumeurs surrénales sont toujours richement vasculaires et facilement hémorragiques (1).

Une forme plus rare est l'*adénome pigmentaire*, dans lequel les cordons cellulaires, très semblables à ceux qui constituent la couche corticale normale, sont simplement plus volumineux, tendent à s'enrouler sur eux-mêmes, et les cellules se montrent chargées de pigment comme les cellules de la zone interne de la couche corticale.

Les *cancers de la capsule surrénale* sont encore fort mal connus, et les observations publiées ne permettent guère d'en tirer une description d'ensemble.

Dans un certain nombre de cas, les éléments néoplasiques paraissent affecter une prédilection particulière à se disposer le long des parois vasculaires, uniquement constituées par un revêtement endothélial; nous en avons ainsi étudié un cas dans lequel la netteté de cette disposition périvasculaire était telle que nous avons cru devoir le décrire au chapitre des sarcomes d'origine vasculaire, dans les périthéliomes. De fait, ces tumeurs présentent en outre une abondance d'infiltrats hémorragiques, bien en rapport avec une altération généralisée de leur système vasculaire. Et ces particularités se retrouvent dans nombre des observations publiées, mais avec des formes cellulaires différentes de celles que nous avons observées. Nous n'oserions donc faire arbitrairement l'assimilation de ces cas avec le nôtre, tout en posant la question de savoir si la forme périthéliomateuse ne serait pas en réalité une des formes néoplasiques propres à la capsule surrénale (fig. 67).

Comme *épithéliome typique* de cet organe, nous prendrons en exemple un cas dans lequel, avec une hypertrophie considérable du tissu, le dessin histologique rappelait assez bien la disposition en cordons cellulaires pleins, ou en cavités bourrées de cellules polyédriques, séparés les uns et les autres par un réseau capillaire abondant, dans un stroma conjonctif très délicat, qui est caractéristique de la structure normale de la couche corticale surrénale. Dans ce cas, en effet, le tissu était formé de masses cellulaires tassées en lobules arrondis ou polyédriques, ou allongés en cordons pleins; maintenues par une trame conjonctive très fine, dans laquelle serpentaient d'énormes capillaires bourrés de globules. Les cellules qui forment ces cordons et ces lobules sont de type épithélial, de forme polyédrique, plus petites que celles de l'adénome graisseux, et la plupart ont, comme celles-ci, un noyau petit, rond, fortement coloré. Le protoplasma abondant est homogène. De place en place se rencontrent des noyaux géants hyperchromatiques.

(1) PILLIET, Adénomes des capsules surrénales (*Soc. anat.*, 1888, 89, 92). — LETULLE, Surrénalite nodulaire hyperplasique et adénome de la capsule surrénale (*Soc. anat.*, 1892). — LÖPER et OPPENHEIM, Maladies des capsules surrénales. — MENETRIER, *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1904.



Ces tumeurs sont très malignes, et disséminent des métastases dans les organes.

Le tissu surrénal peut en outre se rencontrer en hétérotopie dans un certain nombre de points de l'organisme, et être éventuellement le point de départ d'adénomes et de cancers surrénaux hétérotopiques. Les plus fréquents se rencontrent à la surface ou dans l'épaisseur du rein, et nous en avons précédemment parlé. On les a

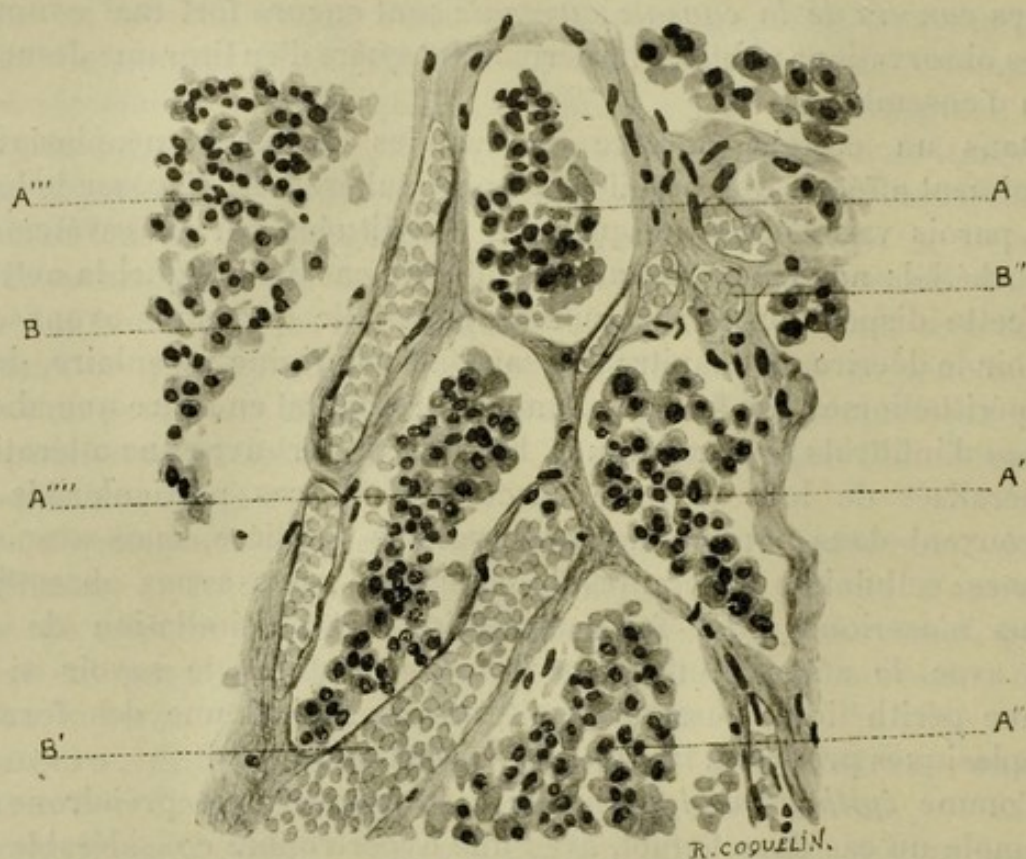


Fig. 67. — Épithéliome typique de la capsule surrénale (Menetrier).

Les cellules néoplasiques sont groupées en amas et occupent les alvéoles d'un stroma conjonctif très riche en vaisseaux capillaires, à simple paroi endothéliale, larges, dilatés, pleins de globules et si abondants que chaque travée renferme son capillaire. Les cellules épithéliomateuses sont polyédriques; leur noyau petit, rond, fortement coloré, rappelle bien la morphologie des noyaux des cellules de la couche surrénale corticale: le protoplasma assez abondant ne renferme ni graisse, ni vacuoles, mais apparaît homogène et fortement coloré.

A, A', A'', amas cellulaires épithéliomateux. Les cellules apparaissent écartées, par suite de la rétraction qu'elles ont subie, sous l'influence de la déshydratation et de l'inclusion à la paraffine. Elles devraient être en contact les unes avec les autres et avec les parois des alvéoles; B, B', B'', stroma et capillaires sanguins dilatés. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

également rencontrés dans les ligaments larges, l'épididyme, le ligament hépato-duodénal, à la face inférieure du foie, dans l'ovaire et dans le plexus solaire.

**Cancer du corps thyroïde.** — Il existe des hyperplasies diffuses de tout l'organe, les *goîtres*, et des hyperplasies circonscrites, *adénomes*, où se retrouve toujours, avec des variations considérables de volume, la forme alvéolaire caractéristique de son



tissu. Cette forme persiste également dans les épithéliomes typiques, et il semble que l'on puisse établir entre les lésions adénomateuses et épithéliomateuses de cette glande l'existence de relations analogues à celles qui existent entre les adénomes et les cancers du foie, de l'estomac, du rein, etc.

Le cancer se développe en effet fréquemment dans un goître antérieur.

Le *cancer typique* (fig. 68) est très semblable au tissu simplement

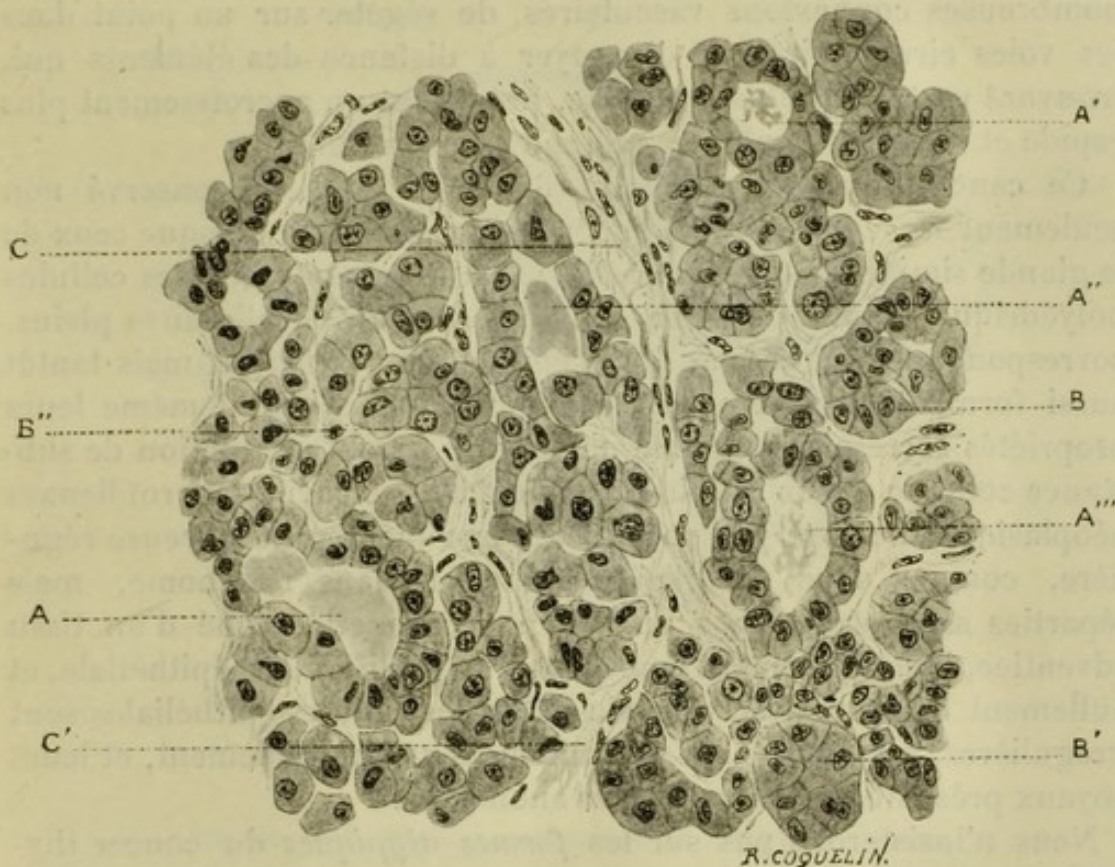


Fig. 68. — Épithéliome thyroïdien typique (Menetrier).

La tumeur est formée de cellules volumineuses, groupées en acini, ou en revêtements cavitaires, d'alvéoles semblables à ceux du corps thyroïde normal, et dans ces cavités on trouve même des blocs de matière colloïde semblable à la sécrétion physiologique de l'organe. Mais ces amas cellulaires, même ordonnés en revêtements, ne reposent pas sur une paroi conjonctive régulière, et ils sont semés sans ordre dans un stroma conjonctif dont la prolifération épithéliale néoplasique a simplement écarté les faisceaux. D'ailleurs, si les cellules épithéliales ont conservé les réactions colorantes de la glande saine, leur corps cellulaire est manifestement hyperplasique, et leurs noyaux présentent des anomalies nombreuses.

A, A', A'', A''', cavités tapissées d'un revêtement épithélial régulier et renfermant de la substance colloïde; B, B', B'', acini formés d'amas cellulaires pleins; C, C', stroma conjonctif. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

hyperplasique de l'adénome, à tel point que, pour nombre d'auteurs, ce serait le tissu glandulaire normal qui fournirait des métastases. On a ainsi observé des métastases thyroïdiennes dans des cas où la thyroïde n'avait présenté cliniquement aucune augmentation de volume et dans d'autres cas où, s'il existait une tumeur thyroïdienne, celle-ci était demeurée sans changement appréciable, tandis que



s'étaient produites des métastases extensives, ayant nécessité une intervention chirurgicale (1).

Ces faits nous paraissent parfaitement concordants avec la conception que nous nous faisons du cancer.

Le cancer typique du corps thyroïde diffère à peine morphologiquement de l'adénome, ce qui donne à penser que ses propriétés physiologiques sont à peu près les mêmes ; il peut donc demeurer torpide en son lieu d'origine, tout en étant capable, par suite de ses nombreuses connexions vasculaires, de végéter sur un point dans les voies circulatoires, et d'envoyer à distance des éléments qui, trouvant un terrain plus favorable, prendront un accroissement plus rapide et manifesteront une malignité plus grande.

Ce cancer thyroïdien typique (fig. 68) a en effet conservé non seulement les caractères de l'adénome, mais même presque ceux de la glande simplement hyperplasique. Il est formé de grosses cellules polyédriques, tantôt disposées en lobules, en amas cellulaires pleins, correspondant aux cavités dont l'épithélium a proliféré, mais tantôt aussi formant un revêtement cavitaire, et conservant même leurs propriétés sécrétoires, comme on le voit par la production de substance colloïde à leur intérieur. Seulement ces cavités thyroïdiennes néoplasiques ne sont pas pourvues d'une membrane fibreuse régulière, comme dans la glande saine et dans l'adénome, mais réparties sans ordre dans un stroma conjonctif formé d'un tissu adventice, irrégulièrement écarté par la prolifération épithéliale, et nullement ordonné avec elle. En outre, les cellules épithéliales sont irrégulières, beaucoup plus volumineuses que normalement, et leurs noyaux présentent de nombreuses anomalies.

Nous n'insisterons pas sur les *formes atypiques* du cancer thyroïdien, qui dérivent des formes typiques par altération plus complète de la morphologie et des propriétés cellulaires. Mais à côté de la forme d'origine hyperplasique que constitue le cancer typique, nous devons mentionner une forme cancéreuse d'origine hétérotopique, le branchiome thyroïdien (fig. 29) dont nous avons précédemment parlé, et qui se présente comme un épithéliome pavimenteux métatypique, bien différent par conséquent du tissu dans lequel il se développe, et qui révèle son origine ectodermique par la tendance à l'évolution cornée que présentent par places ses cellules (2). Comme nous l'avons vu, il paraît le résultat de l'évolution néoplasique de résidus des arcs branchiaux et se montre dans le corps thyroïde avec les mêmes appa-

(1) ROCHER, Les métastases du goitre. Thèse de Lyon ; Métastases de goitres d'allure bénigne et restant tels après l'extirpation de la métastase. — CARREL, Le goitre cancéreux. Thèse de Lyon, 1900. — EHRLARDT, Zur Anatomie und Klinik der Struma maligna (*Beiträge z. klin. Chir.* 1902). — ODERFELD et J. STEINHAUS, Ueber Metastasen von normalen Schilddrusengewebe (*Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1903). — GIERKE, *Virchow's Archiv*, 170).

(2) HERRENSCHMIDT, *loc. cit.* — VEAU, *loc. cit.*



rences que dans les autres parties de la région du cou où des vestiges de même origine produisent des tumeurs semblables.

**Cancer du thymus.** — Il existe encore des tumeurs épithéliales dans le thymus (1), où l'on a observé un épithéliome pavimenteux lobulé à globes épidermiques, et des formations épithéliomateuses métatypiques très semblables aux branchiomes du cou et relevant vraisemblablement d'une origine analogue (Thiroloux).

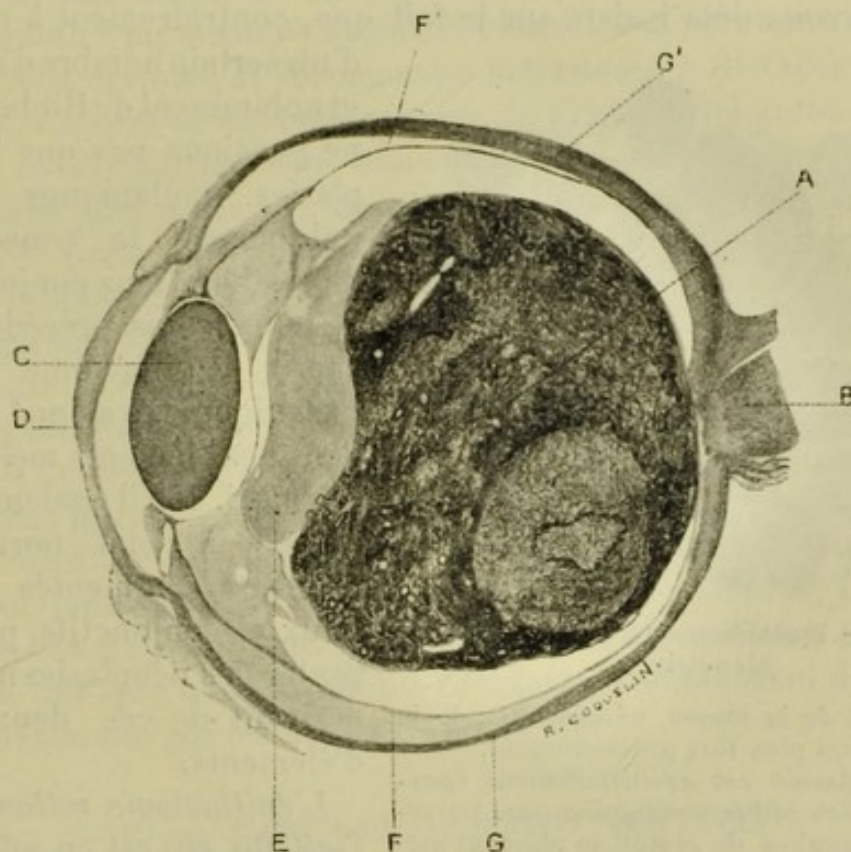


Fig. 69. — Épithéliome mélanique de l'œil (Menetrier).

Enlevé par Monthus chez une malade qui, deux ans après, fut soignée dans notre service pour une récurrence hépatique avec grosse tumeur du foie et élimination par les urines de pigment mélanique. Coupe médiane antéro-postérieure de l'œil; la tumeur, implantée sur la rétine, forme une masse pigmentée qui remplit presque toute la chambre postérieure.

A, tumeur mélanique; B, nerf optique; C, cristallin; D, cornée; E, exsudats amorphes; F, F', rétine; G, G', sclérotique. (Grossissement : 3<sup>0</sup>.)

**Cancer de l'hypophyse.** — L'hypophyse (2) est le siège d'hyperplasies adénomateuses dans sa portion antérieure qui présente une certaine analogie avec la thyroïde et où l'on rencontre des cavités arrondies tapissées d'épithélium et à contenu colloïde. Il s'y développe une néoplasie épithéliomateuse qui, dans le seul fait que nous ayons pu examiner, était entièrement atypique.

(1) VERMOREL et THIROLOUX, Épithéliome pavimenteux lobulé à point de départ thymique (*Soc. anat.*, 1894). — LETULLE, Thymus et tumeurs malignes du médiastin antérieur. — LESIMPLE, Contribution à l'étude des tumeurs primitives du médiastin antérieur. Thèse de Paris, 1893. — AMBROSINI, De l'épithéliome du thymus. Thèse de Paris, 1894.

(2) LAUNOIS, Recherches sur la glande hypophysaire de l'homme. Paris, 1904. — BENDA, *Deutsche med. Woch.*, 1901.



**Cancers épithéliaux des organes des sens. — Épithéliome mélanique de l'œil.** — Les organes des sens, l'œil (1), l'oreille sont aussi le point de départ de néoplasies épithéliales. Nous ne nous étendrons pas sur ces variétés de tumeurs, d'ailleurs fort rares, et manquant de documents personnels à leur endroit. Nous décrirons seulement une forme néoplasique épithéliale de l'œil, en raison de son grand intérêt théorique, l'épithéliome mélanique.

Nous avons déjà insisté sur le fait que, contrairement à l'opinion



Fig. 70. — Epithéliome mélanique de l'œil (Menetrier).

Un point de la masse néoplasique de la figure 69 à un plus fort grossissement.

Le néoplasme est essentiellement constitué par des cellules volumineuses, polyédriques, remplies de grains de pigment mélanique, et absolument semblables dans leur apparence aux cellules pigmentées de la rétine.

Le corps cellulaire seul renferme les grains pigmentaires, tandis que le noyau apparaît en clair au centre de l'élément. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

de grosses cellules (fig. 70) polyédriques ou arrondies, dont le protoplasma est rempli de grains d'un noir intense, et qui peuvent être si nombreux et si pressés qu'ils masquent complètement tous les détails de structure, ou, moins abondants, laissent percevoir le noyau qui, n'en renfermant pas, apparaît en clair au centre de la cellule. Dans d'autres éléments, le pigment est simplement brunâtre. Ces cellules sont disposées en masses confluentes, ou en amas maintenus par un stroma conjonctif assez lâche et riche en vaisseaux. Constamment on trouve des grains de pigment libres autour des cellules, et le stroma lui-même

d'un certain nombre d'auteurs, et notamment de Ribbert, nous ne pensions pas que les néoplasies mélaniques fussent uniquement la conséquence de proliférations conjonctives, et nous avons précédemment décrit l'épithéliome cutané mélanique développé aux dépens des éléments mélanifères des naevi. L'œil également, qui possède à l'état normal des éléments pigmentés épithéliaux et conjonctifs, peut présenter des néoplasies malignes dérivant de ces deux sortes d'éléments.

L'épithéliome mélanique de l'œil (fig. 69) est en effet constitué par la prolifération néoplasique de cellules qui se présentent exactement avec les apparences morphologiques des cellules épithéliales pigmentées de la rétine. Ce sont

(1) LAGRANGE, Les tumeurs de l'œil.



est par places infiltré de pigment. Nous avons déjà insisté sur cette diffusion du pigment autour et en dehors de ses éléments producteurs, qui est une des causes d'erreur les plus importantes dans l'appréciation de la nature exacte des tumeurs pigmentaires.

L'épithéliome mélanique forme des tumeurs qui, implantées sur une base plus ou moins large et provenant de la membrane rétinienne, végètent dans la chambre postérieure qu'elles remplissent plus ou moins complètement (fig. 69).

Les cellules pigmentées s'infiltrant dans les membranes, pénètrent dans le nerf optique, et forment des métastases à distance dans les viscères. Ce sont en effet des cancers de grande malignité.

Dans le cas auquel sont empruntées les figures que nous donnons, deux ans après l'extirpation de l'œil pratiquée par Monthus, la malade présenta les symptômes d'une récurrence hépatique : le foie était volumineux, bosselé, douloureux, et nous pûmes constater chez cette femme l'élimination par les urines de chromogène du pigment mélanique. Les urines, qui étaient rendues claires, simplement teintées en jaune, présentaient, par l'addition d'acide nitrique, la formation d'un précipité brunâtre, très foncé, qui dans le verre se formait à la partie inférieure de la couche d'acide, et se montrait au microscope constitué par de petits grains brunâtres, tout semblables à ceux qui infiltraient les cellules de la tumeur primitive. C'est donc dans un cas d'épithéliome mélanique d'origine oculaire et récidivé dans le foie que nous avons pu constater l'élimination de chromogène mélanique par les urines.

#### VI. — CANCERS DU TISSU NERVEUX.

##### **Gliomes des centres nerveux. — Gliomes de la rétine. —**

Aux néoplasies des tissus épithéliaux nous joindrons celles qui se développent aux dépens du tissu nerveux, tissu épithélial très hautement différencié par ses spécialisations fonctionnelles.

Ce haut degré de différenciation fait d'ailleurs que la plupart des éléments de ce tissu, les éléments proprement nerveux, ne paraissent guère capables de l'évolution néoplasique; comme dans l'état normal ils ne montrent aucune activité proliférative. De fait, et à part les tératomes et les embryomes, qui ne sont pas à proprement parler des néoplasies, les cellules nerveuses ne se rencontrent que dans des variétés fort rares de tumeurs, les ganglio-neuromes, qui paraissent appartenir au système sympathique, ou à ses dépendances, aux capsules surrénales, et dans la région rénale, et qui d'ailleurs ne se présentent pas avec des caractères de malignité nous autorisant à les ranger dans les cancers [Schmidt, Weichselbaum, Ribbert (1)].

(1) SCHMIDT, *Virchow's Archiv*, 155. — RIBBERT, *Geschwülstlehre*.



Nous nous occuperons donc uniquement des néoplasies développées aux dépens de la portion la moins différenciée du tissu nerveux, de la névroglie, les gliomes.

Les *gliomes* se développent dans le cerveau, le cervelet, la moelle, les racines des nerfs craniens, l'œil.

Les *gliomes du cerveau* forment des tumeurs assez molles, de couleur grise, demi-transparentes, ou jaunes et opaques, mal limitées, s'infiltrant progressivement dans les parties voisines, de volume variable, et sont parfois le siège de nécroses, de ramollissements partiels ou d'hémorragies.

Au microscope (fig. 71), ces tumeurs sont formées de cellules

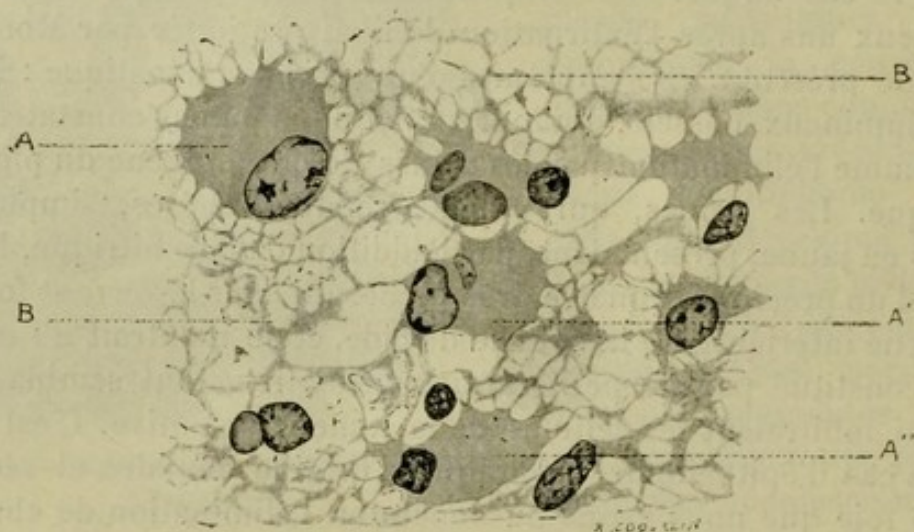


Fig. 71. — Gliome cérébral (Menetrier).

Cellules névrogliques hypertrophiques, situées dans un tissu imbibé de liquide et dont l'apparence réticulée est due aux prolongements protoplasmiques émanés de ces cellules.

A, A', A'', cellules névrogliques ; B, B', réticulum. (Grossissement : 800<sup>n</sup>.)

névrogliques hypertrophiques dont le noyau est volumineux, le protoplasma plus abondant que normalement ; il en part de fins prolongements ramifiés, qui constituent, par leur intrication avec ceux émanés des cellules voisines, un réseau dans lequel sont contenues les cellules. Les mailles de ce réseau sont imbibées d'une substance demi-liquide, séparant les cellules qui, sur les coupes, apparaissent distantes les unes des autres.

Dans les gliomes du cerveau, on trouve parfois de petites cavités, tapissées d'une couche de cellules d'apparence épithéliale ; cellules cylindriques, disposées radiairement autour de la cavité, à noyau basal, et rappelant dans une certaine mesure l'épithélium épendymaire, d'origine commune avec la névroglie.

Ces formations, d'ailleurs inconstantes, contribuent à caractériser les gliomes, comme des neuro-épithéliomes.



Les *gliomes cérébraux* sont des tumeurs à croissance lente, dont la gravité vient surtout de leur siège, car ils ne forment pas de métastases, et que pourtant nous croyons devoir ranger dans les tumeurs malignes, en raison de leur extension indéfinie, de leur croissance infiltrante et destructrice. Car ils pénètrent dans les

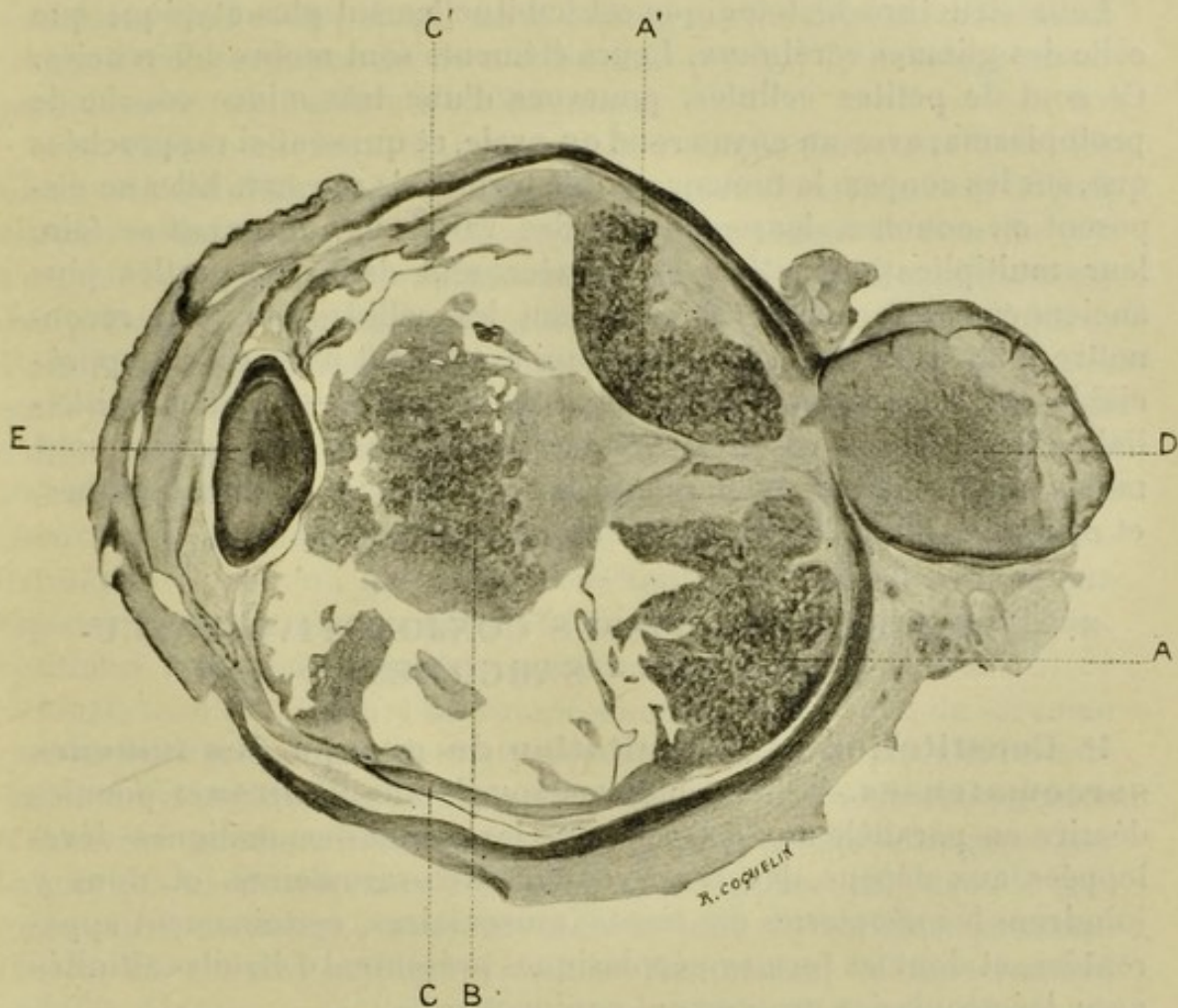


Fig. 72. — Gliome de la rétine (Menetrier).

D'après un œil enlevé par Monthus chez un enfant de deux ans. Le néoplasme récidiva dans l'orbite et envahit la cavité crânienne.

La masse néoplasique forme un épaississement considérable de la rétine entièrement transformée, et envahit la plus grande partie de la chambre antérieure. En arrière, le nerf optique est également transformé. A de plus forts grossissements, la lésion est formée de l'agglomération de très petites cellules à noyau rond, à protoplasma délicat et très fins prolongements ; on n'y trouve pas de rosettes.

A, A', rétine transformée par la prolifération néoplasique ; B, masse du gliome envahissant la chambre postérieure ; C, C', portion antérieure de la rétine moins altérée ; D, nerf optique épaissi par l'infiltration gliomateuse ; E, cristallin. (Grossissement : 3<sup>D</sup>,3.)

parties voisines, sous forme de petites cellules rondes ou ovales, qui ensuite poussent des prolongements et transforment complètement le tissu envahi, en détruisant les éléments normaux de la région.

Dans la moelle, les formes gliomateuses observées, péri-épendymaires et syringomyéliques, semblent appartenir plutôt aux processus hyperplasiques qu'aux néoplasies proprement dites.



Les *gliomes de l'œil* (fig. 72) sont au contraire des tumeurs très malignes, qui perforent la sclérotique, se propagent par le nerf optique, s'étendent dans l'orbite, puis dans le crâne, et récidivent après extirpation. Ils forment cependant rarement des métastases à distance, en dehors des noyaux intracrâniens.

Leur structure histologique est habituellement plus atypique que celle des gliomes cérébraux. Leurs éléments sont moins différenciés. Ce sont de petites cellules, pourvues d'une très mince couche de protoplasma, avec un noyau rond ou ovale, et qui sont si rapprochées que, sur les coupes, la tumeur semble formée de noyaux. Elles se disposent en couches denses autour des vaisseaux, où paraît se faire leur multiplication active, et se nécrosent dans les parties plus anciennement formées. En dissociant les cellules, on peut reconnaître le fin réticulum fibrillaire, qui autrement n'est guère appréciable sur les coupes. On y trouve également des cellules épithéliales disposées en rosettes (Wintersteiner), mais ces figures sont moins nombreuses et moins complètes que dans les gliomes typiques, et manquent dans le plus grand nombre des cas (1).

### 3. — CANCERS DES TISSUS CONJONCTIVO-VASCULAIRES. — SARCOMES.

**1° Constitution et délimitation du groupe des tumeurs sarcomateuses.** — Nous réunirons sous le nom de *sarcomes*, pour les décrire en parallèle aux *épithéliomes*, les néoplasies malignes développées aux dépens des tissus conjonctivo-vasculaires, et nous y joindrons les néoplasies des tissus musculaires, certainement apparentées, et dont les formes néoplasiques présentent d'étroites affinités avec les néoplasies proprement conjonctives.

Nous donnons ainsi au terme sarcome une extension un peu plus grande qu'il n'est d'usage. Mais, à vrai dire, ce terme n'a jamais eu une signification bien précise, et l'emploi qu'on en a fait a toujours été assez arbitraire. Sans remonter jusqu'à Abernethy qui s'en servait pour désigner à peu près toutes les tumeurs, les auteurs, même les plus modernes, l'emploient de telle sorte que nous y pouvons retrouver soit chez les uns, soit chez les autres, toutes les variétés que nous y faisons rentrer.

Le chapitre des sarcomes constitue en effet un des points les plus embrouillés de la pathologie des tumeurs, en raison de la grande variété des opinions émises par les divers auteurs, ce qui résulte d'ailleurs de la grande difficulté du sujet.

Anciennement employé dans son sens étymologique de tumeur charnue (*σαρξ*, chair, *σαρκωμα*) appliqué à presque toutes les tumeurs

(1) LAGRANGE, Traité des tumeurs de l'œil, de l'orbite et des annexes. Paris, 1901. — WINTERSTEINER, Das Neuroepithelioma Retinae, 1897.



au commencement du dernier siècle, et partant ayant perdu toute précision, ce terme de sarcome fut restauré par Virchow (1) qui le trouva utile pour désigner, parmi les néoplasies conjonctives, celles qui ne correspondaient qu'imparfaitement à un tissu normal. Il définit en effet le sarcome, « une production dont le tissu appartient à la série des tissus connectifs, et qui ne se distingue des espèces nettement tranchées des groupes du tissu connectif que par le développement prédominant des éléments cellulaires ».

C'est également faute de trouver une analogie suffisante avec les tissus adultes différenciés qu'un grand nombre d'auteurs le décrivent comme formé de tissus embryonnaires. Pour Cornil et Ranvier (2), c'est une tumeur formée « de tissu embryonnaire pur, ou subissant une des premières modifications qu'il présente pour devenir adulte ». Pour Lancereaux (3), les sarcomes des auteurs sont des « fibromes embryonnaires ». Et Quénu (4), « les sarcomes ont pour caractéristique d'être composés de cellules conjonctives embryonnaires ». De même Pierre Delbet (5) : « c'est une tumeur ayant pour paradigme des tissus embryonnaires, hétéromorphes, hétérologues, d'origine mésodermique ». Bard (6), qui admet pour toutes les tumeurs de chaque espèce de cellules une variété embryonnaire, adulte et intermédiaire, considère le sarcome comme représentant la première variété.

Ainsi, tous ces auteurs ne comprennent sous le nom de sarcome que les tumeurs conjonctives atypiques, donnant une place différente dans leurs classifications aux tumeurs typiques, c'est-à-dire composées d'éléments facilement reconnaissables et qui sont alors désignées par le nom des tissus normaux dont elles dérivent. De fait, dans le langage usuel, on désigne souvent sous le nom de cellules sarcomateuses, les cellules atypiques (cellules fusiformes, cellules rondes, cellules géantes) que l'on ne sait rapprocher d'un type précis de cellules normales.

D'autres auteurs, frappés autant des particularités de la constitution des vaisseaux dans les sarcomes que des anomalies de leurs cellules, en font une tumeur spéciale d'origine vasculaire, et dont ils conçoivent d'ailleurs de manières diverses la pathogenèse.

Malassez et Monod (7), trouvant dans une tumeur complexe du testicule des éléments gigantesques, renfermant des globules sanguins et analogues aux cellules vaso-formatrices décrites par Ranvier dans l'épipleon du fœtus, assimilent ces éléments aux myéloplaxes de

(1) VIRCHOW, Pathologie des tumeurs, 19<sup>e</sup> leçon. Trad. ARONSOHN, t. II.

(2) CORNIL et RANVIER, Histologie pathologique, 2<sup>e</sup> édition.

(3) LANCEREAUX, Anatomie pathologique.

(4) QUÉNU, art. *Tumeurs*, in *Traité de chirurgie* de DUPLAY et RECLUS.

(5) DELBET, art. *Tumeurs*, in *Traité de chirurgie* de LE DENTU et DELBET.

(6) BARD, Anatomie pathologique.

(7) MALASSEZ et MONOD, Sur les tumeurs à myéloplaxes. Sarcomes angioplaxiques (*Arch. de physiol.*, 1878).



Robin, caractéristiques d'une forme sarcomateuse, même aux cellules géantes si communes dans le sarcome, et créent ainsi le groupe des sarcomes angioplastiques.

Reprenant plus tard cette question, dans une étude générale sur la classification des tumeurs, Monod et Arthaud (1), poussant à fond la conception de l'origine vasculaire du sarcome, prennent pour élément caractéristique des néoplasies conjonctives les cellules endothéliales et, opposant le type endothéliome au type épithéliome, répartissent les néoplasies conjonctives en séries parallèles à celles de la série épithéliale; les néoplasies bénignes, comparées aux adénomes, sont les angiomes; les formes malignes, endothéliomes métatypiques, comprennent toutes les variétés de sarcomes.

Babès (2) admet aussi que, dans le tissu des sarcomes, les éléments vaso-formateurs sont excessivement développés et que ce sont ces éléments qui, en proliférant, déterminent la forme de chaque sarcome.

Pilliet (3) s'est particulièrement attaché à développer la conception de l'origine vasculaire du sarcome, qu'il considérait comme la tumeur du tissu angioblastique, et constituée par des vaisseaux dont les couches endothéliales et l'adventice se sont mises à proliférer de façon à former des masses de cellules plus ou moins perméables au sang, la spécialisation vasculaire du sarcome se caractérisant en outre par la formation de néo-vaisseaux et de globules rouges aux dépens de l'endothélium.

Enfin Brault (4) fait également rentrer dans la définition du sarcome la disposition spéciale des vaisseaux au sein des masses cellulaires, et il le définit : « tumeurs formées par l'agglomération des cellules connectives toujours régulièrement ordonnées par rapport aux axes vasculaires qui les traversent ». La plupart des variétés qu'il en décrit sont des formes atypiques.

Ackermann, Klebs (5) admettent également l'origine vasculaire du sarcome.

Ainsi, pour les uns, le sarcome est une tumeur spécialisée par la nature de ses cellules sans analogues dans l'organisme adulte : c'est la néoplasie embryonnaire des tissus conjonctifs; pour les autres, c'est une tumeur complexe où l'édification vasculaire anormale se combine avec la prolifération cellulaire atypique.

Une troisième opinion, et que nous avons déjà exposée dans un travail antérieur (6), considère les sarcomes comme résultant de la pro-

(1) MONOD et ARTHAUD, *Revue de chir.*, 1887.

(2) BABÈS, *Ziemssen Handbuch*, 1884.

(3) PILLIET, *Trib. méd.*, 1892; *Soc. anat.*, 1892, et dans les thèses de ses élèves : Thèse de CHAMBE, Contribution à l'étude du sarcome primitif des muscles. Paris, 1895. — GUITTON, Thèse de Paris, 1894.

(4) BRAULT, in *Traité d'histologie pathologique* de CORNIL et RANVIER, 3<sup>e</sup> édition.

(5) ACKERMANN, *Zur Histologie u. Histogenese der Sarkome* (*Volkmann's Sammlung*). — KLEBS, *Allg. Path.*

(6) MENETRIER, art. *Tumeurs*, in *Traité de pathologie générale* de BOUCHARD.



lifération de cellules qui, plus ou moins modifiées dans leur morphologie, sont néanmoins identifiables aux divers types cellulaires de la série conjonctivo-vasculaire. Ces cellules sont l'élément essentiel de la néoplasie, mais, tout comme les cellules épithéliales cancéreuses, elles s'adjoignent, aux dépens des tissus de la région, un stroma conjonctivo-vasculaire adventice et subordonné dans son développement à la prolifération de l'élément néoplasique seul cancéreux.

Beneke, Hansemann, Lubarsch, Ribbert (1) ont particulièrement insisté sur cette distinction du stroma et du parenchyme dans les sarcomes. Et Malherbe (2), d'autre part, s'est efforcé de rattacher chaque variété de tumeur sarcomateuse à un type normal de cellules des tissus conjonctifs.

Avec ces conceptions différentes du groupe sarcome, les divers auteurs lui donnent une extension plus ou moins grande. La plupart y rangent les néoplasies conjonctives atypiques. D'autres y font rentrer quelques-unes des formes typiques; Brault y place les endothéliomes; Malherbe y joint les tumeurs à lymphocytes, les lymphadénomes; Ribbert, qui, au contraire des auteurs précédents, retire du sarcome les tumeurs mélaniques et les lymphocytomes, et n'applique le nom de sarcome qu'aux seules tumeurs dérivées des tissus de charpente, tissu conjonctif ordinaire, tissu osseux, tissu cartilagineux, y range, par contre, des tumeurs parfaitement typiques, comme l'enchondrome. Ainsi, toutes les tumeurs que nous faisons rentrer dans le groupe sarcome y ont déjà été placées par quelque auteur, sinon par tous.

Ce groupement de toutes les néoplasies des tissus conjonctivo-vasculaires nous paraît le plus logique parce qu'il est naturel de réunir les néoplasies issues de tissus manifestement apparentés non seulement par leurs origines embryonnaires, mais et plus encore par leurs adaptations fonctionnelles. Ce sont en effet ces adaptations fonctionnelles qui dirigent les réactions inflammatoires des éléments et des tissus, et, comme nous nous efforçons de le montrer, ces réactions inflammatoires sont identiques, morphologiquement tout au moins, aux évolutions néoplasiques. De plus, et dans l'étude des tumeurs malignes, des cancers, ce qui importe avant tout, ce sont les propriétés évolutives des éléments en cause, l'ensemble du processus qu'elles subissent; il est donc naturel de réunir dans une description commune les tumeurs typiques et atypiques quand, dérivées du même tissu, elles présentent une évolution également maligne; ainsi le chondrome malin de forme typique ne doit pas être séparé du chondro-sarcome, forme métatypique ou atypique; le sarcome à

(1) BENEKE, Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierenkeimen in die Nieren, etc. (*Ziegler's Beitrag*, 1891). — HANSEMAN, Studien über die Spezifität, 1893. — LUBARSCH, Ergebnisse. — RIBBERT, Geschwulstlehre.

(2) MALHERBE (A. et H.), Recherches sur le sarcome. Paris, 1904.



petites cellules rondes, forme atypique du lymphocytome, doit être rapproché de la forme typique lymphadénome.

Ces rapprochements nous paraissent nécessaires, mais non suffisants, car nous devons en outre juxtaposer aux précédentes les formes néoplasiques bénignes et les hyperplasies inflammatoires, de manière à pouvoir reconstituer la série des déviations et altérations cellulaires de tous degrés qui séparent la cellule normale de la cellule cancéreuse complètement émancipée.

Mais dans l'étude des néoplasies conjonctives, certaines difficultés spéciales se rencontrent qui tiennent aux propriétés mêmes des tissus considérés et rendent le classement des formes et la reconnaissance des types cellulaires originels infiniment plus malaisés que pour les néoplasies épithéliales.

Cela tient d'abord à la constitution des tissus conjonctivo-vasculaires, qui forment des appareils dans lesquels les éléments cellulaires proprement dits tiennent une place plus ou moins restreinte, l'adaptation fonctionnelle de ces tissus de soutien, d'union, de charpente, ayant nécessité la production de substances intercellulaires, plus ou moins inertes, et qui en représentent la portion la plus importante. Ainsi, dans le tissu conjonctif ordinaire, les faisceaux et les fibres tiennent infiniment plus de place que les cellules, de même dans l'os la substance fondamentale osseuse, ou dans le cartilage la substance hyaline, et peu importe que, comme le pense Retterer, ces substances représentent des portions différenciées des cellules, et non des produits réellement extracellulaires, il n'en est pas moins vrai que la portion cellulaire vivante et active de ces tissus est relativement effacée dans leur masse. Or, et ainsi que nous l'avons précédemment exposé, le processus néoplasique cancéreux est essentiellement caractérisé par la prolifération active et indéfinie des éléments cellulaires et par la perte plus ou moins complète de leurs propriétés fonctionnelles physiologiques. Il en résulte que les néoplasies sarcomateuses développées aux dépens des tissus conjonctifs sont essentiellement cellulaires, manquent plus ou moins complètement de substances intercellulaires ou que celles-ci sont anormalement formées. Par là l'apparence des tissus se trouve infiniment plus modifiée qu'il n'arrive dans les tissus épithéliaux intéressés par les mêmes processus.

Si l'on y joint le fait que les cellules sont elles-mêmes plus ou moins complètement altérées dans leurs formes, plus ou moins atypiques, on conçoit la difficulté très grande que l'on éprouve parfois à rapporter à un type cellulaire normal les cellules néoplasiques de telle ou telle tumeur sarcomateuse que l'on étudie. Et c'est pourquoi, faute de mieux, et par une grossière analogie, ces éléments néoplasiques ont été si souvent qualifiés d'embryonnaires. Cette dénomination nous paraît fâcheuse, et parce que le terme de comparaison n'est pas



exact, et parce qu'elle empêche le rapprochement nécessaire entre la forme néoplasique atypique et les formes typiques correspondantes. Comme nous l'avons déjà plusieurs fois fait remarquer, les cellules embryonnaires vraies, celles de l'embryon, sont des éléments normaux considérés à un certain moment de leur évolution; elles ne sauraient donc correspondre en aucune manière à des éléments pathologiques atypiques qui ne se différencieront jamais.

La comparaison juste, et qui sera en même temps une explication, doit être cherchée dans les processus pathologiques où se rencontrent des déformations cellulaires identiques, c'est-à-dire dans les processus inflammatoires, et c'est par là que l'on peut retrouver l'origine des types cellulaires anormaux des cancers. Seulement, tandis que pour les néoplasies épithéliales nous devons chercher dans les inflammations chroniques les formes modifiées des épithéliums identiques aux cellules cancéreuses, dans les néoplasies conjonctives, les inflammations de tous degrés, et plus particulièrement aiguës et subaiguës fournissent des termes de comparaison. Et cela nous paraît intéressant à rapprocher de ce fait que, dans l'étiologie des cancers épithéliaux, on ne peut démontrer l'influence pathogène que des irritations chroniques de très longue durée, tandis que, pour les sarcomes, il y a des observations probantes où le développement du cancer a suivi de près une inflammation aiguë d'origine traumatique, le développement d'un ostéo-sarcome à la suite d'une fracture, par exemple.

C'est une comparaison qui a été faite par nombre d'auteurs, par Virchow, par Cornil, par Rindfleisch, que celle du sarcome à petites cellules rondes avec le tissu de granulation des bourgeons charnus. De même nous avons déjà insisté sur la ressemblance presque complète qui existe entre le sarcome à cellules fusiformes et le tissu d'inflammation subaiguë, de la paroi des abcès à marche lente du tissu cellulaire, ressemblance telle que, chez certains animaux, comme le rat, où les inflammations conjonctives sont particulièrement exubérantes, ces lésions ont, ainsi que nous l'avons montré, été considérées et décrites comme inoculations positives de sarcomes, dans cette espèce animale.

Les cellules des formes atypiques des sarcomes trouvent donc leur ressemblance dans les cellules des formes inflammatoires diverses, et comme, dans ce dernier cas, il nous est possible de remonter à l'origine des éléments ainsi altérés, cette comparaison, car il ne s'agit que d'une comparaison, et nous n'avons nullement en vue de confondre ces processus, cette comparaison peut nous servir à préciser l'origine des cellules atypiques des sarcomes. Nous attribuerons ainsi, par exemple, les sarcomes à cellules fusiformes au tissu conjonctif commun, et nous considérerons comme lymphocytomes la plupart des sarcomes à petites cellules rondes.

Une deuxième difficulté de l'étude des néoplasies des tissus conjonc-



tivo-vasculaires vient de la présence dans ces tissus de cellules mobiles, soit par suite de leurs propriétés propres, soit en raison de leurs connexions avec les appareils vasculaires. Ainsi, d'une part, toute la série des éléments leucocytiques est en continuelle migration dans les interstices des tissus, dans l'épaisseur des membranes, à la surface des séreuses, des muqueuses, et, d'autre part, ces mêmes éléments véhiculés par le sang, par la lymphe, peuvent être transportés en tous les points de l'organisme. Dans notre définition du cancer, nous avons fait entrer comme élément principal la migration des cellules en dehors de leur territoire d'habitat normal; pour les éléments épithéliaux invariablement fixés à leur lieu d'origine, c'est en effet le meilleur critérium de la malignité, mais, pour tous les éléments des tissus hémo et lymphopoiétiques qui constituent une des spécialisations les plus importantes des tissus conjonctivo-vasculaires un semblable critérium n'a plus rien de caractéristique, puisque la migration doit être comptée parmi leurs fonctions normales. Il en résulte que les processus simplement hyperplasiques présentent dans ces tissus une diffusion qui rend malaisée leur distinction d'avec les processus néoplasiques malins; c'est le cas des adénies, des leucocythémies par exemple, qu'il est extrêmement difficile de situer exactement soit dans les cancers, soit hors de ce groupe.

Il faut alors faire appel à d'autres caractères: la disparition plus ou moins complète des signes de différenciation fonctionnelle, l'atypie des cellules, les propriétés destructrices du tissu néoplasique à l'encontre des éléments voisins. Et c'est ainsi que nous avons rangé les leucocythémies (1) parmi les hyperplasies non cancéreuses, en tenant compte de l'absence de ces derniers caractères dans les altérations leucocythémiques; en tenant compte aussi de ce fait que les organes hémo et lymphopoiétiques, où se fait essentiellement la prolifération exubérante des leucocytes, sont, en quelque sorte, partie intégrante des systèmes vasculaires sanguins et lymphatiques, et que les cellules qui se diffusent dans ces appareils ne sortent pas à proprement parler de leur territoire d'habitat normal.

Nous devons, en troisième lieu, poser la question du degré de spécificité des éléments des tissus conjonctivo-vasculaires et, partant, du degré de précision que l'on peut apporter dans la détermination de l'origine d'une néoplasie obligatoirement attribuée à un tissu similaire. Car, si nous avons admis la spécificité presque absolue des éléments épithéliaux et posé en principe que ces éléments, une fois la différenciation des tissus effectuée, ne sauraient ni changer de nature, ni se former aux dépens d'autres espèces cellulaires, il est infiniment plus difficile de tracer des limites absolues au polymorphisme comme aux migrations des éléments de la série conjonctive.

(1) MENETRIER et AUBERTIN, La leucémie myéloïde. Paris, 1906.



Les rapports des éléments fixes avec les éléments mobiles sont déjà un premier point dont l'observation est particulièrement délicate. Dans le tissu conjonctif ordinaire, et outre les cellules fixes, cellules plates, cellules étoilées, rameuses, anastomosées, qui constituent l'élément cellulaire fondamental du tissu, on rencontre toute une série d'éléments, les uns franchement mobiles, leucocytes des diverses variétés, les autres plus ou moins fixes ou tout au moins fixés, cellules plasmatiques, clasmatoctes de Ranvier, macrophages de Metchnikoff, cellules vacuolaires de Renaut et Lacroix, etc., qui nous montrent des adaptations à des fonctions locales de cellules primitivement mobiles. Dominici (1) admet même l'évolution possible des leucocytes, mononucléaires, ordinaires ou lymphocytes « qui partant de leur foyer d'origine (rate, ganglion lymphatique, plaque de Peyer) peuvent émigrer dans les points les plus divers de l'organisme, pour se transformer en grandes cellules interstitielles, et devenir finalement les cellules conjonctives de type défini (cellules fixes anastomotiques, fibroblastes, cellules adipeuses et cellules endothéliales) ».

Ces mêmes cellules fixes du tissu conjonctif, modifiées par les processus inflammatoires, paraissent, ainsi que le prouvent les travaux de Cornil (2), réagir exactement comme les cellules endothéliales des surfaces séreuses ou des cavités vasculaires, et, comme elles, se montrer soit vaso-formatives, poussant des pointes d'accroissement, et, constituant des néo-vaisseaux, soit reformer un tissu conjonctif semblable à celui dont elles proviennent. Cellules conjonctives, cellules des revêtements vasculaires ou séreux nous apparaissent donc ainsi équivalentes en des adaptations diverses.

Peut-on leur attribuer également l'évolution en cellules graisseuses, sortes de glandes unicellulaires closes du tissu conjonctif, et qui peuvent apparaître dans les néo-membranes des séreuses, dans des tissus de formation nouvelle, à la constitution desquels n'ont pu prendre part d'autres éléments que les cellules plates séreuses ou conjonctives ?

L'ossification des tendons, des muscles, à la suite d'hématomes intramusculaires, et parfois même des néo-membranes pleurales, n'indiquent-elles pas la possibilité d'une évolution ostéoblastique des cellules conjonctives ? Comme aussi la formation, d'ailleurs exceptionnelle, mais que nous avons observée, de noyaux osseux dans les viscères, dans le foie, dans le rein, le poumon.

Ces exemples, dont nous pourrions facilement augmenter le nombre,

(1) H. DOMINICI et H. RUBENS-DUVAL, Histogenèse du tubercule et réaction de la rate du cobaye tuberculeux (*Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, 1905). — H. DOMINICI, Polynucléaires et macrophages (*Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, 1902).

(2) CORNIL, Histologie pathologique, t. I, 3<sup>e</sup> édition.



nous montrent donc une parenté étroite de tous les éléments des tissus conjonctivo-vasculaires et la possibilité pour eux d'états morphologiques et fonctionnels multiples.

Ces tissus se présentent ainsi comme n'atteignant habituellement qu'un degré de différenciation inférieur, par comparaison avec les tissus épithéliaux plus complètement évolués. Ils restent capables d'adaptations fonctionnelles diverses, et plus complexes, qu'ils ne réalisent qu'éventuellement. Comme conséquence, au point de vue spécial qui nous occupe, nous ne serons pas étonnés de rencontrer dans leurs néoplasies des combinaisons de formes cellulaires néoplasiques multiples, l'association, par exemple, des cellules fusiformes du sarcome du tissu conjonctif commun aux formations osseuses et cartilagineuses, ou encore aux formes leucocytiques et lymphadéniques. Mais ce n'est pas là une raison suffisante pour leur refuser toute spécificité, et partant pour renoncer à tirer des caractères de cette différenciation, même incomplète, l'explication et la classification des formes néoplasiques que nous étudions. Car, quelles que soient les cellules en cause, quelles que soient leur nature et leur origine, ce sont leurs adaptations fonctionnelles qui, avant tout, commandent leurs réactions aux causes pathogènes, et partant les modalités diverses qu'elles affecteront dans leurs évolutions hyperplasiques ou néoplasiques. Comme exemple, nous pouvons citer la cellule endothéliale des cavités pleurales ou péritonéales, qui, d'origine épithéliale, se comporte exactement, dans ses réactions inflammatoires ou néoplasiques, comme les cellules endothéliales vasculaires d'origine mésodermique, et cela parce que ses adaptations morphologiques et fonctionnelles sont identiques.

Nous considérerons donc dans notre classification les cancers conjonctifs comme partant d'espèces cellulaires suffisamment différenciées, et en tout cas spécialisées par leurs adaptations fonctionnelles, et nous nous efforcerons de les rattacher au type normal dont elles dérivent; tout en admettant des groupements assez larges pour embrasser à la fois les formes les plus étroitement apparentées.

Nous devons encore examiner deux points de la biologie des tissus conjonctivo-vasculaires, qui compliquent également l'étude de leurs néoplasies, à savoir leur rôle dans les réactions de défense de l'organisme, et leur nature de stroma vecteur des éléments nutritifs des organes.

Comme éléments spécialement adaptés aux réactions de défense, les tissus conjonctivo-vasculaires jouent un rôle capital dans tous les processus inflammatoires, et particulièrement dans les inflammations infectieuses. Ces réactions peuvent être exubérantes, d'apparence néoplasique, et il n'y a pas encore bien longtemps que, dans les traités d'anatomie pathologique, les gommes syphilitiques, les tubercules



figuraient au chapitre des tumeurs; que l'actinomyose était décrite comme sarcome. C'est qu'en réalité ces tissus inflammatoires sont constitués exactement des mêmes éléments que les sarcomes, puisque, dans un cas comme dans l'autre, les mêmes tissus sont intéressés. Aussi le diagnostic, même histologique, du sarcome, doit-il être toujours considéré comme d'une grande délicatesse. Et on ne saurait trop, en pratique, insister sur cette difficulté, tant est grand le nombre d'erreurs qui ont été commises à ce sujet, soit dans l'appréciation des résultats thérapeutiques obtenus avec telle ou telle méthode nouvelle, où toujours le nombre des sarcomes est prédominant dans les résultats favorables, soit encore dans les expériences de transmission, d'inoculation ou de greffe des diverses tumeurs cancéreuses.

Comme appareils de soutien et de nutrition de toutes les parties du corps, de tous les tissus et de tous les organes, les éléments conjonctivo-vasculaires sont réellement ubiquitaires, partout présents dans l'organisme et partout nécessaires pour l'entretien de la vie et des fonctions. Ils participent ainsi aux troubles de ces fonctions, aux altérations de ces tissus, aux formations anormales, aux néoplasies qui s'y développent, et ils sont aussi nécessaires à la nutrition de ces productions nouvelles qu'à celle des tissus normaux eux-mêmes. Ils constituent donc le stroma des tumeurs, comme à l'état normal ils constituent le stroma des organes.

Dans les cancers épithéliaux, il ne résulte de ce fait aucune difficulté d'interprétation, et en raison de leur différence de nature, qui se traduit par une considérable différence morphologique, il est aisé de distinguer le néoplasme de son stroma, la portion végétante, néoplasique, seule cancéreuse, et le tissu de nutrition développé secondairement, parallèlement, mais sans participer aucunement des propriétés malignes du cancer.

Tout comme les cancers épithéliaux, les cancers conjonctifs sont, eux aussi, composés d'un parenchyme et d'un stroma, d'une partie néoplasique, seule cancéreuse, et d'une trame de soutien et de nutrition, développée secondairement aux dépens des tissus de la région et nullement néoplasique. Mais, dans ce second cas, cette trame conjonctivo-vasculaire, ce stroma, se trouve composé d'éléments de même origine, de même nature, et parfois de même morphologie, que le parenchyme, la portion néoplasique de la tumeur. Le parenchyme comme le stroma sont constitués par des éléments de nature conjonctive, dont les uns sont en prolifération cancéreuse autonome, les autres en accroissement secondaire, sous l'influence irritative du processus néoplasique des premiers. Il en résulte, en somme, un mélange d'éléments de même souche, de même type cellulaire, dont les uns sont normaux ou simplement hyperplasiques, les autres néoplasiques et cancéreux. D'où une particulière difficulté d'interprétation, d'où la facilité d'erreurs, car, en cherchant, pour



caractériser la néoplasie, les éléments se rapprochant le plus d'un type normal, on risque de prendre les éléments du stroma pour des cellules cancéreuses, et *vice versa*.

Cette notion du stroma des sarcomes nous paraît de grande importance, car elle nous permet de considérer ces tumeurs en parallèle complet avec les tumeurs épithéliales, et de ne pas attacher une importance exagérée, comme l'ont fait certains auteurs, à telle ou telle particularité de ces tissus de soutien associés au développement néoplasique, mais subordonnés dans leur évolution au néoplasme lui-même.

En réalité, les seuls éléments importants sont les cellules en prolifération cancéreuse; les appareils vasculaires sont de formation secondaire; s'ils sont souvent irrégulièrement constitués, anormaux ou incomplets, réduits à des fentes, des lacunes séparant les cellules néoplasiques, cela tient aux propriétés mêmes des cellules néoplasiques. Ces lacunes vasculaires, ces fentes sanguines intercellulaires communiquent régulièrement avec la circulation générale dont elles dépendent, et on ne trouve nulle part de formations sanguines indépendantes, entrant secondairement en connexion avec l'appareil vasculaire. Mais que des cellules conjonctives, des cellules endothéliales, même en prolifération néoplasique, puissent s'adapter éventuellement à former la paroi de canaux vasculaires, c'est un fait qui n'a rien de surprenant, puisqu'il correspond justement à une adaptation fonctionnelle de ces éléments à l'état normal. C'est une manière, pour ces cellules, de manifester quelques-unes de leurs propriétés normales, conservées dans le processus néoplasique et qui fait que les cellules endothéliales, les cellules périthéliales, les cellules plates ou fusiformes se groupent autour des cavités sanguines, s'ordonnent le long des parois capillaires, et conservent dans leurs édifications pathologiques les dispositions en rapport avec la survie de leurs propriétés fonctionnelles, tout comme nous avons vu, dans les néoplasies épithéliales typiques, l'ordination glandulaire conservée, avec des apparences parfois presque identiques à celles des glandes adénomateuses, et ces apparences se rencontrent non seulement au foyer initial de la lésion, mais se retrouvent même dans les métastases, au sein de tissus tout à fait différents, dans les ganglions par exemple.

C'est donc d'après les caractères et les propriétés des cellules, seul élément vraiment actif des néoplasies cancéreuses, que nous classerons les formes diverses des tumeurs malignes des tissus conjonctivo-vasculaires.

Mais avant d'étudier en particulier chacune des formes des sarcomes, il est un certain nombre de caractères et de propriétés générales communes à toutes, que nous pouvons étudier d'ensemble pour éviter de trop fréquentes redites.



2° **Caractères généraux des sarcomes.** — Macroscopiquement, les sarcomes peuvent présenter des apparences tellement variées qu'une description d'ensemble en est absolument illusoire. Nous y retrouverons en effet, comme pour les épithéliomes, les diverses formes décrites sous les termes traditionnels, ne correspondant d'ailleurs à aucune spécialité de structure histologique, de tumeurs encéphaloïdes, molles, succulentes, exubérantes, et bon nombre des encéphaloïdes de Laennec sont, en effet, des sarcomes ; de tumeurs dures, squirreuses ou fibreuses ; de tumeurs vasculaires, ou vascularisées, télangiectasiques, ou hématomates ; de tumeurs pigmentées ou teintées de colorations diverses, etc.

En fine anatomie, il faut, comme nous l'avons dit, leur décrire un *parenchyme* et un *stroma*.

**Parenchyme.** — Le *parenchyme*, formé des cellules néoplasiques, présente des variétés morphologiques correspondant à chacune des formes et des variétés qu'elles spécialisent.

Ces cellules essentiellement proliférantes se reproduisent suivant les divers modes de la division cellulaire.

Les *mitoses* y sont particulièrement abondantes, surtout autour des vaisseaux et dans les tumeurs à croissance rapide.

Bien qu'un grand nombre d'entre elles soient parfaitement normales, on y relève aussi, avec une fréquence particulière, les irrégularités et les anomalies que nous avons précédemment signalées, irrégularités portant sur toutes les phases du processus mitotique et sur les éléments qui le composent, mitoses hyperchromatiques ou hypochromatiques ; tri-, quadri-, multipolaires, avec altération des centrosomes, désordination, éparpillement des centrosomes, etc. Sur certaines particularités, on a plus particulièrement insisté. Ainsi Hansemann, qui considère comme caractéristiques du carcinome trois variétés de mitoses anormales : 1° asymétriques ; 2° hypochromatiques ; 3° avec chromosomes dispersés, n'aurait rencontré que les deux dernières dans les sarcomes, les mitoses asymétriques restant pour lui caractéristiques du carcinome. Mais nombre d'autres auteurs (Ströbe, V. Müller, Lubarsch, nous-même) ont également trouvé des mitoses asymétriques dans les sarcomes. En réalité, ces anomalies du processus mitotique n'ont rien de spécial, ni aux carcinomes, ni aux sarcomes ; elles sont simplement en rapport avec la prolifération désordonnée qui caractérise les tumeurs malignes, et partant seulement plus fréquentes. Toutefois, dans les sarcomes, et dans toutes les formes de sarcomes, les mitoses aboutissent plus fréquemment que dans les autres néoplasies et que dans les processus inflammatoires à la formation de cellules géantes.

Les divisions directes, amitotiques, sont également observées dans les sarcomes (J. Arnold, Ströbe, V. Müller, Trambusti).

De la morphologie générale des cellules des sarcomes, il y a peu



de chose à dire qui soit commun à toutes les variétés, chacune rappelant dans une certaine mesure les cellules normales dont elle dérive, et différant, par conséquent, beaucoup les unes des autres, comme ces types normaux eux-mêmes. Aussi, n'insisterons-nous que sur quelques points nécessitant un exposé général avant d'entrer dans le détail de chaque variété particulière.

**Cellules géantes des sarcomes.** — La fréquence des *cellules géantes* dans les sarcomes est incomparablement plus grande que dans les épithéliomes et paraît bien en rapport avec les propriétés des cellules en cause. Car une bonne part de celles qui se rencontrent parfois dans les épithéliomes appartiennent aux éléments du stroma conjunctivo-vasculaire.

Toutes les néoplasies conjonctives ont leurs cellules géantes. Les unes sont les représentants, plus ou moins modifiés, de types normaux, et sont caractéristiques de certains tissus. D'autres sont le résultat de karyokinèses anormales et en rapport avec l'intensité même du processus néoplasique. D'autres, enfin, sont indirectement associées au processus néoplasique, mais relèvent de causes différentes, et appartiennent alors plutôt au stroma qu'au parenchyme.

Il y a donc en premier lieu des cellules géantes, qui, plus ou moins modifiées par l'atypie néoplasique, sont néanmoins les représentants, d'un type cellulaire normal du tissu intéressé par la néoplasie. Le tissu osseux et la moelle osseuse nous présentent deux sortes d'éléments de ce genre, les *myéloplaxes* de Robin et les *mégacaryocytes* qu'il convient d'en distinguer aussi bien dans les processus néoplasiques que dans les états physiologiques ou pathologiques communs.

Les *myéloplaxes* de Robin, cellules géantes à noyaux multiples (fig. 73), de taille variable, souvent énorme, avec un nombre de noyaux parfois colossal, mais toujours distincts les uns des autres, sont des éléments qui appartiennent en propre au tissu osseux, et qui sont caractéristiques des néoplasies osseuses, mais ne doivent être assimilés à aucun des autres types de cellules géantes qui se rencontrent dans les sarcomes. Depuis le travail de Malassez et Monod dans lequel ils se sont efforcés d'édifier le type du sarcome angio-plastique, un certain nombre d'auteurs ont accepté leur opinion sur l'origine vaso-formative de ces cellules, et sur leur identité avec les éléments qu'ils rencontraient dans une tumeur maligne du testicule, et l'on en a tiré un des plus importants arguments en faveur de l'origine vasculaire du sarcome. Mais en réalité la tumeur dans laquelle Malassez et Monod ont rencontré les cellules géantes vaso-formatives qu'ils ont assimilées aux myéloplaxes était une tumeur à tissus complexes, comme d'ailleurs les tumeurs où ultérieurement de semblables éléments (Carnot, Dopfer, etc.; et nous en avons nous-même observé)



ont été rencontrés. Tumeurs à tissus complexes, tératomes, ou mieux embryomes, tumeurs présentant tous les caractères de ces néoplasies où tous les tissus d'un embryon sont éventuellement représentés, et qui ont la signification morphologique d'un embryon monstrueux. Ces

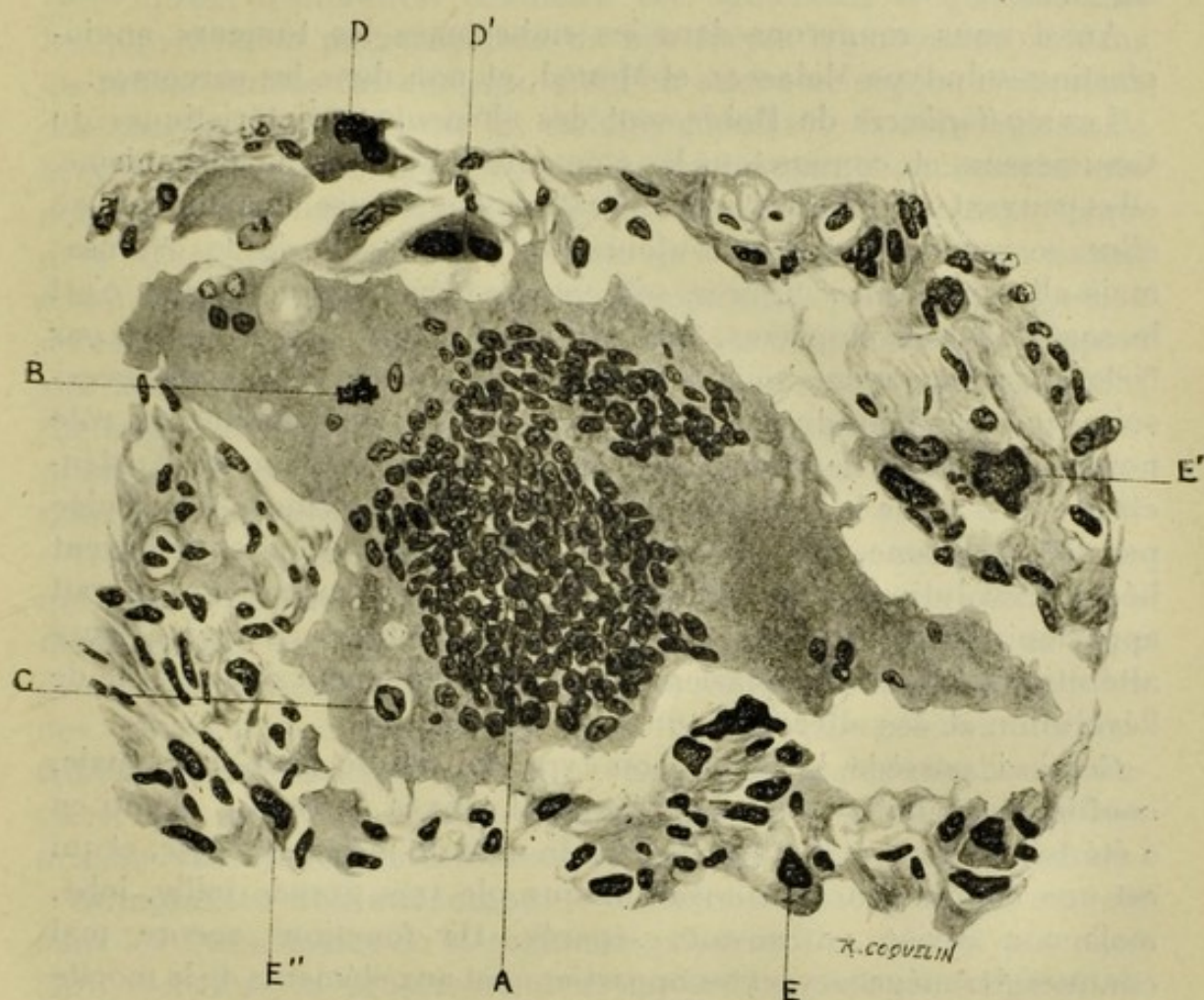


Fig. 73. — Myélopaxe (Menetrier).

Énorme plaque protoplasmique à noyaux multiples, et provenant d'un ostéochondro-sarcome de l'humérus. Cette cellule, assez volumineuse pour être visible à l'œil nu, représente la forme néoplasique d'un élément normalement de grande taille, la myélopaxe, et ici l'hyperplasie se marque non seulement par la taille démesurée de la cellule, mais encore par le nombre de ses noyaux et leur activité prolifératrice, comme en témoigne la présence d'une karyokinèse partielle d'un de ces noyaux. Dans le tissu fibrillaire du pourtour se voient des cellules irrégulièrement anguleuses, à noyaux très chromatophiles, et qui rappellent par ces caractères l'apparence des ostéoblastes, dont ils représentent la prolifération néoplasique.

A, plaque protoplasmique à noyaux multiples ; B, karyokinèse d'un de ces noyaux ; C, inclusion intraprotoplasmique ; D, D', cellules néoplasiques à deux noyaux ; E, E', E'', ostéoblastes en prolifération néoplasique. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

masses cellulaires à noyaux multiples sont des plasmodes dont la signification angioplastique est discutable, comme la signification même des cellules vaso-formatives de l'épiploon auxquelles on les compare est aujourd'hui discutée, mais ce sont en tout cas des plasmodes embryonnaires qui n'ont absolument aucun rapport avec les éléments



normaux et différenciés que sont les myélopaxes du tissu osseux complètement développé. L'assimilation des unes et des autres nous paraît donc entièrement artificielle, et plus encore l'extension de ce rapprochement à toutes les autres formes de cellules géantes des sarcomes.

Aussi nous rangerons dans les embryomes les tumeurs angio-plastiques du type Malassez et Monod, et non dans les sarcomes.

Les *myélopaxes* de Robin sont des éléments caractéristiques du tissu osseux, et, comme tous les éléments cellulaires de l'organisme, elles peuvent participer à la prolifération cancéreuse. Les tumeurs où elles se rencontrent sont toujours des tumeurs d'origine osseuse; mais elles peuvent y figurer, soit comme élément néoplasique, c'est le sarcome à myélopaxes, tel qu'il a été décrit par Robin et par Nélaton, soit, comme nous l'avons montré, à titre d'élément accessoire, indépendant du processus néoplasique, mais jouant un rôle normal d'organe de résorption de la substance osseuse, d'ostéoclaste, dans toute la zone où cette substance, comprimée et refoulée par le néoplasme, est en voie de disparition. Fonctionnellement liée à l'évolution de la substance osseuse, la myélopaxe paraît appartenir aux éléments du tissu de charpente, participer à leurs altérations et leurs néoplasies, et n'être aucunement dépendante de l'évolution et des altérations du tissu médullaire.

Celui-ci possède, lui aussi, son type de cellule géante normale, confondue primitivement dans les myélopaxes de Robin, et qui en a été fort justement distinguée sous le nom de *mégacaryocyte*, et qui est une cellule géante à noyau unique, de très grande taille, lobé, mais non divisé en noyaux séparés. De fonctions encore mal connues, les mégacaryocytes appartiennent aux éléments de la moelle osseuse, mais, au contraire des myélopaxes exclusivement propres au tissu osseux, ils peuvent se rencontrer dans divers états pathologiques et notamment dans les états hyperplasiques, au niveau des autres organes et tissus hématopoiétiques, au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques; ce sont en somme des éléments normaux des tissus hématopoiétiques, et capables comme tels de se rencontrer dans leurs proliférations néoplasiques.

En plus de ces deux formes de cellules géantes, types normaux, susceptibles de la prolifération néoplasique dans les sarcomes d'origine osseuse, et dans les sarcomes des tissus hématopoiétiques, toutes les autres variétés de cellules des tissus conjonctivo-vasculaires sont capables, par suite de karyokinèses multipolaires, de donner naissance à des éléments multinucléés, de grande taille, à des cellules géantes, de morphologie et de caractères différents selon chaque variété de cellule originelle. On en rencontre en effet dans les sarcomes dérivés du tissu conjonctif commun, les sarcomes à cellules fusiformes, avec une fréquence variable selon les cas; dans



les sarcomes endothéliaux ; dans les myomes malins, etc., et nous en donnerons des exemples en décrivant chaque variété de ces tumeurs. Cette fréquence des cellules géantes dans les néoplasies conjonctivo-vasculaires n'a du reste rien de surprenant, puisque cette forme d'altération cellulaire est également fréquente dans les autres états pathologiques de ces tissus, et notamment dans les inflammations infectieuses. C'est en effet aux dépens d'éléments conjonctifs que se forment les cellules géantes de la tuberculose, de la syphilis, de l'actinomycose ; c'est également aux dépens des mêmes cellules que se forme la cellule géante banale dite de corps étrangers. C'est en somme une manière de réagir propre à ces tissus. Aussi devons-nous considérer la possibilité et même la fréquence de cellules géantes de ces dernières variétés dans toutes les néoplasies malignes, où les processus irritatifs et infectieux peuvent éventuellement se rencontrer, cellules géantes en quelque sorte paranéoplasiques et appartenant non au processus cancéreux lui-même, mais à des processus accidentels et surajoutés.

Il y a donc en somme dans les sarcomes : 1° des cellules géantes qui sont des éléments normaux en évolution néoplasique (tumeurs à myélopaxes, myélomes, sarcomes de la rate, etc.) ; 2° des cellules géantes, déviation néoplasique des propriétés normales des cellules des tissus conjonctivo-vasculaires ; 3° des cellules géantes indépendantes du processus néoplasique et imputables à des affections associées. Mais nous n'en voyons aucune qui justifie la conception d'une origine vasculaire, vaso-formative des néoplasies sarcomateuses.

**Complexité des sarcomes.** — Contrairement à ce qui se voit dans les épithéliomes où la règle est qu'un seul et même type cellulaire constitue le néoplasme, dans les sarcomes il est fréquent de rencontrer plusieurs variétés de cellules intéressées par le processus cancéreux.

Combinaisons fréquentes des cellules fusiformes et des cellules rondes, combinaisons des éléments cartilagineux et osseux, et de ces deux dernières variétés avec les formes de fuseau, ou les cellules étoilées myxomateuses, il y a là des associations trop fréquentes pour ne pas y voir quelque chose de spécial aux néoplasies des tissus conjonctifs. A vrai dire, et avant de parler d'associations néoplasiques, il faut naturellement, et ainsi que nous l'exposons précédemment, tenir compte des éléments du stroma, qui peuvent avoir une importance plus ou moins grande dans la masse de la tumeur, surtout dans les cas où un processus infectieux associé les incite à une prolifération inflammatoire, mêlée à la prolifération néoplasique ; mais, ces faits mis à part, la coexistence de formes cellulaires multiples dans un même cancer de la série conjonctive est un fait commun, et ce fait nous est expliqué par les considérations que nous avons précédemment développées sur les rapports de



parenté qui unissent entre eux les divers éléments de la série conjonctive, sur leur degré de spécificité, et sur l'état de différenciation plus ou moins complète qu'ils peuvent atteindre. Et c'est pourquoi nous ne rangerons pas dans le chapitre des tumeurs à tissus multiples ces sarcomes où plusieurs variétés cellulaires parentes sont représentées, mais nous considérerons que, pour ces tissus de différenciation imparfaite, une plus grande laxité doit être admise dans la constitution des types néoplasiques.

C'est également dans les parties constituantes du parenchyme qu'il faut placer les substances intercellulaires, d'ailleurs particulièrement difficiles à différencier de celles du stroma. Elles sont du reste de constitution variable selon le degré de différenciation qu'atteignent les cellules néoplasiques et doivent être étudiées dans chaque variété de tumeur en particulier.

**Stroma et vaisseaux** (1). — Le *stroma* des sarcomes se développe aux dépens du tissu conjonctif de la région; il est formé de vaisseaux, de fibres élastiques et conjonctives; son importance varie selon les formes: les tumeurs exubérantes et molles, dites encéphaloïdes, ne renferment que des tractus déliés, et considérablement espacés, d'où une nutrition particulièrement vicieuse. Cette origine du stroma des sarcomes aux dépens du tissu conjonctif de la région est particulièrement facile à mettre en évidence dans le développement du sarcome au niveau des organes ayant une trame d'une figuration aisée à reconnaître; dans le sarcome du poumon, par exemple, il est possible de retrouver les vestiges des travées alvéolaires, de leurs vaisseaux et de leur trame élastique, et de reconnaître ainsi l'origine de la charpente de soutien et de nutrition des cellules néoplasiques.

Les vaisseaux sanguins des sarcomes présentent un développement très variable selon les formes; ils peuvent être parfaitement conformés, avec des parois complètes, et sont les vaisseaux anciens de la région intéressée; ils peuvent s'être développés avec la tumeur, et sous son influence irritative, et ce sont alors des capillaires à parois minces, soit limités par une couche endothéliale, soit même des canaux simplement bordés par les cellules sarcomateuses (fig. 74). Celles-ci présentent souvent une orientation en rapport avec la direction des vaisseaux, ce qui s'explique naturellement, l'apport nutritif intense étant nécessaire au développement des cellules, et celles-ci se multipliant précisément dans les points où elles reçoivent plus abondamment les aliments que leur apporte le courant sanguin. Cela n'a rien de spécial aux néoplasies sarcomateuses, car, dans toutes les tumeurs à prolifération active, c'est toujours au voisinage des vaisseaux que s'observe la multiplication cellulaire la plus abon-

(1) Daniel POLAK, Ueber das Stroma in Sarkomen (*Virchow's Archiv*, 1901).



dante, que les karyokinèses sont les plus nombreuses, et il en résulte une ordination périvasculaire des éléments ainsi proliférés, de même que c'est à distance des vaisseaux que se dessinent non moins régulièrement les zones de dégénérescence et de désintégration cellu-



Fig. 74. — Sarcome du tissu conjonctif commun. Sarcome à cellules fusiformes (Menetrier).

Le tissu néoplasique est exclusivement formé de cellules fusiformes, à noyau ovoïde très allongé, ou en bâtonnet, à corps protoplasmique effilé à ses deux extrémités, et disposées en faisceaux parallèles, ou en tourbillons. Le stroma est extrêmement réduit, très écarté, les masses néoplasiques étant uniquement cellulaires. Les vaisseaux sont des capillaires, ou souvent même de simples lacunes en connexion avec le réseau vasculaire, mais limitées par les éléments mêmes du néoplasme et dans lesquelles circulent les globules sanguins.

A, A', tissu néoplasique formé de cellules fusiformes parallèlement dirigées; B, vaisseau sanguin, sans paroi propre, et seulement limité par les cellules néoplasiques, directement en rapport avec les éléments du sang. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

lares. En somme, si, dans la zone d'envahissement des sarcomes, les cellules sarcomateuses se développent autour des vaisseaux, ce n'est pas qu'elles résultent de la transformation des éléments de leurs parois, mais simplement en raison des conditions nutritives plus favorables. Seulement, et à cause de la nature même des cellules, les



connexions avec l'appareil sanguin peuvent être plus intimes que dans les autres variétés de néoplasmes, les cellules conjonctives, les cellules endothéliales, même en prolifération néoplasique, pouvant être éventuellement parois vasculaires, parois de cavités sanguines, ce qui ne peut être pour les cellules épithéliales.

Ces vaisseaux imparfaitement formés ou trop volumineux pour leurs minces parois se rompent facilement, et il en résulte une fréquence particulière des hémorragies.

Quant aux vaisseaux lymphatiques, bon nombre d'auteurs (Van Heukelom, Ziegler) en contestent l'existence. Évidemment il n'y a pas à proprement parler de lymphatiques des sarcomes, pas plus que des épithéliomes, la prolifération néoplasique n'édifie pas de lymphatiques, mais il peut y avoir, par persistance des vaisseaux de la région, des lymphatiques dans les sarcomes. Et de fait on trouve dans beaucoup de sarcomes des espaces et des canaux qui doivent être considérés comme voies lymphatiques.

**Croissance et extension.** — Si le début de la prolifération sarcomateuse, impossible à observer, est d'une interprétation difficile, on peut aisément se rendre compte que la tumeur, une fois formée, croît aux dépens de ses propres éléments et non par transformation des tissus similaires avoisinants. C'est là une règle générale, mais il est nombre de cas, et notamment en ce qui concerne les néoplasies des tissus hémopoiétiques, où il peut être extrêmement difficile et de distinguer les hyperplasies diffuses des néoplasies vraies et malignes, et de reconnaître, pour ces dernières, dans quelle mesure il y a extension par multiplication indéfinie d'un groupe cellulaire néoplasique primitivement circonscrit, ou transformation simultanée, dans des territoires étendus, en des points multiples et éloignés, des tissus similaires subissant en même temps l'évolution néoplasique. C'est un point du reste qu'il vaut mieux n'aborder qu'en étudiant ces néoplasies particulières.

La croissance se fait par augmentation de la masse de la tumeur due à la multiplication de ses éléments constituants et par infiltration de cellules de la périphérie dans les tissus avoisinants. Ces deux modes de croissance, expansion centrale et infiltration périphérique, se combinent différemment suivant la variété néoplasique; celles où domine l'expansion centrale forment des masses volumineuses presque uniquement cellulaires et avec un stroma réduit au minimum : ce sont des tumeurs molles, exubérantes et qui, le plus souvent, présentent à leur centre des dégénérescences étendues de la masse cellulaire mal nourrie; celles, au contraire, où domine l'infiltration périphérique s'étendent dans les parties voisines, sont plus diffuses, moins volumineuses et présentent à considérer des altérations variées, tenant aux modalités diverses suivant lesquelles réagissent les tissus envahis.



Cette zone d'envahissement des sarcomes est d'une étude souvent très difficile, en raison des causes d'erreurs qui résultent du mélange des éléments néoplasiques conjonctifs avec les éléments également conjonctifs de la région en irritation réactionnelle, et il faut tenir grand compte de la différence des mitoses, de la forme des noyaux et des cellules, des diapédèses et des infiltrats de cellules lymphatiques, etc.

C'est un des caractères les plus constants de la malignité des tumeurs que les propriétés de destructivité locale qu'exercent leurs éléments à l'encontre des tissus ainsi envahis par infiltration de proche en proche ; les épithéliums, les glandes, les parenchymes sont pénétrés, dissociés et détruits, le plus souvent par atrophie et dégénérescence et sans réaction notable ; les os également ; les cartilages résistent. Les vaisseaux sont envahis et fournissent une voie nouvelle à la diffusion du cancer. Dans l'envahissement des muscles striés, siège fréquent du développement des sarcomes, on observe des formes d'altération des fibres musculaires, caractérisées par la disparition de la substance striée, la multiplication des noyaux et du protoplasma, donnant des apparences de cellules géantes, qu'il faut se garder de confondre avec les cellules géantes des sarcomes, et qui sont simplement une modalité régressive de la fibre musculaire en voie de destruction.

**Dégénérescences.** — Hâtivement formées dans une prolifération excessive, et souvent anormale, les cellules sarcomateuses sont d'existence assez brève, fragiles et sujettes à des dégénérescences multiples.

Ces métamorphoses régressives peuvent être, soit massives et frapper simultanément une étendue plus ou moins grande de la tumeur, soit partielles, intéressant plus spécialement certains éléments et quelquefois aussi le stroma et les parois vasculaires.

Les altérations massives se voient surtout dans les tumeurs exubérantes, molles, à croissance rapide. Elles tiennent surtout aux conditions vicieuses de l'appareil vasculaire, qui, trop peu développé pour nourrir les éléments sur une grande épaisseur, amène, par ischémie des parties centrales, le ramollissement nécrobiotique ; ou encore, les vaisseaux, trop fragiles, bien qu'abondamment développés, se rompent et produisent des hémorragies multiples qui dilacèrent le tissu et amènent également la nécrobiose des éléments par insuffisance nutritive, le sang épanché étant impropre à l'entretien de la vie cellulaire. A côté de ces deux formes, ramollissement ischémique, ramollissement hémorragique, on peut placer le ramollissement œdémateux qui résulte aussi des troubles de la circulation. Des formations kystiques peuvent également être la conséquence de ces altérations régressives.

Quand les tumeurs sont superficielles, ou en rapport avec les



cavités naturelles, leur croissance indéfinie amène peu à peu, soit par envahissement et destruction, soit par distension, la rupture des téguments qui les recouvrent, et les parties sous-jacentes du néoplasme, parfois déjà altérées par les troubles circulatoires, sont facilement infectées par les germes microbiens qui y trouvent un facile terrain de culture. Il en résulte des ulcérations de forme et d'étendue variables et qui peuvent être en outre le point de départ d'accidents d'infection générale pour lesquels le néoplasme aura simplement servi de porte d'entrée, de tissu de moindre résistance. L'ulcération des sarcomes est toutefois un phénomène moins fréquent et plus tardif que l'ulcération des épithéliomes, dans les mêmes conditions de siège et de rapport avec les surfaces cutanées ou muqueuses.

Les modalités de la *dégénérescence cellulaire* sont multiples et d'ailleurs, pour beaucoup, non spéciales aux sarcomes, et nous y retrouvons la dégénérescence graisseuse, toujours la plus fréquente, la dégénérescence hyaline, les altérations nucléaires de karyolyse, d'hyperchromatose, de pycnose que nous avons précédemment étudiées. Une différence notable doit cependant être signalée avec les altérations dégénératives des épithéliomes : les altérations vacuolaires et les inclusions cellulaires protoplasmiques sont beaucoup moins fréquentes que dans les épithéliomes et ne se voient guère que dans les formes cellulaires anormales, telles que les cellules géantes. Ce qui nous paraît en rapport avec la fonction également différente des cellules conjonctives qui, pour la plupart, paraissent dénuées de propriétés sécrétoires, tandis que dans les épithéliomes les nombreuses inclusions protoplasmiques représentaient les vestiges de fonctions sécrétoires normales, plus ou moins complètement perturbées.

Il y a cependant à faire une distinction entre les dégénérescences véritables et les surcharges de matières de réserve, et si la majorité des cellules conjonctives ne paraissent pas avoir de fonction sécrétoire proprement dite, certaines sont spécialisées par des élaborations intracellulaires. Telles sont les cellules graisseuses. Parmi les surcharges graisseuses des sarcomes dits lipomatodes, il y a très vraisemblablement à faire la part de fonctions normales de ce genre. De même la fonction pigmentaire appartient à des éléments conjonctifs, les uns nettement spécialisés, les *chromatophores*, les autres de fonction imprécise ; il faut également en tenir compte dans l'appréciation des origines des tumeurs mélaniques.

Enfin, dans les sarcomes comme dans les épithéliomes, Brault a trouvé une surcharge glycogénique en rapport avec l'activité proliférative du néoplasme. Il y a même certaines variétés de tumeurs sarcomateuses, les endothéliomes notamment, qui présentent une grande richesse en glycogène, sans que cela paraisse d'ailleurs en rapport avec une évolution particulière de ces tumeurs.

Du côté des éléments du *stroma*, on peut observer des dégénéres-



cences et transformations diverses des parois vasculaires : dégénérescence muqueuse, transformation hyaline avec épaissement irrégulier des vaisseaux. On peut observer également la transformation des infiltrats hémorragiques; il en peut résulter des pigmentations anormales, une pseudo-mélanose portant aussi bien sur le stroma que sur le parenchyme et qu'il ne faut pas confondre avec la mélanose véritable.

**Récidives. — Métastases.** — En outre de la destructivité locale, la malignité des sarcomes se marque encore par la tendance à récidiver après enlèvement, et par la formation de métastases.

La malignité des sarcomes est incontestable, mais infiniment plus variable que celle des épithéliomes; les formes atypiques, et qui macroscopiquement sont le plus souvent des tumeurs molles, à croissance rapide, sont aussi redoutables que les cancers épithéliaux les plus malins. Dans les formes typiques, au contraire, nous serons obligé de décrire telles tumeurs osseuses ou cartilagineuses, tumeurs à myéloplaxes, chondromes, qui, dans la grande majorité des cas, restent cantonnées à leur lieu d'origine, ne récidivent que localement, et se comportent en somme dans leur évolution exactement comme les tumeurs bénignes et les hyperplasies, mais qui, dans un certain nombre de cas, et sans que les caractères anatomiques et histologiques en soient notablement différents, présentent une marche extensive et récidivante, forment des métastases et, en somme, se comportent comme tumeurs infectantes. Cette différence tient probablement à ce que, par suite de leur différenciation moindre, les tissus conjonctivo-vasculaires sont capables de l'évolution maligne, de la migration infectante, sans atypie notable, et qu'il ne nous est pas possible, en raison de leur peu de caractères différentiels, de constituer pour eux une classe de tumeurs, intermédiaire aux hyperplasies et aux néoplasies, aussi nettement limitée que peut l'être celle des adénomes dans la série épithéliale.

Les métastases dans les sarcomes se font surtout par voie sanguine, l'envahissement des veines au niveau de la tumeur primitive permettant la dissémination des cellules dans la circulation. Par suite de ce mode d'infection, et de la fréquence prédominante des sarcomes au niveau des membres et des parties périphériques, les métastases pulmonaires sont incomparablement plus fréquentes que toutes les autres; elles peuvent prendre un développement considérable, et primer en importance la localisation primitive, qui peut d'ailleurs avoir été extirpée au moment de l'observation. Plus rarement les autres organes renferment des tumeurs secondaires : le foie, les reins, la rate, le cerveau, etc. Il y a d'ailleurs, dans la dissémination des sarcomes, les mêmes préférences de tissus que pour les épithéliomes; les sarcomes mélaniques localisent fréquemment dans le foie leurs tumeurs secondaires. La



sarcomatose cutanée multiple paraît bien le plus souvent une systématisation cutanée d'une généralisation sarcomateuse. Mais c'est surtout dans les néoplasies des tissus hémopoiétiques que se rencontre avec prédilection cette dissémination du néoplasme dans les tissus similaires de celui qui leur a donné naissance.

Les appareils lymphatiques, les ganglions, moins souvent intéressés dans les sarcomes du tissu conjonctif commun et des tissus de charpente, le sont communément, au contraire, dans les lymphocytomes et dans les sarcomes mélaniques.

Les noyaux secondaires sont formés exclusivement par les cellules qui, parties du foyer initial, sont venues s'arrêter dans les divers organes; l'infection des sarcomes, comme celle des épithéliomes, est uniquement cellulaire. On a cru cependant trouver dans les granulations mélaniques qui se rencontrent en circulation dans les cas de généralisation du cancer mélanique la matière infectante initiale. C'est l'opinion que soutenait Nepveu qui, en 1872, reconnut cette matière mélanique dans le sang en circulation et dans les urines, et voulut y voir l'agent même de l'infection (1). La matière mélanique peut en effet être mise en liberté par suite de la destruction des cellules, mais ce sont les cellules seules qui reproduisent les noyaux secondaires métastatiques.

**Retentissement des sarcomes sur l'organisme.** — Pendant la plus grande partie de leur évolution, les sarcomes se comportent comme des tumeurs locales, sans influence notable sur le reste de l'organisme. Il y a évidemment des différences selon les variétés de sarcomes, et ces différences paraissent surtout en rapport avec l'importance fonctionnelle de l'organe et du tissu dans lequel se développe le sarcome; mais d'une manière générale, et pour la plupart de ces tumeurs qui intéressent surtout les tissus de charpente et les parties périphériques de l'organisme, le retentissement en paraît très minime. Ce n'est qu'à une phase tardive, quand la tumeur, atteignant des proportions considérables, gêne le fonctionnement des organes ou, par ses métastases, entrave l'action de mécanismes importants, que l'atteinte organique devient grave. La cachexie manque souvent dans les sarcomes; elle ne présente pas les caractères particuliers des cachexies épithéliales. On peut ainsi voir les sarcomes soit primitifs, soit secondaires du poumon et du médiastin amener la mort par asphyxie, en raison de la compression des voies aériennes, et sans avoir au préalable entraîné une dénutrition en rapport avec l'importance de la tumeur et la durée de son évolution.

Quand les sarcomes retentissent sur la santé générale, cela tient souvent à des phénomènes liés indirectement au processus néoplasique lui-même : à l'énormité de la tumeur et aux compressions qu'elle

(1) NEPVEU, *Soc. de biol.*, 1872.



entraîne; aux hémorragies et à la déperdition sanguine; aux processus infectieux surajoutés, soit dans la tumeur même, dégénérée et ulcérée, soit dans les organes entravés dans leur fonctionnement, ou encore en infections généralisées. En somme, le retentissement du sarcome sur la santé générale est tardif et plutôt une conséquence indirecte des accidents amenés par l'évolution de la tumeur qu'imputable à une action toxique spéciale des cellules néoplasiques.

Un certain nombre de sarcomes ne se comportent pas de cette manière, et se spécialisent notamment par des altérations du milieu sanguin. Ce sont surtout les sarcomes des tissus hémopoïétiques (rate, moelle osseuse, ganglions) et des viscères (foie et rein).

L'altération du sang peut être quantitative et qualitative. L'anémie se traduit par la diminution du chiffre des globules [1 280 000 dans un cas de lymphosarcome; v. Limbeck, Roth (1)] et de l'hémoglobine (2). Cette anémie est parfois considérable, et dans un cas de sarcomatose généralisée observé par Jaccoud les chiffres globulaires étaient aussi bas que dans l'anémie pernicieuse. L'augmentation des globules blancs du sang est également en rapport avec l'infection sarcomateuse. Cette leucocytose a été signalée par Hayem qui, dans plusieurs cas d'ostéosarcome, a observé un chiffre de 15 000 leucocytes par millimètre cube. Alexandre (3) donne le chiffre de 52 700 leucocytes par millimètre cube dans un cas d'ostéosarcome du crâne; von Limbeck 38 000 dans un cas de lymphosarcome, et 80 514 dans un sarcome du rein. Nous-même avons trouvé plus de 40 000 leucocytes par millimètre cube chez un malade atteint de sarcome de la rate avec généralisation. Reinbach a signalé dans le sang la présence de cellules à noyaux multiples et de cellules médullaires (4).

Indépendamment des altérations dans la composition de ses éléments, l'examen du sang dans le sarcome permettrait en outre, d'après Lœper et Louste, de rencontrer des cellules néoplasiques en circulation et d'appuyer ainsi le diagnostic dans les cas douteux. Nous n'avons jamais rien vu qui permette d'admettre une semblable observation, qui ne semble pas d'ailleurs avoir été confirmée par des travaux ultérieurs.

L'atteinte de l'état général dans le sarcome pourrait en outre se marquer par de la fièvre. Ebstein (5) a décrit sous le nom de

(1) V. LIMBECK, Grundriss d. klin. Path. des Blutes. Iéna, 1892. — ROTH, Ueber einen Fall von Sarkome verbunden mit hemorragischen Diathes. Mittheilung aus d. Tübinger Poliklinik, II.

(2) SCHMIDT, *Arch. für klin. Chir.*, XXXVI.

(3) ALEXANDRE, De la leucocytose dans le cancer. Thèse de Paris, 1887.

(4) REINBACH, Ueber das Verhalten der Leucocyten bei malignen Tumoren (*Archiv f. klin. Chir.*, XLVI).

(5) EBSTEIN, Das chronische Rückfallfieber (*Berl. klin. Woch.*, 1887). — PEL, Pseudoleukämie oder chron. Rückfallfieber (*Berl. klin. Woch.*, 1887).



« Rückfallfieber » une fièvre survenant par périodes de treize à quatorze jours de durée, avec intervalles de dix à onze jours, et que Pel pense en rapport avec une forme particulière de pseudo-leucémie. Puritz, Hammer, Kast (1) ont également observé de la fièvre dans les lymphosarcomes, ce qui paraît à Lubarsch (*Ergebnisse*) un argument en faveur de la nature infectieuse des lymphosarcomes.

En fait, et dans la grande majorité des cas, la fièvre survenant au cours des affections néoplasiques sarcomateuses doit être attribuée à des processus infectieux surajoutés, facilités soit par l'état de débilitation du malade à la période ultime, soit par des altérations locales, ulcéreuses, fournissant une porte d'entrée aux germes infectieux.

**3° Classification des sarcomes.** — Nous avons précédemment exposé les difficultés que rencontre la classification des sarcomes, et dont la principale est la fréquence des formes atypiques de ces néoplasies ; ce qui, ainsi que nous l'avons vu, résulte du bouleversement considérable que le processus néoplasique, apporte dans la morphologie des éléments conjonctifs et dans la texture des tissus qu'ils constituent. Une deuxième difficulté résulte de la fréquence avec laquelle se rencontrent dans une même tumeur des formes cellulaires différentes, associées dans le processus néoplasique, et qui vient de la différenciation souvent incomplète de ces éléments, revêtant des aspects multiples selon les adaptations fonctionnelles auxquelles ils sont soumis. Pour parer à la première difficulté, nous nous efforcerons de rapprocher des formes néoplasiques les formes inflammatoires les plus proches, les altérations morphologiques des cellules néoplasiques étant en réalité semblables aux altérations inflammatoires des éléments normaux correspondants. Et, tenant compte de la seconde, nous admettrons des groupements assez larges et basés uniquement sur les adaptations fonctionnelles des éléments cellulaires, ces adaptations fonctionnelles commandant la morphologie des cellules, aussi bien à l'état normal que dans leurs déviations pathologiques.

Nous classerons de la manière suivante les diverses formes des sarcomes suivant les tissus qui leur donnent naissance.

**1° Sarcomes du tissu conjonctif commun.** — Ils correspondent morphologiquement aux altérations inflammatoires conjonctives aiguës, subaiguës et chroniques, et comprennent des formes relativement typiques, comme le fibro-sarcome, des formes métatypiques, comme le myxo-sarcome, et des formes atypiques, sarcomes à cellules fusiformes.

L'ubiquité du tissu conjonctif commun dans ses diverses

(1) PURITZ, Ueber Sarkom mit sogenannten chronischen Rückfallfieber (*Virchow's Archiv*, CXXVI). — HAMMER, Primäre sarkomatöse Ostitis mit chronischen Rückfallfieber (*Virchow's Archiv*, CXXXVII). — KAST, Ueber Rückfallfieber bei multipler Sarkombildung und über das Verhalten der Körpertemperatur bei malignen Tumoren im allgemeinen (*Jahrb. d. Hamburg Staatskrankenanstalten*, 1890).



adaptations, son rôle de trame interstitielle de tous les organes et tissus, font que ses formes néoplasiques se rencontrent non seulement dans les régions proprement conjonctives, mais peuvent aussi éventuellement se trouver dans tous les organes ; elles peuvent également être décrites parmi les tumeurs des os, qui rentrent dans notre deuxième classe, sous le nom commun d'ostéosarcomes, et sans qu'à proprement parler ces tumeurs appartiennent au tissu osseux, ou plutôt à la différenciation osseuse des tissus conjonctifs.

2° *Sarcomes des tissus de charpente.* — Les sarcomes des tissus de charpente, os et cartilage, correspondent à des formes hyperplasiques, cal, exostoses et hyperostoses, ostéites hyperplasiques, ecchondroses, et comprennent des formes typiques, enchondrome, ou métatypiques, tumeurs à myéloplaxes, à ostéoblastes, et des formes plus ou moins atypiques, chondrosarcome, ostéosarcome. Comme nous venons de le dire, des tumeurs purement conjonctives peuvent également se développer dans les os, et il peut en outre y avoir combinaison de néoplasies conjonctives communes avec les néoplasies osseuses ou cartilagineuses.

Nous nous efforcerons, bien que la chose ne soit pas toujours facile, de séparer les néoplasies d'origine médullaire des néoplasies du tissu de charpente, la différenciation fonctionnelle des éléments de la moelle les séparant des éléments de la charpente, autant dans leurs évolutions pathologiques que dans leur fonctionnement normal.

3° *Sarcomes des tissus hémato et lymphopoiétiques, moelle osseuse, ganglions, rate.* — Ces tissus représentent les adaptations fonctionnelles les plus importantes et les plus complexes des tissus conjonctivo-vasculaires. Leurs néoplasies ont été jusqu'à présent décrites en des chapitres différents de pathologie et d'anatomie pathologique, les néoplasies médullaires figurant dans les ostéosarcomes, les néoplasies du tissu lymphatique étant disséminées, partie dans les sarcomes à petites cellules rondes des auteurs, partie dans les ostéosarcomes, partie enfin dans les lymphadénomes que le plus grand nombre des traités ne font pas rentrer dans les sarcomes. De même pour les néoplasies de la rate.

L'association fonctionnelle de ces tissus est cependant un fait aujourd'hui bien établi. Leurs altérations hyperplasiques sont également associées, comme en témoigne l'histoire des leucocythémies, des adénies et des hypersplénies. Leurs néoplasies doivent être également associées. C'est ce que nous essaierons de faire en les décrivant dans un chapitre commun, où nous passerons en revue d'abord les formes hyperplasiques, le plus souvent diffuses, myélomatoses et lymphomatoses, puis les formes néoplasiques, pour la plupart métatypiques ou atypiques, et décrites sous les noms de myélomes, de chloromes, d'ostéosarcomes, de cancers de la rate et des ganglions lymphatiques.



4° *Sarcomes des tissus endothéliaux et périthéliaux, des vaisseaux et des séreuses. Endothéliomes et périthéliomes.* — Aux néoplasies proprement vasculaires, endothéliomes et périthéliomes, nous joindrons les néoplasies du revêtement des séreuses. Nous réunissons ainsi des néoplasies caractérisées par la prolifération des cellules endothéliales, cellules plates, spécialisées dans la fonction de revêtement de cavités, et sans tenir compte de leur origine embryogénique, les cellules de revêtement des grandes séreuses pleurale et péritonéale, bien que d'origine épithéliale, se comportant dans leurs évolutions inflammatoires et néoplasiques de la même manière que les cellules plates vasculaires, d'origine différente par conséquent, mais de différenciation morphologique et fonctionnelle analogue.

5° *Sarcomes mélaniques.* — Bien que n'admettant pas complètement la conception de Ribbert, qui considère les sarcomes mélaniques, et même toutes les tumeurs mélaniques, comme dérivant uniquement d'une cellule spécialement différenciée dans la fonction pigmentaire, la chromatophore, nous ferons néanmoins une classe à part de ces sarcomes pigmentés, la fonction pigmentaire, si intensivement exagérée, dans les cellules de ces tumeurs, alors même qu'elle n'est pas exclusivement spéciale d'un type cellulaire défini, justifiant cependant un groupement à part.

6° *Sarcomes des tissus musculaires.* — Les tissus musculaires ne sont pas habituellement rangés dans le groupe des tissus conjonctifs ; ils présentent cependant les plus grandes connexions d'origine et de fonctions avec les tissus de charpente, auxquels ils sont intimement associés ; d'autre part, leurs néoplasies sont si étroitement ressemblantes aux néoplasies du tissu conjonctif commun que la plupart des auteurs les confondent encore, les décrivant le plus souvent comme sarcomes à cellules fusiformes ; ces raisons nous paraissent suffisantes pour les joindre aux sarcomes, sous le nom de myo-sarcomes, ou de myomes malins. Nous aurons également à mettre en parallèle des formes hyperplasiques et typiques, les fibromyomes, et des formes malignes, les myosarcomes métatypiques ou atypiques. Nous ne décrirons d'ailleurs que les néoplasies des muscles lisses, celles des muscles striés n'ayant, à notre connaissance, pas de formes malignes indépendantes, et se trouvant seulement associées à des néoplasies complexes du groupe des tératomes et des embryomes.

#### I. — SARCOMES DU TISSU CONJONCTIF COMMUN.

Ce sont les formes les plus fréquentes de sarcomes, et elles peuvent se rencontrer à peu près dans tous les points de l'économie, le tissu qui leur donne naissance étant lui-même présent dans tous les organes et tous les tissus, à l'exception des revêtements épithéliaux de surface.



Ils ont néanmoins leurs sièges de prédilection, et ce sont justement ceux où le tissu conjonctif est le plus abondant : on les rencontre donc au niveau des membres, dans les aponévroses et les fascia, les gaines des vaisseaux, le périoste des os, les articulations, les muscles, et, parmi les organes, les ovaires, plus rarement les parois du tube digestif, les poumons, les glandes et les parenchymes.

Les formes atypiques sont habituellement désignées par l'apparence de leurs cellules : *sarcomes à cellules fusiformes*, *sarcomes à cellules rondes*.

Ce sont en effet des tumeurs surtout cellulaires, où les éléments sont juxtaposés, tassés les uns contre les autres, sans former à proprement parler un tissu, et dont, par conséquent, les caractères sont réduits uniquement aux particularités morphologiques de ces cellules.

Les *sarcomes à cellules rondes* sont distingués, d'après les dimensions des éléments, en sarcomes à grosses et sarcomes à petites cellules.

Les *sarcomes à petites cellules rondes* sont formés de cellules petites à gros noyau remplissant la presque totalité de l'élément, entouré d'une mince bordure protoplasmique ; on en peut distinguer deux variétés principales : l'une plus petite, à noyau riche en chromatine et légèrement contracté ; l'autre plus volumineuse, à noyau clair ; ces éléments présentent en somme tous les caractères des cellules lymphatiques, des lymphocytes, avec une ressemblance plus grande tantôt avec les lymphocytes ordinaires, tantôt avec les cellules des centres germinatifs des ganglions. Ces sarcomes à cellules rondes doivent donc être rangés parmi les néoplasies lymphatiques, dans les *lymphocytomes*, même alors qu'ils paraissent s'être développés primitivement dans le tissu conjonctif commun, les lymphocytes figurant au nombre des éléments qui peuvent éventuellement s'y rencontrer.

Les *sarcomes à grosses cellules rondes* sont composés d'éléments de morphologie plus variée. Ils sont formés de grosses cellules, tantôt sphériques, à très gros noyau, à protoplasma plus ou moins abondant, granuleux, et se rencontrent dans les os. Nous les rattacherons aux néoplasies médullaires. Ou encore ce sont des éléments d'apparence épithélioïde, ronds, ovales ou aplatis, tantôt répartis dans un stroma alvéolaire, tantôt formant des masses, parcourues de canaux vasculaires sans parois propres, ou dont la paroi est exclusivement formée de ces cellules ; ces dispositions particulières, comme aussi l'apparence même des cellules, nous inclinent à rattacher la plupart de ces tumeurs aux néoplasies endothéliales et à les décrire comme endothéliomes atypiques. Il y a toutefois, dans cette catégorie de sarcomes, très probablement à faire la part d'espèces cellulaires particulières à certains organes, et dont les néoplasies, encore mal connues, sont difficiles à classer dans une étude d'en-



semble. Il est possible, par exemple, ainsi que le pensent Chevassu, Hansemann, que certains sarcomes à cellules rondes du testicule aient pour origine la prolifération néoplasique des cellules interstitielles.

Il nous paraît donc difficile de décrire dans les sarcomes du tissu conjonctif commun des sarcomes à cellules rondes.

Les *sarcomes à cellules fusiformes* sont constitués au contraire par des éléments qui se rattachent directement à la cellule conjonctive commune, ou plutôt aux divers types des cellules fixes des tissus conjonctifs.

Les cellules sarcomateuses fusiformes sont, comme leur nom l'indique, des cellules en forme de fuseau. Le corps est allongé, se termine en pointe à ses deux extrémités qui se prolongent en filaments déliés de longueur variable, soit simples, soit doubles ou triples, mais toujours dirigés dans le sens du grand axe de l'élément. Le noyau, situé au centre de la portion renflée, est également allongé, de forme ovoïde, et plus ou moins long selon les variétés. Le protoplasma est finement granuleux avec des filaments grêles, allongés dans le sens du grand diamètre. Les noyaux renferment souvent deux nucléoles qui peuvent se colorer différemment du noyau. Il y a du reste de nombreuses variétés de ces cellules.

Ces cellules fusiformes à pointes effilées ne correspondent exactement à aucun élément normal des tissus conjonctifs, mais elles trouvent leur analogie complète avec les cellules conjonctives modifiées par les processus inflammatoires, et plus particulièrement dans les processus inflammatoires, vers la fin de la phase aiguë, et alors que commence la formation du tissu cicatriciel, ou encore et mieux dans les processus subaigus, avec inflammation productive; là, les cellules tassées, dans la paroi des abcès chroniques, par exemple, présentent une apparence identique à celle des cellules sarcomateuses fusiformes, et quand l'inflammation productive a édifié une couche assez épaisse de ces cellules, l'apparence est tout à fait semblable à celle du tissu sarcomateux.

D'ailleurs, entre les processus nettement inflammatoires et la néoplasie sarcomateuse atypique, il existe des intermédiaires qui nous montrent plus nettement encore la filiation conjonctive de ces cellules fusiformes; ce sont les néoplasies bénignes des tissus conjonctifs, néoplasies purement conjonctives comme les fibromes, néoplasies mixtes comme les adénomes.

**Fibromes et fibro-adénomes.** — Les *fibromes* sont des tumeurs qui reproduisent, on pourrait même dire avec exagération, la structure du tissu conjonctif adulte, mais qui, dans leurs formes molles, en croissance active, montrent, avec une substance intercellulaire, conformée comme la substance conjonctive normale, des éléments cellulaires abondants, et représentant exactement le type de la cellule fusiforme, donc métatypiques par rapport à la cellule conjonctive



normale. Ces tumeurs présentent d'ailleurs des variétés d'activité progressivement croissante, pouvant représenter une série presque continue du fibrome, tumeur bénigne, au sarcome, tumeur maligne, en passant par des intermédiaires où la tendance proliférative se marque par l'abondance de plus en plus grande des cellules, et qui, comme les fibromes des parois abdominales par exemple, montrent une extension rapide et une tendance à la repullulation locale en cas d'extirpation incomplète, indiquant sinon la malignité vraie, du moins l'ébauche du processus néoplasique. C'est sans doute à ces formes intermédiaires qu'appartiennent les tumeurs décrites par Regaud et Nové-Josserand sous le nom de fibrome musculaire dissociant à évolution maligne, et où la malignité s'entend d'ailleurs seulement de l'évolution locale, la prolifération conjonctive, très active dans les parties jeunes, aboutissant en fin de compte à la formation de tissu fibreux (1).

Ces états intermédiaires entre l'hyperplasie conjonctive simple, irritative, réactionnelle, et les sarcomes à cellules fusiformes, se rencontrent encore dans une autre catégorie de tumeurs bénignes, dans les adénomes, ou, pour préciser plus exactement, dans ces variétés d'adénomes que l'on individualise sous le nom de *fibro-adénomes*. Ce sont en effet des états hyperplasiques complexes, comme le sont d'ailleurs les tissus glandulaires qui leur donnent naissance, et où le tissu conjonctivo-vasculaire, bien que subordonné et fonctionnellement et physiologiquement au tissu épithélial plus différencié, n'en présente pas moins une tendance manifeste à l'accroissement hypertrophique, soit par prolifération cellulaire, soit par formation exagérée de substance conjonctive. Dans ce second cas, qui nous intéresse moins, les glandes hypertrophiées ou kystiques sont séparées par un tissu fibreux pauvre en cellules, et présentant en somme les apparences du fibrome dur; c'est le cas habituel du fibro-adénome du sein, dénommé également pour cette apparence *fibrome lacunaire ou kystique*. Mais dans le premier cas, où le tissu interstitiel des adénomes est surtout cellulaire, l'apparence est alors très voisine de celle des tissus sarcomateux. Cet aspect est fréquent particulièrement dans les adénomes de l'utérus et des trompes, et parmi les tumeurs décrites sous le nom de *polypes muqueux*. Au microscope, ces tumeurs sont formées de tubes glandulaires tapissés d'un épithélium cylindrique où prédominent les cellules muqueuses. Ces glandes sont anormalement développées, souvent kystiques, et dans les kystes il n'est pas rare de voir des végétations plus ou moins arborescentes de l'épithélium. Le tissu interstitiel très développé se pré-

(1) REGAUD, Du fibrome musculaire dissociant à évolution maligne (*Arch. de méd. expér.*, 1896). — NOVÉ-JOSSERAND, Étude sur les tumeurs conjonctives des muscles striés et en particulier sur le fibrome dissociant à évolution maligne. Thèse de Lyon, 1895.



sente formé d'une accumulation considérable de cellules fusiformes à gros noyau ovoïde, généralement peu chromatique, à protoplasma renflé autour du noyau, et effilé en pointe aux extrémités et sans substance conjonctive entre les cellules, qui paraissent n'être entourées que d'une substance intercellulaire purement liquide, le tissu est mou et humide à la coupe. Il y a donc, dans ces polypes muqueux de l'utérus, hyperplasie de deux sortes de tissus, du tissu épithélial glandulaire, marquée par l'hypertrophie des glandes, la multiplication de leurs culs-de-sac, les formations kystiques, les végétations dendritiques à leur intérieur; et hyperplasie avec métatypie du stroma conjonctif, qui se montre presque exclusivement cellulaire, formé de cellules fusiformes du type sarcomateux, et avec une substance cellulaire imparfaite purement liquide (fig. 45).

Ces formes d'hyperplasie complexe où l'adénome se montre comme tumeur intermédiaire à la fois au cancer épithélial et au cancer conjonctif, à l'épithéliome et au sarcome, nous paraissent présenter un intérêt considérable, en ce moment où les expériences d'Ehrlich et d'Apolant nous montrent dans le cancer greffé des souris, qui, ainsi que le prouvent les examens histologiques de ces auteurs, se présente le plus souvent avec des apparences adénomateuses, la possibilité d'une évolution cancéreuse, soit avec le type épithéliome, soit avec le type sarcome. Et d'autre part, la clinique humaine nous apprend en effet les relations possibles de ces hyperplasies adénomateuses, aussi bien avec l'épithéliome qu'avec le sarcome.

Ces adénomes à stroma de cellules fusiformes se rencontrent également dans la mamelle; et l'on trouve dans les ovaires des tumeurs comparables dans lesquelles, avec une végétation des épithéliums correspondant aux hyperplasies adénomateuses des organes glandulaires et formant des végétations intrakystiques arborescentes et exubérantes, le stroma se montre également constitué par un tissu conjonctif exclusivement formé de cellules fusiformes, sans substance intercellulaire, ou avec une substance intercellulaire purement liquide. Et dans l'ovaire, tout comme dans le sein, dans l'utérus et dans les trompes, les sarcomes à cellules fusiformes, sans présenter la même importance que les épithéliomes, sont néanmoins des tumeurs assez fréquemment rencontrées.

Voilà donc une série d'états pathologiques, ou mieux d'étapes morbides, dans lesquels nous voyons des altérations morphologiques des éléments du tissu conjonctif, progressives depuis l'inflammation simple réactionnelle jusqu'aux hyperplasies des tumeurs typiques, nous permettant de relier avec certitude la cellule conjonctive normale à la cellule fusiforme sarcomateuse. Il ne s'agit pourtant jusqu'ici que de néoplasies bénignes.

La série peut se continuer, presque sans interruption, dans les néoplasies malignes.



**Fibro-sarcome.** — Le *fibro-sarcome*, forme métatypique de la néoplasie conjonctive maligne, diffère à peine des formes de fibromes riches en cellules que nous citons précédemment. Car il présente un mélange de parties fibreuses et de parties cellulaires, qui font que, selon les points considérés, son apparence est exactement celle du fibrome ou celle du sarcome atypique. Ces derniers points sont naturellement les plus importants, ce sont eux qui font la malignité de la tumeur et d'où partent les métastases, et aux dépens desquels se font les récidives. Il est d'ailleurs particulièrement difficile, dans les fibro-sarcomes, de faire avec certitude le départ exact entre ce qui appartient au néoplasme, ce qui constitue son parenchyme et le stroma. Et l'on peut aussi bien considérer l'apparence mêlée de sarcome et de fibrome comme une réaction fibromateuse du stroma, réaction défensive de l'organisme contre les cellules sarcomateuses, que comme une tumeur maligne, à évolution typique et bénigne d'une partie de ses éléments.

**Sarcome à cellules fusiformes.** — La forme atypique du sarcome du tissu conjonctif commun est le *sarcome à cellules fusiformes*. Nous avons vu que, malgré l'atypie des cellules, il était facile de les relier aux cellules conjonctives normales, aux éléments fixes du tissu conjonctif, que la filiation pouvait s'en établir par la comparaison avec les altérations inflammatoires et hyperplasiques de ces mêmes cellules, et sans qu'il soit besoin, faute de mieux, de les comparer aux cellules embryonnaires. Nous pouvons ajouter qu'en fait il n'existe chez l'embryon aucun tissu identique au tissu du sarcome à cellules fusiformes.

Mais, de même que dans leurs adaptations multiples les cellules fixes des tissus conjonctifs présentent une morphologie assez variée, il existe un grand nombre de variétés de cellules fusiformes des sarcomes. Il faudrait même pouvoir décrire autant de variétés que de localisations. La chose n'est pas actuellement possible et, pour la simplicité de la description, on range communément ces sarcomes en deux classes : sarcomes à petites cellules, à grandes cellules fusiformes, tout en admettant l'existence de toutes formes intermédiaires.

*Sarcomes à petites cellules fusiformes.* — Les cellules présentent une longueur de 10 à 20  $\mu$ , une largeur de 5 à 10  $\mu$ , renflées à leur centre, avec un noyau ovale allongé, effilées à leurs deux extrémités; elles sont disposées parallèlement les unes aux autres, constituant ainsi des faisceaux diversement orientés. Les faisceaux s'entrecroisent les uns les autres, formant un feutrage dense, parfois régulier, souvent en tourbillons, et qui le plus souvent paraît commandé dans sa disposition par la distribution des vaisseaux à son intérieur. Ceux-ci constituent en effet des centres de rénovation active pour les cellules, qui se développent et s'ordonnent à leur pourtour, et par-



fois leur servent de paroi, le sang circulant alors dans des canaux capillaires limités par les seules cellules néoplasiques. Mais ce n'est nullement la forme essentielle de la circulation du sarcome, car constamment on y rencontre également des vaisseaux parfaitement conformés, artères, veines ou capillaires.

Ces petites cellules fusiformes paraissent présenter une grande fragilité de leur protoplasma, et, quand les pièces n'ont pu être

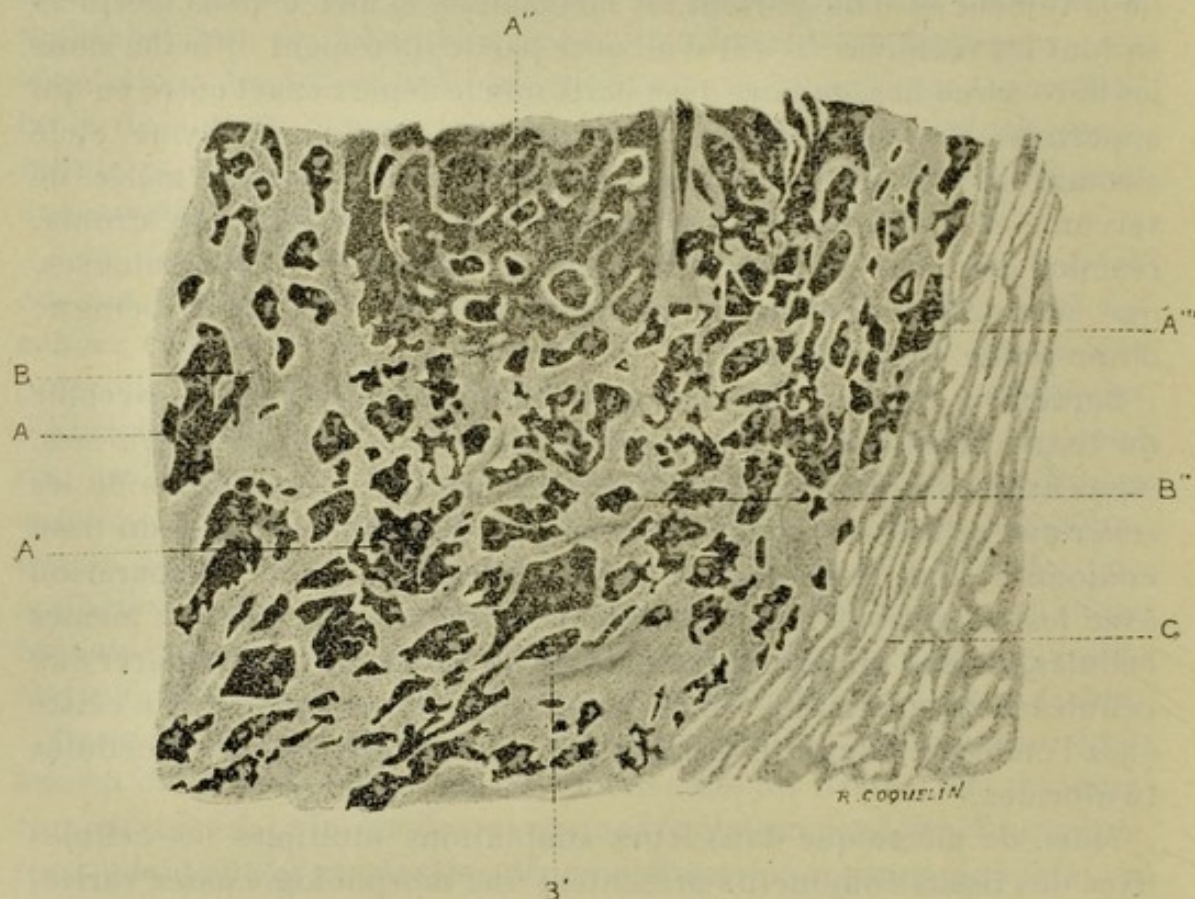


Fig. 75. — Sarcome primitif du poumon. Sarcome à petites cellules fusiformes (Menetrier).

Les ilots sarcomateux ont envahi les alvéoles du poumon à la manière des épithéliomes et les cellules se sont multipliées dans leurs cavités en utilisant comme stroma les parois alvéolaires épaissies.

A, A', A'', ilots sarcomateux remplissant les alvéoles; B, B', B'', stroma formé par les parois alvéolaires épaissies et sclérosées; C, parenchyme pulmonaire avoisinant comprimé. (Grossissement : 300.)

fixées encore fraîches, il est fréquent de voir le protoplasma s'effriter, les noyaux seuls persistant, et dessinant néanmoins, en raison de leur forme allongée, assez exactement la direction des faisceaux, leurs intrications et leurs tourbillons.

Ces cellules se reproduisent par mitose. Les figures de karyokinèse sont fréquentes sur les coupes, et il est à remarquer que les cellules qui les présentent n'ont pas la forme de fuseau des éléments au repos, mais sont des cellules courtes, ovales, à protoplasma homogène, et clair dans toute la région périnucléaire.



Dans une même tumeur il y a en général une grande uniformité dans les dimensions des cellules. Les cellules géantes sont fort rares dans cette variété de sarcome. La substance intercellulaire est extrêmement peu développée, les cellules sont baignées dans un suc interstitiel demi-liquide dans lequel on distingue seulement, après coloration élective, de très minces fibrilles espacées.

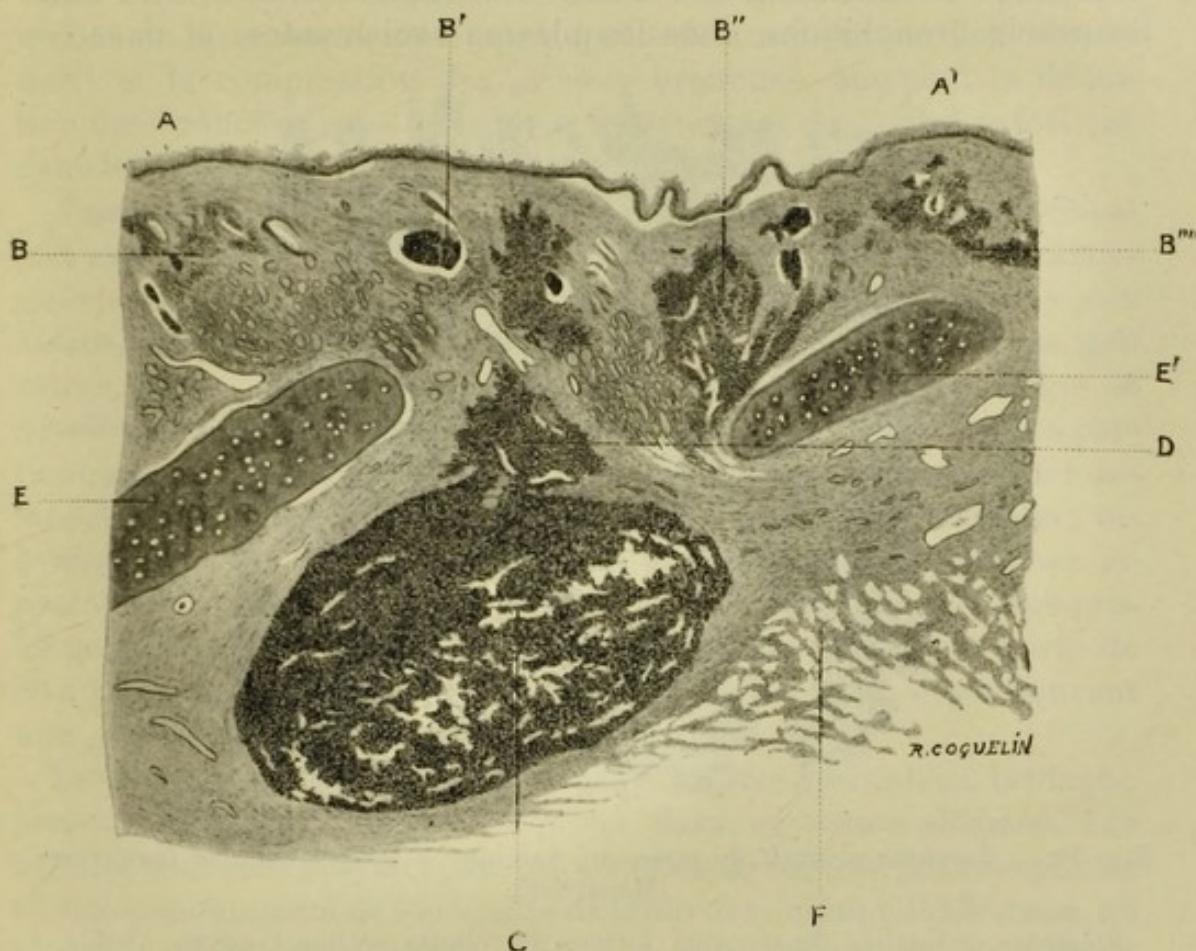


Fig. 76. — Sarcome primitif du poumon. Sarcome à petites cellules fusiformes (Menetrier).

Paroi bronchique envahie par des lymphangites sarcomateuses et par la propagation d'une masse néoplasique développée dans un petit ganglion du voisinage.

A, A', revêtement cylindrique cilié de la cavité bronchique; B, B', B'', lymphangites sarcomateuses de la muqueuse; C, ganglion en transformation sarcomateuse complète qui, en D, pousse un prolongement néoplasique entre deux cartilages E et E'; F, parenchyme pulmonaire. (Grossissement : 20<sup>D</sup>.)

Ces sarcomes à petites cellules fusiformes se développent dans toutes les régions conjonctives, fascia, gaines vasculaires et nerveuses, tissu conjonctif sous-cutané et sous-muqueux, et il serait assez difficile actuellement de préciser un rapport exact entre cette forme cellulaire et une variété déterminée des tissus conjonctifs. Pourtant elle nous paraît, dans un certain nombre de cas tout au moins, correspondre assez bien au tissu conjonctif fin et délicat de certains viscères. C'est ainsi que dans quatre cas de sarcome primitif du poumon nous avons rencontré des tumeurs exclusivement formées



de ces très fines cellules fusiformes (fig. 75, 76, 77), à noyau ovoïde, à protoplasma mince et fragile à prolongements grêles et assez courts, tassées en faisceaux diversement orientés, et qui remplissaient les alvéoles encore distincts et formant stroma. Ou exagérément proliférées, les tumeurs étaient volumineuses, formaient de vastes espaces purement cellulaires, avec de très rares vestiges des parois alvéolaires distendues et dissociées. Ces éléments s'infiltraient dans les parois bronchiques, dans les plèvres avoisinantes, et dans les



Fig. 77. — Sarcome primitif du poumon. Sarcome à petites cellules fusiformes. (Menetrier).

Éléments cellulaires du sarcome formés de cellules petites à noyau ovoïde, à protoplasma peu abondant, effilé aux deux extrémités, et extrêmement fragile, car il manque sur le plus grand nombre des éléments, et ne se retrouve que sur les cellules particulièrement bien fixées. Ces cellules sont très uniformes; il y a cependant de place en place des éléments arrondis multinucléés.

A, cellules fusiformes sarcomateuses; B, grande cellule multinucléée; C, tractus conjonctif du stroma. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

ganglions du médiastin. L'apparence macroscopique était celle d'un encéphaloïde assez dense, tumeurs blanches, molles, donnant un suc laiteux au raclage.

Des sarcomes de la choroïde nous ont présenté également les mêmes petites cellules.

Mais en somme, si le type histologique est comparable dans ces diverses néoplasies, les aspects macroscopiques sont trop variables pour qu'il en puisse être fait une description d'ensemble, et ce sont tantôt des tumeurs assez denses, consistantes, de teinte grise ou gris rosé, tantôt des tumeurs franchement encéphaloïdes, blanches ou jaunâtres et de consistance molle.



Bien que toutes doivent être considérées comme malignes, leur évolution est inégalement rapide et infectante. Beaucoup ne se généralisent que tardivement, et n'envahissent que peu à peu les parties voisines, d'où la curation définitive fréquente par extirpation chirurgicale. Les sarcomes pulmonaires nous ont paru au contraire se spécialiser par la constance de l'envahissement des ganglions. Ils tuent d'ailleurs rapidement en raison des inflammations pneumoniques ou bronchopneumoniques qu'ils déterminent par l'envahissement et la compression des grosses bronches, amenant la dilatation des bronches sous-jacentes et provoquant de faciles infections dans les sécrétions stagnantes qui s'y accumulent.

*Sarcomes à grosses cellules fusiformes* (fig. 74). — Ils ressemblent fort aux précédents; ils n'en sont du reste qu'artificiellement distingués; des formes intermédiaires multiples les reliant les uns aux autres. Ce sont également des masses charnues de tout volume, grisâtres, blanchâtres ou rosées, fermes, limitées ou diffuses, et qui se développent dans les fascia, les membranes, le périoste, et plus particulièrement le tissu conjonctif intermusculaire ou interstitiel des muscles lisses et striés; les glandes, et notamment la mamelle; les ovaires, etc. Ils sont constitués par de grosses cellules riches en protoplasma se terminant à leurs extrémités effilées par de longs prolongements simples, doubles ou multiples. Leur longueur varie de 80 à 100  $\mu$ , leur largeur est de 20  $\mu$  en moyenne. Mais il y a souvent une grande inégalité de taille entre les cellules.

Les noyaux, de forme ovale, allongée, sont gros, granuleux, brillants, presque vésiculeux, souvent doubles dans un même élément. Les cellules sont plus polymorphes que dans les sarcomes à petites cellules et, indépendamment de l'inégalité de taille des cellules fusiformes, on y trouve en outre et à peu près constamment des cellules géantes de formes diverses, soit de grosses cellules irrégulièrement globuleuses, à noyau hypertrophique, énorme, lobé, mais unique, parfois exagérément chargé de chromatine, et souvent en karyokinèse, soit des cellules géantes à noyaux multiples nettement distincts les uns des autres, et à protoplasma sombre et granuleux.

La substance intercellulaire est très peu développée, formée de fines fibrilles. Les cellules sont disposées en faisceaux, donnant au tissu examiné aux faibles grossissements cet aspect fasciculé d'où l'on tire souvent une désignation de la tumeur. Le stroma est variable; quand il est très développé et fibreux, la tumeur prend l'aspect du fibro-sarcome, et présente des caractères macroscopiques de dureté et de consistance en rapport.

Les propriétés évolutives et la malignité de ces tumeurs sont aussi inégales, selon les cas, que dans les formes à petites cellules précédemment étudiées.

Nous venons d'énumérer une série continue de néoplasies du tissu



conjonctif commun, où nous avons pu suivre, depuis les altérations inflammatoires jusqu'à la néoplasie atypique, les modalités évolutives d'un même élément, facilement reconnaissable dans ces divers états, les cellules fusiformes, dérivé direct des cellules fixes du tissu conjonctif.

Mais on trouve en outre dans ces mêmes tissus d'autres néoplasies qui, bien que paraissant développées aux dépens des mêmes éléments, présentent cependant des apparences quelque peu différentes : ce sont les myxomes et les myxo-sarcomes.

**Myxomes.** — Les *myxomes* sont des tumeurs molles, d'apparence gélatineuse, demi-transparentes, succulentes, imbibées d'un liquide incolore ou jaunâtre, gommeux, et qui donne les réactions du mucus.

Ils forment des masses de volume variable, quelquefois énormes, arrondies, lobulées, tantôt nettement limitées par une enveloppe fibreuse formant capsule, tantôt s'infiltrant dans les tissus avoisinants. Leur croissance est rapide, leur développement exubérant. Les récidives se font le plus souvent localement ; ils peuvent cependant donner des métastases et se comporter avec les mêmes allures que les sarcomes fusiformes les plus malins.

Examinées au microscope, ces tumeurs se distinguent des néoplasies précédemment étudiées, moins par les formes de leurs cellules que par l'abondance de la substance intercellulaire, qui se présente ici avec des caractères bien différents de la substance intercellulaire normale des tissus conjonctifs, puisque, en grande partie liquide ou demi-liquide, muqueuse, elle apparaît absolument transparente, parcourue seulement de filaments conjonctifs plus ou moins déliés (fig. 78).

Les cellules sont étoilées ou fusiformes, relativement grêles, et à très longs prolongements. Elles renferment un noyau rond ou ovoïde, le plus souvent unique. Ces cellules sont relativement rares dans le tissu, avec cependant une irrégularité assez grande dans leur distribution ; les points où se fait leur multiplication active en étant abondamment pourvus, tandis que dans la plus grande partie elles sont très distantes, perdues au milieu de la substance muqueuse. Leur morphologie varie également beaucoup ; fines, allongées, elles diffèrent à peine des cellules fusiformes, mais avec plus de gracilité et de longueur de leurs prolongements ; ou étoilées, avec un corps protoplasmique ramassé, globuleux, et une infinité de prolongements formant touffe tout autour ; ou encore de nombreuses autres variétés. La substance intercellulaire, purement muqueuse dans certains cas, est le plus souvent mêlée de tissu fibreux, de fibres élastiques, et cela en proportions inégales, jusqu'à se rapprocher de l'apparence des fibrosarcomes.

Le type du tissu myxomateux est donc en somme assez polymorphe. En tout cas, si on lui cherche un analogue dans les tissus normaux connus, la première idée qui vient à l'esprit est de le comparer au tissu muqueux du fœtus, dont la forme la plus complète se retrouve à



la naissance dans le cordon ombilical, mais qui représente également un état par lequel passent les divers tissus conjonctifs, au cours de leur développement. Cette assimilation du tissu des myxomes à un tissu embryonnaire ou fœtal conduit naturellement à en rechercher l'origine, suivant la conception de Cohnheim, dans la persistance de tissus embryonnaires, formant le germe latent de la tumeur qui se développe ultérieurement.

Le fait est très admissible dans un certain nombre de cas, et il y a en effet des observations probantes en ce sens, où des myxomes se développent en des régions, sièges de malformations habituelles, ou

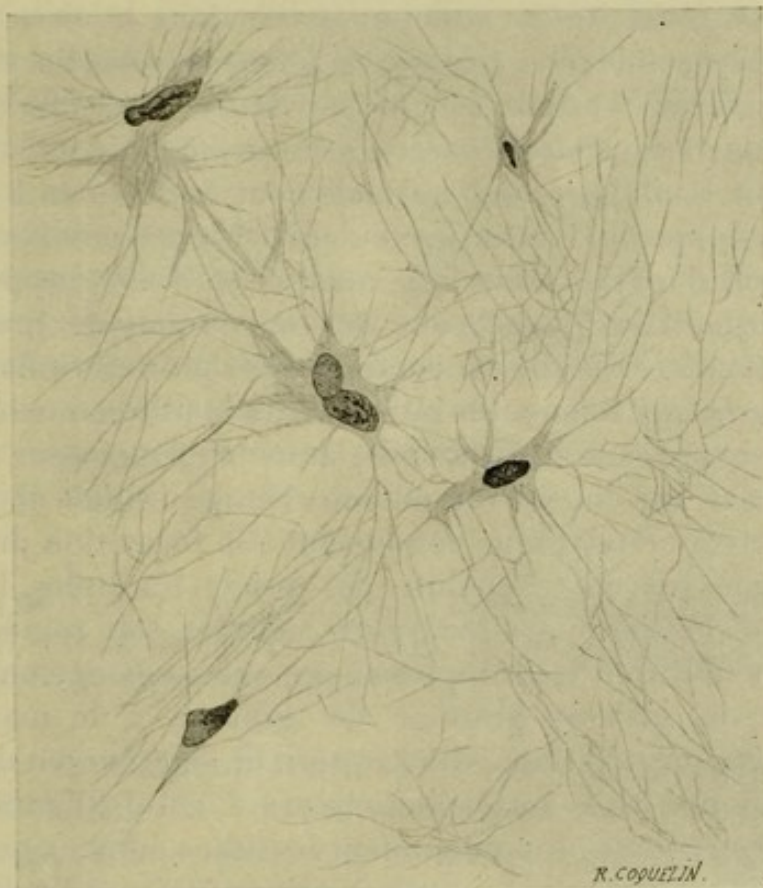


Fig. 78. — Myxome (Menetrier).

Des cellules étoilées, à prolongements multiples et d'une finesse extrême, sont espacées dans une substance muqueuse demi-solide, absolument transparente.

La préparation provient d'une énorme tumeur de la cuisse à croissance rapide, mais sans métastases (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

encore, comme nous l'avons vu avec notre collègue Demoulin, se montrent en deux points symétriques de l'organisme, à la face interne de chaque cuisse, rendant ainsi probable l'existence d'une malformation de développement comme origine du myxome et, par là, de la persistance d'un tissu, partout ailleurs temporaire, en un point circonscrit de l'organisme.

Nous ne pensons pas cependant que ce soit là la seule explication possible du développement des myxomes, et qu'il soit nécessaire, pour



les expliquer, de toujours admettre la persistance de germes embryonnaires non évolués. Si, en effet, nous recherchons, comme nous l'avons fait pour le sarcome à cellules fusiformes, s'il n'existe pas dans les états irritatifs ou inflammatoires des tissus conjonctifs des altérations analogues à celles du myxome, nous trouvons que, dans certaines régions du corps, dans les fosses nasales notamment, et aussi au niveau de la cuisse, les inflammations du tissu conjonctif sous-muqueux produisent un état hyperplasique de tout point comparable aux myxomes. Et, de fait, les cellules du myxome diffèrent moins des cellules fixes du tissu conjonctif normal que les cellules du sarcome fusiforme; les cellules anastomotiques, à prolongements multiples, se rencontrent communément dans le tissu conjonctif ordinaire, et ressemblent à très peu de chose près à celles du myxome qui se spécialisent surtout par la substance intercellulaire, demi-liquide, muqueuse, qui les sépare. C'est une modalité imparfaite de la substance intercellulaire, qui normalement correspond à un certain degré de développement du tissu, mais qui peut également se rencontrer en pathologie dans des états inflammatoires. Telles les productions muqueuses que l'on connaît sous le nom de polypes muqueux des fosses nasales. Et, sans vouloir confondre ces produits inflammatoires hyperplasiques, qui tiennent le milieu entre le fibrome œdémateux et le myxome, avec les myxomes vrais, nous trouvons assez d'analogie entre eux pour les considérer comme l'étape initiale d'une altération conjonctive métatypique conduisant à la formation du myxome.

Les myxomes présentent en outre des variétés multiples. Il en est qui tiennent à la surcharge graisseuse des cellules, soit semées de fines granulations infiltrant le protoplasma, ce qui est assez commun; soit renfermant de grosses gouttes de graisse, à la manière des cellules graisseuses du tissu adipeux normal, d'où le nom de *myxome lipomateux* donné à ces sortes de tumeurs. C'est d'ailleurs fréquemment dans les régions où prédominent les tissus adipeux que se développent les myxomes, et il y a une certaine affinité entre les lipomes et les myxomes.

Le ramollissement muqueux de parties plus ou moins étendues de la tumeur amène la formation de cavités kystiques (myxomes cystoïdes) renfermant soit un liquide transparent, soit plus souvent, et par suite d'hémorragies, un liquide teinté de sang, plus ou moins altéré, couleur café ou chocolat.

La prédominance des vaisseaux, qui, fragiles, sont causes d'hémorragies interstitielles, permet de décrire des formes télangiectasiques ou hémorragiques.

Les myxomes se rencontrent dans le tissu conjonctif sous-péritonéal, rétro-péritonéal, sous-cutané, intermusculaire, dans la moelle des os, sous l'endocarde, dans le larynx, dans la gaine des nerfs, dans les cavités du système nerveux central, l'arachnoïde, au niveau



de la mamelle où le myxome forme les plus volumineuses peut-être des tumeurs du sein, soit complètement solides, soit remplies de cavités kystiques, qui peuvent être le siège d'hémorragies importantes (1).

Reliquats embryonnaires, comme l'admettent un grand nombre d'auteurs, manifestation d'une évolution métatypique du tissu conjonctif, comme nous le croyons dans une partie des cas tout au moins, les myxomes représentent donc avec les sarcomes à cellules fusiformes les principaux types sarcomateux du tissu conjonctif commun. Et, si nous les rangeons ainsi dans les cancers, bien que la grande majorité d'entre eux se montrent des néoplasies locales, c'est qu'ils sont cependant capables de manifester tous les caractères de la malignité cancéreuse : l'extension indéfinie, la destruction des tissus envahis et la formation de métastases, comme le prouvent notamment les observations de Virchow, de H. T. Butlin, G. Simon, Rafin, de Brault, etc.

Enfin ces formes de sarcomes peuvent s'associer à quelques-unes de celles que nous décrirons par la suite, aux sarcomes endothéliaux, aux sarcomes à cellules rondes, aux lymphocytomes, aux ostéosarcomes ou aux chondrosarcomes, en raison des affinités que nous avons déjà signalées entre les néoplasies conjonctives, résultat des affinités que présentent normalement les diverses variétés de cellules des tissus conjonctifs. Nous signalons seulement ces variétés sans nous y appesantir, la description des formes typiques étant suffisante pour en comprendre les détails.

## II.—SARCOMES DU TISSU CONJONCTIF SPÉCIALISÉ POUR FORMER LA CHARPENTE DU CORPS, OS ET CARTILAGE. CHONDROSARCOMES ET OSTÉOSARCOMES.

Les tissus de charpente, cartilage et os, spécialisés pour former des appareils de soutien et de protection, sont assez étroitement apparentés pour que leurs néoplasies, en outre fréquemment combinées, méritent d'être décrites dans une même classe. Elles sont d'ailleurs considérablement influencées par la fonction spéciale de ces cellules, l'élaboration de substances intercellulaires solides qui se retrouvent diversement modifiées dans les tissus néoformés. Aussi la plupart des formes en sont-elles relativement typiques, et par là faciles à identifier avec les tissus normaux correspondants. Fréquemment combinées entre elles, les néoplasies osseuses et cartilagineuses le sont également aux autres variétés de sarcomes, et plus spécialement aux sarcomes du tissu conjonctif commun qui se développent souvent aux dépens du périoste, organe formateur de l'os, et dont les éléments

(1) ROBIN, Note sur un cas de myxome du cœur (*Arch. de méd. expér.*, 1893). — TARTARIN, Un cas de dégénérescence myxomateuse généralisée des nerfs. Thèse de Paris, 1894. — OUVRY, *Soc. anat.*, 1893. — GOUGET, Myxome du larynx (*Soc. anat.*, 1893).



conjonctifs sont mêlés d'éléments spécialisés dans les fonctions ostéoblastiques.

Le point le plus difficile de leur histoire consiste dans l'interprétation des néoplasies de la moelle osseuse. Cet organe, en effet, bien que logé au centre de l'os et associé dans une certaine mesure à l'évolution du tissu osseux lui-même, présente cependant une spécialisation fonctionnelle tellement différente qu'on doit voir là, au point de vue pathologique comme au point de vue physiologique, une juxtaposition de deux organes différents, dont les déviations néoplasiques devront être également différentes. Cette distinction est difficile à faire; elle nous paraît cependant nécessaire. Elle est d'ailleurs aisée en ce qui concerne les néoplasies typiques osseuses ou cartilagineuses, par lesquelles nous commencerons notre description; elle devient plus difficile pour les tumeurs purement cellulaires dont nous aurons à préciser la place exacte.

**Chondromes et chondrosarcomes.** — Dans le langage de la plupart des auteurs, le chondrosarcome s'entend d'un chondrome mêlé de parties sarcomateuses, celles-ci constituées de cellules rondes ou de cellules fusiformes. Nous ne ferons pas cette distinction, les chondromes, tumeurs essentiellement malignes et infectantes, étant pour nous des sarcomes cartilagineux, et le chondrosarcome des auteurs représentant seulement une variété due à l'association néoplasique de deux ou plusieurs sortes de cellules connectives, cellules fusiformes du tissu conjonctif commun et cellules cartilagineuses par exemple (fig. 80).

Les chondromes sont formés de tissu cartilagineux; le type le plus commun est celui du cartilage hyalin, des cellules arrondies ou ovoïdes, à gros noyau peu chromatique, enfermées dans une coque ou capsule de substance hyaline, transparente, qui se fusionne à la périphérie avec les capsules des cellules avoisinantes, de manière à former un tissu continu (fig. 79). Ils se spécialisent et se différencient du cartilage normal par des caractères de métatypie légère, portant à la fois sur les cellules et sur la substance hyaline, et qui résultent de l'activité proliférative exubérante des éléments néoplasiques, caractères à peine indiqués dans les formes à évolution torpide, très développés au contraire dans les tumeurs à croissance rapide et extensive. De la multiplication résulte l'accumulation de plusieurs cellules dans une même capsule, de forme et de dimensions accrues; le groupement en essaim de ces capsules autour d'un centre de prolifération, les cellules néformées et séparées de leurs cellules sœurs s'entourant de capsules nouvelles, proliférant, et donnant naissance dans les cavités agrandies à de nouvelles générations de cellules, sont causes de cette apparence. Et cela se traduit en outre par des lignes diversement concentriques qui se perçoivent dans la substance hyaline, et qui marquent plus ou moins nettement les traces des formations capsulaires



successives. Même alors qu'il s'agit de cartilage hyalin pur, il est rare que les masses cartilagineuses ne soient pas séparées en lobes et en lobules, de limitation plus ou moins régulière, par des bandes de tissu conjonctif, souvent fibreux, parcouru de vaisseaux nourriciers et représentant le stroma de la néoplasie.

Outre le cartilage hyalin, les diverses formes de cartilage peuvent



Fig. 79. — Enchondrome du maxillaire supérieur (Menetrier).

Les masses néoplasiques sont formées de lobes volumineux de cartilage hyalin, dont la figure représente une petite partie. Le lobe cartilagineux est nettement limité à sa périphérie et entouré d'une coque conjonctive, avec une infiltration abondante de lymphocytes. Dans le cartilage, les capsules, irrégulièrement distribuées, sont surtout remarquables par l'abondance des cellules qu'elles renferment et qui forment des nids cellulaires résultant de leur prolifération active, les éléments sont presque confluent à la surface, et se montrent en îlots espacés dans la profondeur.

A, tissu cartilagineux formé de substance hyaline et de capsules remplies d'un grand nombre de cellules ; B, zone périphérique où les cellules cartilagineuses confluentes ne présentent presque plus de substance hyaline à leur pourtour ; C, capsule conjonctive infiltrée de petites cellules rondes. (Grossissement : 67 D.)

se rencontrer dans ces tumeurs et peuvent se trouver combinées dans une même tumeur dont les divers lobes présentent ainsi une structure différente.

Le fibro-cartilage, le cartilage muqueux, le cartilage à cellules ramifiées, représentent les types histologiques que l'on rencontre dans les chondromes. Et, pour cette dernière variété, il ne faut pas croire qu'il s'agisse là d'un retour à des formes ancestrales, telles que le cartilage des mollusques céphalopodes, car le cartilage à cellules ramifiées



existe normalement chez l'homme, dans les cartilages corniculés du larynx (Ranvier), dans le ligament rond de l'articulation coxo-fémorale (1).

Cornil et Ranvier décrivent un chondrome diffus où le tissu morbide ayant les caractères du cartilage embryonnaire s'étend sans limites précises et peut ainsi d'un bout à l'autre envahir le canal médullaire de l'os atteint.

D'autres variétés résultent de l'association du cartilage à la prolifération néoplasique du tissu conjonctif commun (chondrosarcome des auteurs), de la prédominance du stroma fibreux (chondrofibrome), d'altérations de la substance fondamentale en transformation muqueuse et produisant le ramollissement kystique de portions plus ou moins étendues de la tumeur (chondromes kystiques); on peut inversement observer la calcification de la substance fondamentale, ou même de toute la masse du chondrome.

Les chondromes forment des tumeurs de volume extrêmement variable; ils peuvent en certains cas atteindre des proportions invraisemblables, jusqu'à 1<sup>m</sup>,75 de circonférence (Lugol et Nélaton) et même 2<sup>m</sup>,15 (Philip Crampton).

Leur forme est arrondie et irrégulièrement lobulée; leur consistance, tantôt dure comme le cartilage normal, tantôt élastique, parfois même fluctuante.

En coupe, le tissu est formé, selon les variétés, tantôt de masses homogènes, translucides; tantôt de lobes et de lobules de tissu cartilagineux, renfermés dans une gangue conjonctive vascularisée.

Les chondromes se développent dans les os et dans les parties molles. Ils paraissent au contraire ne provenir qu'exceptionnellement des cartilages permanents. Ils dérivent néanmoins d'un cartilage préexistant, mais c'est le plus souvent aux dépens des ébauches cartilagineuses temporaires qu'ils prennent leur origine: ébauches cartilagineuses des os, ou, pour les chondromes des parties molles, vestiges de cartilages temporaires, d'où leur particulière fréquence au niveau de la parotide. Il faut encore signaler un autre mode d'origine, pour une variété de chondromes que nous ne retiendrons pas ici: l'origine aux dépens de germes inclus dans les tumeurs complexes que sont les embryomes.

Les chondromes peuvent-ils encore se former, en dehors de tout tissu cartilagineux préexistant, au sein du tissu conjonctif commun, dans le stroma des glandes, dans les tumeurs de la mamelle, par exemple? Ces faits qui, dans l'espèce humaine, sont assez exceptionnels pour qu'on puisse penser plutôt à une origine par malformation embryonnaire, seraient, au contraire, d'après Petit (d'Alfort), relativement fréquents chez la chienne (2).

(1) M. DUVAL, Précis d'histologie.

(2) PETIT, Soc. anat., 1906.



Les chondromes des os sont de beaucoup les plus fréquents : Lebert donne les chiffres de 104 chondromes des os et 21 des parties molles ; O. Weber, chondromes des os 237, parties molles 67. Ils peuvent apparaître dès les premières années de la vie, et siègent avec prédilection au niveau des os de la main ; parfois plusieurs sont intéressés simultanément. Il faut également citer, parmi les os plus particulièrement atteints, le bassin, les mâchoires, le fémur, le tibia, l'humérus, l'omoplate, etc. Ils se développent soit au centre de l'os, d'où le nom d'*enchondromes*, qui, on ne sait pourquoi, est le plus souvent employé comme synonyme de chondromes, et repoussent l'os ancien, sous forme d'une coque mince, à la périphérie de la tumeur. Ou bien, formés à la périphérie (*périchondromes*), ils enveloppent plus ou moins complètement le corps de l'os.

Les chondromes des parties molles se rencontrent dans les glandes salivaires, principalement la parotide, où le mélange des noyaux cartilagineux aux acini glandulaires a fait décrire un adénochondrome ; dans les mamelles, dans les poumons, dans le testicule où ils appartiennent à des tumeurs embryomateuses plus ou moins simplifiées, dans la peau et les tissus sous-cutanés, les muscles, les corps caverneux, etc. (1).

Le début des chondromes est assez difficile à connaître, car, bien que nous trouvions dans les auteurs la description de proliférations initiales des cellules de la moelle et des cellules adipeuses donnant naissance à des cellules jeunes qui s'entourent de substance transparente, nous ne pensons pas qu'en fait personne ait jamais observé au microscope le début réel d'un chondrome. Il semble bien, par leur localisation, qu'ils se développent toujours aux dépens d'une ébauche cartilagineuse antérieure, soit normale, soit hétérotopique, mais il n'est même pas possible d'être absolument affirmatif à ce sujet.

Une fois formés, les chondromes s'accroissent aux dépens de leur propre masse, et, dans la grande majorité des cas, se comportent comme des tumeurs bénignes, typiques, nettement circonscrites, à marche lente, à croissance torpide, n'infiltrant pas les tissus voisins, et n'exerçant à leur égard d'autre action destructive que celle qui résulte de la compression qu'ils produisent par leur volume. Il est même rare, tant est lent leur développement, que, malgré les dimensions considérables qu'ils peuvent atteindre, ils occasionnent la nécrose de la peau et l'ulcération de leur surface.

Au cours de leur développement, les chondromes peuvent présenter des altérations diverses : nous avons déjà signalé le ramollissement muqueux, qui occasionne la formation de kystes à leur intérieur. Leurs cellules, qui renferment habituellement de la graisse, peuvent présenter une dégénérescence granulo-graisseuse avec mortification

(1) COURMONT, Enchondrome primitif du poumon (*Soc. méd. de Lyon*, 1895). — CLAUDE, Enchondrome des corps caverneux (*Soc. anat.*, 1894).



des éléments. On observe parfois la dégénérescence amyloïde de portions plus ou moins étendues des chondromes. Enfin la substance fondamentale peut s'incruster de sels calcaires, soit qu'il y ait là une ébauche d'ossification, soit qu'il s'agisse de calcification pure et simple, avec immobilisation définitive de la tumeur ainsi modifiée. Dans les formes à développement rapide, Brault signale la présence de glycogène abondant dans les cellules.

Par tout ce que nous venons de dire, les chondromes sembleraient ne mériter aucune place dans l'histoire des cancers, et cependant ces tumeurs si typiques, si semblables en apparence à un tissu normal, formées d'éléments fixés par une gangue intercellulaire rigide, sont capables de l'évolution cancéreuse, marquée par l'envahissement vasculaire et la dissémination métastatique dans les points les plus éloignés de l'organisme où se reproduisent des tumeurs secondaires, parfois énormes et détruisant par leur développement des organes nécessaires à la vie.

Dans le plus grand nombre des cas, les métastases étaient formées de cartilage hyalin, c'est-à-dire de la forme la plus typique des chondromes.

Les chondromes malins envahissent de préférence les veines; ils pénètrent dans leur cavité, y poussent des prolongements, et leurs cellules en prolifération vont de là se greffer dans les organes, dans le cœur, sur la paroi de l'endocarde, dans les poumons qui sont le siège d'élection de leurs métastases, pour former des nodules miliaires disséminés ou des masses énormes pesant 1000, 2000 grammes et plus. Bien que plus rarement, les autres organes sont envahis par la circulation artérielle, foie, rate, reins, cerveau, épiploon, os, etc.

Plus rare est la métastase par voie lymphatique (Paget, Weber).

Le point de départ de ces chondromes malins peut être aussi bien un chondrome osseux que des parties molles; dans les observations publiées, on trouve des chondromes du bassin, de l'omoplate, du péroné, du fémur, des côtes, des métacarpiens, et aussi de la mamelle, de la parotide, du testicule (1).

Cliniquement, ces formes malignes se caractérisent par l'accroissement rapide de la tumeur qui, en quelques mois, prend un notable développement, et la mort survient le plus habituellement de un à quatre ans après le début, amenée par les progrès de la cachexie, et aussi par les entraves fonctionnelles dues aux altérations métastatiques des viscères.

Plus souvent les tumeurs malignes où se rencontrent des noyaux

(1) WALSDORFF, Du chondrome malin. Thèse de Paris, 1878. — G. MICHALOFF, Contribution à l'étude de l'enchondrome avec métastases. Thèse de Genève, 1882. — DÉSIR DE FORTUNET, Du cancer du cartilage ou chondrosarcome (*Revue de chirurgie*, 1886). — VERGELY, Enchondrome du fémur. Amputation. Généralisation. Noyaux multiples dans le cœur (*Lyon méd.*, 1886).



cartilagineux présentent les caractères généraux et les apparences histologiques des sarcomes du tissu conjonctif commun à cellules fusiformes. Ce sont des tumeurs d'origine osseuse ou périostée, à développement rapide, à métastases multiples et qui présentent au sein de leur tissu des noyaux de cartilage parfaitement conformé, généralement de petit volume, et qui semblent, pour certains auteurs tout au moins, se former aux dépens des cellules fusiformes,

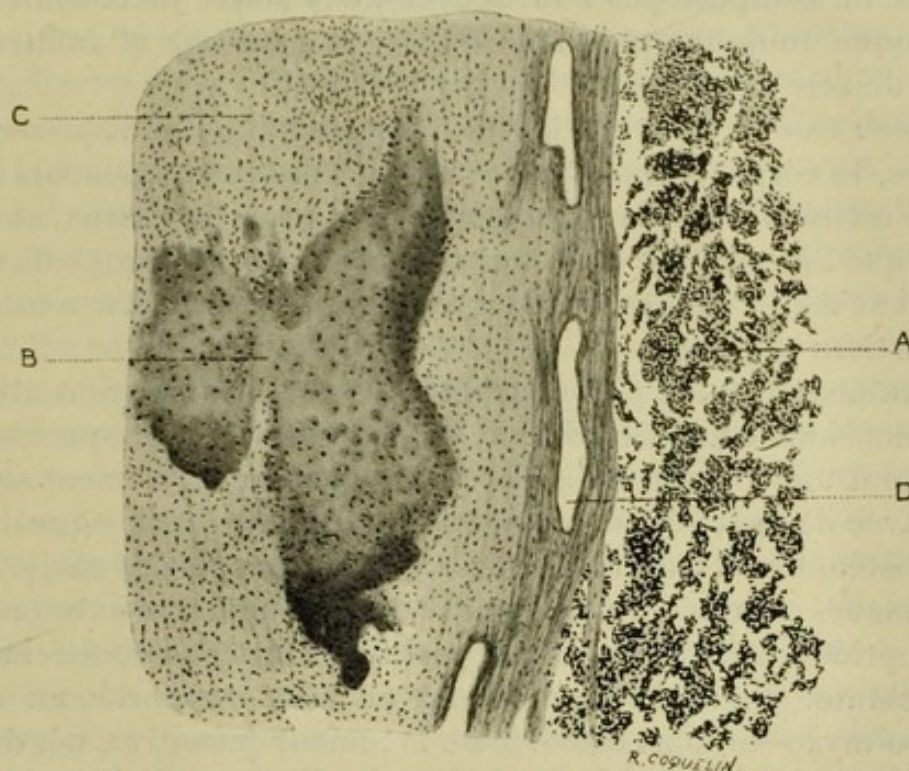


Fig. 80. — Sarcome fusiforme et chondrome. Métastase pleurale d'un sarcome du bassin (Menetrier).

La tumeur primitive paraît s'être développée au niveau de la fosse iliaque, chez une jeune fille de dix-neuf ans. Elle formait, au moment de l'autopsie, une masse énorme envahissant à la fois la partie supérieure de la cuisse, et une partie de la fosse iliaque et du petit bassin. Les métastases étaient surtout pulmonaires et pleurales. La tumeur primitive, comme les métastases, était en majeure partie formée de cellules fusiformes; on trouvait de plus, et d'ailleurs assez rares, des noyaux chondromateux formés de cartilage hyalin, soit mêlés aux cellules fusiformes, soit, comme dans la figure, dans un tissu conjonctif dense en grande partie fibreux.

A, tissu sarcomateux à cellules fusiformes; B, noyau de cartilage hyalin; C, tissu conjonctif dense riche en cellules; D, vaisseaux et tissu conjonctif fibreux. (Grossissement : 490.)

par un dépôt de substance fondamentale hyaline entre les cellules. Nous avons ainsi observé une volumineuse tumeur du bassin, surtout fusiforme au niveau de la masse primitive, et dont un noyau secondaire pulmonaire présentait des noyaux cartilagineux, mais qui nous ont paru nettement distincts des parties à cellules fusiformes, et sans que nous ayons pu observer la transformation des cellules de l'un en l'autre type (fig. 80).

Les tumeurs ostéoïdes, ou chondromes ostéoïdes, décrites par



J. Muller, Virchow, Cornil et Ranvier, etc., représentent également une forme associée des chondromes. Le tissu ostéoïde est constitué par des trabécules de formes et de dimensions variées, composées d'une substance réfringente, homogène, ou vaguement fibrillaire, souvent infiltrée de granulations calcaires et comprenant à leur intérieur des corpuscules anguleux; ces trabécules sont séparées par du tissu fibreux dans lequel cheminent des vaisseaux. Le tissu ostéoïde ne compose pas à lui seul toute la masse de la tumeur, qui est presque toujours parsemée d'ilots de cartilage et infiltrée par places de sels calcaires.

Ce tissu calcifié n'est pas du tissu osseux; il ne se dispose pas en lamelles, les corpuscules ne présentent que des prolongements incomplets. C'est une altération métatypique du tissu cartilagineux, analogue à celle que l'on observe dans les processus pathologiques du rachitisme, et c'est en effet dans l'os rachitique que Virchow a trouvé le type du tissu ostéoïde.

Ces tumeurs sont le plus souvent diffuses; elles peuvent atteindre des dimensions considérables; elles se généralisent fréquemment et présentent une grande malignité. Elles peuvent également se combiner avec des néoplasies métatypiques osseuses, telles que les sarcomes ostéoïdes, et d'autres formes encore de néoplasies conjonctives. Ces tumeurs combinées peuvent présenter à un degré extraordinaire les propriétés extensives de la prolifération cancéreuse indéfinie et infectante. Brault et Legueu ont en effet rapporté un cas de chondro-myxosarcome ostéoïde où la tumeur primitive, née dans la fosse iliaque interne, avait envahi la veine iliaque primitive du même côté, se propageant d'une part vers la veine cave, et de l'autre en bas vers les veines iliaques externes et la veine fémorale. La veine cave était occupée dans toute sa hauteur par un bourgeon énorme qui la distendait, et le prolongement supérieur du caillot pénétrait en se recourbant dans les cavités droites du cœur.

**Ostéosarcomes.** — Les sarcomes dérivant du système osseux sont des tumeurs fréquentes et malignes. Ils peuvent provenir de l'intérieur de l'os (sarcome central ou myélogène) ou de la surface externe (sarcome périostal). Les premiers détruisent l'os en dedans, interrompent sa continuité et végètent au dehors au bout d'un temps plus ou moins long; ils s'étendent aussi dans le canal médullaire. A leur pourtour, on trouve souvent une mince coque osseuse, soit par refoulement, soit par néoformation aux dépens du périoste.

Le sarcome périostal, développé en un point circonscrit de la surface, s'étend autour de l'os comme un manchon en forme de fuseau, renflé au centre et s'effilant aux extrémités.

Les ostéosarcomes siègent souvent aux extrémités des diaphyses. Parfois leur développement est commandé par une lésion inflammatoire, par un traumatisme, par une fracture antérieure.



L'apparence du tissu est variable : c'est tantôt une masse néoplasique charnue, blanchâtre, grisâtre ou rougeâtre, et tantôt une tumeur osseuse, ou tout au moins mêlée de parties osseuses ; tissu spongieux dont les aréoles élargies sont distendues par le néoplasme ; coque osseuse périphérique, travées, lames ou aiguilles osseuses disséminées dans le tissu plus mou des éléments cellulaires proliférés.

Ce sont ceux-ci qui permettent de caractériser la tumeur, et ils peuvent être de diverse nature, car, sous le nom d'ostéosarcomes, sont englobées un grand nombre de tumeurs, différentes quant à leurs composantes histologiques, groupées en raison de leur développement sur un terrain commun, le tissu osseux et ses dépendances, périoste et moelle, mais formées soit de néoplasies du tissu conjonctif commun, soit de néoplasies médullaires, et enfin de néoplasies osseuses, ces dernières d'ailleurs mêlées souvent de cartilage. Encore y faut-il ajouter les endothéliomes qui constituent une forme intéressante de néoplasies des os. Nous nous efforcerons autant que possible de restreindre ce terme aux seules néoplasies de la charpente osseuse, spécialisées non seulement par leur origine, mais encore par leur évolution en tissu osseux, en tissu analogue plus ou moins modifié par l'altération des propriétés cellulaires, en tissu ostéoïde ; spécialisées encore par la présence d'éléments caractéristiques tels que les ostéoblastes ou les cellules géantes des os, les myéloplaxes.

Mais il nous faudra néanmoins, tant est habituelle la complexité des néoplasies conjonctives, y comprendre également des formes associées des éléments proprement osseux aux autres variétés néoplasiques précédemment énumérées.

Pour comprendre la nature de ces néoplasies, il nous faut tout d'abord, et comme nous le faisons pour chaque variété de néoplasie, chercher dans l'évolution des processus inflammatoires et hyperplasiques les ébauches du processus néoplasique. Pour le tissu osseux, la formation du cal après fracture nous fournit un exemple complet des phénomènes de la prolifération du tissu osseux, ou mieux des tissus composants de l'os, sous l'influence d'une irritation qui, bien qu'anormale, respecte néanmoins les processus physiologiques ; dans le cas, bien entendu, où n'intervient aucun agent infectieux.

Dans la formation du cal, on observe, après l'hémorragie initiale qui a rempli le foyer de la fracture, une prolifération active des éléments cellulaires de la couche profonde du périoste, des canaux de Havers, du canal médullaire. Tandis que se résorbe le sang épanché, il se développe ainsi entre les fragments une masse de cellules proliférées constituant une couche pulpeuse et aux dépens desquelles se fera la restauration du tissu. Du huitième au dixième jour, les éléments cellulaires du cal périphérique s'entourent de



substance hyaline et se transforment en cartilage. C'est le cal périphérique cartilagineux que Ranvier a décrit le premier.

Du dixième au quinzième jour, le cal est envahi par une infiltration calcaire qui apparaît sous forme d'îlots disséminés, surtout au voisinage de l'os. Cette infiltration est précédée d'une prolifération des cellules cartilagineuses qui, sur les préparations histologiques, donne des figures comparables à celles que l'on constate dans l'ossification physiologique d'un os court. Parallèlement à l'ossification du cal externe cartilagineux, on observe, au niveau du cal interne ou médullaire, la prolifération des ostéoblastes qui se groupent suivant une orientation trabéculaire qui aboutit progressivement à la production du tissu osseux définitif (1).

Ainsi, dans la prolifération irritative du tissu osseux, la formation cartilagineuse et la formation osseuse marchent de pair, et proviennent d'éléments en apparence identiques. Le mélange des formations osseuses et cartilagineuses que nous rencontrons si habituellement dans les tumeurs des os est donc le résultat d'un processus physiologique en partie conservé dans les déviations néoplasiques.

Dans les ostéites, d'autre part, et ainsi que l'a montré Cornil, l'hyperplasie cellulaire, jointe aux altérations secondaires de la substance intercellulaire, mettant plus nettement en évidence les détails de morphologie cellulaire, on peut plus facilement apprécier les connexions et les rapports des diverses variétés cellulaires. Les ostéoblastes, les cellules osseuses, qu'on les observe dans l'ossification ou après leur libération par l'ostéite, paraissent être de la même nature que les grosses cellules à noyaux multiples, les myéloplaxes. Ces myéloplaxes sont constituées en effet par une masse protoplasmique qui est hérissée sur toute sa surface de prolongements en forme de fines épines; elles s'anastomosent entre elles, de même qu'avec les ostéoblastes voisins et avec les cellules conjonctives de la moelle, et l'on peut voir tous les intermédiaires entre une cellule osseuse sortie de sa travée décalcifiée et les plaques à noyaux multiples qui sont contiguës aux lamelles osseuses dans les lacunes de Howship (Cornil).

Cette parenté des ostéoblastes et des myéloplaxes, nous l'avons également observée dans les altérations osseuses de la maladie de Paget, où domine un processus de résorption active, et où nous avons vu les lamelles osseuses bordées d'une masse cellulaire présentant les formes typiques des ostéoblastes et des myéloplaxes avec toutes transitions de formes et d'apparence, reliant les unes aux autres (2).

Pour résumer les renseignements que nous fournissent les processus irritatifs, nous voyons que les formes cellulaires typiques du

(1) CAZIN, in *Traité d'histologie de CORNIL et RANVIER*, 3<sup>e</sup> édition.

(2) MENETRIER et GAUCKLER, *Anatomie pathologique de la maladie osseuse de Paget* (*Soc. méd. des hôp.*, 1903).



tissu osseux, les ostéoblastes, sont étroitement apparentées à une forme voisine, les myéloplaxes, également normale, mais dont la signification pathologique a été le plus souvent méconnue ou vicieusement interprétée ; qu'elles sont également apparentées aux formes conjonctives plus simples qui entrent dans la constitution du tissu osseux ; enfin que l'évolution cartilagineuse rentre dans leurs adaptations possibles, sans que nous puissions cependant en préciser les conditions génératrices. Toutes ces données sont de grande importance dans l'appréciation des néoplasies propres du tissu osseux.

Par contre, pour le tissu osseux comme pour le tissu conjonctif commun, l'étude des formes hyperplasiques bénignes, englobées sous le nom d'ostéomes, d'exostoses et d'énostoses, ne nous fournit guère de renseignements intéressants sur le processus particulier que nous étudions. Car, dans toutes ces formes hyperplasiques typiques, la lésion est essentiellement constituée par la formation exubérante d'un tissu osseux où la substance fondamentale intercellulaire et inerte tient naturellement la place principale, les éléments cellulaires passant complètement au second plan, exactement comme dans les fibromes durs, presque exclusivement constitués par la substance conjonctive.

Toutes les néoplasies osseuses vraies sont plus ou moins complètement métatypiques ou atypiques. Le plus grand nombre, pourtant, se comportent avec une bénignité relative, mais il n'y a pas de limites tranchées entre ces formes d'évolution locale, et par conséquent bénigne, et les formes extensives et infectantes. Nous devons donc décrire à la fois les unes et les autres.

**Sarcomes à myéloplaxes.** — Les *sarcomes à myéloplaxes* constituent la variété la plus commune de ces tumeurs du tissu osseux. Leur nom vient de la présence des myéloplaxes, au nombre des éléments en prolifération, et non de leur constitution exclusive par ces cellules. Ce n'en sont pas moins des éléments très caractéristiques du tissu osseux et, à l'inverse des autres espèces de cellules géantes des tumeurs, il s'agit là d'une cellule géante qui a son représentant normal dans l'état physiologique des tissus. Aussi ne saurions-nous admettre l'assimilation que Malassez et Monod ont voulu faire des myéloplaxes avec les cellules dites vaso-formatives, en se basant sur l'étude de l'épulis où des myéloplaxes leur auraient paru renfermer des globules sanguins. Dans toutes les tumeurs à myéloplaxes que nous avons examinées, nous n'avons jamais rencontré de semblables apparences, mais, fussent-elles démontrées, on n'en saurait tirer la conclusion que les myéloplaxes soient des éléments vaso-formateurs, attendu que nous leur connaissons des propriétés phagocytaires manifestes ; c'est même là leur fonction essentielle et qui expliquerait parfaitement la présence éventuelle de globules rouges à leur intérieur. Cette fonction normale peut même, ainsi que nous l'avons



montré, être cause de leur présence dans une tumeur, sans qu'ils soient pourtant éléments néoplasiques et sans que la tumeur puisse être dite à myéloplaxes. Ainsi, dans un sarcome de l'omoplate développé aux dépens de la moelle, des myéloplaxes se trouvaient en grand nombre autour des lamelles osseuses en voie de résorption et ne se rencontraient plus dans les portions de la tumeur pourtant en prolifération active, mais où les vestiges de l'os ancien avaient complètement disparu (1).

De petites tumeurs qui se développent au niveau du bord gingival des maxillaires, les *épulis*, nous présentent la forme la plus simple de ces sarcomes osseux, où la métatypie, pourtant déjà très accusée, des éléments n'empêche pas de reconnaître nettement leurs origines, et qui, voisines encore des hyperplasies inflammatoires, sont cependant déjà franchement néoplasiques. Ce sont d'ailleurs des néoplasies locales, récidivant seulement sur place, et ne présentant qu'exceptionnellement les caractères de la malignité.

Constituées par un tissu charnu, rouge brun, avec points hémorragiques, de consistance assez ferme, ces petites tumeurs, qui communément varient en volume des dimensions d'un pois à celles d'une noisette ou d'une noix, renferment à leur centre, et au niveau de leur point d'implantation, des travées de tissu osseux. Nous en donnerons la description d'après un cas, choisi comme type, d'une tumeur grosse comme une noisette, enlevée chez un enfant de douze ans. En coupe (fig. 81), après décalcification, la majeure partie de la tumeur, et toute sa portion saillante, sont formées d'un tissu surtout cellulaire, renfermant de grandes plaques à noyaux multiples et des éléments plus petits, les uns fusiformes, les autres polyédriques et anguleux. Ces éléments sont contenus dans une trame conjonctive serrée, mais peu développée, formant une sorte de réseau intercellulaire de fibres conjonctives adultes et renfermant des vaisseaux sanguins pour la plupart capillaires à parois minces et à revêtement endothélial très épais. L'ensemble du tissu, à part les myéloplaxes, ressemble en somme au sarcome à cellules fusiformes, avec groupement irrégulier des cellules fusiformes, disposées plutôt en feutrage qu'en faisceaux régulièrement ordonnés. Dans les parties profondes avoisinant le point d'implantation, les lamelles osseuses se présentent semblables aux travées qui limitent les aréoles du tissu spongieux, mais plus écartées. Elles semblent dissociées par le tissu néoplasique, émiettées, et, plus on s'écarte du point d'implantation, plus elles deviennent rares, perdues par fragments dans le tissu proliféré.

Au point d'implantation, là où le tissu osseux a encore assez bien conservé l'apparence du tissu spongieux, ses aréoles élargies renfer-

(1) DARTIGUES, Tumeur à myéloplaxes de l'omoplate. Examen microscopique par Menetrier (*Bull. de la Soc. anat.*, 1897). — Article *Tumeurs*, in *Traité de pathologie générale* de BOUCHARD, fig. 68, p. 891.



ment une moelle qui a subi complètement la transformation conjonctive en un tissu conjonctif, lâche, vascularisé, et sans aucune apparence des éléments normaux de la moelle active, cellules rondes, myélocytes, lymphocytes, mégacaryocytes, globules rouges nucléés, etc.

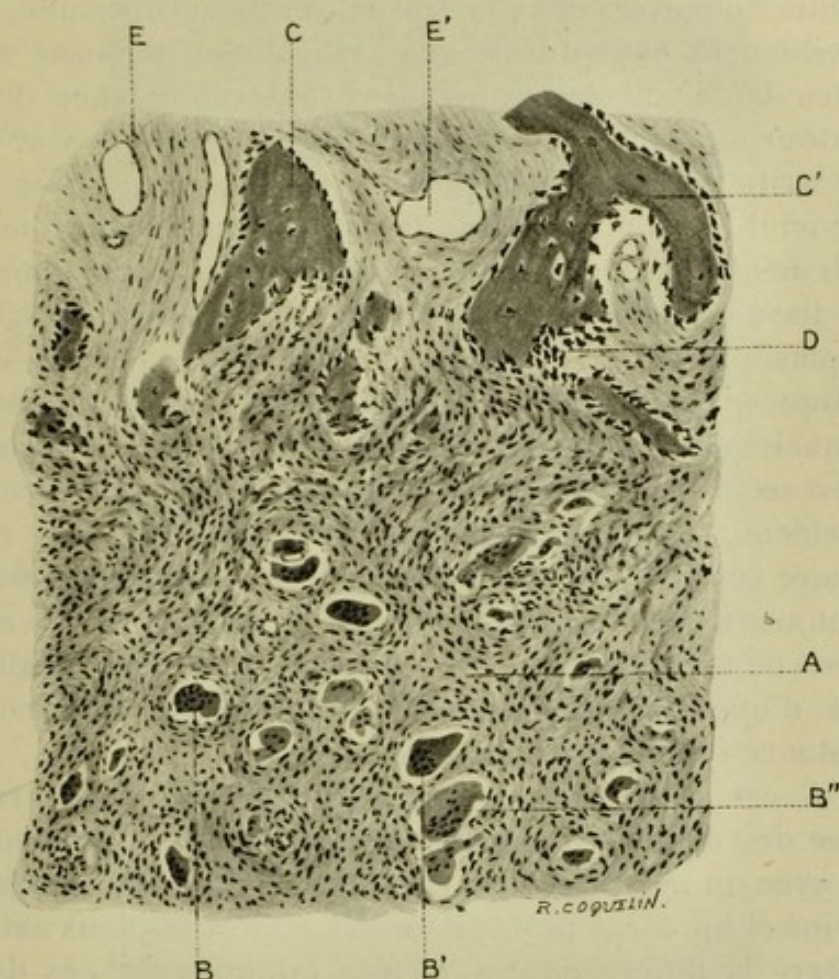


Fig. 81. — Épulis. Hyperplasie des tissus de charpente osseuse (Menetrier).

Tumeur du volume d'une noisette, développée au niveau du rebord maxillaire chez un enfant de douze ans.

La coupe montre le point d'insertion du néoplasme sur le tissu osseux du maxillaire.

Le tissu néoplasique, dense et compact, est formé de cellules anguleuses ou fusiformes, à noyau très fortement coloré, et très analogues, par leur morphologie comme par leurs réactions colorantes, aux ostéoblastes que l'on voit en rangée périphérique autour des trabécules osseuses. Ces cellules sont maintenues par une trame conjonctive renfermant de nombreux vaisseaux. De place en place se voient des cellules géantes à noyaux multiples du type myéloplaxe.

A, A', tissu néoplasique formé de cellules anguleuses, étoilées ou fusiformes; B, B', B'', myéloplaxes; C, C', lamelles osseuses entourées d'ostéoblastes; D, couche épaisse d'ostéoblastes d'apparence hyperplasique; E, E', tissu fibreux et vasculaire séparant les lamelles osseuses. (Grossissement : 97<sup>0</sup>.)

Un peu plus loin, c'est le tissu néoplasique qui sépare et écarte les lamelles osseuses.

Les éléments cellulaires constituant de ces diverses parties se présentent avec une netteté plus ou moins grande selon les points que l'on considère.



Tout autour des lamelles osseuses sont des ostéoblastes en nombre considérable, formant une rangée continue et, par places même, accumulés sur deux et trois rangs. Ce sont des cellules anguleuses, polyédriques, aux fins prolongements; et dont quelques-unes sont à moitié comprises dans la travée osseuse avoisinante, et d'ailleurs pareillement constituées que les cellules incluses dans les ostéoplastes de la substance osseuse. Cette abondance des ostéoblastes autour des lamelles osseuses rappelle ce qui se voit dans les processus irritatifs dans l'ossification normale comme dans l'ostéite subaiguë; ici il s'agit plutôt de ce dernier processus, car il ne semble pas y avoir néoformation osseuse, au moins sous forme typique.

Dans le tissu proliféré qui constitue la partie cellulaire et franchement néoplasique de la tumeur se retrouvent ces mêmes éléments ostéoblastiques, un peu plus irréguliers de forme, mais néanmoins bien reconnaissables, et par la coloration foncée de leur noyau, dans lequel il est malaisé de distinguer les détails du réseau chromatique et du nucléole, et par la teinte du protoplasme, qui à sa partie périnucléaire surtout prend avec intensité les colorants basiques, le bleu notamment. Autour de ces cellules, et par places, il y a comme une esquisse de formation osseuse, le dépôt par blocs irréguliers, non confluent, d'une substance amorphe offrant les réactions colorantes de la substance fondamentale osseuse.

Mêlées à ces cellules sont des cellules fusiformes, rappelant l'apparence des cellules fusiformes du sarcome du tissu conjonctif commun, avec un noyau ovoïde, clair, à réticulum chromatique finement dessiné et un corps protoplasmique effilé à ses deux extrémités. Mais, malgré la différence des formes typiques de ces deux éléments, on trouve en outre entre eux de nombreuses formes intermédiaires où, avec la coloration intense du noyau et du protoplasma des ostéoblastes, les cellules présentent une forme étoilée, triangulaire, ou même en fuseau.

De place en place sont les cellules géantes, plaques à noyaux multiples, conformées exactement suivant le type myéloplaxe, et d'ailleurs de dimensions très irrégulières, des petites à trois, quatre, six noyaux, des grandes en renfermant un nombre considérable. Ces noyaux sont très intensivement colorés; ils rappellent absolument l'apparence des noyaux des ostéoblastes; de même les plaques protoplasmiques ont pour les colorants basiques les mêmes affinités que le protoplasma des ostéoblastes, et leurs colorations sont assez semblables sous l'influence des divers réactifs. Les unes et les autres ont de fins prolongements, et en somme, au volume près, paraissent éléments de même famille.

Ainsi ce tissu néoplasique est essentiellement formé par une prolifération des éléments spécialisés dans la constitution de la charpente osseuse, sous les deux formes qui leur appartiennent normalement,



ostéoblaste et myéloplaxe, et des éléments du tissu conjonctif commun étroitement associés aux précédents dans la structure du périoste et de la trame interstitielle et périvasculaire de l'os.

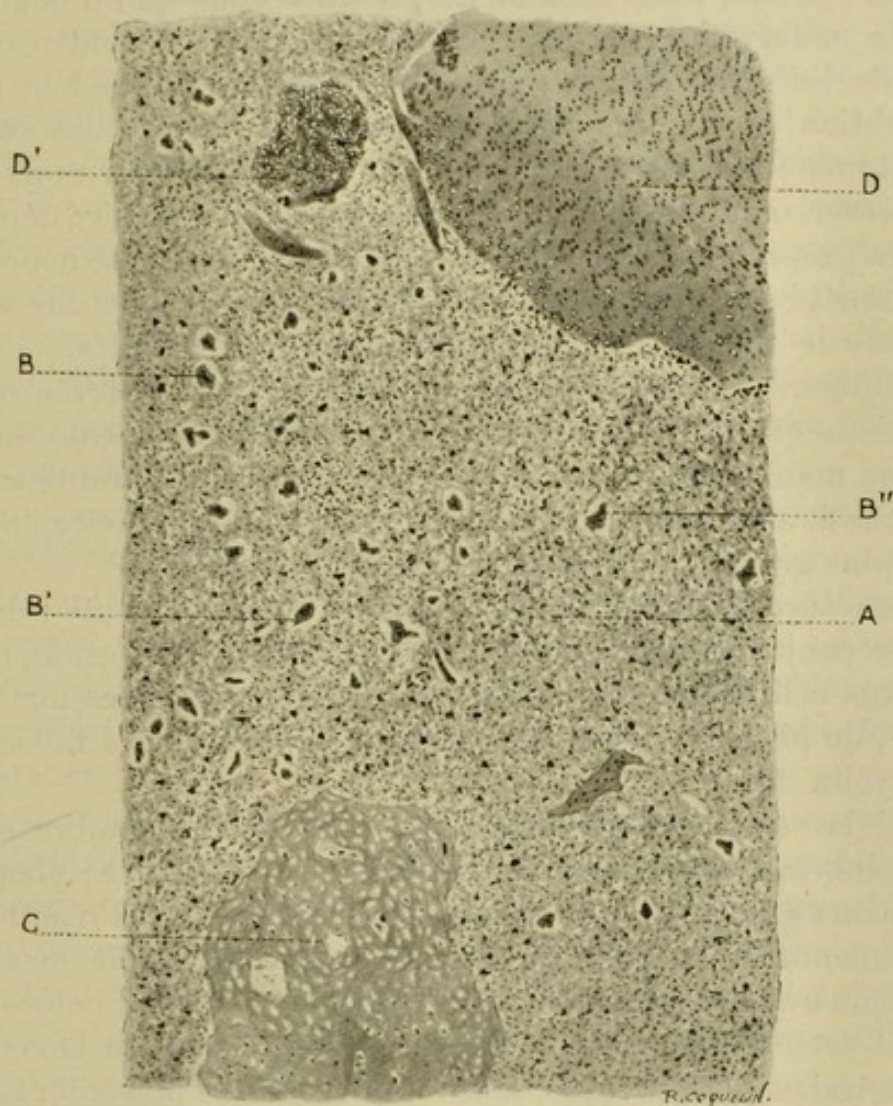


Fig. 82. — Ostéochondrosarcome (Menetrier).

Tumeur de l'épiphyse humérale supérieure, enlevée par Lejars chez un enfant de neuf ans. La tumeur, des dimensions du poing, est formée d'un tissu consistant, de couleur blanchâtre.

Cette tumeur représente la prolifération néoplasique de tous les éléments des tissus de charpente ; du tissu osseux, dont les cellules ostéoblastes et myéloplaxes constituent la masse principale de la tumeur, et dont la substance fondamentale reparait en ébauche imparfaite sous forme de tissu ostéoïde ; du tissu cartilagineux, en masses irrégulièrement mêlées aux formes précédentes, et dont la prolifération néoplasique se marque par l'abondance des cellules renfermées dans les capsules au sein de la substance hyaline.

A, tissu sarcomateux, formé par la prolifération néoplasique des cellules ostéoblastiques et des myéloplaxes ; B, B', B'', myéloplaxes ; C, tissu calcifié ostéoïde ; D, D', îlots cartilagineux. (Grossissement : 23<sup>D</sup>.)

La myéloplaxe représentée à un plus fort grossissement figure 72 provient de la même tumeur.

Par contre, aucun des éléments différenciés de la moelle osseuse ne figure dans la prolifération néoplasique, et même ces éléments



paraissent déjà absents dans les cavités osseuses avoisinantes, simplement soumises à un processus irritatif de voisinage.

Malgré les différences morphologiques de ce tissu néoplasique avec l'os normal, cette tumeur ne présente donc qu'un degré assez faible de métatypie, tous les éléments en sont aisément reconnaissables, les cellules étant en somme moins modifiées que leur produit d'élaboration, et encore y a-t-il en nombre de points des ébauches de substance fondamentale osseuse. Ce sera donc pour nous le type de l'ostéosarcome, c'est-à-dire du sarcome développé aux dépens des éléments proprement osseux. C'est d'ailleurs une forme néoplasique relativement bénigne, rarement infectante, ce qui concorde avec les caractères de différenciation qu'ont conservés les cellules.

Une tumeur de l'épiphyse humérale supérieure, enlevée chez un enfant de neuf ans, et qui, bien que n'ayant pas présenté de métastases, se manifestait par sa croissance rapide et infiltrante avec des caractères de malignité clinique tout au moins, nous offre une complexité plus grande de la même espèce néoplasique.

La structure générale de cette tumeur est la suivante : dans un feutrage conjonctif assez dense, sont répartis un très grand nombre d'éléments cellulaires de volume très inégal, quelques-uns gigantesques ; de place en place des parties calcifiées et des îlots de cartilage hyalin (fig. 82).

Parmi les éléments cellulaires, un très grand nombre sont de volume énorme, constitués suivant le type myéloplaxe ; plaques de protoplasma grenu, se colorant assez fortement par les réactifs, renfermant un nombre variable, le plus souvent considérable, de noyaux, arrondis ou ovoïdes, avec un nucléole petit et fortement coloré, et qui sont soit semés dans toute la cellule, soit groupés en amas en un point central ou périphérique, sans toutefois jamais présenter la disposition en couronne des cellules géantes de la tuberculose. Ces plaques protoplasmiques sont de forme très irrégulière, très peu sont assez nettement arrondies, la plupart ont des contours anguleux, les cellules étant tantôt ramassées en bloc massif, tantôt considérablement allongées, en bandes irrégulières avec ou sans renflements terminaux, la plupart pourvues de prolongements courts ou d'épines plus ou moins effilées. Un certain nombre de ces plaques protoplasmiques, au lieu des noyaux multiples susmentionnés, renferment un noyau unique en karyokinèse. Ces karyokinèses sont multipolaires, et, autant qu'on peut en juger malgré l'épaisseur de l'élément, le nombre des branches en paraît considérable. La multiplicité des noyaux est donc attribuable au processus de division multipolaire, l'élément étant déjà très volumineux quant à sa masse protoplasmique au moment où se fait la division du noyau, et celui-ci, d'autre part, paraissant extrêmement riche en chromatine.

Les autres éléments cellulaires, beaucoup plus petits, présentent



pour la plupart des formes anguleuses à gros noyau arrondi, rappelant assez bien la forme des ostéoblastes; d'autres sont franchement fusiformes avec noyau allongé, ovoïde ou en bâtonnet. Ces cellules sont irrégulièrement distribuées en faisceaux, elles se croisent les unes les autres, et sont généralement séparées par les tractus conjonctifs du stroma disposés en feutrage dense entre les éléments cellulaires. Par places, ce tissu conjonctif devient franchement fibreux; par places aussi les cellules sont séparées par une substance amorphe, incrustée de sels calcaires. Les cellules ainsi entourées de substance ossiforme présentent les caractères des ostéoblastes de la portion cellulaire de la tumeur, mais il n'y a pas constitution d'un os suivant le type physiologique, ni lamelles régulièrement disposées, ni ordination périvasculaire. C'est un tissu osseux atypique ou un tissu ostéoïde, suivant le terme habituellement employé.

On trouve en outre des îlots de cartilage hyalin, formant de petits blocs, irrégulièrement arrondis, comme un grain de mil ou un petit pois. Ils sont constitués par des groupes de cellules cartilagineuses extrêmement nombreuses et tassées en amas où les cellules sont seulement séparées par de minces cloisons, et qui semblent résulter de la prolifération active de groupes cellulaires, avec faible formation de substance hyaline.

Voilà donc une néoplasie complexe et complète de tous les constituants de la charpente osseuse, où l'élément principal paraît être la cellule osseuse, l'ostéoblaste en évolution métatypique, et capable pourtant encore de la formation d'une substance osseuse irrégulière. Elle s'y trouve mêlée aux formes géantes qui lui sont apparentées, et associée dans sa prolifération néoplasique aux éléments cartilagineux et aux cellules du tissu conjonctif commun.

A côté de ce type complet de l'ostéosarcome, des variétés nombreuses sont à décrire, soit plus simples, manquant de tel ou tel des éléments spéciaux du tissu osseux, des cellules à myéloplaxes par exemple, soit au contraire plus complexes, par association néoplasique d'autres variétés cellulaires des tissus conjonctifs.

Ce sont notamment les tumeurs décrites sous le nom de *sarcomes ostéoïdes*, et où, dans un tissu sarcomateux à cellules fusiformes, on trouve des grains calcaires plus ou moins serrés, qui par leur confluence forment des plaques ossiformes, englobant des cellules disposées sans ordre, mais présentant les caractères reconnaissables des ostéoblastes; c'est un os imparfait, car on n'y retrouve ni lamelles en stratification régulière, ni canaux de Havers.

D'autres fois il se forme un véritable tissu osseux et l'on peut suivre, tout comme dans l'ossification normale, l'englobement progressif des ostéoblastes dans la substance osseuse régulièrement néoformée.



Il ne nous semble pas d'ailleurs qu'il y ait lieu d'établir une distinction fondamentale entre ces *sarcomes ossifiants* (c'est le nom sous lequel on désigne ce dernier type) et les sarcomes ostéoïdes, dont la substance osseuse est imparfaitement formée. Ce sont simplement des degrés de métatypie plus ou moins accentuée, correspondant à une altération plus ou moins complète des propriétés fonctionnelles des cellules en cause, qui, restant les mêmes dans un cas comme dans l'autre, représentent la caractéristique essentielle de la néoplasie.

Il est d'ailleurs assez difficile de distinguer ces formes du chondrome ostéoïde que nous avons précédemment décrit, et si nous les avons ainsi séparées, c'est plutôt pour obéir au plan forcément un peu schématique de toute classification, qu'en raison de différences essentielles entre les unes et les autres.

Ces productions sont capables d'une même malignité. L'envahissement de proche en proche, la croissance infiltrante et destructive des éléments voisins, se manifestent quand la néoplasie déborde de son foyer osseux initial. Les métastases après pénétration dans les voies vasculaires sont également observées. Les noyaux secondaires reproduisent tout ou partie de la tumeur primitive, et l'on peut même, au sein des viscères, voir se former dans les noyaux métastatiques des productions osseuses, soit de tissu spongieux, soit de tissu compact (1), cette conservation relative des fonctions cellulaires normales étant, comme pour les chondromes, compatible avec la malignité la plus accentuée.

### III. — SARCOMES DES TISSUS HÉMO- ET LYMPHOPOIÉTIQUES.

Les néoplasies des tissus et organes hémo- et lymphopoiétiques, ganglions et tissus lymphatiques, moelle osseuse, rate, forment un groupe naturel et qui mérite d'être décrit à part, malgré les difficultés que rencontre encore actuellement une semblable étude.

Ces tissus présentent, en effet, une remarquable synergie fonctionnelle physiologique, qui se traduit à l'état pathologique par l'association fréquente de leurs altérations. Ils sont unis par la communauté d'origine de leurs éléments constituants, qui, de même famille et vraisemblablement de même souche, à des degrés divers de différenciation, réagissent de façon similaire aux excitations morbides; mais ils sont en outre en communication constante, par l'intermédiaire des appareils vasculaires auxquels ils sont annexés, ce qui nous oblige à les considérer, malgré les apparences d'organes distincts et distants, comme faisant partie néanmoins d'un seul et même appareil. Les ganglions lymphatiques, les appareils lymphatiques des muqueuses du tube digestif, la moelle osseuse, la rate

(1) BOUVERET, Sur une tumeur osseuse généralisée à laquelle conviendrait le nom de tumeur à ostéoblastes. Thèse de Paris, 1878.



sont en effet en relations constantes, et leurs altérations irritatives ont la plus grande tendance à se montrer diffuses et similaires; diffuses parce que, dans les divers points du corps, ces organes différents sont intéressés simultanément; similaires parce que, dans leurs réactions, lorsqu'une forme de différenciation cellulaire prédomine, elle caractérise la modalité réactionnelle des divers organes intéressés.

Dans les états infectieux, dans les états anémiques, dans les cachexies, on rencontre une altération similaire, et généralement contemporaine, des ganglions, de la moelle osseuse, de la rate.

Dans les états hyperplasiques, cette tendance est encore plus prononcée, d'où la fréquence extrême des hyperplasies et des néoplasies multiples de ces organes, adénopathies polyganglionnaires, hypertrophie simultanée des ganglions et des appareils lymphoïdes du tube digestif, hyperplasies spléno-ganglionnaires et spléno-médullaires, tumeurs multiples des os d'origine médullaire (chlorome, myélomes multiples). Il en résulte des formes pathologiques singulièrement difficiles à classer dans les cancers ou dans les hyperplasies diffuses; car les critères de la malignité, qui nous ont servi pour toutes les autres variétés de tumeurs, se trouvent ici en défaut, en raison des propriétés mêmes des tissus intéressés.

Les particularités qui caractérisent les hyperplasies des tissus hémato- et lymphopoiétiques paraissent, en effet, ressortir à un double mécanisme. Par leurs affinités naturelles, ces tissus peuvent subir simultanément et parallèlement les influences pathogènes. Par leurs connexions vasculaires, leurs éléments proliférés passent avec une grande facilité des uns aux autres.

Ainsi, de ces propriétés générales des tissus hémato- et lymphopoiétiques résultent certaines particularités d'importance au point de vue spécial qui nous intéresse, au point de vue de leurs altérations néoplasiques.

Nous avons, en effet, jusqu'ici considéré comme le critérium le plus sûr de la malignité des tumeurs l'expansion au dehors des cellules néoplasiques, leur pénétration dans les appareils vasculaires, sanguins et lymphatiques, et leur diffusion dans l'organisme.

Dans les appareils hémato- et lymphopoiétiques, une semblable diffusion, une semblable migration sanguine et lymphatique ne comportent pas du tout la même conclusion. Ou plutôt, c'est dans les affections simplement hyperplasiques que nous trouverons au maximum l'envahissement du sang, des voies lymphatiques, la généralisation des altérations à toutes les parties, moelle, ganglions, rate, et dans les néoplasies vraiment cancéreuses la lésion initiale paraîtra circonscrite, restreinte à un organe, à un segment d'organe, et sa diffusion ne se fera que par cellules isolées, tout comme les autres cancers, et sans envahissement massif du sang, comme dans les hyperplasies.



Ce paradoxe n'est qu'apparent ; si, dans les hyperplasies des appareils lympho- et hémopoïétiques, dont le type le plus complet nous est présenté par les leucocythémies, l'envahissement du sang et de la lymphe représente le phénomène le plus saillant, c'est précisément parce que les éléments en prolifération ont conservé en grande partie leurs propriétés fonctionnelles, ce qui est bien le fait des hyperplasies, et que l'envahissement des voies circulatoires fait en quelque sorte partie de leurs fonctions, et ne correspond point, en réalité, au phénomène de l'envahissement néoplasique. Ce dernier consiste, en effet, dans la sortie des éléments hors de leur habitat normal ; mais le sang ou la lymphe doivent être considérés comme un habitat normal pour les cellules lymphatiques.

Si le groupement des néoplasies des organes hémopoïétiques est ainsi justifié par leurs affinités fonctionnelles, leur isolement des autres néoplasies conjonctives est rendu singulièrement malaisé par les conditions topographiques spéciales dans lesquelles elles se trouvent placées. L'élément fonctionnel, lymphocyte, myélocyte, cellules de la pulpe splénique, est en effet maintenu dans une trame conjonctivo-vasculaire et, pour la moelle, enserré dans une coque osseuse, et ces diverses parties ont, elles aussi, leurs formations néoplasiques, également de nature conjonctive, et dont la différenciation est souvent malaisée. Dans les ganglions, la rate, les os, se développent des sarcomes fusiformes, des endothéliomes, des sarcomes ostéoblastiques, des sarcomes à myéloplaxes, des myxomes, etc., toutes tumeurs appartenant plus ou moins manifestement à la trame, au tissu de soutènement, et qui cependant, dans le langage commun, sont les sarcomes des ganglions, de la rate, les ostéosarcomes, et se trouvent ainsi confondus avec les tumeurs propres du tissu ganglionnaire, du tissu médullaire, du tissu splénique.

C'est cette confusion que nous voulons faire cesser, en décrivant à part les tumeurs de la trame, sarcomes du tissu conjonctif commun, sarcomes de la charpente osseuse, endothéliomes, etc., et les tumeurs des tissus hémopoïétiques que nous étudions présentement.

Pour établir cette distinction, il nous faut avant tout considérer l'élément parenchymateux en prolifération néoplasique, et c'est d'après lui que nous caractériserons chaque type de tumeur, en passant successivement en revue les trois formes de différenciation les plus accusées des tissus hémopoïétiques : *tissu ganglionnaire*, *tissu médullaire*, et *tissu splénique*.

**A. Tissu lymphoïde ou ganglionnaire. Lymphomatoses. Lymphocytomes typiques et atypiques.** — Bien que le tissu des ganglions lymphatiques et des annexes lymphoïdes des muqueuses, tissu adénoïde, tissu lymphoïde, soit un composé complexe, d'une



trame réticulée, de vaisseaux, de cellules, cellules endothéliales, cellules lymphatiques ou lymphocytes, c'est ce dernier élément, seul réellement actif dans les proliférations néoplasiques, que nous considérerons comme caractéristique de ces formes morbides. Et à l'expression usuelle de *lymphosarcome*, qui laisse toujours planer un doute sur la nature réelle de la néoplasie, sarcome des ganglions ou sarcome du tissu ganglionnaire, nous substituerons, à l'exemple de Ribbert, le nom de *lymphocytome*, d'une précision absolue. Ce qui présentera, en outre, cet avantage de nous permettre d'étudier en même temps les formes néoplasiques similaires, non ganglionnaires, et les néoplasies plus ou moins atypiques, où manque tout réticulum et qui, pour cette raison, sont habituellement décrites à part, sous la désignation, d'ailleurs parfaitement imprécise, de sarcome à petites cellules rondes.

Mais il nous intéresse également de reconstituer, pour les altérations prolifératives des tissus lymphoïdes, les étapes diverses du processus néoplasique, en partant des simples hyperplasies inflammatoires, jusqu'aux vrais cancers, et en passant par tous les stades de l'atypie et de la malignité progressives.

A ce point de vue, nous pouvons classer de la manière suivante ces formes diverses, qui se présentent d'ailleurs à nous non comme étapes successives, mais comme séries parallèles, pouvant éventuellement se confondre, mais restant distinctes dans la majorité des cas.

Nous avons, en effet, des lésions primitivement locales, les hyperplasies inflammatoires des ganglions, qui nous montrent l'ébauche encore complexe, comme toutes les hyperplasies, du processus néoplasique, et qui restent lésions locales sans malignité; des lésions primitivement locales, mais qui prouvent bientôt leur tendance maligne, par leur extension infiltrante et la formation de métastases; ce sont les sarcomes du tissu lymphoïde, les lymphocytomes, conséquence probable des hyperplasies inflammatoires, sans que nous possédions de faits histologiques démonstratifs à cet égard.

Parallèlement, nous rencontrons des lésions diffuses, et cependant simplement hyperplasiques, et qui intéressent soit seulement les tissus lymphoïdes, soit aussi la moelle osseuse et la rate. Ces hyperplasies diffuses présentent une forme particulière de malignité due à l'envahissement du sang; nous les grouperons sous le nom de lymphomatoses, leucémiques ou aleucémiques.

Enfin la combinaison des unes et des autres est peut-être réalisée dans certaines formes morbides rares.

Ainsi notre description comprendra :

- 1° Les hyperplasies inflammatoires locales, adénites ou adénopathies chroniques;
- 2° Les hyperplasies diffuses ou lymphomatoses;



3° Les néoplasies sarcomateuses, lymphocytomes typiques et atypiques;

4° Les lymphomatoses et lymphocytomes combinés, tels que le chlorome.

**Hyperplasies inflammatoires locales.** — Dans les *hyperplasies inflammatoires locales* des ganglions, adénopathies chroniques d'allures torpides, formant des masses lobulées, molles ou dures, localisées souvent à la région cervicale, et qualifiées cliniquement, soit de « lymphadénomes », soit d'adénopathies chroniques, d'adénopathies tuberculeuses même, on trouve une altération complexe où sont intéressés tous les éléments constitutants du ganglion.

La structure générale du ganglion est conservée, mais la lésion se marque par l'hypertrophie diffuse de tout le système folliculaire ; les follicules, très agrandis, sont néanmoins reconnaissables, et sont séparés par du tissu réticulé souvent hyperplasié lui-même et dans lequel les sinus sont élargis et présentent souvent une prolifération de leur endothélium. Dans ce tissu, la sclérose est plus ou moins intense, soit en larges travées, soit en fines fibrilles pénétrant tout l'organe. Les formes cellulaires sont généralement celles du tissu lymphoïde normal, soit du type leucocytaire, lymphocytes à noyau clair, mononucléaires à noyau clair, grands mononucléaires parfois, soit du type endothélial, par prolifération des grandes cellules des sinus (cellules typhiques de Rindfleisch). Et il y a, en général, peu ou pas de métaplasie.

Cependant, dans l'hyperplasie variolique, le ganglion peut donner naissance à des myélocytes et à des globules nucléés, c'est-à-dire devenir myéloïde. D'autre part, dans les adénites chroniques, un certain degré de déviation cellulaire est toujours possible ; on peut y rencontrer des éosinophiles ; dans deux cas d'adénopathies de causes inconnues, nous avons rencontré un grand nombre de cellules géantes, du type mégacaryocyte, à noyaux très clairs, et tous les intermédiaires entre ces cellules et les lymphocytes à peu près normaux, qui formaient la presque totalité des éléments cellulaires de l'organe.

**Hyperplasies diffuses. Lymphomatoses.** — Dans les hyperplasies inflammatoires locales, les lésions sont, comme nous venons de le voir, complexes ; dans les hyperplasies diffuses et de cause inconnue que nous allons étudier, la spécialisation lymphocytaire s'est précisée. Et nous les désignerons sous le nom de *lymphomatoses* pour exprimer cet état intermédiaire aux hyperplasies simples et aux néoplasies cancéreuses.

Il s'agit là, en effet, de ces affections encore mal connues dans leur nature et leurs causes, et que l'on décrit sous les noms d'*adénie*, de *leucémie lymphogène* ou *lymphocytaire*, et qui, identiques dans leurs altérations ganglionnaires, se différencient dans la seconde



par l'altération similaire des appareils hématopoiétiques, l'envahissement du sang et même des viscères. Cette dernière forme ressemble ainsi aux néoplasies malignes, aux cancers, tandis que la première, par sa marche et son allure, reste proche des hyperplasies inflammatoires.

Les ganglions *lymphomateux* sont volumineux, parfois énormes, tout en conservant leur forme, leur capsule; il n'y a pas végétation du tissu en dehors de sa couche normale et envahissement des parties voisines, mais hypertrophie de l'organe; le plus souvent aussi, hypertrophie des organes similaires voisins, et même de la totalité des appareils ganglionnaires et lymphoïdes de l'économie. Les ganglions hypertrophiés sont mous, grisâtres ou rosés, succulents à la coupe.

Au microscope, leur structure est profondément modifiée, non pas tant au point de vue de la morphologie cellulaire que de l'architecture même du tissu (fig. 108).

Les cellules sont, en effet, des lymphocytes parfaitement typiques. Elles se présentent sous deux aspects qui se rencontrent d'ailleurs à l'état physiologique; des lymphocytes assez gros, à protoplasma relativement abondant, à noyau peu coloré, et dont le type normal se retrouve dans les cellules des centres germinatifs des follicules; et de petits lymphocytes de 6 à 10  $\mu$  de diamètre, à protoplasma peu étendu et non basophile, à noyau relativement foncé, mais dans lequel on reconnaît facilement les détails chromatiques, et correspondant aux lymphocytes ordinaires du sang circulant.

Ces cellules forment dans les ganglions une nappe diffuse et homogène, où l'on ne retrouve plus apparents les détails de la texture normale, la distinction entre les follicules et les sinus; ou plutôt l'apparence est celle d'un follicule géant, parcouru par des capillaires plus ou moins dilatés, et rempli d'une masse cellulaire dense. Le réticulum, peu visible quand toutes les cellules sont restées en place, s'observe facilement après pinceautage; il est formé de fibrilles et de vaisseaux, de fibrilles minces, en réseau à mailles serrées, et de fibrilles plus épaisses agglomérées autour des vaisseaux. On y rencontre également des cellules endothéliales. L'accroissement du tissu est donc complexe. C'est une lésion hyperplasique.

Mais la *lymphomatose* ne se borne pas au seul tissu ganglionnaire. Les tissus lymphoïdes du tube digestif, amygdales, plaques de Peyer, follicules clos, peuvent être également hyperplasiés, avec des lésions similaires.

Enfin, une altération identique peut envahir les organes hématopoiétiques, rate et moelle osseuse.

Dans la rate, très augmentée de volume, lisse, et en coupe d'une couleur rouge violacé uniforme, c'est une infiltration lymphocytaire diffuse, analogue à celle du ganglion, bien qu'un peu moins régu-



lière, mais néanmoins avec disparition de toute distinction entre les follicules et les sinus de la pulpe.

Dans la moelle osseuse, de couleur rouge, très cellulaire, où les vésicules adipeuses, même chez l'adulte, ont presque entièrement disparu, ce sont encore les lymphocytes qui prédominent, et cet aspect très spécial, lymphomateux de la moelle, contraste complètement avec l'état normal des moelles actives et avec les autres variétés d'hyperplasies médullaires. Il y a cependant encore des myélocytes, des érythrocytes, des mégacaryocytes, mais ces éléments sont en quelque sorte perdus dans la masse lymphocylique.

L'altération du sang par envahissement des lymphocytes proliférés est un phénomène fréquent, mais non constant, au cours des lymphomatoses, d'où les trois formes que l'on peut rencontrer : *lymphomatoses aleucémiques* (sans modification sanguine qualitative, ni quantitative); *lymphomatose subleucémique* (sans modification du nombre des leucocytes, mais avec modification qualitative, c'est-à-dire lymphocytémie, en l'espèce); et enfin *lymphomatose leucémique* ou *leucémie lymphatique*, *leucémie lymphocylique*.

Les conditions qui règlent l'envahissement du sang par les leucocytes néoformés dans les lymphomatoses nous sont d'ailleurs encore complètement inconnues.

C'est dans la *lymphomatose leucémique* que nous rencontrons surtout la diffusion de la lymphomatose à tout l'appareil hémato- et lymphopoiétique. C'est dans cette forme aussi que l'on peut trouver un envahissement des viscères par des néoformations lymphomateuses.

Ces formations se rencontrent surtout fréquentes dans le foie, et la description des lésions que nous avons observées dans un foie de leucémie lymphocylique nous suffira à en donner idée.

Ce foie, très hypertrophié, mais sans aucune apparence néoplasique, présente à l'examen histologique un semis d'amas lymphoïdes assez régulièrement distribués, et correspondant aux espaces portes; à leur niveau, la gaine de Glisson est entièrement infiltrée de lymphocytes, pour la plus grande partie des lymphocytes à noyau clair, contenus dans une trame réticulée, et entourant les vaisseaux sanguins ou biliaires conservés. Du côté du parenchyme hépatique, l'amas lymphoïde se limite nettement, sans tendance à s'infiltrer entre les cellules hépatiques qui ne paraissent même pas notablement comprimées. Une semblable accumulation lymphoïde se retrouve à la surface du foie, dans le tissu conjonctif sous-péritonéal. Les veines sus-hépatiques ne sont généralement pas entourées de tissu lymphoïde et restent, comme à l'état normal, en contact direct avec les cellules hépatiques. Ce fait n'est pas constant et nous l'avons trouvé moins marqué dans un autre cas. Enfin, dans les capillaires on retrouve avec les globules rouges des lymphocytes disséminés, plus



nombreux que normalement, mais ne formant pas d'amas, isolés les uns des autres, et ne rappelant aucunement l'apparence de distension vasculaire leucocytaire propre à la leucémie myéloïde.

Les formations lymphomateuses des autres organes se présentent avec des apparences analogues.

Comme on le voit, cette dernière forme de lymphomatose se rapproche singulièrement de l'évolution des cancers, puisqu'il y a non seulement hyperplasie des organes lymphoïdes, hyperplasie lymphocytaire des organes hémopoïétiques, mais encore formations lymphomateuses dans des tissus qui ne peuvent être rangés ni dans l'une ni dans l'autre classe de ces organes. Et pourtant ces formations, bien que d'origine métastatique, restent de type hyperplasique; elles sont complexes: il y a non seulement accumulation de lymphocytes, mais encore néoformation d'un réticulum, et en somme constitution d'un tissu analogue au tissu ganglionnaire.

Non seulement la néoplasie reste typique, mais encore elle ne présente pas la progression infiltrante, et surtout l'activité destructrice propre aux éléments cancéreux envahissant les tissus.

Les lymphomatoses ne sont pas destructrices, elles restent typiques; nous ne saurions donc les confondre avec les néoplasies cancéreuses; elles sont néanmoins infectantes, ce ne sont donc plus de simples hyperplasies, et elles nous présentent ainsi une forme particulière de l'évolution néoplasique, qui paraît essentiellement propre à l'évolution néoplasique des tissus hém- et lymphopoiétiques, et qui tient évidemment aux propriétés migratrices normales de leurs éléments cellulaires.

**Néoplasies. Lymphocytomes typiques.** — Nous entrons maintenant seulement dans l'étude des néoplasies malignes, des cancers vrais. Leur forme typique, le *lymphadénome malin* des auteurs (car on donne aussi le nom de lymphadénome aux formes hyperplasiques que nous venons de décrire) présente en effet une structure très proche de la forme adénoïde, et l'on y rencontre non seulement l'élément cellulaire lymphocyte, facilement reconnaissable malgré un certain degré de métatypie, mais encore un stroma réticulé.

La structure (fig. 83 et 84) en est donc assez semblable à celle des formes hyperplasiques et rappelle celle des appareils lymphoïdes dont il dérive. Les cellules se présentent également sous les deux variétés, lymphocytes à noyau clair, lymphocytes à noyau coloré, mais avec plus d'irrégularités de formes; on trouve dans certains cas une assez grande quantité de cellules éosinophiles. Le réticulum est d'abondance variable; parfois les cellules sont relativement espacées dans un réticulum à fibrilles nombreuses, et dont les intervalles sont imbibés de liquide; ou les fibrilles épaissies sont tassées, et par places le tissu se rapproche du tissu fibreux; d'où de grandes variétés de consistance des tumeurs.



De ces éléments multiples, les lymphocytes sont cependant les seuls éléments vraiment néoplasiques, les vaisseaux et le réticulum constituant seulement la charpente de soutien et de nutrition. C'est en effet par la multiplication des lymphocytes que la tumeur s'accroît, les mitoses se rencontrent dans les grandes cellules à noyau clair, et il n'y en a pas dans les lymphocytes à noyau très coloré. C'est par les cellules proliférées que se fait l'envahissement de la tumeur; ce sont les lymphocytes qui infiltrent les parties voisines, qui pénètrent les interstices des tissus, qui envahissent les vaisseaux lymphatiques et sanguins et se disséminent par leur intermédiaire; les métastases

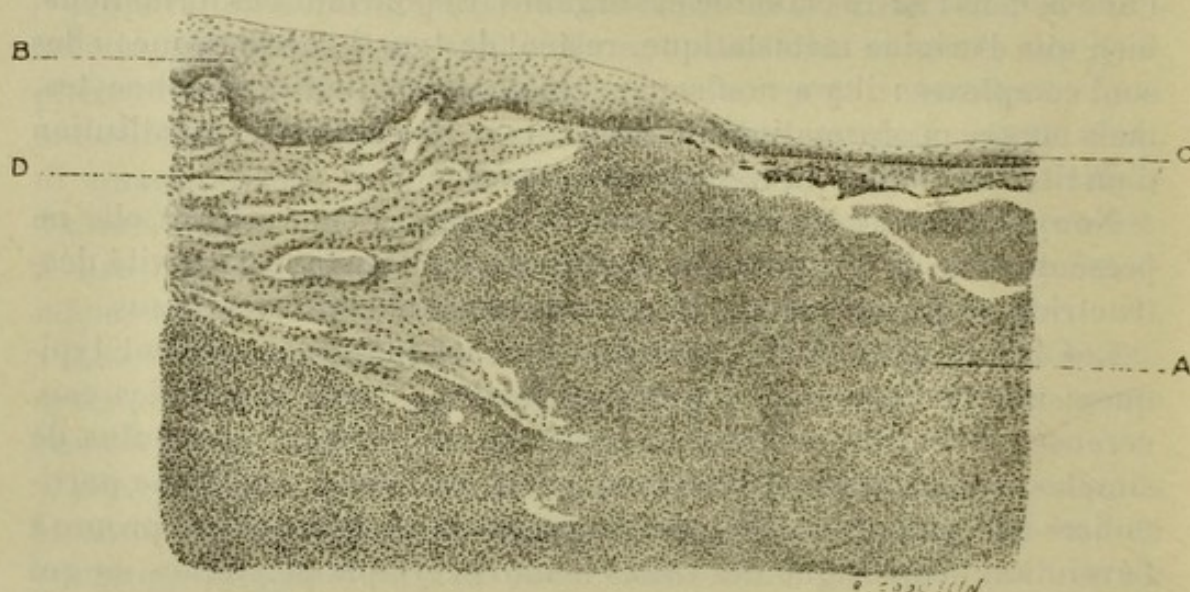


Fig. 83. — Lymphocytome typique, ou lymphadénome de la base de la langue (Menetrier).

Le tissu néoplasique est d'apparence très uniforme; il est constitué par une infinité de cellules, petites et rondes, du type lymphocyte, et tellement nombreuses qu'à ce grossissement elles masquent complètement le réticulum qui les renferme. La tumeur, qui a pris son origine dans les appareils lymphoïdes de la base de la langue, est envahissante et destructive; elle s'infiltré entre les fibres musculaires qui s'atrophient et disparaissent. Elle n'était pas ulcérée, mais l'épithélium de la surface, déjà très aminci et distendu, paraît en voie de destruction.

A, masse néoplasique lymphocytaire; B, épithélium pavimenteux lingual; C, épithélium aminci et en voie de destruction; D, tissu musculaire de la langue, sclérosé et vascularisé. (Grossissement : 490.)

commencent uniquement par un dépôt de lymphocytes dans les tissus; la formation du réticulum est un phénomène secondaire et comparable à la formation du stroma conjonctif dans les néoplasies épithéliales.

On peut en effet discuter sur l'importance du réticulum dans le lymphadénome: nombre d'auteurs pensent qu'il fait, au même titre que les cellules, partie de la néoplasie, et serait peut-être même d'origine indépendante, analogue au réticulum de nature cellulaire tel que Laguesse l'a décrit dans la rate en voie de développement.

Nous pensons au contraire, ainsi que nous venons de le dire, que



la trame réticulée du lymphadénome est une formation secondaire, en rapport avec l'activité propre des lymphocytes, car elle ne se rencontre que là où sont des lymphocytes, n'apparaissant qu'après les lymphocytes et sans qu'il soit possible de constater dans la formation des noyaux secondaires la métastase d'un autre élément que le lymphocyte. C'est donc le lymphocyte, seul élément migrateur, qui doit être considéré comme le seul élément néoplasique. La formation du réticulum manifeste la conservation de fonctions physiologiques



Fig. 84. — Lymphocytome typique ou lymphadénome (Menetrier).

Même tumeur que figure 57, à un plus fort grossissement.

Les éléments cellulaires sont des lymphocytes volumineux, dont les noyaux bien colorés, à réticulum chromatique net, montrent une irrégularité plus grande que ceux des lymphocytes normaux; outre leur hypertrophie, ces éléments présentent donc un certain degré de métatypie néoplasique. Le réticulum est parfaitement net, ses fibrilles sont seulement plus irrégulières que dans le tissu réticulé normal.

A, A', A'', lymphocytes néoplasiques à noyaux hypertrophiques; B, B', stroma réticulé dont les fibrilles s'insèrent sur les parois d'un vaisseau; C, vaisseau sanguin. (Grossissement : 830<sup>D</sup>.)

du lymphocyte, et c'est pourquoi nous considérons comme typiques les lymphocytomes présentant un réticulum, et comme atypiques les lymphocytomes sans réticulum, et qui accusent ainsi un trouble fonctionnel plus profond de leurs éléments cellulaires.

Macroscopiquement, ce sont des tumeurs de volume variable, d'aspect encéphaloïde, molles, grisâtres, avec des îlots rouges correspondant à des dilatations vasculaires ou à des foyers hémorragiques, parfois avec des parties opaques, caséuses, lardacées ou dures comme du cartilage.

Ils siègent dans les ganglions du cou, de l'aisselle, du médiastin,



du bassin, du mésentère; dans le thymus, les amygdales, à la base de la langue, dans l'intestin, plus rarement dans les viscères.

Il faut d'ailleurs faire certaines réserves en ce qui concerne le développement du lymphadénome dans les organes qui ne renferment pas normalement de tissu lymphoïde; l'exemple de l'épithéliome séminifère, si souvent décrit comme lymphadénome du testicule, montre en effet la facilité des erreurs.

Les lymphocytomes envahissent de proche en proche les parties voisines, la peau, les bronches, la trachée, le cœur, l'intestin, s'étendant dans les parois du tronc, infiltrant les muscles et les aponeuroses. Nous avons vu la verge envahie et transformée par l'extension d'un lymphocytome des ganglions de l'aîne, ce qui cliniquement avait déterminé un priapisme douloureux. Ce sont donc des tumeurs envahissantes et destructrices des éléments des tissus auxquels elles se substituent.

Le lymphocytome se dissémine également par les voies vasculaires, et forme des métastases, principalement dans les appareils lymphatiques, mais aussi dans les viscères. Dans les poumons, il produit des nodules analogues à la tuberculose miliaire; dans le foie, la rate, ce sont soit des noyaux circonscrits, soit une infiltration diffuse; il envahit également les reins, l'intestin, l'estomac, la peau, etc.

Mais, contrairement aux lymphomatoses, le lymphocytome ne s'accompagne jamais de leucémie, ni qualitative, ni quantitative, et l'on trouve seulement dans le sang une leucocytose plus ou moins forte, à type de polynucléose.

**Lymphocytomes atypiques.** — Nous guidant toujours sur la forme cellulaire en prolifération néoplasique, nous devons également ranger dans les lymphocytomes toutes les tumeurs où, sans réticulum appréciable, l'élément cellulaire se présente avec les caractères du lymphocyte. Ce sont des lymphocytomes métatypiques ou atypiques, puisqu'ils ne rappellent qu'imparfaitement le tissu qui leur a donné naissance et marquent, par l'absence du réticulum, le trouble plus profond de la fonction cellulaire, et nous y pouvons ranger le plus grand nombre des tumeurs communément décrites sous le nom de sarcomes à petites cellules rondes, de sarcomes globo-cellulaires, et que tous les auteurs décrivent en effet comme formées de petites cellules semblables à celles du tissu de granulation (Billroth). Or les petites cellules du tissu de granulation sont en effet en majorité des lymphocytes.

Les cellules (fig. 85) sont à gros noyau rond, riche en chromatine, avec très peu de protoplasma. La substance intercellulaire est grenue, et très peu abondante. Les vaisseaux sont seulement des capillaires à simple paroi endothéliale. Souvent d'ailleurs on rencontre des formes cellulaires irrégulières et notamment des formes géantes multinucléées.



Nous rangerons également dans les lymphocytomes atypiques les formes décrites comme « sarcomes à cellules polymorphes » où l'on trouve, à côté de cellules lymphocytaires typiques, ou ayant l'aspect

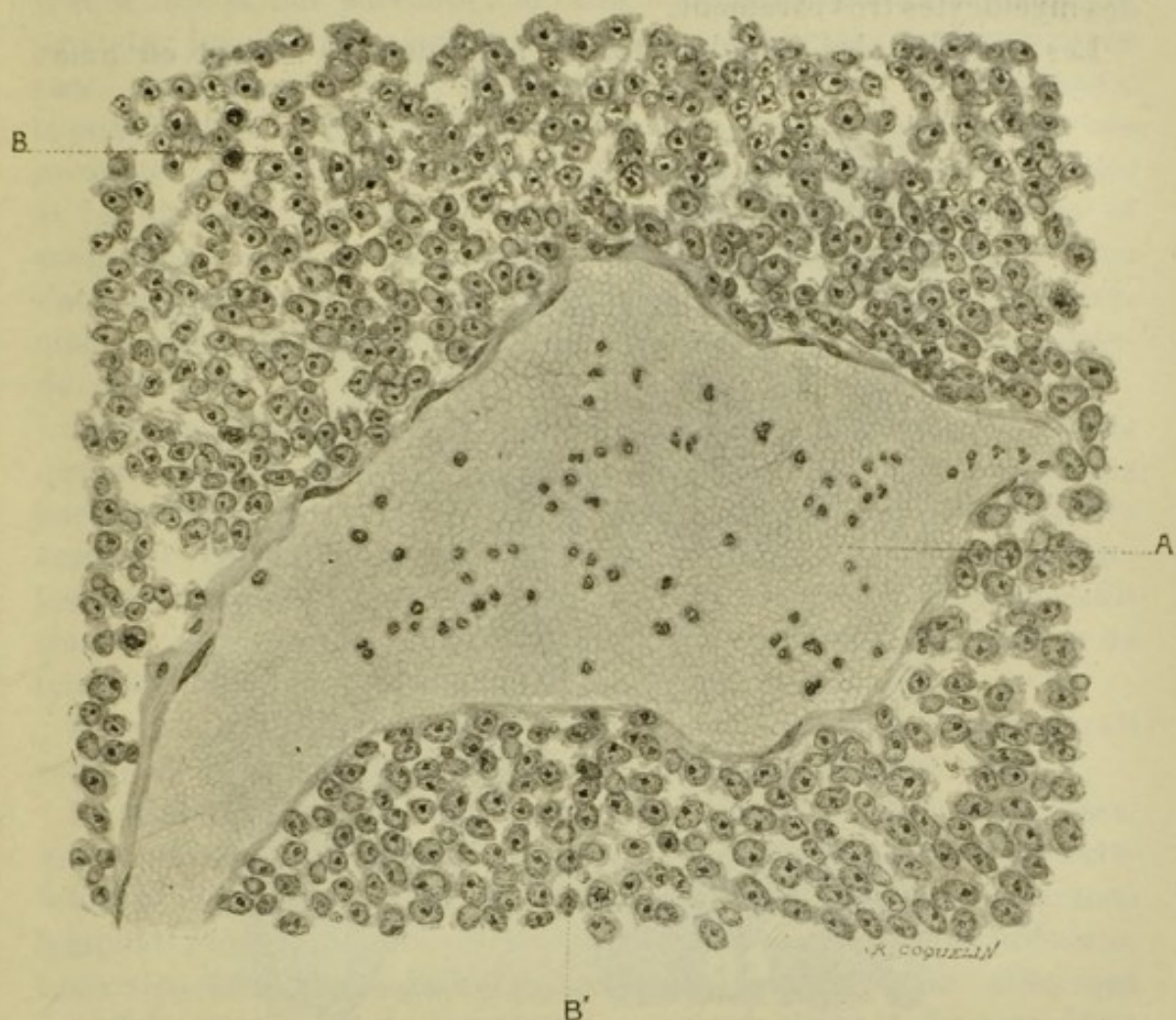


Fig. 85 — Lymphocytome atypique. Sarcome à petites cellules rondes (Menetrier.)

Provient d'une tumeur du creux axillaire ayant eu vraisemblablement son point de départ dans les ganglions de cette région. Par suite d'une erreur dans le choix du point à dessiner, le vaisseau représenté occupe une place plus importante qu'il ne conviendrait, cette tumeur ne présentant aucunement une vascularisation anormale.

Le tissu néoplasique, d'aspect très uniforme, est uniquement formé de petites cellules rondes, tassées les unes contre les autres, et sans aucune apparence de réticulum. Outre cette atypie de texture, on constate des signes de métatypie cellulaire, les cellules étant relativement volumineuses, et un grand nombre renfermant dans leurs noyaux des nucléoles hypertrophiques. Malgré cela, le type lymphocytaire est parfaitement reconnaissable, et l'origine ganglionnaire de la tumeur en confirme la nature et autorise à ranger dans les lymphocytomes cette tumeur qui, en raison de l'absence complète de réticulum, correspond exactement à la forme sarcome à petites cellules rondes de la plupart des auteurs.

A, capillaire sanguin; B, tissu néoplasique lymphocytaire. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

des grands mononucléaires, des cellules plus volumineuses, irrégulières à gros noyau, soit foncé, soit même vésiculeux, et sans mélange de cellules fusiformes. Fait essentiel, on trouve tous les intermédiaires entre le lymphocyte typique et la grosse cellule qu'il serait sans



cela impossible de rattacher à aucun tissu. D'autre part, on peut y trouver parfois un certain nombre de cellules ayant évolué vers le type myéloïde, des éosinophiles souvent, des mégacaryocytes parfois, des myélocytes très rarement.

Les cellules des lymphocytomes atypiques se voient en amas

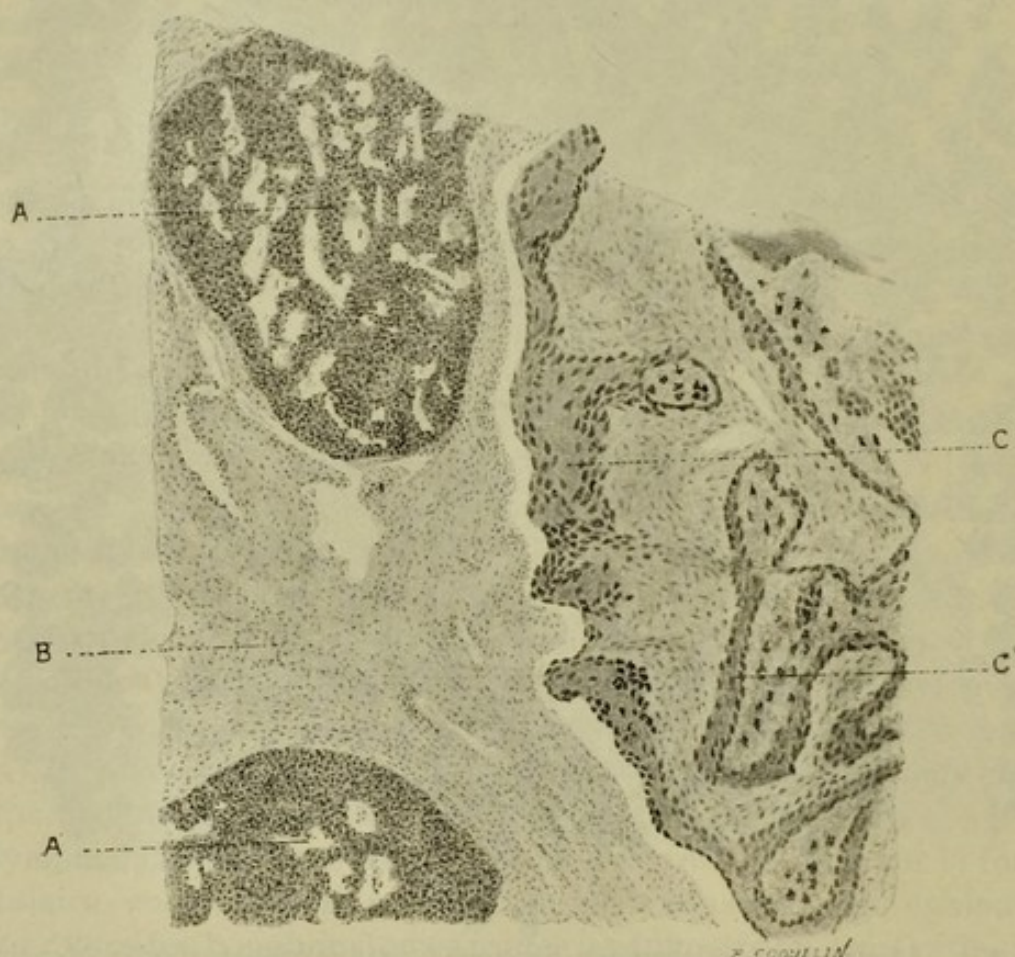


Fig. 86. — Lymphocytome atypique osseux. Ostéosarcome à petites cellules rondes (Menetrier).

Le tissu néoplasique est formé de petites cellules rondes, à noyau coloré, à mince couche protoplasmique, et correspondant exactement au type lymphocyte. Il n'y a pas de réticulum. Les cellules sont groupées en amas arrondis, en cordons, en trainées de forme irrégulière dans un stroma conjonctif fibreux. L'os est pénétré et dissocié et présente, même à distance du néoplasme, l'aspect de l'ostéite raréfiante. La tumeur était trop développée au moment de l'examen pour qu'il fût possible de préciser son origine exacte, aux dépens du périoste ou de la moelle osseuse.

A, A', masses néoplasiques formées de lymphocytes agglomérés; B, stroma conjonctif et vasculaire; C, C', lamelles osseuses. (Grossissement : 490.)

cohérents, ou en nappes diffuses et homogènes sans réticulum, mais avec un stroma conjonctif emprunté au tissu de la région, qui limite les amas cellulaires, mais n'envoie que de rares fibrilles à leur intérieur.

Ce sont des tumeurs molles, à croissance rapide, formant des masses d'aspect encéphaloïde, parfois télangiectasiques, avec foyers hémorragiques. Elles se développent fréquemment dans les



organes lymphoïdes, les ganglions, le tube digestif, l'intestin grêle : la plupart des sarcomes primitifs de l'intestin grêle sont des lymphocytomes atypiques ; les amygdales ; le tissu conjonctif des muqueuses et des séreuses ; le tissu conjonctif intermusculaire, le périoste ; les os ; bon nombre des tumeurs étiquetées ostéosarcomes sont également des lymphocytomes (fig. 86) ; les méninges, la peau, les reins, le foie, la rate, etc. Les lymphocytomes atypiques présentent l'infiltration destructrice dans les tissus avoisinants, et la dissémination métastatique par les voies lymphatiques et sanguines ; ce sont des tumeurs de grande malignité. Mais ils ne s'accompagnent jamais de leucémie, ni qualitative, ni quantitative, mais seulement de leucocytose plus ou moins forte, à type de polynucléose.

**Lymphomatoses et lymphocytomes combinés. Chlorome.** — Ainsi que nous venons de le voir, les lymphomatoses et les lymphocytomes paraissent constituer deux évolutions bien distinctes, les premières surtout hyperplasiques et s'accompagnant fréquemment de leucémie, les seconds vraiment néoplasiques, en tumeurs d'abord locales, infiltrantes, destructrices et infectantes, mais sans présenter jamais de lymphocytémie.

Il existe cependant une forme morbide, fort rare, et qui paraît réunir les caractères des unes et des autres : c'est le chlorome.

Le chlorome, cancer vert d'Aran, est formé de tumeurs osseuses, qui se développent surtout au niveau du crâne, de la colonne vertébrale, et s'étendent de là au reste du squelette et aux ganglions lymphatiques. Ces tumeurs se caractérisent par leur couleur verte. Leur structure histologique est celle du lymphocytome ; elles sont en effet constituées de lymphocytes, principalement de gros lymphocytes, situés dans les mailles d'un tissu conjonctif lâche. Et en même temps on trouve dans le sang des malades un fort pourcentage de lymphocytes avec un chiffre leucocytaire normal ou peu augmenté (lymphocytémie qualitative), ou même, à une période tardive, une forte lymphocytémie quantitative.

Il paraît du reste y avoir des variétés différentes de chlorome. Stanislas Klein et J. Steinhaus (1) en ont observé où les tumeurs étaient en grande partie formées de myélocytes.

D'ailleurs, et inversement, une partie des faits décrits comme myélomes multiples paraissent également concerner des lymphocytomes.

**B. Tissu myéloïde ou de la moelle osseuse. Myéломatoses et myélocytomes.** — Le tissu de la moelle osseuse, ou tissu myéloïde, est de composition cellulaire beaucoup plus complexe que le tissu lymphoïde. Il renferme également des lymphocytes, mais il présente

(1) STANISLAS KLEIN et JULIUS STEINHAUS, Ueber das Chlorom (*Centr. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1904).



en outre des formes de différenciation cellulaire qui lui sont propres, et qui sont : les myélocytes, gros éléments mononucléés dont le protoplasma contient des granulations à affinités colorantes électives ; les érythrocytes, cellules hémoglobiques nucléées, et les mégacaryocytes, cellules géantes à noyau multilobé, et qu'il ne faut pas confondre avec les myéloplaxes, éléments géants multinucléés qui se rencontrent sur les confins du tissu médullaire et appartiennent en réalité au tissu de charpente osseuse.

Ces éléments différenciés sont également spécialisés dans des fonctions différentes, concourant à la rénovation des cellules du sang, les uns des leucocytes, les autres des globules rouges. A l'état normal, chez l'adulte, ces fonctions sont assurées par une très petite portion du tissu médullaire, seule active, et la plus grande partie, notamment dans la diaphyse des os longs, est remplacée par de grosses vésicules adipeuses, qui semblent jouer le rôle d'éléments de remplissage.

**Hyperplasies inflammatoires locales.** — Nous connaissons fort mal les hyperplasies inflammatoires locales du tissu de la moelle osseuse ; dans les traumatismes, les fractures, il semble que ce soient surtout les éléments des tissus de charpente qui entrent en activité ; du moins, dans les descriptions des auteurs, il n'est pas suffisamment spécifié le rôle propre à chaque variété de cellules pour que, faute d'expérience personnelle, nous puissions en tirer profit dans l'étude des stades initiaux du processus néoplasique.

**Hyperplasies diffuses. Myélomatoses.** — Sous l'influence d'incitations fonctionnelles diverses, le tissu médullaire présente des hyperplasies réactionnelles diffuses, consistant dans l'extension des parties actives, et dans la régression corrélative des parties graisseuses du tissu médullaire. Et, selon la cause irritative, les réactions sont spécialisées sur tels ou tels éléments constitutifs de la moelle, les infections agissant surtout sur les éléments de la série blanche producteurs de leucocytes, les déperditions sanguines provoquant l'entrée en action des éléments de la série rouge. Ces réactions médullaires représentent en somme un phénomène physiologique et, si développées soient-elles, n'appartiennent pas en réalité au processus néoplasique ; elles confinent néanmoins, dans leurs formes les plus intenses, aux hyperplasies diffuses de forme chronique, d'évolution progressive, que nous désignerons sous le nom de *myélomatoses*, en parallèle aux formes similaires que nous avons étudiées dans les hyperplasies lymphoïdes. Leur analogie avec les hyperplasies fonctionnelles nous permet de leur supposer une pathogénie analogue, mais leurs causes nous sont réellement inconnues, et par là encore elles se rapprochent des processus néoplasiques.

Les *myélomatoses* (1) se différencient donc des hyperplasies fonc-

(1) MENETRIER et AUBERTIN, Classification des myélomatoses (*Journ. de physiol. et de path., gén.*, 1906).



tionnelles, moins par leur structure cellulaire et architecturale, qui reste à peu près typique, que par leur évolution progressive et leur diffusion à tout le système médullaire, même à tout le reste de l'appareil hémopoïétique, et le plus souvent avec envahissement du sang.

Elles se distinguent d'autre part des néoplasies vraies, des cancers, parce que la prolifération cellulaire reste typique, et surtout parce que l'envahissement n'est ni infiltrant, ni destructeur, mais demeure borné aux appareils vasculaires, prolongements naturels du système hémoe et lymphopoïétique.

Comme tous les processus hyperplasiques, les myélomatoses sont complexes; elles sont néanmoins spécialisées par une forme cellulaire prédominante, qui servira à les caractériser, et qui peut appartenir à chacune des variétés typiques du tissu médullaire, série rouge, *myélomatoses hémoglobiques*, série blanche, *myélomatoses leucocytaires*.

Nous n'insisterons pas sur les *myélomatoses hémoglobiques*, leurs connexions néoplasiques nous étant à peu près complètement inconnues, puisqu'il n'existe jusqu'à présent qu'une observation de Ribbert de tumeur à érythrocytes.

Les *myélomatoses leucocytaires* sont au contraire beaucoup plus intéressantes, soit par elles-mêmes, soit par leurs connexions avec les *myélomes* et les *myélocytomes*, formes malignes des néoplasies médullaires.

Les *myélomatoses leucocytaires* sont *lymphoïdes* ou *myéloïdes*. Nous avons déjà décrit la première avec les hyperplasies lymphoïdes diffuses, car c'est en réalité une lymphomatose médullaire.

La *myélomatose myéloïde* constitue donc à proprement parler la myélomatose typique. Elle atteint parallèlement la rate et les ganglions lymphatiques, qui subissent une transformation similaire de leur tissu, et s'accompagne le plus souvent de myélémie; son type le plus complet est la leucémie myéloïde (1).

L'hyperplasie de la moelle est surtout à observer dans le canal des os longs. La moelle diaphysaire est grisâtre ou rougeâtre, toute trace de graisse a disparu. Mais si le tissu médullaire est modifié dans ses apparences, il n'y a pas tumeur à proprement parler, le tissu osseux est intact, non envahi, non modifié.

Au microscope, la moelle présente l'aspect d'une nappe homogène de tissu leucocytaire, avec disparition complète des vésicules adipeuses, et semée de place en place de mégacaryocytes nombreux et volumineux. Les cellules sont surtout des myélocytes à granulations neutrophiles, gros myélocytes à noyau clair, énorme, remplissant presque toute la cellule, myélocytes moyens et petits, à noyau rond, bien coloré, et pourvus de granulations abondantes; nombreux myélocytes en karyokinèse.

(1) MENETRIER et AUBERTIN, La leucémie myéloïde. Paris, 1906. — Évolution de la leucémie myéloïde (*Arch. de méd. expér.*, 1906).



Les autres formes cellulaires, polynucléaires, mononucléaires non granuleux, globules nucléés, sont au contraire en proportions beaucoup moindres. Donc, dans la moelle osseuse, il y a bien hyperplasie myélocytaire, mais le tissu médullaire, enfermé dans sa coque osseuse, ne présente pas d'hypertrophie.

Dans la rate, la transformation myéloïde s'accompagne d'une hypertrophie colossale; les rates de leucémie myéloïde sont les plus grosses rates, et nous avons dans un cas noté le poids de 7<sup>kg</sup>,500.

Dans la rate myéloïde, les corpuscules de Malpighi ont complètement disparu, et le tissu est formé d'une nappe cellulaire uniforme; les cellules sont tassées les unes contre les autres, et séparées seulement par un très fin réticulum. Ces cellules sont surtout des mononucléaires à gros noyau clair, myélocytes à granulations neutrophiles pour la plupart, éosinophiles et basophiles pour quelques-uns. On y trouve également en nombre relativement élevé des polynucléaires; quant aux cellules non granuleuses (lymphocytes à protoplasma clair, ou myélocytes basophiles), elles sont relativement peu nombreuses. Les globules rouges nucléés sont assez abondants. Enfin on trouve des mégacaryocytes moins volumineux et moins nombreux qu'au niveau de la moelle. Ces lésions spléniques sont surtout nettes dans les formes encore peu avancées de l'affection; plus tard il se développe une sclérose progressive qui se substitue à l'hyperplasie cellulaire et la remplace.

Les ganglions en transformation myéloïde sont peu augmentés de volume; la transformation y paraît relativement tardive, et nombre de ganglions présentent encore leur architecture normale en grande partie conservée; dans ces cas, c'est dans les sinus que se voient les éléments myéloïdes, myélocytes et mégacaryocytes, les follicules restant uniquement lymphocytaires, en sorte qu'on peut se poser la question d'un envahissement métastatique des ganglions.

La myélomatose leucémique ne se borne pas aux organes hémo- et lymphopoiétiques: le sang charrie les myélocytes en nombre énorme; par son intermédiaire, les organes sont envahis, mais cet envahissement reste purement vasculaire; l'accumulation des cellules blanches distend les vaisseaux, et ainsi augmente le volume des organes, mais il n'y a pas infiltration des myélocytes dans l'épaisseur même des tissus, il n'y a pas formation de tumeur, il n'y a pas envahissement néoplasique. Et dans sa forme généralisée, la myélomatose reste encore ainsi un processus simplement hyperplasique, et distinct des cancers.

**Néoplasies. Myélocytome.** — Le tissu myéloïde présente une forme de cancer qui lui est propre, et qui, habituellement confondue avec les tumeurs de la charpente osseuse, les ostéosarcomes, et les tumeurs à myéloplaxes, avait été cependant parfaitement isolée et décrite par



Robin (1) sous le nom de tumeur à médullocelles. « Ce sont, dit-il, les seules tumeurs qui naissent de la moelle des os, conservent avec elle

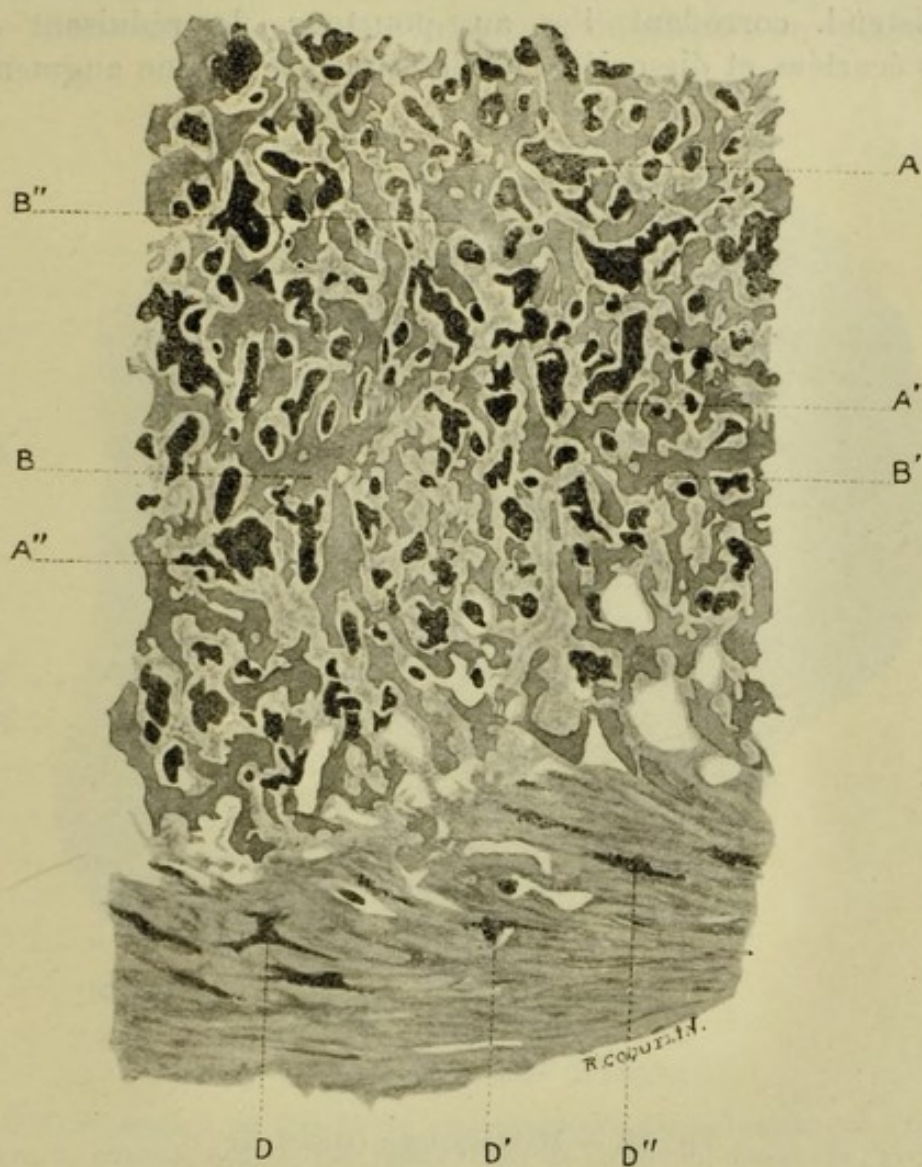


Fig. 87. — Myélocytome (Menetrier).

Coupe d'ensemble, à un faible grossissement, et provenant d'une tumeur développée à la partie moyenne de la clavicule et enlevée par Lejars avec le diagnostic clinique d'ostéosarcome.

Le tissu osseux présente une apparence spongieuse, par suite de la distension de ses cavités, toutes remplies de tissu néoplasique, qui, à la périphérie, s'étend également en trainées cellulaires entre les faisceaux fibreux du périoste épaissi.

A, A', A'', tissu néoplasique formé par la prolifération myélocytaire et remplissant les cavités irrégulières et diversement communicantes qui creusent la substance osseuse; B, B', B'', trabécules osseuses; C, C', couche périostique épaissie et fibreuse; D, D', D'', trainées de cellules néoplasiques infiltrant le périoste. (Grossissement : 12<sup>D</sup>.)

une certaine analogie d'aspect, et auxquelles conviendrait le nom de myéloïdes. » Le terme médullocelle étant aujourd'hui désuet, nous appellerons cette forme néoplasique *myélocytome*.

(1) ROBIN, art. *Médullocelle* du Dictionnaire de médecine de LITTRÉ et ROBIN.



Ces tumeurs se développent au centre des os, au milieu des diaphyses, ou dans le tissu spongieux des épiphyses et des os courts. Le tissu néoplasique, d'abord contenu dans les cavités osseuses, les distend, corrodant l'os au pourtour, le réduisant en lamelles écartées et dissociées, et détermine ainsi une augmentation

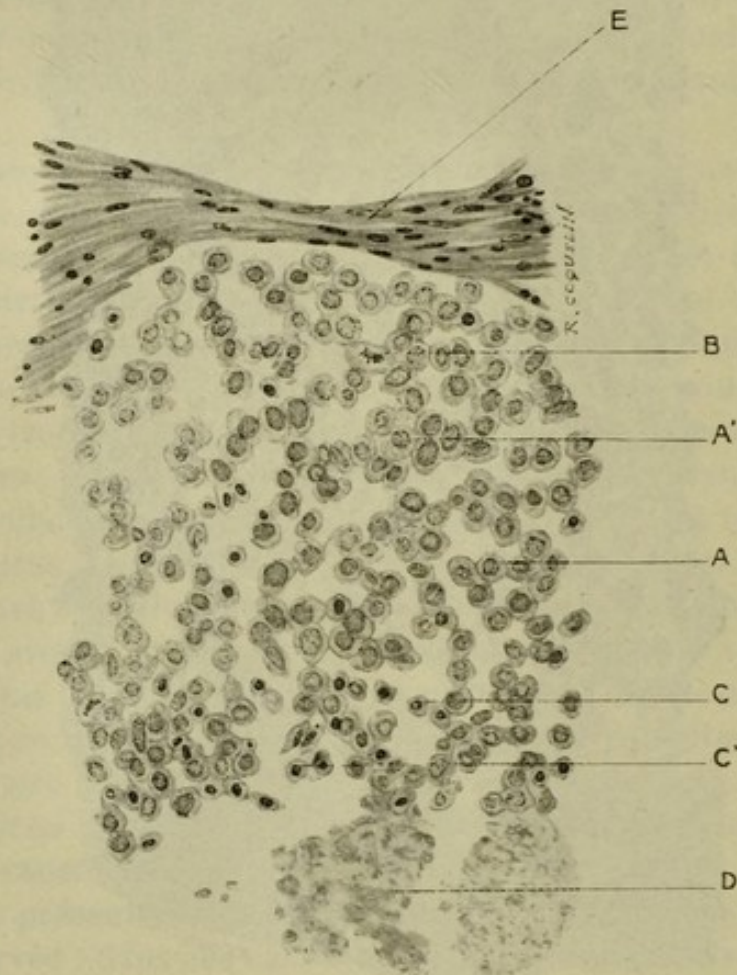


Fig. 88. — Myélocytome (Menetrier).

Un point de la coupe représentée à la figure 87 à un plus fort grossissement.

Le tissu néoplasique est formé de cellules très semblables, rondes ou vaguement polygonales, à gros noyau sphérique, pourvu d'un fin réticulum chromatique et généralement sans nucléoles, à protoplasma assez étendu.

Un certain nombre ont leur noyau pycnotique et sont en voie de dégénérescence. Quelques-unes sont en karyokinèse. Ces éléments présentent les plus grandes ressemblances morphologiques avec les myélocytes de la moelle rouge normale; ils ne renferment toutefois pas de granulations.

A, A', cellules rondes à gros noyau; B, cellule en karyokinèse; C, C', cellules à noyaux pycnotiques; D, masses cellulaires dégénérées; E, stroma conjonctif. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

du volume de l'os, une tumeur osseuse. Puis, arrivé à la surface, il envahit également le périoste, et végète au dehors, formant des masses d'aspect encéphaloïde, qui engainent l'os et s'étendent aux parties voisines. Le tissu est grisâtre ou d'un gris rosé, sa consistance est un peu supérieure à celle de la moelle normale, mais friable et se réduisant en fragments ou en pulpe par la pression (fig. 87, 88, 89).



Sur les coupes, et quand l'affection n'est pas encore très avancée, comme dans les cas que nous avons fait dessiner, et qui concernent l'un un myélocytome de la partie moyenne de la clavicule, et l'autre un myélocytome de l'extrémité inférieure du péroné, on voit entre les

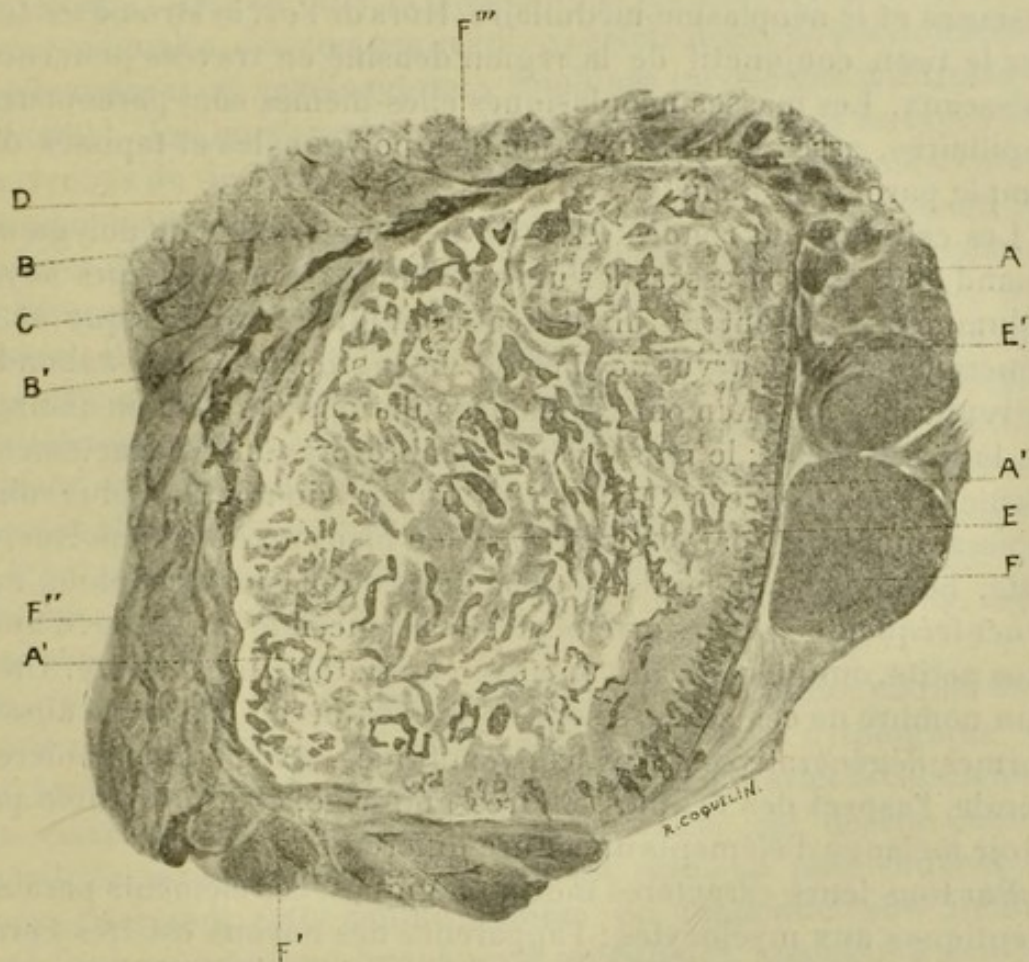


Fig. 89 — Myélocytome Menetrier).

Coupe d'ensemble à un très faible grossissement d'une tumeur de l'extrémité inférieure du péroné, enlevée par Broca, chez un enfant de douze ans, avec le diagnostic clinique d'ostéosarcome.

Le néoplasme a rempli les alvéoles du tissu spongieux de l'épiphyse du péroné, les distendant, et sortant de toutes parts de la coque osseuse qui l'enserme; il s'épand dans les tissus avoisinants, sous forme de trainées, de cordons ou de masses lobulées qui engainent complètement l'extrémité osseuse et végètent dans les parties molles

A, A', trabécules osseuses qui, par suite du mode de coloration employé, paraissent plus foncées que le tissu néoplasique qui les sépare. A la périphérie en B, B', on voit nettement l'écartement de ces lamelles osseuses dissociées par le tissu néoplasique C, C', qui se continue directement avec les masses périphériques de la tumeur D, D' engainant l'os et se développant dans les parties molles avoisinantes F, F'; E, E', tissu néoplasique dans les alvéoles au centre de l'os. (Grossissement : 40.)

trabécules osseuses, érodées, écartées et dissociées, et en partie remplacées par des travées fibreuses, des cavités irrégulières et communicantes remplies par un tissu néoplasique formé de cellules rondes tassées les unes contre les autres.

L'apparence du tissu est très uniforme; les cellules sont accumulées



les unes contre les autres, maintenues et séparées par une substance amorphe finement granuleuse, et généralement séparées des travées osseuses par du tissu conjonctif lâche, en sorte qu'il n'y a pas de contact entre la couche ostéoblastique périphérique des lamelles osseuses et le néoplasme médullaire. Hors de l'os, le stroma est formé par le tissu conjonctif de la région densifié en travées pourvues de vaisseaux. Les masses néoplasiques elles-mêmes sont parcourues de capillaires, assez nombreux, à mailles polygonales et tapissés d'une simple paroi endothéliale.

Les cellules sont rondes; elles deviennent ovoïdes ou polygonales, quand elles sont pressées les unes contre les autres. Leurs noyaux, volumineux, présentent un délicat réticulum chromatique et sont généralement dépourvus de nucléole. Le protoplasma, assez abondant, ne renferme généralement pas de granulations. On peut en distinguer de tailles inégales; le plus grand nombre présentent exactement la forme et l'apparence des myélocytes; un certain nombre, plus volumineuses, montrent, par les colorations au bleu, un noyau énorme, très pâle, bordé par une mince couche de protoplasma basophile, apparence fréquente dans les myélocytes de la leucémie myéloïde; d'autres, plus petits, ont au contraire un noyau assez fortement coloré. Un certain nombre de ces cellules sont en karyokinèse. On trouve aussi des formes dégénératives à noyaux pycnotiques. Mais, d'une manière générale, l'aspect des cellules est très uniforme, et il ne semble pas y avoir mélange d'éléments de nature différente.

Par tous leurs caractères morphologiques, ces éléments paraissent identiques aux myélocytes; l'apparence des noyaux est très caractéristique, et surtout celle des noyaux clairs, entourés d'un protoplasma plus coloré, et qui rappelle absolument une forme particulièrement fréquente dans l'hyperplasie myéloïde de la leucémie. Il ne manque donc que la présence de granulations protoplasmiques pour que l'identité soit complète. Mais il s'agit ici d'éléments en prolifération néoplasique, cancéreuse, où, comme nous l'avons vu pour tous les tissus, la perte des caractères de différenciation fonctionnelle est un des phénomènes les plus constamment observés. Or les granulations des myélocytes sont évidemment des éléments de l'activité fonctionnelle des cellules de la moelle; il n'est donc pas étonnant qu'elles disparaissent plus ou moins complètement des cellules cancéreuses, et sans que, pour cela, nous puissions mettre en doute la nature et l'origine de ces éléments. Et puisque, par tous leurs autres caractères, ils se montrent identiques aux myélocytes, nous les considérerons comme des myélocytes en prolifération néoplasique et nous appellerons *myélocytome* la tumeur qu'ils constituent.

Les *myélocytomes* sont des néoplasies malignes, envahissantes, qui détruisent les tissus de proche en proche, et sont susceptibles de former des métastases ganglionnaires et viscérales.



Mais, contrairement aux myélomatoses, le myélocytome, tumeur à début local, à extension destructive, à formations métastatiques, ne s'accompagne pas d'une altération diffuse de la moelle osseuse, ni des tissus hémo- ou lymphopoiétiques; il n'y a pas de leucémie, pas de myélémie; tout au plus, et comme tous les cancers, peut-il, à ses phases terminales, s'accompagner d'un certain degré de polynucléose.

**Myélomatoses et myélocytomes combinés (myélomes multiples et chlorome).**—Les *myélomatoses* et les *myélocytomes*, dans les types que nous venons de décrire, s'opposent assez nettement par leurs caractères principaux pour que nous ayons pu les classer facilement, les premières dans les hyperplasies, les seconds dans les néoplasies cancéreuses. Mais il existe en outre une série d'affections, encore mal connues, et dans lesquelles les caractères de diffusion propres aux hyperplasies se combinent avec la production d'altérations locales destructives, caractéristiques des néoplasies cancéreuses, de manière à former une combinaison de l'un et l'autre processus. Elles nous prouvent ainsi la parenté de ces états hyperplasiques et néoplasiques par leur association au cours d'une même évolution morbide. Ces affections ont été décrites sous les noms de *chloromes* et de *myélomes multiples*.

Le *chlorome* ou *cancer vert* présente un type lymphocytaire, dont nous avons précédemment parlé. Au point de vue cytologique, en effet, les chloromes offrent un certain nombre de variétés cellulaires; dans certains cas, la cellule qui les constitue est décrite comme une cellule sarcomateuse (?); le fait est rare. Le plus souvent les auteurs décrivent cette cellule comme un mononucléaire indifférencié, comme un grand lymphocyte médullaire, analogue à celui de la leucémie aiguë; enfin, dans quelques cas rares, mais fort importants, à cette cellule lymphoïde indifférente viennent se joindre, en nombre parfois considérable, de véritables myélocytes plus ou moins différenciés, en tout cas pourvus de granulations: granulations neutrophiles dans le cas de Klein et Steinhaus, éosinophiles dans celui de Dock et Warthin.

De même que les caractères cytologiques du chlorome sont communs aux hyperplasies et aux cancers, ses caractères cliniques appartiennent également aux unes et aux autres.

La diffusion à tout l'appareil hémopoiétique existe dans une certaine mesure, puisque les tumeurs osseuses sont multiples; il y a en outre splénomégalie, et altération des ganglions par le processus myéloïde plus ou moins différencié. Le retentissement sur le sang est constant, et si la leucémie n'est pas toujours quantitativement très marquée, bien qu'elle atteigne souvent 100 000, elle est toujours qualitativement caractérisée par une invasion du sang par les cellules qui constituent la néoplasie, grands lymphocytes, et myélocytes en petit nombre, comme dans la leucémie aiguë.



Ces deux caractères rapprochent le chlorome des leucémies, mais il appartient aux cancers par la formation des métastases et le caractère destructeur de ses néoplasies.

L'os est envahi et corrodé par les tumeurs vertes qui viennent faire saillie sous le périoste; les métastases se voient sous forme de tumeurs localisées du foie, des reins, des ganglions. Ainsi le chlorome se comporte réellement comme une leucémie et comme un cancer.

Les *myélomes multiples* représentent des formes morbides comparables. La maladie est caractérisée par des tumeurs multiples intéressant toujours la moelle rouge, colonne vertébrale, côtes, voûte du crâne, sternum, clavicule, et formant des masses rouge foncé, gris rouge ou gris jaune, mal limitées du tissu sain avoisinant. Le tissu néoplasique corrode l'os, et peut pénétrer jusqu'au périoste, et même le perforer. Les fractures sont fréquentes, ainsi que les courbures de la colonne vertébrale.

Mais l'affection, si elle est diffuse, reste limitée au système osseux; il n'y a pas de métastases viscérales, pas d'altération des ganglions, ni de la rate.

Le sang n'est pas envahi par les leucocytes, mais il y a le plus souvent une anémie intense, et qui peut atteindre le degré de l'anémie pernicieuse.

Parfois l'évolution est fébrile et s'accompagne de douleurs dans les os et les jointures.

Enfin la présence d'albumose dans les urines serait caractéristique (Bence Jones).

Au microscope, le tissu des tumeurs présente les apparences d'une moelle rouge hyperplasique, quelquefois en hyperplasie lymphoïde, mais le plus souvent en hyperplasie myéloïde, avec myélocytes parfaitement typiques et pourvus de granulations neutrophiles.

Dans un cas de Ribbert, l'hyperplasie était plus complexe, et l'abondance de cellules chargées d'hémoglobine et semblables aux mégalo blastes lui a paru justifier la création d'une forme néoplasique spéciale, l'*érythrocytome*.

Mais, dans la majorité des cas, ce paraissent être des *myélocytomes*, avec une combinaison des caractères hyperplasiques des *myélomatoses*, par l'apparence typique des cellules, la diffusion des altérations à une grande étendue du système médullaire, le retentissement sur la composition du sang, et néanmoins néoplasiques par les propriétés destructrices de l'altération (1).

(1) VIGNARD et GALLAVARDIN, Du myélome multiple des os avec albumosurie (*Revue de chir.*, 1903). — BERTOYE, Contribution à l'étude de la maladie de Bence-Jones (*Revue de méd.*, 1904). — HARBITZ, Multiple primäre Geschwulste der Knochensysteme, Myelosarkom (*Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1903). — WRIGHT, A case of multiple Myeloma (*John Hopkin's Hosp. Rep.*, vol. IX). — F.-P. WEBER, A case of multiple Myeloma, with Bence Jones proteid in the urine



Ce sont d'ailleurs des affections fort rares et que nous n'avons pas eu personnellement l'occasion d'observer.

**C. Tissu splénique ou de la rate. Hyperplasies et cancer.** — La rate, dont la structure et les fonctions sont plus complexes, présente également une plus grande variété de réactions hyperplasiques, les unes qui lui sont propres, et sont surtout en rapport avec ses fonctions particulières, réactions infectieuses, processus hémolytiques, les autres qui lui sont communes avec les autres organes hém- et lymphopoiétiques, et font partie des processus hyperplasiques diffus de ces appareils, tels que nous les avons précédemment décrits.

Les néoplasies vraies, les cancers propres à la rate sont au contraire excessivement rares.

**Hyperplasies inflammatoires et fonctionnelles.** — Au cours des infections et des intoxications, la rate réagit à la fois par son tissu hémopoiétique (hyperplasie des follicules) et par son tissu hémolytique, macrophagie des cordons de Billroth et des sinus (hyperplasie pulpaire). C'est l'association de ces deux processus qui caractérise la rate infectieuse, et c'est à cette double hyperplasie, plus encore qu'à la congestion sanguine, qu'est due l'augmentation du volume de la rate dans les infections.

Les hyperplasies inflammatoires chroniques du *tissu folliculaire* sont encore incomplètement connues, mais leur existence est prouvée et aussi cette particularité qu'elles présentent assez souvent un certain degré d'évolution myéloïde (réaction myélocytaire des follicules).

Les hyperplasies inflammatoires chroniques du *tissu pulpaire* sont mieux connues. On sait que, par multiplication des cellules claires (macrophages) des cordons de Billroth et des cellules endothéliales des sinus, par organisation scléreuse de la trame des cordons, elles arrivent à constituer cette lésion si spéciale que Gauckler (1) a décrite sous le nom de *sclérose hypertrophique pulpaire*. Cette sclérose pulpaire se voit dans les cirrhoses, dans les anémies graves, au cours du paludisme chronique, et aussi en dehors de toute cause connue, ce dernier groupe constituant la *cirrhose de la rate* que l'on pourrait nommer « essentielle », en entendant, bien entendu, ce mot comme une expression provisoire propre à cacher notre ignorance. Il s'agit là d'hyperplasies souvent considérables : il n'est pas rare de voir une rate cirrhotique peser 300, 500 et 700 grammes ; la rate paludique, la rate de la maladie de Banti, forme cirrhotique « primitive », atteignent même un poids beaucoup plus fort.

(*Med. chir. Transact.*, 1903). — HOFFMANN (Rudolf). Ueber das Myelom mit besonderer Berücksichtigung der malignen Plasmome (*Ziegler's Beitr. z. path. Anat.*, 1904). — S. JELLINEK, Zur klinischen Diagnose und pathologischen Anatomie der multiplen Myelome (*Virchow's Archiv*, 1904). — RIBBERT, Ueber das Myelom (Erythrocytome) (*Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1904).

(1) GAUCKLER, La rate des cirrhoses et les cirrhoses de la rate. Thèse de Paris, 1905.



**Hyperplasies diffuses.** — Toutes les hyperplasies spléniques sont totales, étendues à l'organe entier ; mais nous appelons diffuses les hyperplasies qui intéressent en même temps les autres appareils hémo- et lymphopoiétiques, s'accompagnent le plus souvent de leucémie et sont spécialisées par un type cellulaire prédominant, *hyperplasie lymphoïde*, *hyperplasie myéloïde*, ou mieux *localisation splénique* des *lymphomatoses* et des *myélomatoses*. Nous les avons précédemment décrites avec ces formes morbides, et nous n'y reviendrons pas, mais il n'est pas inutile de remarquer à nouveau qu'il s'agit dans ces cas d'une évolution hyperplasique d'éléments spléniques, parallèle à l'évolution similaire des ganglions ou de la moelle osseuse, et non d'un envahissement de la rate par des cellules proliférées des ganglions ou de la moelle.

Tenant à maintenir une distinction complète entre les altérations de la trame et celles du parenchyme hémopoiétique, nous décrivons avec les endothéliomes la *maladie de Gaucher*, l'*endothéliome splénique*, mais nous devons cependant remarquer que par ses caractères d'endothéliomatose diffuse des appareils hématopoiétiques, telle du moins que nous la montrent les observations les plus récentes, elle mérite cependant d'être rapprochée des hyperplasies diffuses parenchymateuses.

**Sarcome splénique ou splénome.** — Les néoplasies vraies, les cancers de la rate sont excessivement rares, surtout si l'on n'y veut faire entrer que les néoplasies paraissant d'origine parenchymateuse, et éliminer les cancers du tissu conjonctif commun imputables à la trame.

Aussi limiterons-nous notre description à l'étude d'un cas personnel, qui nous paraît bien nettement d'origine splénique, et que nous attribuerions volontiers à la prolifération néoplasique du grand mononucléaire des cordons, du macrophage splénique.

La maladie s'était développée chez un homme de quarante-sept ans, sans antécédents connus ; elle se caractérisait cliniquement par la tuméfaction du foie et de la rate avec douleurs dans les hypochondres et plus particulièrement à gauche ; des troubles dyspnéiques avec signes d'adénopathies trachéo-bronchiques ; pas de tuméfaction des ganglions externes ; cachexie progressive et rapide ; à l'examen du sang, leucocytose marquée avec forte polynucléose. Le malade ne fut d'ailleurs observé que dans les derniers jours de son affection.

La tumeur splénique se présentait avec les apparences macroscopiques d'un cancer, et même plutôt d'un cancer épithélial que d'un sarcome. La rate, du poids de 600 grammes, est en effet, dans sa moitié supérieure, transformée en un tissu blanc jaunâtre, dur, friable, avec points ramollis au centre. Le reste de l'organe, très dur, scléreux, rouge brun, présente les apparences d'une rate cirrhotique. Le tissu néoplasique et le tissu splénique sont nettement distincts ; c'est



une tumeur développée dans la rate, et non une hyperplasie diffuse.

Même apparence des tumeurs métastatiques du péritoine, du grand épiploon, des viscères, foie, pancréas, poumon, capsule surrénale, des ganglions. Le foie, énorme (2<sup>kg</sup>,700), est farci de tumeurs de tout volume, rondes dans la profondeur; à la surface, hémisphé-

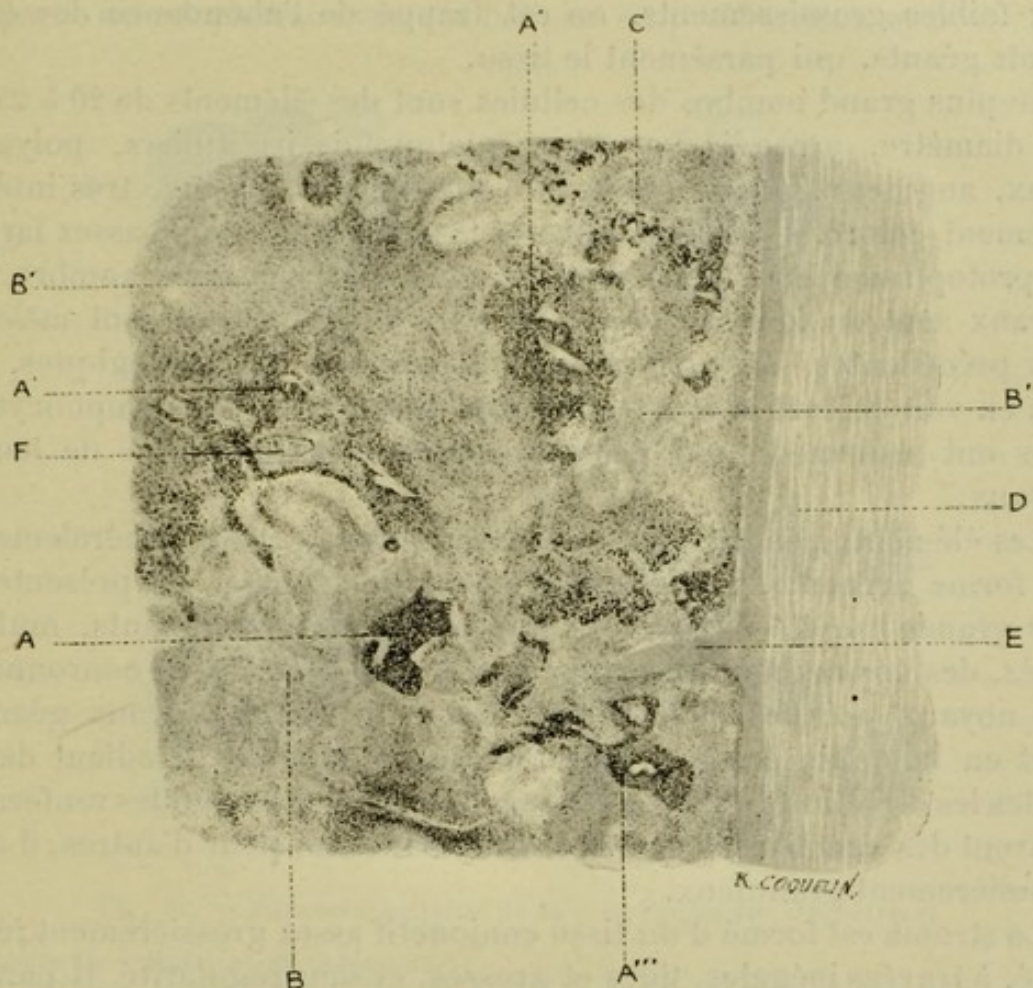


Fig. 90. — Sarcome primitif de la rate. Splénome (Menetrier).

Cette figure représente une portion de la tumeur splénique prise au centre de l'altération et immédiatement sous la capsule. Les éléments néoplasiques vivaces sont groupés en îlots irrégulièrement distribués en archipel au milieu de zones dégénératives étendues. La capsule est épaissie considérablement; il en part des bandes fibreuses, également plus volumineuses que normalement, et dans un point on voit des amas pigmentaires, traces de l'altération ancienne du parenchyme splénique.

A, A', A'', A''', amas des cellules néoplasiques vivaces et fortement colorées; B, B', B'', zones dégénératives; C, amas pigmentaire; D, capsule épaissie et dont la figure ne représente qu'une très faible étendue; E, bandes fibreuses qui en partent; F, vaisseaux oblitérés par l'endarterite et entourés d'une zone de péri-arterite fibreuse. (Grossissement : 20<sup>D</sup>.)

riques avec une dépression ombiliquée. Sur la plèvre pulmonaire, ce sont des plaques en goutte de cire. Enfin les ganglions abdominaux et ceux du pourtour de la trachée et des bronches sont particulièrement transformés.

Le tissu de ces tumeurs est blanc jaunâtre, friable, non succulent. On n'obtient pas de suc cancéreux net par le raclage, mais le tissu s'écrase facilement.



A l'examen microscopique, et en choisissant un noyau jeune, pour voir la forme typique du néoplasme, car les tumeurs anciennes sont en majeure partie dégénérées, on voit un tissu formé de cellules rondes maintenues dans un stroma conjonctif réticulé.

Les cellules (fig. 90 et 91) sont de volume très inégal, et même, aux faibles grossissements, on est frappé de l'abondance des éléments géants, qui parsèment le tissu.

Le plus grand nombre des cellules sont des éléments de 20 à 25  $\mu$  de diamètre, arrondis, ovoïdes, quelquefois irréguliers, polygonaux, anguleux, pourvus d'un noyau rond volumineux, très intensivement coloré, souvent double, et entouré d'une zone assez large de protoplasma homogène, sans granulations. Un grand nombre de noyaux sont en karyokinèse. Des cellules plus petites sont mêlées aux précédentes, avec les mêmes apparences morphologiques, et l'on en voit de tout volume jusqu'aux dimensions d'un lymphocyte; elles ont seulement une coloration plus intense encore de leurs noyaux.

Les éléments géants, extrêmement nombreux, sont généralement de forme arrondie, ou irrégulièrement polygonale. Ils présentent une grande variété de noyaux : des noyaux bourgeonnants, multilobés, des noyaux multiples, en amas mûriformes, ou en couronnes, des noyaux uniques et énormes; beaucoup de ces noyaux géants sont en karyokinèse, avec une infinité de branches irradiant dans toutes les directions. Le protoplasma de ces cellules géantes renferme souvent des vacuoles et des figures d'inclusion; pour d'autres, il est grossièrement granuleux.

Le stroma est formé d'un tissu conjonctif assez grossièrement réticulé, à travées inégales, fines et grosses, et sans régularité. Il paraît formé aux dépens du tissu conjonctif de la région envahie, et secondairement développé par suite de l'accroissement du néoplasme. Les cellules sont logées dans les mailles de ce tissu, et ne sont pas pour la plupart en contact immédiat les unes avec les autres.

Les vaisseaux sont des capillaires à simple paroi endothéliale. Ils paraissent assez fragiles, car, dans un certain nombre de noyaux volumineux du foie, on trouve des infiltrats hémorragiques au centre des parties dégénérées.

Dans la rate, la tumeur primitive se présente avec des zones étendues complètement dégénérées, où les éléments cellulaires ne sont plus reconnaissables. Le tissu néoplasique vivant et végétant se trouve ainsi irrégulièrement réparti, en îlots, en archipel, au milieu de ces masses dégénérées (fig. 90); il est surtout abondant à la périphérie du néoplasme, soit vers le parenchyme splénique, soit à la surface où il se continue au delà de la capsule persistante et même épaissie, en couches néoplasiques périphériques périspléniques. Ces parties vivaces de la tumeur présentent la structure cellulaire, le stroma



réticulé, l'abondance des cellules géantes, que nous venons de décrire.

Les noyaux métastatiques sont de constitution absolument semblable, les plus volumineux dégénérés en grande partie et surtout à leur centre, les plus petits, au contraire, présentant la structure typique du néoplasme avec des cellules en prolifération active.

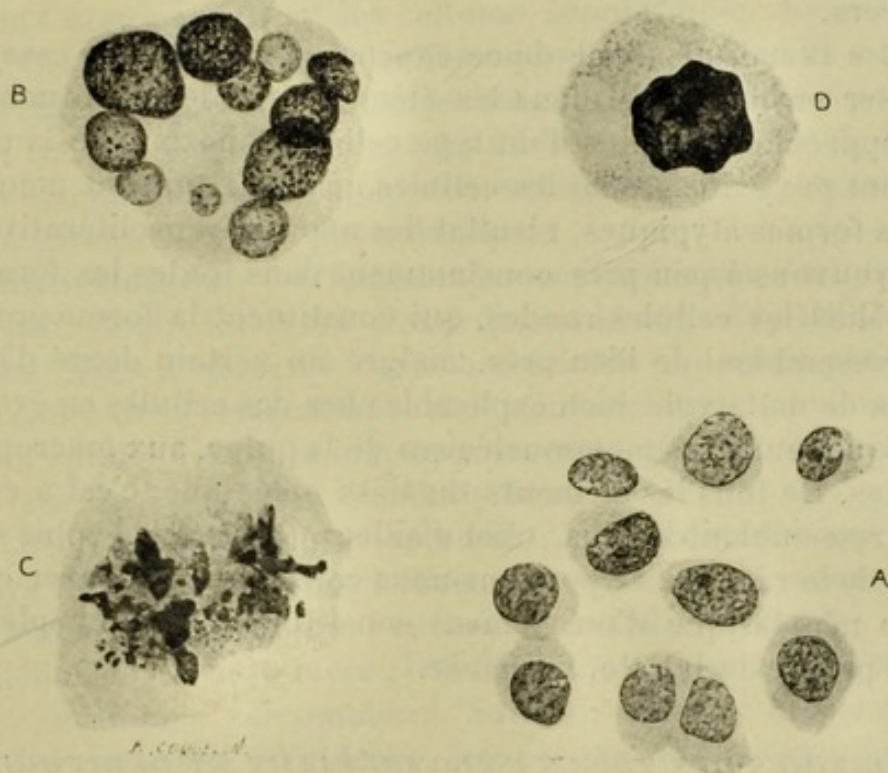


Fig. 91. — Sarcome primitif de la rate. Splénome (Menetrier).

Éléments cellulaires du splénome.

A, cellules représentant l'élément principal de la néoplasie. La plupart sont de forme ronde, quelques-unes irrégulières, à gros noyau, généralement arrondi, pourvu d'un réticulum nucléaire fortement chromatique, à protoplasma homogène ; B, cellule géante à noyaux multiples ; C, cellule géante en karyokinèse atypique ; D, cellule géante à noyau unique énorme et pycnotique. (Grossissement : 800<sup>0</sup>.)

Il est intéressant de voir dans quelle rate s'est développé le néoplasme, car, sans que nous puissions insister longuement ici, l'étude minutieuse que nous en avons faite nous a rendu évident qu'aucun autre organe que la rate ne pouvait être incriminé comme foyer originel de la tumeur. Les portions non cancéreuses de la rate sont profondément altérées ; elles présentent une sclérose intense, avec lésions vasculaires, endartérite presque oblitérante des artères moyennes et petites, périartérite fibreuse, épaissement général de toutes les grosses travées spléniques ; sclérose réticulée de la pulpe, très congestionnée, et dont les mailles sont bourrées de globules rouges. Cette rate scléreuse est infiltrée de pigment, pigment ocre et pigment brun, en amas assez considérables pour être visibles à l'examen à l'œil nu. Quant aux éléments cellulaires, il y a disparition à peu près



complète du tissu lymphoïde qui se retrouve seulement de place en place en îlots isolés, tandis que les macrophages de la pulpe sont nombreux. Ces lésions présentent en somme l'aspect d'une sclérose chronique, d'une cirrhose hémolytique, d'origine inconnue, mais vraisemblablement de date ancienne, c'est-à-dire un terrain d'inflammation chronique, analogue à celui que nous retrouvons constamment et dans tous les organes comme substratum du développement des cancers.

Quant à la nature même de ce cancer, nous pouvons essayer de la préciser en cherchant dans les éléments qui le constituent ceux qui se rapprochent le plus d'un type cellulaire normal de la région. Ce ne sont pas évidemment les cellules géantes, qui sont manifestement des formes atypiques, résultat des anomalies prolifératives que nous retrouvons à peu près constamment dans toutes les formes de cancer. Mais les cellules rondes, qui constituent la forme prédominante, ressemblent de bien près, malgré un certain degré d'atypie, ou mieux de métatypie, bien explicable chez des cellules en évolution néoplasique, aux gros mononucléaires de la pulpe, aux macrophages spléniques. De tous les éléments du tissu splénique, c'est à celui-là qu'elles ressemblent le plus, c'est d'ailleurs l'élément le plus spécial du tissu de la rate. Aussi pouvons-nous considérer ce cancer comme la forme néoplasique d'un élément constituant du tissu splénique, sarcome propre de la rate, *splénome*.

#### IV.— SARCOMES DES TISSUS ENDOTHÉLIAUX ET PÉRITHÉLIAUX, DES VAISSEAUX ET DES SÉREUSES.

Le domaine des néoplasies endothéliales est un des plus mal délimités de la pathologie des tumeurs. A tel point que, selon les auteurs, le chapitre en peut être réduit à presque rien, même complètement supprimé, ou au contraire embrasser toute l'histoire des néoplasies conjonctives.

En réalité, dans ces opinions divergentes, il y a surtout affaire de mots ; les conceptions du sarcome comme tumeur vasculaire sont en partie tirées de l'étude des endothéliomes, et ces tumeurs endothéliales qui ne figurent pas en chapitres séparés se retrouvent aisément dans les sarcomes globo-cellulaires, les sarcomes angiolithiques, les angiosarcomes, etc.

Si nous croyons devoir les étudier à part, c'est toujours suivant le même principe directeur de notre classification, de rechercher dans les adaptations morphologiques et fonctionnelles physiologiques les causes des évolutions pathologiques.

L'adaptation endothéliale se spécialise non seulement par les fonctions normales de revêtements des espaces séreux et des cavités vasculaires, mais aussi par les réactions de ses cellules aux actions



irritatives, leurs propriétés phagocytaires, leur capacité régénératrice de tissus, et particulièrement de néo-vaisseaux. Ces propriétés se retrouvent dans les néoplasies qu'elles produisent, et qui se spécialisent non seulement par la morphologie des éléments plus ou moins semblables aux cellules normales parentes, mais encore par leur tendance à se disposer en revêtements, à se grouper en réseaux rappelant la disposition des appareils vasculaires, ou encore à édifier des vaisseaux anormaux dont les cellules néoplasiques constituent les parois. Ces dernières particularités nous font joindre aux *néoplasies endothéliales* proprement dites les *néoplasies périthéliales* qui présentent une même évolution, et font évidemment partie de la même famille néoplasique, tout comme leurs éléments matriciels sont également apparentés à l'état physiologique.

**Endothéliomes.** — L'histoire des *endothéliomes* s'est constituée peu à peu. Robin les décrit d'abord sous le nom d'épithéliomes des séreuses; il les a observés dans l'arachnoïde et dans le péritoine, et c'est à cause de la ressemblance des cellules plates qui les constituent avec les épithéliums qu'il leur impose cette dénomination (1). Golgi (1869) leur donne le nom d'endothéliomes.

Ces néoplasies qui, antérieurement, rentraient encore dans les tumeurs fibro-plastiques de Lebert, ont reçu depuis un grand nombre d'autres dénominations: cancer endothélial (Schulz), sarcome endothélial de la dure-mère (Rindfleisch), cancer conjonctif (Neumann), carcinome sarcomateux (Sattler), sarcome alvéolaire (Billroth), angiosarcome (Waldeyer), cancer primitif des ganglions lymphatiques (Chambard), épithéliome primitif de la rate (Gaucher), etc.

La classification des endothéliomes suivant leur point de départ et leur tissu matriciel est assez difficile à établir nettement, parce que, dans un grand nombre de ces tumeurs, le point de départ n'est pas reconnaissable et que le plus souvent, pour les endothéliomes des séreuses, par exemple, la rapidité avec laquelle se fait l'envahissement des réseaux vasculaires lymphatiques est telle qu'il est presque toujours absolument impossible de déterminer si la prolifération initiale a porté sur le revêtement de la séreuse ou sur le réseau lymphatique sous-jacent. Sous ces réserves, on peut les classer en *endothéliomes des séreuses*; *endothéliomes lymphatiques* ou *lymphangio-endothéliomes*; *endothéliomes sanguins* ou *hémangio-endothéliomes*, et *périthéliomes*.

Comme toutes les néoplasies, les *endothéliomes* se relient aux inflammations et aux hyperplasies. Ces dernières sont nombreuses, le plus souvent locales et bénignes, parfois diffuses et de malignité douteuse, mais fournissant des transitions vers les formes franchement malignes.

(1) ROBIN, Recherches anatomiques sur l'épithélioma des séreuses (*Journ. de l'anat. et de la physiol.*, 1869).



La plupart des tumeurs décrites par Robin comme épithéliomes des séreuses paraissent purement *hyperplasiques*. Telles sont les petites tumeurs des enveloppes du cerveau et de la moelle, qui sont formées d'une stratification de lamelles cellulaires concentriques, enroulées autour d'un noyau central souvent calcaire, et que Robin comparait aux globes épidermiques des épithéliomes pavimenteux. Ce sont les *psammomes* de Virchow, les *sarcomes angiolithiques* de Cornil et Ranvier, qui ont décrit leur développement aux dépens des petits vaisseaux. Ce sont des *endothéliomes typiques*, sans malignité aucune.

**Endothéliome de la dure-mère.** — Une autre forme, également développée aux dépens des enveloppes du cerveau, à la face interne de la dure-mère, et autrefois qualifiée de *fongus* de la dure-mère, est déjà *métatypique*. Ces *endothéliomes de la dure-mère* sont des tumeurs qui peuvent atteindre le volume d'une petite pomme, d'un œuf de poule et plus, de couleur blanchâtre, grisâtre ou gris rosé, de consistance assez ferme, et qui, implantées à la face interne de la membrane, dépriment la surface du cerveau sans se confondre avec la substance nerveuse. Histologiquement, ils sont formés d'un tissu surtout cellulaire (fig. 92). Les cellules aplaties, polygonales, ressemblent absolument à des cellules épithéliales pavimenteuses; leur noyau est rond ou ovoïde, leur protoplasma abondant; elles sont disposées en groupes cohérents, formant des cordons, des travées, des lobes ou des lobules, séparés par des fentes étroites où se trouvent de très fins tractus conjonctifs, et entourent des vaisseaux qui paraissent être des capillaires sanguins; cette disposition des cellules mériterait même parfois à ces tumeurs le nom de *périthéliomes*.

Ces capillaires sanguins sont considérablement hypertrophiés, à parois épaisses, pourvues souvent d'une double couche de cellules, et gorgés de sang. Dans certains cas, et nous en avons observé un exemple, ces vaisseaux sont doublés d'une couche anhiste épaisse, présentant les caractères de la dégénérescence hyaline.

D'autres fois, ces tumeurs peuvent présenter une association myxomateuse, leur donnant les caractères du cylindrome (1).

Ces tumeurs se comportent le plus souvent comme lésions locales, graves par leur siège et les entraves fonctionnelles qu'elles occasionnent, mais sans tendance infiltrante ou malignité métastatique. On ne peut cependant affirmer d'une manière absolue qu'elles en soient entièrement dépourvues.

Nous en avons observé de semblables, développées dans la pie-mère du cerveau, et indépendantes de la dure-mère.

**Endothéliome de la rate.** — L'*endothéliome de la rate, épithéliome primitif de la rate* de Gaucher (2), montre des propriétés extensives

(1) DAGONET, Tumeur de la dure-mère crânienne ayant les caractères du cylindrome (*Arch. de méd. expér.*, IV, 1892).

(2) GAUCHER, De l'épithéliome primitif de la rate. Thèse de Paris, 1882.



plus marquées, mais encore bien particulières. La rate présente une hypertrophie colossale, pouvant peser jusqu'à 5 kilogrammes, et

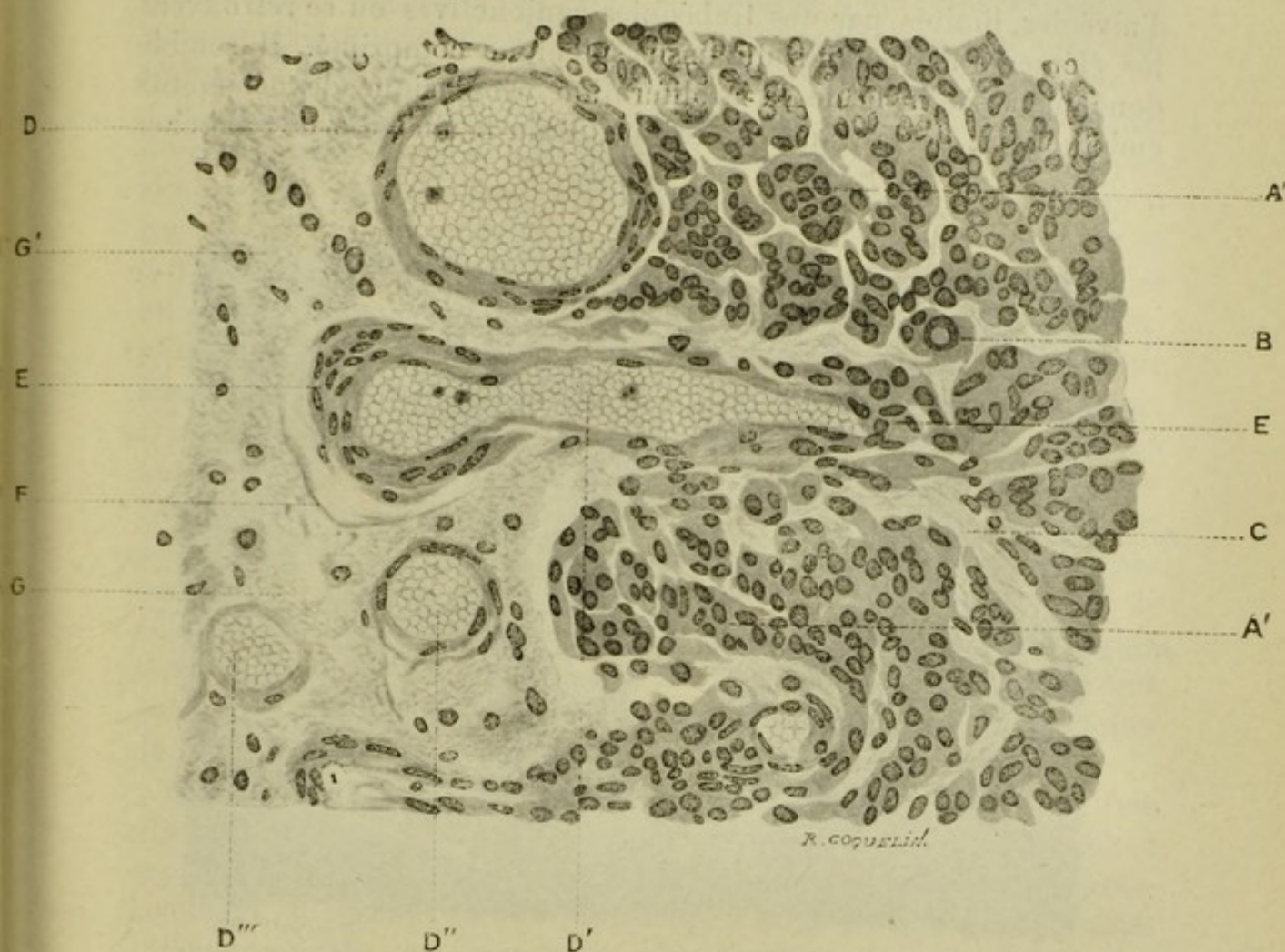


Fig. 92. — Endothéliome de la dure-mère (Menetrier).

Tumeur du volume d'une pomme d'api, implantée sur la dure-mère de la fosse cérébrale moyenne, refoulant le cerveau et adhérant à sa surface; de couleur gris jaunâtre; consistante. Rencontrée chez une femme de quatre-vingt-deux ans, atteinte de démence sénile.

La coupe porte sur la partie superficielle de la tumeur, adhérente à la pie-mère et à la substance cérébrale sous-jacente.

Le tissu néoplasique est formé de cellules épithélioïdes aplaties ou polyédriques, à noyaux ronds ou ovoïdes, finement réticulés, et généralement dépourvus de nucléoles. Quelques noyaux sont de formes anormales et l'on voit notamment des noyaux en couronne. Les cellules sont disposées en amas lobulés séparés par des tractus conjonctifs où serpentent de gros capillaires dilatés, à paroi endothéliale souvent doublée par une ou plusieurs couches de cellules néoplasiques aplaties. Les gros capillaires situés sur les confins de la tumeur proviennent de la pie-mère et se sont hypertrophiés pour servir à la nutrition des tissus néoformés.

A, A', tissu néoplasique à disposition lobulée; B, cellule à noyau en couronne; C, C', tractus conjonctifs formant le stroma; D, D', D'', D''', capillaires pie-mériens hypertrophiés et pénétrant dans la tumeur; E, E', couche de cellules néoplasiques doublant la paroi des capillaires en dedans de la gaine lymphatique F; G, G', tissu nerveux de la surface cérébrale. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

cela tient à l'accumulation dans son tissu de volumineuses cellules, d'apparence épithéliale (fig. 93), irrégulièrement sphéroïdales,



cubiques ou polyédriques, qui remplacent presque tous les éléments normaux et forment des groupes renfermés dans des sortes d'alvéoles, limités par des trabécules conjonctives où se retrouvent les éléments subsistants du tissu splénique comprimé. Il semble donc bien s'agir là de la prolifération néoplasique des éléments endothéliaux de la trame splénique. Mais la maladie de Gaucher

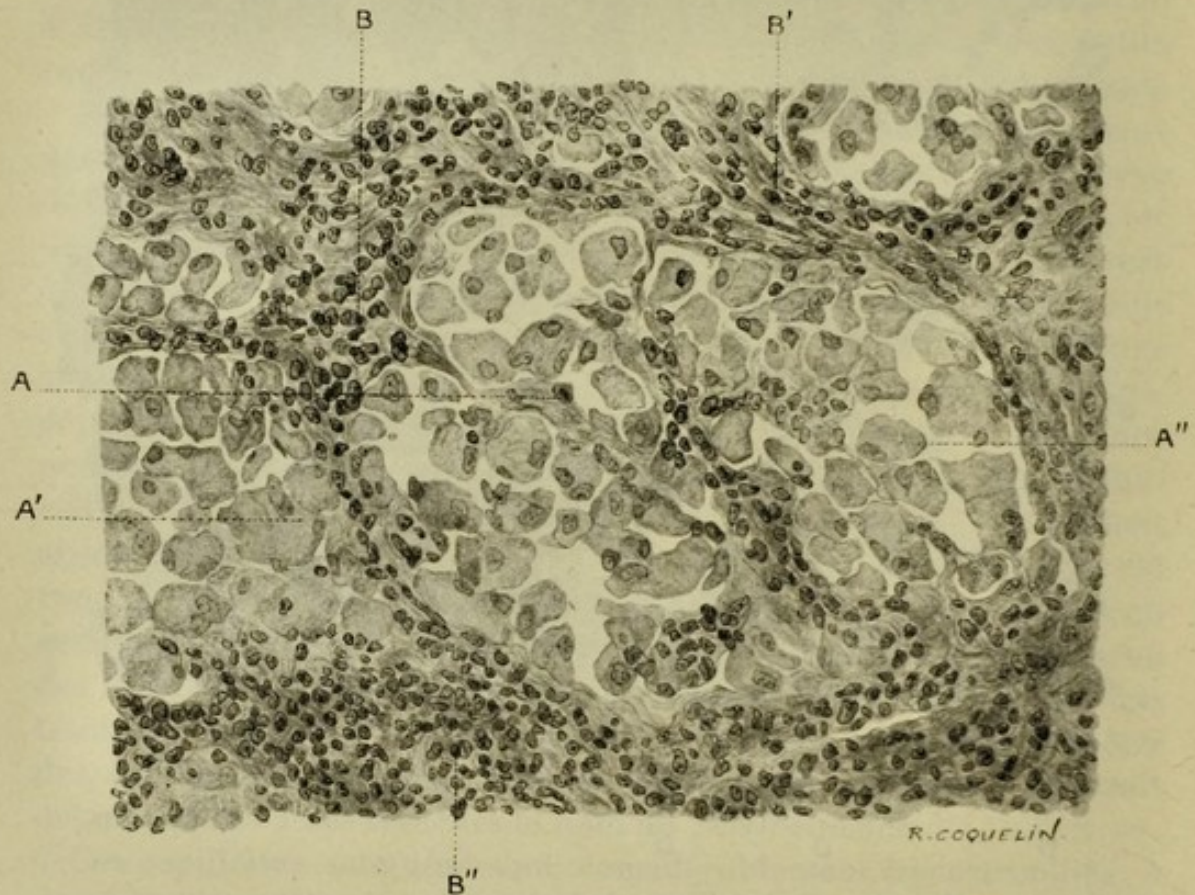


Fig. 93. — Endothéliome de la rate (Menetrier).

Préparation dessinée d'après une volumineuse rate de maladie de Gaucher.

Les éléments néoplasiques sont des cellules plates, à contours vaguement arrondis ou polygonaux, à noyau rond et relativement petit, et qui sont accumulées dans des sortes de nids ou d'alvéoles formés par écartement des éléments du parenchyme splénique qui, condensés en travées diversement anastomosées, forment la trame de la tumeur. Dans ces travées, on retrouve en effet les éléments du tissu splénique, lymphocytes, gros mononucléaires, globules rouges, cellules fusiformes et trabécules conjonctives.

A, A', cellules endothéliales en prolifération néoplasique remplissant les alvéoles du tissu splénique; B, B', B'', travées formées du parenchyme splénique comprimé. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

ne reste pas bornée à la rate. Picou et Ramond ont constaté une altération identique des ganglions du hile de la rate, et des observations ultérieures de Bovaird, Brill, Mandlebaum et Libmann (1) ont montré une néoplasie similaire portant non seulement sur les appareils ganglionnaires, mais également sur la moelle osseuse.

(1) PICOU et RAMOND, Épithéliome primitif de la rate (*Arch. de méd. expér.*, 1896). — BOVAIRD, *Amer. Journ. of Med. sc.*, 1900. — BRILL, MANDLEBAUM et LIBMANN, *Ibid.*, 1904.



On peut donc considérer la maladie de Gaucher comme une endothéliomatose diffuse de l'appareil hématopoiétique, à prédominance splénique, mais atteignant aussi, sans qu'on puisse, d'après les cas jusqu'ici publiés, déterminer exactement la chronologie de ces altérations multiples, les diverses parties de l'appareil hémato- et lymphopoiétique.

Et nous nous trouvons ici en présence d'une forme morbide, d'un processus particulier, intermédiaire entre les hyperplasies simples, qui fréquemment sont diffuses et bénignes, et les néoplasies vraies, qui sont habituellement circonscrites à leur début, et se diffusent secondairement; processus que nous avons signalé dans les affections des appareils hémato- et lymphopoiétiques (leucémies, lymphomatoses et myélomatoses) (1) et qui se montre ici le même pour les éléments de la trame que pour les éléments du parenchyme. D'ailleurs, les observations précédemment citées nous montrent en outre qu'avec l'hyperplasie diffuse endothéliale des appareils hémato- et lymphopoiétiques il peut y avoir également infection sanguine, car ces grandes cellules plates de l'endothéliome ont été rencontrées embolisées dans les capillaires hépatiques. Mais si la maladie de Gaucher, à une phase ultime, se montre ainsi avec certains caractères de malignité, elle n'en présente pas moins une évolution très particulière et qui, cliniquement aussi, ne permet pas de la ranger dans le groupe commun des cancers.

C'est en effet une affection souvent familiale, frappant à la fois plusieurs frères et sœurs; elle débute dans l'enfance, de deux à sept ans, et à partir de ce moment la rate grossit, lentement, progressivement, atteignant au bout de quelques années un volume énorme. L'hépatomégalie est beaucoup plus tardive et beaucoup moins considérable. Il existe souvent des douleurs osseuses plus ou moins intenses. L'évolution, tout à fait lente, peut durer plus de douze ans et même plus de vingt ans. Comme dans la leucémie, la splénectomie provoque en général une terminaison fatale à brève échéance.

**Endothéliomes de la plèvre et du péritoine.** — Les *endothéliomes de la plèvre et du péritoine* sont des néoplasies plus malignes. Ils se présentent sous forme d'épaississements fibroïdes ou lardacés de portions plus ou moins étendues de la séreuse, comprimant et déplaçant les organes voisins, formant parfois des masses de volume considérable et s'accompagnant souvent d'épanchements sanguinolents, où l'on peut trouver de grosses cellules épithélioïdes polymorphes, permettant un diagnostic précis de la lésion, du vivant du malade, par l'examen du liquide de ponction. La néoplasie est essentiellement constituée par la prolifération de cellules plates semblables à celles des endothéliums lymphatiques et agglomérées en amas ou en réseaux anastomosés paraissant correspondre aux vaisseaux

(1) MENETRIER et AUBERTIN, Leucémie myéloïde et myélomatoses (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, 1906). — La leucémie myéloïde (*Encycl. Léauté*, Paris, 1906).



lymphatiques de la région, soit simplement dilatés par l'accumulation des cellules, soit distendus en boyaux et cordons hypertrophiques ou encore formant de petits kystes à contenu séreux. Le stroma est du tissu fibreux, infiltré par places de petites cellules, et qui n'est autre que le tissu conjonctif de la région épaissi considérablement.

Ce sont des tumeurs que l'on a souvent décrites sous le nom de cancers pleuro-pulmonaires.

Dans un cas de Fränkel, il y avait un épaississement laiteux en réseau, des deux plèvres, sans formations nodulaires; les endothéliums des lymphatiques étaient transformés en grosses cellules polymorphes disposées en cordons et parfois en alvéoles (1).

Glockner (2) décrit des tubes cellulaires, avec souvent une lumière nette; dans les parties anciennes, l'apparence est celle d'un adénocarcinome avec métamorphose régressive des cellules, nécrose, dégénérescence muqueuse, calcification. Les cellules sont de forme variable, à gros noyau; les mitoses sont nombreuses et il y a souvent des cellules géantes.

Ces tumeurs s'étendent de proche en proche aux réseaux lymphatiques avoisinants et, par prolifération, dans des cavités endothéliales préexistantes, mais elles sont aussi capables de généralisation métastatique. Ainsi Lubarsch a observé un cancer endothélial de la plèvre et du poumon avec métastases dans le foie; un cancer endothélial du péritoine avec métastases dans les ganglions péritonéaux. Glockner cite, par ordre de fréquence, dans 16 cas qu'il a réunis d'endothéliomes lymphangiomateux de la plèvre et du péritoine, les métastases des ganglions de la région, du foie, du rein, du péricarde, des muscles, du myocarde, des capsules surrénales, du bassinet, de la vessie.

Ces néoplasies de la plèvre et du péritoine se comportent donc, dans le plus grand nombre des cas décrits, comme des *lymphangio-endothéliomes*.

Les *lymphangio-endothéliomes* se rencontrent en outre dans les organes les plus variés, dans les glandes salivaires, la parotide surtout, la glande lacrymale, la peau, les organes génitaux, les ovaires, les os, etc.

Ils forment dans les glandes des tumeurs d'apparence adénomateuse où les cellules proliférées se disposent en tubes ou en réseaux anastomosés, accompagnés parfois, dans l'ovaire notamment, de formations kystiques.

Ils comprennent aussi bon nombre des tumeurs décrites comme cylindromes.

(1) WAGNER, Das tuberkelähnliche Lymphadenom (*Arch. d. Heilk.*, 1869). — RICH. SCHULZ, Endothelcarcinom (*Arch. d. Heilk.*, 1875). — EPPINGER, *Prag. med. Woch.*, 1876. — FRANKEL, Ueber prim. Endothelkrebs (Lymphangitis prolif. der Pleura) (*Berl. klin. Woch.*, 1892).

(2) GLOCKNER, Ueber den Sogenannten Endothelkrebs der serösen Häute (*Zeitschr. f. Heilkunde*, 1897).



**Cylindrome.** — Le *cylindrome* est une tumeur gélatineuse, caractérisée par la présence de sphères, boules ou cylindres de substance transparente hyaline ou muqueuse, et ces apparences ne sont pas caractéristiques d'une seule espèce de tumeurs, mais peuvent se rencontrer dans diverses tumeurs de la série épithéliale ou conjonctive. Il y a des épithéliomes et des sarcomes cylindromateux. Dans ces tumeurs, les parois des vaisseaux sanguins et lymphatiques prennent la part principale à la dégénérescence hyaline. Mais il se peut que les cellules de la tumeur forment également de la substance hyaline. Nous insisterons peu sur ces tumeurs qui, le plus souvent, ont une croissance lente et sans tendance aux métastases. Lubarsch cependant aurait observé des métastases lymphatiques dans quelques cylindromes.

Un autre mode de dégénérescence, ou tout au moins d'élaboration en excès, fréquent aussi dans les endothéliomes, est la *surcharge glycogénique*, sans que pour cela il s'agisse de tumeurs particulièrement actives, comme dans les faits sur lesquels Brault a insisté. Les cellules endothéliales chargées de glycogène présentent des contours nets, un aspect plus épithélioïde, et leur contenu apparaît comme une masse claire et réfringente (1).

**Hémangio-endothéliomes et périthéliomes.** — Le stade hyperplasique ou typique de ces tumeurs est représenté par les angiomes, néoformations capillaires dont l'origine remonte presque constamment à la phase fœtale ou embryonnaire du développement (angiomes fissuraux), bien qu'elles puissent continuer à s'accroître ultérieurement. Ce sont donc des malformations de tissu fréquentes au niveau de la peau, où elles constituent les nævi vasculaires, les taches et tumeurs érectiles, et aussi dans les tissus sous-cutanés, les viscères, le foie notamment. Monod admet toutefois qu'un certain nombre d'angiomes peuvent se développer plus tard, et l'on a du reste décrit, dans les bourgeons charnus des plaies en voie de développement, des télangiectasies en forme de tumeurs érectiles. De même, il se développe à partir de quarante ans des angiomes cutanés acquis, petites taches rouge-cerise, constituées histologiquement par un peloton vasculaire dilaté (2).

Histologiquement, les angiomes sont constitués par des réseaux capillaires hypertrophiques, dont le revêtement endothélial est formé de cellules plus épaisses, plus riches en protoplasma, à noyau plus globuleux que les endothéliums normaux ; ces caractères sont surtout

(1) DRIESSEN, Recherches sur les endothéliomes riches en glycogène (*Ziegler's Beiträg. z. path. Anat.*, 1892).

(2) MATHEZ, Contribution à l'étude des angiomes sous-cutanés. Thèse de Paris, 1894. — MONOD, Thèse de Paris, 1873. — H. MARTIN, *Soc. anat.*, 1873. — DUPLAY, *Arch. gén. de méd.*, 1875. — MERMET et LACOUR, Fibromes angiomateux traumatiques des doigts (*Soc. anat.*, 1896). — VEILLET, Tumeurs érectiles des bourgeons charnus. Thèse de Paris, 1895. — PILLIET, *Soc. anat.*, 1894.



prononcés dans les angiomes en voie de croissance active ; ils sont au contraire atténués dans les angiomes définitivement fixés, tels que les angiomes du foie, qui se présentent plutôt comme des ectasies vasculaires simples que comme des tumeurs vasculaires. Inversement, des tumeurs formées de capillaires dilatés, tapissés à leur face interne de grosses cellules cubiques ou cylindriques, riches en protoplasma, et renfermant dans leur cavité des globules sanguins, constituent une forme d'endothéliome, éventuellement maligne, qui se rencontre dans les os, dans les reins, présentent une apparence vaguement adénomateuse, d'où le nom d'angio-épithéliome que leur donne Marchand, et sont capables de donner des métastases, principalement dans le poumon.

Cette forme maligne et bien typique confine aux formes atypiques que nous décrirons comme sarcomes alvéolaires et sarcomes à cellules rondes.

Plus souvent, le développement néoplasique, au lieu de se faire aux dépens de l'endothélium interne des vaisseaux, se fait en dehors du vaisseau et aux dépens des éléments de sa paroi externe.

Aussi Lubarsch divise les *hémangio-sarcomes* en *intravasculaires* et *périvasculaires*, et ces derniers méritent en effet de constituer une classe à part, les *périthéliomes*, nom sous lequel une partie d'entre eux ont déjà été décrits.

**Périthéliomes.** — Ce sont des tumeurs manifestement vasculaires, dans lesquelles la paroi vasculaire est néoplasique, et même constitue uniquement le néoplasme, mais se trouve néanmoins séparée de la cavité sanguine par une couche endothéliale régulière, d'apparence normale et non néoplasique, tandis que dans les endothéliomes les cellules néoplasiques elles-mêmes, ordonnées en paroi vasculaire, limitent les cavités sanguines. Ces tumeurs ont été décrites sous les noms d'angiosarcome (Kolaczek), d'angiosarcome plexiforme (Waldeyer), de sarcome tubuleux, d'endothéliome périvasculaire, d'angiosarcome périthélial, et certaines formes rentrent également dans les myxosarcomes et les cylindromes. Le nom de *périthéliome* vient de leur origine supposée aux dépens de cellules dites périthéliales et telles qu'Eberth en a décrit autour des vaisseaux de la pie-mère, cellules polygonales ou étoilées formant une membrane en mosaïque autour de l'adventice. Waldeyer et Sertoli ont trouvé de semblables éléments dans les glandes coccygiennes ; Paltauf dans la glande carotidienne. Des périthéliums ont été également rencontrés dans les vaisseaux de la glande pinéale, des surrénales, des mamelles, des glandes salivaires (Eberth, Arnold, Sertoli, Luschka, v. Brunn), du testicule (Ebner, Leydig, Henle, Kölliker, Boll).

Ces éléments sont assimilés par Eberth aux endothéliums, et la chose est surtout admissible pour les périthéliums qui tapissent une cavité périvasculaire. Ils ont encore des rapports intimes avec les cel-



lules interstitielles qui existent dans un certain nombre d'organes. Au reste, le développement et la place histologique exacte du périthélium ne sont pas encore exactement fixés. Mais si, en tant qu'éléments normaux, les périthéliums ne constituent peut-être pas un type cellulaire parfaitement défini, la forme néoplasique à laquelle nous donnons le nom de périthéliome présente une originalité assez grande pour justifier un groupement à part, et ce nom, qui indique à la fois l'analogie avec les endothéliomes et la situation périvasculaire du néoplasme, nous paraît parfaitement représentatif de la forme morbide en question (1).

Les *périthéliomes* ont été rencontrés dans les membranes du cerveau, les séreuses, la glande carotidienne, les capsules surrénales, la choroïde, les ovaires, les reins, la mamelle, les muscles, les paupières, le nerf optique, etc.

Ils présentent une assez grande variabilité morphologique pour qu'une description d'ensemble en soit difficile. Au surplus, la description de quelques tumeurs que nous avons observées donnera mieux idée de cette forme de néoplasies.

Tumeurs de volume variable, vasculaires, avec hémorragies interstitielles et, quand elles sont volumineuses, zones de dégénérescence étendues. Elles sont en effet mal nourries malgré leur abondante vascularisation.

Le développement néoplasique se fait au niveau de vaisseaux capillaires volumineux, ramifiés et anastomosés, et qui vraisemblablement ne sont pas préformés, mais se développent en même temps que la tumeur s'accroît. Ces néo-vaisseaux sont constitués par une couche endothéliale régulière et d'apparence normale, dont les cellules ne présentent aucune tendance hyperplasique; celle-ci est doublée d'une couche conjonctive parfois extrêmement mince et sur laquelle s'implantent directement les cellules néoplasiques; le néoplasme est donc périvasculaire et c'est ainsi que le périthéliome se distingue nettement de l'endothéliome. Les cellules néoplasiques présentent des apparences variables selon les cas : fréquemment elles sont disposées sur une seule couche et, en raison de leurs apparences épithélioïdes, simulent assez exactement un revêtement d'épithélium cylindrique régulier, que l'on est surpris, tant est grande l'analogie, de voir affecter ainsi une disposition exactement périvasculaire, et aux gros-

(1) BORST, Tumeurs. — PALTAUF, Des tumeurs de la glande carotidienne (*Ziegler's Beiträge*, 1892). — VON HEINLETH, Beiträge zur Histologie der Perithelioma Glandulae Caroticae (*Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1900). — MALINOWSKY, Néoplasme du ganglion carotidien (*Soc. physiol. de Kieff*, 1897. Anal. in *Revue des mal. cancéreuses*, 1900). — RECLUS, Tumeur développée aux dépens du corpuscule rétro-carotidien (*Soc. de chir.*, 13 mai 1903). — KRUKENBERG, Beiträge zur Kenntniss der Perithelioma Ovarii (*Zeitschr. f. Geb. u. Gynäk.*, Bd. XLI). — STEINHAUS, Einige seltene Formen und Localisationen von Sarkomen (*Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1900). — HANKE, Peritheliom des Lides bei Xeroderma pigmentosum (*Virchow's. Archiv*, Bd. CXLVIII).



sissements faibles, quand la couche endothéliale interne n'est pas nettement visible, il semble que des cavités tapissées d'épithélium cylindrique sont remplies de globules rouges. Telle est l'apparence habituelle du *périthéliome des centres nerveux*, des plexus choroïdes notamment.

**Périthéliomes des capsules surrénales.** — Une volumineuse tumeur de la capsule surrénale, rencontrée chez un homme de quarante-huit ans mort de bronchopneumonie dans notre service, nous a présenté un remarquable exemple de périthéliome, assez rare pour mériter une description un peu plus détaillée.

La tumeur, qui surmontait le rein gauche, occupant la place de la capsule surrénale de ce côté, était du volume des deux poings, irrégulièrement arrondie, et entourée d'une sorte de capsule conjonctive très vasculaire, adhérente au rein, qu'elle déprimait; elle ne se confondait cependant pas avec son tissu, en restant séparée par sa capsule conjonctive.

En coupe, son tissu mou, friable, très vascularisé, présentait des apparences variées selon les points considérés : des parties jaunes, grasseuses, vaguement lobulées, rappelaient absolument l'apparence des adénomes grasseyés surrénaux; d'autres parties, d'un blanc jaunâtre, plus friables, ramollies, semblaient en dégénérescence caséuse. Mais la plus grande partie de la tumeur était formée d'un tissu assez semblable à la pulpe splénique, avec une teinte moins lie de vin, plus brune, d'un rouge brun clair, mou, friable, et comme imbibé de sang, par places même nettement hémorragique.

Deux ganglions du volume d'une noisette, situés au voisinage de l'aorte, présentaient une apparence semblable.

La capsule surrénale droite était saine, et le malade n'avait du reste présenté aucun des symptômes de la maladie d'Addison, et notamment pas de pigmentation. Il était très amaigri, cachectique même, mais sans rien de spécial dans sa cachexie. A l'examen histologique, les parties d'apparence grasseuse présentent en effet les lésions de l'adénome grasseyé surrénal, cellules à petit noyau fortement coloré, remplies de graisse, tassées, en lobules ou en tubes courts. Ce sont les parties rouges qui montrent les lésions néoplasiques du type périthéliomateux.

Le tissu est formé d'un réseau de volumineux capillaires remplis de globules rouges et dont les parois, limitées du côté de la cavité vasculaire par un revêtement endothélial régulier, doublé d'une mince couche conjonctive, sont principalement formées par des cellules allongées, rappelant l'apparence des épithéliums cylindriques et implantées perpendiculairement sur la couche conjonctive qui double l'endothélium, de manière à former une radiation divergente tout autour de l'axe vasculaire (fig. 94 et 95).

A de forts grossissements, ces cellules néoplasiques sont de forme



intermédiaire entre les cellules cylindriques de type épithélial et les cellules en fuseau de type conjonctif. Leur corps protoplasmique, très allongé, s'implante par son extrémité effilée sur la mince couche conjonctive qui forme la paroi vasculaire; leur corps se renfle à l'extrémité opposée où se trouve le noyau. Ces cellules sont de hauteur inégale, de manière que leurs noyaux étagés représentent, selon

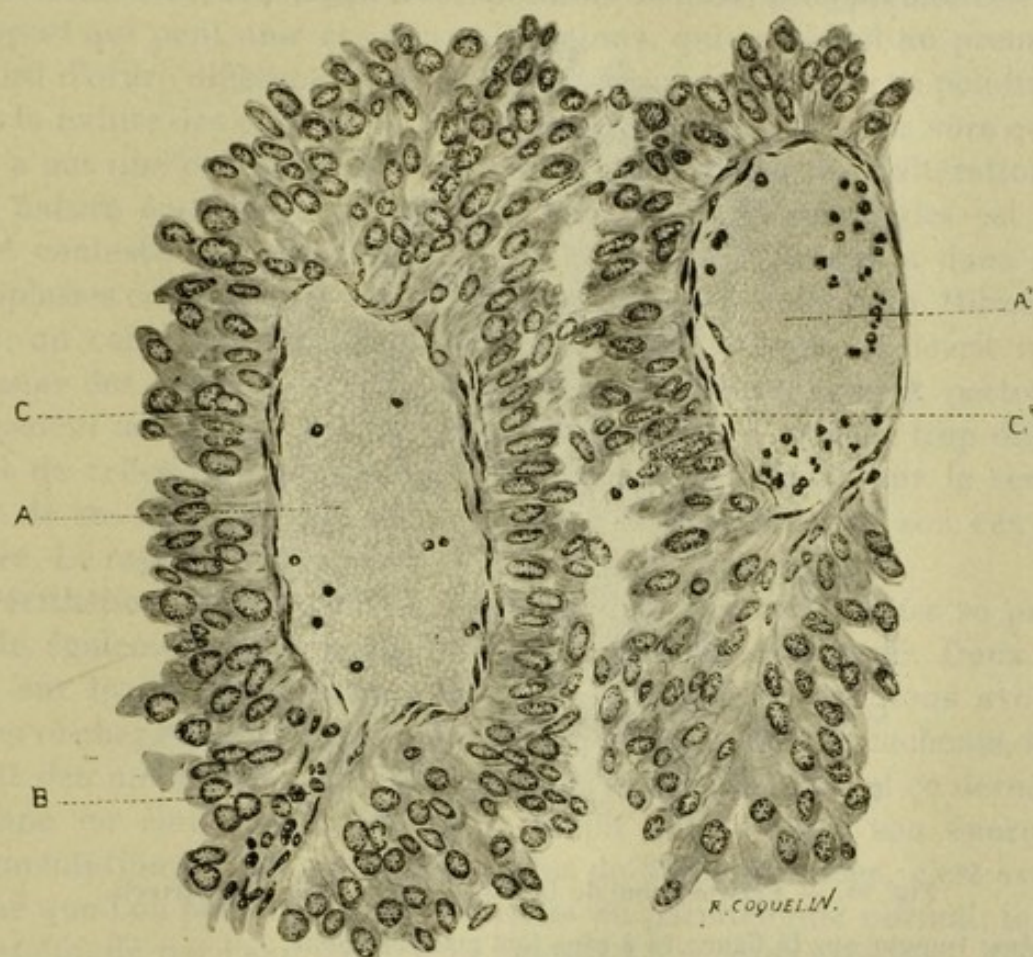


Fig. 94. — Périthéliome de la capsule surrénale (Menetrier).

Les cellules néoplasiques, de forme allongée, sont implantées radiairement sur la paroi externe des capillaires sanguins, simplement limités par une couche endothéliale. Chaque capillaire est ainsi engainé de cellules néoplasiques qui lui adhèrent, et celles-ci ne se continuent pas avec les masses cellulaires voisines, auxquelles elles restent simplement contiguës.

A, A', capillaire sanguin plein de globules et limité par une couche de cellules endothéliales; B, paroi du capillaire obliquement coupé; C, C', cellules périthéliales disposées radiairement autour du vaisseau. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

les points, deux, trois ou un plus grand nombre de couches superposées. Les noyaux sont ronds, ovoïdes ou irréguliers, avec réseau chromatique délicat, et nucléoles peu distincts.

Et la tumeur est ainsi formée de tubes vasculaires juxtaposés, à parois néoplasiques, dont l'apparence varie selon les incidences de la coupe; vus en longueur, ils présentent un double revêtement de cellules allongées; en travers, une irradiation stellaire tout autour du



vaisseau; les tubes se joignent tout en restant distincts les uns des autres.

Ce tissu, vraisemblablement très fragile, est le siège d'hémorragies nombreuses et d'âges divers; dans les plus anciennes, la matière colorante du sang passe à l'état de granulations pigmentaires, se rencontre non seulement à l'état libre au milieu des éléments dégénérés des foyers, mais se trouve aussi au voisinage, pénétrée dans les

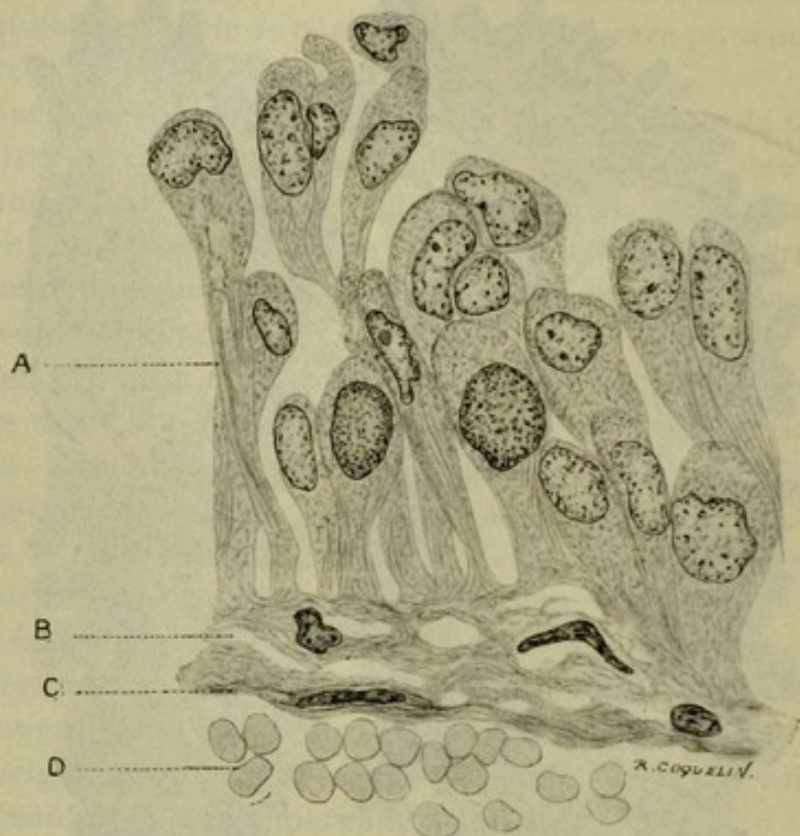


Fig. 95. — Périthéliome de la capsule surrénale (Menetrier).

Même tumeur que la figure 94 à plus fort grossissement.

La paroi du capillaire sanguin est formée d'un revêtement de cellules endothéliales doublé d'une mince couche conjonctive. Sur les fibrilles de cette couche s'insèrent les cellules périthéliomateuses par leur extrémité effilée. En s'en écartant perpendiculairement à la direction du vaisseau, elles se renflent en massue à différentes hauteurs et présentent un noyau irrégulier, souvent hypertrophique au niveau de cette portion renflée.

A, cellules périthéliomateuses implantées sur la paroi externe du capillaire; B, couche conjonctive de la paroi capillaire avec les noyaux de ses cellules; C, endothélium vasculaire; D, globules sanguins. (Grossissement : 800 D.)

cellules néoplasiques, qui sont ainsi remplies d'un pigment manifestement d'origine sanguine et bien distinct du pigment noir des néoplasmes mélaniques. Ces cellules sont en outre, et par places, infiltrées de granulations graisseuses en grande abondance.

L'apparence si spéciale des cellules, leur disposition régulièrement périvasculaire, leur implantation sur la membrane interne du vaisseau, tout nous indique qu'il s'agit là d'une formation néoplasique spéciale, développée aux dépens de la paroi externe du vaisseau, et s'étendant avec les nouveaux vaisseaux, dont la multiplication



amène l'accroissement de la tumeur. C'est donc bien un péricithéliome, et un péricithéliome malin, cancéreux, comme le prouve l'existence de métastases ganglionnaires où une altération semblable se rencontrait. Le fait que des parties de la tumeur présentaient la structure de l'adénome graisseux surrénal rend probable le développement secondaire du péricithéliome aux dépens de capsules déjà adénomateuses, et sans qu'il soit possible d'établir plus précisément le rapport qui peut unir ces deux altérations, qui semblent au premier abord d'ordre différent ; pourtant nous sommes encore trop peu fixés sur la nature des cellules de la capsule surrénale pour être sûrs qu'il n'y a pas une parenté plus intime entre ces deux sortes d'altérations. La nature épithéliale des cellules des capsules surrénales est en effet contestée par beaucoup ; Beneke, Lubarsch rangent dans les néoplasies conjonctives les tumeurs des capsules surrénales. Ribbert, qui, au contraire, en fait des éléments épithéliaux, a décrit une tumeur des capsules où la disposition périvasculaire était particulièrement nette. Les cellules étaient, il est vrai, d'un type trop différent de celles que nous venons de décrire pour que, sur la seule vue de ses figures, nous puissions faire l'assimilation de son cas au nôtre. Le rapprochement mérite néanmoins d'être signalé.

**Péricithéliomes de l'ovaire.** — Le *péricithéliome de l'ovaire* se présente également comme une tumeur de grande malignité. Dans le cas sur lequel nous basons notre description, et que nous avons observé chez une femme de soixante-quinze ans morte de cachexie, il y avait des métastases dans les poumons et dans le foie, et ce dernier organe en était même tellement rempli que, malgré son énorme augmentation de volume, il pesait plus de 3 kilogrammes, c'est avec peine que l'on pouvait retrouver traces du parenchyme normal, tout étant étouffé par l'exubérance du cancer. La tumeur primitive, développée dans l'ovaire gauche, du volume d'une tête d'enfant, était mi-solide mi-kystique. Les parties solides étaient formées d'un tissu jaunâtre vaguement lobulé, paraissant pour la plus grande partie en dégénérescence caséuse. Trois ou quatre kystes des dimensions de petites pommes renfermaient un liquide citrin, d'un jaune intense. Le ligament large et la portion avoisinante de l'utérus étaient envahis. Les ganglions iliaques et péri-aortiques étaient tuméfiés et néoplasiques. A l'examen histologique (fig. 96 et 97), on trouve dans le tissu de la tumeur, en majeure partie dégénéré, des amas cellulaires formant la paroi de cavités sanguines qui paraissent être des capillaires énormément et irrégulièrement dilatés. A de plus forts grossissements, la cavité vasculaire, pleine de globules, est nettement limitée par une couche endothéliale régulière et d'apparence normale. Ce revêtement repose sur une mince lame conjonctive qui est immédiatement doublée par une rangée régulière de cellules de forme généralement cylindrique, perpendiculairement implantées sur cette paroi. Dans



quelques points (fig. 97), cette couche reste unique, mais le plus souvent il y a en dehors un nombre plus ou moins grand de cellules arrondies ou polyédriques formant une paroi périvasculaire assez épaisse. Les cellules les plus périphériques présentent des

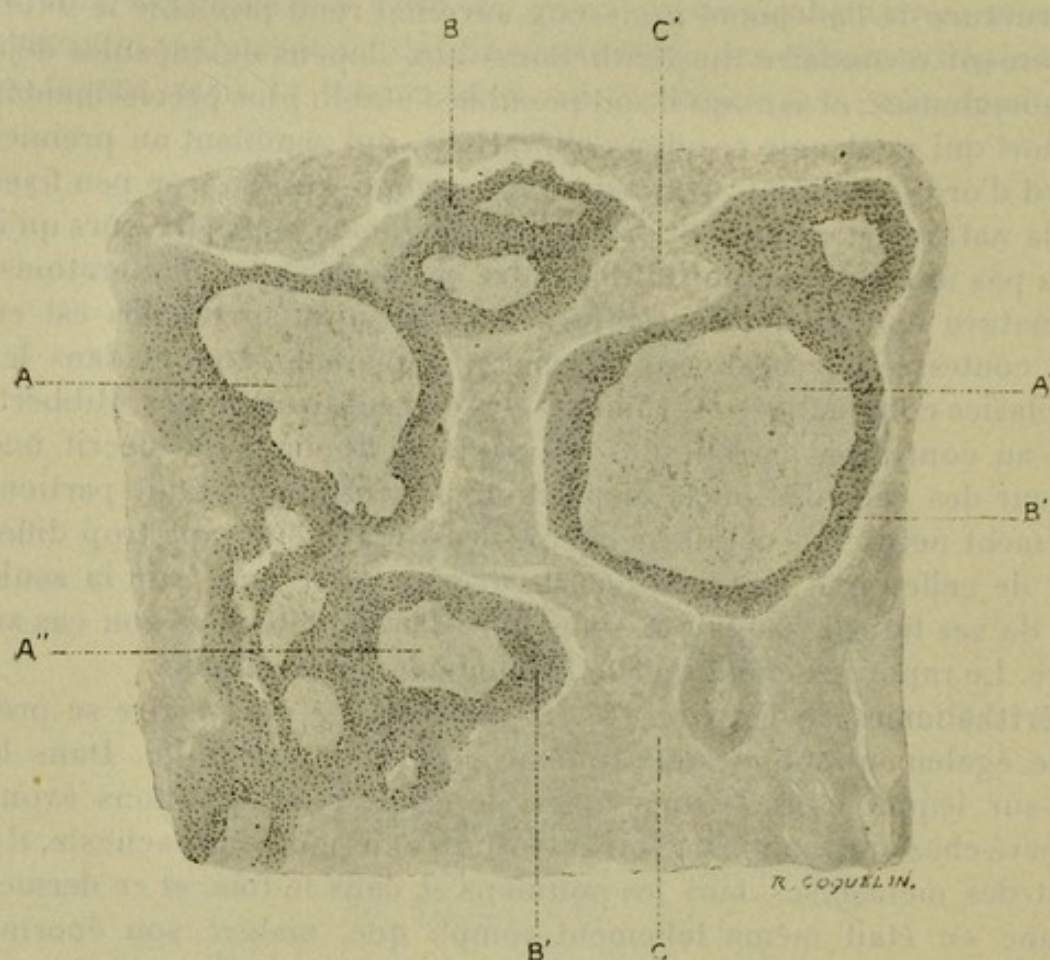


Fig. 96. — Périthéliome de l'ovaire (Menetrier).

Grosse tumeur de l'ovaire rencontrée chez une femme de soixante-quinze ans et s'accompagnant de métastases dans les ganglions et dans le foie qui, énorme, pèse 3 kilogrammes. La tumeur ovarique est partie solide, avec zones dégénératives étendues, d'apparence caséuse, partie kystique, en poches petites, à contenu citrin.

Sur les coupes, on voit le tissu néoplasique disposé en ilots perdus dans de vastes étendues de tissus complètement dégénérés. Dans ces ilots, les cellules cancéreuses sont disposées en revêtements périphériques autour de vaisseaux sanguins volumineux et dont les parois, extrêmement minces, sont presque réduites à leur endothélium. Les cellules néoplasiques sont en couche mince ou épaisse, irrégulièrement, parfois même sur une seule rangée d'éléments vivaces, et tout autour le tissu entièrement dégénéré ne présente plus de formes cellulaires reconnaissables.

A, A', A'', gros capillaires sanguins remplis de globules rouges; B, B', B'', couche néoplasique périthéliomateuse; C, C', tissus dégénérés. (Grossissement : 40<sup>D</sup>.)

indices de dégénérescence, pycnose du noyau, effritement du protoplasma, et le tissu qui les environne est complètement dégénéré, les éléments n'étant plus reconnaissables pour la plupart, mais par places cependant on retrouve des figures de manchons périvasculaires correspondant à des groupes semblables complètement dégénérés.

Les cellules néoplasiques, surtout dans la couche interne immédia-



tement péri-endothéliale, rappellent assez bien le type épithélial et se rapprochent de la forme cylindrique; leur noyau rond, ovoïde ou irrégulier, présente un ou deux nucléoles et un réseau chromatique assez serré. A la périphérie, leur forme devient plus irrégulière. Elles ne correspondent du reste à aucun type épithélial normal de la région et, d'autre part, la disposition périvasculaire constante dans tous les points du néoplasme impose également ici l'appellation de périthéliome.

**Périthéliomes de la choroïde.** — Les tumeurs décrites comme angio-

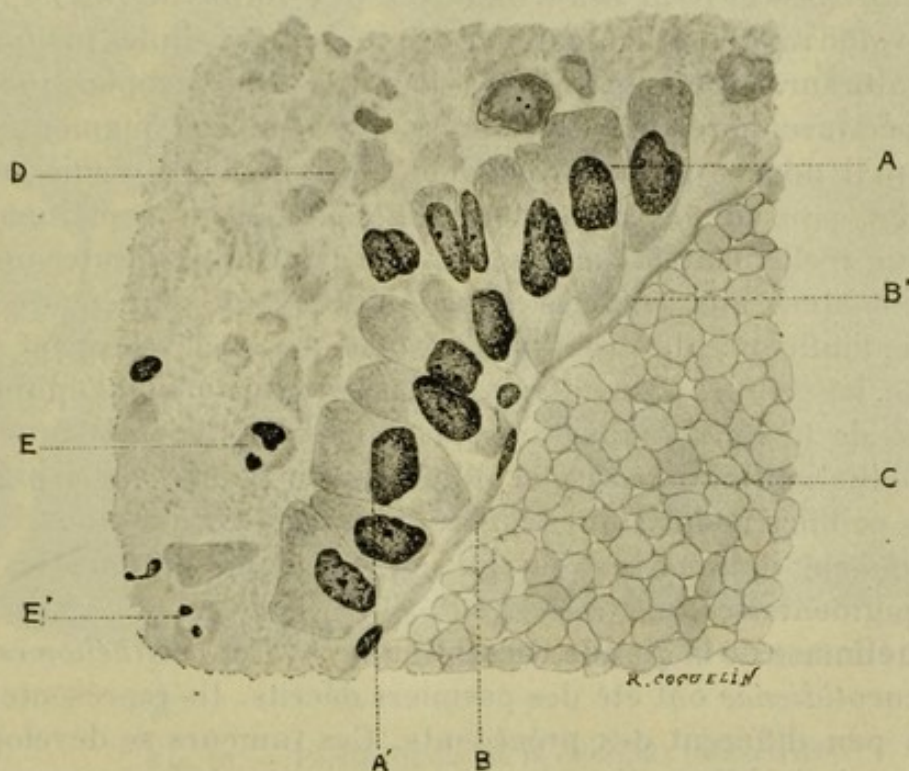


Fig. 97. — Périthéliome de l'ovaire (Menetrier).

Un point de la préparation représentée figure 96 à un plus fort grossissement.

Les cellules néoplasiques, ici rangées sur une seule couche, sont de forme allongée, prismatique, ou même vaguement cylindriques; elles sont disposées perpendiculairement à la paroi vasculaire, s'insèrent par leur extrémité la plus mince sur la face externe de la membrane endothéliale qui seule les sépare du contenu sanguin, et se renflent en massue à la périphérie.

A, A', couche de cellules périthéliomateuses; B, B', lame endothéliale du capillaire sanguin; C, globules rouges; D, zone de tissus dégénérés dans laquelle se rencontrent des leucocytes E, E' en diapédèse. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

sarcomes, sarcomes tubuleux de la choroïde (Lagrange, Panas et Rochon-Duvignaud, Waldeyer, Kolaczek, Gaultier, Fuchs), sont également à ranger dans les périthéliomes (1).

La tumeur, aux faibles grossissements (fig. 98), paraît en effet formée de tubes à parois épaisses, diversement anastomosés, se tou-

(1) LAGRANGE, Traité des tumeurs de l'œil, de l'orbite et de ses annexes. Paris, 1901, — PANAS et ROCHON-DUVIGNAUD, Recherches anatomiques et cliniques, etc. — KOLACZEK, Ueber das Angiosarkom (*Deutsche Zeitschr. f. Chir.*). — FUCHS, Der Sarkom der Uvealtractus. Wien, 1882.



chant sans se confondre à la périphérie et renfermant du sang dans leur cavité. Ce sont en effet des vaisseaux sanguins, qui pour leur contenu et pour leur paroi interne ne diffèrent nullement des capillaires ordinaires; une couche endothéliale régulière et normale limite la cavité et repose sur une très mince couche conjonctive; mais toute la paroi externe est néoplasique et formée de plusieurs couches de cellules allongées, se dirigeant perpendiculairement à la surface du vaisseau, s'implantant sur la couche fibreuse comme les cellules du périthéliome surrénal, mais se présentant beaucoup plus nombreuses et pour beaucoup avec une forme de fuseau, et un noyau ovoïde rappelant l'apparence du sarcome à cellules fusiformes. Il en résulte sur les coupes transversales une figure néoplasique irradiante périvasculaire. Ces éléments sont souvent pigmentés, et, autant qu'il nous a paru, ils peuvent l'être de deux manières, soit parce que, pourvus de la fonction pigmentaire, ils constituent un néoplasme réellement mélanique, et l'on peut ainsi ajouter un type périthéliomateux aux tumeurs mélaniques de l'œil, soit encore parce que, sous l'influence du processus néoplasique se développant à leur voisinage, les cellules pigmentaires de la région et surtout l'épithélium pigmenté de la rétine subissent une altération hyperplasique avec hyperproduction pigmentaire et diffusion consécutive de ce pigment dans les cellules néoplasiques, diffusion qui, ainsi que nous l'avons précédemment indiqué, est un phénomène commun dans les néoplasies pigmentaires.

**Périthéliomes de la glande carotidienne.** — Les *périthéliomes de la glande carotidienne* ont été des premiers décrits. Ils représentent un type un peu différent des précédents. Ces tumeurs se développent au niveau de la bifurcation des carotides, entre les vaisseaux et en arrière. Leur croissance est assez lente. Elles peuvent atteindre les dimensions d'un œuf de poule. Elles peuvent récidiver après ablation. Histologiquement, elles sont constituées par un réseau capillaire à mailles serrées, renfermant de grosses cellules arrondies et polymorphes, à protoplasma abondant, d'apparence épithéliale, ou des masses cellulaires ordonnées autour de l'axe d'un vaisseau et formant un tissu alvéolaire.

Les éléments cellulaires de la glande carotidienne présentent la plus grande analogie avec les cellules interstitielles des glandes, du testicule notamment; leurs néoplasies doivent également être rapprochées.

**Formes atypiques des néoplasies endothéliales.** — **Sarcomes alvéolaires.** — **Sarcomes à grandes cellules rondes.** — Après ces formes typiques ou métatypiques des endothéliomes et des périthéliomes, nous considérerons comme formes atypiques des mêmes néoplasies les tumeurs habituellement décrites sous les noms de *sarcomes alvéolaires* (Billroth), *sarcomes à grandes cellules rondes*,



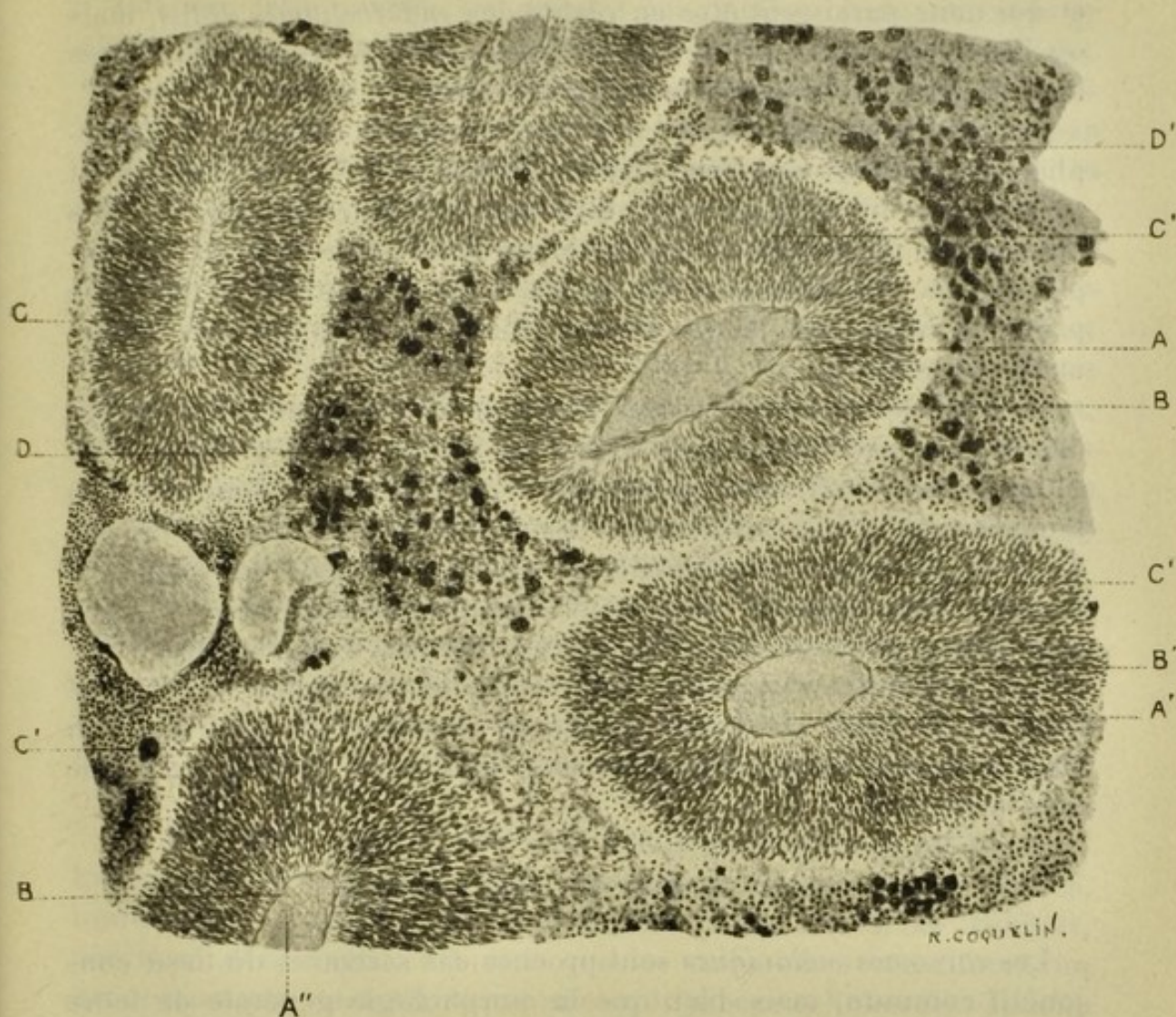


Fig. 98. — Périthéliome de la choroïde (Menetrier).

D'après une tumeur de l'œil enlevée par Monthus.

La tumeur, développée aux dépens de la choroïde et insérée sur la partie postérieure de l'œil, formait une masse compacte remplissant entièrement la chambre postérieure, très vasculaire, entourée d'exsudats hématiques et semée de points hémorragiques et pigmentés.

Le tissu en est constitué par des tubes ou manchons néoplasiques périvasculaires, sectionnés soit en travers, soit en long, suivant les incidences de la coupe, et correspondant ainsi à une sorte de réseau. Chacun présente à son centre un capillaire dont la paroi endothéliale est doublée d'une mince couche conjonctive, sur laquelle sont insérées radiairement des cellules fusiformes, en couches multiples. Ces cellules forment par leur agglomération une membrane épaisse, dont tous les éléments, dirigés perpendiculairement à la paroi vasculaire, irradiant au pourtour, en masse compacte, nettement limitée, et sans se confondre aucunement avec les masses similaires avoisinantes. La néoplasie est donc nettement périvasculaire. Dans les interstices des tubes périthéliomateux, le tissu pigmenté de la choroïde a proliféré. Mais il y a aussi par places formation de pigment dans les cellules fusiformes périvasculaires. Ces cellules fusiformes présentent d'ailleurs une structure très semblable à celle des éléments du sarcome du tissu conjonctif commun, noyau arrondi, protoplasma effilé à ses extrémités; elles sont seulement généralement plus fines.

A, A', A'', capillaires pleins de globules sanguins et dont la paroi est formée d'une couche endothéliale doublée par une mince membrane conjonctive B, B', B'', sur laquelle sont implantées radiairement des cellules fusiformes en couches multiples C, C', C''; D, D', cellules pigmentées du tissu choroïdien proliféré. (Grossissement : 97<sup>D</sup>.)



et qui nous paraissent être en réalité des *endothéliomes diffus*, mais où l'on peut cependant retrouver dans les connexions vasculaires l'indice du tissu normal dont elles dérivent.

Ces tumeurs, dont l'apparence macroscopique est celle de l'encéphaloïde, molles, pulpeuses, blanchâtres, grisâtres ou légèrement rosées, sont histologiquement formées de cellules rondes, ou plus exactement polyédriques, à gros noyau rond ou ovoïde, clair, remplissant la plus grande partie de l'élément et entouré d'une zone protoplasmique nette, assez étroite. Elles ont une apparence vaguement épithélioïde.

Ces cellules, tassées les unes contre les autres, sont séparées par des fentes vasculaires, dans lesquelles circulent les globules sanguins et sans revêtement endothélial régulier. Ce sont donc elles qui jouent le rôle d'endothélium, et elles marquent ainsi, malgré l'atypie du tissu, leur parenté originelle. Le stroma, très peu développé, est formé de fins filaments conjonctifs. Ces tumeurs sont très malignes, envahissent par infiltration les tissus et forment des métastases.

L'endothéliome alvéolaire, où des cellules semblables se trouvent disséminées dans un stroma conjonctif rappelant par sa disposition les alvéoles du carcinome, représente seulement un degré d'atypie plus prononcé.

## V. — SARCOMES MÉLANIQUES.

Les *sarcomes mélaniques* sont proches des sarcomes du tissu conjonctif commun, mais, bien que la morphologie générale de leurs cellules soit celle des cellules connectives, ils méritent néanmoins d'être décrits à part. L'adaptation fonctionnelle des cellules pigmentaires commande en effet leur évolution anormale, au point que l'élaboration du pigment devient chez elles un mode de dégénérescence.

Les tumeurs mélaniques se développent presque exclusivement en deux sièges particuliers, dans l'œil et dans la peau (1), dans des tissus qui, par suite de leur exposition constante à la lumière, se sont spécialement adaptés à la fonction pigmentaire. Deux variétés cellulaires sont normalement capables de cette fonction, des cellules épithéliales et des cellules conjonctives.

Les cellules épithéliales de la couche profonde de la rétine subissent une transformation pigmentaire si complète que le détail morphologique de l'élément en disparaît complètement et que ces cellules se présentent à l'examen comme des masses noires, opaques, rondes ou polygonales.

(1) D'après les statistiques rassemblées par Cornil et Trasbot (*Mémoires de l'Acad. de méd.*, 1868), 47 fois la peau, 50 fois l'œil étaient le point de départ de la tumeur. D'après Just, sur 112 mélanosarcomes, 26 provenaient de l'œil. Eiselt donne les chiffres de 47 mélanomes de l'œil sur 104.



Derrière cette couche, les cellules conjonctives de la choroïde se chargent également de pigment, mais en conservant une forme allongée en fuseau ou étoilée. Dans leur évolution spéciale et commandée par une cause commune, l'action élective des rayons lumineux, ces cellules conservent donc dans une certaine mesure les attributs généraux de leur espèce.

Dans la peau, la couche épidermique présente du pigment en quantité variable selon les régions, selon les individus et selon les races, et c'est surtout à la pigmentation épithéliale que les peaux noires doivent leur coloration. Mais le derme renferme également ses éléments pigmentaires. Ceux-ci, analogues aux cellules choroïdiennes, sont des cellules conjonctives fusiformes ou étoilées, assez rares chez l'homme, plus développées chez les animaux, notamment chez les reptiles et les batraciens où ces éléments de grande taille et pourvus de mouvement ont reçu le nom de *chromatophores*.

Puisque des cellules épithéliales et des cellules conjonctives sont pourvues de la fonction pigmentaire, il est rationnel de penser que, dans les évolutions néoplasiques des unes et des autres, doivent se retrouver les déviations pathologiques de cette fonction, et nous décrivons en effet des épithéliomes mélaniques et des sarcomes mélaniques.

Ce n'est pourtant pas ainsi que beaucoup d'auteurs interprètent les tumeurs mélaniques, et, dans le plus grand nombre des traités, toutes sont décrites au chapitre des sarcomes. Même Ribbert, précisant davantage, considère que les mélanomes constituent un groupe unique, caractérisé par une seule espèce cellulaire; « comme un chondrome se forme par prolifération de cellules cartilagineuses, un carcinome par prolifération d'épithéliums, le mélanome résulte de la multiplication des cellules pigmentaires, des chromatophores, d'où le nom de *chromatophorome* » (1).

Il est légitime d'attribuer aux chromatophores l'origine de certaines tumeurs mélaniques, et pour celles-là le nom de *chromatophorome* est parfaitement justifié. Mais il ne saurait s'appliquer à toutes, car toutes les cellules pigmentaires ne sont pas des chromatophores, ni des cellules conjonctives.

La question d'ailleurs se complique, en ce qui concerne les mélanomes de la peau, de ce fait que tous se développent aux dépens d'altérations antérieures du tégument cutané, aux dépens de nævi. Les nævi sont des malformations complexes du tégument cutané, le plus souvent de forme papillomateuse et comprenant comme tels une altération simultanée des éléments épithéliaux et conjonctivo-vasculaires de la peau. En outre, ils renferment en dessous de la couche épithéliale, dans le tissu conjonctif du derme, des éléments

(1) RIBBERT, Ueber das Melanosarkom (*Ziegler's Beiträge*, XLI). — Geschwulstlehre.



particuliers groupés en amas arrondis ou irréguliers, ou en trabécules vaguement anastomosées et que l'on désigne sous le nom de cellules des nævi. Or, l'opinion des auteurs varie singulièrement sur la nature de ces éléments, que les uns considèrent comme cellules épithéliales détachées au cours du développement et par suite de la malformation qui a donné naissance au nævus. Les autres y voient des cellules conjonctives, d'ailleurs également modifiées par la malformation originelle ou encore des cellules endothéliales.

Malherbe les considère comme résultant de la prolifération de cellules malpighiennes (1).

Unna et son école, Delbanco, Hodara, Kromayer, Scheubert, admettent également l'origine épithéliale ; d'après Unna, les cellules des nævi sont des bourgeons épithéliaux séparés de l'épiderme ou de ses annexes, poils et glandes.

Marchand, Abesser (2) admettent aussi l'origine épithéliale. Kromayer, qui dit avoir suivi leur développement aux dépens de l'épiderme, décrit la transformation ultérieure de ces cellules épithéliales détachées en cellules conjonctives.

Schalk (3) exprime une opinion analogue : le point de départ est bien dans les cellules pigmentées de l'épiderme ; celles-ci croissent dans le tissu conjonctif du chorion et se séparent en réseaux cellulaires indépendants. Par développement ultérieur, ces cellules prennent les propriétés du tissu conjonctif et spécialement des chromatophores.

L'origine conjonctive et endothéliale est soutenue par Virchow, v. Recklinghausen, Hanseman, Lubarsch, Lowenbach, Jadasohn, Borst, etc.

Pour Bernhardt (4), c'est aux dépens des périthéliums que se développent les sarcomes cutanés.

Enfin Ribbert, précisant davantage, admet que les cellules des nævi sont de nature conjonctive et génétiquement identiques aux chromatophores, dont elles se distinguent seulement par une différenciation moindre.

A notre avis, ces contradictions d'observateurs également compétents s'expliquent par ce fait que les nævi sont en réalité des malformations complexes, ayant initialement porté sur tout un segment cutané, derme et épiderme, cellules épithéliales, cellules conjonctives et appareils vasculaires, et que les îlots hétérotopiques qui constituent les cellules des nævi sont le résultat éventuel de l'isolement et de

(1) P. DORSON, De la transformation maligne des nævi pigmentaires. Thèse de Montpellier, 1900.

(2) ABESSER, Ueber die Herkunft und Bedeutung der in den sog. Nævi der Haut vorkommenden Zellhaufen (*Vircho v's Archiv*, 1901).

(3) SCHALK, A contribution to the histogenesis of melanosaarcoma of the skin (*Journ. of. cutan. and genito-urinary diseases*, 1900).

(4) ROBERT BERNHARDT, Weitere Mittheilungen über multiple spontane melanotische Hautsarkome (*Gazeta Lekarska. Anal. in Centralblatt f. path. Anat.*, 1902).



l'agglomération de chacun de ces éléments. Aussi nous paraît-il illusoire de raisonner de leur nature en essayant de remonter à leur origine, mais il faut au contraire les classer selon leurs adaptations morphologiques et fonctionnelles prédominantes; cellules épithéliales quand elles forment des masses compactes, sans mélange de tissu conjonctif, de cellules riches en protoplasma et se touchant les unes les autres; cellules endothéliales quand elles s'ordonnent en réseaux ou limitent des cavités; cellules conjonctives quand elles présentent les caractères des cellules conjonctives et leur habituel mélange à la substance conjonctive. Et dans leurs déviations néoplasiques examinées sans idées préconçues, il est incontestable que beaucoup présentent exactement les caractères des épithéliomes et que notamment un très grand nombre des épithéliomes cutanés revêtant le type de l'épithéliome pavimenteux tubulé de Cornil et Ranvier, de l'épithéliome à cellules basales de Krompecher, sont, lorsqu'on peut les examiner tout à fait au début de leur évolution, le résultat de la prolifération néoplasique d'îlots cellulaires hétérotopiques et du type des cellules des nævi. Borrmann, notamment, a rapporté un grand nombre de faits de ce genre et nous en avons observé également.

Et il est non moins incontestable qu'aux dépens des nævi se développent de vrais sarcomes à cellules fusiformes. Les unes et les autres de ces tumeurs peuvent être achromiques, c'est le cas le plus fréquent. Elles peuvent être également pigmentées, et, dans les tumeurs pigmentées, nous trouvons aussi bien des formes cellulaires et une ordination du tissu correspondant à l'épithéliome susmentionné que des formes à cellules fusiformes ou étoilées, dont la nature connective est incontestable. Ainsi nous devons, pour les mélanomes cutanés comme pour les mélanomes de l'œil, décrire des formes épithéliales et des formes conjonctives. C'est de ces dernières que nous nous occuperons présentement.

Les *mélanosarcomes* sont des tumeurs malignes à croissance rapide et qui précocement envahissent les voies vasculaires, lymphatiques et sanguines et disséminent leurs métastases dans tout l'organisme.

Au niveau de la peau, c'est une verrue, un nævus papillomateux pigmenté, qui, longtemps stationnaire, prend brusquement un accroissement rapide, et, bientôt après, les ganglions de la région se tuméfient et forment des tumeurs dépassant considérablement en volume la tumeur primitive. Parmi les métastases viscérales, celles du foie sont particulièrement fréquentes.

La tumeur cutanée présente l'apparence verruqueuse ou de champignon exubérant saillant à la surface de la peau. L'épiderme, aminci par distension, disparaît à la convexité; il se retrouve épaissi au contraire à la base, où ses prolongements interpapillaires, très hypertrophiés, pourraient parfois faire penser à une néoplasie épithéliale, alors qu'il s'agit seulement d'hyperplasie irritative de voisinage.



Le corps de la tumeur est essentiellement constitué par un tissu dont les cellules allongées, fusiformes ou étoilées, ressemblent absolument aux éléments du sarcome fasciculé. Ils sont mêlés de cellules rondes, de cellules géantes et soutenus par un stroma de fibrilles conjonctives qui forme un feutrage continu dans toute la tumeur. Il est exceptionnel que toutes les cellules soient chargées de pigment. Souvent, au contraire, et même alors que l'apparence de la tumeur à l'œil nu était franchement noire, on ne trouve sur les coupes que de rares cellules infiltrées de pigment, et dans la plupart les grains de mélanine sont discrètement répartis et peuvent même manquer complètement. Dans les cellules finement fusiformes à pôles effilés, le pigment grenu, noir ou simplement jaunâtre se trouve à la périphérie de la cellule, le noyau ne renferme pas de pigment; quand la pigmentation est très accentuée, tous les détails cellulaires en sont masqués et la cellule se présente comme un bloc noir, d'apparence amorphe.

Il y a d'ailleurs d'assez nombreuses variétés dans les formes cellulaires, et notamment de vrais chromatophores, caractérisés par leurs prolongements multiples rubanés, la richesse de leur protoplasma, et les grains pigmentaires qui infiltrent le protoplasma. En raison de la longueur des prolongements et des directions divergentes qu'ils affectent, il y a alors avantage à étudier ces cellules par des dissociations et non sur les coupes.

Les sarcomes pigmentaires de la choroïde forment des tumeurs bourgeonnant dans la cavité oculaire, s'infiltrant dans les membranes de l'œil et capables de métastases. Par l'exploration ophtalmoscopique, ils peuvent parfois être reconnus d'assez bonne heure pour que l'extirpation de l'œil prévienne la généralisation. Ils sont également constitués de cellules fusiformes (fig. 99) et de chromatophores plus ou moins typiques.

Indépendamment de la dissémination par les cellules qui le portent, le pigment mélanique est assez diffusible dans la sphère du néoplasme lui-même et à distance par la circulation. Au voisinage des cellules néoplasiques, du pigment libre se retrouve dans le stroma; il se rencontre dans les cellules migratrices de la région; il paraît également charger les éléments non néoplasiques du stroma, ce qui explique que dans les mélanomes épithéliaux on trouve souvent dans le stroma des cellules du type conjonctif, fusiformes ou étoilées, remplies de pigment noir. Inversement, nous avons remarqué dans des mélanosarcomes cutanés la présence de pigment mélanique dans les cellules épidermiques de la surface qui ne prenaient pourtant aucune part active à la constitution du néoplasme.

Ce pigment est sans doute mis en liberté par la nécrose des éléments néoplasiques; il peut être repris et véhiculé par les leucocytes, mais il peut aussi circuler à l'état de liberté, et c'est ainsi que Nepveu l'a rencontré sous forme de granulations dans le sang et a pensé y



voir la matière infectante, le parasite même de ces cancers. Le pigment peut aussi être éliminé par les urines, qui prennent alors, après ou sans oxydation à l'air, une teinte brune (mélanurie). Il peut enfin, dans des cas rares, colorer d'une manière diffuse les tissus et les viscéres (Rindfleisch, Wagner, Oppenheimer et Francesco).

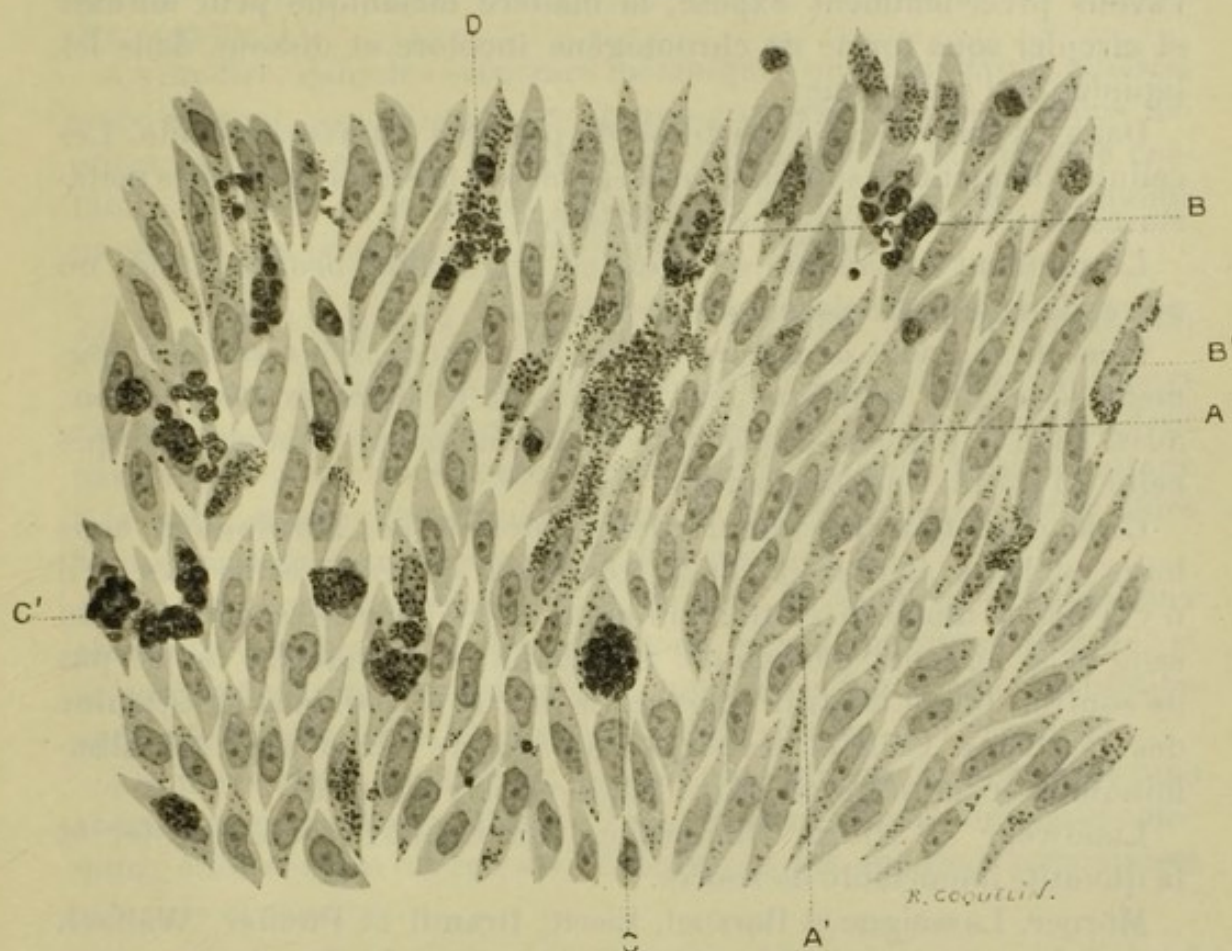


Fig. 99. — Sarcome mélanique de l'œil (Menetrier).

Tumeur de l'œil ayant secondairement envahi l'orbite, enlevée par Monthus.

La tumeur est formée de cellules fusiformes, à gros noyau ovoïde, pourvu d'un ou deux nucléoles, et dont le protoplasma très délicat s'effile en pointe fine aux deux extrémités. La préparation représentée a été très faiblement colorée au bleu, de manière à mettre en évidence les noyaux et les nucléoles, sans masquer le pigment renfermé dans les cellules. Dans la plupart des cellules, le pigment se présente en fines granulations, de coloration peu intense, et semées à peu près également dans le corps protoplasmique. Dans un certain nombre d'éléments où le dépôt pigmentaire est plus marqué, il se voit prédominant au pourtour immédiat du noyau. Enfin, dans quelques cellules, de gros blocs noirs remplissent l'élément et en masquent complètement les détails de structure. Du pigment libre se rencontre en outre disséminé entre les cellules.

A, A', cellules fusiformes à pigment finement granuleux ; B, B', amas pigmentaires périnucléaires ; C, C', blocs massifs remplissant les cellules et en masquant le noyau ; D, pigment libre. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

Ainsi les tumeurs mélaniques sont doublement infectantes ; elles disséminent leurs cellules dans les voies vasculaires et celles-ci forment dans les organes de nouvelles tumeurs métastatiques ; elles imprègnent l'organisme de la diffusion de leur produit de sécrétion



qui, étant figuré, est facilement reconnaissable ; mais il est probable qu'il n'y a là aucune différence essentielle avec les autres cancers, qui, outre l'infection cellulaire, réalisent l'intoxication de l'organisme par la diffusion de leurs produits toxiques ; ceux-ci, non visibles, se révèlent seulement par leurs effets. Au surplus, et comme nous l'avons précédemment exposé, la matière mélanique peut diffuser et circuler sous forme de chromogène incolore et dissous dans les liquides de l'organisme.

Dans les tumeurs, la répartition du pigment est assez inégale. Les cellules pigmentées sont surtout au pourtour des vaisseaux. Les métastases peuvent être inégalement colorées.

Le pigment mélanique se forme en grains fins, bruns, jaunes ou noirs, dans le protoplasma des cellules.

C'est un pigment de nature particulière et qui différencierait des pigments d'origine sanguine par l'absence de fer dans sa constitution, aussi bien le pigment mélanique de l'homme (phymatorusine) que celui du cheval (hippomélanine).

Cependant tous les auteurs ne concordent pas absolument dans leurs analyses. Berdez et Nencki concluent de leurs recherches qu'il n'y a pas la moindre relation chimique entre la matière colorante du sang et le pigment mélanique. L'hématine renferme du fer et pas de soufre, qui au contraire figure jusqu'à 10 p. 100 dans la mélanine des sarcomes. Celle-ci prendrait son origine aux dépens des albuminoïdes et serait un produit d'élaboration cellulaire.

Landwehr et Miura, Hamburger confirment l'absence de fer et la quantité importante de soufre.

Mörner, Lassaigue et Barruel, Eiselt, Brandl et Pfeiffer, Wallach ont au contraire trouvé 0,2 p. 100 à 0,52 p. 100 de fer dans les sarcomes mélaniques. Rindfleisch et Harris ont également rencontré la réaction du fer. Lubarsch, ne l'observant que partiellement, pense qu'elle peut tenir à des hémorragies antérieures. B. Schmidt a obtenu la réaction du bleu de Prusse sur une partie des grains de pigment, d'autres ne la donnent pas ; la réaction disparaît dans les plus anciens ; il considère la mélanine comme une ancienne hémossidérine qui a perdu la réaction du bleu.

Ainsi, pour les pigments pathologiques nous trouvons les observateurs également divisés entre les partisans de l'origine hématogène et ceux de l'origine locale.

Cette dernière paraît toutefois plus vraisemblable et, indépendamment de la constitution chimique du pigment, par la manière même dont il se produit. Il paraît bien en effet un produit de l'activité cellulaire, et non une substance emmagasinée dans les cellules.

Quant à son mode de production, Rössle, s'inspirant des observations de Hertwig sur les protozoaires, où, après réduction des noyaux, la chromatine émigrée dans le protoplasma se transforme en pigment,



a décrit dans les tumeurs mélaniques de l'homme la formation du pigment par transformation de la substance nucléolique exubérante, passée du noyau dans le protoplasma. Le phénomène initial serait une hypernutrition cellulaire, d'où la localisation périvasculaire des cellules chargées de pigment, et l'un des traits essentiels de cet état des cellules serait l'abondance extrême de la substance nucléolique des noyaux (1).

A vrai dire, dans les sarcomes mélaniques que nous avons étudiés, nous n'avons pas retrouvé de figures correspondantes à celles décrites par Rössle. Il est possible que ce processus soit spécial à certaines variétés de sarcomes mélaniques, et explique tout au moins un des modes possibles de production du pigment.

#### VI. — SARCOMES DES TISSUS MUSCULAIRES. MYOMES MALINS.

Bien que la plupart des auteurs donnent une place à part dans leurs classifications aux tumeurs des tissus musculaires et ne les confondent pas avec les néoplasies conjonctives, il nous paraît y avoir avantage à le faire, et nous les considérerons comme constituant dans leurs formes malignes une des variétés des sarcomes (2).

Les éléments musculaires sont en effet étroitement associés aux éléments conjonctifs, ont une origine mésodermique commune, et se comportent en général comme une dépendance, une adaptation spéciale des appareils de charpente et de soutien de l'organisme.

Les fibres lisses, surtout, et ce sont elles qui nous intéressent plus spécialement, sont en relations constantes avec le tissu conjonctif commun; elles sont en outre partie intégrante des appareils vasculaires artériels et veineux.

(1) ROBERT RÖSSLE, Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904).

(2) *Myome malin de la région du coude généralisé au foie.* — HANOT et GILBERT, Étude sur les maladies du foie. Paris, 1888. — *Myome malin de l'utérus.* — KRISCHE, Diss. Göttingen. — LANGERHANS, *Berl. med. Ges.*, 1893. — B. CONDAMIN, D'une forme particulière de cancer utérin (cancer diffus à cellules musculaires lisses de type embryonnaire) (*Province méd.*, 1895). — BÉRARD, Un cas de cancer musculaire de l'utérus (*Écho méd. de Lyon*, 1896). — PAVIOT et BÉRARD, Du cancer musculaire lisse en général et de celui de l'utérus en particulier (*Arch. de méd. expér.*, IX). — SCHULTZE, Ein Beitrag zur Histogenese des Myosarkoms. Diss. München, 1901. — MINKOWSKI, Myometastasen in Lungen, Leber und Muskeln (*Münch. med. Woch.*, 1901). — DEVIC et GALLAVARDIN, Contribution à l'étude des léiomyomes malins avec généralisation viscérale (*Revue de chir.*, 1902). — VÖGLER, Sarcome de l'utérus à point de départ dans les fibres musculaires (*Ergebnisse*, 1902). — ULESKO STROGANOWA, Ueber das Maligne Uterusmyom (Leiomyoma malignum uteri) (*Monatschr. f. Geburt. u. Gynäk.*, 1903). — SCHLAGENHAUFER, *Wien. klin. Woch.*, 1902. — MASTRY, Zur Kenntniss der malignen Myome des Uterus (*Zeitschr. f. Heilkunde*, Bd. XXII). — *Myome malin de l'estomac.* — HANSEMAN, Myome kystique de l'estomac avec métastases dans le foie et les reins (*Natur. Vers.*, 1895). — MOSER, Ueber Myosarkom der Magens (*Deutsche med. Woch.*, 1903). — EINSING, *Journ. of path.*, 1903. — BORRMANN, *Mitt. a. d. Grenzgeb.*, VI. — BRODOWSKI, *Arch. f. path. Anat. u. Phys.*, LXXVI. — *Myome malin du jéjunum.* — RIBBERT, *Geschwulstlehre.* — *Myome malin de la vésicule biliaire.* — LANDSTEINER, *Wien. klin. Woch.*, 1904.



Enfin, comme nous allons le voir, les néoplasies qui se développent aux dépens des éléments musculaires sont si ressemblantes aux sarcomes du tissu conjonctif commun que la plupart des auteurs les confondent, et les décrivent comme sarcomes à cellules fusiformes.

**Léiomyosarcomes.** — Une des premières observations de léiomyome malin généralisé a été fournie par Hanot et Gilbert qui ont décrit les métastases hépatiques d'une tumeur musculaire primitive du pli du coude.

La comparaison avec les formes hyperplasiques permet de suivre le développement des formes malignes et l'étude est d'autant plus facile que l'évolution sarcomateuse se rencontre souvent dans un myome typique et jusque-là d'allures bénignes.

Les *myomes* ou *fibro-myomes* utérins sont des tumeurs extrêmement fréquentes, qui se développent dans les parois, ou font saillie à la surface de l'organe; ils peuvent atteindre des dimensions énormes et sont constitués par des faisceaux de fibres musculaires lisses diversement orientés, intriqués ou tourbillonnants, et qui se distinguent facilement du muscle normal par cette absence de régulation dans leur disposition, et par leur mélange à un tissu fibreux dense, qui forme le stroma de la tumeur. C'est donc une néoplasie complexe à la fois musculaire et fibreuse, et qui peut ainsi, comme toutes les néoplasies complexes, être éventuellement le point de départ de néoplasies différentes, en rapport avec les deux variétés de tissus qu'elles renferment.

Ainsi s'explique la variété des opinions émises à l'endroit des tumeurs malignes des muscles lisses, les uns en faisant des sarcomes (1), et les autres des myomes malins, des myosarcomes.

Les fibromyomes peuvent en effet être le point de départ d'une évolution sarcomateuse, semblable à celle du tissu conjonctif commun, d'un vrai sarcome à cellules fusiformes. Toutefois, Pilliet et Costes nous paraissent en avoir singulièrement exagéré la fréquence quand ils disent avoir observé la dégénérescence sarcomateuse 11 fois sur 21 cas de fibromyomes, et les lésions périvasculaires qu'ils considèrent comme forme initiale ne nous paraissent pas avoir cette signification. Nous ne ferons d'ailleurs que mentionner cette forme de sarcome, sa description appartenant à l'histoire des tumeurs du tissu conjonctif commun, précédemment faite.

Plus fréquemment les fibromyomes sont le point de départ de sarcomes musculaires. Ce sont les tumeurs que nous étudions présentement.

C'est en effet aux dépens de myomes bénins antérieurement

(1) PILLIET, *Soc. anat.*, 1894. — COSTES, Recherches anatomo-pathologiques sur l'évolution des fibromyomes de l'utérus et de ses annexes. Thèse de Paris, 1895. — VON KAHLDEN. — WILLIAMS. — PICK. — VOGLER. — DOBBERTIN, Beiträge zur kasuistik der Geschwulste (*Ziegler's Beiträge*, XXVIII).



existants que se développent les myosarcomes, et il paraît y avoir là une relation analogue à celle que nous observons, dans les tumeurs épithéliales, entre les adénomes et les épithéliomes. Il est possible d'ailleurs que d'autres altérations du tissu musculaire soient préparatoires à leur développement.

Les *myosarcomes* forment souvent des tumeurs très volumineuses. Ils se caractérisent cliniquement surtout par la rapidité de leur

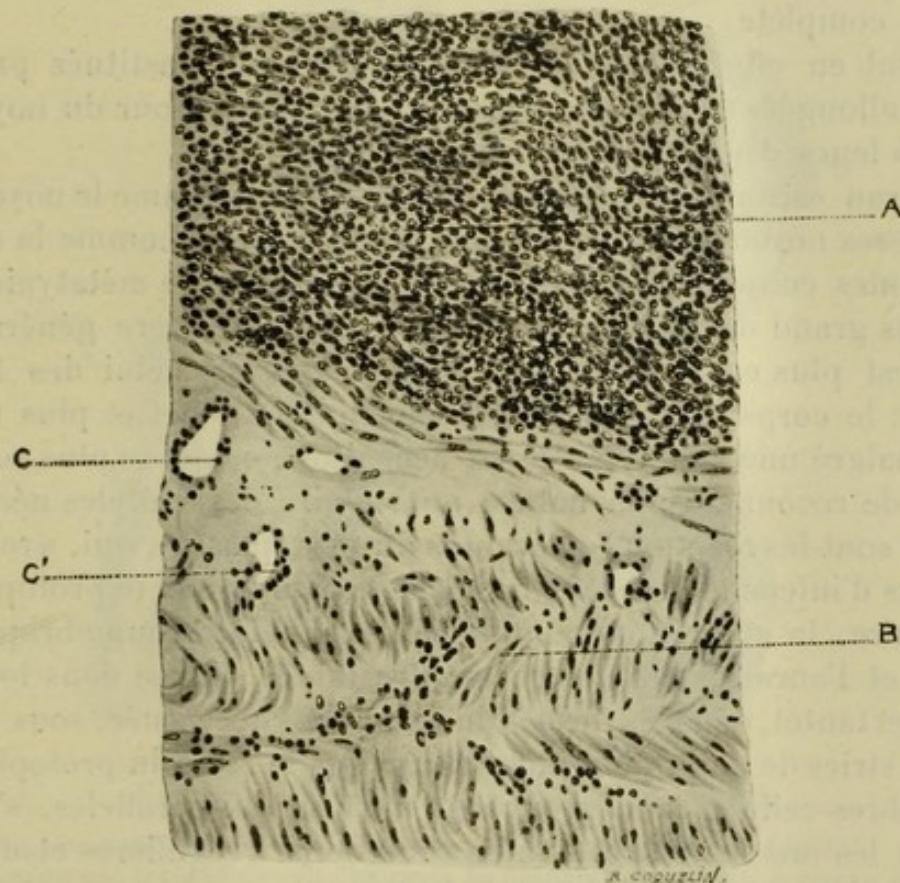


Fig. 100. — Myosarcome typique (Menetrier).

Fragment de la paroi d'un sarcome kystique de l'utérus enlevé par Lejars.

La coupe porte sur les limites de la tumeur et montre juxtaposés le muscle utérin, avec ses fibres lisses relativement espacées, dans un tissu conjonctif dense et fibreux, en raison de l'irritation de voisinage, et le tissu du myosarcome où, par suite de la prolifération néoplasique active, les éléments cellulaires sont étroitement pressés les uns contre les autres. On distingue néanmoins en plusieurs points la forme allongée des noyaux, et par places l'aspect en fuseau des cellules qui ont conservé l'apparence générale des fibres lisses, un peu plus petites que les éléments normaux correspondants de la paroi utérine. En raison de l'incidence de la coupe, un grand nombre de noyaux coupés en travers paraissent à tort de forme ronde.

A, tissu néoplasique du myosarcome; B, tissu utérin; C, C', vaisseaux sanguins. (Grossissement : 152 D.)

croissance. Leur aspect macroscopique est assez semblable à celui des fibromyomes, mais avec plus de mollesse et de friabilité du tissu, une vascularisation souvent plus abondante, la fréquence des cavités, kystiques ou pseudo-kystiques, les unes contenant un liquide clair, d'autres des exsudats hémorragiques. Ces cavités peuvent



aussi résulter du ramollissement nécrobiotique de parties plus ou moins étendues du tissu.

Par leurs caractères histologiques (fig. 100), les myomes malins se présentent comme des néoplasies surtout cellulaires; ils se distinguent ainsi des fibromyomes, où le tissu fibreux, toujours en proportion considérable, écarte et dissocie les faisceaux musculaires, et se rapprochent de l'apparence des sarcomes à cellules fusiformes, avec lesquels, aux faibles grossissements, ils offrent une ressemblance presque complète.

Ils sont en effet, dans les formes typiques, constitués par des cellules allongées en manière de fuseau, renflées autour du noyau et effilées à leurs deux extrémités (fig. 101).

Le noyau est tantôt allongé en bâtonnet, tout comme le noyau des fibres lisses normales, et tantôt plus court, ovoïde, comme le noyau des cellules conjonctives. Et cela selon le degré de métatypie plus ou moins grand de la forme cellulaire. D'une manière générale, le noyau est plus court, plus gros, plus coloré que celui des fibres-cellules; le corps cellulaire est également plus court et plus trapu. Mais, malgré une métatypie assez accentuée, ce qui le plus souvent permet de reconnaître la nature musculaire des cellules néoplasiques, ce sont les réactions colorantes du protoplasma, qui, avec plus ou moins d'intensité, présente les mêmes affinités que le protoplasma musculaire, la coloration hémoglobique, la teinte rouge-brique par l'éosine et l'aurantia, et qui se montre tantôt diffuse dans toute la cellule, et tantôt, dans les formes de métatypie accentuée, sous forme de fines stries de coloration plus intense que le reste du protoplasma.

Les fibres-cellules sont groupées en faisceaux parallèles, s'entre-croisant les uns les autres, ou en radiations irrégulières et d'apparences variées selon l'incidence de la coupe.

Le stroma est peu abondant le plus souvent. Les vaisseaux présentent une paroi complète; ils sont parfois très nombreux, avec dilatations irrégulières, parois fragiles, et, dans ces cas, les hémorragies interstitielles se rencontrent fréquemment. Dans les formes métatypiques ou atypiques, l'altération morphologique des cellules peut être plus accentuée, et l'on trouve alors des cellules géantes en nombre variable (fig. 101). Les unes sont caractérisées par l'énormité de leur noyau et l'abondance de leur protoplasma. Les noyaux, de formes multiples, massifs et lobés, ou irrégulièrement contournés, dessinent des figures variées, en forme de couronne, présentent en outre une répartition très irrégulière de leur substance chromatique, généralement très abondante. D'autres cellules géantes sont multinucléées. Les unes et les autres paraissent relever de karyokinèses anormales qui s'observent fréquemment dans ces formes atypiques et de croissance exubérante: karyokinèses hyperchromatiques, asymétriques, et surtout multipolaires.



Les myosarcomes se caractérisent comme tumeurs malignes non seulement par la rapidité de leur croissance, mais aussi par leur tendance envahissante et infectante. Ils fournissent en effet des métastases qui peuvent se disséminer, le plus souvent par voie sanguine, dans le foie, les poumons, les ganglions bronchiques (Birch-Hirschfeld, Mastry), le pancréas, les muscles (Minkowski), etc.



Fig. 101. — Myosarcome atypique (Menetrier).

Coupe provenant d'un volumineux myome malin enlevé par Lejars.

La tumeur est formée de cellules pour la plupart fusiformes, à noyau en bâtonnet, à protoplasme effilé aux deux extrémités et finement strié longitudinalement. Ces cellules ont en grande partie conservé l'apparence des fibres musculaires lisses, elles sont seulement plus volumineuses, leurs noyaux sont plus gros et plus irréguliers. Elles sont en outre mêlées d'éléments géants, irrégulièrement semés au milieu d'elles, et se présentant soit avec des noyaux gigantesques, soit avec des noyaux multiples dans de vastes plaques protoplasmiques.

A, cellules fusiformes de type musculaire; B, cellule géante à noyaux multiples, dont deux noyaux pycnotiques et deux noyaux en couronne; C, cellule géante à noyau unique hyperchromatique. (Grossissement : 800 D.)

Localement, ils peuvent envahir les ligaments larges (Mastry).

Les myosarcomes sont surtout fréquents dans l'utérus, mais ils peuvent encore se rencontrer dans les parois du tube digestif, estomac surtout (Hansemann, Moser, Einsing, Borrmann, Brodowski), donnant des métastases dans le foie, le poumon, les reins; Ribbert a observé un myosarcome du jéjunum, Landsteiner de la vésicule biliaire.

L'ovaire, le rein, la vessie peuvent encore en être le point de départ. Dans ces formes malignes des myomes, l'atypie cellulaire est



souvent très peu prononcée et nullement en rapport avec les propriétés infectantes. Si bien que Minkowski, qui a observé un cas de myome utérin généralisé au foie, au poumon, aux muscles du bras, a cru pouvoir considérer son cas comme généralisation de myome bénin! Notre définition du cancer ne nous permet pas d'admettre une semblable explication.

**Rhabdomyosarcomes.** — Les myomes striés sont très rares à l'état pur. Ce sont de petites tumeurs de la grosseur d'une noix, d'une noisette, formées de fibres anormalement conformées, grêles ou creuses, ou fusiformes avec striation plus ou moins nette, ou des formes variées avec noyaux multiples. Ils se rencontrent le plus souvent dans les reins, les organes génitaux, la vessie, le cœur, l'œsophage, et surtout dans des tumeurs à tissus multiples telles que les tératomes ou les embryomes.

Quelques observations les montrent capables de malignité. Wolfensberger a rapporté un cas de myome strié œsophagien avec métastases ganglionnaires. Stœrk a vu un rhabdomyome du testicule (mais il s'agit là vraisemblablement d'un embryome) disséminer des métastases musculaires dans les ganglions rétropéritonéaux, médiastinaux et cervicaux. Enfin, dans un cas de Benenati, les métastases paraissaient purement sarcomateuses (1).

#### 4. — TUMEURS A TISSUS MULTIPLES. TÉRATOMES ET EMBRYOMES. LEUR ÉVOLUTION CANCÉREUSE.

**Formes et variétés des tumeurs à tissus multiples.** — Jusqu'à présent, nous avons classé les cancers suivant les tissus normaux aux dépens desquels ils se développent et, reconstituant les diverses étapes de leur formation, nous avons vu qu'en règle générale ils dérivent des hyperplasies irritatives ou inflammatoires. Les états hyperplasiques précancéreux sont habituellement constitués par le développement simultané des tissus conjonctifs et épithéliaux de l'organe atteint, tandis qu'au stade néoplasique, cancéreux, il se fait une sélection du processus qui s'individualise sur une seule espèce cellulaire dont la végétation indéfinie et envahissante constitue le cancer.

Nous avons vu également qu'à côté de ces cancers dérivant du tissu même de l'organe où ils se développent d'autres cancers résultaient de l'évolution néoplasique d'éléments étrangers au terrain matriciel, d'éléments en ectopie, par suite d'un vice du développement embryonnaire et constituant ce que nous avons appelé les cancers d'origine hétérotopique. Il s'agissait d'ailleurs, dans les faits que nous

(1) WOLFENSBERGER, Ueber ein Rhabdomyome der Speiseröhre (*Ziegler's Beiträge*, XIV). — STÖRK, *Zeitschr. f. Heilk.*, XXII. — BENENATI, *Virchow's Archiv*, CLXXI.



avons cités, de tumeurs assez semblables aux premières et formées, au stade néoplasique, par la prolifération indéfinie d'une seule variété d'éléments cellulaires.

C'est d'anomalies de ce genre que nous avons encore à nous occuper, et à la rigueur nous aurions pu reporter à ce chapitre toutes les tumeurs de même origine que nous avons précédemment mentionnées, si leur analogie avec les cancers de la région et leur simplicité de structure ne nous eussent fait adopter un ordre différent. Nous préférons en effet grouper ici seulement les anomalies plus complexes, dans lesquelles les tissus en hétérotopie sont multiples et peuvent être le point de départ de cancers, soit simples comme les précédents, soit même également multiples, et reproduisant dans leurs métastases la complexité initiale du tissu qui leur a donné naissance.

Ces formations hétérotopiques se présentent en effet avec une complexité variable, qui semble indiquer des processus pathogéniques différents, et qui nous servira à les classer.

Simple kyste épidermique, distant de l'épiderme et inclus au milieu des tissus; tumeur solide ou kystique dans laquelle, en même temps qu'un développement épithélial hyperplasique ou néoplasique, le stroma conjonctif renferme des tissus divers, cartilage, os, fibres musculaires; enfin masse compliquée de tissus de toutes variétés, pouvant s'agencer en organes soit rudimentaires, soit même pleinement constitués, glandes, poils, dents, parois intestinales, tissu nerveux, etc.; tels sont les divers degrés de complexité que peuvent présenter ces tumeurs.

Et l'on en peut conclure que, tandis que les unes représentent le déplacement de quelques germes d'un tissu et leur enclavement au cours du développement, que les autres indiquent une malformation plus grave, intéressant plusieurs tissus, les dernières, où tous les éléments de l'organisme peuvent éventuellement se rencontrer, prennent la signification, non plus d'une malformation de tissus ou d'organes, mais bien d'une monstruosité parasitaire, d'un organisme anormalement développé, d'un embryon monstrueux inclus dans les tissus.

Ainsi nous pourrions diviser ces tumeurs à tissus complexes en deux classes, et d'après leur structure, et d'après leur origine: 1° les *malformations hétérotopiques*, 2° les *monstruosités parasites*, que nous avons désignées sous le nom de *tumeurs embryonnaires* (1), et qui plus généralement sont aujourd'hui décrites comme *embryomes*.

**Malformations hétérotopiques.** — Dans les malformations hétérotopiques, nous rangerons toutes les tumeurs simples ou complexes, formées de tissus étrangers à la région ou à l'organe dans

(1) MENETRIER, art. *Tumeurs*, in Traité de Pathologie générale de BOUCHARD.



lesquels on les rencontre, et qui paraissent résulter d'un trouble plus ou moins grave du développement embryonnaire ou fœtal.

Les plus simples, nous en avons déjà parlé, ce sont les kystes athéromateux et les dermoïdes cutanés, les naevi, les kystes ciliés du foie, de l'œsophage, de l'estomac, les branchiomes du cou, du corps thyroïde, les hypernéphromes des reins et du foie, etc.

Leur mécanisme pathogénique paraît nettement expliqué par la théorie de l'enclavement, émise par Verneuil et développée par Lannelongue. Un fragment d'épiderme ou d'un tissu quelconque s'est séparé au cours du développement de sa couche génératrice, soit par suite d'un plissement du tégument, soit au cours de la fermeture des fentes branchiales, de la disparition des organes temporaires de l'embryon ou du fœtus, et s'est trouvé ainsi enclavé dans la profondeur, où, continuant à croître en situation anormale, il donne naissance à des formations tumorales, soit kystiques, soit solides, selon les propriétés mêmes des éléments qui le constituent.

Cette pathogénie a d'ailleurs l'appui du contrôle expérimental, puisque des inclusions d'épiderme, soit traumatiques, soit opératoires, peuvent amener la production de kystes épidermiques dans la profondeur des tissus, dans la chambre antérieure de l'œil; et nous avons en outre précédemment rapporté les expériences de greffes, reproduisant chez les animaux des tumeurs analogues.

Elle s'applique également à des formations plus complexes, aux tumeurs à tissus multiples de la face et du cou, de la mamelle, des reins, de l'utérus, du vagin et de la vessie, qui se rencontrent précisément dans des régions où le développement de l'embryon est particulièrement compliqué, où se font de nombreux remaniements de tissus, où des organes temporaires, utilisés seulement pendant la vie embryonnaire ou fœtale, normalement destinés à disparaître complètement, peuvent éventuellement laisser des reliquats persistants.

Ces malformations à forme de tumeurs ne sont pas des productions malignes, ce ne sont pas des cancers, mais le cancer se développe fréquemment à leurs dépens, et c'est en quoi elles nous intéressent.

Ce ne sont pas, en effet, de simples malformations, ce sont aussi des tumeurs; les cellules en hétérotopie, non seulement n'ont pas disparu comme elles eussent dû faire normalement, mais encore elles se sont développées, multipliées; elles ont formé un néoplasme; elles ont commencé l'évolution néoplasique, et nous avons là, en effet, des formations analogues aux hyperplasies inflammatoires ou irritatives, la situation anormale des éléments, l'hétérotopie les mettant vraisemblablement dans des conditions d'irritation analogues à celles que réalisent les agents inflammatoires dans la formation des hyperplasies, dans le développement des adénomes ou des papillomes. Et c'est ainsi que ces malformations tumorales représentent, dans l'évo-



lution néoplasique qui aboutit au cancer, un stade analogue à celui que représentent les hyperplasies et les adénomes.

Nous avons d'ailleurs pour les hétérotopies simples, dont nous nous sommes seulement occupés, fourni des exemples de cette évolution cancéreuse.

Les malformations plus complexes nous en présentent également, avec en plus la possibilité d'une complexité du cancer développé à leurs dépens.

Les tumeurs complexes des glandes salivaires, du cou, des régions parabuccales, prennent très vraisemblablement leur origine dans la persistance et l'évolution néoplasique ultérieure de résidus des arcs branchiaux, et c'est avec raison que Veau propose de les rattacher aux branchiomes.

Tels sont les cylindromes ou tumeurs à corps oviformes, formées de lobes ou de tubes épithéliomateux et d'un stroma myxomateux (Malassez), et les tumeurs complexes des glandes salivaires, dans lesquelles, avec des amas cellulaires épithéliaux, on trouve un tissu conjonctif muqueux, fibreux, sarcomateux, mêlé de cartilage, de parties osseuses ou graisseuses.

Ces tumeurs sont d'ailleurs rarement malignes, ou du moins, si elles récidivent localement, elles forment rarement des métastases.

Les tumeurs complexes des reins (1) sont surtout fréquentes chez l'enfant, et très habituellement confondues sous le nom de sarcomes du rein. Nous en prendrons comme exemple une tumeur du rein enlevée par Broca chez un enfant de dix-huit mois, et qui pesait 1 kilogramme. C'était une masse ovoïde, assez lisse, de couleur gris rosé à la coupe, avec des infiltrations sanguines, de consistance encéphaloïde. Le tissu rénal persistant, et réduit à l'état d'une mince coque de 1 à 5 millimètres d'épaisseur, coiffait la moitié supérieure de la tumeur; ce tissu rénal restant distinct de la masse néoplasique qui semblait s'être développée à son centre, le refoulant, le distendant sans se confondre avec lui. Au microscope, la tumeur est en majeure partie constituée par un tissu d'apparence sarcomateuse, formé de cellules fusiformes, assez courtes, à noyau ovoïde central, tassées étroitement les unes contre les autres; de place en place, se trouvent des formations épithéliales, d'apparence glandulaires, en tubes courts, parfois renflés à une de leurs extrémités, généralement distants les uns des autres, et tapissés par un épithélium cylindrique bas, à une seule couche, à noyau ovoïde, peu coloré. Irrégulièrement disséminées se rencontrent aussi des fibres musculaires striées, très longues et très

(1) ALBARRAN et IMBERT, Les tumeurs du rein. — BIRCH-HIRSCHFELD, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nieren Geschwulste (*Ziegler's Beiträge*, Bd. XXIV). — H. MECKEL, Beiträge zur Kenntniss der Sogenannten embryonalen Drüsengeschwulste des Niere (*Ziegler's Beiträge*, Bd. XXIV). — ENGELKEN, Metastasierende embryonale Drüsengeschwulst der Nierengegend im Kindesalter (*Ziegler's Beiträge*, Bd. XXVI).



grèles. Dans d'autres cas, les cellules qui entourent les formations épithéliales sont de petites cellules rondes. On peut également y rencontrer des fibres musculaires lisses, et même des îlots de cartilage hyalin.

Dans ces tumeurs, Ribbert a vu des figures épithéliales qu'il considère comme analogues aux rosettes du gliome, et rattache ainsi au système nerveux.

Il est assez difficile de préciser l'origine exacte de ces tumeurs ; l'opinion de Birch-Hirschfeld, qui les fait dériver du corps de Wolff, paraît néanmoins vraisemblable, au moins en ce qui concerne ces formes à tissus complexes, car nous avons précédemment décrit une tumeur également congénitale du rein, mais constituée par un seul tissu, et que nous avons cru pouvoir considérer comme un épithéliome rénal de type fœtal.

Ces tumeurs, indépendamment de leur croissance locale indéfinie, peuvent en outre prouver leur malignité par l'envahissement des vaisseaux, de la veine cave notamment, et par la formation de métastases, soit purement sarcomateuses, soit renfermant les diverses variétés de tissus qui constituaient la tumeur primitive.

Des tumeurs à tissus complexes se rencontrent également dans la mamelle, l'utérus, le vagin, la vessie, etc. ; nous ne ferons que les mentionner, connaissant mal leur évolution cancéreuse.

**Embryomes et cancers d'origine embryonnaire.** — Ce sont les plus complexes des tumeurs que l'on puisse rencontrer dans l'organisme, si complexes même qu'elles représentent plutôt un organisme parasitaire qu'une tumeur par prolifération des éléments constituants du sujet qui en est porteur. On peut, en effet, y rencontrer non seulement toutes les variétés des éléments cellulaires des tissus, mais encore trouver ces éléments associés en organes, soit encore de structure embryonnaire, soit entièrement semblables à ceux de l'adulte, et il n'y manque guère qu'une ordination régulière de ces organes pour qu'un organisme indépendant y soit reconnaissable.

Un certain nombre de théories ont été proposées pour expliquer ces monstruosité.

Dans un premier ordre de faits, il s'agirait simplement d'un cas particulier de l'histoire des diplogénèses ; de deux germes jumeaux accolés en concurrence vitale en raison de leur proximité et de la communauté de leurs sources nutritives, le plus faible s'arrête dans son développement et devient, soit par adhérence superficielle, soit par absorption, une annexe parasitaire du premier. Ces modalités dépendant des rapports réciproques des deux germes l'un par rapport à l'autre sont trop longues à décrire ici, mais on en trouvera un exposé d'une clarté parfaite dans la *Pathogénie générale de l'embryon* de Mathias Duval (1). La tumeur doit être alors considérée

(1) MATHIAS DUVAL, *Pathogénie générale de l'embryon*, in *Traité de pathologie générale* de BOUCHARD, Paris, 1895.



comme le frère jumeau du porteur, c'est la *théorie du fœtus in fœtu*.

Comme les tumeurs à tissus multiples se rencontrent avec une particulière fréquence dans les ovaires, Waldeyer attribua leur origine à l'évolution des cellules sexuelles. Mathias Duval et Répin (1) ont particulièrement développé cette *théorie parthénogénétique*, dans laquelle on admet que l'ovule non fécondé est cependant capable de prolifération, comme le prouve l'exemple des animaux inférieurs où ce mode de reproduction donne des organismes parfaitement constitués; chez les animaux supérieurs il aboutirait seulement à la production de monstruosité. Lang dès 1871 applique cette conception aux tumeurs tératoïdes du testicule, notion qui trouve sa confirmation dans la constatation faite par Balbiani d'ovules persistants jusqu'à la puberté dans le testicule, et qui fut également depuis admise et développée par Pilliet et Costes, par Wilms, etc. (2).

Une troisième hypothèse, celle des *cellules nodales de Bard* (3), admet le développement de ces tumeurs aux dépens de cellules complexes de l'embryon qui, possédant la propriété de donner naissance, par leurs dédoublements successifs, aux tissus multiples de l'organisme adulte, pourraient aussi, par leur prolifération néoplasique, produire des tumeurs constituées également par des tissus multiples.

Cette conception entièrement imaginaire trouve néanmoins une sorte de confirmation dans la *théorie blastomérique* plus récemment émise, et qui paraît actuellement la plus favorablement acceptée.

Les expériences de W. Roux et de ses élèves, de Hertwig, Schultze, Driesch, Wilson, Morgan, Herlitzka, etc., ont montré que les blastomères d'un œuf fécondé sont capables de fournir chacune un embryon parfaitement constitué, et que l'on peut ainsi obtenir deux ou même quatre individus complets aux dépens d'un seul œuf normalement fécondé, par un isolement artificiel des deux ou quatre premières blastomères.

Roux aurait observé d'autre part, chez des larves de grenouille, au milieu des feuilletts embryonnaires déjà bien constitués, des cellules isolées qui lui parurent être des blastomères et émit l'hypothèse qu'il en pourrait provenir des néoplasmes. Cette hypothèse fut développée par Bonnet (1900) et admise depuis par Wilms. Les blastomères persistant dans les tissus seraient, comme les cellules nodales de Bard, le point de départ de tumeurs pouvant éventuellement renfermer tous les éléments cellulaires de l'organisme, puisqu'elles sont en réalité capables de former un organisme entier.

(1) MATHIAS DUVAL, Pathogénie générale de l'embryon, in *Traité de pathologie générale* de BOUCHARD. — RÉPIN, Thèse de Paris, 1891.

(2) PILLIET et COSTES, Étude histologique sur les épithéliomes du testicule (*Revue de chir.*, 1895). — WILMS, Die teratoïde Geschwulste der Hoden (*Ziegler's Beiträge*, 1896).

(3) BARD, Des tumeurs à tissus multiples (*Lyon méd.*, 1888). — TRÉVOUX, Des tumeurs à tissus multiples. Thèse de Lyon, 1888.



Ces diverses théories, qui nous fournissent des explications satisfaisantes de la genèse des embryomes, ne nous paraissent d'ailleurs nullement exclusives les unes des autres. Et chacune même paraît s'adapter plus précisément à l'une ou l'autre des variétés principales de ces tumeurs à tissus complexes.

C'est dans les tumeurs superficielles, dont le siège le plus fréquent est la région sacro-coccygienne, que nous avons trouvé les ébauches d'organisation les plus compliquées. Dans une telle tumeur prise pour exemple, nous relevons notamment des formations kystiques dont le revêtement représente une muqueuse gastrique, avec glandes parfaitement constituées et se continuant dans la même poche avec une muqueuse intestinale dont les glandes de Lieberkühn se distinguent de l'état normal seulement par l'ampleur de leurs culs-de-sac plusieurs fois ramifiés; une capsule surrénale volumineuse, mais presque exclusivement formée de tissu cortical; une masse de tissu nerveux, rappelant la structure du cervelet du fœtus; et, de-ci de-là, des glandes cutanées, sudoripares, sébacées, des glandes acineuses, muqueuses, du tissu ganglionnaire, de l'os, du cartilage, des muscles, des corpuscules de Pacini, des poils et de l'épiderme, le tout formant une masse volumineuse, mi-solide, mi-kystique, avec accumulation dans les cavités de produits épidermiques desquamés en masse d'apparence sébacée, ou de liquide muqueux ou séreux.

Les *dermoïdes ovariens* constituent la variété la plus fréquente des embryomes. Ils se présentent habituellement sous forme kystique. Une poche de dimensions variables, parfois énorme, pleine d'une masse demi-solide, sébacée, ou mélicérique avec des touffes de poils, ou encore d'un liquide jaune, huileux, et dont la surface interne, assez lisse dans la plus grande étendue, présente, en un point plus ou moins circonscrit, une saillie ou une masse tumorale saillante, dans laquelle on peut reconnaître des tissus ou des organes dont la présence au premier abord paraît insolite en pareil siège, des dents, des poils, des plaques osseuses ou cartilagineuses. Dans quelques cas rares, comme celui de Répin, la masse néoplasique présente même une vague ressemblance avec un fœtus.

Au microscope, la poche est formée d'une paroi de tissu conjonctif fibreux, tapissé à sa face interne d'un revêtement de cellules épithéliales sur une ou plusieurs couches, que Chevassu considère comme correspondant à un épithélium amniotique (1).

L'embryon proprement dit est représenté par la portion de la paroi saillante en tumeur à l'intérieur de la poche, là où sont implantés les dents, les poils, et où l'examen histologique fait reconnaître dans un désordre inexprimable l'ensemble de tous les tissus qui peuvent entrer dans la constitution d'un organisme : épithéliums

(1) Soc. anat., 1904.



en masses solides, ou en revêtements kystiques, pavimenteux ou cylindriques, muqueux ou ciliés; glandes sébacées, sudoripares, glandes muqueuses, glandes salivaires; tissu nerveux; tissu thyroïdien (1); fibres musculaires lisses ou striées; os, cartilage; germes dentaires, ou dents adultes parfaitement conformées, etc. L'étude minutieuse des divers points de la tumeur permet ainsi d'identifier les éléments les plus variés, et qui peuvent se présenter côte à côte, les uns avec des caractères encore embryonnaires ou fœtaux, les autres parfaitement différenciés et adultes. Il y a d'ailleurs une grande différence d'un cas à l'autre dans la constitution de ces tumeurs: les unes fort simples, avec un minimum de tissus représentés, les autres extrêmement complexes, et parfois avec une prodigieuse multiplication de certains éléments, comme les dents, qui ont été rencontrées au nombre de plusieurs centaines.

Les *embryomes testiculaires*, moins fréquents que ceux de l'ovaire, constituent néanmoins une des variétés les plus importantes des tumeurs du testicule. Ils se présentent rarement sous la forme de tumeur enkystée, si commune dans l'ovaire, et ce sont le plus souvent des tumeurs mi-solides, mi-kystiques, incluses dans le parenchyme testiculaire et sans poche enveloppante.

On y retrouve les mêmes variétés de tissus que dans les embryomes ovariens, des épithéliums tapissant des cavités kystiques, épithéliums pavimenteux, cylindriques, et même neuro-épithélium (Chevassu) (2); des épithéliums glandulaires, des parenchymes reconnaissables, poumons, rein, ovaire; mais le tissu nerveux y est très rare: Wilms n'en a pas rencontré; Cornil a cependant observé des cellules ganglionnaires; de même les dents y sont exceptionnelles, cinq cas seulement en sont connus. On y trouve également du cartilage, de l'os, des fibres musculaires, et c'est dans les tératomes du testicule qu'ont été rencontrées les cellules angioplastiques de Mallassez. Au surplus, ces tumeurs se présentent avec une complexité variable, parfois minime, ce qui les a fait décrire en nombre de cas comme tumeurs simples: *maladies kystiques* du testicule quand prédominaient les cavités à revêtement épithélial cylindrique, *enchondromes*, *myomes*, *myxomes*, *ostéomes*, *kystes dermoïdes*, et qui sont en réalité des embryomes plus ou moins rudimentaires.

Des *embryomes* se rencontrent encore dans la cavité abdominale (monstres endocymiens), dans la cavité thoracique, au niveau de l'extrémité céphalique, dans la cavité crânienne, ou les cavités de la face.

Comme les malformations hétérotopiques, les embryomes sont formés d'éléments cellulaires prédisposés, par l'hétérotopie, par l'anomalie de leur formation, par les conditions biologiques anor-

(1) LECÈNE, Sur la présence de tissu thyroïdien dans la paroi des kystes dermoïdes de l'ovaire (*Ann. de gyn. et d'obst.*, 1904).

(2) CHEVASSU, Tumeurs du testicule. Thèse de Paris, 1906.



males dans lesquelles ils vivent, à l'évolution néoplasique, et ils peuvent être le point de départ de cancers, soit semblables à ceux de leurs tissus homologues de l'organisme adulte, soit présentant des particularités de structure et d'évolution en rapport avec les particularités mêmes de leur constitution.

Cette évolution cancéreuse s'observe d'ailleurs surtout dans les embryomes de l'ovaire et du testicule; elle est au contraire fort rare pour les autres variétés (1).

Dans les *embryomes ovariens*, la forme de cancer la plus fréquemment observée est l'épithéliome pavimenteux qui, dans le plus grand nombre des cas, est un épithéliome ectodermique typique, avec évolution cornée, et globes épidermiques. Sur 24 observations de tumeurs malignes développées aux dépens de dermoïdes ovariens, Masson relève en effet 10 épithéliomes pavimenteux. Et dans un travail plus récent, A. Pölzl en cite 14 observations. Chavannaz a vu un épithéliome pavimenteux tubulé.

Ce peuvent être également des cancers conjonctifs. Masson cite trois cas de sarcomes et trois qualifiés d'endothélio-sarcomes. Neumann a observé une dégénérescence maligne périthéliomateuse, et Orillard a vu des tumeurs myxomateuses envahissant le péritoine (2).

Dans tous ces cas, l'embryome s'est comporté comme l'organisme, où un seul tissu évolue en cancer; de même, des tissus multiples qui le constituent, un seul a présenté la prolifération néoplasique.

Mais il peut aussi arriver que le cancer soit, comme la tumeur primitive, composé de plusieurs tissus. Soit que les métastases présentent réellement une composition complexe et multitissulaire, soit encore que l'évolution néoplasique ait simultanément intéressé plusieurs des tissus de l'embryome, chacun évoluant d'ailleurs isolément.

Nous avons étudié un cas de ce genre, un dermoïde ovarien enlevé par Lejars, et qui présentait à la fois un épithéliome pavimenteux lobulé à globes épidermiques et des végétations sarcomeuses poussant à la surface externe du kyste, envahissant le péritoine du petit bassin et les anses intestinales avoisinantes. C'était

(1) GRAFF, Tumeur dermoïde rétro-rectale avec dégénérescence adéno-carcinomeuse (*Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, 1903).

(2) L. DOR et L. BÉRARD, De la dégénérescence maligne des kystes dermoïdes de l'ovaire (*Gaz. hebdom.*, 1896). — MASSON, De la dégénérescence maligne des kystes dermoïdes de l'ovaire. Thèse de Lyon, 1896-97. — CHAVANNAZ, Dégénérescence épithéliomateuse d'un kyste dermoïde de l'ovaire (*Journ. de méd. de Bordeaux*, 1897). — G. NEUMANN, Un cas de kyste dermoïde développé aux dépens d'un ovaire sur-numéraire avec dégénérescence maligne de la paroi kystique (*Arch. f. Gynäk.*, 1899). — ANNA PÖLZL, Ein Fall von Plattenepithelcarcinom einer Demoidcyste des ovariums (*Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1904). — POUPINEL, Tumeur kystique à tissus multiples de l'ovaire, généralisation au mésentère et au grand épiploon, ovariectomie, mort par choc opératoire (*Soc. anat.*, 1889). — ORILLARD, Tumeur mixte de l'ovaire. Ouverture du kyste dans le péritoine, greffes péritonéales multiples (*Soc. anat.*, 1893).



une grosse tumeur kystique de l'ovaire, renfermant un liquide jaune huileux et des touffes de poils. La paroi de cette poche, irrégulièrement et inégalement épaissie en ses divers points, présente à sa face externe une masse végétante molle et grisâtre, à sa face interne des éminences dures, osseuses par places, où sont implantés trois dents, des poils, et qui sont en partie recouvertes d'enduits sébacés. L'examen histologique portant au niveau de cette dernière partie montre la multiplicité des tissus ou des organes, dents, os, cartilages, poils, glandes sébacées, glandes muqueuses, épithéliums cylindriques et pavimenteux, qui caractérisent les embryomes. Dans cette zone proprement embryonnaire, il n'y a pas de cancer. C'est à quelque distance, dans la paroi épaissie et indurée de la poche kystique, que l'épithélium de revêtement interne, qui est de type pavimenteux stratifié, s'épaissit, végète, infiltre sur toute son épaisseur la paroi fibreuse, en lobes et lobules épithéliomateux, parsemés d'îlots de dégénérescence cornée et de globes épidermiques arrondis et parfaitement typiques, et cette prolifération épithéliomateuse arrive jusqu'à la surface externe du kyste, où elle forme des mamelons durs, aplatis, non végétants. C'est sur un autre point de la face externe du kyste, et également à quelque distance de la masse embryonnaire, que sont implantées les végétations molles précédemment signalées, et qui présentent la structure d'un sarcome où prédominent les cellules fusiformes, mais où se voient aussi mêlées de grosses cellules rondes ou polyédriques, atypiques, et présentant une abondance extrême de figures karyokinétiques, souvent anormales.

Les végétations implantées au voisinage du kyste, sur le péritoine pariétal et sur l'intestin, présentent seulement cette dernière structure. Il y a donc là deux types de cancer, l'un épithélial et l'autre conjonctif, évoluant parallèlement, et prenant tous deux leur origine dans la paroi kystique d'un embryome ovarien.

Les *embryomes du testicule* sont également capables de l'évolution cancéreuse, et présentent même des formes très malignes. Tantôt un seul élément prédomine dans la prolifération néoplasique, et ici c'est le type de l'épithéliome cylindrique, se rencontrant aussi bien dans la tumeur initiale que dans les métastases, qui constitue la forme épithéliale la plus commune. Les cancers conjonctifs sont à cellules rondes ou fusiformes. Mais souvent l'évolution cancéreuse est complexe, les métastases renferment des tissus multiples(1), des cartilages, des kystes à revêtements épithéliaux, des fibres musculaires, et la question se pose de savoir si cela résulte de la migration simultanée d'éléments différenciés, issus des divers tissus de la tumeur initiale, ou si les cellules néoplasiques en migration ne sont pas elles-mêmes des cellules complexes, capables de donner

(1) DECOUVELAERE et AUGIER, Tumeur mixte du testicule avec généralisation ganglionnaire (*Journ. des sciences méd. de Lille*, 1903).



naissance, par leur multiplication ultérieure dans les tissus où elles se fixent, aux diverses variétés d'éléments qui composent ces métastases.

**Plasmodiome malin.** — Parmi les néoplasies malignes qui se développent aux dépens des embryomes, il en est une, plus fréquente dans les embryomes testiculaires que dans les embryomes ovariens, et qui est particulièrement intéressante en raison des opinions divergentes que les auteurs qui l'ont observée ont émise à son endroit.

Cette forme est caractérisée par les apparences hématodes, anormalement vasculaires, hémorragiques même, que présentent soit la tumeur initiale testiculaire, soit seulement ses métastases. Car ce sont des tumeurs très malignes et qui se généralisent aux ganglions, au foie, aux poumons, dans la rate, les reins, etc. Le tissu en est par places grumeleux, rougeâtre, comme de la boue splénique, avec des cavités remplies de végétations entremêlées de caillots sanguins, ou encore comparable, pour la couleur et la consistance, aux caillots fibrineux des anévrysmes. Au microscope, ces néoplasies se spécialisent par la présence d'éléments gigantesques, multinucléés, vastes plaques protoplasmiques souvent semées de vacuoles, dont quelques-unes sont parfois remplies de globules rouges (fig. 102).

C'est le *sarcome angioplastique* de Malassez et Monod.

Ce serait d'autre part, pour un grand nombre d'auteurs récents, un *placentome testiculaire*, une tumeur choriale identifiable aux néoplasies d'origine placentaire qui se développent parfois dans l'utérus après l'accouchement, et dont nous nous occuperons ci-après.

Malassez et Monod firent en effet de ces grandes cellules multinucléées des cellules vaso-formatives, en raison de leurs connexions avec les lacs vasculaires de la tumeur, de la présence de globules rouges à leur intérieur, et de leur analogie avec les éléments vaso-formateurs décrits par Ranvier dans l'épiploon en voie de développement. Ils étendirent d'ailleurs cette assimilation aux néoplasies des sarcomes osseux, et s'efforcèrent de constituer un type de sarcome du tissu vasculaire, le *sarcome angioplastique*. Cette conception, confirmée par les observations de Carnot et Marie, de Dopter, qui, comme la tumeur de Malassez et Monod, concernent également des embryomes du testicule, a été particulièrement développée par Brault, qui, considérant le sarcome comme une tumeur essentiellement vasculaire, fait de la tumeur angioplastique la forme la plus caractéristique, et spécialisée par la formation de plaques protoplasmiques à noyaux multiples et de réseaux vaso-formatifs (1).

(1) MALASSEZ et MONOD, *Arch. de physiol.*, 1878. — CARNOT et MARIE, *Soc. anat.*, 1898. — DOPTER, Sur un cas de sarcome angioplastique. — BRAULT, in CORNIL et RANVIER, *Traité d'histol. pathol.*, 3<sup>e</sup> édition. — SCHLAGENHAUFER, Ueber vorkommen Chorionepitheliom und Traubenmolenartigen Wucherungen in Teratomen (*Verhandl. d. Deutsch. path. Gesell.* 1902). — W. RISEL, Ueber das maligne Chorionepitheliom und die analogen Wucherungen in Hodenteratomen (*Arbeit. aus d. path. Inst. zu Leipzig*, 1903). — DILLMANN, Ueber einen Fall von Chorionepitheliom beim Manne (*Zeitschr. f. Krebs forschung*, 1905). — CHEVASSU, Thèse de Paris, 1906.



Une autre interprétation, émise d'abord par Schlagenhauser, et

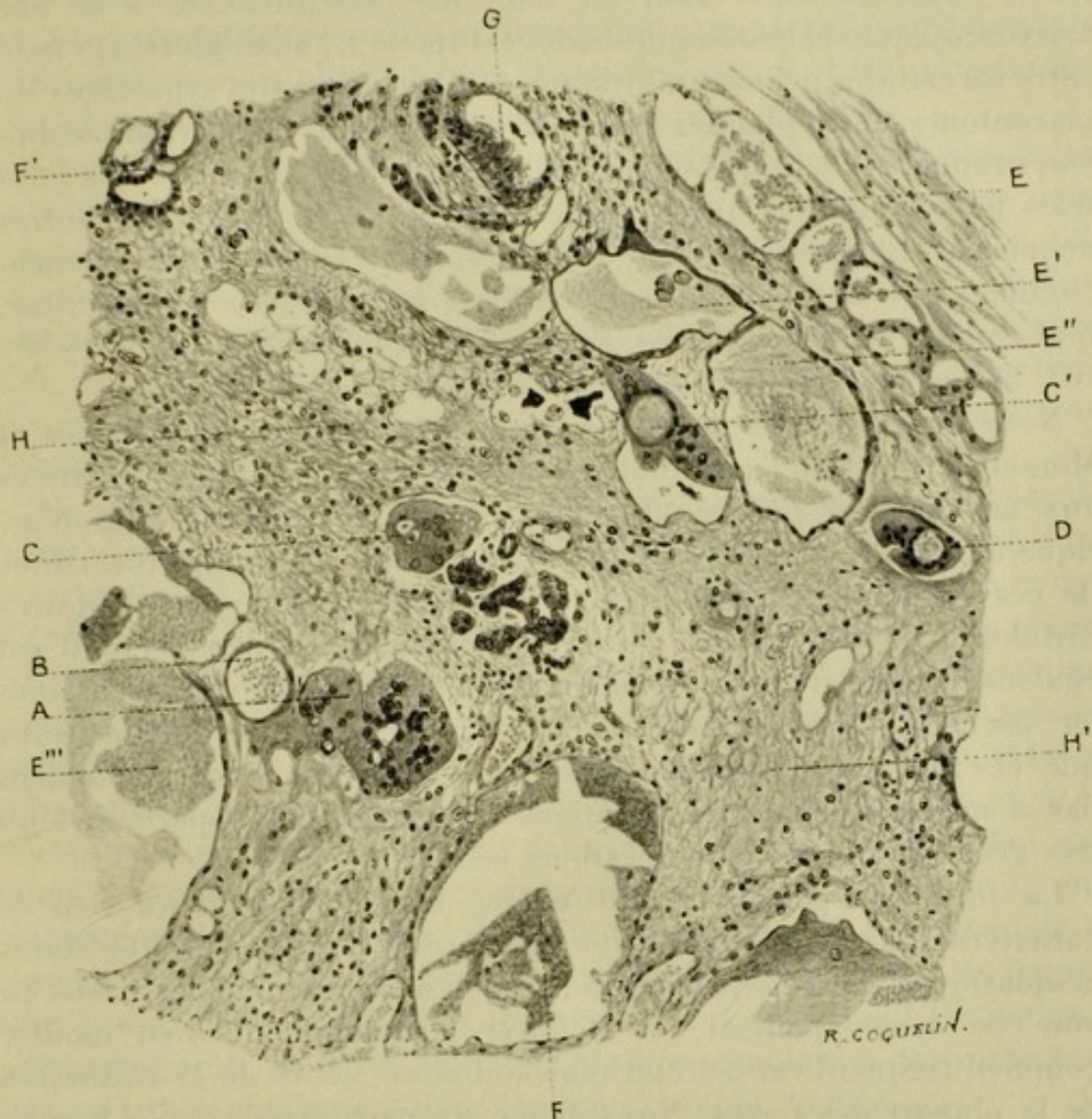


Fig. 102. — Embryome du testicule et plasmodes embryonnaires (Menetrier).

Dans un tissu conjonctif lâche, semé de lymphocytes en diapédèse, se voient des cavités sanguines contenant des globules rouges et dont les parois sont pour les unes tapissées d'un revêtement d'apparence endothéliale, pour d'autres de cellules nettement épithéliales en couche simple ou stratifiées. En connexion avec ces cavités, des cellules géantes multinucléées, de formes irrégulières, quelques-unes paraissant se continuer directement avec les parois des cavités sanguines, d'autres présentant à leur intérieur des vacuoles de dimensions variables et dont plusieurs renferment des globules rouges. Ces éléments, que nous considérons comme plasmodes embryonnaires, correspondent aux cellules vaso-formatives du sarcome angioplastique et au placentome des auteurs allemands.

A, cellule géante multinucléée en connexion directe avec une cavité vasculaire B pleine de globules rouges; C, C', cellules géantes avec une vacuole intraprotoplasmique à contenu hyalin; D, cellule géante dont une vacuole renferme des globules rouges; E, E', E'', cavités sanguines à contenu globulaire et parois endothéliales; F, F', cavités sanguines à paroi épithéliale; G, couches épithéliales stratifiées en revêtement cavitare; H, tissu conjonctif lâche du stroma. (Grossissement : 97<sup>D</sup>.)

adoptée par Steinhaus, Steinert, Wlassow, Pick, Risel, Dillmann, Chevassu, etc., qui ont publié des observations concordantes, a



assimilé ces néoplasies au *chorio-épithéliome malin*, ou *placentome*. Et ces auteurs font valoir en effet les ressemblances à la fois macroscopiques et histologiques de ces tumeurs, l'analogie très grande entre les cellules géantes multinucléées, les plasmodes syncytiaux du placentome, et les plaques à noyaux multiples de l'embryome malin, leurs rapports identiques avec les appareils vasculaires, et les infiltrats hémorragiques qui se rencontrent dans les unes et les autres néoplasies. Et puisqu'il s'agit d'embryomes, il ne paraît aucunement étonnant que des éléments placentaires ne puissent s'y rencontrer, tout comme les autres tissus dérivés des proliférations ovulaires. De fait, ils ont été décrits et figurés (Chevassu).

Nous avons précédemment discuté la conception de Malassez et Monod et contesté l'assimilation des cellules dites vaso-formatives aux myéloplaxes. La constitution d'un type de sarcome angioplastique nous paraît également contestable; le rôle sangui-formateur de ces éléments ne nous semble nullement prouvé par les figures histologiques et l'examen des préparations de ces tumeurs; il est également contesté pour l'élément normal auquel on veut les assimiler, les cellules vaso-formatives de l'épiploon; et puis nous pensons que ces plaques protoplasmiques multinucléées ne correspondent pas à une espèce cellulaire unique, mais peuvent appartenir à un très grand nombre de proliférations néoplasiques.

La forme de plasmode multinucléé n'a en effet en soi rien de caractéristique; c'est une forme commune dans les proliférations néoplasiques, c'est également une forme commune dans les tissus en voie de développement, et Retterer a notamment bien montré combien fréquent est cet état plasmodial au début de la formation de la plupart des tissus. Nous-même avons trouvé dans le foie du fœtus, et sous l'influence de l'hérédo-syphilis, des plasmodes hépatiques multinucléés, persistant encore jusqu'à la naissance (1). Aussi, tout en reconnaissant les très grandes analogies qui existent entre les embryomes malins de ce type et les placentomes, appliquerons-nous les mêmes critiques à la conception des auteurs qui assimilent les cellules géantes des embryomes aux plasmodes du syncytium placentaire, et qui se basent sur cette analogie morphologique pour considérer comme placentomes toutes les tumeurs embryomateuses où de semblables éléments se rencontrent.

Nous serions en somme plutôt disposé à admettre la multiplicité des origines cellulaires de ces formations, et à chercher, comme l'a d'ailleurs indiqué Chevassu, dans les connexions d'une néoplasie maligne à croissance rapide avec les appareils vasculaires les raisons des apparences hémorragiques spéciales de ces formes. Et nous les désignerons sous le nom de *plasmodiome malin*, correspondant à

(1) MENETRIER et RUBENS-DUVAL, Lésions histologiques du foie dans un cas d'ictère syphilitique du nouveau-né (*Arch. de méd. expér.*, 1907).



leurs apparences morphologiques et évolutives, et sans préciser exactement à quels éléments normaux différenciés ils sont apparentés, pensant même qu'ils ne correspondent pas à une forme normale différenciée, mais plutôt à une forme transitoire, l'état plasmodial des phases initiales du développement de tous les tissus.

**Placentome ou chorio-épithéliome malin.** — C'est néanmoins à côté des formes malignes des embryomes, et non parmi les cancers des organes, que nous devons placer les cancers d'origine placentaire; car ce sont là des tumeurs parasitaires, provenant d'un organisme étranger, et qui, au point de vue pathogénique, ne diffèrent des précédentes que par les conditions physiologiques au milieu desquelles elles apparaissent. Elles dérivent, en effet, d'un embryon véritable et non d'un embryome.

Ce sont des tumeurs malignes, molles, spongieuses, infiltrées de sang, qui apparaissent à la suite d'un accouchement normal ou d'un avortement, sont précédées ou non de l'élimination de môle hydatiforme, se révèlent cliniquement par des métrorragies profuses alternant avec un écoulement séreux très abondant et une altération considérable et rapide de l'état général, s'accompagnent de métastases multiples, plus particulièrement dans les poumons, et entraînent rapidement la mort en six ou neuf mois. Elles se développent dans l'utérus, et aussi plus rarement dans le vagin et les trompes. On voit dans le fond de l'utérus, au niveau de l'insertion placentaire, une tumeur brun foncé, mêlée de caillots, molle, qui peut remplir la cavité, envahir le vagin, pénétrer les parois de l'utérus et les traverser jusqu'à la séreuse. Les métastases ont également l'apparence hémorragique; dans les poumons, elles ressemblent à des infarctus. On en trouve également dans les reins, le foie, la rate.

Histologiquement (fig. 105), le néoplasme est formé de cellules polyédriques, de type épithélial, à noyau volumineux, pourvu d'un réticulum chromatique net, à protoplasma abondant, qui pénètrent dans le muscle utérin, en masses lobulées, en traînées irrégulières à la manière des épithéliomes pavimenteux, ou plus communément en infiltration diffuse, et qui sont mêlées de cellules géantes, à noyaux multiples, de plasmodies multinucléés, ou encore de cellules géantes à noyau unique énorme et bourgeonnant (fig. 106). Les mitoses se voient en abondance et surtout dans les cellules claires polyédriques.

On a beaucoup discuté sur la nature exacte de ces tumeurs, considérées d'abord comme sarcomes (sarcome déciduo-cellulaire, Saenger), sarcome placentaire, Brault, Hartmann et Toupet); elles sont, depuis les travaux de Marchand, attribuées à la prolifération néoplasique du revêtement épithélial des villosités choriales, et considérées comme un chorio-épithéliome malin. Les particularités anatomiques de ce revêtement permettent d'ailleurs d'expliquer les formes cellulaires rencontrées dans le cancer.



Les villosités placentaires sont en effet tapissées de deux couches superposées (fig. 104) : un épithélium cubique, en couche continue (couche de Langhans), qui, recouvrant directement le tissu conjonctif placentaire, représente l'ectoderme fœtal, et qui se trouve recouvert

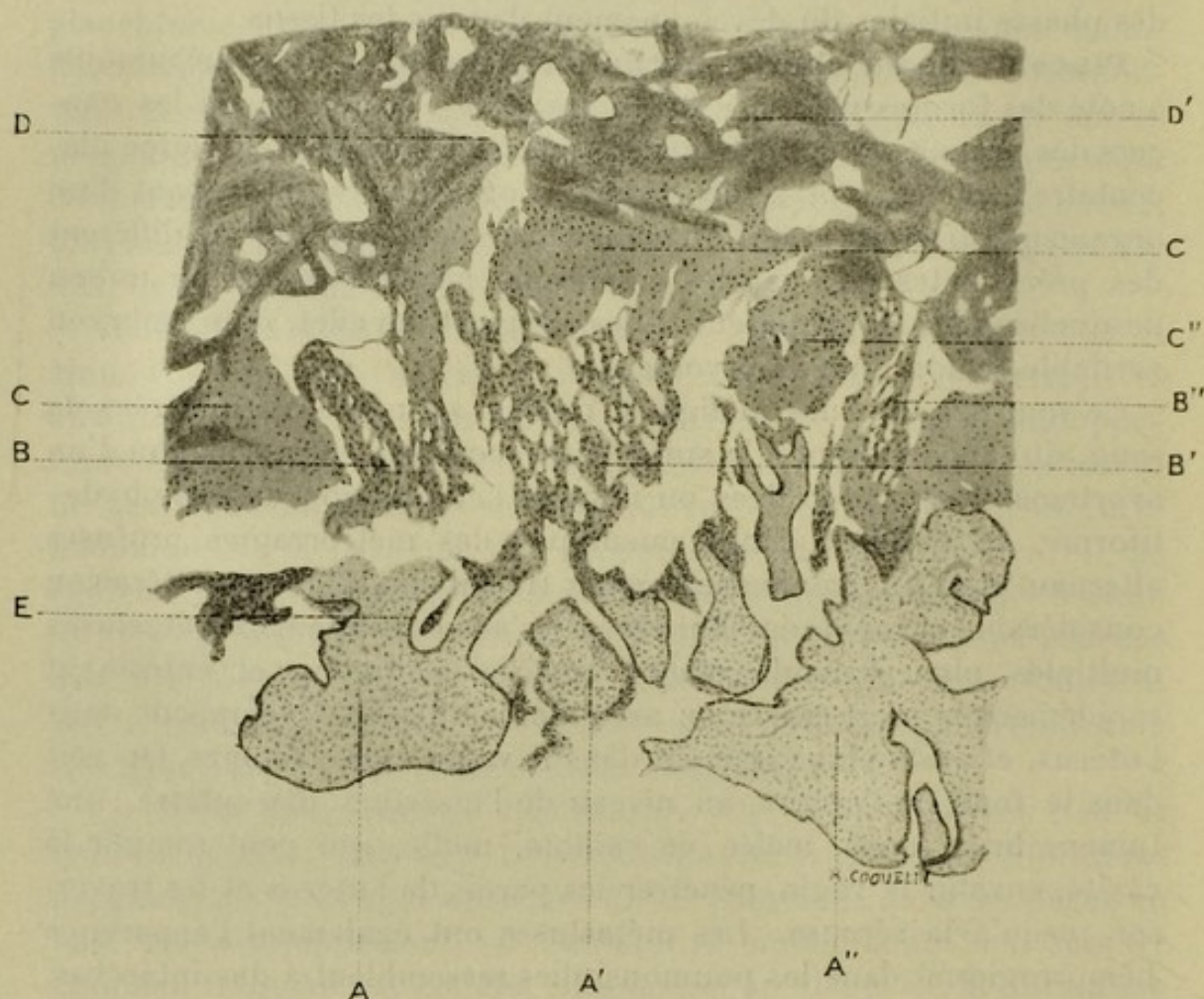


Fig. 103. — Placentome malin et môle hydatiforme (Menetrier).

Paroi utérine avec môle adhérente et végétation épithéliale du revêtement chorial. Cette pièce provient d'un utérus enlevé par Poirier peu de temps après l'élimination d'une môle hydatiforme.

Quelques fragments de la môle éliminée sont restés adhérents au niveau de l'insertion placentaire; leur tissu est formé d'une substance transparente, muqueuse, dans laquelle sont très espacées des cellules étoilées. A la surface, le revêtement chorial les tapisse complètement, en couche régulière. Au-dessous, les éléments épithéliaux sont proliférés et pénètrent au delà de la couche hématique qui recouvre la muqueuse utérine jusque dans les sinus largement ouverts de celle-ci.

A, A', A'', tissu myxomateux de la môle hydatiforme; B, B', B'', proliférations épithéliales du revêtement chorial qui s'enfoncent dans la couche d'exsudats hématiques C, C', C''; D, D', paroi utérine et sinus largement ouverts; E, point figuré à un plus fort grossissement figure 104. (Grossissement : 30<sup>D</sup>.)

lui-même du côté maternel par le syncytium, couche protoplasmique continue, semée de noyaux et non individualisée en cellules. Le syncytium est en somme un plasmode multinucléé, que d'aucuns ont voulu rattacher à l'endothélium des vaisseaux utérins, mais qui paraît bien en réalité d'origine fœtale. C'est aux dépens de ces deux revêtements épithéliaux, couche de Langhans et syncytium, que se





Fig. 104. — Épithélium chorial et syncytium (Menetrier).

Un point de la préparation représentée figure 103, à un plus fort grossissement pour montrer le détail du revêtement des villosités choriales. La figure représente une dépression de la surface d'une villosité, avec son revêtement continu, et, au centre, une masse cellulaire de même nature provenant de la paroi avoisinante, ébranchée par la coupe.

A, A', A'', paroi conjonctive placentaire, dont le tissu est plus dense qu'au centre de la villosité, mais où se voient encore quelques cellules étoilées; B, B', B'', couche épithéliale formée de cellules cubiques ou polyédriques accolées en revêtement continu (couche de Langhans). Les mêmes cellules se voient en C, C' au centre de l'îlot isolé au milieu de la cavité, et qui représente le même revêtement coupé non plus perpendiculairement, mais parallèlement à la surface de la couche conjonctive sous-jacente; D, D', D'', D''', plaques protoplasmiques multinucléées non individualisées en cellules et formant le syncytium. La couche n'est pas absolument continue, fragmentée dans les manœuvres de la coupe. Les mêmes éléments forment la périphérie E, E', E'' de l'îlot cellulaire au centre de la cavité. (Grossissement : 317 D.)



fait la prolifération néoplasique, et elle peut, comme dans le cas que nous avons fait représenter (fig. 103) partir des végétations de môle restée partiellement adhérente au fond de la cavité utérine.

La complexité du revêtement normal, point de départ de ce cancer, explique donc la multiplicité des formes cellulaires qu'on y rencontre, puisqu'on y trouve à la fois l'épithélium polyédrique, dérivé de la couche de Langhans, et les cellules géantes multinucléées correspon-



Fig. 105. — Placentome malin (Menetrier).

Même observation que pour les figures 103 et 104.

Prolifération néoplasique des cellules choriales.

Ces éléments de type épithélial, de forme généralement polyédrique, présentent des noyaux clairs, volumineux, irréguliers de forme et de dimensions, et un protoplasma étendu. Un certain nombre de cellules sont dégénérées avec noyaux en pycnose, d'autres présentent des figures d'inclusion. Ces éléments sont ici dans un sinus utérin, et mêlés d'exsudats hématiques.

A, cellules polyédriques à noyaux clairs; B, cellules à noyaux en pycnose; C, cellule incluse dans une autre cellule; D, exsudats hématiques; E, muscle utérin. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

dant au syncytium. Les cellules proliférées pénètrent dans les parois utérines et dans les vaisseaux, principalement dans les veines. Les cellules géantes se dispersent dans la musculature (fig. 106).

Les noyaux secondaires présentent les mêmes types cellulaires, ensemble ou séparément.

Au point de vue histologique, Marchand distingue deux formes principales : une forme typique, présentant les caractères du revêtement chorial aux premiers temps de la grossesse, masses syncytiales



et couches de cellules claires polyédriques, et une forme atypique, où les éléments isolés ou combinés présentent de plus grandes irrégularités morphologiques.

Ces tumeurs sont fort rares, mais les travaux récents ont montré que, en dehors de la prolifération néoplasique, les cellules chorales pénétraient fréquemment dans les parois utérines, et même dans les veines, et pouvaient éventuellement s'emboliser dans les vaisseaux du



Fig. 106. — Placentome malin (Menetrier).

D'après une préparation provenant d'un utérus enlevé par Poirier trois mois après l'élimination d'une môle hydatiforme. Dans ce second cas plus avancé, il ne restait plus trace de la môle, et le néoplasme formait une tumeur dans l'épaisseur du muscle utérin. La figure représente l'infiltration néoplasique dans le tissu musculaire de l'utérus, sous forme de cellules géantes multinucléées.

A, A', cellules géantes à noyaux multiples; B, cellule à noyau géant; C, tissu musculaire utérin; D, vaisseau sanguin. (Grossissement : 317<sup>D</sup>.)

poumon, où l'on aurait trouvé, dans des cas d'éclampsie notamment, des cellules géantes multinucléées d'origine syncytiale.

Cette migration des éléments placentaires, même sans tumeur utérine initiale, permettrait d'expliquer certains cas de choriomes du vagin, sans tumeur utérine, par pénétration rétrograde dans les veines du vagin, et Busse aurait même trouvé un chorio-épithéliome du cœur, avec utérus intact, six semaines après l'accouchement (1).

1) RIBBERT, *Geschwulstlehre*. — SAENDER, *Centralblatt f. Gynäk*, 1889. — HARTMANN et TOUPET, *Soc. anat.*, 1894. — BEACH, *Du déciduome malin*. Thèse de Paris, 1894. — MARCHAND, *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.*, XXXIX. — BUSSE, *Virch. Archiv*, CLXXIV. — BRIQUEL, *Tumeurs du placenta et tumeurs placentaires*. Thèse de Nancy, 1903. — MAX MÜNZER, *Chorioepithelioma malignum* (Revue générale, in *Centr. f. Allg. Path. u. path. Anat.*, 1902). — GOTTSCHALK, *Ueber das Sarcoma Choriodeciduocellulare* (*Berl. klin. Woch.*, 1893).



#### IV. — ÉTIOLOGIE.

Une étude générale de l'étiologie des cancers reste forcément dans un certain vague, en raison de la multiplicité des formes morbides ainsi réunies sous une étiquette commune. Si l'on veut, en effet, pour avoir des chiffres importants, s'adresser aux grandes statistiques de villes ou d'États, on n'y trouve que « le cancer », maladie, entité unique et sans distinction de formes ou d'espèces; et il n'en saurait être autrement, puisque le diagnostic clinique courant ne peut guère donner plus. Encore ce diagnostic ainsi restreint comporte-t-il bien des erreurs. Bashford (1), essayant d'en apprécier la fréquence, rapporte que sur 2886 cancers admis dans les hôpitaux de Londres, et pour lesquels le diagnostic clinique fut contrôlé par l'examen microscopique, la proportion des erreurs était de 14 p. 100 pour les cancers facilement accessibles à l'exploration et de 41 p. 100 pour les cancers profonds plus ou moins inaccessibles. Et il s'agit là de diagnostics portés par des médecins compétents, après examen complet des malades.

Pour les malades de la ville (c'est du moins ce qui se passe à Paris), le diagnostic mortuaire est porté non par le médecin traitant qui a connu et soigné le malade, mais par le médecin de l'état civil, venu constater le décès, et obligé d'imaginer un diagnostic rétrospectif. Ici l'erreur est impossible à chiffrer, et nous en devons retenir un prudent scepticisme, devant les conclusions à tirer des gros chiffres de ces statistiques, d'ailleurs si impressionnantes par leurs apparences de rigueur scientifique.

Malheureusement, si, désireux de plus de précision diagnostique, on ne veut utiliser que les documents pourvus du contrôle anatomique et histologique, les statistiques personnelles, les statistiques de services, les statistiques d'hôpital, le nombre relativement restreint des cas expose à toutes les causes d'erreur résultant de l'étude plus particulière de telles ou telles variétés de cancers, des spécialisations de services, ou plus simplement encore du hasard des séries pathologiques.

Ces réserves faites sur les inconvénients de ces divers modes d'investigation, nous chercherons néanmoins à les utiliser et à les corriger les uns par les autres.

**Fréquence du cancer. Données numériques.** — La fréquence du cancer, tel que le comprennent les statistiques, et tel que nous l'en-

(1) BASHFORD, *Scient. Reports*, etc., 1905.



tendons nous-même, c'est-à-dire englobant toutes les néoplasies malignes, est assez grande et correspond en moyenne à 4 ou 5 p. 100 de la mortalité générale. Rapportée au chiffre de la population, la proportion des décès par cancer, et pour des affections aussi habituellement mortelles le chiffre des décès doit indiquer avec une exactitude très suffisante le taux de la morbidité, s'élève à 6 ou 7 décès cancéreux par 10 000 habitants vivants. Ce sont là des chiffres moyens, mais qui varient d'un pays à l'autre et, dans un même pays, d'une ville aux autres villes, dans des limites assez étendues : en France, 10, 12, et jusqu'à 17, 18 pour 10 000. En d'autres points, les statistiques fournissent des chiffres infimes, 1 p. 10 000, 0,40 même, comme au Brésil.

Les tableaux ci-joints, que nous empruntons à divers auteurs, donneront une suffisante idée, et de la fréquence moyenne du cancer et de ses variations selon les divers pays, telles du moins que nous les montrent les statistiques officielles.

*Proportion des décès par cancer sur 10 000 habitants vivants, et par rapport au chiffre de la mortalité générale (1).*

France (1895-1898)...	9,8 sur 10 000 habitants,	4,6 sur la mortalité générale.		
Suède (1887).....	9,5	—	5,4	—
Angleterre (1896)...	7,6	—	4,3	—
Saxe (1876-1883)...	6,9	—	4,3	—
Hollande (1888)...	6,5	—	4,2	—
Italie (1888).....	6,1	—	3,9	—
Tasmanie (1891)...	5,0	—	»	—
Autriche (1887)....	4,8	—	3,6	—
États-Unis (1890)...	3,4	—	2,4	—
Nouvelle-Zélande				
(1891).....	4,4	—	»	—
Brésil (1894-1895)...	0,41	—	0,46	—

*Statistiques de quelques villes. — Mortalité par cancer sur 10 000 habitants vivants (2).*

Boulogne-sur-Mer.....	17,5	Dundee .....	8,3
Rouen.....	16,9	Bremen.....	8,0
Nancy.....	15,9	Boston.....	7,9
Orléans.....	15,1	Buenos-Ayres .....	7,7
Lyon.....	14,5	Hambourg.....	7,6
Dijon.....	14,0	Londres.....	6,8
Paris.....	11,8	Baltimore .....	6,5
Chichester.....	11,8	New-York.....	6,2
Canterbury.....	11,3	Glasgow.....	6,1
Copenhague .....	10,9	Berlin.....	5,7
Bordeaux.....	10,3	Philadelphie.....	5,5
Cambridge.....	9,5	Washington.....	5,0
Buckingham.....	9,4	Rio-de-Janeiro.....	2,8
Edimbourg.....	9,3	S. Paulo.....	2,5
Aberdeen .....	8,9	Bahia .....	1,9

(1) Tableau reproduit d'après A. DE AZEVEDO SODRÉ, Le cancer au Brésil (Deuxième Congrès médical de l'Amérique latine. Analysé in *Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904).

(2) *Ibid.*



**Accroissement progressif du nombre des décès par cancer.** — Avec cette répartition inégale de la mortalité cancéreuse, sur laquelle nous reviendrons un peu plus loin, un des faits les plus curieux que nous aient révélés les statistiques est l'augmentation du nombre des décès par cancer dans ces dernières années. C'est un fait qui d'ailleurs avait frappé plusieurs médecins, et Verneuil (1), se basant sur l'observation et sur sa pratique des dernières années comparée à ce qu'il avait vu au début de sa carrière, trouvait une augmentation notable du nombre des cancéreux.

Si l'on étudie des relevés statistiques portant sur un assez grand nombre d'années, on trouve en effet une augmentation régulière et progressive du nombre des décès par cancer. Pour Paris, par exemple, la proportion pour 10 000 habitants passe de 8,4 en 1865 à 12,1 en 1900; à Londres, pendant le même temps, la proportion passe de 4,8 à 9,5. Mais le plus remarquable est qu'une semblable augmentation n'est nullement spéciale à ces deux villes, et se retrouve, avec plus ou moins d'intensité, dans tous les pays.

Le fait est indéniable, et les tableaux statistiques que nous rapportons le montrent avec évidence.

Pour la ville de Paris (2), nous trouvons les chiffres suivants où la proportion des décès par cancer est rapportée à 100 000 habitants vivants.

Années.	Décès par cancer.
1876 à 1880.....	94
1881 à 1885.....	95
1886 à 1890.....	99
1891 à 1895.....	99
1896 à 1900.....	105
1901 à 1905.....	109

L'augmentation est ainsi régulièrement croissante. Des relevés statistiques de divers pays, Angleterre, Prusse, Irlande, Nouvelle-Zélande, Brésil, nous montrent le même phénomène dans les régions les plus distantes.

*Accroissement du nombre des décès par cancer à Londres dans ces cinquante dernières années (3).*

	Sur 1000 vivants moururent de cancer :
1851 à 1860 .....	0,42
1861 à 1870 .....	0,48
1871 à 1880 .....	0,55
1881 à 1890 .....	0,68
1891.....	0,78
1892... ..	0,75
1893.....	0,80
1894.....	0,79
1895.....	0,83
1896.....	0,86

(1) VERNEUIL, *Gaz. hebdom. de méd. et de chir.*, 1893.

(2) J. BERTILLON, De la fréquence des principales causes de décès à Paris pendant la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle.

(3) Report of the public Health Committee of the London County Council, 1902.



	Sur 1000 vivants moururent de cancer :
1897 .....	0,88
1898 .....	0,92
1899 .....	0,95
1900 .....	0,95
1901 .....	0,93
1902 .....	0,99

En Prusse (1) sur 100 décès la proportion des cancers a été :

1896 .....	2,64
1897 .....	2,68
1898 .....	2,81
1899 .....	2,78
1900 .....	2,74
1901 .....	3,1

Sur 10000 vivants, meurent de cancer :

1896 .....	5,53
1897 .....	5,68
1898 .....	5,73
1899 .....	6,06
1900 .....	6,11
1901 .....	6,23

A Moscou, en 1880, il y avait 411 morts par cancer sur 700000 habitants en 1896, le Bureau statistique en compte 832 sur 900000 habitants ; le nombre des cancéreux a doublé en seize ans.

En Irlande (2), la proportion des décès par cancer, rapportée à 10000 habitants vivants, a été :

1897 .....	5,8
1898 .....	5,9
1899 .....	5,9
1900 .....	6,1
1901 .....	6,5

En Nouvelle-Zélande (3), la proportion des cancers sur 10000 habitants a été :

1891 .....	4,68
1892 .....	4,78
1893 .....	5,02
1894 .....	6,01
1895 .....	5,53
1896 .....	5,50
1897 .....	5,47
1898 .....	6,40
1899 .....	6,24
1900 .....	5,63

A Rio de-Janeiro (de Azevedo Sodré), en 1890, on enregistre 132 décès par cancer, et 236 en 1903.

Enfin nous emprunterons à de Bovis un tableau général de la mortalité cancéreuse en 1880, 1888 et 1900, plus démonstratif encore à ce point de vue.

(1) HIRSCHBERG, Statistique de la ville de Berlin (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904).

(2) Special Report on cancer in Ireland. Dublin, 1903.

(3) The New Zealand Official Year Book, 1901.



*Pour 100 000 habitants, la mortalité cancéreuse a été (1) :*

	1880	1888	1900
Angleterre { Royaume.....	51,1	62,1	82,9
{ Londres.....	58,7	69,6	94,0
Autriche (Cisleithane).....	37,6	49,1	73,9
Écosse. { Royaume.....	49,1	61,0	77,0
{ Huit principales villes.....	46,5	62,8	88,0
Espagne : Madrid.....	»	»	89,3
France. { Paris.....	98,2	107,1	121,0
{ Villes de plus de 5 000 habitants ..	»	»	99,0
Hollande.....	50,1	69,0	95,9
Irlande.....	34,3	43,0	58,0
Italie.....	21,1	42,7	51,9
Norvège.....	43,0	54,0	85,0
Prusse.....	26,1	40,9	57,3
Russie : Saint-Petersbourg.....	»	116,1	88,6
Suède : villes.....	80,1	»	100,2
Suisse.....	»	114,4	132,4
{ Baltimore.....	»	45,1	60,8
{ Buffalo.....	32,0	»	52,0
{ Washington.....	60,0	69,4	70,3
{ Sept plus grandes villes ..	35,4	»	66,4
{ Ensemble des États de l'Union.	»	29,0	»
République { Province de Tucuman.....	»	»	10,6
Argentine. { Ville de Buenos-Ayres.....	»	»	91,0

Ainsi, les statistiques de tous les pays nous montrent une augmentation constante et progressive du chiffre des décès par cancer. Devons-nous en conclure à une extension menaçante de ces formes morbides, à un danger social comme beaucoup paraissent le croire, ou les statistiques, avec leurs bases si défectueuses, ne seraient-elles causes de quelque erreur ?

Fabre (2), trouvant à Lyon une augmentation des faits de cancer consignés dans les statistiques mortuaires (augmentation régulière d'année en année : 444 cas en 1875, 580 en 1891), constate qu'en comparant ces chiffres au chiffre de la population de la ville, également en augmentation régulière d'année en année, la proportion restait rigoureusement la même. Mais cette explication ne peut s'appliquer aux statistiques que nous avons rapportées, où il est tenu compte du chiffre de la population et non pas seulement du chiffre brut des décès par cancer.

On peut aussi, le cancer sévissant surtout chez les sujets âgés, ou du moins ses formes les plus fréquentes étant propres aux âges avancés de la vie, se demander si cette fréquence apparente ne tiendrait pas à l'accroissement de la longévité humaine, qui en effet, et en raison de l'amélioration de l'hygiène générale, s'est notablement augmentée, en moyenne tout au moins, au cours du siècle dernier. Cette raison doit avoir son importance et peut être invoquée dans un

(1) Tableau reproduit d'après DE BOVIS, *Semaine méd.*, 1902. L'augmentation de la fréquence du cancer, sa prédominance dans les villes et sa prédilection pour le sexe féminin sont-elles réelles ou apparentes ?

(2) FABRE, De la contagion du cancer. Thèse de Lyon, 1892.



certain nombre de cas. Pourtant, dans les pays où l'augmentation des décès par cancer a été notée, on ne trouve pas toujours une augmentation parallèle de la population au-dessus de quarante ans. Ainsi en Prusse, de 1875 à 1895, l'accroissement de la population âgée de plus de quarante ans n'aurait subi que des variations insignifiantes (Wutzdorff). Inversement, au Brésil, dans les régions où le cancer paraît extrêmement rare, de Azevedo Sodré remarque la proportion considérable des décès à un âge avancé, 13,3 p. 100 au-dessus de soixante ans (dont 864 au-dessus de cent ans ?).

Une tout autre explication ressort des très complètes études de de Bovis. Si, comme le fait cet auteur, on partage les cancers en deux classes : 1° les cancers externes, facilement apparents et d'un diagnostic sans difficulté, 2° les cancers de diagnostic difficile, on constate que toute l'augmentation porte sur ces derniers, les premiers demeurant stationnaires, ou même étant en diminution. Ainsi les cancers externes sont stationnaires ; il y a même notable diminution des cancers du sein et de l'utérus, qui, dans les statistiques anciennes, fournissaient le plus fort contingent des cancers, et toute l'augmentation porte sur le chiffre des cancers viscéraux.

Dans la statistique parisienne, les cancers du sein, de l'utérus, de la bouche donnent les proportions successives suivantes :

Années.	Sein.	Utérus.	Bouche.
1886 à 1890.....	26,6	80,2	6,6
1891 à 1895.....	21,7	79,2	6,4
1896 à 1899.....	23,7	69,9	6,4

État stationnaire ou même diminution notable qui s'explique d'autant mieux que, par la généralisation des interventions chirurgicales, les malades succombent plus ou moins longtemps après l'opération, à des complications viscérales pour lesquelles le diagnostic de cancer n'est plus porté.

De même G. King et Newsholm (1), utilisant la statistique de Francfort, trouvent que les cancers accessibles (utérus, sein, langue, rectum, peau, etc.) ont, pour la femme, passé de la proportion de 108,1 à 132,9 pour 100 000 vivants, de 1860 à 1889, et, pour l'homme, de 12,6 à 7,04, tandis que les cancers inaccessibles (estomac, foie) ont, pour l'homme, passé du chiffre de 111,8 à 188,8 et, pour la femme, de 132,3 à 193.

De Bovis cite encore à l'appui les statistiques italiennes de 1899 (2) où l'on voit la progression inégale des cancers de divers sièges.

(1) *Proc. of the Royal Soc. of London*, 1893 (cités par DE BOVIS).

(2) *Statistica della causa di morte nell'anno 1899*.



Siège des cancers.	Nombre de cas dans les années	
	1887-89.	1899.
Utérus; vagin; ovaire .....	2403	2578
Sein.....	1013	916
Estomac; œsophage.....	3341	4613
Foie; rate; pancréas; intestin; péritoine.....	2122	3240

Il trouve ainsi que, d'une manière générale, le cancer du rectum paraît au moins stationnaire; le cancer utérin a subi une diminution assez notable; le cancer du sein a encore plus diminué, les cancers de la bouche et des annexes sont peut-être en voie d'augmentation, mais l'augmentation principale est due surtout aux cancers viscéraux.

Cette diminution dans les statistiques du chiffre des cancers accessibles est d'ailleurs confirmée par les travaux de Weinberg et Gartpar (Stuttgart), Frassi (Parme), Wilbur (Michigan), Frief (Breslau).

Un relevé plus récent de la statistique parisienne confirme également ces données.

Sur 100 000 habitants, les décès par cancer en un an ont été :

Siège du cancer.	1886 à 1890	1891 à 1895	1896 à 1900	1901 à 1905
Bouche.....	4	4	4	4
Estomac.....	41	42	45	46
Intestin.....	9	10	14	15
Organes génitaux de la femme.....	24	24	21	21
Sein.....	8	7	8	8

Ainsi précisée, l'augmentation du chiffre des cancers paraît un phénomène purement statistique et indépendant de la fréquence réelle de ces formes morbides. On peut honorablement l'expliquer par la perfection plus grande du diagnostic, permettant de reconnaître des formes jusque-là méconnues par la clinique, et le grand nombre des cancers trouvés seulement à l'examen nécropsique, la fréquence de ces surprises d'autopsie, permet de croire qu'il y a en effet encore beaucoup de progrès à réaliser dans ce sens, mais on doit tenir compte aussi des phénomènes de la suggestion médicale, et penser que, plus l'attention sera attirée sur l'augmentation de fréquence du cancer, et plus le chiffre des cancers tiendra une place importante dans les statistiques.

**Siège et fréquence relative des diverses formes de cancers. — Cancers primitifs multiples.** — A des degrés divers, les différents organes et tissus sont atteints par le processus cancéreux, et la fréquence avec laquelle chacun d'eux en est le siège peut, dans une certaine mesure, nous fournir d'utiles indications étiologiques.

Dans la règle, le cancer a un début unique, et une seule variété de cancer se développe primitivement chez un individu. Cette règle



souffre quelques exceptions, mais elles sont assez rares pour en souligner l'importance. Et de fait, les cancers primitifs multiples de type différent sont de ces observations exceptionnelles que l'on croit devoir publier. Nous en avons observé un cas où un cancer gastrique, développé au pourtour d'un ulcère, coïncidait avec un cancer primitif des voies biliaires, tous deux nettement différenciés par leurs types cellulaires.

Frenkel, dans sa thèse, en cite une quinzaine d'observations; Müller, en 1902, en réunit 28 cas dans la littérature et y joint une observation personnelle. Les combinaisons, dans ces cas, sont des plus variées, et paraissent d'ailleurs de pures rencontres de hasard, sans lien pathogénique reconnaissable: utérus et pancréas, Bard; œsophage et intestin, Frenkel; épithéliome du foie et sarcome de l'utérus, Hanot; œsophage et ampoule de Vater, Lannois et Courmont; œsophage et estomac, Ombrédanne; estomac et utérus, Thiéry; cancer pharyngo-laryngé et stomacal, Fontoynt; parotide, poumon et foie, Milian; ovaire et estomac, Lamparter (1).

Dans le cas, au contraire, où la multiplicité des foyers initiaux du cancer s'observe avec un type cellulaire identique, il ne s'agit plus de coïncidences fortuites, mais bien d'une modalité particulière des lésions ou des affections précancéreuses, le cancer se formant alors soit aux dépens d'inflammations chroniques siégeant sur des territoires cellulaires plus ou moins vastes (lupus, cirrhoses), soit aux dépens d'hétérotopies cellulaires multiples. Nous reviendrons un peu plus loin sur ces faits qui sont d'un grand intérêt au point de vue pathogénique.

**Statistiques générales par localisations.** — Mais, ces exceptions signalées, dans la règle le cancer débute en un point unique de l'organisme.

Les sièges les plus fréquents du cancer sont le tube digestif, l'estomac particulièrement, et les organes génitaux de la femme, utérus et mamelle. Et dans les anciennes statistiques nous voyons, selon les auteurs, tantôt l'une et tantôt l'autre de ces localisations prédominer.

Ainsi Tanchou, utilisant les relevés des décès du département de la Seine de 1830 à 1840, trouve le cancer de l'utérus de beaucoup le plus fréquent, le cancer de l'estomac ne venant qu'au second plan, et d'assez loin.

(1) FRENKEL, Des tumeurs cancéreuses multiples et primitives à type différent. Thèse de Paris, 1894. — G. MÜLLER, Ueber multiple primäre Carcinom. Tübingen, 1902. — HANSEMAN, Die gleichzeitige Vorkommenen verschiedenartiger Geschwulste bei derselben Person (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904). — BARD, *Arch. gén. de méd.*, 1892. — LANNOIS et COURMONT, *Revue de méd.*, 1894. — OMBRÉDANNE, *Soc. anat.*, 1895. — THIÉRY, *Soc. anat.*, 1889. — FONTOYNONT, *Soc. anat.*, 1897. — MILIAN, *Soc. anat.*, 1897. — LAMPARTER, *Centr. f. Allg. Path. u. path. Anat.*, 1903.



*Décès par tumeurs malignes de 1830 à 1840 dans le département de la Seine (Tanchou) (1).*

Nombre de décès par tumeurs malignes.....	9118	
Cancer de l'utérus.....	2996	32,8 p. 100
Estomac.....	2303	25,2 —
Sein.....		12,6 —
Foie.....		6,9 —
Rectum.....		2,4 —
Intestin.....		1,6 —

La statistique de Leichtenstein donne également la priorité au cancer de l'utérus. Celles de d'Espine et de Virchow, à peu près de même date, placent au contraire au premier rang le cancer de l'estomac (2).

VIRCHOW.		D'ESPINE.		LEICHTENSTEIN.	
	P. 100		P. 100		P. 100
1 <sup>o</sup> Estomac.....	34,9	Estomac.....	45,0	Utérus.....	31,0
2 <sup>o</sup> Utérus et vagin..	18,5	Utérus.....	15,0	Estomac.....	27,0
3 <sup>o</sup> Intestin.....	8,1	Foie.....	12,0	Mamelle.....	12,0
4 <sup>o</sup> Foie.....	7,5	Mamelle.....	8,5	Foie.....	6,0
5 <sup>o</sup> Face et lèvres..	4,9	Intestin.....	8,3		
6 <sup>o</sup> Sein.....	4,3	Rectum.....	3,0		

C'est manifestement l'estomac qui, d'après les statistiques récentes, constitue le siège de prédilection du cancer, ainsi qu'on en peut juger par le tableau ci-joint, qui donne les principales localisations du cancer dans la statistique parisienne pour les années 1894, 1899 et 1904. Il est intéressant à comparer avec les statistiques de 1830 à 1840, et cela confirme ce que nous avons précédemment exposé relativement aux variations de fréquence des diverses sortes de cancers.

*Statistique parisienne.*

Siège des cancers.	Proportion pour 10 000 habitants pendant les années		
	1894	1899	1904
1 <sup>o</sup> Estomac, foie.....	4,589	4,905	4,665
2 <sup>o</sup> Organes génitaux de la femme.....	2,675	2,215	2,400
3 <sup>o</sup> Intestin, rectum.....	1,071	1,721	1,692
4 <sup>o</sup> Sein.....	0,783	0,812	0,917
5 <sup>o</sup> Cavité buccale.....	0,399	0,434	0,406
6 <sup>o</sup> Peau.....	0,025	0,007	0,049
Autres organes.....	1,578	1,653	1,822
Autres tumeurs, les organes génitaux de la femme exceptés.....			0,481

**Statistiques d'autopsies.** — Pour compléter et corriger dans une certaine mesure les renseignements trop sommaires que nous fournissent les grandes statistiques officielles basées sur la déclaration des décès, nous joindrons au tableau précédent quelques statistiques hospitalières, où le diagnostic a été contrôlé par l'au-

(1) TANCHOU, *Recherches sur le traitement médical du cancer du sein*, Paris, 1844.

(2) VIRCHOW, *Beiträge z. Statistik der Stadt Würzburg*, 1852-1855. — MARC D'ESPINE, *Statistique mortuaire du canton de Genève de 1838 à 1855*.



topsie. Mais si, à ce point de vue, on évite toute erreur, le nombre relativement restreint des cas ne permet plus qu'une approximation un peu hasardeuse de la fréquence de chaque variété de cancer. Dans la statistique de Redlich, par exemple, la proportion des cancers du poumon est supérieure à celle des cancers du sein! Cela nous montre combien il est difficile d'arriver à des résultats exacts, car, d'autre part, le cancer du poumon est à peu près complètement absent des statistiques qui ne sont pas basées sur l'examen anatomique, tandis que le cancer du sein tue le plus souvent un temps plus ou moins long après l'opération qui a fait disparaître sa localisation initiale, et de complications souvent sans rapport avec celle-ci, qui ne se trouvera pas mentionnée dans la cause du décès.

## STATISTIQUES D'AUTOPSIES. — CANCERS ÉPITHÉLIAUX (1).

	Redlich.	Feilchenfeld.	Riechelmänn.
Nombre de cas.....	496	507	711
<i>Siège du cancer.</i>	P. 100.	P. 100.	P. 100.
Estomac.....	35,5	32,5	40,5
Intestin.....	11,9	11,0	8,3
Rectum.....	6,3	5,3	3,65
Gros intestin.....	5,0	4,3	3,65
Intestin grêle.....	0,6	1,2	1,0
OEsophage.....	11,1	11,4	10,8
Organes génitaux de la femme.....	10,4	14,9	14,7
Utérus.....	6,0	8,9	12,1
Utérus et vagin.....	1,4	1,4	»
Ovaires.....	2,2	2,4	1,9
Autres parties génitales.....	0,8	2,2	0,7
Vagin.....	0,2	1,4	»
Voies biliaires.....	6,6	5,1	6,6
Vésicule.....	4,4	4,1	5,5
Conduits biliaires.....	1,4	0,8	1,1
Vésicule et conduits.....	0,8	0,2	»
Poumon.....	6,3	4,3	3,8
Sein.....	5,4	6,3	4,2
Pharynx.....	2,2	0,8	0,6
Pancréas.....	1,8	2,6	2,6
Rein.....	1,6	0,8	0,3
Peau.....	1,4	0,8	1,1
Foie.....	1,1	1,4	0,4
Vessie.....	0,8	1,4	0,8
Lèvres.....	0,6	0,2	»
Corps thyroïde.....	0,6	0,2	0,7
Prostate.....	0,4	0,4	0,3
Nez et base du crâne.....	0,4	»	»

(1) WALTER REDLICH, Die Sektions-Statistik des Carcinoms am berliner städtischen Krankenhaus am Urban nebst kasuistischen Beiträgen (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1907). — FEILCHENFELD, Beiträge zur Statistik und Kasuistik des Carcinoms. Diss. Leipzig, 1901. — RIECHELMANN, Eine krebstatistik von pathologisch Anatomischen Standpunkt. Diss. Rostock, 1902. — Cette dernière statistique provient de l'hôpital Friedrichshain à Berlin, les deux premières de l'hôpital Urban de Berlin de 1895 à 1900 et de 1900 à 1905. Dans l'hôpital Urban, il n'y a pas de services gynécologiques spéciaux. Le chirurgien Körte opère spécialement les maladies de l'estomac, de l'intestin et des voies biliaires.



	Redlich.	Feilchenfeld.	Reichelmann.
Pénis.....	0,2	0,2	0,3
Mâchoire inférieure.....	0,2	»	0,15
Langue.....	0,2	1,2	0,9
Larynx.....	0,2	0,6	0,9
Trachée.....	0,2	0,2	»
Urètre.....	0,2	»	»
Mâchoire supérieure.....	»	0,6	0,4
Péritoine.....	»	0,6	0,15
Glandes salivaires.....	»	0,4	»
Cerveau.....	»	0,4	»
Goitre aberrant.....	»	0,2	»
Oreille moyenne.....	»	0,2	»
Plèvre.....	»	0,2	»
Capsule surrénale.....	»	»	0,3
Médiastin.....	»	»	0,15
Extrémités.....	»	»	0,15
Incertain.....	0,6	0,6	0,3

Quoi qu'il en soit, et en complétant les uns par les autres les renseignements fournis par ces diverses sources d'information, on voit que, d'une manière générale, les organes le plus fréquemment atteints de cancer sont : l'estomac, les organes génitaux de la femme, utérus, mamelle ; puis les autres parties du tube digestif, œsophage, rectum principalement, la cavité buccale, la peau, le foie et les voies biliaires ; et que la fréquence en décroît rapidement dans tous les autres organes.

Ce sont ainsi les organes les plus exposés aux traumatismes divers, en prenant ce mot dans son acception la plus large, aux irritants de toute espèce, et qui par là sont le plus sujets aux affections inflammatoires aiguës ou chroniques, qui sont aussi le plus souvent atteints de cancer.

C'est un point que nous ne faisons qu'indiquer ici, et sur lequel nous reviendrons en détail en étudiant l'action des causes irritatives dans la pathogénie du cancer, mais que ces simples constatations numériques indiquent déjà avec évidence.

**Statistique histologique.** — Quant aux formes histologiques des cancers, les grandes statistiques ne nous renseignent aucunement sur leurs rapports de fréquence, et il faut, pour s'en faire une idée approximative, recourir aux statistiques individuelles, avec toutes les causes d'erreurs résultant du nombre forcément trop restreint des cas.

Aussi est-ce seulement à titre d'indication, et sans prétendre en tirer des conclusions fermes, que nous donnons ici notre statistique personnelle ; d'abord les diverses espèces de cancers rangées suivant la classification que nous avons précédemment exposée, et ensuite la répartition de ces mêmes espèces et de leurs variétés suivant les organes où elles se sont développées.



## STATISTIQUE HISTOLOGIQUE DES CANCERS.

(Statistique personnelle résumée suivant les formes et les variétés.)

Nombre de cas.....	364
<i>Cancers des tissus épithéliaux</i> : 283.....	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">{</div> <div> Épithéliomes..... 278  Gliomes..... 5 </div> </div>
<i>Cancers des tissus conjonctivo-vasculaires.</i>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">{</div> <div> Sarcomes du tissu conjonctif commun (sarcomes fuso-cellulaires et myxomes)..... 31  Sarcomes des tissus de charpente (chondromes, ostéosarcomes)..... 8  Sarcomes des tissus hémo- et lymphopoiétiques (lymphocytomes, myélocytomes, splénomes)..... 13  Sarcomes des tissus endothéliaux et périthéliaux (endothéliomes et périthéliomes)..... 12  Sarcomes des tissus musculaires. Myomes malins..... 7  Sarcomes mélaniques..... 3 </div> </div>
— Sarcomes : 74.....	
<i>Embryomes malins</i> .....	5
<i>Tumeurs à tissus multiples</i> .....	2

En laissant de côté les formes relativement rares des tumeurs à tissus multiples et des embryomes, la masse principale des cancers est formée des épithéliomes et des sarcomes; ces derniers, qui, pour nous, comprennent toutes les tumeurs malignes des tissus conjonctivo-vasculaires, représentent un peu plus du quart des néoplasies épithéliales. Leur fréquence apparaît ainsi beaucoup plus grande que ne le laisseraient supposer les statistiques mortuaires où ces formes morbides ne sont mentionnées qu'exceptionnellement. Mais, outre que cliniquement elles se confondent le plus souvent avec les cancers épithéliaux, cette classe de tumeurs renferme une proportion assez grande de formes qui ne présentent pas l'implacabilité pronostique des épithéliomes, sont susceptibles de guérir par l'opération chirurgicale, et ne grossissent pas les statistiques des décès; il en est ainsi notamment d'un grand nombre des sarcomes des membres. Ce sont néanmoins, quand aucune intervention ne vient en arrêter la marche, des néoplasies parfaitement malignes, de vrais cancers; mais on conçoit que leur fréquence ne puisse être appréciée réellement que par les statistiques de ce genre.

## STATISTIQUE HISTOLOGIQUE DES CANCERS CLASSÉS SUIVANT LEURS LOCALISATIONS ET SELON LEUR FRÉQUENCE RELATIVE (STATISTIQUE PERSONNELLE).

1 <sup>o</sup> <i>Estomac</i> ...	Cancers épithéliaux : 69. — Variétés.	{	Épithéliome glandulaire avec adénomes en transformation.....	12
			Épithéliome cylindrique typique.....	15
			Épithéliome colloïde.....	14
			Épithéliome polyédrique tubuleux.....	3
			Épithéliomes métatypiques et atypiques : 42.	
			Épithéliome à petites cellules rondes.....	3
			Épithéliome atypique à cellules polymorphes..	16
			Linitis.....	6



4 <sup>o</sup> Foie et voies biliaires.	Cancer : 23.	Foie.	Tumeurs ma- lignes : 13.	Épithé- liomes : 12. — Variétés.	Épithéliome cylindrique typique.	6
					Épithéliome pavimenteux à glo- bes épidermiques ou en évo- lution cornée typique.....	8
					Épithéliome pavimenteux méta- typique.....	15
					Épithéliome atypique.....	7
					Cancers musculaires. — Myosarcomes.....	7
					Choriomes malins.....	3
					Épithéliome mammaire typique (adénomateux, kystique)....	6
					Épithéliome atypique avec points adénomateux.....	7
					Épithéliome atypique lobulé ou tubulé solide.....	21
					Sarcome à cellules fusiformes..	2
5 <sup>o</sup> Bouche.	Tumeurs malignes : 20.	Voies bilaires	Épithéliomes : 10. — Varié- tés et siège.	Sarco- mes : 5.	Myxome .....	3
					Épithéliome typique trabécu- laire.....	1
					Épithéliome typique acineux...	3
					Épithéliome typique tubuleux.	2
					Épithéliome atypique .....	6
					Sarcome à cellules fusiformes.....	1
					Canaux intra- hépatiques. {	Épithéliome cylindrique... 1
					Cholédoque.. {	Épithéliome atypique poly- morphe..... 1
					Vésicule..... {	Épithéliome colloïde..... 1
					Vésicule et conduits... {	Épithéliome adénomateux. 1
6 <sup>o</sup> Intestin....	Épithéliomes : 19. — Sar- come : 1. — Formes et siège .....	Lèvres ..	Langue..	Plancher.	Épithéliome atypique.....	1
					Épithéliome cylindrique... 2	
					Épithéliome pavimenteux ty- pique.....	2
					Épithéliome pavimenteux mé- tatypique.....	1
					Épithéliome pavimenteux ty- pique à globes cornés.....	7
					Épithéliome pavimenteux mé- tatypique.....	4
					Lymphocytome.....	1
					Épithéliome pavimenteux ty- pique.....	1
					Branchiome pavimenteux méta- typique.....	2
					Épithéliome pavimenteux ty- pique.....	1
6 <sup>o</sup> Intestin....	Épithéliomes : 19. — For- mes et siège.	Amyg- dale.	Duodé- num...	Jéjunum et iléon.	Épithéliome pavimenteux mé- tatypique.....	1
					Épithéliome brunnérien.....	1
					Épithéliome atypique.....	1
					Épithéliome cylindrique.....	3
					Épithéliome atypique.....	2
					Épithéliome atypique .....	1
					Épithéliome cylindrique typique.	3
					Épithéliome atypique.....	1
					Épithéliome cylindrique typique.	7
					Épithéliome cylindrique typique.	7



7 <sup>o</sup> Ovaire.....	Tumeurs malignes : 18.	Épithéliomes : 15. — Variétés.	Épithéliome kystique végétant endokystique.....	7
			Épithéliome végétant de surface.....	4
			Épithéliome polyédrique atypique solide.....	4
			Périthéliome.....	2
			Embryome malin.....	1
8 <sup>o</sup> Tissu conjonctif des membres (aponévroses, muscles, etc.).	Tumeurs malignes : 16. — Formes.....		Lymphocytome.....	3
			Sarcome à cellules fusiformes.....	11
			Myxome.....	2
9 <sup>o</sup> Rein.....	Tumeurs malignes : 15.	Épithéliomes : 12. — Variétés.	Épithéliome typique cylindrique tubulé.....	2
			Épithéliome métatypique cylindrique végétant.....	5
			Hypernéphrome à cellules claires.....	3
			Épithéliome à type fœtal.....	1
			Épithéliome du bassin, polyédrique.....	1
			Sarcome à cellules fusiformes.....	2
			Adénorhabdomyosarcome.....	1
10 <sup>o</sup> Peau et glandes annexes.....	Tumeurs malignes : 14.	Épithéliomes : 13. — Variétés.	Épithéliome pavimenteux typique à globes épidermiques.....	4
			Épithéliome pavimenteux métatypique.....	4
			Épithéliome sébacé.....	2
			Épithéliome mélanique.....	3
			Sarcome mélanique.....	1
11 <sup>o</sup> Os et cartilages.....	Tumeurs malignes : 13. — Formes.....		Enchondrome.....	3
			Sarcome fusiforme et chondrome.....	1
			Ostéosarcome à myéloplaxes.....	5
			Myélocytome.....	2
			Lymphocytome.....	2
12 <sup>o</sup> Testicule..	Tumeurs malignes : 10.	Épithéliomes : 5. — Variétés.	Épithéliome cylindrique.....	1
			Épithéliome séminifère typique.....	4
			Embryome malin.....	4
13 <sup>o</sup> Poumon...	Tumeurs malignes : 10.	Épithéliomes : 6. — Variétés.	Sarcome à cellules fusiformes.....	1
			Épithéliome cylindrique.....	1
			Épithéliome pavimenteux à globes cornés.....	3
			Épithéliome atypique.....	2
			Sarcome à cellules fusiformes.....	4
14 <sup>o</sup> Œsophage.	Épithéliomes : 8. — Variétés.....		Épithéliome pavimenteux typique à globes cornés.....	5
			Épithéliome pavimenteux métatypique ou atypique.....	3
15 <sup>o</sup> Dure-mère et pie-mère..	Tumeurs malignes : 8...		Endothéliome ou périthéliome.....	6
			Sarcome à cellules fusiformes.....	2
16 <sup>o</sup> Centres nerveux.....	Tumeurs malignes : 7...		Épithéliome cylindrique épendymaire.....	1
			Gliome.....	4
			Sarcome à cellules fusiformes.....	1
			Périthéliome des plexus choroïdes.....	1
17 <sup>o</sup> Œil.....	Tumeurs malignes : 5...		Gliome de la rétine.....	1
			Épithéliome mélanique de la rétine.....	1
			Périthéliome choroïdien.....	1
			Sarcome mélanique à cellules fusiformes...	2







DE 1901 A 1905, SUR 100 000 HABITANTS DE CHAQUE AGE ET DE CHAQUE SEXE LA PROPORTION DES DÉCÈS PAR CANCER A ÉTÉ LA SUIVANTE (STATISTIQUE DE LA VILLE DE PARIS) :

Ages.	Sexe masculin.	Sexe féminin.
De 0 à 1 an.....	2	2
De 1 à 4 ans.....	3	3
De 5 à 9 — .....	1	1
De 10 à 14 — .....	1	1
De 15 à 19 — .....	1	2
De 20 à 24 — .....	3	3
De 25 à 29 — .....	5	10
De 30 à 34 — .....	10	31
De 35 à 39 — .....	28	73
De 40 à 44 — .....	61	126
De 45 à 49 — .....	118	208
De 50 à 54 — .....	221	299
De 55 à 59 — .....	335	395
De 60 à 64 — .....	538	523
De 65 à 69 — .....	689	685
De 70 à 74 — .....	757	739
De 75 à 79 — .....	696	756
A 80 ans et au delà.....	680	766

Comme on le voit, le cancer, excessivement rare avant vingt ans, présente cependant une fréquence relative dans les premières années de la vie, et le minimum des cas s'observe de cinq à quinze ans. Ensuite, les chiffres des années suivantes s'élèvent, mais ce n'est qu'à partir de quarante ans et surtout de cinquante ans que la proportion en devient importante. Dans la statistique parisienne, le maximum de fréquence relative se place pour l'homme de soixante-dix à soixante-quatorze ans, et il y a ensuite une diminution légère; pour la femme, l'accroissement est continu jusqu'aux âges extrêmes. Mais, si on tient compte seulement du chiffre absolu des décès par cancer, le maximum s'observe entre cinquante et soixante ans, avec peu de différence pour les hommes et pour les femmes.

La rareté du cancer dans l'enfance et la jeunesse est donc un fait capital, mis en évidence par toutes les statistiques, et ainsi Mariage (1), en additionnant un grand nombre pour obtenir un chiffre total de 90 459 décès par cancer, en trouve seulement 672 avant dix ans, soit une proportion de 0,75 p. 100.

**Formes et localisations particulières aux divers âges.** — Mais si, d'une manière générale, les tumeurs se montrent d'autant plus fréquentes qu'on se rapproche davantage de la seconde moitié de la vie, il y a de grandes différences dans les formes et les variétés de tumeurs observées aux divers âges. Les néoplasies conjonctivo-vasculaires sont plus précoces, les néoplasies épithéliales plus tardives.

Les néoplasies conjonctives, les sarcomes s'observent dès les premières années de la vie, présentent leur fréquence maxima vers

(1) MARIAGE, Essai sur les tumeurs malignes des enfants. Thèse de Paris, 1895.



trente ans, et deviennent plus rares dans la vieillesse. Cette fréquence est variable, du reste, selon les organes atteints et les formes du néoplasme. Les tableaux suivants de Gross et de Schwartz peuvent en donner idée pour deux des variétés les plus importantes :

SARCOMES DU SEIN.		OSTÉOSARCOMES.	
De 9 à 19 ans.....	15 cas.	De 0 à 10 ans.....	3 cas.
20 à 29 — .....	16 —	10 à 20 — .....	45 —
30 à 39 — .....	40 —	20 à 30 — .....	66 —
40 à 49 — .....	39 —	30 à 40 — .....	30 —
50 à 59 — .....	23 —	40 à 50 — .....	22 —
60 à 69 — .....	14 —	50 à 60 — .....	16 —
75 ans.....	1 —	60 à 70 — .....	5 —
		70 à 80 — .....	3 —

Ainsi les sarcomes sont plus précoces dans leur apparition que les épithéliomes, mais cela ne veut nullement dire qu'ils soient propres à l'enfance et à la jeunesse.

Il faut d'ailleurs remarquer que le plus grand nombre des tumeurs précoces, celles justement qui donnent dans les premières années de la vie une fréquence relative au pourcentage des cancers, sont assez difficiles à classer dans les sarcomes ou dans les épithéliomes, car ce sont pour la plupart des tumeurs à tissus multiples, dans lesquelles les éléments néoplasiques sont à la fois épithéliaux et conjonctifs, et qui représentent l'évolution néoplasique de malformations du développement; c'est le cas notamment des tumeurs des reins, qui constituent l'un des plus forts contingents des cancers précoces.

Car, si les formes des cancers varient selon l'âge, leur localisation n'est pas non plus la même chez l'enfant et chez l'adulte. On en jugera par les tableaux suivants relevés par Duzan (1) et par Picot (2), et où les organes sont rangés suivant l'ordre de fréquence de leurs localisations néoplasiques.

DUZAN.		PICOT.	
1 <sup>o</sup> Yeux.....	70 cas.	Œil et annexes.....	100 cas.
2 <sup>o</sup> Reins.....	45 —	Reins.....	80 —
3 <sup>o</sup> Testicule.....	11 —	Os.....	67 —
4 <sup>o</sup> Prostate.....	8 —	Encéphale.....	23 —
5 <sup>o</sup> Langue.....	5 —	Abdomen, bassin.....	19 —
6 <sup>o</sup> Os.....	5 —	Testicule.....	15 —
7 <sup>o</sup> Abdomen.....	5 —	Foie.....	13 —
8 <sup>o</sup> Encéphale.....	5 —	Dure-mère.....	8 —
9 <sup>o</sup> Poumons et plèvre.....	4 —	Prostate.....	8 —
10 <sup>o</sup> Dure-mère.....	4 —	Peau.....	8 —
11 <sup>o</sup> Pancréas.....	3 —	Vulve, vagin, utérus.....	8 —
12 <sup>o</sup> Foie.....	2 —	Intestin.....	7 —
13 <sup>o</sup> Amygdales.....	2 —	Cou.....	6 —
14 <sup>o</sup> Rectum.....	2 —	Langue.....	6 —
15 <sup>o</sup> Larynx.....	1 —	Ovaire.....	6 —

(1) DUZAN, Le cancer chez les enfants. Thèse de Paris, 1876.

(2) PICOT, Les tumeurs malignes chez les enfants (*Revue médicale de la Suisse romande*, 1883).



La comparaison de ces statistiques avec les tableaux que nous avons précédemment donnés, et qui sont à peu près entièrement formés de cancers de l'adulte, montre toute la différence des localisations du cancer aux divers âges. Et nous remarquerons notamment que l'utérus, l'estomac, le sein, qui fournissent la grande majorité des néoplasies malignes de l'adulte, ne figurent pas sur ces deux listes, ou seulement pour des chiffres insignifiants. Et tandis que dans les cancers de l'adulte les organes le plus fréquemment atteints étaient ceux dont les altérations inflammatoires étaient les plus fréquentes, ceux qui se trouvaient le plus exposés aux causes irritatives de toutes sortes, dans les cancers de l'enfance ce sont surtout les organes d'un développement compliqué, ceux au niveau desquels se font des remaniements importants de tissus, où subsistent des vestiges d'organes temporaires, qui sont plus particulièrement atteints de cancers, et ces cancers sont surtout des néoplasies complexes. Il y a dans ces constatations des indications que nous devons utiliser pour en discuter les processus pathogéniques.

Les néoplasies épithéliales sont, au contraire, exceptionnelles dans l'enfance; rares avant 30 ans, elles deviennent surtout fréquentes dans la seconde moitié de la vie, présentant leur maximum numérique de 50 à 65 ans, mais doivent être considérées comme de plus en plus fréquentes proportionnellement aux autres maladies, à mesure que l'âge est plus avancé.

Cette augmentation de la fréquence des épithéliomes avec l'âge est un fait constant, et les maxima s'observent à peu près les mêmes, que l'on consulte les statistiques d'ensemble ou celles qui sont particulières aux tumeurs d'un seul organe. Ces dernières sont intéressantes à citer.

Pour les épithéliomes de la face, le plus grand nombre des observations concernent des malades de 45 à 60 ans (Ohren), de 61 à 65 (Bonde), de 60 à 70 (Rapock); pour les lèvres, 55 ans en moyenne (Eschweiler), 62 ans (Wœrner); la peau, de 40 à 70 ans (Volkmann, Durand); le sein, de 40 à 60 ans (Hildebrand), de 50 à 60 ans (Rapock), le sein chez l'homme, 50 ans en moyenne (Williams); le foie, de 45 à 65 ans (Siegrist); l'estomac, de 40 à 70 ans (Hœberlin, Schrader, Eisenhart), avec, selon Schrader, une différence entre les hommes, où l'âge moyen serait de 40 à 50 ans, et les femmes, de 60 à 70 ans; la langue, 60 ans en moyenne, avec deux maxima, de 40 à 50 ans et de 60 à 70 ans (Steiner); organes génitaux de la femme, de 40 à 50 ans (Redlich); œsophage, intestin, de 60 à 70 ans (Redlich) (1).

(1) OHREN, *Arch. f. klin. Chir.*, XXXVII. — BONDE, *Inaug. Diss.*, Heidelberg, 1888. — RAPOCK, *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, XXX. — ESCHWEILER, *Ibid.*, XXIX. — WÖERNER, *Beiträge z. klin. Chir.*, 1886. — VOLKMANN, *Ueber den primären Krebs der Extremitäten (Klin. Vorträge, 1889)*. — DURAND, *Thèse de Paris*, 1888. — HILDEBRAND, *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, XXV. — WILLIAMS, *Lancet*, 1889. —



Le développement des épithéliomes dans les premières années de la vie est donc un fait absolument exceptionnel; Gallard (1), dans une statistique composée uniquement d'observations accompagnées d'examen histologique, ne trouve, sur 1 063 cas de tumeurs épithéliales, que 6 seulement rencontrées au-dessous de 10 ans, soit une proportion de 0,56 p. 100. D'après Philipp (2), les organes le plus fréquemment atteints sont le canal intestinal, l'ovaire et la peau, et il n'y a pas alors de différences notables entre les deux sexes, par suite du manque presque complet de cancers de l'utérus et du sein (3).

Enfin, le cancer peut même être congénital (4), non seulement au sens où on l'entend le plus souvent, c'est-à-dire développé pendant la vie extra-utérine aux dépens de malformations du développement, mais encore déjà formé pendant la vie intra-utérine. Il s'agit là encore le plus souvent de néoplasies complexes, mais on peut également observer des formes pures d'épithéliome, tel le cas d'épithéliome du rein à type fœtal que nous avons cité en étudiant précédemment les cancers du rein, et que nous avons rencontré à l'autopsie d'un nouveau-né.

**Sexe. Prédominance des cancers chez la femme.** — La plupart des observateurs admettent que les néoplasies malignes sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme. Lebert, sur 349 cas, trouve 131 hommes et 218 femmes; d'Espine, sur 66, hommes 23, femmes 43; Williams, sur 1 974 cas, hommes 510 et femmes 1 464; Simpson admet le rapport de 5 hommes cancéreux pour 12 femmes; Nedopil, de 5 hommes pour 11 femmes. Toutes ces évaluations datent, il est vrai, du temps où les cancers les plus fréquents de la femme, siégeant dans des organes d'exploration facile,

SIEGRIST, Inaug. Diss. Zurich, 1888. — HOEBERLIN, *Deutsche Arch. f. klin. Med.*, 1889; *Munch. med. Woch.*, 1888. — SCHRADER, Inaug. Diss. Göttingen, 1886. — EISENHART, *Munch. med. Woch.*, 1886. — STEINER, Inaug. Diss. Heidelberg, 1890.

(1) GALLARD, De l'épithéliome aux divers âges. Thèse de Paris, 1892.

(2) PHILIPP (Wolfgang), Ueber Krebsbildungen im Kindesalter (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1907).

(3) Ces observations d'épithéliomes précoces sont assez exceptionnelles pour qu'on en doive citer quelques-unes à titre d'exemples : Cancer épithélial du larynx, chez un enfant de huit mois (DUFOUR, *Soc. anat.*, 1865). — Cancer cylindrique du pancréas, chez un enfant de deux ans (KUHN, *Berl. klin. Woch.*, 1887). — Cancer du testicule, enfant de six ans et demi (REBOUL, *Marseille médical*, 1893). — Cancer de l'utérus, enfant de huit ans (GANGHOFNER); enfant de deux ans (ROSENSTEIN, *Virchow's Archiv*, XCII. — LIEBMANN, *Ibid.*, CXVII). — Épithéliome de la lèvre et du nez, enfant de huit ans (KRASNOBOFF, *Revue des maladies de l'enfance*, XI). — Carcinome de l'ovaire, enfant de huit ans (MARIAGE, Thèse de Paris, 1895). — Cancer du foie (DESCHAMPS, *France méd.*, 1885). — Cancer de l'estomac, treize ans (MOORE, *Semaine méd.*, 1885); quatorze ans (SCHIFFER, *Jarhb. f. Kinderheilk.*, 1880). — Épithéliome de la lèvre, quinze ans (GANGOLPHE, *Lyon méd.*, 1892). — Épithéliome de l'estomac, dix-neuf ans (HIRTZ et LESNÉ, *Médecine moderne*, 1896). — Cancer de l'utérus, dix-neuf ans. Épithéliome cylindrique du col (TCHOPP, *Jong. Rousk. med. Gaz.*, 1896).

(4) CRISTIANI, Néoplasmes congénitaux, 1891. — FURST, Les tumeurs malignes congénitales de l'enfant (*Médecine moderne*, 1898).



utérus et sein, constituaient dans les statistiques la masse la plus importante des cancers. Mais les statistiques les plus récentes nous donnent encore des proportions analogues : la statistique parisienne montre le cancer presque deux fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme : 131 femmes cancéreuses pour 100 000 ; 82 hommes pour 100 000. Dans l'enquête du Comité du cancer de Berlin auprès des médecins allemands, le chiffre des cancers féminins l'emporte d'un tiers environ sur celui des hommes. Aschoff, sur 4574 morts par cancer, compte 1838 hommes et 2736 femmes ; Frief, sur 5624 cancéreux, 2003 hommes et 3621 femmes.

Pourtant de Bovis met en doute la réalité de cette prédominance du cancer dans le sexe féminin. Il fait remarquer une cause d'erreur importante, tenant au nombre plus grand des femmes, et surtout des femmes âgées, dans nombre de pays. En calculant sur les statistiques prussiennes, qui, en 1898, donnaient la proportion de 113 femmes pour 100 hommes de plus de 25 ans (Laspeyres), il arrive à trouver une réceptivité cancéreuse à peu près égale pour les deux sexes, 100 hommes pour 101 femmes ; mais il admet que l'âge du cancer n'est pas le même pour les deux sexes, et que de 25 à 50 ans la femme présente une mortalité cancéreuse bien supérieure à celle de l'homme, ce qui tient à la précocité plus grande du cancer génital ; de 50 à 60 ans, il y a à peu près égalité ; à partir de 60 ans, c'est chez l'homme que s'observent le plus grand nombre des cancers, et à 80 les proportions de cancéreux des deux sexes redeviennent égales (1).

**Fréquence relative des formes et des localisations selon le sexe.** — Selon le sexe, les diverses localisations du cancer ne se présentent pas avec la même fréquence.

Prédominant chez l'homme : les cancers de l'estomac : Hœberlin donne les chiffres de 7 hommes contre 5 femmes ; Schrader, hommes 3, femmes 2 ; les cancers de la langue : Pannel réunit 557 cas chez l'homme contre 100 chez la femme (2) ; Steiner arrive à des proportions semblables. Pour les lèvres, hommes 90 p. 100 et seulement 10 p. 100 chez la femme (Heurtaux, Wœrner). Dans les cas de cancers des extrémités réunis par Volkmann, on trouve 140 hommes et 65 femmes, avec cette répartition suivant les causes : cancer développé sur des cicatrices, hommes 94, femmes 29 ; sur des nævi, hommes 5, femmes 6 ; sur une peau paraissant saine, hommes 12, femmes 15. Les cancers du larynx prédominent chez l'homme (Lublinsky, Fränkel), ceux de la face également (Bonde, Rapock). Pour le poumon, Fuchs (3), sur 69 cas, compte 38 hommes et 26 femmes.

En réunissant les cancers de la peau, de la bouche, de la langue et

(1) DE BOVIS, *Loc. cit.*

(2) PANNEL, *Guy's Hosp. Rep.*, XLV.

(3) FUCHS, *Inaug. Diss.* München, 1886.



du larynx, voici les proportions selon les sexes admises par quelques auteurs :

	Hommes.	Femmes.
Winiwarter.....	100	25,1
V. Bergmann.....	100	32,4
C.-O. Weber.....	100	14,3
Thiersch.....	100	27,5
Billroth.....	100	31,7

Aschoff, pour la langue et le larynx : hommes 79, femmes 9.

Le cancer de l'œsophage est également infiniment plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

Au contraire, prédominant chez la femme les cancers des voies biliaires et du foie [Marchand (1), Klebs (2), Zenker (3), Siegrist]; toutefois, pour le foie seul, Hanot et Gilbert (4) admettent une plus grande fréquence chez l'homme, et cela en raison de la prédominance dans le sexe masculin du cancer avec cirrhose ; les tumeurs du sein : Williams, sur 2 422 tumeurs du sein de toute nature, en trouve seulement 25 chez l'homme ; Schulthess (5) admet 98,6 p. 100 chez la femme et 1,39 p. 100 chez l'homme.

Cette énumération de chiffres pourra paraître fastidieuse ; ils n'en fournissent pas moins des données d'importance majeure sur l'étiologie des néoplasies malignes. Il y a dans ces inégalités de fréquence des cancers dans l'un et l'autre sexe et dans cette prédilection pour certains organes, variable selon qu'il s'agit d'hommes ou de femmes, une démonstration flagrante de l'influence prédominante qu'exercent les irritations chroniques sur le développement des cancers.

Si en effet, comme il semble admis par la majorité des observateurs, la femme est plus que l'homme prédisposée aux cancers, comment expliquer cette énorme prédominance des épithéliomes de la bouche et des lèvres chez l'homme, sinon par la fréquence également plus grande chez lui des irritations chroniques de ces parties par le tabac, la pipe et l'alcool ? L'exemple des cancers du foie et des voies biliaires n'est pas moins topique ; la lithiase est plus fréquente chez la femme, et le cancer des voies biliaires également ; la cirrhose est plus fréquente chez l'homme et le cancer du foie l'est aussi. En somme, les organes qui, dans l'un et l'autre sexe, sont plus particulièrement atteints, sont ceux qui sont le plus sujets aux états inflammatoires chroniques provoqués par les habitudes, le mode de vie, les travaux, les vices mêmes particuliers à chaque sexe.

Quant aux tumeurs sarcomateuses, certaines paraissent prédominer dans le sexe masculin ; l'ostéosarcome des membres est,

(1) MARCHAND, *Deutsche med. Woch.*, XIV.

(2) KLEBS, *Allgemeine Pathologie*.

(3) ZENKER, *Der primäre Krebs der Gallenblase und d. Beziehung zu Gallensteinen und Gallenblasennarben* (*Deutsche Arch. f. klin. Med.*, 1889).

(4) HANOT et GILBERT, *Études sur les maladies du foie*. Paris, 1888.

(5) SCHULTHESS, *Beiträge z. klin. Chir.*, IV.



d'après Schwartz (1), près de deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme; sur 196 cas, il trouve: hommes 122, femmes 74; il en est de même du sarcome de la clavicule (Chevalier) et, dans une proportion moindre, de l'omoplate (Demandre), tandis que pour l'ostéosarcome du bassin les différences sont minimales: 29 hommes et 25 femmes dans la statistique de Havage. Ces faits ne sont-ils pas tout en faveur de l'influence des traumatismes dans le développement des ostéosarcomes?

**Climats et races. Répartition géographique du cancer (2).**

— Le cancer se rencontre dans tous les pays du globe, et il faut se méfier des soi-disant immunités de certaines régions, qui sont en général précisément celles dans lesquelles l'observation médicale s'exerce le plus difficilement. Ainsi Hirsch et d'autres ont nié l'existence du cancer au Groenland; plusieurs cas en ont pourtant été observés par Bertelsen (3).

Cependant, et d'une manière générale, le cancer serait surtout fréquent dans les régions tempérées, plus rare dans les zones extrêmes de froid ou de chaud. Il est surtout répandu dans l'Europe moyenne, et, à ce point de vue, la France en est particulièrement atteinte. Il semble plus rare dans les régions méridionales, dans les pays méditerranéens, Grèce, Turquie, Italie méridionale. En Espagne, une statistique de 1900 donne la proportion de 39 décès par cancer pour 100 000 habitants.

En Afrique, le cancer serait très rare. Engel Bey et Roger Williams rapportent qu'au Caire, en 1891, sur 19 529 décès, il y eut seulement 29 cancers, soit 0,09 de la mortalité générale. Cette rareté concerne seulement les régions tropicales et voisines (Égypte, Tunisie, Maroc, Abyssinie, Sénégal), car ces formes morbides s'observent en Algérie, et dans l'Afrique du Sud, particulièrement dans la colonie du Cap, le cancer est fréquent.

D'après Roger Williams, le cancer est rare à la Jamaïque et à Maurice.

Dans l'Amérique du Nord, aux États-Unis, sa fréquence paraît être à peu près la même qu'en Europe.

Au Mexique, Jourdanet le trouvait presque inconnu dans les terres chaudes et à peu près aussi commun qu'en Europe dans les zones tempérées.

Ce même contraste est signalé au Brésil par de Azevedo Sodré. Dans l'ensemble du pays, le cancer est relativement rare: 0,41 par 10 000 habitants, et 0,46 pour 100 décès. Mais il y a des différences considérables selon les régions. Dans l'extrême nord du Brésil, il est exceptionnel; en 1897, on n'en cite pas un cas sur 1223 décès à

(1) SCHWARTZ, Des ostéosarcomes des membres. Thèse d'agrég. de Paris, 1880.

(2) R. BEHLA, La répartition géographique du cancer (*Centr. f. Bakt.*, XXVI).

(3) BERTELSEN, Kommt cancer in Grönland vor? (*Hospitalstidende*, 1904).



Manaos (Amazonas). Il devient un peu moins rare dans les États du Nord qui s'éloignent de l'équateur (Bahia, Maceio, Fontaleza, Recife, Natal), de même dans les petites villes du Centre (Bello-Horizonte, Campinas, Riberão Preto, etc.). Il n'est déjà plus rare à Rio-de-Janeiro (2,08 p. 10 000) et S. Paulo et devient fréquent dans l'extrême sud ; à Porto-Alègre, on compte 7 décès de cancers pour 10 000 habitants. Même fréquence en Argentine, à Buenos-Ayres.

Rare dans l'Asie septentrionale, en Arabie, en Syrie, le cancer est plus fréquent dans les Indes et surtout au Japon.

En Australie, en Nouvelle-Zélande, il paraît à peu près aussi commun qu'en Europe.

Quelques particularités sont à relever dans la fréquence relative des diverses localisations du cancer selon les pays. Ainsi, tandis que presque partout le cancer de l'estomac représente la forme morbide de beaucoup la plus commune, qu'en Amérique notamment il est particulièrement fréquent aux États-Unis (Max Einhorn), il est au contraire plutôt rare au Brésil et de beaucoup distancé par le cancer de l'utérus, tout comme dans nos anciennes statistiques du département de la Seine de 1830 à 1840. A Rio-de-Janeiro, une statistique portant sur cinq années donne en effet les proportions suivantes : cancers de l'utérus, 20,1 p. 100 ; de l'estomac, 12,9 p. 100 ; du foie, 10,1 p. 100 ; et pour les principales villes du Brésil : utérus, 22,7 p. 100 ; estomac, 10,5 p. 100 ; foie, 6,1 p. 100.

Nous retrouvons les mêmes particularités dans une statistique portugaise à Porto, où l'utérus et ses annexes donnent 35,5 p. 100 de cancer, l'estomac 23,2 p. 100, le sein 6,5 p. 100, le foie 4,5 p. 100, le gros intestin 2,6 p. 100, la langue 2,8 p. 100 (1).

Notons encore, dans une statistique espagnole (2), la grande fréquence du cancer des lèvres qui, chez l'homme, vient au deuxième rang, immédiatement après celui de l'estomac, et paraît bien en rapport avec l'usage immodéré du tabac si universellement répandu dans ce pays.

Relativement aux races humaines, nous avons assez peu de renseignements sur leur prédisposition au cancer. La race noire paraît présenter une certaine immunité. Dans les statistiques américaines de Billing, Barker et Christholm pour les États-Unis, sur 10 000 habitants de race blanche il y a 2,7 décès par cancer et 1,2 seulement pour le même chiffre de noirs. Parmi les blancs, les natifs du pays présenteraient une moindre proportion de cancers que les immigrants, les Français, les Anglais, les Allemands formant le plus fort contingent des malades.

On a soutenu, il est vrai, la rareté du cancer chez les peuples sauvages, et on a voulu tirer de ce fait supposé les preuves de l'influence

(1) SOUZA JUNIOR, O cancro no Porto (*Porto medico*, 1904).

(2) Statistique espagnole de 1900.



de la civilisation dans le développement du cancer. Mais n'est-ce pas surtout chez les civilisés que s'exerce le mieux l'observation médicale? et si, chez nous, il faut déjà se méfier des statistiques, quel profit tirer, pour une comparaison sérieuse, des renseignements pathologiques qui nous sont fournis sur les pays barbares ou sauvages?

Au surplus, l'influence de la race chez l'homme doit avoir assez peu d'importance, puisque le cancer n'est nullement propre à l'espèce humaine, mais se rencontre également chez les animaux.

**Le cancer chez les animaux.** — Le cancer existe en effet chez les animaux. Nous ne le connaissons actuellement que chez les vertébrés, mais pour ceux-ci il a été rencontré dans toutes les classes. Il est manifestement plus fréquent chez les animaux domestiques, et surtout chez ceux (chiens, chats) qui vivent en cohabitation avec l'homme, mais on n'en saurait tirer argument d'une transmission de l'un à l'autre, car, chez les animaux comme chez l'homme, le développement du cancer est en rapport avec l'âge, et ce sont surtout les animaux domestiques qui peuvent vivre assez longtemps pour atteindre l'âge du cancer. C'est d'ailleurs surtout pour eux que peut s'exercer l'observation; mais il existe également des faits indiscutables de cancer des animaux sauvages, et on en a notamment rencontré chez des poissons pêchés en mer dans leur condition de vie naturelle et hors de toute influence perturbatrice humaine. Ainsi la grande variété des conditions de vie, d'habitat, de mœurs, de nourriture, etc., des diverses espèces qui peuvent en être atteintes montre le peu d'importance de ces conditions dans la pathogénie du cancer, et de même son existence chez les animaux sauvages prouve qu'il n'y a aucune influence spéciale de la vie civilisée (Bashford et Murray) (1).

Le cancer se rencontre chez les carnivores comme chez les herbivores (2), chez les rongeurs; il atteint les oiseaux (3) et sévit également chez les animaux à sang froid (4).

Les formes anatomiques des cancers des animaux sont semblables à celles des cancers humains [Cadiot, Gilbert et Roger (5), Petit (d'Alfort) (6)] et affectent avec les tissus normaux exactement les

(1) BASHFORD (E. F.), The zoological distribution, etc. Scientific reports on the investigations of the cancer research fund, 1904. — BASHFORD et MURRAY, The significance of the zoological distribution, etc. (*Proceedings of the royal Soc. London*, 1904).

(2) TROTTER, Six Cases of carcinoma in cows (*Journ. of comparat. path.*, 1903). — RENSHAW-GRAHAM, Cancer de l'estomac chez un rhinocéros de trente ans (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904).

(3) EHRENREICH et MICHAELIS, Ueber Tumoren bei Hühnern (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, IV).

(4) PLEHN, Ueber Geschwulste bei Kaltblütern (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, IV).

(5) CADIOT, GILBERT et ROGER, Les tumeurs malignes chez les animaux (*Presse méd.*, 1894).

(6) PETIT (d'Alfort), Nombreuses communications dans les bulletins de la Société anatomique dans ces dernières années.



mêmes rapports que chez l'homme. D'après Cadiot, la fréquence du cancer chez le cheval est de 1,14 p. 100; de même chez le bœuf, le mouton, la chèvre; elle est plus grande chez le porc, et atteint chez le chien 4,25 p. 100. L'épithéliome est deux fois plus fréquent chez le cheval que chez le bœuf et plus encore chez le chien où il est plus fréquent que le sarcome. Le sarcome est plus fréquent que l'épithéliome chez le cheval et le bœuf. Chez ces animaux, les cancers de la langue, de l'estomac, de l'utérus sont exceptionnels (1). D'après Lœb, la fréquence du carcinome chez le bœuf serait de 4 sur 100 000 bêtes d'abattoir (2).

D'une manière générale, les sarcomes (3) sont, chez les animaux, plus fréquents que les épithéliomes, ce qui paraît en rapport avec l'âge, la plupart des animaux atteignant rarement celui où se développent surtout les cancers épithéliaux.

**Influence du milieu extérieur. Terrain, maisons, villes et campagnes.** — On s'est préoccupé de l'état du milieu extérieur dans ses rapports avec le développement du cancer, et notamment du terrain, du sol, des habitations. Un médecin anglais, Haviland, a dressé une carte de la répartition du cancer en Angleterre et dans le pays de Galles, montrant que les habitants des plateaux secs sont peu sujets au cancer, tandis que ceux qui vivent le long de rivières à débordements périodiques se trouvent atteints beaucoup plus fréquemment. Kolb (4), qui, à ce point de vue, a réuni un très grand nombre de documents sur l'Allemagne du Sud et les régions avoisinantes de la Suisse et de l'Autriche, conclut que le cancer est plus fréquent sur les terrains imperméables, sur les alluvions, sur les argiles, les marais, les tourbières, que sur les roches poreuses et sur les sables. Foucault (5) trouve à Fontainebleau la mortalité du cancer plus grande dans les quartiers bas et humides.

Hœber (6), au contraire, ne pense pas que les conditions de terrain, géologiques ou hydrauliques, aient une influence notable sur la morbidité cancéreuse; et il trouve seulement que le cancer sévit surtout dans les quartiers les plus pauvres et les plus peuplés. De même, Arathoon (7) trouve que la mortalité cancéreuse s'élève proportionnellement au nombre de citoyens vivant au kilomètre carré.

De fait, les statistiques montrent en général une mortalité cancéreuse plus élevée dans les villes que dans les campagnes. Les

(1) CADIOT, Cancer chez les animaux (*Acad. de méd.*, 1901).

(2) LEO LÖB, Le cancer chez les animaux. Lab. path. de l'Université de Pensylvanie. Philadelphie, 1906. — LÖB, Ueber den Krebs der Thiere (*Arch. f. klin. Chir.*, Bd. LXX).

(3) CASPER, Tumeurs des animaux (*Ergebnisse*, etc., 1898).

(4) KARL KOLB, Influence du sol et de la maison sur la fréquence du cancer. Munich, 1904.

(5) FOUCAULT, Étude statistique sur la mortalité cancéreuse (*Acad. de méd.*, 1904).

(6) HÖBER, Neubildung und Boden, untersucht an den Sterbefällen der Stadt Augsburg.

(7) ARATHOON, L'étiologie du cancer. Thèse de Bordeaux, 1903.



relevés suivants, empruntés à de Bovis, le montrent nettement :

FRANCE. — Décès par cancer pour 100 000 habitants en 1900.

Paris.....	121
Villes de plus de 100 000 habitants.....	112
— de 30 à 100 000 — .....	99
— de 20 à 30 000 — .....	95
— de 10 à 20 000 — .....	91
— de 5 à 10 000 — .....	74
Au-dessous de 5 000 — .....	82

PRUSSE. — De 1891 à 1895.

	Hommes.	Femmes.
Mortalité générale pour 100 000 habitants.....	46,5	53,8
Villes.....	62,8	79,6
Grandes villes.....	63,3	97,9
Moyennes villes.....	63,7	83,2
Petites villes.....	53,4	63,4
Campagnes.....	35,8	36,4

Mais de ce fait exact, une mortalité cancéreuse plus grande dans les villes que dans les campagnes, on ne saurait tirer la conclusion que la vie urbaine favorise le développement du cancer ; car deux causes plus simples l'expliquent suffisamment : d'une part, et surtout, l'accumulation des cancéreux dans les villes, d'autant plus facile qu'il s'agit là de maladies chroniques, de longue durée, nécessitant souvent des interventions chirurgicales qui ne se pratiquent guère que dans les grandes villes ; en second lieu, la population des villes renferme un plus grand nombre de sujets âgés de plus de vingt ans.

**Hérédité.** — C'est là une des influences le plus généralement admises dans le développement des néoplasies malignes, et l'on trouve partout cités des exemples de familles cancéreuses. Celui que rapporte Broca (1) peut servir de type : dans une famille suivie pendant quatre générations, le cancer est apparu 16 fois : première génération : femme atteinte de cancer du sein ; deuxième génération : 4 filles meurent, 2 d'un cancer du sein, 2 d'un cancer du foie ; troisième génération : 6 cancers du sein, 2 cancers du foie, 1 cancer de l'estomac, 1 de l'utérus, et 8 autres personnes mortes sans cancer ; quatrième génération : 1 cancer du sein, et 8 autres non cancéreuses. Il est difficile de ne pas tenir compte de semblables observations, et tout médecin, dans sa pratique, en rencontre occasionnellement d'analogues, mais l'important est de savoir dans quelle mesure le facteur héréditaire peut être invoqué dans l'étiologie du cancer. Et la comparaison de quelques statistiques montre une grande dissemblance dans les résultats obtenus.

Williams (2), sur 235 cas de cancers du sein ou de l'utérus, trouve une proportion de 9,3 p. 100 de malades issues de parents cancé-

(1) BROCA, Traité des tumeurs, p. 151.

(2) WILLIAMS, The family history of cancerous patients (*Brit. med. Journ.*, 1884).



reux (toujours la mère et jamais le père) et 19,7 p. 100 ayant des cancéreux dans leur famille.

Dans une seconde série portant sur des cancers du sein, il arrive à une proportion de 28,9 p. 100 avec cancers dans la famille. Ce qui est à peu près exactement la proportion admise par Paget, 1 cas sur 3 relevant d'une influence héréditaire. Butlin (1) a réuni un assez grand nombre d'observations recueillies par des médecins de familles, pouvant connaître par eux-mêmes les antécédents de leurs malades; sur 210 cas de cancers du sein, 68 malades avaient des cancéreux dans leur famille. Shattock et Ballance rapportent l'histoire d'une mère et de ses cinq filles qui toutes moururent de cancer du sein gauche.

Par contre, Snow (2), ayant trouvé, sur 1075 cas de tumeurs malignes (dont 57 sarcomes), 169, soit 15,7 p. 100, avec cancer chez les parents, a eu l'idée de faire la même enquête chez 78 personnes bien portantes, et la proportion des cancéreux dans la famille de ces dernières s'est trouvée de 17 à 19 p. 100. Cette contre-épreuve paraît très instructive. Gueïnatz (3) a obtenu des résultats semblables : sur 210 cas de cancer, l'hérédité a été constatée 18 fois, soit 8,6 p. 100, dont 7 fois chez le père, 1 fois chez la mère, et 10 fois chez des parents plus éloignés; sur 166 cas de tumeurs bénignes, il y avait hérédité cancéreuse dans 11 cas; enfin, sur 103 adultes sans tumeurs, 12 fois les parents étaient cancéreux, soit une proportion de 11,6 p. 100.

On peut encore citer les chiffres suivants. Lebert donne la proportion de 13,7 p. 100 des cas avec antécédents héréditaires; Combes 9,7; Vigne, 18,8; Silley, 11,1; Paget, 15,8; With, 16,6; Étienne, 10 p. 100; soit en moyenne 13 p. 100 (4).

En somme, et bien qu'il existe des observations dans lesquelles l'influence héréditaire paraisse incontestable, grossièrement évidente même, cette influence ne se rencontre que dans un nombre de cas relativement assez restreint, la proportion de 13 p. 100 se rapprochant le plus de la moyenne des faits observés.

Rien d'ailleurs n'est plus rationnel que d'admettre une influence héréditaire dans le développement des cancers, et cela du reste n'explique aucunement les causes de leur développement; n'y a-t-il pas également une prédisposition héréditaire aux maladies infectieuses, à l'hémorragie cérébrale ou aux vices de conformation, toutes formes morbides de pathogénies dissemblables.

Quant à préciser davantage quelle est l'influence morbide transmise, il est plus difficile de le faire.

(1) BUTLIN, Reports of the collective investigation Committee of the British med. Assoc. (*Brit. med. Journ.*, 1887).

(2) SNOW, *Brit. med., Journ.*, 1888.

(3) GUEÏNATZ, *Rouski Vratch*, 1903.

(4) G. ÉTIENNE, Revue générale des principaux facteurs invoqués dans l'étiologie des tumeurs (*Revue méd. de l'Est*, 1893).



La transmission héréditaire directe et immédiate n'est appuyée que d'observations anciennes et à peu près sans valeur. Telle la célèbre observation de Friedreich (1). Ce dernier trouva un noyau cancéreux dans le genou gauche d'un fœtus, dont la mère succomba à un cancer primitif du foie diagnostiqué pendant la grossesse et rapidement généralisé. On pourrait en ce cas penser à une métastase issue par embolie du cancer de la mère, les cellules ayant pu, au moyen de quelque lésion placentaire, franchir les barrières qui séparent les circulations maternelle et fœtale. Cohnheim croit, en raison de la différence de volume signalée entre les cellules du noyau fœtal et celles des tumeurs de la mère, qu'il s'agit là non d'une métastase, mais d'une tumeur cancéreuse héréditaire et déjà développée dans la vie fœtale. Il est vraiment impossible de tirer parti d'un fait aussi exceptionnel et aussi ancien, comme des deux suivants.

Lebert (2) rapporte avoir trouvé dans la cavité péritonéale d'un fœtus de quatre mois, qui provenait d'une femme morte d'une infection cancéreuse des plus générale, « une masse molle et grisâtre qui avait certainement de la ressemblance avec l'encéphaloïde ». Enfin Peabody (3) a publié l'observation d'un garçon de trois ans à l'autopsie duquel on trouva un sarcome du cervelet à cellules rondes et très vasculaire. La mère de cet enfant avait été opérée à plusieurs reprises d'un fibrosarcome du cou.

On a encore imaginé d'autre manière le mécanisme de la transmission héréditaire du cancer. Critzmann (4) a cru trouver une relation entre la gémellarité et l'hérédité cancéreuse, les grossesses gémellaires alternant dans une même famille avec la morbidité cancéreuse. Et il cite à l'appui l'histoire d'une famille où, au cours de sept générations, le cancer est apparu six fois, alternant avec trois grossesses gémellaires. Il pense que le cancer est causé par l'inclusion d'un germe jumeau, mais non fécondé, et qui se développe tardivement en prolifération désordonnée.

Cette conception trop imaginaire confine cependant à la théorie de Cohnheim, de l'origine du cancer dans des germes inclus dans les tissus au cours du développement et subissant ultérieurement l'évolution néoplasique. Les malformations peuvent être et sont en effet souvent héréditaires. C'est dans ce sens que Féré a cherché une explication au développement des tumeurs. Pour lui, l'hérédité se manifesterait à la fois dans la production des malformations, capables d'évoluer éventuellement en cancers, et dans la transmission d'un état général, l'arthritisme (5).

(1) FRIEDREICH, *Virchow's Archiv.*, XXXVI.

(2) LEBERT, *Traité des maladies cancéreuses*.

(3) PEABODY, *New York med. Record*, 1886.

(4) CRITZMANN, De l'origine congénitale et héréditaire du cancer (*Bull. méd.*, 1894).

(5) CH. FÉRÉ, La famille névropathique, théorie tératologique de l'hérédité, de la prédisposition morbide et de la dégénérescence, 1894. — La famille tératoplasique



Cette dernière conception est en effet celle par laquelle le plus grand nombre des médecins expliquent la transmission héréditaire du cancer. Ce qui est transmis, ce n'est pas le cancer lui-même, mais bien la prédisposition au cancer, la diathèse.

**Diathèses. — Tempéraments. — Relations morbides. — Influences nerveuses.** — Cette influence héréditaire ou cet état général prédisposant se traduisent-ils par un tempérament particulier, reconnaissable? La plupart des auteurs admettent, sans plus de précision, et je ne pense pas qu'il soit actuellement possible de faire autrement, l'existence de cet état général favorable au développement du cancer.

D'autres ont voulu préciser davantage; Rokitansky opposait la tuberculose au cancer, comme dérivant de deux états opposés : l'hypinose et l'hyperinose, la première constituée par l'augmentation de l'albumine et de la graisse dans le sang, la seconde par l'augmentation de la fibrine.

Pour beaucoup, le cancer est une manifestation d'une diathèse.

Ce que peut être une diathèse cancéreuse, il est assez difficile de le concevoir, surtout quand on voit un auteur des plus compétent sur ce sujet, Grasset, considérer comme également diathésiques les maladies suivantes : « syphilis, goutte, scrofule, tuberculose, herpétisme, cancer » (1).

Mais la plupart des partisans de l'origine diathésique du cancer le rattachent à une diathèse plus générale : l'herpétisme ou l'arthritisme. D'après Bazin, les organes internes subissent souvent une atteinte profonde à la quatrième période de la diathèse herpétique, et les cancers du foie et de l'utérus surviennent souvent aux périodes ultimes de l'arthritisme. Pour Hardy, le cancer est la dernière manifestation des affections dartreuses.

Cette idée de diathèse a surtout été développée par Verneuil et ses élèves, d'après lesquels toutes les tumeurs bénignes ou malignes, simples ou complexes, et de toute structure histologique, sont l'expression isolée ou multiple d'une même diathèse, la diathèse néoplasique, et le fond de cette diathèse n'est autre chose que l'arthritisme. Ainsi s'explique l'hérédité du cancer : « Une mère cancéreuse, disait Verneuil, peut léguer à ses enfants un épithéliome, un lipome, un fibrome, tout aussi bien qu'un carcinome et réciproquement ». De sorte que, pour retrouver l'hérédité cancéreuse, il ne serait plus nécessaire de chercher le cancer dans les ascendants, un lipome suffit (2).

(Revue de chir., 1895). — La parenté morbide des tumeurs (*Journ. des connaissances méd.*, 1896).

(1) GRASSET, art. *Diathèse*, in *Dict. encycl. des sc. médicales*, 1884.

(2) VERNEUIL, La diathèse néoplasique (*Congrès intern. des sciences médicales*, Copenhague, 1884). — KIRMISSON, Art. *Tumeurs*, in *Dict. encycl. des sc. méd.*, 1885.



Des affections considérées comme arthritiques coïncideraient fréquemment avec le cancer. Tuffier (1) rapporte des exemples de la coexistence du diabète avec le cancer. Gilbert et Weil (2), qui ont également étudié le cancer des diabétiques, pensent que la relation pourrait tenir à ce que le diabète favoriserait l'hyperglycogénie des cellules épithéliales, phénomène habituel de l'évolution cancéreuse. Teissier (3) a insisté sur les rapports du rhumatisme chronique et du cancer; il constate l'évolution parallèle des deux formes morbides soit dans une même famille, soit chez un même individu, et il admet que, dans ces cas, le rhumatisme pourrait être une maladie paracancéreuse, analogue aux manifestations paratuberculeuses dans leurs rapports avec la tuberculose.

Richelot (4) pense également que les tumeurs malignes et bénignes sont reliées entre elles par l'arthritisme et il insiste sur la fréquence de l'association, niée autrefois par Cruveilhier, du cancer et des fibromes utérins.

D'autres maladies ont été trouvées en rapport de fréquence avec le cancer. Claude (5) a étudié à ce point de vue les connexions du cancer et de la tuberculose, et Étienne note des antécédents tuberculeux chez 20 p. 100 de ses malades.

On a également incriminé un trouble de l'action nerveuse, et Lancereaux (6) considère le cancer comme ressortissant à l'hérédité nerveuse. Ces influences nerveuses ont été souvent invoquées, surtout agissant sous forme d'action dépressive; à ce titre, on trouve partout cité l'exemple de Napoléon.

Marshall (7) a cru trouver la cause du cancer et de la prolifération atypique dans le manque de relation des cellules cancéreuses avec le système nerveux, qui serait le régulateur à la fois de la fonction et de la morphologie des tissus. Debove semble admettre une action analogue, la suspension de la régulation nerveuse à l'origine de la prolifération néoplasique anarchique. C'est, ce nous semble, attribuer une importance exagérée à l'influence du système nerveux sur les fonctions végétatives et spécifiques des cellules, qui croissent, se multiplient et surtout s'ordonnent suivant le plan d'organisation tout à fait en dehors de son influence et même avant son apparition. Outre qu'on n'a jamais précisé ce que

— RICARD. De la pluralité des néoplasmes chez un même sujet et dans une même famille. Thèse de Paris, 1885. — ISCH-WALL, Cancer et arthritisme. Thèse de Paris, 1891.

(1) TUFFIER, Diabète et néoplasmes (*Arch. gén. de méd.*, 1888).

(2) GILBERT et WEIL, Le cancer des diabétiques (*Soc. de biol.*, 1898).

(3) TEISSIER, Rhumatisme chronique et cancer (*Revue française de méd. et de chir.*, 1905).

(4) RICHELLOT, Sur les associations néoplasiques (*Soc. de chir.*, 1903).

(5) CLAUDE, Cancer et tuberculose (*Actualités médicales*).

(6) LANCEREAUX, *Revue des maladies cancéreuses*, 1898.

(7) MARSHALL, The Morton lecture on cancer (*Lancet*, 1889).



pourrait bien être le trouble du système nerveux générateur du processus néoplasique. Pour notre part, et recherchant une influence de ce genre, nous avons, dans plusieurs cancers de la langue et de l'estomac, examiné histologiquement les ganglions sympathiques en rapport avec le siège du néoplasme, et en aucun cas nous ne les avons trouvés altérés.

**Alimentation et nutrition.** — On peut légitimement rechercher un trouble de la nutrition à l'origine du processus néoplasique, et Legrand (1) a fort justement insisté sur l'importance à ce point de vue des variations du milieu intérieur; de même Hertwig, Rössle (2) ont incriminé la nutrition exagérée des cellules, ou les variations importantes et successives de cette nutrition. Mais il s'agit là précisément d'actions cellulaires, conditionnées par des troubles locaux, dont nous nous occuperons un peu plus loin, tandis que les modifications générales de la nutrition ne semblent pas avoir une importance aussi facilement démontrable dans le développement des cancers.

L'influence de tel ou tel mode d'alimentation incriminée souvent dans le développement des diathèses a été ici également suspectée. L'alimentation carnée, surtout, a été considérée comme nocive. Leblanc (3), Trasbot croyaient le cancer plus fréquent chez les carnivores; Beneke attribuait le développement des cancers à une dyscrasie créée par l'abus d'une nourriture trop riche en azote et en acide phosphorique (4). Verneuil accusait également l'alimentation carnée et il posa même la question de savoir si la viande de porc ne serait pas spécialement nocive (5).

En fait, rien ne démontre la justesse de ces suppositions. Chez l'homme, les observations de cancers chez les végétariens de Duchaussoy (6), de Hendley (7) qui aux Indes, sur 102 cancéreux, en a compté 61 purement végétariens, et mieux encore ce que nous savons du cancer des animaux, nullement propre aux carnassiers, mais se rencontrant dans tout le groupe des vertébrés et quel que soit leur mode d'alimentation, tout cela prouve qu'il n'y a de ce côté aucune explication du développement du cancer.

**Professions, genre de vie.** — La condition sociale a-t-elle une influence sur le développement du cancer? D'Espine croit le cancer

(1) LEGRAND, Une esquisse du conflit entre les cellules et le milieu. Thèse de Paris, 1902. — Cancer et milieu intérieur (*Semaine méd.*, 1907).

(2) RÖSSLE, *Loc. cit.*

(3) LEBLANC, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1854.

(4) F. W. BENEKE, *Zur Statistik des Carcinoms*, etc. Cassel, 1881.

(5) ROGER WILLIAMS, Remarques sur la mortalité par le cancer (*Lancet*, 1898). Il attribue l'augmentation de la mortalité par le cancer en Angleterre à l'augmentation de la consommation de la viande, qui a doublé en un demi-siècle et atteint actuellement 60 kilogrammes par tête et par année.

(6) DUCHAUSSOY, *Soc. de méd. pratique*, 1888.

(7) HENDLEY, *Brit. med. Journ.*



plus fréquent chez les riches, et Hofmeyer trouve exactement le contraire, une proportion de 3,6 p. 100 chez les pauvres contre 2,18 p. 100 chez les riches. Les indications que nous fournit la statistique parisienne sur la fréquence relative du cancer dans les divers arrondissements seraient plutôt en faveur de cette dernière opinion. Le cancer est en effet plus fréquent dans les arrondissements pauvres de la périphérie que dans les arrondissements du centre. Le riche arrondissement de l'Élysée compte toujours moins de cancéreux que les autres; depuis 1881, il n'a pas cessé d'avoir le minimum. Le IX<sup>e</sup> (Opéra), très riche aussi, participe au même privilège.

Relativement aux professions, la statistique parisienne de 1896 nous fournit le relevé suivant :

*Taux de la mortalité par cancer.*

	P. 100.
1. Mécaniciens, ajusteurs, etc.....	0,282
2. Menuisiers.....	0,162
3. Serruriers.....	0,149
4. Cordonniers.....	0,137
5. Cochers, palefreniers.....	0,133
6. Charretiers, voituriers.....	0,122
7. Chaudronniers, étameurs.....	0,104
8. Ébénistes.....	0,100
9. Couvreurs, plombiers.....	0,080
10. Maçons.....	0,077
11. Coiffeurs.....	0,077
12. Boulangers.....	0,068
13. Tailleurs.....	0,045
14. Peintres.....	0,043
15. Imprimeurs.....	0,037
16. Bouchers.....	0,031

D'autres statistiques, et notamment les enquêtes allemandes, semblent accuser une fréquence particulière du cancer chez les jardiniers.

**Contagion et infection** (1). — La facilité avec laquelle les théories parasitaires permettent aujourd'hui d'expliquer le développement des maladies, et le succès des enquêtes étiologiques entreprises pour la détermination des causes de la tuberculose, de la fièvre typhoïde, du choléra, etc., ont naturellement conduit à entreprendre des recherches analogues pour le cancer, que, du reste, les médecins qui s'en sont occupés ont paru considérer comme une maladie une, définie, analogue à celles que nous venons de citer, et quels que fussent, du reste, le siège et la variété anatomique des tumeurs. Grâce à cette largeur de conception, il n'a pas été difficile de trouver des foyers endémiques et des épidémies de cancer, des maisons, [Guelliot (2), Shattock et Ballance], des rues, des villages [P. Lucas-

(1) MICHAUX, De la contagion du cancer (*Sem. méd.*, 1889). — FABRE, De la contagion du cancer. Thèse de Lyon, 1892. — MENSCHIG, Ueber die contagiosität des Krebses. Inaug. Diss. Dresde, 1902.

(2) GUELLIOT, *Union méd. du Nord-Est*, 1891. — *Gaz. des hôp.*, 1892.



Championnière (1), Arnaudet, Rebulet (2), Manichon, etc.] ou des quartiers dans les villes (Fiessinger, etc.) habités par le cancer et dont les habitants sont simultanément ou successivement frappés de toutes les formes de cancer, et quelquefois à des années de distance, mais peu importe.

Arnaudet, dans une petite commune de Normandie, relève en huit années 11 décès par cancer sur un chiffre total de 74 décès, soit une proportion de 14,88 p. 100 qui, comparée à la moyenne fournie par les statistiques parisiennes à la même époque, 4,16 p. 100, donne ainsi un chiffre trois fois plus fort. Des observations ultérieures du même observateur et de médecins exerçant dans la même région donnent des résultats semblables. Dans d'autres régions, P. Lucas-Championnière, Guelliot, utilisant soit les faits de leur observation personnelle, soit surtout les observations de médecins de campagne, arrivent à des conclusions analogues.

Et pour suivre la comparaison avec la fièvre typhoïde, on cherche également l'origine hydrique de la contagion, la maladie suivant le cours des eaux (Arnaudet) et particulièrement disséminée en Normandie par le cidre, dont on connaît les procédés de fabrication peu hygiéniques; à moins que le rôle des eaux ne soit indirect, le cancer, par analogie avec la malaria, étant provoqué par les piqûres d'insectes aquatiques (Fiessinger) (3). Et cela se trouve concorder avec les observations des médecins anglais Ballance, Haviland, qui constatent la prédominance des cas de cancer chez ceux qui habitent le long de rivières à débordements périodiques.

Ces idées, certainement ingénieuses, reposent malheureusement sur des faits peu probants, sur des observations bien incomplètes, souvent même plutôt des souvenirs ou des impressions que des observations rédigées, et l'on ne paraît pas tenir un compte suffisant des difficultés du diagnostic des cancers viscéraux, gastriques notamment, qui abondent dans ces statistiques, alors surtout qu'en aucun cas il ne saurait y avoir de contrôle anatomique.

D'ailleurs, aux statistiques on peut toujours opposer les statistiques. Brunon (4) a fait en Normandie même une contre-enquête, et la majorité des médecins qui lui ont répondu n'ont pas remarqué dans leur pays cette fréquence insolite des cancers.

La comparaison avec la statistique parisienne prise comme type peut être faussée par la grande fréquence de la tuberculose à Paris. Justement, dans leurs mémoires, P. Lucas-Championnière, Arnaudet signalent la rareté de la tuberculose dans les pays où ils

(1) P. LUCAS-CHAMPIONNIÈRE, *Journ. de méd. et de chir. pratiques*, 1889.

(2) ARNAUDET, Le cancer dans une commune de Normandie (*Normandie méd.*, 1889-1890). — REBULET, *Ibid.*, 1891.

(3) FIESSINGER, Pathogénie du cancer (*Revue de méd.*, 1893).

(4) BRUNON, Enquête sur le cancer en Normandie. Rouen, 1893.



ont observé ; la tuberculose tue avant l'âge du cancer ; les malades d'Arnaudet étaient pour la plupart fort âgés, et la fréquence du cancer croît avec l'âge. Des raisons de ce genre pourraient, jusqu'à un certain point, expliquer une fréquence relative du cancer en certaines régions. Mais, d'autre part, le nombre relativement restreint des faits réunis par ces observateurs expose à toutes les erreurs tenant au hasard des séries pathologiques et ôte toute valeur à ces observations dont l'intérêt résulte uniquement de leur fréquence, quand elles ne sont pas appuyées de chiffres très importants.

Il est curieux de voir ainsi nombre de médecins appuyer l'opinion d'une fréquence plus grande du cancer dans les campagnes que dans les villes, alors que nous avons vu les grandes statistiques indiquer des résultats précisément contraires.

En somme, et jusqu'à présent, il ne nous paraît sortir aucun éclaircissement de ces enquêtes étiologiques, et leur défaut capital, irrémédiable, nous paraît être la conception du cancer comme maladie. Les tumeurs malignes constituent un groupe morbide, une même famille pathologique, si l'on veut, mais pas une maladie, et, quelle que soit l'hypothèse admise sur leur pathogénie, il est impossible de leur supposer une cause unique pour toutes ; si elles sont d'origine parasitaire, il n'est pas supposable que le parasite de l'épithéliome des lèvres soit le même que celui du cancer du foie ou de l'ostéosarcome des membres ; et que serait une enquête étiologique où l'on confondrait la tuberculose, la syphilis, la morve et l'infection purulente, sous prétexte que ce sont toutes des maladies infectieuses anatomiquement parentes ?

La doctrine parasitaire des cancers s'appuie d'autre part sur l'expérimentation dont nous nous sommes déjà occupé au chapitre du processus cancéreux, et nous y avons vu que tous les faits positifs de transmission des cancers pouvaient se référer au mécanisme de la greffe cellulaire ; et sur les observations bactériologiques et histologiques ; que, pour éviter les redites, nous étudierons un peu plus loin avec les théories pathogéniques.

Dans le présent chapitre, nous ne voulons grouper et interpréter que des faits cliniques. Il en est encore quelques autres où l'on a cru voir une démonstration de la contagion ou de l'infection cancéreuses.

D'autres sources de contamination ont en effet été invoquées.

L. Noël (1) croit trouver une explication de l'endémicité du cancer en certaines régions dans l'existence aux mêmes lieux d'une maladie des arbres appelée chancre ou cancer des arbres. Ici il semble bien que ce soit le mot qui ait suscité l'idée, car, avec les caractères que nous reconnaissons au cancer de l'homme et des animaux, dont le plus important est l'infection cellulaire, il ne semble pas possible

(1) LÉON NOËL, Sur la topographie et la contagion du cancer. Chancre ou cancer des arbres. Cancer des hommes. Thèse de Paris, 1897.



de retrouver chez les végétaux, dont les cellules sont immobiles et qui sont dépourvus d'appareil circulatoire, un processus analogue. Quoi qu'il en soit, plusieurs observateurs se sont occupés d'étudier le cancer des arbres. Bra (1) a fait des cultures de *Nectria ditissima*, parasite supposé du cancer des arbres, et il a cru pouvoir l'identifier au parasite qu'il retirait des cancers humains ; même, d'après cet auteur, l'inoculation aux arbres du parasite humain reproduisait le chancre.

Mais des recherches ultérieures de Brezinski (2) attribuent le cancer des arbres à un bacille (*Bacterium mali* pour le pommier, *Bacterium pyri* du poirier, *Bacterium corylli* du noisetier).

Un autre parasite des végétaux a joué un certain rôle dans l'histoire du cancer, le *Plasmodiophora Brassicæ*. C'est un myxomycète découvert par Woronin en 1877, dans une maladie du chou, et dont Podwyssotzky (3) a étudié l'action pathogène chez les animaux, où il se comporte comme un parasite endo-cellulaire, donnant des figures analogues aux inclusions des cellules cancéreuses. Il s'agit là d'ailleurs d'une simple analogie morphologique, car on n'obtient, chez les animaux inoculés, ni vraies tumeurs, ni cancers (4). Mais Behla, observant à Luckau une mortalité cancéreuse assez forte (1 cancer sur 9 décès), a cru pouvoir attribuer cette fréquence à l'alimentation des habitants par des choux qui, dans la région, sont fréquemment infectés par le *Plasmodiophora*.

On rencontre de-ci de-là, dans la littérature, des observations de transmission du cancer par contagion plus ou moins directe. Il y en a d'anciennes ou de récentes et qui se ressemblent singulièrement par leur imprécision.

Ainsi, au XVIII<sup>e</sup> siècle, « le Dr Turner assure que deux personnes de sa connaissance perdirent la vie pour avoir goûté de la liqueur qui coulait d'un cancer à la mamelle » (Encyclopédie, art. *Cancer*). Tout récemment, von Leyden (5) a observé un jeune homme qui, par erreur, avait avalé le contenu d'un verre renfermant l'eau de lavage de l'estomac d'un carcinomateux et qui mourut deux ans après d'un cancer de l'estomac. Et Naunyn a rapporté un cas semblable d'un médecin ayant avalé du contenu gastrique d'un cancéreux, et qui mourut de carcinome. Le plus curieux est certainement qu'il se soit trouvé autant de gens pour faire une expérience aussi répugnante. Passe encore pour le mari dont parle Peyrilhe, qui, ayant sucé

(1) BRA, C. R. de l'Acad. des sciences, 1899.

(2) BREZINSKI, Bull. intern. de l'Acad. des sciences de Cracovie, 1903.

(3) PODWYSSOTZKY, Presse médicale, 1900.— Ueber die experimentelle Erzeugung von parasitären myxomyceten Geschwulsten vermittelt Impfung von Plasmodiophora brassicæ (Zeitschr. f. klin. Med., 1902).

(4) LÖWENTHAL, Tierversuche mit Plasmodiophora brassicæ (Zeitschr. f. Krebsforschung, 1905).

(5) VON LEYDEN, NAUNYN, XX<sup>e</sup> Congrès de méd. int. Wiesbaden, 1902.



la mamelle cancéreuse de sa femme dans l'intention de la soulager, fut atteint peu de temps après d'un cancer aux gencives qui le fit périr.

La transmission du cancer dans les rapports sexuels a été incriminée (1). On cite des faits de Clemon, de Brouardel (2) qui observèrent successivement un cancer de l'utérus chez la femme, un cancer de la verge chez son mari. Guelliot en a rassemblé 23 observations, et plus récemment Belha arrive au chiffre de 30 cas plus ou moins démonstratifs et relevés dans toute la littérature. Outre que la plupart de ces faits manquent de ces détails d'observation qui pourraient rendre vraisemblable la contagion, il faut bien remarquer leur petit nombre, et le contraste qui existe entre la fréquence excessive du cancer de l'utérus et la grande rareté des cancers de la verge.

On invoque même la contagion professionnelle.

Richard Budd dit avoir vu mourir de cancer cinq chirurgiens d'hôpital, qu'il suppose s'être infectés auprès de leurs malades, et Guermontprez rapporte l'observation d'un médecin contagionné en grattant une pustule d'acné alors qu'il soignait des femmes cancéreuses; lui-même aurait eu une verrue au doigt après avoir touché un cancer de la langue ? (3)

Il est bien difficile de trouver dans ces anecdotes les éléments d'une démonstration de la contagiosité des cancers.

**Actions traumatiques et irritatives.** — Plus puissantes et d'action plus facilement démontrable sont les causes locales traumatiques ou irritatives. C'étaient là des causes généralement acceptées des anciens, qui distinguaient mal les tuméfactions, les épanchements de sang ou d'humeurs, immédiatement consécutifs aux traumatismes, des véritables tumeurs par prolifération de tissu; acceptées toujours dans les idées populaires, qui le plus souvent ne font que continuer les traditions scientifiques des âges précédents; mais ces idées ont été en partie laissées de côté au fur et à mesure que nos connaissances de la structure des tumeurs se perfectionnaient, qu'on apprenait à mieux distinguer entre les conséquences de ces diverses actions traumatiques, et la complexité des néoplasmes parut hors de proportion avec les causes si simples invoquées pour leur production. On y revient aujourd'hui (4), et c'est qu'en effet les traumatismes,

(1) Der Urogenitalkrebs in seiner Bedeutung für das Krebsproblem (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904).

(2) Cité par MICHAUX.

(3) GUERMONTPREZ, De la contagion professionnelle du cancer (*Bull. méd.*, 1896).

(4) HERZFELD, Tumor und Trauma (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904). « Ohne Trauma kein Tumor », dit HERZFELD en donnant au mot *trauma* son sens le plus large. — LENGRISSCK, La connexion étiologique entre le traumatisme et la formation des tumeurs (*Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, LI). — RUFF, Importance du trauma dans l'étiologie des tumeurs malignes (*Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1902). — W. RÖPKE, Die Bedeutung des Traumas für die Entstehung der Carcinome und Sarkome (*Arch. f. klin. Chir.*, Bd. LXXVIII).



passagers ou répétés, les irritations et les inflammations chroniques sont des causes puissantes de prolifération cellulaire, et que celle-ci constitue justement le substratum anatomique de la tumeur cancéreuse.

Il importe de distinguer, dans ces influences irritatives, le traumatisme brusque, plus ou moins violent, mais temporaire, de l'action persistante, continue, agissant lentement mais indéfiniment, des irritations mécaniques, physiques, chimiques ou inflammatoires. Car il semble bien que ces modes d'action divers correspondent à des effets différents et influencent le développement de tumeurs différentes.

**Traumatismes brusques et passagers.** — Les traumatismes brusques, dont la contusion représente le type, sont plus particulièrement incriminés, et le plus grand nombre des malades porteurs de tumeurs en font remonter le début à un accident de ce genre, si fréquemment même que l'on en est induit à suspecter leur témoignage et à penser qu'ils se sont suggéré à eux-mêmes cette étiologie, comme expliquant le mieux le développement de leur mal. Cette étiologie a pourtant pour elle des appuis considérables, depuis A. Paré, Boerhaave, Van Swieten, Morgagni, Velpeau, jusqu'à Virchow, Paget, Verneuil et les nombreux élèves qui se sont inspirés de son enseignement (1).

Même en se montrant rigoureux dans le choix des observations, et il faut l'être, justement en raison de cette tendance des malades à expliquer leur mal d'une façon plausible, on en trouve un nombre assez considérable pour entraîner la conviction; et l'on ne peut en effet nier l'influence causale du traumatisme quand un tissu ou un organe, sains antérieurement, deviennent, à la suite d'une contusion, le siège d'une tuméfaction inflammatoire, qui ne rétrocede pas, mais croît ensuite progressivement, se constituant en tumeur.

Si l'on considère quelles variétés de tumeurs résultent de cette sorte de traumatismes, il semble que ce soient surtout des tumeurs dérivées des tissus conjonctivo-vasculaires, bien plutôt que des tumeurs épithéliales, ces dernières semblant plus spécialement en rapport avec les irritations chroniques et longtemps prolongées. Nous sommes en cela d'accord avec Schuchardt (2), qui oppose à ce point de vue le sarcome et le carcinome, le premier consécutif à un trauma unique, le second à des irritations répétées, et Quénu admet également l'influence plus particulière des traumatismes dans le développement des tumeurs conjonctives.

Il ne faut cependant pas pousser trop loin cette opposition; c'est une question de plus ou de moins que l'on peut mieux apprécier en

(1) LECLERC, Contusion et néoplasmes. Thèse de Paris, 1883.

(2) SCHUCHARDT, Beiträge zur Entstehung des Carcinoms aus chron. entzündlichem Zustande der Schleimhäute und Hautdecken (*Klin. Vortr. f. Chir.*, 1885).



citant quelques chiffres. Röpke (1), sur 800 carcinomes et 189 sarcomes observés à la clinique chirurgicale d'Iéna, de 1899 à 1904, trouve un traumatisme unique à l'origine de 19 carcinomes et de 19 sarcomes, ce qui donne la proportion de 1/10 des sarcomes et 1/42 des carcinomes relevant de cette cause étiologique. Ziegler, sur 328 carcinomes observés à la clinique chirurgicale de Munich, en trouve 55 consécutifs à un trauma unique, et, sur 171 sarcomes, 75 développés dans les mêmes conditions, ce qui donne les proportions de 1/5 pour les sarcomes et de 1/6 pour les carcinomes. Enfin Lengrisck (2), sur 18 tumeurs malignes consécutives à un trauma unique, ne rencontre que 2 carcinomes contre 13 sarcomes. Ces exemples suffisent à montrer que le traumatisme unique agit plus fréquemment dans le développement des sarcomes que dans celui des épithéliomes.

Les sarcomes, et particulièrement les sarcomes des os, relèvent donc souvent d'une origine traumatique; Boerhaave, Van Swieten ont déjà signalé des observations susceptibles d'une semblable interprétation. Dans une statistique de Gross (3), sur 144 cas d'ostéosarcome, 63 étaient manifestement sous la dépendance d'un traumatisme. Delmas et Cannieu (4) ont observé un chondro-myxosarcome du tibia consécutif à un traumatisme.

Il en est de même des sarcomes d'autres organes. Leclerc, dans sa thèse, en rapporte des exemples pour la mamelle et le testicule. Dans ces faits, le traumatisme a été suivi d'une tuméfaction inflammatoire qui ne rétrocédait pas, mais se confondit avec le développement ultérieur de la tumeur, continuité dans les accidents qui rend évidente la relation causale.

Pour l'œil, Rochon-Duvignaud (5) a observé un sarcome de la choroïde à marche rapide d'origine traumatique; les troubles visuels apparurent un mois après un coup reçu sur l'orbite, et six mois après on pouvait constater la présence d'une tumeur noirâtre dans le champ pupillaire. Ici la chronologie est tout à fait en faveur de l'interprétation étiologique; de même dans les cas rapportés par Wicherkiewicz (6): 1<sup>er</sup> cas: enfant de six ans, trauma de l'œil droit, un mois après extirpation d'un sarcome à petites cellules rondes; 2<sup>e</sup> cas: fille de six mois, développement d'un sarcome de l'œil deux mois après le traumatisme.

Des tumeurs des centres nerveux ont été observées dans les mêmes conditions: sarcome du cerveau consécutif à un traumatisme

(1) W. RÖPKE, Die Bedeutung des Traumas für die Entstehung der Carcinome und Sarkome (*Arch. f. klin. Chir.*, Bd. LXXVIII).

(2) LENGRIECK, *Loc. cit.*

(3) Cité par SCHWARTZ, Thèse d'agrég. Paris, 1880.

(4) DELMAS et CANNIEU, *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1895.

(5) ROCHON-DUVIGNAUD, Sarcome de la choroïde à marche rapide développé après un traumatisme (*Soc. d'ophtalmologie de Paris*, 1904).

(6) WICHERKIEWICZ, Trauma cause immédiate d'un sarcome de l'œil (*Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1902).



(Handford) (1); tumeur du cervelet quatre mois après une chute sur la tête (Auvray) (2).

Cette influence des traumatismes brusques et passagers, agissant par effraction et contrition des tissus, épanchement plus ou moins abondant de sang, et, partant, lésions vasculaires constantes, est particulièrement intéressante à constater dans le développement des sarcomes, étant donnée l'origine de ces tumeurs, dans le tissu conjunctivo-vasculaire, plus particulièrement lésé en ces cas, et par le siège même de la contusion et par les phénomènes ultérieurs de réparation, qui s'effectuent à ses dépens. Il est donc directement incité à proliférer, et dans des conditions anormales; quoi d'étonnant alors qu'il le fasse de façon également anormale?

Il est en outre intéressant de rappeler, à ce propos, la structure histologique des sarcomes, qui, pour beaucoup de formes, est étroitement voisine des tissus conjonctifs en inflammation aiguë ou subaiguë, et paraît présenter ainsi une grande ressemblance morphologique avec les lésions qui sont la conséquence habituelle de ces sortes de traumatismes.

La même cause étiologique est d'ailleurs invoquée pour un grand nombre des néoplasies conjonctives bénignes, pour les enchondromes des doigts (Larrey), pour les ostéomes également; mais le cal exubérant n'est-il pas un véritable ostéome traumatique? pour les fibromes, et même les lipomes (Cruveilhier, Virchow, Verneuil); et les relations que nous admettons entre les néoplasies bénignes, les hyperplasies inflammatoires et les cancers nous expliquent tout naturellement cette communauté étiologique.

Pour les cancers épithéliaux, le rapport avec le traumatisme paraît généralement moins direct, et l'on ne retrouve que rarement cette continuité entre les accidents immédiats et le développement néoplasique ultérieur. Dans la plupart des faits, il y a eu comme intermédiaire un travail d'inflammation chronique plus ou moins prolongé, ou bien, en cas de plaie, ce n'est qu'après cicatrisation et aux dépens de la cicatrice que s'est développée la tumeur; aussi reverrons-nous ces faits un peu plus loin, aux inflammations chroniques.

Il est intéressant de chiffrer, d'après quelques statistiques, la proportion relative de ces diverses éventualités, tout en tenant compte de ce fait que l'appréciation personnelle de chaque auteur peut, dans de notables proportions, faire varier le classement des observations dans telle ou telle catégorie. Ziegler compte 35 cas de sarcomes consécutifs à un trauma unique et 32 à des irritations chroniques; pour les carcinomes, 55 après trauma unique et 92 provoqués par un état irritatif chronique; Lengrisck, 13 sarcomes à la suite d'un

(1) HANDFORD, *Soc. clin. de Londres*, 1895.

(2) AUVRAY, *Bull. de la Soc. anat.*, 1895.



trauma unique, 4 après traumatismes répétés, et pour les épithéliomes, après trauma unique 2, après traumatismes répétés 5; Deilmann, sur 15 observations de sarcome d'origine traumatique, trouve 14 fois un trauma unique et 1 fois des traumatismes réitérés (1). Avec des différences notables selon les auteurs, ces chiffres confirment donc la proposition que nous exposions précédemment, les sarcomes succédant plus fréquemment à un trauma unique, les épithéliomes à des irritations répétées et chroniques.

**Irritations et inflammations chroniques.**— Avec celles-ci, en effet, c'est surtout du développement des néoplasies épithéliales que nous devons nous occuper, néoplasies dont les relations avec les processus d'inflammation chronique sont aujourd'hui appuyées sur un nombre de faits assez considérable pour qu'on puisse y voir l'une des conditions les mieux établies du développement de ces tumeurs. Nous avons vu, en étudiant les formes et les variétés des cancers, et leur structure histologique, les modifications des épithéliums qui se rencontrent dans les inflammations chroniques de chaque organe ou tissu, modifications imputables aux troubles circulatoires et nutritifs, aux actions mécaniques ou chimiques, aux entraves fonctionnelles, etc., aboutir aux proliférations néoplasiques en passant par les stades successifs de l'hyperplasie simple, des formations adénomateuses, des épithéliomes envahissants, et finalement atypiques. Et nous avons montré dans ces faits une filiation continue des lésions inflammatoires et néoplasiques qui ne permet pas de douter de l'origine commune des unes et des autres. Maintenant, nous devons réunir les données étiologiques qui démontrent ces relations, cette communauté d'origine et la subordination, dans l'ordre de leur développement, des néoplasies aux inflammations chroniques des tissus.

Ces irritations chroniques peuvent être d'ordres divers; purement *mécaniques*, frottements répétés de corps durs, irréguliers, piquants ou tranchants, comme les dents cariées ou cassées, blessant la muqueuse linguale, et souvent retrouvées à l'origine d'un épithéliome de cette région; ou *physiques*, la chaleur, par exemple, agissant chez les porteurs de brasiers du Cashmir pour produire des cancers de l'abdomen ou des cuisses (Paget), les rayons X dont l'action cancérogène est aujourd'hui nettement prouvée; actions *chimiques*: les composés arsenicaux seraient plus spécialement nocifs, et Hutchinson (2) a rapporté des observations de dermatoses que le traitement arsenical longtemps prolongé aurait transformées en cancer. Plus souvent ce sont des actions organiques complexes, où interviennent des facteurs multiples, des modifications circulatoires, des processus cellulaires

(1) DEILMANN, Rapports du sarcome et du traumatisme. Thèse de Halle, 1903.

(2) HUTCHINSON, On some examples of arsenic keratous of the skin, and of arsenic cancer (*Transact. path. Soc. of London*, XXXIX).



et microbiens divers et que nous englobons sous la désignation d'*inflammations chroniques*. Aussi serait-il impossible d'en faire un classement méthodique en tenant compte seulement de la nature des agents en cause; comme pour toutes les déterminations de cet ordre, la néoplasie par prolifération cellulaire représente la réaction organique à des actions diverses et multiples et sans qu'aucune d'elles puisse être considérée comme spécifique. Des exemples empruntés à la pathologie des divers organes et tissus donneront mieux idée de la banalité de ces causes, en même temps que de leur puissance efficace.

Particulièrement intéressant à cet égard est le développement du cancer sous l'influence de l'*irritation chronique cutanée produite par les rayons de Röntgen*, car la cause physique est si simple que ces faits pourraient presque être considérés comme cancers expérimentaux. Les observations commencent à s'en multiplier; Brocq, Belot, Sabouraud, Thibierge, Sottas, Gaucher et Lacapère en ont rapporté. Un cas de Sick date de 1903. Wyss (1), Spencer, Walker, Leuf, etc., en ont observé chez des malades traités pour lupus. Ces derniers cas sont complexes, car, ainsi que nous allons le voir, le développement de l'épithéliome aux dépens du lupus est un fait qui se rencontre en dehors de toute intervention, et sans aucune action des rayons X. C'est donc dans les radiodermes pures que le développement du cancer est important à suivre.

Les choses se passent de la manière suivante: sous l'influence d'irradiations incessamment répétées, comme il arrive chez les professionnels de la röntgénisation, il se produit d'abord de la dermite artificielle, puis des troubles trophiques des mains qui deviennent le siège d'ulcérations lentes à guérir. A un certain moment, au bout de mois ou d'années parfois, l'une de ces ulcérations se met à bourgeonner et il se constitue là un épithéliome cutané typique. L'étude histologique permet de suivre les rapports qui unissent la radiodermite et le cancer. Dans une observation extrêmement importante, de Beurmann, Dominici et Gougerot (2) ont suivi et décrit les diverses étapes de ces lésions, qui montrent tous les stades de transformation de l'épithélium lésé de la radiodermite chronique en cancer, en passant par l'intermédiaire du papillome. Le papillome est une des lésions habituelles, presque constantes même, de la radiodermite chronique. L'épiderme épaissi de la radiodermite chronique, papillomateux en plusieurs points, évolue lentement, progressivement vers l'atypie. Et ainsi une lésion purement inflammatoire au début, puis hyperpla-

(1) O. WYSS, Zur Entstehung der Röntgencarcinoms der Haut, etc. (*Beiträg. z. klin. Chir.*, Bd. XLIX).

(2) DE BEURMANN, DOMINICI et GOUGEROT, Épithéliome pavimenteux lobulé sur radiodermite. Contribution à l'étude de la pathogénie des cancers (*Gaz. des hôp.*, 15 nov. 1906).



sique, devient épithéliomateuse et infectante sous l'influence longtemps prolongée d'une action physique aussi simple que l'irradiation röntgénienne.

D'ailleurs, les *irritations chroniques de la peau*, de toute nature, sont l'origine de néoplasies, et de néoplasies malignes, en relation intime avec l'inflammation chronique provoquée par ces irritants; car il n'y a pas seulement relation de fréquence, mais encore relation de lésions, les formes inflammatoires bénignes et banales se continuant par transitions graduées avec les néoplasies et les formes malignes et de manière analogue à ce que nous venons de voir pour le cancer des rayons X.

Des *irritations professionnelles* du revêtement cutané s'observent chez les ramoneurs, les goudronneurs, les paraffineurs, les ouvriers en briquettes de houille (Volkmann, Hamilton, Schuchardt, Geissler, Rollet) (1). Chez tous ces ouvriers, on observe un processus à peu de chose près identique, altération de la peau par les poussières, les substances irritantes soit par leur nature même, soit par la température à laquelle elles sont chauffées; lésions de dermite chronique, avec ou sans phénomènes suppuratifs et infectieux surajoutés, modifications hypertrophiques des téguments, formations papillomateuses et apparition tardive d'épithéliomes en divers points, souvent simultanément, avec des sièges de prédilection aux parties plus spécialement irritées (scrotum, mains, avant-bras). L'action de ces substances irritantes paraît banale; il ne semble pas notamment qu'on puisse incriminer une activité spécifique de la suie ou du goudron; en tout cas, ces substances employées expérimentalement chez les animaux par Cazin, Hanau, n'ont produit aucun résultat de ce genre. Chez les raffineurs de pétrole, Derville et Guermont (2) également ont observé des dermites papillomateuses, mais sans formations malignes.

Des irritations cutanées plus banales encore, telles que celles qui résultent de l'exposition aux intempéries, paraissent agir de même. Unna (3) a signalé la fréquence de l'ulcus rodens de la face chez les gens de mer, et il le considère comme dérivant d'altérations chroniques du revêtement cutané qu'il décrit sous la désignation de « peau d'homme de mer » et marquées par la coloration rouge bleuâtre de la peau du visage et des mains, avec épaissement de la couche cornée, crevasses, verrucosités. Ou encore la simple malpropreté des téguments, amenant, surtout chez les gens âgés, le

(1) VOLKMANN, *Berliner klin. Woch.*, 1874. — J. HAMILTON, *Dublin med. Journ.*, 1875. — SCHUCHARDT, *Klin. Vortrag*, 1885. — GEISLER, *Soc. méd. de Berlin; Bull. méd.*, 1893. — ROLLET, *Tatouages et cancroïdes cutanés d'origine professionnelle chez les ouvriers qui fabriquent les briquettes de houille (Gaz. hebdom., 1890)*.

(2) DERVILLE et GUERMONT, *Ann. de dermat.*, 1890.

(3) UNNA, *Monats. für Dermat.*, 1891.



développement de plaques dites séborrhéiques; à l'appui de cette étiologie, Schuchardt remarque qu'il s'agit là d'une maladie des pauvres, tout à fait exceptionnelle chez les gens aisés. D'ailleurs, des causes locales peuvent favoriser cette malpropreté irritative, et c'est ainsi qu'on a pu trouver un rapport manifeste entre le phimosis et le cancer du pénis; Schmidt (1) a relevé cette influence dans 25 cas sur 30 de cancer du pénis, et Röpke dans 13 cas sur 18. Schuchardt a décrit un psoriasis du gland analogue au psoriasis buccal et comme lui en rapport avec le développement de l'épithéliome.

Les *dermatoses* de longue durée peuvent aussi parfois être l'origine de néoplasmes, sans qu'on puisse y voir une relation de nature, de diathèse, ainsi que le pensait Bazin, mais bien par suite des phénomènes d'inflammation locale et en rapport avec la longue durée de l'évolution morbide. Il y a des observations d'épithéliome développé sur de vieux psoriasis [Tillaux (2), Hutchinson] durant depuis vingt ou trente ans (Hébra) (3), ou en rapport avec l'acné sébacée partielle (Andouard), la maladie de Paget du mamelon (Darier, Wickham), les manifestations cutanées de la tuberculose et de la syphilis; toutes affections dont les relations avec le cancer sont reconnues assez fréquentes pour qu'on ait pu les désigner sous le nom de dermatoses précancéreuses, kératoses précancéreuses (4).

Le développement de l'épithéliome sur le *lupus* a déjà été signalé par Alibert, Rayet, Devergie; un grand nombre d'observations en ont été réunies par Raymond (5) et par Desbonnets (6); récemment Morestin (7) en publiait encore sept cas. Cette complication ne s'observe pas dans le *lupus* érythémateux, mais seulement dans le *lupus* tuberculeux, quelle que soit sa forme, *lupus* floride, avec ou sans ulcérations ou même complètement cicatrisé. Sur 90 cas rapportés par Desbonnets, 21 concernent des cicatrices lupiques. Dans tous les autres cas, il s'agissait de *lupus* d'ancienne date, la complication survenant en moyenne trente ans après le début du *lupus* et parfois cinquante ans après; au plus tôt quatre ou cinq ans. Il est assez difficile d'être fixé sur le degré de fréquence de cette complication; Leloir (8) donne la proportion de 15 p. 1000, Dubois Havenith (9)

(1) SCHMIDT, Inaug. Diss. Erlangen, 1889.

(2) TILLAUX, *Soc. de chir.*, 1877.

(3) HÉBRA, *Monats. für Dermat.*, 1891.

(4) M. B. HARTZELL, Some precancerous affections of the Skin more particularly, precancerous keratoses (*The Journ. of cutan. Diseases*, 1903), comprenant : le *lupus*, les tuberculoses de la peau, les syphilides tertiaires, l'ulcère de jambe, les cicatrices, l'hyperkératose arsenicale, l'acné sébacée, le kératome sénile.

(5) RAYMOND, *Ann. de dermat. et de syph.*, 1887.

(6) DESBONNETS, Du développement de l'épithéliome sur le *lupus*. Thèse de Paris, 1894.

(7) MORESTIN, Du cancer développé sur le *lupus* (*Assoc. franç. de chir.*, 1903).

(8) LELOIR, Traité de la scrofulo-tuberculose, 1892.

(9) DUBOIS HAVENITH, Thèse d'agrég. Bruxelles, 1890.



l'aurait observée 5 fois sur 118 lupiques. Outre cette fréquence relative, ce qui montre bien qu'il ne s'agit pas là d'une relation fortuite entre le lupus et l'épithéliome, c'est que, contrairement à ce que l'on observe d'ordinaire dans le développement des cancers, ici la formation néoplasique peut apparaître simultanément en des points différents de la surface lupique (sur 90 observations, Desbonnets en rapporte 8 de ce genre). Nous aurons d'ailleurs en d'autres organes à signaler de semblables exemples du développement du cancer sur des inflammations chroniques tuberculeuses.

Les *lésions et ulcérations syphilitiques* ou leurs cicatrices peuvent être également le point de départ de cancers, soit à la peau, soit sur les muqueuses, ou même dans les viscères. Les observations sont surtout nombreuses pour la bouche et la langue (Ozenne, Lang, Wheeler, Steiner, etc., (1), le pénis (Dittel, Ihle, Burg, (2), la peau [Overbeck (3), Volkmann], la vulve (Doutrelepont) (4), le testicule (Fournier) (5), etc. Et là encore il ne semble pas qu'on puisse invoquer une influence spécifique ou médicamenteuse; les lésions ont agi comme processus inflammatoires chroniques, ulcérations ou cicatrices. Ainsi des processus ulcéreux de toute autre nature nous fournissent également des observations de développement cancéreux, l'ulcère simple de jambe (Morestin, Nüss) (6), ou l'ulcère consécutif à des cautères maintenus, suivant les pratiques anciennes, ouverts pendant un nombre indéfini d'années; Berger (7) en cite trois observations, dont une chez une femme dont le cautère était entretenu depuis trente-six ans.

Les *trajets fistuleux* qui à la longue se tapissent par extension graduelle d'un épithélium de formation nouvelle et dérivé des revêtements cutanés ou muqueux au niveau desquels s'ouvrent leurs orifices ont été aussi le point de départ d'épithéliomes; Borchers (8) en rapporte 5 cas, concernant notamment des fistules consécutives à des affections osseuses ostéomyélitiques ou tuberculeuses; Devais (9)

(1) OZENNE, Du cancer chez les syphilitiques. Thèse de Paris, 1884. — LANG, Syphilis und Krebs (*Wien. med. Blätter*, IX-XI). — WHEELER, Syphilitic deposit in the human tongue followed by epithelioma (*Med. Presse*, 1889). — STEINER, Inaug. Diss., Heidelberg, 1890.

(2) DITTEL, *Wiener klin. Woch.*, 1888. — IHLE, *Tageblatt der Naturforscherversammlung*, 1891. — BURG, *Allg. Wiener Med.*, 1888.

(3) OVERBECK, Hautkrebs aufluetischer Basis. Inaug. Diss., München, 1888.

(4) DOUTRELEPONT, *Deutsche med. Woch.*, 1887.

(5) FOURNIER, in Thèse d'OZENNE.

(6) MORESTIN, Épithéliome développé sur un ulcère de jambe (*Bull. de la Soc. anat.*, 1905). — NUSS, Beiträge zur Entstehung der Carcinome aus chronisch entzündlichen Zuständen der Hautdecken. Inaug. Diss., Würzburg, 1886.

(7) BERGER, Influence des maladies constitutionnelles sur la marche des lésions traumatiques. Thèse d'agrég. Paris, 1875.

(8) BORCHERS, Ueber das Carcinom, welches sich in alten Fistelgängen der Haut entwickelt. Inaug. Diss., Göttingen, 1891.

(9) DEVAIS, Dégénérescence cancroïdale des anciens foyers ostéomyélitiques (*Lyon méd.*, 1894).



a réuni 39 observations concernant spécialement de vieux foyers ostéomyélitiques datant de plus de trente ans. Cruchet (1) également a vu un épithéliome osseux dans une vieille ostéomyélite remontant à plus de cinquante ans. Les fistules urinaires peuvent également être le point de départ de l'évolution cancéreuse. Guiard (2) a publié deux observations d'épithéliome à marche rapide développé dans des trajets fistuleux occasionnés par de vieux rétrécissements urétraux.

A citer encore comme ayant été le point de départ de néoplasies malignes les otites suppurées chroniques (Kretschmann, Marchal) (3); dans un fait de Goris (4), l'otite purulente durait depuis dix ans quand il en résulta un cancer qui envahit la base du crâne; dans un autre de Carle (5), un épithéliome pavimenteux tubulé se développa aux dépens d'une otite suppurative en évolution depuis cinquante-sept ans.

Mouchet (6) a observé le développement d'un épithéliome cutané au point d'implantation d'une corne épidermique datant de vingt ans.

Enfin les *cicatrices* sont aussi un siège de prédilection de l'épithéliome. Il se passe évidemment à leur niveau des phénomènes d'irritation chronique continue des épithéliums englobés dans le tissu fibreux de formation nouvelle, isolés en îlots hétérotopiques, perturbés dans leur nutrition et leurs fonctions. Ces faits, déjà signalés par Hawkins (7), Heurtaux (8), ont été réunis dans la thèse de Durand (9). Ce sont surtout les cicatrices anciennes et étendues, celles des brûlures notamment (Feldmann) (10), qui sont sujettes à ce mode de dégénérescence; l'apparition du cancer survient très longtemps après la brûlure (trente-six ans après chez une malade de Verdelet) (11) et toujours chez des sujets ayant dépassé l'âge de quarante ans. Au surplus, ce sont là des faits de tout point semblables aux observations précédemment citées, concernant l'influence prédisposante des lésions de la tuberculose et de la syphilis, et ce ne sont pas seulement les cicatrices de la peau, mais aussi celles des muqueuses qui peuvent être ainsi le point de départ de cancers.

Voilà donc un nombre déjà grand de faits montrant l'influence des

(1) CRUCHET, Épithéliome osseux secondaire à un trajet d'ostéomyélite ancienne (*Journ. de méd. de Bordeaux*, 1899).

(2) GUIARD, *Ann. des mal. des organes génito-urinaires*, 1882.

(3) KRETSCHMANN, *Arch. f. Ohrenheilk.*, XXIV.—MARCHAL, Thèse de Paris, 1895.

(4) GORIS, Cancer et inflammation (*Ann. de la Soc. belge de chir.*, 1899).

(5) CARLE, De la dégénérescence cancéreuse des vieilles otites suppurées (*Gaz. hebdom. de Paris*, 1899).

(6) MOUCHET, *Soc. anat.*, 1894.

(7) HAWKINS, On warty tumors in cicatrices (*London med. Gaz.*, 1834).

(8) HEURTAUX, Thèse de Paris, 1860.

(9) DURAND, De l'épithéliome pavimenteux primitif des cicatrices. Thèse de Paris, 1888.

(10) FELDMANN, Thèse de Würzburg, 1903.

(11) VERDELET, Épithéliome développé sur une cicatrice de brûlure ancienne (*Journ. de méd. de Bordeaux*, 1899).



inflammations chroniques cutanées sur le développement des cancers, et leur importance paraîtra plus grande encore, malgré leur banalité, si l'on considère dans quelle proportion numérique une semblable étiologie peut être relevée dans l'histoire des cancers cutanés. Les statistiques de cancers des extrémités relevées par Volkmann, Franze, Brunn (1) peuvent nous en donner une idée approximative. Brunn, sur un total de 368 observations, trouve en effet 227 cas consécutifs à ces inflammations chroniques de toutes sortes, 47 développés aux dépens de papillomes et de taches congénitales, 16 de papillomes acquis et 48 seulement sur une peau paraissant antérieurement saine.

Sur les *muqueuses* accessibles à l'exploration clinique, nous retrouvons la même abondance de faits prouvant l'existence antérieure d'inflammations chroniques aux points où se développent les néoplasmes; aussi devons-nous les citer plus particulièrement, car, pour les cancers viscéraux, de semblables constatations sont singulièrement malaisées, les inflammations antérieures peuvent n'être pas diagnostiquées, et les traces encore persistantes à l'examen nécroscopique sont bien souvent interprétées comme lésions secondaires à l'évolution du cancer.

Nous avons précédemment signalé la prédominance des cancers de la bouche, des lèvres et de la langue chez l'homme; la cause en est évidemment dans les irritations chroniques qui se rencontrent également prédominantes chez lui : irritations causées par le tabac (*cancer des fumeurs*) (2), fumée ou sucs irritants, modifications de la salive, température, brûlures et contusions chroniques du tuyau de pipe, etc.; irritations causées aussi par l'alcool, les substances épicées, les inflammations microbiennes ou autres de la région, et plus particulièrement les lésions syphilitiques.

Il est surtout un état d'*hyperplasie inflammatoire chronique de la muqueuse buccale* que Bazin (3) a décrit sous le nom de psoriasis buccal [ichtyose locale, Samuel Plumbe; plaques des fumeurs, Buzenet (4)] et plus habituellement désigné aujourd'hui sous les noms de *leucoplasie* ou de *leucokératose*, et qui présente au point de vue qui nous occupe un intérêt exceptionnel.

Les rapports de ces lésions avec le cancer buccal ont été en effet signalés par Debove (5), qui, outre les exemples qu'il en publie, et notamment une observation ancienne de Negligan, cite Bazin,

(1) VOLKMANN, *Loc. cit.* — FRANZE, *Zur Statistik und Kasuistik der primären Extremitätenkrebses (Beiträge z. klin. Chir., 1902)*. — V. BRUNN, *Ueber den primären Krebs der Extremitäten (Beiträge z. klin. Chir., 1903)*.

(2) BOUISSON, *Tribut à la chirurgie, 1861, II.* — CORTYL, *Du cancer des fumeurs. Thèse de Paris, 1897.*

(3) BAZIN, *Leçons sur les affections cutanées arthritiques et dartreuses. Paris, 1868.*

(4) BUZENET, *Thèse de Paris, 1858.*

(5) DEBOVE, *Le psoriasis buccal. Thèse de Paris, 1873.*



Hardy, Lailler, Hillairet, Panas, Dolbeau, comme ayant tous « vu à différentes reprises le psoriasis lingual amener un cancroïde ». Les observations ultérieures ont confirmé la fréquence de ces rapports; Trélat (1) considérait le psoriasis comme une condition prédisposante, analogue aux ulcères et aux cicatrices; Gaucher et Sergent (2), en étudiant les lésions histologiques, ont montré que la leucoplasie est à son début un papillome corné, susceptible de subir la transformation cancéreuse. Marfan (3) a suivi les phases initiales d'hyperplasie papillomateuse et de végétation épithéliale dans les couches dermiques; Schuchardt, Bramann (4), Butlin (5), Maurange et Faguet (6), Le Dentu (7), Pilliet (8), Barthélemy (9), Perrin (10), Fournier (11), etc., ont accumulé les observations de cancers développés aux dépens de ces lésions, prouvant jusqu'à l'évidence qu'il y avait là une relation trop fréquente pour ne pas être considérée comme causale. La fréquence peut d'ailleurs en être chiffrée par les statistiques; Fournier, sur 324 cas de leucoplasie, compte 97 cancers; Perrin, 38 épithéliomes sur 124 cas; on peut ainsi admettre que près du tiers des leucoplasies aboutissent au cancer. Quant à l'origine même de cette inflammation chronique si nettement précancéreuse, on tend de plus en plus aujourd'hui à la rattacher à la syphilis. Plus que tout autre, Gaucher (12) a soutenu l'origine syphilitique de la leucoplasie, résumant ainsi sa conception: « Tout épithéliome lingual, dit-il, est, d'après ce que j'ai observé, consécutif à la leucoplasie, et toute leucoplasie est d'origine syphilitique, d'où je n'hésite pas à conclure que le cancer de la langue est propre aux syphilitiques ». Mais il faut faire la part aussi aux irritants locaux, et comme amenant le développement de la leucoplasie chez les syphilitiques et du cancer chez les leucoplasiques, à ce point de vue l'influence du tabac ne saurait être méconnue, et la formule qui paraît réunir l'assentiment général est celle de Poirier, acceptée également

(1) TRÉLAT, *Soc. de chir.*, 1875.

(2) GAUCHER et SERGENT, Anatomie pathologique, nature et traitement de la leucoplasie buccale (*Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, 1900).

(3) MARFAN, *Congrès de derm.*, Paris, 1889.

(4) BRAMANN, *Deutsche med. Woch.*, XIV.

(5) BUTLIN, *Brit. med. Journ.*, 1889.

(6) MAURANGE et FAGUET, *Journ. de méd. de Bordeaux*.

(7) LE DENTU, Des rapports de la leucoplasie avec l'épithélioma (*Revue de chir.*, 1896).

(8) PILLIET, Leucoplasie linguale et épithélioma (*Soc. anat.*, 1897).

(9) BARTHÉLEMY, Leucoplasie, syphilis et cancer (*Journ. des maladies cancéreuses*, 1900). — 55 cas de leucoplasie, 4 cancers. Bien qu'admettant l'influence de la syphilis dans le plus grand nombre des cas de leucoplasie, Barthélemy rapporte avoir constaté cette lésion déjà constituée chez quatre malades qui ultérieurement contractèrent la syphilis.

(10) PERRIN, Sur la leucoplasie (*V<sup>e</sup> Congrès de dermatologie*, Paris, 1900).

(11) A. FOURNIER, *Ibid.* Statistique de 324 cas de leucoplasie buccale, 319 hommes et 5 femmes; 259 étaient syphilitiques, 247 fumeurs; 97 évoluèrent en cancer.

(12) GAUCHER, Leucoplasie linguale (*Presse méd.*, 1903).



par Fournier : « Le cancer lingual est le cancer des fumeurs syphilitiques » (1).

D'autres irritations et d'autres lésions chroniques buccales sont également à citer, qui montrent bien qu'on ne saurait chercher dans tous ces faits aucune influence spécifique. Helferich (2) observe un cancer des lèvres chez un pêcheur qui, depuis des années, passait dans sa bouche le fil goudronné de ses filets. Les cancers de la lèvre inférieure sont infiniment plus fréquents chez l'homme que chez la femme; là encore l'influence du tabac, des courtes pipes brûlantes est à invoquer. Röpke incrimine également les écorchures irritées fréquemment par le rasoir, qui sont mentionnées dans 7 cas de sa statistique. Hulke (3) a vu un cancer du palais consécutif à un traumatisme. Kronacher (4), Goris (5) ont attribué le développement de cancers du même siège à l'irritation produite par des pièces dentaires. Il y a également de nombreuses observations concernant l'action des dents cariées ou cassées qui blessent et irritent les parties voisines (Rapock, Steiner). Dans la statistique de Röpke, les dents cariées sont signalées comme causes de cancer 6 fois sur 15 cancers de la langue, 5 fois sur 11 cancers des joues, et 11 fois sur 18 cancers des mâchoires.

Des lésions semblables à celles de la leucoplasie buccale ont été rencontrées du côté de la muqueuse vulvo-vaginale (Jouin, Reclus, Perrin) (6). Ce sont des taches, puis des plaques crémeuses, épaisses, fissurées, papillomateuses et qui peuvent également être le point de départ d'épithéliomes (Bex, E. Monod, de Puiffe de Magondeau, Pichevin et Pettit, P. Petit, etc.) (7).

On observe également une *leucokératose du gland* dont les rapports avec l'épithéliome du prépuce sont appuyés d'un cas d'Auché et W. Binaud (8). Et dans cette même région une cause bien banale d'inflammation chronique, le phimosis, entretenant une malpropreté irritative par rétention du smegma, paraît efficace dans la production du cancer, puisque, dans les statistiques de Röpke, sur 18 carcinomes du pénis, le phimosis est noté 13 fois.

On a encore rapproché du psoriasis buccal une modification ana-

(1) Discussion sur le cancer de la langue (*C. R. de l'Acad. de méd.*, 1906).

(2) HELFERICH, *Deutsche med. Woch.*, 1890.

(3) HULKE, *Med. Times and Gaz.*, 1873.

(4) KRONACHER, *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, XXIX.

(5) GORIS, *Ann. de la Soc. belge de chir.*, 1899.

(6) JOUIN, *France méd.*, 1885. — RECLUS, *Gaz. hebdom.*, 1887. — PERRIN, *Ann. de dermat.*, 1891.

(7) BEX, *Leucoplasie et cancroïdes de la muqueuse vulvo-vaginale*. Thèse de Paris, 1887. — E. MONOD, *Leucoplasie vulvo-vaginale et cancroïde* (*Congrès gyn. de Bordeaux*, 1895). — DE PUIFFE DE MAGONDEAU, *Contribution à l'étude de la leucokératose vulvo-vaginale*. Thèse de Paris, 1897. — PICHEVIN et PETTIT, *Sem. méd.*, 1897. — P. PETIT, *Sem. méd.*, 1899.

(8) AUCHÉ et W. BINAUD, *Sur un cas de leucokératose du gland et d'épithéliome du prépuce* (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 1899).



logue de la muqueuse de l'utérus, le *psoriasis utérin* décrit par Zeller (1); il s'agit là, d'ailleurs, d'une modification plus complexe du revêtement épithélial qui prend le type pavimenteux stratifié; mais ce qui est particulièrement intéressant c'est que, ainsi que l'ont observé Piering, Flaischlen (2), un cancer métatypique peut en être la conséquence, un cancer pavimenteux corné se développant primitivement dans la cavité utérine.

L'utérus est, ainsi que nous l'avons vu, un des organes les plus fréquemment affectés de cancer; c'est également un de ceux où les irritations et inflammations chroniques sont le plus communes, catarrhes infectieux, à microbes spécifiques ou non, ulcérations qui s'éternisent au niveau du col, traumatismes et déchirures d'origine puerpérale et les cicatrices qui en sont la conséquence; aussi est-ce également un des organes où les hyperplasies et les tumeurs bénignes se rencontrent le plus souvent et aussi bien dans la muqueuse (adénomes) que dans les parois mêmes (myomes). Nous reviendrons un peu plus loin sur l'évolution maligne possible de ces néoplasies, mais elles peuvent agir aussi indirectement en entretenant les processus inflammatoires communs à leur voisinage, et c'est ainsi que les myomes peuvent, soit au cours de leur évolution, soit même après extirpation, se trouver en rapport avec le développement d'un cancer épithélial de l'utérus. Récemment, nous avons étudié un utérus enlevé par Thiéry pour un myome du corps, atteignant le volume d'un tête de fœtus à terme, et dont le col était entièrement transformé en une masse végétante, histologiquement constituée par un épithéliome métatypique. Étienne (3) a rapporté un fait semblable du service de Heydenreich. Dans les observations nombreuses réunies par Richelot (4), la relation entre les deux formes néoplasiques paraît cliniquement au moins successive, le cancer se développant dans le moignon cervical après l'hystérectomie subtotale. Il s'agit néanmoins de faits de même ordre et où l'influence irritative ne paraît pas douteuse dans la genèse du cancer contemporain ou consécutif.

Un exemple bien typique de l'action cancérigène des irritants chroniques peut être tiré des observations où un pessaire séjournant depuis un temps très long dans le vagin a été l'occasion du développement du néoplasme; Bernard (5), dans sa thèse, en rapporte 6 cas.

(1) ZELLER, Plattenepithel im Uterus (*Zeitschr. f. Geburt. und Gyn.*, 1885).

(2) PIERING, Ueber einen Fall von atypischer Carcinombildung im Uterus (*Zeitschr. f. Heilkunde*, 1887). — FLAISCHLEN, Ueber den primären Hornkrebs des Corpus Uteri (*Zeitschr. f. Geburt.*, 1895).

(3) ÉTIENNE, *Loc. cit.*

(4) RICHELLOT, Dégénérescence maligne de la muqueuse cervicale de l'utérus après hystérectomie subtotale pour fibrome (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 1903; *Soc. de chir.*, 1903, 1904, 1905).

(5) BERNARD, Cancer du vagin. Thèse de Paris, 1895.



Parmi les cancers externes, il faut encore citer les *cancers du sein* pour lesquels le traumatisme ou les irritants divers peuvent être si fréquemment incriminés; ainsi, dans la statistique de Ziegler (1), sur 170 cancers du sein, 37 fois on relevait un traumatisme antécédent. Röpke en compte 8,9 p. 100 à la suite de mammite. Dans un cas rapporté par de Ruyter (2), le cancer s'était développé autour d'une aiguille implantée vingt ans avant.

Il est évidemment plus difficile, pour les viscères et les organes internes, de relever des faits aussi nombreux et aussi probants; et pourtant, même pour ces organes, l'étiologie traumatique peut être appuyée de faits nombreux (Boas, Menne) (3); ainsi Gockel (4), dans le cancer du tube digestif, relève 7 fois sur 60 cas un traumatisme causal; pour l'estomac, Röpke note dans deux cas un traumatisme antérieur quatre et cinq mois avant les premiers signes du cancer.

L'influence des irritants peut être également considérée comme très vraisemblable quand on constate pour le *cancer de l'œsophage* une aussi inégale proportion dans la fréquence des cas selon le sexe; dans la statistique de Röpke, nous trouvons 23 hommes et seulement 3 femmes, et l'on ne peut méconnaître en effet l'abus plus fréquent des ingesta irritants, de l'alcool notamment, chez l'homme que chez la femme. Mêmes remarques pour le cancer du larynx.

Enfin, il est un certain nombre d'affections viscérales chroniques dont l'évolution est assez prolongée et la symptomatologie assez nette pour pouvoir être reconnues longtemps à l'avance et ne pas se confondre avec l'histoire du cancer.

Ainsi, pour l'estomac, il existe un rapport manifeste entre l'*ulcère simple chronique*, l'*ulcère rond* de Cruveilhier et le cancer, que celui-ci se développe sur un ulcère encore en évolution ou aux dépens de sa cicatrice. Ce rapport avait déjà été signalé par Dittrich (5) en 1848, qui, sur 160 cas de cancer gastrique, trouvait 8 fois des cicatrices d'ulcère; Lebert (6) en a rapporté un même nombre d'exemples. Le processus anatomique de la transformation de l'ulcère en cancer a été étudié par Hauser (7) qui a décrit les transformations que subissent les glandes gastriques sous l'influence de l'inflamma-

(1) ZIEGLER, *Loc. cit.* — RÖPKE, *Loc. cit.*

(2) DE RUYTER, Ueber Carcinomentwicklung (*Arch. f. klin. Chir.*, Bd. LXIX).

(3) BOAS, Du rôle du traumatisme dans la genèse des cancers du tube digestif et de ses annexes (*Soc. de méd. int. de Berlin*, 1897). — MENNE, Die Bedeutung des Trauma für das Entstehen und Wachstum der Geschwulste, speciell des Magencarcinoms (*Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, Bd. LXXXI).

(4) GÖCKEL, Du rôle du traumatisme dans le cancer du tube digestif.

(5) DITTRICH, Die Krebsige Erkrankung des Magens vom path. Anat. Standpunkte (*Vierteljahrsschrift f. prakt. Heilk. herausgegeben von der med. Fac. in Prag*, 1848).

(6) LEBERT, Die Krankheiten des Magens. Tübingen, 1878.

(7) HAUSER, Das chronische Magengeschwür, sein Vernarbungsprocess und dessen Beziehungen zur Entwicklung des Magencarcinoms. Leipzig, 1883.



tion chronique ulcéreuse, ou après sa cessation dans le tissu fibreux cicatriciel qui lui succède. C'est d'ailleurs le plus souvent par des modifications hyperplasiques, aboutissant à la formation d'adénomes, que se marque d'abord l'action irritative de l'ulcère sur la muqueuse avoisinante, et cela, ainsi que nous l'avons montré, aussi bien dans l'estomac que dans le duodénum; nous avons en effet réuni un certain nombre d'observations prouvant le développement de ces formations adénomateuses autour des ulcères (1); Mathieu (2) en a également publié un cas. Et d'autre part nous avons observé l'évolution épithéliomateuse de ces adénomes péri-ulcéreux, et suivi ainsi les étapes par lesquelles l'ulcère aboutit au cancer.

Hayem et ses élèves ont décrit d'autre part une modalité ulcéreuse cancérigène où la lésion initiale est un adénome de type particulier, le polyadénome brunnérien (3).

La transformation de l'ulcère de l'estomac en cancer est en somme relativement fréquente; malgré quelques contestations (4), des faits nombreux le démontrent. Hœberlin (5) estime que l'ulcère précède le cancer dans 7 p. 100 des cas, Rosenheim (6) dans 6 p. 100. A citer les observations de Hayem, Mathieu, Letulle, Dieulafoy, Schrader, Eisenlohr, Dutoit, Flatow, Goodhart, Biach, Waetzold, Krukenberg, Riegel, Thiersch, Kulk, Kollmar, Albu, la thèse de Pignal, etc. (7).

A côté de ce processus ulcéreux de physionomie spéciale qui constitue l'ulcère rond, d'autres processus ulcéreux, tels que ceux qui résultent de la présence de corps étrangers, peuvent amener le

(1) P. MENETRIER, Des rapports des adénomes avec l'ulcère simple et le cancer de l'estomac et du duodénum et de l'origine irritative du cancer (*XIII<sup>e</sup> Congrès int. de méd.*, Paris, 1900).

(2) MATHIEU, *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1906.

(3) HAYEM, Les polyadénomes gastriques (*Presse méd.*, 1897). — AUDISTÈRE, De la dégénérescence cancéreuse de l'ulcère de l'estomac (ulcère simple et ulcère brunnérien). Thèse de Paris, 1903.

(4) DUPLANT, De la prétendue transformation de l'ulcère rond en cancer. Thèse de Lyon, 1898.

(5) HÖBERLIN, Ueber Verbreitung und Ätiologie des Magenkrebses (*Münch. med. Woch.*, 1888; *Deutsche Arch. f. klin. Med.*, 1889).

(6) ROSENHEIM, Zur Kenntniss der mit Krebs complicirten runden Magengeschwürs (*Zeitschr. f. klin. Med.*, 1890).

(7) MATHIEU, Étude sur trois cas de cancer succédant à l'ulcère simple de l'estomac (*Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1897). — LETULLE, Transformation cancéreuse d'un ulcère du duodénum (*Soc. anat.*, 1897). — DIEULAFOY, Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, 1896-97. — PIGNAL, De la transformation de l'ulcère simple de l'estomac en cancer. Thèse de Lyon, 1891. — SCHRADER, Inaug. Diss. Göttingen, 1886. — EISENLOHR, *Deutsche med. Woch.*, 1890. — DUTOIT, *Corr. f. Schweizer Aerzte*, 1889). — FLATOW, Inaug. Diss., München, 1887. — GOODHART, *Transact. of the path. Soc. of London*, 1889. — KRUKENBERG, Inaug. Diss., Heidelberg, 1888. — BIACH, *Wien. med. Presse*. — WAETZOLD, *Charité Annalen*, 1889. — RIEGEL, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1889. — J. THIERSCH, *Münch. med. Woch.*, 1886. — KULK, Inaug. Diss., Berlin, 1889. — KOLLMAR, *Berliner klin. Woch.*, 1891. — ALBU, *Soc. de méd. int. de Berlin*, 1904.



même développement néoplasique. Dans une observation de Pignal, une boucle de rideau arrêtée dans l'estomac avait produit une ulcération devenue ultérieurement cancéreuse ; à citer également un cas de Haslam (1) où le corps étranger était un fragment d'os arrêté dans le côlon descendant ; un fait semblable de Buttle. Et ce rôle des inflammations irritatives paraît bien en rapport avec la fréquence progressivement croissante du *cancer de l'intestin*, à mesure qu'on se rapproche de son extrémité terminale, les matières devenant aussi progressivement plus dures et plus irritantes (Haussmann) (2).

Parmi les diverses variétés de *cancer du foie*, il faut noter la fréquence relative du cancer avec cirrhose, qui, d'après Hanot et Gilbert (3), représenterait le tiers des cas de cancer primitif ; il s'agit là, manifestement, d'une forme en relation avec des phénomènes d'inflammation chronique antérieure, et où, comme nous l'avons précédemment montré, l'évolution cancéreuse paraît la continuation même de l'hyperplasie inflammatoire chronique. D'autres formes de cirrhoses, les hépatites palustres, seraient, d'après Prochnik (4), en relation avec le cancer primitif du foie. De même, Gilbert et Lereboullet (5) remarquent que le cancer primitif du foie se développe de préférence chez les sujets antérieurement atteints de cholémie familiale ou d'une autre affection biliaire, telle, par exemple, que la lithiasie.

Mais c'est surtout dans les *cancers des voies biliaires* que nous trouvons une démonstration probante des influences irritatives. Leurs relations avec la *lithiasie biliaire* ne sauraient être niées aujourd'hui, et si l'on a pu, trouvant des calculs dans une vésicule cancéreuse, attribuer la lithiasie à la stase biliaire consécutive au développement du néoplasme, cette interprétation ne saurait s'appliquer aux faits nombreux où le cancer est venu terminer une affection lithiasique évoluant antérieurement depuis de longues années. Nous en avons ainsi observé plusieurs exemples où, après des crises de coliques hépatiques répétées pendant vingt et trente ans, les malades ont succombé à des cancers du foie, de la vésicule ou des gros conduits. Et nous avons précédemment exposé le processus histologique des hyperplasies adénomateuses et des formations épithéliomateuses en rapport avec l'action irritative des calculs.

C'est surtout dans le *cancer de la vésicule* que la lithiasie peut être considérée comme constante. Ainsi Zenker trouve 41 fois des calculs sur 48 cas de cancer, Janowsky 40 fois sur 40, Tiedemann 49 sur 74, Courvoisier 74 sur 84, Frerichs 9 sur 11 et Siegert 94 sur 97. Et comme la lithiasie est plus fréquente chez la femme, le cancer de

(1) HASLAM, *Lancet*, 1889.

(2) HAUSSMANN, Thèse de Paris, 1882.

(3) HANOT et GILBERT, *Loc. cit.*

(4) PROCHNIK, Carcinom und Malaria (*Wien. klin. Woch.*, 1902).

(5) GILBERT et LEREBoullet, Cancer primitif du foie et cholémie familiale (*Soc. de biol.*, 1904).



la vésicule est également prédominant dans le sexe féminin. Zenker compte 40 femmes pour 8 hommes, Siegert 83 femmes et 14 hommes, tandis que les cancers secondaires donnent au contraire une majorité d'hommes : 26 hommes et 14 femmes (Miodonosky), 12 hommes et 5 femmes (Schulze) (1).

Zenker (2) a, de plus, étudié les altérations de la muqueuse vésiculaire, et il a trouvé des lésions glandulaires comparables à celles décrites par Hauser dans l'ulcère gastrique et qui représentent, elles aussi, des formes de passage entre l'inflammation chronique épithéliale et le cancer. Ohloff (3) a vu cette inflammation chronique de la vésicule amener des transformations métatypiques de son revêtement épithélial devenu pavimenteux, subissant par places la transformation cornée, et un épithéliome développé aux dépens de la muqueuse ainsi transformée présenter également le type pavimenteux corné. Zenker a vu un fait semblable.

Ces observations de *métaplasie épithéliale* sous l'influence de l'inflammation chronique, et le développement d'un épithéliome de type également métaplasique sur les muqueuses ainsi modifiées sont particulièrement probantes en faveur de l'origine irritative du cancer. Nous en avons déjà cité des observations de Zeller et de Piering se rapportant à la muqueuse du corps de l'utérus ; nous pouvons y joindre les faits que nous avons étudiés dans le *cancer bronchopulmonaire* (4) de type pavimenteux, et dont nous avons précédemment établi la relation avec les inflammations chroniques du poumon et des bronches, bronchites chroniques avec ou sans dilatation, scléroses pulmonaires, et aussi tuberculose du poumon.

Dans le poumon, en effet, comme au niveau de la peau et des muqueuses, la *tuberculose* (5) paraît préparer le développement du cancer, agissant dans ses formes lentes, scléreuses, torpides, comme irritant chronique de durée indéfinie. Dans deux de nos cas de cancer primitif du poumon, de type pavimenteux, nous avons trouvé des lésions de tuberculose scléreuse qui nous ont paru antérieures à la formation cancéreuse. Friedlander (6) a autrefois décrit un épithéliome de même type développé sur la paroi d'une caverne tuberculeuse. Schwalbe a

(1) KONRAD KELLER, Cancer primitif de la vésicule biliaire. Thèse de Munich, 1903. — SIEGERT, Étiologie du cancer primitif de la vésicule biliaire (*Arch. f. path. Anat.*, CXXXII). — PELS LEUSDEN, Ueber papilläre Wucherungen in den Gallenblase und ihre Beziehungen zur Cholelithiasis und zum Carcinom (*Arch. f. klin. Chir.*, Bd. LXXX).

(2) ZENKER, Der primäre Krebs der Gallenblase und seine Beziehung zum Gallensteine und Gallenblasennarben (*Deutsche Arch. f. klin. Med.*, 1889).

(3) OHLOFF, Ueber Epithelmetaplasie und Krebsbildung an der Schleimhaut von Gallenblase u. Trachea. Inaug. Diss., Greifswald, 1891.

(4) MENETRIER, *Soc. anat.*, 1886, et art. *Cancer du poumon*, in *Traité de médecine et de thérapeutique* de BROUARDEL et GILBERT.

(5) CLAUDE, Cancer et tuberculose (*Actualités médicales*).

(6) FRIEDLANDER, Cancroïd in einer Lungencaverne (*Fortschritte der Med.*, 1885).



également observé le développement d'un cancer dans une caverne tuberculeuse (1). Enfin, tout récemment nous avons étudié un cas de sarcome primitif du poumon à cellules fusiformes qui s'était formé dans un poumon atteint de sclérose tuberculeuse vraisemblablement très ancienne.

L'appareil respiratoire nous présente encore d'autres exemples de l'influence des irritations chroniques dans le développement des tumeurs. C'est ainsi que Härting et Hesse (2) ont observé une affection néoplasique particulière chez les mineurs du Schneeberg, consistant en lymphosarcomes et endothéliomes (Weigert, Cohnheim) des ganglions du hile des poumons, et paraissant en rapport avec l'inhalation prolongée des poussières des mines de cobalt arsenical. Il y a manifestement dans les faits rapportés par ces auteurs une relation entre l'irritation chronique professionnelle et la formation néoplasique, relation marquée par la longue durée d'exposition aux influences nocives nécessaire au développement de la maladie (jamais moins de vingt ans de séjour à la mine) et surtout par la fréquence excessive chez ces mineurs d'une maladie partout ailleurs exceptionnelle. Sur une population de 650 ouvriers, en effet, le mal des montagnes a causé 63 décès de 1869 à 1871, 47 de 1872 à 1874 et 40 de 1875 à 1877.

La pathologie des autres organes nous présente encore des exemples à citer : telles sont les relations établies entre la *néphrite interstitielle*, les *formations adénomateuses* et le *cancer du rein* (Sabourin, Oettinger, Netter) (3); l'influence de la *lithiase rénale* sur le développement du *cancer du rein* (Shattock, Israël, Hartmann) (4); nous avons observé un cas de ce genre où un malade, qui avait antérieurement rendu un calcul urinaire, fut atteint de cancer du bassinet avec envahissement de la presque totalité du rein; de même ordre sont les rapports de la lithiase avec le *cancer de la vessie* [Roesen (5), Röpke, etc.]. D'ailleurs les affections des *voies urinaires*, si fréquemment chroniques, présentent de nombreux exemples de l'évolution cancéreuse des processus hyperplasiques ou métaplasiques d'origine inflammatoire. Ainsi Hallé (6) a signalé dans les bassinets et les uretères des métaplasies épithéliales, l'épidermisation des épithéliums et la formation de cancroïdes en rapport avec ces altérations. Kundrat (7) a également observé ces modifications dans les pyélites chroniques et a décrit un cancer du bassinet de type épidermique. Albarran, Marchand ont montré les rapports de la

(1) SCHWALBE, *Arch. f. path. Anat.*, CLIX.

(2) HÄRTING et HESSE, *Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben* (*Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med.*, 1879).

(3) SABOURIN, *Arch. de physiol.*, 1882; *Revue de méd.*, 1884. — SABOURIN et OETTINGER, *Revue de méd.*, 1885. — NETTER, *Bull. de la Soc. anat.*, 1886.

(4) HARTMANN, *Progrès méd.*, 1886.

(5) ROESEN, *Münch. med. Woch.*, 1886.

(6) HALLÉ, *Leucoplasie et cancroïdes des voies urinaires* (*Soc. de biol.*, 1896).

(7) KUNDRAT, *Soc. de méd. de Vienne*, 1891; *Sem. méd.*, 1891.



leucoplasie vésicale et du cancer. Des irritations purement parasitaires ont été reconnues par Albarran (1), par Fenwick (2) causes de cancers vésicaux. Des irritants chimiques peuvent également être incriminés. Rehn (3), Leichtenstern (4) ont observé des tumeurs de la vessie chez les ouvriers travaillant l'aniline. Wendler en a rapporté 6 cas, 4 carcinomes et 2 sarcomes. Posner a signalé le cancer de la vessie chez les ouvriers travaillant le naphthol. Enfin nous avons déjà parlé du cancer des fistules urinaires; les rétrécissements chroniques d'origine blennorragique se relèvent assez fréquemment dans les antécédents des cancers de l'urètre (Witsenhauser, Wassermann) (5), 12 fois sur 20 cas d'après Hallé.

Un dernier exemple tiré de la pathologie oculaire : Terrien a vu un petit épithéliome de la grosseur d'un pois développé à la partie interne de la paupière inférieure, au point de frottement occasionné par un œil artificiel défectueux (6).

Si longue que puisse paraître cette énumération des inflammations chroniques génératrices de tumeurs, elle est encore très incomplète; les exemples cités nous paraissent néanmoins suffisants à montrer l'importance de cette relation étiologique. Encore faut-il remarquer que, dans le plus grand nombre des cas de cancer, les conditions de l'observation médicale ne permettent pas de retrouver les inflammations chroniques antérieures quand elles ont existé; elles peuvent en effet n'avoir occupé qu'un territoire restreint, ne pas s'être manifestées par des symptômes cliniques et, au moment de l'examen anatomique, avoir complètement disparu sous les lésions extensives du cancer. Aussi croyons-nous pouvoir admettre cette influence comme incomparablement plus fréquente qu'il ne paraît de par les observations recueillies.

Il faut bien avouer toutefois que jusqu'à présent l'expérimentation agissant suivant ces données n'a jamais pu reproduire des lésions semblables. Cazin, Hanau, Alberts, Retterer, nous-même et bien d'autres, agissant soit par les irritations mécaniques répétées, soit en y joignant l'emploi de telles ou telles substances incriminées dans les observations cliniques: goudron, suie, ou, comme nous l'avons essayé, poudres de minerais arsenicaux, toutes ces tentatives ont été constamment suivies d'insuccès. Faut-il vraiment s'en étonner, et cet échec de l'expérimentation peut-il être invoqué contre l'influence étiologique de ces causes irritatives? Nous ne le pensons pas; ces

(1) ALBARRAN et L. BERNARD, Cancer de la vessie dû à la présence des œufs de *Bilharzia hæmatobia*. Épithélioma lobulé (*Soc. de biol.*, 1897).

(2) FENWICK, *Transact. path. Soc. of London*, XXXIX.

(3) REHN, Blasengeschwulste bei Anilinarbeitern (*Arch. f. klin. Chir.*, Bd. L).

(4) LEICHTENSTERN, *Deutsche med. Woch.*, 1900.

(5) WITSENHAUSER, Inaug. Diss., Heidelberg, 1891. — WASSERMANN, Thèse de Paris, 1895.

(6) TERRIEN, Thérapeutique oculaire (*Actualités médicales*, Paris, 1899).



phénomènes qualifiés d'inflammations chroniques sont en réalité extrêmement complexes, et si les causes qui les provoquent paraissent simples, banales, sans spécificité aucune, ils représentent la mise en jeu de processus cellulaires multiples et variables dont le déterminisme nous échappe encore complètement. De plus, il faut remarquer, et c'est là un fait d'importance capitale, la durée extrêmement longue du temps nécessaire au développement des néoplasies aux dépens de ces inflammations chroniques. Comme nous l'avons vu, c'est après un minimum de cinq ans que l'épithéliome se forme sur le lupus, et les faits de durée moyenne se montrent après vingt et trente ans; il en est de même pour l'épithéliome des cicatrices. Dans les observations de Härting et de Hesse, c'est après vingt ans de séjour à la mine que commence le mal des montagnes; le cancer développé sur un cautère se montra après trente-six ans de durée (Berger), après quarante-sept ans (Durand). Y a-t-il dans l'expérimentation des faits comparables? Ni comme durée, ni comme nombre d'animaux soumis aux expériences, nous ne trouvons rien à assimiler aux données de l'observation clinique; aussi les résultats de cette dernière ne sauraient-ils être infirmés par les conclusions négatives des expérimentateurs.

Mais cette longue durée de l'inflammation chronique précédant l'évolution des néoplasmes, qui se retrouve dans presque tous les cas et paraît être ainsi une des conditions nécessaires de son efficacité, permet justement de se faire idée de son mode d'action et peut jeter quelque jour sur le processus évolutif de ces lésions. Elle est peu en faveur d'une origine infectieuse; si, en effet, les altérations antérieures des tissus servaient simplement à ouvrir la porte, pour ainsi dire, à l'infection, on ne comprendrait pas la nécessité d'une durée aussi longue, et qui en tout cas ne se rencontre dans l'étiologie d'aucune des maladies parasitaires connues. Elle n'est pas davantage en faveur des théories attribuant la formation des cancers à la présence de germes embryonnaires endormis dans les tissus depuis les phases initiales du développement, car si ce sont des cellules spéciales, à fonction néoplasique, qui seules peuvent donner naissance au cancer, pourquoi cette longue préparation, pourquoi tant de lenteur à entrer en action? Tandis que si, comme nous le pensons, les néoplasies résultent d'une évolution particulière des cellules mêmes des tissus, on s'explique qu'il leur faille acquérir des propriétés nouvelles, subir une sorte d'éducation morbide, de *sélection pathologique* qui, dans les conditions anormales où elles doivent vivre et se reproduire, amènent la création d'une race cellulaire nouvelle douée de propriétés végétatives particulièrement actives, bien en rapport avec les entraves fonctionnelles ou nutritives qu'elles ont subies et qui leur permettent d'entrer en lutte avec les autres éléments de l'organisme et de les surmonter dans cette lutte. Pour qu'une semblable sélection cellulaire se produise, on comprend l'importance du temps, de la durée des actions



irritatives exercées sur ces cellules et sur les générations cellulaires successives soumises aux mêmes influences. Les cellules acquièrent ainsi de génération en génération leurs propriétés nouvelles en même temps qu'elles perdent au fur et à mesure les fonctions qui les mettaient en harmonie avec le reste de l'organisme.

**Ectopies d'organes, hétérotopies de tissus.** — A côté et après les actions inflammatoires ou irritatives proprement dites, il faut placer d'autres causes de perturbation des fonctions cellulaires et qui paraissent également puissantes à provoquer les proliférations néoplasiques. Ce sont les ectopies d'organes et les hétérotopies de tissu. Pour le premier cas, le testicule en ectopie constitue, par la fréquence de ses dégénérationes néoplasiques (Monod et Terrillon) (1), un exemple classique. Chevassu y a aussi rencontré de singulières productions adénomateuses. Et l'on conçoit en effet l'importance des troubles fonctionnels qui peuvent résulter de cette situation anormale, et la fréquence des traumatismes, froissements, pressions, sinon violents, du moins incessamment répétés.

Plus intéressantes sont les *hétérotopies cellulaires*. Celles-ci peuvent relever d'une action purement mécanique, facile à comprendre, comme à reproduire expérimentalement. Tel est le cas des enclavements d'épiderme dans les cicatrices ; tel est encore celui des inclusions de fragments du tégument dans les tissus à la suite d'un traumatisme, donnant naissance aux tumeurs perlées des doigts (2), aux kystes épidermiques (3). Un fragment d'épiderme détaché par l'agent traumatique avec le plan papillaire du derme se trouve inclus dans les profondeurs de la plaie et, tandis que celle-ci se referme, il continue à végéter. Des lésions semblables s'observent chez les animaux : chez le bœuf, à la suite de coups de corne ; chez le chien, à la suite de morsures (Cruzel) (4), et le processus en a été parfaitement élucidé par les expériences de Masse (5), de Kauffmann (6). Voilà des tumeurs dont le développement est entièrement dû au déplacement cellulaire, à l'hétérotopie, et, si elles restent petites et presque toujours bénignes, il semble bien que les observations de Franke (7), qui a vu deux athéromes du pouce subir la transformation cancéreuse, montrent la possibilité d'une évolution néoplasique maligne, et la même interprétation pourrait peut-être aussi s'appliquer à un fait de Christiani (8) d'épithéliome du front à la suite d'une blessure par une pierre. Nous

(1) MONOD et TERRILLON, *Arch. gén. de méd.* — KÖEPELIN, Cancer d'un testicule en ectopie abdominale (*Gaz. hebdom.*, 1899).

(2) GROSS, Tumeurs perlées des doigts (*Bull. méd. de l'Est*, 1884).

(3) PÉRAIRE, *Soc. anat.*, 1895. — G. DE MAUNY, Thèse de Paris, 1895.

(4) Cité par G. DE MAUNY.

(5) MASSE, Kystes, tumeurs perlées et tumeurs dermoïdes de l'iris. Paris, 1886. — *Soc. de chir. et Comptes rendus*, 1881-1886.

(6) KAUFFMANN, *Arch. f. path. Anat.*, 1884.

(7) FRANKE, Beiträge zur Geschwulstlehre (*Virchow's Archiv*, 1890).

(8) CHRISTIANI, *Revue de chir.*, 1892.



pouvons d'ailleurs y joindre les faits de cancer des cicatrices précédemment cités, et où l'hétérotopie doit jouer un rôle à tout le moins aussi important que les phénomènes inflammatoires.

L'intérêt de ces faits consiste surtout en ce qu'ils nous montrent, évoluant chez l'adulte et reproductible expérimentalement, un processus qui préside au développement d'un grand nombre de tumeurs congénitales, les kystes dermoïdes et mucoïdes expliqués depuis Verneuil (1) par la théorie de l'enclavement (Lannelongue) (2). Ce sont des groupes cellulaires des revêtements cutanés ou muqueux qui, restés isolés dans les tissus après la fermeture des fentes branchiales, de la gouttière médullaire, etc., après la disparition d'organes temporaires de la vie embryonnaire ou fœtale, continuent à végéter, reproduisant dans leur développement ultérieur une évolution identique à celle des parties dont ils sont détachés; mais, soumis à des conditions anormales, à des entraves fonctionnelles et nutritives résultant de leur situation même, ils présentent une tendance particulière à la prolifération néoplasique, soit sous forme bénigne, ce qui est le cas le plus habituel, soit même sous forme maligne et envahissante.

Ce sont aussi des cellules en situation anormale, perturbées dans leurs fonctions et leur nutrition, que l'on rencontre dans toutes ces malformations congénitales des téguments que l'on groupe sous le nom de *nævi*, malformations vasculaires, dermo-papillaires, épithéliales et glandulaires; il y a là des cellules en hétérotopie et d'évolution pathologique tout à fait comparables aux cellules modifiées par les inflammations chroniques, ou englobées dans les tissus cicatriciels. Aussi, si ces éléments sont tout particulièrement prédisposés à la prolifération néoplasique, nous l'attribuerons, non à l'origine embryonnaire ou fœtale de la malformation, mais bien aux conditions anormales de leur mode de vie, exactement comme nous l'avons fait pour les cellules comprises dans les foyers d'inflammation chronique ou dans les cicatrices.

Ce n'est pas seulement dans les téguments que l'on rencontre de semblables malformations. Elles sont particulièrement fréquentes dans les régions génitales, rénales et périrénales, d'où le grand nombre de tumeurs d'origine congénitale du rein et des organes génitaux; elles sont plus difficiles à reconnaître dans les autres tissus; Virchow a signalé la persistance de noyaux cartilagineux demeurés en hétérotopie dans le tissu osseux après l'ossification; Lebedew a trouvé dans l'œsophage, au point correspondant à la bifurcation de la trachée, des anomalies du revêtement épithélial qui pousse des prolongements dans la profondeur; il a vu également des îlots d'épithélium isolés dans le tissu conjonctif, et cela avec une notable fréquence, 5 fois

(1) VERNEUIL, *Soc. anat.*, 1852.

(2) LANNELONGUE et ACHARD, *Traité des kystes congénitaux*. — LANNELONGUE et MÉNARD, *Affections congénitales. Tête et cou*. Paris, 1891.



sur 25 œsophages examinés. Au surplus, il nous paraît inutile d'insister davantage sur ces exemples, ayant pris soin, au cours de notre description des cancers, de mentionner pour chaque organe les formes d'origine hétérotopique.

**Évolution cancéreuse des tumeurs bénignes.** — Comme les tumeurs dérivent des hyperplasies inflammatoires par modification des éléments cellulaires qui les constituent, les tumeurs malignes peuvent se développer aux dépens des néoplasies bénignes et également aux dépens de tel ou tel de leurs éléments constitutants. Il ne s'agit pas là, en effet, de substitution d'une tumeur nouvelle à l'ancienne, mais ce sont les cellules de celle-ci qui, continuant leur processus évolutif, croissent de manière atypique, désordonnée, franchissent les limites du territoire primitivement atteint et tendent à envahir l'organisme. Ainsi, dans les transformations des adénomes en épithéliomes, si l'on a pu suivre les phases initiales du processus, on voit les cellules mêmes des tubes adénomateux proliférer, ces tubes s'allonger, pousser des prolongements en dehors de la couche muqueuse, leur habitat normal, envahir le tissu conjonctif avoisinant, et leurs cellules devenues libres se répandre dans les espaces interstitiels. Et cette évolution s'effectue avec des transitions si graduées qu'à l'examen on est souvent embarrassé de décider si l'on a affaire à une lésion circonscrite, bénigne adénomateuse, ou bien à un épithéliome infectant. Ce sont bien toujours les mêmes éléments cellulaires qui sont en jeu, ils dérivent manifestement les uns des autres, et les données histologiques, les seules que nous puissions utiliser actuellement, ne nous montrent rien autre chose que la continuation d'un même processus, allant depuis les simples hyperplasies inflammatoires jusqu'aux formations malignes envahissantes, avec, comme intermédiaires, les hyperplasies locales, bénignes, adénomateuses; processus arrêté pour les unes à ses phases initiales, poussé jusqu'aux extrêmes pour les autres, mais toujours de même nature et se poursuivant sous des influences analogues à celles qui lui ont donné naissance, continuation des irritations chroniques, intervention de traumatismes, ulcérations et actions infectieuses diverses, etc.

En règle générale, les néoplasies bénignes de nature épithéliale, les *papillomes*, les *adénomes* dégénèrent en *épithéliomes*; les néoplasies bénignes de nature conjonctive, *fibromes*, *lipomes*, *ostéomes*, *chondromes*, dégénèrent en *néoplasies sarcomateuses*, avec ou sans persistance d'éléments reconnaissables de la forme première (formes typiques et atypiques). Toutefois, comme les néoplasies bénignes sont le plus souvent des tumeurs complexes, organoïdes, c'est-à-dire constituées par l'hyperplasie d'éléments multiples, hyperplasie souvent assez proportionnée pour qu'il soit malaisé, dans les classifications, de savoir à quel élément principal en rapporter l'origine (comme, par exemple, les papillomes, classés tantôt dans les néoplasies épithéliales



et tantôt conjonctives), il peut arriver que l'évolution maligne porte sur tel ou tel de ces éléments en prolifération, et, si les adénomes du tube digestif dégénèrent le plus souvent en épithéliomes, les fibroadénomes du sein, les papillomes cutanés peuvent être l'origine de néoplasies sarcomateuses. Tel est aussi le cas des tumeurs de souris, formations adénomateuses qui évoluent le plus souvent en épithéliomes, mais peuvent éventuellement, comme il est arrivé dans les expériences d'Ehrlich, présenter la prolifération conjonctive sarcomateuse.

Mais si nous avons de nombreux exemples de l'évolution maligne des tumeurs bénignes, nous ne connaissons pas de processus inverse, et jamais on n'observe la transformation de néoplasies malignes en les formes bénignes correspondantes.

Nous avons déjà, dans notre étude des formes et des variétés du cancer, donné pour chaque organe des exemples de cette évolution maligne des néoplasies bénignes, et nous en avons décrit le processus histologique d'après des exemples tirés de notre observation personnelle. Il nous paraît utile, maintenant, pour mieux montrer l'importance et la généralité de cette évolution, de compléter ces données par une revue rapide de quelques-uns des faits que nous fournit la littérature sur ce sujet.

C'est encore parmi les *néoplasies cutanées* que l'on peut le plus facilement suivre ces transformations, portant soit sur des tumeurs acquises, et parfois franchement inflammatoires, comme nous avons vu précédemment, soit sur des malformations congénitales, des *nævi*, dont les dégénérescences sont particulièrement intéressantes.

Les *nævi* représentent, en effet, un siège d'élection pour le développement des tumeurs, et nous avons déjà exposé comment cette prédisposition particulière nous paraissait de tout point semblable à celle des tissus atteints d'inflammation chronique actuelle ou cicatrisée. Ces dégénérescences, de malignité plus ou moins prononcée, peuvent s'observer pour toutes leurs variétés, soit spontanément (en apparence tout au moins), soit et le plus souvent après irritations traumatiques ou autres, frottements, grattage, écorchures, ulcérations; et cette influence des traumatismes paraît bien prouvée par ce fait que ce sont surtout les *nævi* des parties découvertes qui ont tendance à dégénérer (Reboul) (1). Les *nævi* vasculaires peuvent être le point de départ de *sarcomes*; les observations de Mathieu (2), Perrin (3), Sardou, Reboul en sont des exemples. Plus rarement le néoplasme qui se forme à leurs dépens est une *tumeur mélanique*, ou même un *épithéliome* (Capitan) (4), ces malformations étant d'habitude complexes.

(1) REBOUL, Transformations et dégénérescences des *nævi* (*Arch. gén. de méd.*, 1893, et Thèse de Paris, 1893).

(2) MATHIEU, *Soc. anat.*, 1880.

(3) PERRIN, *Sarcomatose cutanée* Thèse de Paris, 1886.

(4) CAPITAN, *Soc. anat.*, 1879.



Les *nævi* fibromateux (fibroma molluscum) donnent origine à des *myxomes* (Chambard), des *sarcomes* (Rindfleisch, Michel, Malassez, Lagrange et Duret, Pilliet) (1). Le *molluscum* a du reste une structure histologique assez variable ; il peut renfermer des éléments myxomateux ou cartilagineux, et l'on a vu des chondromes et des ostéomes en provenir. Il peut encore dégénérer en *tumeur mélanique* et même en *épithéliome* (Reboul).

Les *nævi* verruqueux ou papillomateux sont plus particulièrement le siège de néoplasmes épithéliaux [Cornil (2), Butlin, Malherbe]. L'*épithéliome* est du reste la forme anatomique la plus fréquemment rencontrée dans les dégénérescences malignes des *nævi*. Renoul (3), sur 121 observations de tumeurs développées sur des *nævi* de toutes variétés, compte 34 épithéliomes ; la dégénérescence sarcomateuse a toutefois été observée.

Les *cancers mélaniques* peuvent dériver de *nævi* verruqueux non pigmentés, mais plus souvent ils ont leur origine dans les *nævi* pigmentaires, quels que soient leur forme et leur degré de développement. C'est là du reste le mode étiologique habituel des cancers mélaniques cutanés, et ce sont tantôt des sarcomes pigmentés (Cornil, Trasbot, Duret, Perrin), tantôt des épithéliomes mélaniques (Renoul) ou des tumeurs mixtes, sarco-épithéliomes (Reboul). Dans quelques cas, l'épithéliome formé aux dépens de *nævi* pigmentaires n'était pas lui-même pigmenté (Weinlechner, Heurtaux, Michel). A côté des *nævi* proprement dits, il convient de placer une affection fort rare, le *xeroderma pigmentosum* (Kaposi, Vidal), qui presque constamment dégénère en épithéliome, à la suite d'une évolution inflammatoire chronique des téguments de la face et du cou, avec formations fibreuses et cicatricielles, et que Geber, Taylor, Pick, Kaposi s'accordent à rapprocher des *nævi* et de leurs dégénérescences.

Les *loupes* et les *kystes sébacés*, dont l'origine congénitale peut être également admise (Franke) (4), dégénèrent en épithéliomes (Chassaignac, Menetrier et Peraire, Gaucher et Paris, Krische, Mertens, Linser) (5). Franke en a réuni 18 observations concernant pour la plupart des loupes restées longtemps fistuleuses.

Il ne s'agit pas là du reste d'une étiologie exceptionnelle. Ces évo-

(1) MALASSEZ, *Soc. anat.*, 1871. — LAGRANGE et DURET, *Soc. anat.*, 1873. — PILLIET, *Soc. anat.*, 1892.

(2) CORNIL, *Soc. anat.*, 1893.

(3) RENOUL, Thèse de Paris, 1892.

(4) FRANKE, Ueber das Atherom (*Arch. für klin. Chir.*, 1887).

(5) MENETRIER et PERAIRE, Epithéliome lobulé du cuir chevelu survenu sur une loupe (*Bull. de la Soc. anat.*, 1898). — GAUCHER et PARIS, Dégénérescence épithéliomateuse d'un kyste sébacé (*Soc. franç. de dermat. et de syph.*, 1904). — KRISCHE, Ein Fall von primären Krompecherschem Oberflächenepithelkrebs in geschlossenen Atherom (*Beiträg. z. klin. Chir.*, Bd. XXXI). — MERTENS, Carcinom auf den Boden eines Dermoids (*Ibid.*). — LINSER, Ueber die Entwicklung von Epitheliomen und Carcinomen in Dermoidcysten (*Ibid.*).



lutions malignes sont relativement fréquentes, et l'on peut se faire une idée assez exacte de cette fréquence, tout au moins en ce qui concerne les épithéliomes de la face et des lèvres, par une statistique de Rapock qui, sur 309 cas de cancers développés dans ces régions, en trouve 182 formés aux dépens de verrues ou de papillomes et 83 d'origine traumatique.

Ce qui rend parfois difficile l'appréciation exacte des rapports entre les tumeurs malignes et bénignes, c'est la variabilité des dénominations employées pour ces diverses néoplasies, et surtout les interprétations de chacun au sujet de leur nature. L'exemple des *tumeurs de la mamelle* est particulièrement significatif à cet égard. Les tumeurs *adénoïdes* du sein (A. Cooper, Velpeau), classées et décrites cliniquement avant que leur structure histologique fût connue, ont été depuis, tantôt rangées dans les tumeurs conjonctives à titre de fibromes (Cornil et Ranvier), et tantôt dans les tumeurs épithéliales comme adénomes (Cadiat) (1), ou encore classées à part comme fibroadénomes [Duplay, Schimmelbuch (2)]. La place nosologique de la *maladie kystique* (Reclus) est également variable : épithéliome [Brissaud (3)], mammite chronique, cirrhose mammaire avec kystes par rétention (Delbet), tantôt épithéliome et tantôt mammite chronique (Toupet, Rochard). Labbé et Coyne décrivent comme tumeurs bénignes les épithéliomes du sein non encore parvenus au stade atypique (4).

Si ces néoplasies diverses demeurent habituellement circonscrites et bénignes cliniquement comme anatomiquement, elles peuvent aussi parfois dégénérer, ou récidiver après enlèvement, et cela soit en tumeurs sarcomateuses, ce qui, pour Cornil et Ranvier, révèle la nature conjonctive des adénoïdes, soit aussi en épithéliomes atypiques, ce qui met hors de doute la néoplasie épithéliale.

En fait les hyperplasies adénomateuses du sein sont communes ; ce sont ces hyperplasies qui forment la transition entre les inflammations chroniques et les néoplasies malignes, et, ainsi que nous le montrions précédemment, elles ne sont pas constituées en tumeurs simples, par la prolifération d'une seule variété d'éléments anatomiques, mais représentent des tumeurs complexes, organoïdes, d'où la possibilité de voir des néoplasies malignes différentes en provenir selon que tel ou tel de leurs éléments constituants aura continué le processus en prolifération atypique. L'important en ce cas est donc de constater la filiation, la relation entre la tumeur bénigne antérieure et la néoplasie maligne, et les incertitudes des descriptions, la

(1) CADIAT, Thèse de Paris, 1875.

(2) DUPLAY, *Arch. gén. de méd.*, 1893. — SCHIMMELBUCH, *Arch. für klin. Chir.*, XLIV.

(3) BRISSAUD, *Arch. de physiol.*, 1884.

(4) DELBET, *Soc. anat.*, 1893. — TOUPET, *Sem. méd.*, 1890. — ROCHARD, *Arch. gén. de méd.*, 1891. — LABBÉ et COYNE, Tumeurs bénignes du sein.



variabilité même des interprétations prouvent, ce nous semble, justement la fréquence des formes de transition et par conséquent de transformation de ces néoplasies.

Les mêmes considérations sont applicables aux *adénomes du foie et du rein*, car les mêmes confusions de termes ont été commises à leur sujet. L'adénome du foie, tel que l'a décrit Sabourin, est évidemment un épithéliome infectant, un cancer (Lancereaux, Hanot et Gilbert), comme le prouve l'envahissement des parois vasculaires et des cavités veineuses dans les cas même qui ne s'accompagnent pas de métastases en d'autres organes ; mais l'adénome vrai existe (Kelsch et Kiener), et l'on y peut constater une analogie manifeste avec des formations sûrement bénignes et pourtant déjà adénomateuses, telles que les formations nodulaires des hépatites dans le foie des paludéens (Kelsch et Kiener), dans les cirrhoses graisseuses (Sabourin), et qui confinent elles-mêmes aux simples hyperplasies inflammatoires. Et l'adénome est susceptible de transformation cancéreuse (Brissaud), en sorte que, tout en reconnaissant l'abus du terme adénome appliqué à la lésion déjà transformée, ces faits n'en constituent pas moins une démonstration précieuse des rapports des néoplasies malignes et bénignes (1).

Dans le *rein* se forment également des adénomes dont les relations avec les inflammations chroniques des diverses formes de néphrites interstitielles ont été bien mises en évidence par Sabourin (2). Néoplasies habituellement bénignes, souvent en dégénérescence graisseuse, ils sont, eux aussi, capables de transformation maligne, épithéliomateuse, avec infection métastatique des organes (Sturm, Sabourin et Oettinger, Giraudeau et Legrand, etc.) (3).

Dans les organes formés de glandes de morphologie plus simple et surtout mieux délimitées, comme le revêtement muqueux du tube digestif, de l'*estomac* en particulier, il est plus facile de préciser exactement les limites et les points de contact de l'adénome et de l'épithéliome et de saisir les faits de transition et de transformation de l'un dans l'autre. Car notre seul critérium de cette transformation, la prolifération épithéliale en dehors de la membrane glandulaire, dans les tissus interstitiels, est ici facilement démontrable dès ses phases initiales et surtout manifeste au moment où les éléments cellulaires perforent la musculaire muqueuse pour envahir les tuniques sous-jacentes. Les *adénomes de l'estomac*, de toutes formes, sont suscep-

(1) SABOURIN, Contribution à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans la cirrhose. Essai sur l'adénome du foie. Thèse de Paris, 1881. — LANCEREAUX, Anat. path., t. I, 1875. — HANOT et GILBERT, Maladies du foie. — GILBERT et DÉRIGNAC, Gaz. méd. de Paris, 1884. — KELSCH et KIENER, Arch. de physiol., 1876-1879. — BRISSAUD, Arch. gén. de méd., 1885.

(2) SABOURIN, Arch. de physiol., 1882. — Revue de méd., 1884.

(3) STURM, Arch. der Heilkunde, 1875. — SABOURIN et OETTINGER, Revue de méd., 1885. — GIRAudeau et LEGRAND, Gaz. hebdom., 1887.



tibles de transformation cancéreuse, que ces adénomes soient en relation génétique avec l'évolution d'une gastrite chronique ou que leur développement soit dû à une cause irritative locale et circonscrite, telle qu'un ulcère; et grâce à cette morphologie relativement simple on peut suivre toutes les phases du processus, évolution adénomateuse, formation de tumeurs bénignes, adénomes et formation d'épithéliome infectant aux dépens de ces derniers (Menetrier).

Des transformations semblables ont été décrites dans la muqueuse de l'*intestin grêle* (Lubarsch) (1). Dans le *gros intestin*, Bardenheuer (2) a également rencontré des plaques saillantes avec hypertrophie des glandes, formations polypeuses et transformation cancéreuse de ces hypertrophies. Hauser (3), dans 5 cas de cancer du rectum (sur 24 qu'il a étudiés, soit dans 20,8 p. 100 des cas), a trouvé la coexistence de cancer et de polypes; ces rapports ont été depuis très complètement étudiés par Quénu et Landel.

Sans vouloir passer en revue à ce propos la pathologie de tous les organes, il est encore quelques exemples nécessaires à rapporter. Telle est la relation des tumeurs ovariennes bénignes, des cysto-adénomes et plus particulièrement encore des kystes dermoïdes, des embryomes des ovaires avec les néoplasies malignes. Ces tumeurs à tissus complexes, qui, ainsi que nous l'avons vu, relèvent d'un processus pathogénique spécial, sont en effet, elles aussi, susceptibles de transformation maligne soit par prolifération épithéliomateuse et infectante d'une partie seulement de leurs éléments constitutants, comme dans les observations de Cornil et Babinski, Poupinel, Pilliet, Pomorski, Seeger, Krukenberg, Frank, Leblanc, Mermet (4), etc., soit avec métastases myxomateuses (Orillard) (5), soit encore avec métastases rappelant par leur structure complexe la complexité de la tumeur initiale (Fraenkel) (6). De même pour les embryomes du testicule et les formes si particulières de leurs métastases (Chevassu).

Un semblable rapport existe certainement entre les *adénomes utérins* et le cancer de cet organe; la coexistence de polypes muqueux et d'épithéliomes n'y est pas rare; nous-même et bien d'autres l'avons constatée; mais, en raison de la morphologie moins précise des appareils glandulaires dans cette région, il est plus difficile d'y suivre

(1) LUBARSCH, *Virchow's Archiv*, 1888.

(2) BARDENHEUER, *Arch. f. klin. Chir.*, 1891.

(3) HAUSER, *Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms*.

(4) CORNIL et BABINSKI, *Bull. de la Soc. anat.*, 1883. — POUPINEL, De la généralisation des kystes et tumeurs épithéliales de l'ovaire. Thèse de Paris, 1886. — Tumeurs mixtes de l'ovaire (*Arch. de physiol.*, 1887; *Soc. anat.*, 1889). — PILLIET, *Soc. anat.*, 1893. — POMORSKI, *Zeitschr. f. Geburt. u. Gynäk.*, 1889. — SEEGER, *Inaug. Diss.*, München, 1889. — KRUKENBERG, *Arch. f. Gynäk.*, 1887. — FRANK, *Prag. med. Woch.*, 1891. — LEBLANC, *Soc. anat.*, 1896. — MERMET, *Ibid.*, 1896.

(5) ORILLARD, *Soc. anat.*, 1893.

(6) FRAENKEL, *Wien. med. Woch.*, 1883.



les phases de la transformation de la néoplasie bénigne en maligne (Cornil, Furst).

Parallèlement à ces transformations de néoplasies épithéliales bénignes en malignes, on peut mettre celles de même ordre qui se passent dans les *myomes utérins*, tout aussi prédisposés à la dégénérescence sarcomateuse (Hoffmeyer, Venn, Wagner, Alban Doran, Pilliet et Costes, etc.) (1), d'ailleurs comprise de manière différente par les différents observateurs, qui concordent cependant en ce point qu'ils admettent tous l'évolution maligne de ces tumeurs.

En d'autres organes, tels que le corps thyroïde, les glandes salivaires, les capsules surrénales, les muqueuses respiratoires, de semblables observations pourraient être faites; les exemples que nous avons cités seront suffisants à prouver la possibilité de ces transformations, et si l'on veut bien tenir compte des difficultés que rencontre nécessairement leur observation, de ce fait qu'il faut des cas exceptionnellement favorables pour que la lésion encore en évolution puisse être saisie et étudiée à un moment où, par elle-même, elle serait encore incapable d'amener la mort du malade, on pourra conclure avec toute vraisemblance qu'il s'agit là de faits infiniment plus fréquents qu'il ne paraît; à tel point que nous devons nous demander si ce stade d'hyperplasie, de néoplasie bénigne, d'adénome par exemple pour les proliférations glandulaires, n'est pas une phase nécessaire de l'évolution des cancers. On peut, en tout cas, conclure de ces faits, joints aux données étiologiques précédemment étudiées, que les néoplasies malignes, les cancers sont l'aboutissant d'un processus, le dernier terme d'une série de lésions hyperplasiques.

(1) HOFFMEYER, *Berl. klin. Woch.*, 1887. — VENN, *Inaug. Diss.*, Giessen, 1889. — WAGNER, *Deutsche med. Woch.*, 1888. — ALBAN DORAN, *Transact. of the path. Soc. of London*, 1890. — PILLIET, *Soc. anat.*, 1894. — PILLIET et COSTES, *Soc. de biol.*, 1894. — COSTES, *Recherches anatomo-pathologiques sur l'évolution des fibromyomes de l'utérus et de ses annexes*. Thèse de Paris, 1895.



## V. — PATHOGÉNIE.

Jusqu'à présent, nous n'avons exposé que des faits, des faits cliniques, anatomo-pathologiques, expérimentaux, données statistiques et démographiques, tout ce que l'observation sous toutes ses formes pouvait nous fournir pour l'étude du cancer, mais nous nous sommes rigoureusement abstenu de toute conception théorique sur la nature même des formes morbides que nous décrivions.

Ces faits, nous les avons d'ailleurs résumés par avance dans notre définition du cancer. Tout cancer est une tumeur par prolifération cellulaire, où les éléments proliférés dérivent des éléments cellulaires de la région intéressée et en dérivent par descendance directe, ces éléments pouvant d'ailleurs être typiques ou atypiques, la prolifération se faire régulièrement ou irrégulièrement, et la néoplasie étant essentiellement caractérisée par ses propriétés destructives, envahissantes et infectantes. Mais ce qui sépare le cancer de toutes les autres formes morbides connues, également caractérisées par l'infection, l'envahissement de l'organisme, c'est que, dans le cancer, ce qui envahit, et ce qui constitue les foyers morbides, ce ne sont pas des éléments parasites, étrangers à l'organisme, mais bien des éléments autochtones, des cellules mêmes de nos tissus, issues de la tumeur initiale et indéfiniment proliférées. Et si nombreuses que soient les tumeurs secondaires, si considérable que soit leur volume, elles sont toujours et exclusivement constituées par la descendance des éléments cellulaires qui, proliférés au foyer primitif, ont envahi de proche en proche ou à distance, par les voies vasculaires, les régions même les plus éloignées du corps.

Voilà ce qui caractérise le cancer, et qui ne se rencontre en aucune autre forme morbide.

Et cela seul le caractérise. Le cancer ne peut être affirmé que lorsqu'il est envahissant. A partir de ce moment, sa physionomie se complète par le retentissement sur l'organisme, non seulement des entraves ou suppressions fonctionnelles dues aux compressions ou aux destructions d'organes, mais encore par des phénomènes d'intoxication qui révèlent l'action nocive des produits élaborés par les cellules néoplasiques ; c'est la *cachexie cancéreuse*.

Avec des variétés dans la rapidité et l'intensité du processus, dans la précocité plus ou moins grande du retentissement sur la santé générale, ces caractères appartiennent à toutes les tumeurs malignes. Et celles-ci peuvent être constituées aux dépens de tous les éléments cellulaires de l'organisme. Nous avons vu en effet des cancers épithéliaux et des cancers conjonctifs, des cancers de toutes les espèces et variétés de cellules qui se rencontrent dans l'économie.

De cette multiplicité de formes pour une évolution identique,



nous avons conclu que le cancer n'était pas une maladie, mais un processus morbide. Et en le définissant : un processus d'auto-infection de l'organisme par des cellules de l'organisme ; cellules proliférées, envahissantes et destructives des éléments normaux avec lesquels elles entrent en conflit ; processus auquel sont éventuellement soumis tous les éléments cellulaires de l'organisme, exactement dans la mesure où ils sont capables de prolifération et d'hyperplasie régénératrices, irritatives ou compensatrices, fonctions normales dont il représente la déviation pathologique ; nous n'avons fait que résumer des constatations positives, sans y mêler aucune hypothèse.

Les causes de ce processus, nous les avons exposées au chapitre précédent ; ou, pour parler plus exactement, nous avons passé en revue les conditions connues de son développement, en mettant en relief celles qui, de par la fréquence de leur constatation, paraissaient les plus importantes, et sans avoir précisé cependant lesquelles et dans quelle mesure étaient réellement efficaces.

C'est que nous voulions toujours nous maintenir sur le terrain des faits, des faits prouvés, incontestables, et qu'actuellement encore la pathogénie du cancer est surtout basée sur des hypothèses. Comme nous allons le voir, en effet, aucune des explications proposées ne peut être considérée comme définitivement démontrée, aucune n'a fait sa preuve, la seule preuve irréfutable, la reproduction expérimentale du cancer. C'est donc uniquement en appréciant dans quelle mesure les théories concordent avec les faits connus et les expliquent que l'on peut approximer la pathogénie probable du processus cancéreux, et l'on conçoit combien, à ce point de vue, la manière dont on aura étudié la question, l'importance prépondérante pour les uns de l'observation clinique, pour d'autres des études histologiques, bactériologiques ou expérimentales, pour d'autres encore des essais de thérapeutique, pourront faire varier les opinions et incliner les jugements en faveur de telle ou telle hypothèse.

Les *théories pathogéniques du cancer* se réfèrent en somme à deux conceptions directrices principales. Les uns, cherchant dans la spécificité de la cause une explication complète des phénomènes caractéristiques du processus, dont ils retiennent surtout les analogies avec les maladies infectieuses, croient à l'intervention d'agents animés étrangers à l'organisme, et édifient une *théorie parasitaire*.

Les autres, plus frappés des particularités qui singularisent le processus cancéreux et le différencient de tous les processus infectieux connus, attentifs surtout aux modalités si spéciales des actes cellulaires, mettent au premier plan l'étude du terrain, la nature des cellules, leurs origines, les modifications qu'elles ont subies, et de ce fait nous pouvons englober les diverses théories issues de ces préoccupations sous le nom de *théories cellulaires*.

Les premiers font entièrement dépendre le cancer de l'action d'une



cause extrinsèque ; les seconds mettent au premier plan les modifications intrinsèques des organes et des tissus.

Il y a bien encore des conceptions plus vagues, invoquant un état général particulier, attribuant le développement du cancer à l'hérédité, aux diathèses, diathèse spéciale néoplasique, diathèses communes à d'autres manifestations morbides, arthritisme, herpétisme, mais ce sont là des conditions prédisposantes, qui, pour la réalisation du néoplasme, doivent se compléter des mécanismes pathogéniques susmentionnés ; aussi n'insisterons-nous pas davantage sur ce point, ce que nous en avons dit au chapitre étiologique étant suffisant.

#### THÉORIES PARASITAIRES.

La théorie parasitaire remonte, pour ses origines, fort loin dans l'histoire des idées médicales et, sans parler de la conception des anciens qui considéraient le cancer lui-même comme un être parasitaire, Harvey (1) dit les tumeurs « semblables à des productions parasites comme on en rencontre dans le règne végétal ». Dionis attribuait le cancer ulcéré à une infinité de petits vers qui dévorent la chair petit à petit. J. Hunter, Carmichael, Adams pensent que le cancer est causé par la présence d'un entozoaire, l'hydatide carcino-mateuse. Adams même en distingue plusieurs espèces : *Hydatidis lymphatica*, *Hydatidis cruenta*, *Hydatidis carcinomatosa*, et d'autres encore non dénommées (2).

Longtemps délaissée, cette hypothèse a tout naturellement retrouvé crédit le jour où les doctrines microbiennes triomphantes nous ont si complètement rendu compte des symptômes et des lésions du plus grand nombre de nos maladies, et quelquefois permis de les guérir. Elle fut même formulée théoriquement par Ledoux-Lebard (3) en 1885, avant que ne fussent décrites de formes parasitaires nouvelles et propres aux tumeurs malignes. Mais bientôt, les recherches se multipliant, de nombreux observateurs crurent avoir trouvé le parasite spécifique du cancer.

Et cette conception, née, ou plutôt ranimée par analogie avec les maladies infectieuses, a suivi dans ses diverses modalités les mêmes phases que l'étude des maladies parasitaires ; on a d'abord cherché des microbes,ensemencé des tumeurs et cultivé des parasites divers. Puis, quand le grand nombre des recherches eurent bien montré que les parasites trouvés n'avaient rien de spécifique, étaient plutôt d'ordre banal, pyogènes communs, saprophytes cutanés ou autres, et que des examens faits avec toutes les garanties d'une technique irréprochable ne donnaient que des résultats négatifs, on s'est rejeté

(1) HARVEY, Exercitationes de generatione animalium. Amst., 1651.

(2) ADAMS, On the cancerous Breast. London, 1801.

(3) LEDOUX-LEBARD, Arch. gén. de méd., 1885.



sur d'autres formes parasitaires : aux microbes ont succédé les protozoaires, ou supposés tels, puis les blastomycètes, et le plus grand nombre des travaux concernent des formes d'autant plus difficiles à classer que le parasite lui-même paraît entièrement imaginaire. Nous allons passer successivement en revue ces diverses formes de la théorie parasitaire.

**Théories microbiennes.** — On trouve des microbes dans un très grand nombre de cancers, particulièrement dans les cancers ulcérés, dont l'infection se conçoit ainsi facilement, mais aussi dans tous les cancers des surfaces externes ou internes de l'organisme, ou en connexion avec ces surfaces par les canaux d'excrétion des glandes intéressées. Le tissu cancéreux, qui renferme toujours des masses plus ou moins considérables de cellules dégénérées, fournit en effet un terrain facile à l'infection, et, d'autre part, la fréquence des processus inflammatoires chroniques précancéreux, dus à des actions microbiennes ou compliqués d'infection, explique que le cancer se développant à leurs dépens soit, lui aussi, tout naturellement infecté dès ses débuts.

Dans ces cas, ce sont des microbes multiples qui ont été rencontrés, pyogènes, saprophytes, parasites habituels des cavités du tube digestif, des voies génitales, des surfaces cutanées; nous en avons déjà parlé à propos des infections secondaires du cancer, et leur banalité même exclut l'idée d'une action spécifique.

Cependant cette seule constatation a déjà inspiré à certains observateurs l'idée d'un rôle pathogène. Mais c'est surtout la rencontre d'organismes considérés comme nouveaux, jusque-là non décrits, qui a fourni à nombre d'auteurs prétexte à y chercher la cause même des néoplasies cancéreuses.

En 1872, Nepveu signale la présence de microbes dans un épithéliome. En 1886, Rappin (1) isole du suc de 16 néoplasmes de nature différente un diplocoque qu'il considère comme toujours le même et dont l'inoculation au lapin produit des nodules dans le foie; l'animal meurt cachectique.

Scheurlen (2) décrit en 1887 un bacille très fin. Ce parasite eut un moment de vogue; Domingos-Freire (3), confirmant sa découverte, en contesta la priorité; Schill (4), Lampiasi Rubino (5) le retrouvaient constamment dans les sarcomes comme dans les carcinomes, et C. Franke (6) même dans le sang des malades atteints de tumeurs. S'il eut beaucoup de succès, il fut d'autant plus vivement combattu

(1) RAPPIN, Recherches sur l'étiologie des tumeurs malignes. Nantes, 1887.

(2) SCHEURLLEN, Sur l'étiologie du carcinome (*Deutsche med. Woch.*, 1887).

(3) DOMINGOS-FREIRE, *Deutsche med. Woch.* 1888.

(4) SCHILL, *Deutsche med. Woch.*, 1888.

(5) LAMPIASI RUBINO, *Rif. med.*, 1888.

(6) C. FRANKE, *Münch. med. Woch.*, 1888.



par Senger (1) et Baumgarten (2), qui l'assimilent au bacille de la pomme de terre ; Rosenthal (3) l'identifie au *Leptothrix* ou *Bacillus epidermitis* de Bizzozero et Bordoni Uffreduzzi et montre qu'il ne se rencontre que dans les tumeurs en rapport direct avec la peau ; A. Pfeiffer le trouve semblable au bacille des verrues. Moty (4) a trouvé constamment des microcoques dans le sang des sarcomateux.

Manfredi décrit un diplocoque ressemblant à celui de la pneumonie.

Delbet (5) a isolé un bacille du lymphadénome, reproduisant, par inoculation chez le chien, des tumeurs ganglionnaires multiples.

Doyen (6) a décrit en 1901 et étudié dans un grand nombre de publications successives un microcoque qu'il considère comme cause, non seulement des cancers, aussi bien des épithéliomes que des sarcomes, mais encore de toutes les tumeurs bénignes ou malignes et quelle que soit leur variété histologique, ce pourquoi il le dénomme *Micrococcus neoformans*. C'est un microcoque de diamètre irrégulier, de 0,5  $\mu$  en moyenne, qui, dans les cultures, se présente en diplocoque ou en courtes chaînettes, pousse sur la plupart des milieux usuels, et présente de grandes ressemblances avec un parasite très commun, le coccus polymorphe de la peau, dont il différerait seulement par les caractères de ses cultures sur gélose et sur gélatine. Comme propriétés pathogènes, il se comporterait comme un parasite intracellulaire ; il déterminerait chez les animaux inoculés la production de lipomes ; la formation dans le poumon des rats de cavités tapissées d'épithélium cylindrique, et aussi de noyaux d'apparence cartilagineuse, que Doyen considère comme des épithéliomes et des chondromes. Cette dernière interprétation a été contestée, après examen des préparations, par Letulle et Brault (7). Marie (8), qui a étudié le *Micrococcus neoformans*, n'a pas trouvé d'agglutination spécifique avec le sérum des cancéreux, ce microbe agglutinant aussi bien avec le sérum de sujets sains. Enfin, dans les résultats de l'inoculation, tels qu'ils sont décrits par Doyen, il est impossible de reconnaître un processus néoplasique semblable au processus cancéreux, c'est-à-dire présentant non seulement l'hyperplasie cellulaire qui appartient à tous les processus inflammatoires, mais encore l'envahissement cellulaire et les formations métastatiques seules caractéristiques.

(1) SENGER, *Berl. klin. Woch.*, 1888.

(2) BAUMGARTEN, Ueber Scheurlens Carcinombacillus (*Centr. f. Bakt.*, 1888).

(3) ROSENTHAL, *Zeitschr. f. Hygiene*, 1888.

(4) A. PFEIFFER, *Deutsche med. Woch.*, 1888. — MOTY, *Soc. de chir.*, 1894.

(5) DELBET, Production expérimentale d'un lymphadénome ganglionnaire généralisé chez un chien (*Comptes rendus*, 1895).

(6) DOYEN, Étiologie et traitement du cancer. Paris, 1904. — *Bull. de la Soc. anat.*, 1905-1906. — *Congrès int. de méd. de Lisbonne*, 1906. — *Revue critique de méd. et de chir.*, 1906-1907.

(7) LETULLE et BRAULT, *Soc. anat.*, 1905.

(8) RENÉ MARIE, *Soc. anat.*, 7 avril 1905.



D'autres auteurs, partisans de l'origine microbienne du cancer, et sans connaître le microbe à incriminer, émettent cependant quelques hypothèses à son endroit; ainsi Roux (1) suppose qu'il pourrait bien être parmi les microbes invisibles; à l'appui de cette opinion, il cite l'exemple de l'épithélioma contagieux des oiseaux, affection causée par un microbe qui n'est pas arrêté par les filtres, mais ne présente d'ailleurs d'autre analogie que son nom avec les cancers (2).

Roger (3) pense que le cancer est causé par un parasite très répandu, vis-à-vis duquel les êtres vivants jouissent d'une certaine immunité, et il suppose que souvent le cancer se développe pour rétrocéder et guérir spontanément. Il pense que les tumeurs cancéreuses représentent de véritables lésions parasitaires, évoluant comme les lésions microbiennes, suscitant des manifestations et des réactions analogues. Comme les microbes n'agissent que par les poisons qu'ils sécrètent ou qu'ils renferment, Roger trouve une confirmation de son hypothèse dans la constatation qu'il a faite de toxines dans les tissus cancéreux.

**Théorie coccidienne. — Les protozoaires du cancer. —**

Bien que, ainsi que nous venons de le dire, l'origine microbienne du cancer compte encore des partisans, le plus grand nombre des observateurs, découragés de l'insuccès constant des expériences entreprises pour démontrer la valeur pathogène ou, plus exactement, les propriétés cancérigènes des microbes rencontrés dans les tumeurs, ont cherché dans une autre forme parasitaire l'agent causal supposé des néoplasies malignes.

Dans la morphologie des cellules cancéreuses, il existe des anomalies, portant soit sur la cellule entière, soit sur telle ou telle de ses parties constituantes, et qui, bien que connues depuis longtemps (globes cornés des épithéliomes, cellules physaliphores de Virchow, cellules du molluscum, etc.), attirèrent à ce moment plus spécialement l'attention, par l'analogie qu'elles présentaient avec certaines formes de protozoaires rencontrées comme parasites dans diverses affections soit de l'homme, soit des animaux. Un des premiers types décrits ayant été comparé à la coccidie parasite du foie du lapin, on a pendant plusieurs années semblablement qualifié les divers parasites incriminés, d'où la théorie coccidienne du cancer (4). Puis, avec la variété des apparences et l'impossibilité d'une identification, dans la plupart des cas tout au moins, avec des organismes connus, on

(1) ROUX, Sur les microbes invisibles (*Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1903).

(2) MARX et STICKER, Untersuchungen über das Epithelioma contagiosum des Geflügels (*Deutsche med. Woch.*, 1902). — Tumeurs du bec des poules et des pigeons qu'on appelle aussi le molluscum des oiseaux. Le suc de la tumeur, trituré avec de l'eau et inoculé, reproduit la maladie en cinq à six jours. Le liquide filtré à la bougie Berkefeld est encore virulent.

(3) G.-H. ROGER, Le cancer (*Presse méd.*, 15 décembre 1906).

(4) Les coccidies sont des protozoaires de la classe des sporozoaires.



s'est contenté de les qualifier de protozoaires, sans plus de précision.

C'est à Darier (1) que revient le mérite d'avoir d'abord signalé la présence dans une affection cutanée non néoplasique, la psorospermose folliculaire végétante, puis dans un véritable épithélioma du mamelon, des formes cellulaires anormales présentant les plus grandes ressemblances avec les coccidies du foie de lapin, et, appuyé de l'autorité de Malassez (2), d'avoir nettement posé la question de leur nature parasitaire. Cette idée fut développée par Wickham (3) dans sa thèse sur la maladie de Paget du mamelon, puis appliquée à d'autres formes épithéliomateuses. Vincent (4), Hache (5) retrouvent des coccidies dans les globes épidermiques.

Cette variété d'apparences parasitaires se rencontre seulement dans les néoplasies dérivées des épithéliums de revêtement à cellules pavimenteuses stratifiées et évoluant vers la transformation cornée. Ce sont des corps arrondis ou ovalaires, inclus dans les cellules de la couche de Malpighi, ou isolés entre ces cellules, parfois en groupes, les uns pourvus d'une membrane d'enveloppe à double contour, à contenu granuleux ou homogène, les autres sans membrane d'enveloppe. De nombreux travaux critiques ont été publiés à leur sujet par Borrel, Fabre-Domergue, Thin, Duplay et Cazin, Török, Petersen, Brault, etc. (6), montrant qu'il s'agissait là, purement et simplement, d'altérations cellulaires, susceptibles d'être rencontrées en d'autres lésions et d'autres organes (Pilliet) (7), et qu'il était possible de trouver entre ces éléments complètement transformés et les cellules épidermiques parfaitement reconnaissables tous les intermédiaires permettant d'affirmer leur filiation des unes aux autres.

Ce sont des cellules qui subissent de manière anormale le processus de kératinisation ; on peut même retrouver à leur intérieur des grains d'éléidine (Boeck, Kroring) (8), kératinisation soit totale,

(1) DARIER, Sur une forme de psorospermose cutanée diagnostiquée acné cornée ou acné sébacée concrète (*Soc. de biol.*, 1889). — Sur la psorospermose folliculaire végétante (*Ibid.* et *Ann. de dermat. et de syph.*, 1889). — Sur une nouvelle forme de psorospermose cutanée, la maladie de Paget du mamelon (*Soc. de biol.*, 1889).

(2) MALASSEZ, Sur les psorospermose (*Soc. de biol.*, 1889).

(3) WICKHAM, Anatomie pathologique et nature de la maladie de Paget du mamelon (*Congrès int. de dermat. et Arch. de méd. expér.*, 1890. Thèse de Paris, 1890).

(4) VINCENT, *Soc. de biol.*, 1890. — *Ann. de microgr.*, 1890.

(5) HACHE, *Soc. de biol.*, 1890. — *Union méd. du Nord-Est*, 1890.

(6) BORREL, *Arch. de méd. expér.*, 1890. — FABRE-DOMERGUE, *Congrès français de chir.*, 1891. — FABRE-DOMERGUE, Discussion de l'origine coccidienne du cancer (*Annales de micrographie*, 1894). — FABRE-DOMERGUE, Les cancers épithéliaux. Paris, 1895. — THIN, *Soc. méd. et chir. de Londres*, 1891. — DUPLAY et CAZIN, *Congrès int. d'hygiène de Londres*, 1891 ; *Sem. méd.*, 1891. — TÖRÖK, *Monatschr. f. prakt. Derm.*, XVI. — PETERSEN, Ueber die Sogenannten Psorospermien der Darier'schen Krankheit (*Centr. f. Bakt.*, 1893). — BRAULT, Note sur les modifications des cellules dans les épithéliomas d'origine ectodermique (*Presse méd.*, 1894, et *Soc. anat.*, 1894).

(7) PILLIET, Sur quelques formes de dégénérescence épithéliale rappelant les coccidies (*Trib. méd.*, 1891).

(8) BOECK, *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1892. — KRORING, *Monatschr. f. prakt. Derm.*, 1892.



soit partielle, seulement du protoplasma, ou d'une partie du protoplasma, ou encore seulement du noyau. Semblables aux cellules dégénérées, ces éléments diffèrent des vrais kystes de sporozoaires par leur moindre résistance aux agents chimiques (Fabre-Domergue).

Une forme assez particulière est celle décrite par Albarran (1) dans les tumeurs kystiques des mâchoires, des cellules de grandes dimensions, et d'aspect tout à fait différent des cellules avoisinantes. Fabre-Domergue, qui a observé des formes semblables dans une tumeur de même nature, attribue leur apparence un peu spéciale au mode de vie de ces éléments dans des cavités closes, baignées par un liquide, et en rapproche les observations de Næggerath (2) et de Clarke (3), où se présentaient des conditions analogues.

Il est au surplus inutile d'insister longuement sur ces formes pseudo-coccidiennes des altérations cellulaires des cancers : leur conception comme agents parasites n'a plus qu'un intérêt historique, étant abandonnée même de ses promoteurs.

Parmi les autres formes d'altérations cellulaires supposées parasitaires, il y a peu à insister sur les corps à fuchsine de Russell, décrits simultanément par Cazin qui en avait fort justement attribué l'origine à des dégénérations hyalines des cellules ; ces apparences se rencontrent d'ailleurs dans d'autres lésions non néoplasiques (Klein, Shattock et Ballance, Letulle, etc.) (4).

Beaucoup plus importantes, plus difficiles à interpréter et à rapporter à leur signification exacte ont été les formes d'inclusion cellulaire, dont Thoma (5) paraît avoir le premier signalé la présence, en tant que parasites, tout au moins, et qui ont été ensuite étudiées par Nils Sjöbring, Foa, Soudakewitch, ce dernier appuyé dans ses conclusions par la haute autorité de Metchnikoff, par Ruffer, Walker, Plimmer, Borrel, Podwyssozki, Sawtchenko, J. Clarke, Keen, Cattle et Millar, Miller, Steven et Brown, Burchardt, Nepveu, A. Marie, etc. (6) dont les descriptions se rapportent généralement aux

(1) ALBARRAN, *Soc. de biol.*, 1889. — Les tumeurs de la vessie. Paris, 1892.

(2) NÖGGERATH, *Beitr. zur Struktur und Entwickl. des Carcinoms*. Wiesbaden, 1892.

(3) J. CLARKE, *Transact. of the path. Soc. of London*, 1892. — Cancer, sarcoma, considered in relation to the Sporozoa. London, 1893.

(4) KLEIN, *Beiträge zur path. Anat.*, 1892. — LETULLE, *L'inflammation*. Paris, 1893.

(5) THOMA, *Fortschritte der Med.*, 1889.

(6) NILS SJÖBRING, *Fortschritte der Med.*, 1890. — FOA, *Centralblatt f. Bakt.*, 1891. — *Arch. ital. de biol.*, XX. — Congrès de Rome, 1904. — SOUDAKEWITCH, *Recherches sur le parasitisme intracellulaire et intranucléaire chez l'homme (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892)*. — METCHNIKOFF, *Ibid.* — RUFFER, *Brit. med. Journ.*, 1892. — RUFFER, and WALKER, *Journ. of path. and bact.*, 1892. — RUFFER et PLIMMER, *The Journ. of path. and bact.*, 1893. — PLIMMER, *Brit. med. Journ.*, 1892. — BORREL, *Évolution cellulaire et parasitisme dans l'épithéliome*. Thèse de Montpellier, 1892. — PODWYSOZKI, *Centr. f. Bakt.*, 1892-1894. — SAWTCHENKO, *Ibid.*, 1892-1894. — Les sporozoaires parasites. Kiew, 1893. — CLARKE, *Brit. med. Journ.*, 1893. — KEEN, *Boston med. Journ.*, 1893. — CATTLE et MILLAR, *Lancet*, 1893. — MILLER, Cinquième congrès des médecins russes, 1893. — STEVEN et BROWN, *The Journ. of path. and bact.*, 1893. — BURCHARDT, *Arch. f. path. Anat.*, CXXXI. — NEPVEU.



carcinomes ; de semblables constatations ont été faites pour les sarcomes par Hadden, Wernicke, J. Clarke, Paulowsky, Vedeler, Petroff, Gueynatz (1) ; tous ces auteurs ont trouvé les parasites dans les cellules des tumeurs ; Kahane (2) les aurait en outre rencontrés dans le sang avec des apparences assez semblables à celles des agents de la malaria ; mais, même dans les tumeurs bénignes, on en a signalés ; Vedeler (3) a décrit un protozoaire des myomes et Clarke en a trouvé dans des kystes non cancéreux du sein.

Ce sont des corpuscules de forme et de grandeur variables, inclus soit dans le noyau, soit dans le protoplasma des cellules, uniques ou multiples, enkystés ou nus, en forme de boules, d'aspect colloïde, homogènes ou avec des prolongements radiés, renfermant des globules, des rayons, des étoiles, parfois pourvus d'un noyau ou de grains colorés ; ou encore se présentant avec l'apparence de kystes avec des corps arrondis ou falciformes. Cette apparence de corps arrondis ou falciformes logés dans une vacuole du protoplasma est celle à laquelle Sawtchenko a attaché le plus d'importance, et cela représenterait pour lui un stade de croissant, offrant les plus grandes analogies avec les formes de croissant des protozoaires. De même Bosc (4), en multipliant les examens, est arrivé à grouper un certain nombre de figures, reproduisant assez bien les diverses étapes du cycle évolutif des coccidies.

Dans le grand nombre des formes parasitaires ainsi décrites, on en retrouve beaucoup qui se rapportent à des apparences déjà connues : dégénération cellulaires, formes anormales du processus de division nucléaire ou cellulaire. Et, en effet, il suffit de se rapporter aux descriptions que nous avons déjà faites des altérations morphologiques des cellules cancéreuses, pour retrouver tous les types d'inclusions pseudo-parasitaires, et facilement explicables par des dégénérescences cellulaires partielles, des accumulations de produits intracellulaires, boules de mucus, amas de matière colloïde, produits divers résultant de la sécrétion viciée de protoplasmas sécréteurs, nécroses partielles ; enfin et surtout anomalies dans le processus de division cellulaire sur lesquelles nous avons déjà insisté.

Parmi ces dernières, il en est une, bien étudiée par Borrel (5), et qui correspond à l'une des apparences qui ont le plus frappé les obser-

*Comptes rendus*, 1893. — *Arch. de méd. expér.*, 1894. — CASTUEIL, Thèse de Paris, 1894. — A. MARIE, Recherches sur la question du cancer. Thèse de Paris, 1895. On trouvera dans cette thèse une bibliographie étendue des travaux sur ce sujet.

(1) J. CLARKE, *Brit. med. Journ.*, 1893. — PAULOWSKY, *Virchow's Archiv*, 1893. — VEDELER, Das Sarkomsporozoön (*Centr. f. Bakt.*, 1894). — PETROFF, *Gaz. de Botkine*, 1894. — GUEYNATZ, *Wratsch*, 1894.

(2) KAHANE, *Centr. f. Bakt.*, 1894.

(3) VEDELER, *Ibid.*

(4) BOSCH, Pathogénie et histogénèse du cancer (*Méd. mod.*, 1897). — Les parasites du cancer et du sarcome (*Acad. des sciences*, 1898). — Le cancer. Épithéliome, carcinome, sarcome, maladie infectieuse à sporozoaires, etc. Paris, 1898.

(5) BORREL, Les théories parasitaires du cancer (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1901).



vateurs, les formations de corps d'apparence amibienne, libres dans des vacuoles du protoplasma, uniques ou multiples. Comme l'ont montré les observations de Borrel et l'étude comparative de la formation du spermatozoïde dans le testicule du cobaye, il s'agit d'une évolution atypique d'un élément constituant de la cellule néoplasique, la sphère attractive, ou mieux l'archoplasma.

D'ailleurs, si les partisans de la nature parasitaire de ces inclusions cellulaires sont nombreux, les travaux critiques ne le sont pas moins, et l'on peut citer parmi ceux qui se sont prononcés contre cette interprétation les noms de Cornil, Duplay et Cazin, S. Van Heukelom, Klebs, Schutz, Ribbert, Stroebe, Steinhaus, Török, Müller, Delépine, Eberth et Kurt Müller, Boyce et Giles, Banti, Snow, Unna, etc. (1). Nous devons citer comme particulièrement démonstratives les figures qu'a données Fabre-Domergue de ces altérations cellulaires et dont l'enchaînement permet de mieux comprendre les apparences insolites de quelques-unes d'entre elles.

Nous-même, dans un travail antérieur (2), avons également fait dans le même sens la critique de ces pseudo-parasites, qui d'ailleurs deviennent de constatation moins fréquente, depuis qu'on connaît mieux les fines altérations cellulaires auxquelles sont dues ces apparences. Aussi, dans ces dernières années, les travaux sont-ils plus rares sur ce sujet. Un certain nombre cependant sont encore à citer.

Nils Sjöbring (3), outre la constatation constante de ses parasites dans tous les cancers qu'il a examinés, pense avoir pu les cultiver, et même produire, par inoculation chez la souris, une tumeur épithéliale atypique, progressive et persistante. Ces parasites constitueraient un groupe proche des rhizopodes, qu'il appelle *Rhizopodeida*.

Plimmer (4), continuant ses recherches, a trouvé les corps particuliers qu'il a décrits, dans tous les cancers, au nombre de 1500, qu'il a examinés.

Von Leyden (5) trouve lui aussi un parasite à quelque différence

(1) CORNIL, Congrès de Rome, 1894. — DUPLAY, Congrès internat. d'hyg. de Budapest, 1894. — DUPLAY et CAZIN, *Sem. méd.* — CAZIN, Thèse de Paris, 1894. — S. VAN HEUKELOM, Congrès de Berlin, 1890. — KLEBS, *Deutsche med. Woch.*, 1890. — SCHUTZ, *Münch. med. Woch.*, 1890. — RIBBERT, *Deutsche med. Woch.*, 1891-1894. — STROEBE, *Ziegler's Beiträge*, 1892. — STEINHAUS, *Arch. f. path. Anat.*, CXXVI, CXXVII. — TÖRÖK, *Monatschr. f. prakt. Derm.*, 1892. — MÜLLER, *Virchow's Archiv*, CXXX. — DELÉPINE, *Brit. med. Journ.*, 1892. — EBERTH, *Fortschritte der Med.*, 1890. — EBERTH et KURT MÜLLER, *Zeitschr. f. Wiss. Zool.*, 1892. — BOYCE et GILES, *The report a proceeding of the Royal Soc.*, 1893. — BANTI, *Rif. med.*, 1893. — SNOW, *Lancet*, 1893. — UNNA, *Derm. Zeitschr.*, 1894.

(2) MENETRIER, art. *Tumeurs*, in *Traité de path. gén.* de BOUCHARD. Paris, 1899.

(3) NILS SJÖBRING, Ueber Krebsparasiten (*Langenbeck's Archiv*, 1902). — Ueber die Ätiologie der Geschwulste (*Verhandl. d. deutsche Path. Gesellschaft*, 1900).

(4) PLIMMER, The Parasit theory of cancer (*Brit. med. Journ.*, 1903).

(5) V. LEYDEN, Sur le parasitisme du cancer (XX<sup>e</sup> Congrès de méd. int., Wiesbaden, 1902). — Zur Ätiologie des Carcinoms (*Zeitschr. f. klin. Med.*, 1902). Weitere Untersuchungen zur Frage der Krebsparasiten (*Zeitschr. f. Krebsforschung*,



près semblable aux corpuscules de Plimmer. Dans certaines cellules, ces corpuscules sont en amas entourés d'une capsule formée aux dépens de la membrane cellulaire, figure qui présente une certaine ressemblance avec l'œil d'un oiseau; d'où le nom de « Vogel-augen » sous lequel Leyden désigne son parasite.

Feinberg (1) décrit un parasite intracellulaire, *Histoporida car-cinomatsum*, formé d'une membrane cellulaire à double contour, d'un protoplasma uniforme qui se colore comme celui des cellules, et d'un noyau, point central sans membrane nucléaire et séparé par une zone claire du protoplasma environnant. Ces caractères seraient spéciaux au noyau des protozoaires et permettraient ainsi de les différencier avec certitude des cellules des métazoaires.

Des parasites considérés comme protozoaires sont encore décrits par Jürgens (2), Konlech (3), Saul (4) dans diverses variétés de cancers, et Löwit (5), dans la leucémie, a trouvé une forme amibienne qu'il croit caractéristique.

Enfin Jaboulay (6) attribue également le cancer à un sporozoaire qui se développe dans le noyau et forme des spores qui envahissent le protoplasma et les cellules voisines. Il donne sur son activité pathogène des détails d'une précision étonnante; il admet en effet que le parasite qui pénètre dans la cellule par sa face superficielle, difficilement entamée, ne détermine que des néoformations adénomateuses et papillomateuses; tandis que celui qui pénètre par la face profonde, par laquelle la cellule absorbe, peut arriver jusqu'au noyau et produire le cancer; « le parasite vient du milieu intérieur quand il produit le cancer ».

Les parasites de Plimmer, de von Leyden, de Feinberg se ressemblent singulièrement; tous sont justiciables des critiques précédemment exposées. C'est la conclusion à laquelle sont arrivés, dans leurs travaux de contrôle, Klimenko, Næsske, Tadeo Honda, Ladame (7), qui se refusent à admettre ces formations comme

1904). — Recherches sur un cas de carcinome mammaire chez une chatte (*Zeitschr. f. klin. Med.*, 1904).

(1) FEINBERG, Ueber den Bau der einzelligen Tierischen Organismen und uber Vorkommenen derselben in den Krebsgeschwulsten (*Centr. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1902. — *Deutsche med. Woch.*, 1902. — *Wien. klin. Woch.*, 1903; analysé in *Presse méd.*, 1904).

(2) JURGENS, Ueber Protozoen des Carcinoms (*Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesell.*, 1900).

(3) KONLECH, *Rousski Vrach*, 1903.

(4) E. SAUL, Beiträge zur Biologie der Tumoren (*Deutsche med. Woch.*, 1904).

(5) LÖWIT, *Zeitschr. f. Heilkunde*, Bd. XXI. — *Ziegler's Beiträge z. path. Anat.*, 1903. — Critiqué par RECKZEH, *Berl. klin. Woch.*, 1903.

(6) JABOULAY, Pathogénie des cancers épithéliaux (*Lyon méd.*, 1903. — Anal. in *Arch. gén. de méd.*, 1903).

(7) KLIMENKO, Eine Nachprufung der Arbeit Dr Feinberg über seine Krebsparasiten. Beiträge zur Frage über die Einschlüsse in und zwischen den Krebszellen (*Deutsche med. Woch.*, 1902). — H. NOESSKE, Untersuchungen über die als Parasiten Gedeuteten Zelleinschlüsse im Carcinom (*Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, 1902). —



des organismes parasitaires, et les considèrent comme produits de dégénération cellulaire.

En somme, il nous paraît de plus en plus impossible de conclure à la nature parasitaire des inclusions cellulaires décrites comme coccidies, sporozoaires, protozoaires, selon que l'on voudra employer des termes plus ou moins généraux; non que nous prétendions nier la possibilité de cette forme de parasitisme, mais parce que rien dans les constatations faites n'autorise à l'admettre; toutes les apparences décrites s'expliquent parfaitement par des lésions purement cellulaires, et, dans le plus grand nombre des cas, ces lésions cellulaires sont incontestables. Il ne faut pas oublier, en effet, que jusqu'à présent toutes les découvertes en question reposent uniquement sur l'examen microscopique; les essais de culture échouent à peu près constamment, ou ne donnent que des résultats singulièrement contestables; les inoculations sont négatives; même l'examen histologique ne fournit ni une morphologie, ni des réactions colorantes précises, et ne permet en somme aucune identification avec les formes connues de microorganismes des espèces incriminées.

D'ailleurs, si nous connaissons des protozoaires pathogènes (1), aucune des formes morbides qu'ils produisent ne ressemble aux tumeurs; s'ils sont susceptibles de vivre dans le protoplasma des cellules, ils ne déterminent que des lésions inflammatoires ou dégénératives banales, plus ou moins comparables à celles des autres parasites et ne ressemblant nullement aux cancers.

L'exemple tant cité des coccidies du foie chez le lapin nous montre justement une infection aboutissant à la destruction des épithéliums et à l'enkystement des parasites dans le tissu conjonctif (Malassez) (2). Bosc, qui a expérimenté avec la *Klossia* de l'escargot, n'a obtenu que des néoformations inflammatoires.

**Blastomycoses et cancer.** — Si les protozoaires des cancers ne prouvent d'aucune manière leur qualité d'organismes vivants, de parasites indépendants du tissu qui les renferme, ne s'isolent pas, ne se cultivent pas, ne s'inoculent pas, on a trouvé des parasites parfaitement authentiques qui produisent, dans les tissus qu'ils infectent,

TADEO HONDA, Zum parasitären Ätiologie des Karzinoms (*Arch. f. path. Anat. u. Phys.*, 1903). — LADAME, Un nouveau parasite du cancer, le corpuscule de Feinberg (*Travaux de l'Institut path. de Lausanne*, 1904).

(1) Nous avons notamment rencontré dans une salpingite, enlevée chirurgicalement par Lejars, des éléments parasitaires formés de grosses cellules amibiennes et ressemblant assez bien à l'amibe de la dysenterie, bien qu'il n'y eût en ce cas aucune étiologie de ce genre. Les uns étaient libres dans la cavité de la trompe, le plus grand nombre se trouvaient dans l'épaisseur de la muqueuse, soit en infiltration, soit en amas cohérents soulevant l'épithélium de la surface. Il y avait tout autour réaction inflammatoire du tissu conjonctif, congestion vasculaire, diapédèse leucocytaire, mais aucune tendance à la prolifération néoplasique.

(2) MALASSEZ, Psorosperme du foie chez le lapin domestique (*Arch. de méd. expér.*, II).



assez exactement les mêmes apparences. Ce sont les *blastomycètes*.

D'où l'empressement des partisans de la conception parasitaire des inclusions cellulaires des cancers à l'appuyer de la recherche des levures et de leur étude expérimentale. Et des blastomycètes se rencontrent en effet dans les cancers et chez les cancéreux.

Nissen, en 1894, isole des blastomycètes du sang des cancéreux. Roncali (1) pense que les soi-disant coccidies sont, en réalité, des levures. Il rencontre, en effet, des blastomycètes dans diverses tumeurs. D'un cancer du rectum, il isole le *Saccharomyces vitrosimile degenerans*.

San Felice (2) a isolé des cancers un *Saccharomyces* qu'il qualifie de *neoformans* et considère comme l'agent pathogène de ces néoplasies. Il pense du reste que les corps de Plimmer, les corpuscules de Russel sont, en réalité, des levures, et il compte comme confirmation de la valeur pathogène des blastomycètes toutes les observations où de semblables figures sont signalées. Il a pratiqué un grand nombre d'inoculations avec le *Saccharomyces neoformans*; chez le cobaye, il produit une infection diffuse et des tumeurs en différents organes; il a obtenu aussi des tumeurs chez le chien, le lapin, le chat; mais il ne paraît avoir reproduit ni une forme épithéliomateuse, ni une forme sarcomateuse, mais seulement des lésions inflammatoires avec cellules géantes, leucocytes et parasites libres ou endocellulaires.

De semblables recherches ont été pratiquées par Maffucci et Sirleo (3) qui ont isolé le *Saccharomyces niger*. Des levures ont été trouvées par Kahane dans le cancer de l'utérus, par Corselli et Frisco dans le lymphome, par Pianese dans l'épithéliome de la mamelle, par Rossi Doria dans le déciduome malin. Gotti et Brazzola en ont isolé d'un myxosarcome des fosses nasales du cheval. Bonome, sur 26 tumeurs, a rencontré 7 fois des blastomycètes; Maffucci et Sirleo, également 7 fois sur 38 cancers. Ces derniers ont pratiqué l'inoculation aux animaux des levures ainsi obtenues, et n'ont produit que des lésions purement inflammatoires.

Wlaeff (4) admet cependant que l'inoculation des blastomycètes aux animaux produit des tumeurs à marche rapide et même de type épithélial; il aurait reproduit des adénomes chez les rats et les singes et des tumeurs adéniformes du foie chez des cobayes.

(1) RONCALI, *Il Policlinico*, 1895. — Ueber den Gegenwärtigen Stand unsere Kenntnisse über die Ätiologie der Krebsen (*Centr. f. Bakt.*, 1897).

(2) SAN FELICE, *Centr. f. Bakt.*, 1895. — *Il Policlinico*, 1895. — *Ann. d'igiene sperimentale*, 1895. — Inclusions cellulaires, dégénération cellulaires et parasites endocellulaires (*Rif. med.*, 1902). — Action pathogène des blastomycètes (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1903). — Sulla inoculabilità dei tumori maligni (*Rif. med.*, 1904). — Die Uebertragbarkeit maligner Tumoren (*Wien. med. Presse*, 1904). — Nouvelles recherches sur l'étiologie des tumeurs malignes (*Centr. f. Bakt.*, 1904).

(3) MAFFUCCI et SIRLEO, *Il Policlinico*, 1895.

(4) WLAEFF, Contribution à l'étude du traitement des tumeurs malignes par le sérum anticellulaire (*Revue des mal. cancéreuses*, 1901; *Soc. anat.*, 1899).



Roger et Weil (1) ont produit chez le lapin une lésion de la papille rénale, qu'ils considèrent comme un adénome, par l'inoculation d'un *Saccharomyces* provenant d'un homme atteint de mélanoglossie (*Saccharomyces linguæ pilosæ*). Il semble d'ailleurs, d'après la figure qu'ils donnent de cette lésion, s'agir plutôt en ce cas d'une papillite infectieuse que d'un véritable adénome.

Monsarrat (2), dans le cancer du sein, a isolé 7 fois sur 12 une levure, dont il fait l'agent pathogène de la maladie et dont l'inoculation aux animaux déterminerait la production de tumeurs.

De ces divers travaux il résulte que des levures se rencontrent dans les cancers; mais ces organismes se trouvent également dans nombre d'autres formes morbides et représentent en somme un parasitisme assez banal, non seulement dans les lésions superficielles des surfaces facilement infectées, angines (Troisier et Achalme) (3), métrites (Colpe), inflammations cutanées (Hudelo, Rubens Duval et Læderich) (4), mais encore dans des infections générales, pyémie chronique (Busse) (5), ou viscérales, ascite chyliforme (Corseili et Frisco) (6), etc. Ils peuvent donc se trouver à titre d'infection secondaire dans les tumeurs, tout comme les agents de la suppuration ou les divers saprophytes que l'on y rencontre éventuellement. Mais, bien qu'ils déterminent dans les tissus la production de lésions cellulaires, donnant des figures assez semblables à celles des inclusions des cellules cancéreuses, rien n'autorise à faire une assimilation des unes aux autres. Et quand il s'agit de déterminer leurs propriétés pathogènes, l'observation comme l'expérimentation montrent de toutes autres lésions que des néoplasies. On pourrait presque se contenter, pour l'affirmer, des résultats publiés par les partisans de leur action efficace dans la production du cancer, puisque aucun n'a obtenu de véritables tumeurs, et moins encore de véritable cancer. Et cela est en outre prouvé par les expériences de contrôle de Jensen (7), de Henke (8), qui ont expérimenté avec les cultures originales de divers auteurs ayant cru avoir produit des tumeurs vraies; de Petersen et Exner (9), etc. Ces expérimentateurs ont obtenu, en effet, soit des infections générales, soit des néoplasies inflammatoires où parfois

(1) H. ROGER et E. WEIL, Contribution à l'étude des adénomes. Une nouvelle saccharomycose expérimentale chez le lapin (*Arch. de méd. expér.*, 1904).

(2) MONSARRAT, On the Etiology of Carcinoma (*Brit. med. Journ.*, 1904). — Researches on the morphology of an organism associated with carcinoma mammae and the etiological significance of the association (*Lancet*, 1904).

(3) TROISIER et ACHALME, *Arch. de méd. expér.*, 1893.

(4) HUDELO, RUBENS-DUVAL et LÆDERICH, *Soc. méd. des hôp.*, 1906.

(5) OTTO BUSSE, *Centr. f. Bakt.*, 1894. — Ueber *Saccharomyces hominis* (*Virchow's Archiv*, 1895).

(6) CORSELLI et FRISCO, *Ann. d'igiene sperimentale*, 1895.

(7) JENSEN, *Zeitschr. f. Hyg.*, 1903.

(8) HENKE, Levures pathogènes et formation de tumeurs (*Congrès path. all.*, 1904).

(9) PETERSEN et EXNER, Des rapports existant entre les *Saccharomyces* et la formation des néoplasmes (*Beiträge z. klin. Chir.*, XXV).



les parasites sont assez nombreux pour former la masse principale de la tumeur. C'est ce qu'a observé chez l'homme Curtis dans une masse pseudo-néoplasique d'apparence muqueuse.

**Autres formes parasitaires.** — Un certain nombre d'observateurs ont rencontré des spirochètes dans les cancers, Borrel dans des tumeurs non ulcérées de souris, Hoffmann dans des cancers ulcérés de la peau et de l'utérus, Moritz, Mulzer, Löwenthal dans des cancers humains, Gaylord qui les a colorés dans les cancers de souris par le procédé de Levaditi, Calkias qui les a vus à l'état frais et mobiles (1). Si quelques-uns tendent à les considérer comme pathogènes, la plupart n'y voient que des agents d'infection secondaire.

Dans une série de travaux, Bra (2) a décrit un champignon qui lui paraît appartenir à la famille des myxomycètes ou à une famille très voisine; ce champignon, retiré par culture des tumeurs épithéliales, se présente avec des formes plus ou moins complexes, et dont beaucoup seraient semblables aux cellules mêmes des tumeurs. Ces constatations se rapprochent de l'opinion d'Adamkiewicz (3) considérant les cellules des carcinomes comme des parasites.

Enfin, c'est d'une toute autre manière que Kelling (4) comprend le parasitisme du cancer : les cellules cancéreuses sont le plus souvent des cellules embryonnaires de poulet, introduites dans le tube digestif par les œufs que nous mangeons, ou, plus rarement, proviennent d'autres animaux par un mécanisme semblable. Et il croit trouver une démonstration de son ingénieuse conception dans la constatation de ce fait que le sérum des cancéreux hémolyse les globules rouges d'un animal déterminé, et que la propriété hémolytique disparaît quand le carcinome est extirpé, pour revenir en cas de récurrence.

La théorie parasitaire du cancer est encore admise par un très grand nombre de médecins et de savants qui, sans accepter la valeur pathogène des parasites jusqu'ici décrits, pensent ne pouvoir autrement s'expliquer le développement des néoplasies malignes. Telles sont les opinions émises par Roux, par Roger que nous avons précédemment cités. De même Borrel (5), après une critique serrée aboutissant à la condamnation de tous les types parasitaires invoqués

(1) BORREL, *Loc. cit.* — ERICH HOFFMANN, Ueber das Vorkommen von Spirochaeten in ulcerierten Carcinomen (*Berl. klin. Woch.*, 1905). — MORITZ, *Saint-Petersburg med. Woch.*, 1905. — HARVEY R. GAYLORD, A spirochaete in primary and transplanted carcinomata of the breast of mice (*Journ. of. inf. Diseases*, 1907). — GARY N. CALKIAS, A spirochaete in mouse cancer (*Ibid.*).

(2) BRA, Recherches mycologiques sur les tumeurs épithéliales (*Progrès méd.*, 1907). — Le cancer et son parasite. Paris, 1900.

(3) ADAMKIEWICZ, Zur Reaktion der Carcinome (*Wien. med. Woch.*, 1893). — Zur Krebsparasitenfrage (*Deutsche med. Woch.*, 1894).

(4) GEORGE KELLING, Etiologie des tumeurs malignes (*Munch. med. Woch.*, 1904).

(5) BORREL, Les théories parasitaires du cancer (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1901). — Le problème du cancer (*Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1907). — Cancer et helminthes (*Acad. de méd.*, 1906). — LEO LOEB, Some recent contributions to the etiology of Cancer (*Proceeding of the path. Soc. of Philadelphia*, 1904).



comme causes des cancers, conclut cependant en faveur de l'origine parasitaire. Comme Lœb, comme Gaylord, il paraît surtout impressionné par l'histoire des cancers des souris et des rats, qui se montrent parfois dans les élevages avec des apparences épidémiques et contagieuses (1), et il attend de l'avenir la démonstration du véritable agent pathogène. Il cherche même dans la présence des helminthes chez ces petits animaux un mode possible de transmission de ce parasite supposé, comme autrefois Morau avait, dans le même sens, incriminé les puces.

Pour les médecins, ce sont surtout les arguments d'ordre clinique, l'analogie de l'évolution cancéreuse avec les processus morbides infectieux, la marche excentrique de la maladie (Lancereaux) (2), les formations métastatiques, la dissémination dans tout l'organisme qui constitue réellement une modalité infectieuse, qui les frappent, et d'autant plus que, si ces analogies sont grossièrement évidentes, les différences se perçoivent surtout dans l'étude anatomo-pathologique et spécialement histologique de la néoplasie cancéreuse.

Aussi, bien qu'en énumérant les formes parasitaires diverses qui ont été décrites comme agents pathogènes du cancer, nous ayons, au fur et à mesure, fait la critique de chacune d'elles, il nous faut maintenant discuter l'hypothèse parasitaire en elle-même, indépendamment de tout parasite connu, et voir si elle peut nous fournir réellement une explication plausible et complète des faits observés, si elle peut correspondre à ce que nous savons du processus cancéreux et de ses particularités essentielles.

Il n'est pas inutile tout d'abord de préciser sur quelles bases est actuellement édifiée la théorie parasitaire du cancer, et quelles devraient être les conditions de sa démonstration.

Des preuves cliniques ou expérimentales, aucune, nous l'avons vu précédemment, n'est démonstrative, ni même probante, et les seuls faits positifs observés se rapportent seulement au mécanisme de la

(1) Ce seul argument tiré de l'histoire des tumeurs des souris ne nous paraît vraiment pas suffisant. D'abord parce que les divers observateurs ne concordent pas à ce sujet. Les premières expériences de Morau semblaient indiquer une grande contagiosité, et étaient en même temps en faveur de l'hérédité, les tumeurs apparaissant chez des animaux de même famille. Nos observations personnelles étaient au contraire entièrement négatives au point de vue de la contagiosité: il s'agissait, il est vrai, d'expériences restreintes, portant sur un trop petit nombre d'animaux. Mais depuis, et parmi les observateurs qui ont étudié, on peut le dire, en grand la question, et tandis que Borrel, Lœb croient à la contagiosité, Bashford et ses collaborateurs ne paraissent pas admettre cette influence. Il est donc encore actuellement difficile de se faire sur ce point une opinion précise.

En second lieu, les tumeurs des souris représentent une modalité néoplasique particulière, où le type adénome se rencontre avec une grande fréquence, et où, par conséquent, des connexions avec les processus inflammatoires glandulaires sont à supposer à l'origine des lésions. On pourrait donc concevoir un point de départ dans une lésion parasitaire et contagieuse, sans que le cancer lui-même en dérive autrement que par les procédés d'évolution cellulaire que nous décrirons ci-après.

(2) LANCEREAUX, Sur le traitement du cancer (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 1906).



greffe cellulaire. C'est notamment ce qui ressort avec évidence de la masse considérable d'expériences faites sur les tumeurs des souris et des rats. En aucun cas il n'a été prouvé que la transmission pût être le fait de parasites indépendants des cellules elles-mêmes, et tous les observateurs concordent à reconnaître que les conditions de réussite sont précisément celles qui, respectant la vitalité des cellules cancéreuses, les greffent vivantes d'un organisme à un autre. Ce qui tue les cellules, même alors qu'il s'agit d'actions que nous savons inoffensives pour les microbes connus, l'écrasement du fragment à greffer, par exemple, empêche la réussite de l'expérience, et, d'autre part, l'étude minutieuse du processus montre toujours la cellule transmise, seule proliférant, et seule constituant les nouvelles tumeurs, en sorte que les partisans du parasitisme doivent admettre une fusion complète du parasite et de la cellule, une manière de symbiose dans laquelle l'un n'est pas séparable de l'autre. D'ailleurs, les conditions de la greffe cancéreuse semblent soumises exactement aux mêmes lois que les greffes de tissus normaux. Ce sont des faits sur lesquels nous avons trop insisté précédemment pour y revenir longuement de nouveau. Mais, nous le répétons, en dehors de ces faits, il n'existe pas d'expériences probantes et prouvées de transmission expérimentale du cancer, sans l'intervention des cellules et suivant les modes connus de l'inoculation parasitaire.

Les faits cliniques de transmission du cancer ou de contagion ne fournissent pas davantage à la démonstration. Rassemblés artificiellement dans un article ou dans une thèse, les bons comme les mauvais, les vraisemblables comme les suspects, ils peuvent faire impression ; mais soumis à la critique, combien peu lui résistent. Elles sont, en réalité, exceptionnelles, les observations susceptibles d'une semblable interprétation ; le cancer de l'utérus, surtout invoqué à ce propos, fait justement un contraste choquant par sa fréquence avec l'extrême rareté du cancer de la verge. Il suffit du reste que chacun fasse appel aux souvenirs de sa pratique pour voir avec quelle rareté, pour des affections aussi communes, aussi banales que les cancers, il aurait pu suspecter une origine par transmission. Or, de semblables observations, où l'on ne peut jamais relever avec une rigueur complète et vraiment scientifique les conditions étiologiques, ne pourraient avoir de valeur que par leur nombre, leur fréquence, compensant dans une certaine mesure l'insuffisance de leur précision. Il en est de même pour les histoires d'endémies cancéreuses, de maisons à cancer, ces derniers faits présentant en outre, pour être acceptés comme probants, l'obligation d'admettre *a priori* l'unité de nature et de cause de tous les cancers, puisque les formes les plus variées se rencontrent juxtaposées.

Quant aux preuves tirées de l'étude des parasites eux-mêmes, qui devraient fournir la démonstration cruciale de la théorie parasi-



taire, nous venons de voir combien fragiles elles sont encore, malgré les travaux multipliés de ces vingt dernières années, travaux pratiqués avec toutes les ressources des techniques modernes et par les observateurs les plus compétents. De ces parasites, les uns, en effet, les formes endo-cellulaires, n'ont pas même fait la preuve de leur nature réellement parasitaire, moins encore de leur rôle pathogène ; leurs figures histologiques, les seules apparences sous lesquelles nous les connaissions, sont celles d'altérations cellulaires authentiques, et dont le processus a été suivi dans ses diverses étapes. Cela même est accepté de partisans de l'origine parasitaire du cancer.

Les parasites réels, microbes, blastomycètes, isolés et cultivés, se sont montrés les uns sans action pathogène quelconque, d'autres étaient des parasites vulgaires et d'action banale, d'autres encore pathogènes, mais causant des affections impossibles à identifier avec les cancers ; tantôt des infections générales, tantôt des lésions locales, parfois à forme tumorale, mais alors constituées par des produits inflammatoires, et nullement néoplasiques. Aucun n'a jusqu'à ce jour reproduit une néoplasie qui puisse être qualifiée de cancer, et identique à l'une quelconque des formes morbides, pourtant si communes, que nous connaissons sous ce nom aussi bien chez les animaux que chez l'homme.

C'est ici qu'il est nécessaire de rappeler quelles sont les obligations à remplir par la théorie parasitaire pour pouvoir nous expliquer les cancers.

Nous avons précédemment assez insisté sur la constitution cellulaire spécifique du néoplasme malin, et sur la démonstration de la migration cellulaire dans toutes les métastases, pour admettre que toute explication qui n'en rend pas compte est fausse ou insuffisante.

Les tumeurs sont, en effet, constituées par la prolifération locale d'éléments de l'organisme, et toutes les néoplasies produites, soit par extension du foyer primitif, soit à distance par métastase, dérivent de ces éléments cellulaires proliférés ; si ce processus est causé par des parasites, il faut donc admettre que ces parasites non seulement n'affaiblissent pas les propriétés prolifératives et végétatives des cellules, comme nous le voyons habituellement dans toutes les infections, et plus particulièrement dans les infections où les parasites pénètrent à l'intérieur des cellules ; mais, au contraire, exagèrent ces propriétés, poussant les éléments à proliférer, à émigrer, à repulluler, en somme se trouvant constamment agissants derrière le processus purement cellulaire qui seul se révèle à notre examen. Évidemment, il n'est pas actuellement permis de dire que le fait est impossible, qu'il ne saurait exister une forme de parasitisme remplissant ces conditions d'excitation élective de la prolifération



de certains éléments cellulaires, mais nous n'en connaissons aucun exemple démontré, et l'hypothèse reste gratuite qui n'est pas appuyée de preuves, même par analogie (1).

Le parasitisme, tel que nous le connaissons, n'explique donc pas la migration cellulaire, élément essentiel de la malignité, et caractéristique fondamentale du processus cancéreux; il n'explique pas la facilité des greffes et des métastases, qui impliquent une exaltation des propriétés végétatives cellulaires, peu en rapport avec l'action nocive de parasites inclus; car nous croyons inutile d'insister à nouveau sur la différence fondamentale qui existe entre les localisations infectieuses, formées de parasites et de leucocytes, qui, dans leurs foyers secondaires métastatiques, sont également constituées par les mêmes parasites autour desquels se groupent encore des leucocytes et les éléments locaux irrités, et les métastases cancéreuses, où les seuls éléments actifs, proliférants, sont les cellules venues du foyer initial.

Cette importance que nous attribuons à la migration des cellules néoplasiques dans la conception pathogénique du processus cancéreux nous empêche d'admettre le raisonnement par analogie des tumeurs des animaux à celles des végétaux, chez lesquels de semblables phénomènes ne peuvent exister, et de conclure, comme le fait Metchnikoff, de la nature parasitaire des unes à l'origine également parasitaire des autres.

(1) Cette forme supposée de parasitisme ne correspond à aucune des formes actuellement connues du parasitisme, chez l'homme et les animaux supérieurs tout au moins.

On a pu, il est vrai, essayer de concevoir en ces cas une sorte de symbiose, comme il en existe chez certains organismes inférieurs. L'exemple fourni par Le Dantec est celui des paramécies, infusoires qui se rencontrent dans presque toutes les eaux stagnantes.

« Il existe deux sortes de paramécies : des paramécies incolores et des paramécies vertes comme le sont les plantes. La coloration de ces dernières est due à ce que leur protoplasma est encombré de petites algues vertes, qu'on appelle des zoochlorelles, à cause de leur couleur et de leur habitat ordinaire dans des cellules animales. Quand on met des paramécies incolores dans l'eau d'un bocal contenant déjà des paramécies vertes de la même espèce, elles gagnent très vite la maladie verte. Les paramécies atteintes de cette affection, loin de souffrir dans leur développement, semblent, tout au contraire, ne s'en porter que mieux. En comparant des paramécies incolores et des paramécies vertes, on constate que, dans des conditions aussi analogues que possible, les dernières se multiplient plus vite; cela prouve bien que les zoochlorelles parasites ne nuisent pas au phénomène de l'assimilation. »

Indépendamment des différences qui séparent les cellules des animaux supérieurs des organismes des paramécies et qui rendent la comparaison singulièrement hasardeuse, il reste toujours entre cet exemple et le parasitisme supposé des cancers cette autre capitale opposition : le parasite des paramécies se transmet aux paramécies voisines; le parasite hypothétique du cancer ne se transmet pas aux cellules de même nature, de même type et de même variété en dehors du foyer initial, et reste confiné dans la postérité des cellules primitivement frappées. De cela nous n'avons toujours pas d'exemple dans le parasitisme connu des animaux supérieurs. — F. LE DANTEC, *La lutte universelle, symbioses et maladies chroniques*. — BÉCLÈRE, *L'état actuel de la question du cancer* (*Archives d'électricité médicale*, janv. 1907).



Enfin, parmi les productions métastatiques, celles où la métastase reproduit non plus un tissu simple, mais un tissu complexe, avec des groupements organiques, poils ou glandes, comme dans certains embryomes ovariens généralisés à la cavité péritonéale et dont nous avons précédemment cité des exemples, nous paraissent absolument inconciliables avec la théorie parasitaire.

Et même sans aller jusqu'à ces cas particulièrement complexes et de grande rareté, toute l'histoire des embryomes et de leurs évolutions malignes ne semble présenter aucun rapport explicable avec une intervention parasitaire. Et l'on en pourrait presque dire autant de toute cette masse de cancers qui prennent leur origine dans les malformations du développement, constituant chez le fœtus et chez l'enfant les tumeurs à tissus complexes du rein et des régions génitales, chez l'adulte les branchiomes; que peuvent faire des parasites en tout cela?

Autre fait difficilement explicable, si l'on admet leur intervention : l'absence d'infection des tissus similaires. On peut à la rigueur concevoir un parasitisme borné à une seule variété de cellules; mais pourquoi toutes les cellules similaires ne sont-elles pas infectées de proche en proche et pourquoi la tumeur croît-elle non par transformation des parties avoisinantes, ce qui est le fait constant dans toutes les néoplasies infectieuses connues, mais par pullulation de ses propres éléments? Par exemple, un épithéliome cutané se généralise, un noyau métastatique se forme à distance, au voisinage d'un autre point de la peau, et l'envahit; jamais on ne voit à son contact l'épiderme s'hypertrophier et ses cellules proliférer en néoplasme, mais au contraire elles sont refoulées et détruites par la compression exercée par le noyau métastatique à la constitution duquel elles ne prennent aucune part. Si pourtant un parasite se propage dans les cellules épithéliales de la tumeur, pourquoi ne se propage-t-il pas également dans ces cellules de même nature, de même espèce, de même variété?

La fréquence des traumatismes, des inflammations chroniques antérieures au développement du cancer, et tout particulièrement des processus ulcéreux, semble aux partisans du parasitisme un bon argument en leur faveur, ces lésions diverses étant en effet conditions favorables d'une infection. Mais alors pourquoi sont-ce surtout les inflammations et les lésions de longue durée, de durée excessive, qui se montrent précédant le développement du cancer? il ne faut pas vingt ans, trente ans pour la pénétration d'un germe.

Serait-ce qu'une préparation antérieure du terrain est nécessaire au développement du parasite? Faut-il également invoquer des modifications organiques des cellules leur donnant ces propriétés de pullulation migratrice que le parasitisme n'explique pas? Mais alors à quoi bon l'hypothèse parasitaire? Car, même prouvée, elle ne serait



pas suffisante; il faut toujours en revenir à des actions cellulaires, à une mise en jeu de propriétés cellulaires, les parasites ou leurs produits de sécrétion n'intervenant que comme cause excitatrice, sans diriger en rien le processus; en sorte que ce qui paraît spécifique ce n'est pas la cause, c'est la fonction cellulaire mise en jeu.

Et c'est ainsi que le parasitisme nous paraît agir dans la pathogénie du cancer. Ce n'est plus alors un parasitisme spécifique, cause nécessaire et suffisante des néoplasies malignes; c'est un parasitisme sinon banal, du moins agissant comme d'autres causes morbides, pour provoquer la mise en mouvement, le déclenchement pour ainsi dire, des forces et des actions cellulaires dont l'ensemble constitue le processus cancéreux et que nous retrouverons ci-après dans la pathogénie complexe des théories cellulaires.

### THÉORIES CELLULAIRES.

En opposition avec la théorie parasitaire, admettant une action étrangère à l'organisme, une action extrinsèque, comme cause nécessaire et suffisante du cancer, nous grouperons sous le nom de *théories cellulaires* toutes celles qui, mettant au premier plan l'étude du terrain, cherchent dans les modifications qu'il a subies, et quelle qu'en soit du reste l'origine, l'explication des particularités caractéristiques du processus cancéreux. Et pour préciser davantage, c'est aux éléments cellulaires eux-mêmes qu'il faut s'adresser, car s'il est rationnel d'admettre, au nombre des causes prédisposantes, des influences générales favorables au développement des tumeurs, influences héréditaires, diathèses, tout, dans l'histoire du cancer, implique l'importance prédominante d'une action locale. D'une action locale qui se traduit par des modifications telles des cellules d'un territoire circonscrit de l'organisme, que ces éléments, cessant de participer aux fonctions de l'organe ou du tissu auquel ils appartiennent, émancipés, affranchis des lois organiques, se comportent exactement comme des parasites, étrangers au sein du tissu dont ils ont pris naissance. Cette conception du *parasitisme cellulaire* dans le cancer, que déjà en 1885 nous exposons ainsi en décrivant la généralisation d'un cancer de l'ovaire : « ici le parasite est un élément constituant de l'organisme, une cellule épithéliale douée, on ne sait pourquoi, de véritables propriétés infectantes » (1), est aujourd'hui acceptée et professée par tous les auteurs que n'obsède pas la préoccupation d'un parasitisme exogène toujours indémontré.

Comme le dit Gilbert, ces cellules cancéreuses, ce sont des cellules virulentes. « On a souvent été amené à comparer les cellules de

(1) MENETRIER, Kystes multiloculaires des ovaires. Généralisation, etc. (*Bull. de la Soc. clinique*, 1885; *France méd.*, janvier 1886).



l'organisme aux bactéries ; or celles-ci peuvent tour à tour se montrer inoffensives ou virulentes ; ne serait-il pas possible aussi que certaines cellules de l'économie deviennent virulentes, si l'on peut s'exprimer ainsi, c'est-à-dire que, rompant l'équilibre harmonieux que les divers éléments cellulaires observent entre eux, elles traduisent leur nouvelle manière d'être par leur multiplication avec ou sans métastase, par l'envahissement des vaisseaux et la colonisation à distance ? S'il en était ainsi, le cancer devrait être regardé comme la maladie auto-infectieuse, et placé en regard des maladies hétéro-infectieuses, comme l'auto-intoxication s'oppose aux intoxications exogènes. » (Gilbert) (1).

Et, pour caractériser cette révolte des cellules contre l'organisme qui les a engendrées, on a trouvé la pittoresque expression d'anarchie cellulaire (Bard, Marshall, Debove). « Le cancer, dit Debove (2), pourrait être considéré comme une sorte d'affection parasitaire dans laquelle les parasites seraient des cellules dérivées des cellules normales. A un moment donné, ces cellules cessent d'obéir au pouvoir central, deviennent anarchiques. »

Le *parasitisme cellulaire du cancer*, c'est en somme la conception du processus cancéreux telle que nous l'avons exposée jusqu'ici, et il n'y a là en réalité aucune hypothèse, mais purement et simplement la constatation des faits, et par un tel nombre d'observateurs qu'ils peuvent être considérés comme définitivement prouvés.

Mais où l'hypothèse devient nécessaire, c'est quand il s'agit d'expliquer pourquoi et comment ces faits se produisent, pourquoi ce territoire cellulaire entre-t-il en insurrection, et quelle est l'action locale provocatrice ?

Cette influence locale serait-elle due au *système nerveux* ? Quelques auteurs, Marshall, Debove, se rattachent encore à cette hypothèse ; tous les éléments de l'organisme, dit Debove, « sont soumis à une régulation commune, ils reçoivent les ordres d'une sorte de pouvoir central qui, dans le cas particulier, ne peut être que le système nerveux régulateur de la nutrition ». Et la croissance néoplasique tiendrait à l'absence de régulation nerveuse, les cellules des cancers n'étant pas en relation avec le système nerveux. Mais, outre que ce trouble nerveux initial reste entièrement imprécisé, que nous n'avons d'ailleurs, ainsi que nous l'avons déjà dit, trouvé aucune lésion nerveuse dans les centres sympathiques en rapport avec le développement du cancer, il faut bien reconnaître qu'aujourd'hui le rôle du système nerveux dans la prolifération cellulaire et dans l'édification des tissus paraît singulièrement restreint. Chez l'embryon

(1) GILBERT, Notice sur les titres et travaux scientifiques, p. 23. Paris, 1901. — HANOT et GILBERT, Études sur les maladies du foie. Paris, 1888.

(2) DEBOVE, La nature du cancer et de la cachexie cancéreuse (*Presse méd.*, nov. 1906).



et chez le fœtus, tous les phénomènes du développement se passent hors de son influence, et aucune des actions nerveuses connues ne paraît en relation avec une édification néoplasique quelconque.

Les cellules portent en elles-mêmes leur force régulatrice et se maintiennent les unes les autres conformément au plan d'organisation; aussi a-t-on pensé attribuer le développement des tumeurs à la cessation de cet *antagonisme normal des cellules et des tissus*. D'après Thiersch, l'épithéliome se développe chez les gens âgés parce que le tissu conjonctif plus précocement sénile est incapable d'arrêter la prolifération des épithéliums restés vivaces jusqu'à l'extrême vieillesse. Mais, cet affaiblissement du tissu conjonctif étant un phénomène général, pourquoi alors tous les épithéliums ne se mettent-ils pas à proliférer, le corps entier devenant cancéreux? Diversement modifiée, cette conception se retrouve encore chez un grand nombre d'auteurs allemands; Cohnheim fait du défaut de résistance des tissus avoisinant une tumeur la cause même de sa malignité.

On en peut encore rapprocher la théorie de Ribbert qui semble une fusion de l'idée de Thiersch avec la conception des germes inclus de Cohnheim, et sur laquelle nous reviendrons après avoir exposé cette dernière.

En dernière analyse, et parmi les théories cellulaires, trois manières de comprendre la spécialisation des cellules cancéreuses sont surtout à retenir, et se partagent les opinions des divers auteurs qui répugnent à accepter la théorie parasitaire :

1° Les cellules cancéreuses sont des cellules particulières, différentes de celles qui constituent les tissus adultes; ce sont des résidus des proliférations embryonnaires et qui, comme telles, ont conservé les propriétés caractéristiques des éléments cellulaires à cette phase du développement (Cohnheim) :

Ou bien, et sans remonter jusqu'aux phases initiales du développement, un processus de fécondation cellulaire, survenant dans les tissus déjà développés et même adultes, donne naissance à des cellules aussi vivaces que les cellules mêmes de l'embryon (Klebs, Schleich, Hallion, Moore et Walker, Bashford et Murray).

2° Embryonnaires ou adultes, les cellules qui se trouvent isolées par déplacement hétérotopique de leurs connexions naturelles deviennent aptes à la prolifération cancéreuse (Ribbert).

3° L'évolution cancéreuse est le résultat d'actions irritatives multiples modifiant à tout âge la biologie des cellules et qui, agissant surtout par leur très longue durée, amènent, par une sorte de *sélection cellulaire pathologique*, le développement d'une race cellulaire nouvelle douée des propriétés d'autonomie et d'agression caractéristiques du processus cancéreux (Menetrier).

**Anomalies embryonnaires et troubles du développement.** — **Théorie des germes embryonnaires.** — La supposition



d'une origine embryonnaire pour le cancer et même toutes les tumeurs, trouvant ainsi leur cause lointaine dans les phénomènes encore mal connus du développement de l'être, a été généralement accueillie avec faveur sous les diverses formes où elle a été présentée.

La plus connue et la plus répandue a été l'hypothèse de Cohnheim. D'après Cohnheim, toutes les tumeurs sont d'origine congénitale; la chose était déjà acceptée et démontrée pour tout un groupe de tumeurs, tératomes, kystes dermoïdes, nævi, etc.; pour les autres, il en serait de même; les tissus embryonnaires seuls seraient capables d'une force proliférative suffisante pour former des masses néoplasiques sans demeurer assujetties au plan d'organisation. Reste à l'expliquer: « Mais si vous me demandez, dit Cohnheim dans ses leçons, en quoi consiste ce vice congénital, point de départ et cause d'une tumeur, je ne puis répondre qu'avec des hypothèses. La plus simple paraît sans doute d'admettre qu'à un stade précoce du développement embryonnaire il a été produit plus de cellules qu'il n'était nécessaire pour l'édification de la partie de tissu considérée, de telle sorte qu'il est resté une certaine quantité de cellules non employées, qui, à cause de leur nature embryonnaire, possèdent de grandes propriétés de croissance. Le moment de cette production exagérée doit à mon avis se trouver à un stade très précoce du développement, probablement entre la différenciation complète des feuilletts du germe et la différenciation des éléments de chaque organe, ce qui explique comment ce défaut de développement amène non le gigantisme d'un segment du corps, mais seulement la croissance excessive d'un seul tissu (1). »

Encore ces cellules restées embryonnaires par une sorte de sommeil prolongé, tandis que les éléments qui les entourent ont subi leur évolution, ne suffisent-elles pas à tout expliquer; il faut qu'une certaine impulsion leur soit donnée pour qu'elles se mettent à proliférer, et c'est ainsi qu'agissent dans la production des tumeurs les traumatismes, les causes irritatives, les troubles circulatoires, etc. Mais tout cela même n'est pas suffisant pour les tumeurs malignes, et pour que celles-ci se produisent il faut en outre que les tissus avoisinants soient en état d'infériorité organique; « le critérium de la malignité, dit encore Cohnheim, est dans le manque de résistance physiologique des tissus avoisinant une tumeur ».

De sorte que, si l'hypothèse des cellules embryonnaires à fonction néoplasique virtuelle est en partie gratuite, elle n'est pas même suffisante, et il faut encore édifier hypothèses sur hypothèses pour expliquer la mise en jeu de leurs propriétés latentes.

A défaut de preuves, et comme arguments d'appui, Cohnheim invoque l'existence, indéniable du reste, de ces éléments en hétérotopie

(1) J. COHNHEIM, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Berlin, 1882.



depuis l'époque embryonnaire, et qui dans certains cas peuvent être le point de départ de tumeurs, et même de cancers, tels les dermoïdes. Mais si les kystes dermoïdes et autres produits analogues sont bien d'origine embryonnaire, les cellules qui les constituent ne sont nullement des cellules embryonnaires; elles ont évolué plus ou moins librement, comme les cellules des tissus dont elles provenaient, et ne montrent, en apparence tout au moins, aucune propriété spéciale; au surplus, cet exemple ne saurait être généralisé.

Cohnheim invoque également l'expérimentation qui, entre les mains de Zahn, de Léopold, aurait montré l'impuissance à proliférer des tissus adultes transplantés dans un autre organisme, la concurrence vitale des éléments avoisinants les empêchant de subsister, tandis que les tissus fœtaux (cartilage) feraient preuve d'une plus grande vitalité. Féré, Lecène ont en effet réussi, par la greffe de blastodermes ou de fragments de tissus fœtaux, à reproduire des tumeurs à tissus complexes, des tératomes, mais, ainsi que nous l'avons précédemment exposé en passant en revue l'histoire des greffes des tissus normaux, il n'y a pas à ce point de vue de différences fondamentales entre les tissus embryonnaires, fœtaux ou adultes, et d'ailleurs aucune des tumeurs expérimentales ainsi produites n'a jamais, dans son évolution ultérieure, reproduit de manière ou d'autre quoi que ce soit rappelant le processus cancéreux.

Il est certain cependant que la théorie de Cohnheim, et c'est ce qui en explique le succès persistant encore, surtout en Allemagne, et plus particulièrement auprès des anatomo-pathologistes, correspond pour une part à des faits exacts et démontrés. Non seulement les résidus embryonnaires existent, mais encore ils sont un siège de prédilection pour le développement du cancer. Nous avons précédemment insisté sur les cancers d'origine nævique, sur les branchiomes, sur les tumeurs rénales et génitales qui sont le résultat d'une évolution maligne des résidus de malformations du développement; nous avons même, pour chaque organe, décrit les formes particulières de cancers relevant d'une telle origine. Mais cela ne constitue qu'une partie des cancers, et pour beaucoup, pour le plus grand nombre, une semblable origine est inadmissible. Or, dans la pensée de son auteur, la théorie est exclusive; les tumeurs, les cancers se développent à cause du caractère embryonnaire des cellules qui leur donnent naissance, et les particularités de l'évolution cancéreuse qui la différencient de tous les autres processus morbides, et notamment des néoplasies inflammatoires, tiennent seulement à cette origine. Si donc tous les cancers ne sont pas d'origine embryonnaire, la théorie s'écroule, car il faut rechercher une autre explication qui soit suffisante pour tous. Le principal avantage de la théorie de Cohnheim n'est en effet pas tant d'être prouvée ou prouvable que de fournir une explication plausible d'un processus regardé généralement



comme tout spécial. Seulement, si cette hypothèse n'explique pas toutes les tumeurs, elle devient par là inutile pour toutes; et il est des faits absolument inconciliables avec elle, et où l'on ne saurait invoquer l'existence d'une malformation embryonnaire antérieure et cause du développement du néoplasme. C'est par exemple dans les cas où nous pouvons avoir la certitude que la tumeur, dans l'espèce un épithéliome infectant, s'est développée aux dépens de cellules de formation nouvelle, et par conséquent n'étant pas restées dormantes, non modifiées depuis les phases embryonnaires. Tel est le cas de l'épithéliome des cicatrices par exemple, et si l'on peut encore admettre que dans les cicatrices se trouvaient comprises de ces cellules dormantes, une semblable supposition ne saurait s'appliquer aux cellules épithéliales tapissant les vieux trajets fistuleux et qui, elles, sont manifestement formées par prolifération consécutive à l'établissement des fistules, à l'âge adulte par conséquent, et qui peuvent, comme le prouvent les observations de Guiard pour les fistules urinaires, de Devais pour les fistules osseuses, être le point de départ de tumeurs épithéliomateuses.

A côté, et comme non moins probants, nous citerons les faits de métaplasies épithéliales consécutives aux inflammations chroniques, telles qu'on a pu les observer sur les muqueuses bronchopulmonaires, biliaires, urinaires, utérine, etc., et aux dépens desquelles on peut voir se développer, nous en avons cité des exemples, des néoplasies épithéliales malignes, de type également métaplasique : épithéliomes à globes épidermiques dans les bronches et le poumon, etc. Il est évident que si ces cellules ont ainsi modifié leur type normal sous l'influence d'une irritation chronique (sclérose avec dilatation des bronches, lithiase biliaire, etc.), c'est qu'elles ne sont pas demeurées endormies depuis la période embryonnaire, conservant précieusement leurs propriétés prolifératives initiales, pour les utiliser plus tard au grand détriment de l'organisme qui les porte.

D'ailleurs, toute l'histoire des rapports du cancer avec les inflammations chroniques, sur lesquels nous avons déjà tant insisté et dont nous reparlerons encore, est tout entière en contradiction avec la théorie de Cohnheim. Et il est bien remarquable à ce point de vue que l'estomac, siège de beaucoup le plus fréquent du cancer, soit précisément un des organes dans lesquels les résidus hétérotopiques par malformation du développement aient été le plus rarement rencontrés.

Mais si l'hypothèse de Cohnheim ne peut s'appliquer en réalité qu'à un certain nombre de cancers, pour ceux-là mêmes elle n'est nullement suffisante. L'origine embryonnaire, le trouble du développement n'expliquent pas la prolifération néoplasique; les résidus cellulaires, après fermeture des fissures et gouttières cutanées, des fentes branchiales, etc., disparaissent normalement, sans laisser de



traces, de même tous les organes embryonnaires, corps et canal de Wolff, canal de Müller, etc., pour leurs portions non utilisées dans le développement ultérieur de l'être. Ces éléments, dès que cesse leur fonction, subissent une régression physiologique. Il faut donc quelque chose de plus que la simple existence de ces reliquats des formations embryonnaires pour qu'ils prolifèrent en amas, en masses plus ou moins ordonnées, et finalement constituent des tumeurs. En réalité, les tumeurs de l'embryon ou du fœtus sont aussi difficiles à expliquer que celles de l'adulte, si l'on ne peut supposer que sur ces tissus en voie de développement ont agi des causes pathologiques irritatives quelconques les incitant à proliférer. D'ailleurs, en plus des tumeurs liées aux troubles du développement, aux anomalies de formation, on trouve chez le fœtus et chez l'enfant, apparentes à la naissance, à peu près toutes les variétés des tumeurs de l'adulte (Christiani), avec des prédominances différentes des formes et des variétés, les néoplasies épithéliales malignes paraissant exceptionnelles, les néoplasies conjonctives et conjunctivo-vasculaires relativement communes.

Il faut donc admettre que, embryonnaires, fœtales ou adultes, et même ovulaires, les cellules qui se dérobent aux lois d'organisation pour subir la prolifération néoplasique sont incitées par une influence pathologique quelconque, indépendante de l'âge, indépendante du processus formateur des organes et des tissus. Les cellules peuvent être incitées à proliférer à tout âge, et à tout âge elles peuvent former des tumeurs.

**Hétérotopies cellulaires et rupture des connexions organiques.** — L'insuffisance manifeste de la théorie de Cohnheim à expliquer tous les cas, et plus particulièrement les cancers développés aux dépens des inflammations chroniques, a conduit Ribbert à en modifier la conception primitive, en lui donnant plus d'extension, mais en changeant en réalité complètement l'idée directrice. Pour Ribbert, en effet, si les cellules des résidus embryonnaires sont disposées à la prolifération cancéreuse, ce n'est pas en raison de leur qualité indéfiniment conservée de cellules embryonnaires, mais uniquement en tant que cellules ou que germes de tissus en hétérotopie, et par là isolés de leurs connexions naturelles. « Par ce moyen est actionnée la capacité de croissance des cellules, toujours présente et parfaitement suffisante pour toute formation de tumeur. » Car les cellules cancéreuses ne sont pas de nature particulière, elles se distinguent biologiquement, mais non essentiellement, des cellules normales : il n'y a pas, pour Ribbert, de cellules malignes.

Cet isolement de cellules ou de germes de tissus peut, comme dans l'hypothèse de Cohnheim, se faire au cours du développement et pendant ses phases embryonnaires, mais il peut également se produire pendant la vie extra-utérine. Le mécanisme en est plus particulièrement décrit pour le carcinome où, d'après Ribbert, la lésion



initiale est une inflammation conjonctive sous-épithéliale, caractérisée par l'état cellulaire du tissu conjonctif qui dissocie les épithéliums, les émiette cellule à cellule, et provoque ainsi leur prolifération néoplasique. Dans ses premiers travaux, il n'admettait pour les épithéliums qu'un rôle tout passif ; depuis, il a reconnu la participation active de l'épithélium au mélange des deux tissus.

Et il conclut : « Le fondement de la formation des tumeurs est dans l'isolement, la séparation ou la dispersion de germes de tissus ou de cellules, aussi bien pendant les phases embryonnaires que dans le cours de la vie extra-utérine. C'est la théorie de Cohnheim élargie et modifiée en y joignant les isollements de germes de tissu pendant la vie extra-utérine et comprenant ainsi toutes les tumeurs (1). »

Si la théorie de Ribbert n'est plus justiciable des mêmes objections que la théorie de Cohnheim, elle n'est pas davantage à l'abri de la critique. Elle pêche par excès, si l'autre péchait par défaut, en ne s'appliquant pas à tous les cancers.

Il est évident, en effet, que les hétérotopies de cellules ou de tissus sont infiniment plus fréquentes que les cancers, ou même que les simples tumeurs, et que le plus grand nombre d'entre elles ne deviennent ni cancer, ni tumeur ; et cela aussi bien chez l'embryon que chez l'adulte. Le plus grand nombre des nævi resteront sans changement durant toute la vie, et combien d'inflammations disjoindront les épithéliums, combien de cicatrices renfermeront des îlots épithéliaux qui, au cours de l'existence, ne donneront lieu à aucune production néoplasique ?

Il faut donc quelque chose de plus que l'hétérotopie, que les ruptures des connexions normales des cellules et des tissus pour que le processus néoplasique se développe. Et sur ce point les explications de Ribbert ne paraissent pas suffisantes.

Expérimentalement, on a pu reproduire [les observations de Bruandet (2) sont parfaitement démonstratives à cet égard] l'infiltration épithéliale dans le tissu conjonctif, donnant à l'examen microscopique des figures en apparence identiques à celles du carcinome le plus

(1) RIBBERT, *Geschwulstlehre*.

(2) BRUANDET, Infiltration épithéliale expérimentale (*Presse méd.*, 15 avril 1903. Thèse de Paris, 1903). — FISCHER, Production expérimentale de proliférations épithéliales atypiques (*Munch. med. Woch.*, 1906).

Fischer, par l'irritation sous-épithéliale, a bien constaté la prolifération des cellules épithéliales profondes et leur végétation dans le tissu conjonctif sous-jacent irrité, mais il n'en est résulté que des néoformations bénignes et d'évolution totalement différente du cancer. Il s'agit là d'ailleurs de faits analogues aux papillomes par tuberculose sous-épidermique que nous avons précédemment décrits, ou encore aux proliférations épithéliales obtenues par Retterer dans ses expériences sur le vagin des cobayes. Il est certain d'ailleurs que l'irritation sous-épithéliale est une cause puissante de prolifération des épithéliums ; le polyadénome à centre fibreux en est un autre exemple ; mais c'est là un cas particulier des actions irritatives sur lequel nous reviendrons ci-après.



légitime, et sans que cependant il y eût en aucune manière production d'une néoplasie cancéreuse.

D'ailleurs, et c'est en cela surtout que la conception de Ribbert nous paraît insuffisante, si la sortie des cellules hors de leur couche normale, amenant la rupture des connexions organiques naturelles, est un phénomène habituel de l'évolution cancéreuse, cela constitue une étape déjà tardive du processus. Le cancer est à ce moment complètement développé, et c'est à une phase antérieure qu'il faut en rechercher le début. C'est ce que nous nous sommes efforcé de montrer dans les exemples de cancers au début que nous avons précédemment étudiés, cancers des glandes gastriques en évolution adénomateuse, cancers des hyperplasies nodulaires des cirrhoses; il n'y a pas encore végétation des épithéliums en dehors de leurs couches normales, les glandes sont encore reconnaissables, les épithéliums sont encore en revêtement, les travées hépatiques ne sont pas rompues, et cependant le cancer est déjà pleinement constitué, et déjà ses cellules présentent les modifications morphologiques qui ne permettent plus de les considérer comme des cellules normales, qui correspondent à une série de modifications antérieures dont elles sont le dernier terme, et suggèrent l'idée d'une race cellulaire nouvelle, adaptée à de nouvelles conditions de vie.

Et pourtant l'hétérotopie cellulaire est une condition fréquente du développement des tumeurs; mais elle agit indirectement, en favorisant, par les troubles fonctionnels qu'elle entraîne, les évolutions cellulaires néoplasiques, non par une action qui lui soit propre, mais de manière analogue aux autres causes irritatives et sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

**Théories embryogéniques. — Fécondation cellulaire et rajeunissement karyogamique.** — L'aptitude proliférante des cellules cancéreuses tenait, pour Cohnheim, à leur qualité de cellules embryonnaires. Pour d'autres, le cancer est même tout un embryon, un embryon jumeau par prolifération ovulaire, pour Critzmann (1), dont nous avons précédemment exposé les idées. Une conception presque identique a été soutenue par Beard; seulement, le point de départ est une blastomère égarée dans les premiers temps du développement, et qui croît dans des conditions défavorables à la différenciation complète et normale des éléments qui en dérivent. Pour Beard, une tumeur est, en effet, un organisme métazoaire stérile, plus ou moins réduit, plus ou moins complètement différencié (2).

Ces auteurs font ainsi pour le cancer une application, d'ailleurs abusive, de théories parfaitement acceptables pour la pathogénie des embryomes.

(1) CRITZMANN, *Loc. cit.*

(2) J. BEARD, *Die Embryologie der Geschwulste (Centr. f. allg. Path. u. path. Anat., 1903).*



Mais, sans remonter jusqu'à l'œuf, on peut encore expliquer les proliférations cellulaires indéfinies du cancer en les supposant issues de fécondations cellulaires donnant naissance, sinon à un organisme complet comme la fécondation sexuelle, du moins à des lignées de cellules jeunes et modifiées dans leurs propriétés par cet acte anormal.

Cette hypothèse a d'abord été formulée par Klebs (1), qui, frappé du grand nombre de figures d'inclusions leucocytiques que présentent les cellules de beaucoup de cancers, a cru y voir une sorte de conjugaison cellulaire analogue à celle du spermatozoïde et de l'ovule, et capable, comme elle, de donner naissance à des produits cellulaires doués d'une vitalité exceptionnelle. Ces idées ont été reprises et développées par Schleich. Elles sont certainement ingénieuses, mais manquent totalement de preuves, et si la présence de leucocytes dans les cellules est incontestable, leur rôle paraît tout autre et correspond à leurs propriétés normales, migratrices et phagocytaires ; ils sont attirés, soit par les éléments cellulaires dégénérés, soit, dans le cas de cancers infectés, par les microbes mêlés au tissu, et c'est en effet dans ces conditions qu'ils se rencontrent en abondance, exactement, d'ailleurs, comme dans tous les processus infectieux ou nécrotiques, et sans que cela soit aucunement spécial aux cancers.

Hallion a compris d'une manière un peu différente la pathogénie du cancer par fécondation cellulaire et, à défaut d'une démonstration, il en a du moins très complètement formulé la conception théorique. D'après lui, le point de départ de l'évolution cancéreuse serait « une fécondation réciproque de deux cellules de même espèce au sein d'un tissu ».

« Par cet acte essentiellement anarchique, dit Hallion, la cellule s'affranchit des lois qui ont contenu et dirigé son développement. Ce plan d'ensemble auquel les éléments se sont jusque-là fidèlement soumis ne pouvait être violé plus formellement que par un acte fécondant inopportun, non prévu, qui substitue à l'impulsion ovulaire initiale une impulsion génératrice nouvelle. Par cet acte, le pacte social est aboli, et la cellule révoltée fera souche d'une tribu libre, qui rappellera par ses mœurs, comme par son origine, les espèces cellulaires indépendantes. Le caractère parasitaire de la cellule cancéreuse ne s'expliquerait-il pas ainsi le mieux du monde? (2) »

Cette conception est d'ailleurs entièrement imaginaire ; Hallion n'apporte aucune preuve à l'appui, et il ne paraît même avoir tenté aucun essai de vérification de ses hypothèses.

(1) KLEBS, *Allg. Pathologie*, Jena, 1889. — SCHLEICH, *Infektion u. Geschwulstbildung* (*Deutsche med. Woch.*, 1891).

(2) HALLION, *Sur la pathogénie du cancer. Théorie karyogamique* (*Presse méd.*, 1907). — *Hypothèse sur la pathogénie du cancer. Théorie du rajeunissement karyogamique* (*Interméd. des biologistes*, 1899).



Cette preuve, un certain nombre d'observateurs anglais, préoccupés d'une semblable explication pathogénique du cancer, ont cru la trouver dans l'étude histologique fine des cellules néoplasiques et de leur processus de multiplication.

Farmer, Moore et Walker (1) considèrent l'apparition d'une tumeur maligne comme une différenciation d'un tissu somatique quelconque en tissu sexuel, et ils en trouvent la démonstration dans l'étude du processus de division cellulaire des éléments cancéreux. Ainsi, ils voient dans les anomalies du processus mitotique des tumeurs, et spécialement dans la diminution du nombre des chromosomes qui, d'après leurs observations, serait exactement moitié moindre que dans les cellules somatiques, un phénomène correspondant à la réduction de maturation des cellules sexuelles des animaux et des plantes, réduction qui précède la fécondation et par laquelle le nombre des chromosomes devient approximativement la moitié de celui que renferment les cellules somatiques. Ainsi les tumeurs malignes tireraient leurs propriétés de croissance exubérante des qualités mêmes de leurs cellules génératrices, semblables aux cellules sexuelles des animaux et, comme elles, capables d'engendrer toute une postérité cellulaire indépendante.

Des observations confirmatives faites par Bashford et Murray (1) leur montraient, outre les mêmes particularités des mitoses hétérotypes, le phénomène plus important encore de la conjugaison cellulaire qu'ils auraient rencontrée dans une greffe de cancer de souris. Ainsi se trouvait démontré dans les cancers un processus identique à celui de la conjugaison chez les protozoaires et les plantes inférieures et ayant la même signification, à savoir d'être le point de départ d'un nouveau cycle de génération. Aussi Bashford croyait-il pouvoir conclure : « La conjugaison ou fertilisation dans toutes ses formes est le point de départ pour une nouvelle génération, chez les protozoaires et les métazoaires, chez les animaux et les plantes. Elle est toujours suivie, dans les cas normaux, par une croissance renouvelée et indépendante et est ainsi capable d'expliquer la croissance indépendante des tumeurs malignes et de leurs métastases. »

Des affirmations aussi précises pour des faits de constatation aussi difficile étaient bien faites pour soulever les critiques. Il en fut fait par Hansemann, par Winiwarter, etc. Et Bashford et Murray (2), réexaminant leurs préparations, ont abandonné leur idée première et reconnu que les apparences de mitoses hétérotypes tenaient à des causes d'erreur diverses ou appartenaient à des mitoses asymétriques ou multipolaires.

Ainsi la théorie de la fécondation cellulaire reste encore sans

(1) FARMER, MOORE et WALKER, *Proc. roy. Soc.*, vol. LXXII. — BASHFORD et MURRAY, *Scientific reports*, etc., 1904-1905.

(2) BASHFORD et MURRAY, *Proc. roy. Soc.*, janvier 1906.



preuves suffisantes, les inclusions leucocytiques ne pouvant vraiment suffire pour une semblable démonstration.

**Théories irritatives. — La sélection cellulaire pathologique.** — Autant qu'on les peut soupçonner, les conditions pathogéniques des cancers paraissent très complexes et semblent constituées à la fois par une action locale provocatrice, et même productrice, et par une influence générale complice, autorisant le développement. De cette dernière, nous ne saurions dire plus que de la comparer à l'état de réceptivité pour les maladies infectieuses et parasitaires, état de réceptivité qui peut d'ailleurs fort bien s'allier avec l'idée d'une diathèse, qui peut également, soit se développer chez l'individu, soit lui être transmis par hérédité. Les expériences d'Ehrlich sur l'immunité des souris et des rats contre les diverses variétés de tumeurs malignes de ces animaux confirment cette notion, sans cependant permettre de la préciser davantage, et cela d'autant moins qu'il ne s'agit dans ces observations que des conditions de la greffe et non du développement primitif du cancer. Quoi qu'il en soit, et cet état de réceptivité existant, les causes locales surtout paraissent importantes.

Si maintenant nous passons en revue les causes locales relevées dans l'étiologie du cancer, nous les trouvons extrêmement nombreuses et variées, les exemples que nous en avons précédemment cités le prouvent surabondamment ; mais ayant néanmoins cela de commun d'agir puissamment sur la vitalité des cellules, en modifiant leurs conditions nutritives et en perturbant ou supprimant leurs fonctions. Elles peuvent d'ailleurs, ainsi que nous l'avons vu, ressortir à deux mécanismes pathogéniques principaux : 1° les hétérotopies de tissus ou de cellules, soit de la période embryonnaire, soit des phases ultérieures du développement, et même de la vie extra-utérine ; 2° les irritations de toute nature, mécaniques, physiques, chimiques, parasitaires ou microbiennes, et inflammatoires, et spécialement les irritations chroniques de longue, de très longue durée, toutefois avec des variétés selon le type du cancer ainsi produit.

Il faut, en second lieu, remarquer la constance de ces causes antécédentes, quelle que soit leur nature, c'est-à-dire que le nombre des cas de cancers dans lesquels aucune altération antérieure des tissus intéressés n'a été observée est extrêmement restreint, et nous avons cité des statistiques à l'appui, naturellement empruntées à la pathologie des organes superficiels et particulièrement des téguments, ou des muqueuses accessibles à la vue, car il est évident que, pour les viscères et les organes profonds, des lésions locales parfaitement suffisantes pour entraîner des modifications profondes d'un territoire cellulaire plus ou moins étendu peuvent être cliniquement complètement latentes, et peuvent, d'autre part, être entièrement masquées



par la néoplasie qui s'est développée à leurs dépens, quand l'observation en est devenue possible.

Ce sont là deux points sur lesquels il nous faut insister tout d'abord, car ils représentent la base même de la théorie de l'origine irritative des cancers.

Mais il y a encore, et avant de procéder à une analyse plus minutieuse du processus évolutif des lésions initiales, à tirer parti, dans le même sens, de quelques-unes des particularités de l'histoire générale des néoplasies malignes.

Ainsi que nous le remarquons précédemment, il est évident, et cela quelle que soit d'ailleurs la théorie pathogénique à laquelle on se rallie, qu'une cause locale doit nécessairement intervenir pour provoquer le développement d'un cancer.

C'est un phénomène bien remarquable en effet, et sur lequel on ne saurait trop insister, que la circonscription étroite des néoplasies malignes à leur début, l'unité de leur siège initial qui peut être posée en règle presque constante. Évidemment il existe des observations de cancers primitifs multiples, de siège et de types différents ; Frenkel, dans sa thèse, en rapporte une quinzaine d'observations dues à Bard, Cornil, Netter, etc. ; on peut y joindre les observations de Letulle, Abesser, Löhlein, Kaltenbach, Thiéry, Fontoynont, Milian ; nous en avons rapporté nous-même. Mais ce sont là des faits tout exceptionnels, des rencontres de hasard, et qui n'atténuent en rien l'importance de l'unité de siège initial des cancers.

Or, il n'est pas moins remarquable que, dans les cas où le cancer se développe aux dépens de parties chroniquement enflammées, et quand les inflammations chroniques siègent en des régions étendues, en des points multiples, cette circonscription exacte de la lésion cancéreuse initiale n'a plus la même constance ; le début peut se faire simultanément dans des foyers multiples, à distance les uns des autres, le type du cancer restant toutefois le même dans ces divers foyers. Tel est le cas pour l'épithéliome développé aux dépens du lupus ; sur un total de 90 cas de lupus compliqué d'épithéliome et réunis par Desbonnets (1), 8 fois le cancer débuta en deux ou plusieurs points de la surface lupique. Il en est de même pour le cancer des cicatrices ; et aussi pour les cancers développés chez les paraffineurs, les ramoneurs, les ouvriers en briquettes de houille, etc., tous malades dont les téguments sont chroniquement altérés en nombre de points à la fois, et sur des surfaces étendues ; chez eux, l'épithéliome apparaît en des endroits multiples (Schimmelbusch) (2), et cela se voit aussi pour les cancers consécutifs aux plaques séborrhéiques. S'il est plus difficile, dans les cancers viscéraux, de retrouver cette

(1) DESBONNETS, Thèse de Paris, 1894.

(2) SCHIMMELBUSCH, Ueber multipler Aufkreten prim. Carcinom (*Arch. f. klin. Chir.*, 1889).



multiplicité de siège initial, en raison de l'époque tardive à laquelle se fait d'habitude la vérification anatomique, il existe néanmoins des formes morbides où le fait a pu être constaté et qui sont justement celles où l'apparition de l'épithéliome est manifestement liée à l'évolution d'un processus inflammatoire antérieur; notamment pour le cancer avec cirrhose, dit adénome du foie, où les nodules épithéliomateux sont habituellement multiples, formés simultanément par transformation des cellules hépatiques et non issus par métastase d'un foyer initial. Nous avons également constaté le développement du cancer en plusieurs points à la fois de la muqueuse gastrique, dans la transformation épithéliomateuse des polyadénomes en nappe de l'estomac. Ces exceptions à la loi générale de l'unité de siège des épithéliomes à leur début sont donc une preuve de plus de l'influence locale prépondérante dans le développement du cancer, et bien probantes également en faveur de l'influence génératrice de l'irritation chronique antérieure.

Sont également souvent multiples les cancers qui prennent naissance aux dépens de lésions congénitales dermo-épidermiques, et notamment dans la maladie de Kaposi, le *xeroderma pigmentosum*. De même les cancers des *nævi*, étudiés tout à fait au début de leur développement, montrent des foyers multiples d'hétérotopie cellulaire évoluant simultanément en cancer, ainsi que nous l'avons décrit précédemment (fig. 1). Borrmann (1) a observé et figuré un grand nombre de ces petits cancers cutanés d'origine hétérotopique et à début multicentrique. Dans cette seconde catégorie de faits, les exceptions à la règle sont donc également justifiées par l'existence d'une lésion antérieure précancéreuse multiple, dont l'importance pathogénique se trouve par là même rendue évidente.

Toutefois, si, dans la grande majorité des cas, le développement initial des tumeurs se fait aux dépens d'un territoire cellulaire circonscrit, nous ne saurions admettre, avec Bard (2), qu'il débute par une seule cellule, ou, comme le veulent Hallion et les partisans du rajeunissement karyogamique, par la conjugaison de deux cellules. A vrai dire, et sauf le cas des proliférations ovulaires ou blastomériques, il paraît à peu près impossible de fournir un fait positif à l'appui de ces hypothèses que contredit tout ce que nous savons sur les lésions initiales des cancers. Ainsi, dans les tumeurs encore peu anciennes du tégument externe, des lèvres par exemple, il est facile de voir la prolifération néoplasique intéresser tout un groupe de cellules épithéliales, et la tumeur s'étendre par transformation progressive des cellules épithéliales avoisinantes, les prolongements interpapillaires

(1) ROBERT BORRMANN, Die Entstehung und das Wachstum des Hautcarcinoms (*Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904).

(2) BARD, Étiologie et pathogénie du cancer (*Rapport au VIII<sup>e</sup> Congrès français de chirurgie*, Lyon, 14 octobre 1894).



devenant à la périphérie de plus en plus profonds pour végéter dans le tissu sous-jacent; tandis que si cette tumeur dérivait de la prolifération d'une cellule unique, ou de deux cellules conjuguées, les éléments voisins devraient être refoulés et aplatis excentriquement, comme il arrive dans le développement au sein des tissus d'un élément parasite, d'un kyste hydatique par exemple, ou même comme il arrive plus tard, quand la tumeur, dépassant son territoire initial, envahit les régions plus distantes, qui sont alors refoulées, détruites, mais non transformées. Il en est de même dans les cancers glandulaires, à l'estomac notamment, où l'on voit les glandes hypertrophiées présenter des modifications progressives de leur épithélium, lors du passage du stade adénomateux au stade épithéliomateux, et cela sur une partie plus ou moins grande de la zone d'accroissement du cancer. Seulement, cette transformation des éléments épithéliaux glandulaires en éléments cancéreux proliférants et envahissants s'opère sur un territoire plus ou moins restreint, et, une fois que la tumeur a acquis un certain volume, l'envahissement se fait non plus par transformation, mais bien par substitution; à ce moment, il devient en effet impossible de décider si les cellules néoplasiques sont issues d'un germe unique, ou de la transformation d'un territoire cellulaire plus ou moins étendu, mais l'observation des étapes antérieures de leur évolution est absolument démonstrative.

Et c'est pourquoi nous pensons, contrairement à l'opinion de Ribbert, de Borst et d'un grand nombre d'anatomo-pathologistes, que l'étude des bords du cancer, de la zone d'envahissement, est extrêmement instructive, à la condition toutefois de pouvoir être pratiquée à une époque relativement précoce de l'évolution et quand la transformation des tissus intéressés par le processus cancéreux est encore observable. Nous avons particulièrement insisté sur ces faits dans notre étude des cancers au début, et fourni à ce propos des exemples qui nous paraissent démonstratifs de ce mode d'envahissement par transformation. Et ce point est en effet de grande importance, car nous en pouvons tirer un argument capital contre les hypothèses de Cohnheim et de Ribbert. Si, en effet, le point de départ du cancer est dans l'évolution proliférative d'un groupe de cellules indépendantes, isolées soit à la période embryonnaire, soit pendant la vie extra-utérine, l'envahissement des parties voisines se fera exclusivement par substitution, et jamais par transformation, le foyer primitif ne différant à ce point de vue aucunement des foyers secondaires métastatiques, ce que contredit formellement l'étude des faits que nous avons rapportés.

Au contraire, ce mode d'origine et de développement va bien avec l'hypothèse d'une modification irritative antérieure d'un territoire cellulaire dont les éléments ont subi les mêmes influences et présentent simultanément la même évolution hyperplasique.



Le parasitisme, à vrai dire, expliquerait aussi fort bien cet envahissement par transformation, les parasites pouvant infecter de proche en proche les cellules en se disséminant excentriquement autour de leur foyer originel. Mais alors, pourquoi ne s'agit-il là que d'une phase temporaire de l'évolution du cancer, et qui cesse dès qu'un certain territoire, toujours assez étroitement limité, est dépassé, et qui ne se retrouve jamais dans l'accroissement des métastases, alors même qu'elles se produisent dans un tissu de même structure histologique que les éléments en prolifération néoplasique ?

Les néoplasies malignes se caractérisent donc par la circonscription locale de leur foyer originel, et, dans les seuls faits où l'on puisse relever des conditions étiologiques quelconques en rapport avec cette localisation, par l'existence antérieure d'une action locale, modification ou lésion de tissu, d'un processus morbide non destructeur, et le plus souvent d'évolution lente, chronique, en action depuis un temps très long. Et il nous paraît nécessaire d'insister surtout sur les deux remarques suivantes : *que les modifications chroniques antérieures et préparatoires sont surtout reconnues fréquentes dans les néoplasies qui, comme celles du tégument externe, permettent une observation facile des stades initiaux du développement, et, d'autre part, que ce sont là les seuls éléments étiologiques actuellement connus, et prouvés par des faits, de la localisation des cancers.*

Ainsi, de par la clinique et l'anatomie pathologique, le cancer nous apparaît comme un processus secondaire, nécessitant une préparation, une modification préalable du tissu dans lequel il se développe.

Mais si la concordance des observations et leur fréquence prouvent l'importance de ces actions irritatives dans la pathogénie des cancers, et justifient ainsi la conception de la théorie irritative, la banalité même des causes invoquées semble en contradiction formelle avec leur efficacité dans la réalisation d'un processus en apparence aussi spécial que le processus cancéreux. Car enfin, il est évident que le plus grand nombre des traumatismes, des inflammations et irritations chroniques de toutes sortes, et quelle que soit leur durée, n'aboutissent pas au cancer.

On peut, il est vrai, invoquer alors l'influence adjuvante du terrain héréditaire, ou diathésique, de la prédisposition ; mais ce sont là encore des causes dont la généralité excède de beaucoup la fréquence des cancers.

Et alors, malgré l'appui de faits nombreux et incontestables, la théorie irritative reste insuffisante à nous expliquer le développement du cancer ; ou, du moins, si des observations qu'elle accumule on peut conclure que le cancer ne se développe pas sans une cause irritative antérieure, elle laisse dans l'ombre le point de savoir pourquoi cette cause nécessaire n'est pas le plus souvent suffisante.



Il faut poursuivre de plus près l'étude des faits. Un examen plus approfondi montre qu'il n'y a pas seulement relation chronologique, relation de succession entre l'inflammation chronique et le cancer consécutif, mais relation de formes, parenté directe entre les éléments cellulaires constitutifs de l'un et de l'autre, modification progressive de ces éléments en partant de la cellule normale morphologiquement et fonctionnellement, pour aboutir à la cellule atypique et infectante. Ce sont choses faciles à observer et d'étude surtout instructive dans un organe ni trop simple, ni trop complexe, comme l'appareil glandulaire de l'estomac.

Dans un estomac atteint d'inflammation chronique ancienne de la muqueuse, inflammation non destructive et telle qu'on en trouve constamment en rapport avec le développement des néoplasmes, la muqueuse présente comme modifications essentielles une réduction du nombre des glandes, une transformation de leurs épithéliums et des altérations inflammatoires variables du stroma, épaississement conjonctif, infiltration lymphoïde, vascularisation anormale, etc. Les lésions intéressantes sont surtout celles du revêtement glandulaire; ce qui frappe surtout, c'est la simplification des types cellulaires, soit uniformément muqueux, aussi bien dans la profondeur des culs-de-sac qu'au niveau des conduits excréteurs et à la surface, soit cylindrique simple à protoplasma uniformément coloré, soit prismatique bas à gros noyau et à peu de protoplasma; apparences de cellules de revêtement indifférent et ne possédant plus aucun des caractères morphologiques si spéciaux, forme, granulations, réactions colorantes des cellules pepsinifères, l'élément le plus hautement différencié de ces organes. Mais si ces glandes sont réduites de nombre et simplifiées dans leur morphologie, comme dans leurs fonctions, certaines d'entre elles présentent une évidente tendance à la prolifération de leurs cellules, à la multiplication de leurs culs-de-sac, avec dilatations kystiques et végétations épithéliales à leur intérieur; ces lésions marquent le début d'une série d'altérations hyperplasiques que l'on peut déjà qualifier d'*évolution adénomateuse*. Ces mêmes glandes proliférées, conservant cependant leur forme, leur membrane propre, mais allongées, avec leurs culs-de-sac multipliés, recourbés à leurs extrémités en sens divers, à la manière des tubuli contorti du rein, dilatées en kystes par places et souvent oblitérées à leur embouchure, forment de véritables tumeurs, les *adénomes*, où les modifications cellulaires, la prolifération hypertrophique vont de pair avec la suppression fonctionnelle complète, marquée par cette oblitération des glandes à la surface, ces dilatations kystiques, et bien en rapport avec les apparences de revêtement indifférent prises par les cellules. Ces modifications paraissent à peine plus accusées quand, l'altération progressant d'un degré, l'épithélium prolifère en dehors des culs-de-sac, envahit les tissus intersti-



tiels, les espaces lymphatiques, les vaisseaux sanguins, et devient infectant. La néoplasie maligne est ainsi formée avec une morphologie cellulaire identique à celle de l'inflammation chronique, la disparition complète des éléments hautement différenciés, la suppression corrélative des propriétés fonctionnelles spécifiques et leur remplacement par une activité végétative excessive, qui se marque, à l'examen, par l'abondance des figures de division cellulaire dans le néoplasme ainsi constitué. En fait, les types cellulaires de l'*épithéliome* de l'estomac se retrouvent non dans l'épithélium glandulaire normal, mais dans les déviations pathologiques de cet épithélium, telles qu'elles se rencontrent dans les inflammations chroniques, et cette identité morphologique nous permet de supposer des propriétés sinon identiques, du moins ne différant que par leur intensité.

Voilà un exemple presque schématique de la formation du cancer aux dépens des inflammations chroniques, et qui n'est cependant que la simple lecture de coupes histologiques, telles que celles que nous avons précédemment figurées et décrites.

Il présente surtout l'intérêt de nous montrer en évolution continue les diverses phases du processus morbide qui commence au début de l'inflammation, pour aboutir à la formation cancéreuse définitivement réalisée. Aussi devons-nous revenir sur ses diverses phases pour en préciser les détails.

C'est une inflammation chronique, de longue durée et de lente évolution, et non brutalement destructive comme les inflammations aiguës, auxquelles les épithéliums résistent malaisément, car ils dégénèrent alors en masse et succombent. Ici, au contraire, ils ne dégénèrent que partiellement; évidemment, il y a un déchet cellulaire plus ou moins considérable, comme le prouve la diminution du nombre des glandes, mais surtout les éléments cellulaires se modifient. Et cela nécessite, en effet, des actions irritatives, lentes, répétées, comme il arrive dans les gastrites chroniques en rapport avec les ingesta faiblement toxiques ou irritants, et dont l'action peut être tolérée pendant des années, tout en entraînant des modifications progressives de la fonction glandulaire. A ces perturbations fonctionnelles, que dans les cas les plus accentués nous révèle l'examen clinique, correspondent des modifications morphologiques qui aboutissent à la simplification des types cellulaires des glandes gastriques. Cette simplification peut tenir tantôt à ce que ce sont seulement les types cellulaires les moins différenciés qui sont assez résistants pour survivre aux conditions vicieuses dans lesquelles ils se trouvent placés, et c'est ainsi que se développe la gastrite muqueuse, dans laquelle les tubes glandulaires sont uniformément tapissés de cellules muqueuses, forme peu différenciée et relativement résistante des épithéliums glandulaires, et



tantôt il s'agit d'une simplification des épithéliums, qui se modifient morphologiquement pour s'adapter au milieu, et sont devenus plus résistants aux irritations, aux troubles nutritifs, mais troublés dans leur fonctionnement. Et c'est alors que l'on trouve, au lieu des types cellulaires spécialisés, hautement différenciés des glandes peptiques, des revêtements cylindriques, prismatiques ou cubiques, à protoplasma dense, coloré, semblables aux épithéliums de revêtement, et parfois assez modifiés pour être qualifiés d'atypiques.

Il est évident que ces modifications diverses des épithéliums glandulaires, qui sont banales, comme les formes de gastrites que nous considérons, ne nécessitent d'autres explications pathogéniques que les irritations diverses, que nous incriminons dans la pathogénie de ces gastrites, et les troubles circulatoires et diapédétiques qui en sont la conséquence. Et, cependant, nous y trouvons déjà des modifications morphologiques identiques à celles qui caractérisent chacun des types de cancer gastrique que nous connaissons.

A un degré de plus, et, pour être un peu moins banale, la lésion est encore fort commune, nous rencontrons une tendance hyperplasique manifeste d'un certain nombre de glandes qui dessinent dans la paroi gastrique la figure insolite de glandes multiramifiées, et dont les culs-de-sac, au lieu de la direction rectiligne normale, perpendiculaire à la surface de la muqueuse, s'épanouissent en tous sens, et, se recourbant et se contournant, simulent ainsi presque l'apparence d'une glande conglobée.

C'est là encore bien manifestement une hyperplasie inflammatoire assez banale, et pour laquelle il ne semble pas qu'il soit nécessaire de chercher une action pathogène spécifique. Cependant, le processus réactionnel a commencé à s'individualiser, ce ne sont pas toutes les glandes qui ont subi ces modifications hyperplasiques, un petit nombre seulement, tandis que les autres sont plutôt atrophiées, et l'on peut seulement supposer que, parmi les incitations prolifératives, peut figurer une tendance compensatrice de la fonction entravée, cause puissante d'hyperplasie dans tous les appareils glandulaires.

Dans des cas déjà plus rares, l'hyperplasie se présente avec une intensité telle qu'il ne s'agit plus, comme précédemment, de lésions visibles seulement à l'examen microscopique, mais bien de tumeurs, à la vérité de petit volume, mais affectant néanmoins des proportions considérables relativement à l'épaisseur de la muqueuse normale, et qui sont uniquement formées de glandes hypertrophiées. Ce sont les *adénomes* ou *polyadénomes gastriques*. Leur structure, nous l'avons déjà décrite en ses diverses variétés, et nous en voulons seulement retenir ce qui concerne les cellules épithéliales, l'élément hyperplasié de la tumeur, et qui se montrent avec des caractères identiques à ceux des éléments des glandes modifiées de



l'évolution adénomateuse non encore tumorale, du stade précédent. Il n'y a là de phénomène nouveau que l'accroissement considérable du volume de ces glandes, leurs revêtements conservant les mêmes caractères. Cette hyperplasie tumorale, qui à ce titre représente une lésion déjà néoplasique, n'est plus quelque chose d'aussi banal que les lésions diffuses de l'évolution adénomateuse ; la lésion, identique en elle-même, s'est accentuée par places, mais, dans le même estomac, on retrouve tous les stades antécédents, qui peuvent se juxtaposer, représentent des lésions connexes, de même ordre, et semblent évidemment de même pathogénie. On peut seulement supposer que les troubles irritatifs ou nutritifs ont été un peu plus accusés en un point, amenant ainsi une intensité plus grande des lésions, et, de fait, souvent une cause locale irritative explique le développement des adénomes. C'est ainsi que nous avons rencontré avec une particulière fréquence les formations adénomateuses au niveau des bords des ulcères simples chroniques de l'estomac et du duodénum. Nous avons, d'autres fois, constaté la présence de nodules inflammatoires sous-muqueux formant la base de la tumeur adénomateuse dans la variété que nous avons décrite sous le nom de *polyadénome à centre fibreux*. Ces lésions chroniques sous-muqueuses semblent agir par les troubles nutritifs qu'elles entraînent au niveau de la muqueuse, dont les vaisseaux nourriciers sont obligés de traverser le tissu inflammatoire néoformé, et nous en rapprocherons ce fait, par nous maintes fois constaté, de l'intensité des lésions athéromateuses des artères gastriques dans tous les cas où se rencontrent des formations adénomateuses au niveau de la muqueuse de l'estomac. Ainsi, des causes locales peuvent expliquer l'accentuation des lésions glandulaires en régions circonscrites, formant les tumeurs adénomateuses, dans des estomacs dont la muqueuse présente d'ailleurs d'une manière diffuse et générale les lésions de gastrite chronique régressive avec hyperplasies glandulaires microscopiques, que nous avons d'abord décrites. La tumeur, l'adénome, se présente donc là comme une simple accentuation de la gastrite, gastrite dont nous avons admis les causes irritatives, et il nous paraît relever exactement de ces mêmes causes, et cela est d'autant plus évident que nous trouvons souvent une explication irritative semblable de sa localisation.

Ce n'est donc pas encore à ce stade que nous avons besoin de chercher une cause spéciale, spécifique pour nous expliquer la mise en jeu du processus néoplasique. Et pourtant il est manifestement commencé, l'adénome est bien une vraie tumeur.

Les relations de l'adénome avec le cancer, nous les avons prouvées en de multiples exemples, et il nous suffira à présent d'en retenir les points les plus importants. D'abord l'identité des figures histologiques, nous montrant exactement les mêmes formes et les mêmes apparences cellulaires dans l'un et dans l'autre. Cellules modifiées



si on les compare aux types normaux de la région, cellules simplifiées, ayant perdu leurs caractères de différenciation fonctionnelle, mais, en somme, semblables, même en ce point, aux cellules que nous avons trouvées dans les glandes des gastrites les plus communes, les plus banales. A partir du stade cancéreux, l'hyperplasie ne reste plus bornée à l'organe atteint, l'épithélium prolifère en dehors des conduits glandulaires et reproduit, même au delà des limites de la muqueuse, des figures identiques à celles des glandes adénomateuses.

La relation est prouvée également, dans les cas que nous avons étudiés, par l'identité de siège des lésions cancéreuses et adénomateuses. Le cancer est bien un adénome transformé, il succède à l'adénome et prend sa place. C'est un point qui peut être souvent de démonstration difficile, et qui a soulevé fréquemment la critique; la lésion adénomateuse, quand elle était trouvée en coexistence avec le cancer, était considérée comme de formation secondaire, et due à l'irritation provoquée par lui. Les faits de transformation des adénomes en cancer dans les bords d'ulcères simples chroniques, et mieux encore l'évolution cancéreuse du polyadénome à centre fibreux, nous paraissent trancher définitivement cette question. Ce dernier exemple est particulièrement probant, puisqu'il permet de retrouver au centre du cancer, et non encore transformé, le noyau fibreux qui antérieurement a été cause de la localisation adénomateuse.

Ces relations entre l'adénome et le cancer sont le nœud même de la question pathogénique. Nous avons suivi les étapes lésionnelles depuis les formes initiales de la gastrite jusqu'à l'adénome, sans trouver la nécessité d'invoquer des causes différentes pour expliquer les divers stades des altérations, leur sériation continue, impliquant l'idée d'un même processus d'intensité croissante. En passant de l'adénome au cancer, nous pouvons continuer la série, les lésions sont également semblables, ne diffèrent que par leur degré, leur plus grande intensité; mais leur succession est manifeste: c'est donc toujours le même processus, mais avec exagération de la réaction du tissu, c'est en cela que se trouvent les différences et sans qu'il soit nécessaire d'invoquer l'intervention d'une cause spécifique différente et nouvelle.

D'ailleurs, et même à ce moment, l'évolution des lésions, comme leur morphologie, peut être à peine modifiée: il y a des cancers dont la torpidité ressemble à celle des adénomes, et qui sont en effet de structure très voisine de l'adénome; nous en avons signalé de ce genre, notamment dans le sein, car dans ce cas, pour qu'ils soient reconnaissables cliniquement, il faut que la lésion soit toute superficielle, et dans lesquels l'évolution a pu durer dix ans, quinze ans et plus, et l'on a publié des chiffres encore plus élevés.

La lésion, même déjà cancéreuse, est peut-être encore, à ces stades initiaux, susceptible de rétrocession; l'hypothèse en est faite par plu-



sieurs ; difficile à démontrer, elle n'a du moins rien d'impossible. On trouve en tout cas, dans la littérature, un certain nombre d'observations à l'appui, d'ailleurs plutôt cliniques, et auxquelles nous n'oserions pas, pour notre part, attribuer grande valeur (1).

Ainsi, même par son évolution, le cancer ne se sépare pas entièrement des formes morbides que nous considérons comme ses étapes initiales.

Ce que nous venons de dire de la formation cancéreuse dans la muqueuse gastrique, nous pourrions le redire pour le foie, les reins, l'utérus, la peau et ses glandes, la mamelle, pour tous les organes et parenchymes épithéliaux, et nous en avons d'ailleurs fourni des exemples dans notre description des formes et des variétés des cancers, mais nous nous sommes étendu de préférence sur la néoplasie gastrique parce qu'elle fut le sujet de prédilection de nos études, et aussi parce qu'elle se prête peut-être mieux que toute autre à ce genre de démonstration.

Toujours le cancer, étudié dans ses étapes initiales, se montre la conséquence d'une altération de tissu caractérisée par la modification antérieure des cellules, et par des modifications dans le sens de la simplification des types cellulaires. Nous venons de voir ce qui se passe dans les appareils glandulaires ; nous trouvons dans les épithéliums de surface des voies aériennes une autre modalité de ces modifications. Dans les bronches, la différenciation fonctionnelle de l'épithélium se manifeste en un type cellulaire cylindrique pourvu à sa face libre de cils vibratiles. Sous l'influence des inflammations chroniques longtemps prolongées, ce type se simplifie en formes cylindriques ou cubiques, à protoplasma dense, coloré, dépourvu de cils, se simplifie encore en cellules polyédriques, stratifiées, allant vers la surface s'aplatir en lames, à la manière des épithéliums de revêtement. Il y a là, à la fois, simplification du type et tendance hyperplasique, l'épaisseur du revêtement anormal étant plus grande que celle des éléments cylindriques vibratiles normaux. Quand on observe la formation du cancer à cellules pavimenteuses dans la muqueuse bronchique, est-il possible de ne pas le considérer comme un dérivé direct de la couche épithéliale polyédrique hyperplasique susmentionnée ? Ne se présente-t-il pas comme la continuation des modifications morphologiques qui ont ainsi transformé l'épithélium ? Et, si l'on accepte que les premières trans-

(1) CZERNY, Ueber unerwartete Krebsheilungen (*Internat. Konf. f. Krebs.*, 1906). — LOHMER, Zur Frage der Heilbarkeit des Carcinoms (*Zeitschr. f. Geburt. und Gyn.*, Bd. L). — GAYLORD et CLOWES, On spontaneous cure of Cancer (*Surg. Gyn. and Obst.*, vol. II, 1906). — MOHR, Ueber spontane Heilungsvorgänge des Carcinoms (*Therapeut. Monatshefte*, 1903). — ZANGGER, Merkwürdiges Verschwinden einer krebsartigen Geschwulst im Halse (*Correspondenzblatt f. schweizer Aerzte*, 1904). — ORTH, *Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904. — CZERNY, Ueber Heilversuche bei malignen Geschwülsten mit Erysipeltoxinen (*Münch. med. Woch.*, 1895).



formations soient le résultat de causes irritatives banales, faut-il supposer une cause spécifique pour les dernières ?

Ces exemples concernent tous des cancers épithéliaux. Nous supposons, par suite des analogies du processus, que la formation cancéreuse doit, dans les tissus conjonctivo-vasculaires, s'effectuer par des procédés semblables. Mais il nous est actuellement impossible d'en fournir une pareille démonstration. Nous pouvons cependant encore invoquer les analogies morphologiques des altérations cellulaires dans les processus inflammatoires et néoplasiques, et nous avons déjà insisté sur ce point que, dans ces cas, ce n'était plus seulement aux processus inflammatoires chroniques qu'il fallait faire appel pour trouver des points de comparaison, mais qu'il y avait également étroite ressemblance entre les formations sarcomateuses et les inflammations conjonctives aiguës, ce qui peut se rapprocher de ce fait, noté dans les conditions étiologiques, que les traumatismes, les actions irritatives de courte durée se trouvaient plus souvent invoquées à l'origine des néoplasies conjonctives, tandis que pour les épithéliomes ce sont des inflammations chroniques de durée excessivement longue. Mais ce qui rend difficile l'étude histologique du début des néoplasies conjonctives, c'est qu'il est en réalité à peu près impossible de reconnaître une néoplasie maligne conjonctive à ses débuts, le diagnostic différentiel avec une lésion purement inflammatoire étant alors impossible. De cela, nous pouvons néanmoins tirer un argument de probabilité de la parenté des unes et des autres.

C'est encore par des modifications du type cellulaire dans le sens de la simplification que se caractérisent les hétérotopies de cellules et de tissus, et particulièrement les hétérotopies de la période embryonnaire. Et, à ce point de vue, il nous suffira de citer les cellules des *nævi*, qui sont en effet assez modifiées dans leurs apparences pour que les observateurs les plus compétents diffèrent complètement d'opinion au sujet de leur nature, et que les uns affirment leurs caractères d'éléments épithéliaux, les autres en faisant des cellules conjonctives, d'autres endothéliales, d'autres encore admettant une spécialisation plus étroite, des chromatophores. Nous avons dit notre opinion à ce sujet, peu importe d'ailleurs, mais il est intéressant de voir ce type anomal se retrouver dans le cancer qui en dérive, et c'est ainsi que les épithéliomes métatypiques cutanés, dont le type est assez spécial pour que certains auteurs, Krompecher notamment, aient voulu en faire une espèce néoplasique spéciale, sont généralement les dérivés néoplasiques d'hétérotopies cellulaires de ce genre. Mais n'y a-t-il pas également, à l'origine de ces modifications de la morphologie cellulaire, des conditions de vie perturbée. Ces éléments séparés de leurs connexions naturelles sont entravés dans leurs fonctions et placés dans des conditions nutritives anormales, qui expliquent ainsi la simplification du type cellulaire, la



disparition des caractères de différenciation fonctionnelle et l'apparition de propriétés nouvelles dont nous allons avoir à tenir compte.

C'est qu'en effet, si la théorie irritative peut au premier abord sembler insuffisante par la banalité des causes qu'elle invoque, et cela malgré la réalité, la fréquence, la constance même de ces causes, elle devient parfaitement acceptable si on les considère comme servant à mettre en jeu des forces cellulaires qui représentent seules ce qu'a de spécial, de spécifique même si l'on veut, le processus cancéreux, et c'est pourquoi nous pensons nécessaire de compléter la théorie irritative par notre conception de la sélection cellulaire pathologique (1).

**Théorie de la sélection cellulaire pathologique.**— Si, en effet, nous voulons résumer ce que nous venons d'exposer, d'après les faits observés, et plus particulièrement d'après l'étude des cancers gastriques, nous voyons que, sous l'influence de processus irritatifs longtemps prolongés, se produisent des modifications des épithéliums, consistant objectivement dans une réduction du type cellulaire et la perte des apparences de différenciation fonctionnelle; en même temps, et tandis qu'un grand nombre des éléments paraissent avoir succombé, ceux qui subsistent semblent en revanche surtout pourvus de propriétés végétatives énergiques. Il se produit, en somme, une diminution ou suppression des fonctions cellulaires normales, et une sorte d'accoutumance à des conditions de vie végétative et de lutte persistante contre des influences nocives répétées.

On peut ainsi trouver une certaine analogie entre les conditions où se trouvent alors les cellules, la manière dont elles s'adaptent à de nouvelles conditions de vie, et ce que nous savons des réactions biologiques des organismes inférieurs, infusoires ou bactéries (2), soumis à des changements de milieu et qui commencent par succomber en grand nombre, tandis que les survivants acquièrent une vitalité nouvelle, repeuplent le liquideensemencé, ou, s'il s'agit de microbes inoculés dans les tissus, deviennent capables d'entrer en lutte avec les éléments de l'organisme dans lequel ils ont été introduits. Et l'analogie est d'autant plus grande que les mêmes phénomènes exactement s'observent dans les greffes cellulaires, greffes de cellules normales, greffes de cellules néoplasiques. Tout d'abord une quantité considérable des éléments greffés succombent; un petit nombre survivent, les plus résistants ainsi sélectionnés, qui prolifèrent, et c'est par eux que, dans le cas de greffe néoplasique, de tumeurs de souris par exemple, se forme le nouveau néoplasme, dont la croissance indéfinie pourra, par des greffes nouvelles, s'étendre

(1) MENETRIER, art. *Tumeurs*, in *Traité de path. gén.* de BOUCHARD. Paris, 1899.

(2) HAFKINE, *Recherches sur l'adaptation au milieu chez les infusoires et les bactéries* (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1890).



chez de multiples générations d'animaux successivement infectés.

On peut donc penser que les cellules qui végètent et se reproduisent dans des conditions anormales, au sein de tissus en inflammation chronique, ou encore hétérotopiques, et séparées de leurs connexions naturelles, entravées dans leurs fonctions et perturbées dans leur nutrition, acquièrent lentement, graduellement, des propriétés nouvelles de vitalité, de prolificité, et tendent à s'isoler du reste de l'organisme dont elles souffrent et ne bénéficient pas, à s'isoler d'autant mieux qu'elles descendent originellement de cellules indépendantes et que toute cellule porte en elle-même héréditairement et à des degrés divers les propriétés et les tendances de l'organisme entier.

En d'autres termes, on peut retrouver dans ce processus comme une sorte de *sélection pathologique*, qui amène la formation de races cellulaires nouvelles, autonomes et indépendantes, et cela avec toutes les contingences, les éventualités hasardeuses d'une opération complexe et de longue durée, ne réussissant que dans un petit nombre de cas, après beaucoup de temps, moyennant de multiples conditions favorables et, selon celles-ci, plus ou moins efficace, même plus ou moins rapide, tout comme on observe dans la production artificielle de races animales ou végétales par sélection. Nécessitant un temps d'autant plus long qu'il s'agit de cellules plus différenciées, d'où la longueur extrême des processus inflammatoires qui donnent naissance aux épithéliomes, tandis que les sarcomes dérivés de types cellulaires de différenciation beaucoup moindre succèdent souvent à des inflammations courtes ou même à des traumatismes passagers.

Ces modifications cellulaires se produisent avec des degrés divers, des gradations successives, partant des réactions simples de l'*hyperplasie inflammatoire* ou *compensatrice*, passant par l'*hypertrophie adénomateuse*, pour aboutir à l'*épithéliome infectant* et *atypique*, à une infection cellulaire autochtone, produite par ces éléments néoformés; ce processus restant comparable dans tous ses stades aux infections microbiennes exogènes, qui produisent, selon le degré de virulence des microbes (représenté ici par l'activité végétative des cellules), des lésions variant de l'abcès local à l'infection purulente généralisée.

On saisit par là les contingences du processus, et pourquoi, relevant de causes banales et de grande fréquence, il est pourtant relativement rare, incomparablement plus rare que les causes invoquées. C'est qu'en effet les qualités des cellules ne sont pas équivalentes, leur aptitude réactionnelle est plus ou moins prononcée, leur tendance proliférative inégalement marquée; ainsi, pour reprendre l'exemple des gastrites chroniques, dans combien de celles-ci les éléments glandulaires se rencontrent-ils atrophiques ou dégénératifs? plus rarement on trouve l'évolution adénomateuse, minime, sans hypertrophie,



visible seulement au microscope, et plus rarement encore l'hyperplasie adénomateuse tumorale, sans qu'il y ait, en fait, de différences étiologiques notables entre ces divers cas.

La sélection opère en choisissant, en mettant en évidence des qualités ou propriétés naturelles, mais non en les créant. Ces qualités d'aptitude réactionnelle et proliférative sont à un certain degré présentes dans toutes les cellules, mais toutes ne les possèdent pas à un degré suffisant pour réaliser l'*hyperplasie*, la *tumeur*, le *cancer*. Et c'est dans ce sens qu'on peut invoquer une prédisposition organique, héréditaire ou acquise, et probablement aussi d'autres influences que nous ne faisons encore qu'entrevoir.

Dans les actions et réactions qui se passent entre les éléments constitutants de l'organisme, il faut en effet tenir compte non seulement des phénomènes morphologiques, dont nous rend compte l'examen histologique, mais aussi des influences que peuvent exercer de près ou à distance les substances dissoutes en circulation dans l'organisme. Et il semble bien que ces substances doivent jouer un rôle dans l'histoire des proliférations néoplasiques. Nous avons précédemment parlé des substances toxiques qui, émanées du cancer complètement développé, vont impressionner l'organisme, et sont à compter dans les causes de la cachexie cancéreuse. Mais il se peut aussi que des substances émanées des autres organes soit sains, soit pathologiques, jouent un rôle dans l'excitation proliférative des cellules, et surtout des cellules hyperplasiques des processus inflammatoires chroniques. Et c'est ainsi que dans les expériences d'Ehrlich, de greffes des cancers de souris, il semble à cet auteur que l'arrêt du développement de la greffe a pu tenir au manque de certaines substances nécessaires à son développement ; et qu'inversement Leyden et Peter Bergell (1) supposent l'existence de ferments organiques, d'origine hépatique dans leurs expériences, et qui agiraient en empêchant l'accroissement néoplasique, le manque de ces ferments étant au contraire cause de la prolifération cancéreuse.

Hemmeter (2) admet également l'intervention d'un ferment exciteur de la prolifération cellulaire, ou le manque d'un ferment inhibiteur ; et il croit avoir produit expérimentalement la prolifération adénomateuse dans l'estomac du chien, en injectant au niveau des bords d'un ulcère artificiel un filtrat stérile de cancer gastrique de chien.

De même Mayet (3) incrimine dans la pathogénie du cancer l'action de substances solubles et il pense avoir provoqué la formation de néoplasies épithéliales (?) chez le rat par l'injection sous la peau ou dans

(1) V. LEYDEN et PETER BERGELL, *Deutsche med. Woch.*, 1907.

(2) HEMMETER, Concerning the role of intracellular catalytic process in the pathogenesis of malignant neoplasms (*Amer. Journ. of the med. Sc.*, 1903).

(3) MAYET, Sur l'inoculation du cancer (*C. R. de l'Acad. des sciences*, novembre 1904).



le péritoine de cet animal de produits solubles de tumeurs malignes de l'homme.

Sans qu'on puisse encore préciser leur nature, leur rôle exact, leur valeur pathogène, il est donc très hautement probable que des produits solubles de ce genre élaborés par l'organisme et en circulation dans ses milieux jouent un rôle important dans l'excitation ou l'inhibition prolifératives des cellules cancéreuses et de telle ou telle de leurs activités morbides. Mais ces substances ne sont acceptables comme causes pathogènes qu'à la condition d'agir sur des cellules spéciales, préparées, sélectionnées, et ne sauraient par conséquent être supposées la cause même du processus cancéreux, mais seulement une condition adjuvante de son évolution. Car, autrement, leur action devrait s'étendre à tous les tissus similaires, et serait incompatible avec ce que nous savons de la circonscription initiale du cancer à ses débuts.

Parmi ces toxines excitatrices ou inhibitrices, il est possible enfin d'en concevoir d'origine exogène, d'origine microbienne par exemple, et le parasitisme pourrait agir comme cause seconde, non seulement localement mais même à distance, par l'intermédiaire de la circulation et sans contact direct avec les cellules cancéreuses. Quelques-uns des faits que nous signalerons à propos des tentatives de thérapeutique bactériologique pourraient venir à l'appui de cette hypothèse.

On peut en outre se demander si l'infection cellulaire néoplasique, l'extension et la migration des cellules cancéreuses, dépendent seulement de leurs propriétés végétatives et prolifératives, et s'il ne faut pas tenir compte également des autres éléments de l'organisme, et particulièrement de ceux qui, à l'état normal, interviennent contre les corps étrangers et les parasites microbiens, tels que les leucocytes et autres phagocytes, et dont le rôle semble au contraire singulièrement effacé à l'encontre des cellules cancéreuses. Le fait est probable, nous l'avons d'ailleurs indiqué en étudiant la réaction des tissus, et nous devons encore y revenir à propos des résultats de certaines actions thérapeutiques.

Mais pour expliquer la formation de ces races cellulaires nouvelles et sélectionnées, il ne paraît nullement nécessaire de supposer à l'origine du processus cancéreux un mode de reproduction cellulaire aussi anormal et surtout aussi peu prouvé que la fécondation de deux cellules, l'une par l'autre, au sein des tissus. Les procédés de la multiplication cellulaire parthénogénétique sont parfaitement suffisants à produire des races cellulaires différentes de leurs générateurs, et cela s'observe aussi bien dans le développement normal où, sans nouvelle intervention de la fécondation sexuée, des cellules de différenciation progressive naissent les unes des autres, que dans les divers états pathologiques où des métaplasies cellulaires, telles que nous en avons cité un grand nombre, se forment par descendance



directe des cellules normales modifiées par les irritations inflammatoires. D'ailleurs, en fait, le mode de reproduction uniquement observé dans les néoplasies, comme dans tous les tissus normaux, est le mode parthénogénétique. Telle nous paraît être la conception actuellement la plus acceptable de la pathogénie des cancers et du mode d'action des causes irritatives.

Nous ne saurions toutefois prétendre que ces déductions, que nous avons tirées surtout de l'étude des épithéliomes et des inflammations chroniques de la peau, des muqueuses, des glandes et des viscères, soient exactement et de la même manière applicables à la genèse de tous les cancers. Seulement, et pour représenter le processus même dans son ensemble, nous avons préféré nous tenir le plus près possible de faits observés, et précisément de ceux que nous avons plus particulièrement étudiés.

Il nous paraît, en tout cas, que ces processus de prolifération néoplasique et de migration cellulaire sont la manifestation de propriétés générales dont sont capables toutes les cellules de l'organisme dans certaines circonstances, un mode de leurs réactions à un certain degré d'excitation ou d'irritation ; mais si, dans le plus grand nombre des cas, nous pouvons comprendre de la manière que nous avons dite la mise en jeu de ces propriétés cellulaires, nous devons admettre également que d'autres influences actuellement non connues peuvent avoir les mêmes effets.

Au surplus, en employant ces termes : irritation chronique, inflammation chronique, nous sommes resté dans le vague à dessein, supposant ainsi des actions multiples et complexes, irritants et excitants internes ou externes, poisons endogènes ou exogènes, entraves fonctionnelles, etc., telles que nous en pouvions admettre dans les conditions précédemment énumérées, non seulement d'inflammation chronique, mais aussi d'hétérotopie cellulaire. Rien n'empêche d'admettre également des actions parasitaires, bactériennes ou autres directes ou par le moyen de produits de sécrétion cellulaires ou parasitaires, d'autant plus vraisemblables que nous reconnaissons à ces agents la propriété d'édifier des néoplasies temporaires de tout point semblables aux tumeurs les plus authentiques (condylomes, végétations vénériennes), et cela ne fait que multiplier les causes que nous supposons très nombreuses.

*Ainsi le cancer nous apparaît comme un aboutissant d'influences pathologiques multiples et non spécifiques qui, modifiant les tissus, ont éventuellement produit une sélection cellulaire dans le sens de l'indépendance, et ont ainsi mis en action un processus dont les particularités essentielles et originales sont seulement la manifestation des propriétés mêmes des cellules émancipées.*



## VI. — TRAITEMENT.

La thérapeutique du cancer devient de jour en jour moins décourageante. Non que nous possédions encore aujourd'hui le moyen assuré de le guérir, mais, d'une part, l'intervention chirurgicale, mieux réglée, guidée par une connaissance plus précise des modes de développement et d'infection des éléments cancéreux, donne de meilleurs résultats, et, d'autre part, nous commençons à connaître, et de manières diverses, la possibilité, dans certains cas, d'une destruction élective des cellules cancéreuses dans les tumeurs mêmes et tout en respectant les éléments sains auxquels elles sont mêlées. Ce sont là, à vrai dire, surtout des promesses pour l'avenir, mais il y a déjà cependant des résultats acquis incontestables.

*CONDITIONS GÉNÉRALES DU TRAITEMENT DES CANCERS.*

C'est en nous basant sur la connaissance que nous avons du processus cancéreux que nous pouvons établir les principes généraux directeurs du traitement des cancers.

Un premier point sur lequel nous avons constamment insisté nous permet tout d'abord de parler d'un *traitement préventif* du cancer ou, plus exactement, de l'évolution cancéreuse. Le cancer, en effet, n'est pas une affection primitive ; ainsi que nous l'avons vu, et pour toutes ses formes, jamais il ne se développe sur un organe antérieurement sain, aux dépens d'éléments cellulaires normaux, mais toujours il est précédé d'une altération quelconque de la région où se fera son développement initial.

Ces altérations antérieures sont, soit des inflammations, et particulièrement des inflammations chroniques de type hyperplasique, soit des malformations de tissu, dont le caractère le plus important est l'hétérotopie cellulaire.

Évidemment, de ces lésions, le plus grand nombre ne se présentent pas avec des symptômes assez précis, assez particuliers, pour qu'on puisse reconnaître lesquelles sont plus particulièrement aptes à l'évolution cancéreuse ; et s'il convient de ne jamais laisser les inflammations chroniques s'éterniser, on ne saurait néanmoins agir dans tous les cas avec l'énergie que commanderait la prévention nécessaire du cancer.

Dans le cas où l'hyperplasie montre cependant des tendances extensives, tumorales, il est sage, si la chose est possible, d'en pratiquer l'extirpation, et dans une certaine mesure on peut dire que toute tumeur bénigne enlevée est un cancer possible guéri.

Mais il est en outre certaines de ces lésions qui sont si fréquem-



ment le point de départ de cancers qu'on a pu les qualifier de précancéreuses, et c'est plus particulièrement pour elles qu'il doit être question d'un traitement préventif.

Le type en est la leucoplasie buccale ; nous avons précédemment cité des statistiques qui montrent avec quelle fréquence le cancer de la langue peut en être la conséquence, et nous avons même montré dans une figure (fig. 21) la succession des lésions par lesquelles le processus hyperplasique de la leucoplasie se continue directement, et par suite de son évolution naturelle en épithéliome infectant, en cancer épithélial typique.

La leucoplasie est presque constamment, sinon toujours, en relation étiologique avec la syphilis ; son développement, son extension, son aggravation sont manifestement sous l'influence des irritations buccales chroniques dont le tabac constitue la plus importante. Avec ces notions, il est facile d'établir un traitement prophylactique du cancer de la langue, ou tout au moins d'une de ses formes les plus fréquentes, en traitant la syphilis et en supprimant le tabac, le traitement antisypilitique général étant utilement aidé d'un traitement également spécifique et local. Et puis, quand l'hyperplasie devient papillomateuse, il est alors nécessaire d'agir plus énergiquement, par destruction ou par extirpation.

Des exemples semblables peuvent être cités pour nombre d'autres inflammations chroniques, à la condition, bien entendu, qu'il s'agisse de lésions superficielles et, par là, accessibles à l'observation.

Et il en est de même pour les malformations hétérotopiques.

Il ne s'agit pas là non plus d'enlever toutes les verrues congénitales qui peuvent se rencontrer à la surface du corps, mais la connaissance que nous avons de leur fréquente évolution cancéreuse nous indique la nécessité, toutes les fois qu'une petite tumeur de ce genre a tendance à prendre un accroissement rapide, à devenir douloureuse, de l'extirper en totalité sans s'attarder à de vains palliatifs, qui laisseraient à la migration cellulaire, souvent précoce en ces cas, le temps de se produire, et rendraient alors l'intervention inutile. Comme exemple, nous rappellerons le petit cancer d'origine hétérotopique que nous avons représenté précédemment (fig. 1 et 2).

Le *traitement curatif idéal* consisterait, soit à arrêter la prolifération néoplasique, transformant ainsi la tumeur maligne en tumeur bénigne immobile, soit à provoquer la nécrose et la résorption des éléments cancéreux.

L'expérimentation nous en fournit quelques exemples, montrant la possibilité de semblables actions, mais qui jusqu'à présent n'ont pu être obtenues dans le traitement des cancers spontanés aussi bien de l'homme que des animaux.

Il existe en effet dans l'histoire du cancer des souris des faits mon-



trant les propriétés immunisantes et curatrices de sérums ou d'autres produits injectés aux animaux malades.

Jensen (1) a obtenu un sérum spécifique contre les tumeurs de souris en traitant des lapins par l'inoculation de cellules de ces tumeurs. Chez les souris traitées par le sérum des lapins ainsi préparés, les tumeurs s'affaissent, et celles qui sont encore petites peuvent être résorbées. Mais les résultats ont été inconstants.

Gaylord, Clowes et Baeslack (2) ont reconnu dans le sérum de souris chez lesquelles une tumeur s'était résorbée spontanément la présence de substances nuisibles au développement du cancer. Le sang de ces souris, injecté en sérum aux souris porteuses de tumeurs, produisait en peu de temps la diminution du volume de ces tumeurs, et celles-ci, examinées au microscope, présentaient l'atrophie de leurs épithéliums avec intense développement du tissu conjonctif et infiltration de cellules rondes.

Ehrlich (3) a obtenu l'immunisation des souris par le moyen des tumeurs elles-mêmes, en greffant d'abord celles qui, de par leur structure, lui étaient connues comme peu vivaces, peu aptes à la reprise ultérieure, puis d'autres plus vivaces et plus virulentes ; et il a réussi ainsi à obtenir l'immunisation contre les tumeurs les plus virulentes dans la proportion de 50 à 80 p. 100 des cas.

Mais, si intéressants que soient ces résultats, ils ne s'appliquent qu'au traitement des cancers greffés ou à la prévention contre les greffes cancéreuses, et non au traitement du cancer spontanément développé. Et de fait, des agents plus simples et dénués de toute spécificité sont parfaitement suffisants à produire cette immunisation des souris contre la greffe des tumeurs. Ainsi Bashford (4) a obtenu cette immunisation simplement par l'injection de sang de souris saine, et Schöne (5), qui a fait un grand nombre d'expériences sur ce sujet, a trouvé particulièrement efficace pour immuniser les souris la greffe d'embryons normaux de souris. Ainsi il paraît s'agir dans ces cas d'une immunisation contre les tissus greffés de l'espèce souris et nullement contre les cancers.

Il était pourtant rationnel de penser qu'en immunisant des animaux avec les cellules cancéreuses leur sérum présenterait de ce fait des propriétés carcinolytiques, spécifiques contre des cancers de même type cellulaire. Mais si, de cette conception, sont résultées d'intéressantes expériences de laboratoire, aucune action thérapeutique pratique n'en a été jusqu'à présent obtenue. Nombre d'expérimentateurs, Poncet

(1) JENSEN, Recherches expérimentales sur le cancer des souris (*Hospitalstidende*, 1903).

(2) GAYLORD, CLOWES et BAESLACK, An. Anticarcinoma serum (*Med. news*, 1905).

(3) EHRLICH, Arbeiten aus dem konigl. Institut f. Exp. Therapie z. Frankfurt, 1906.

(4) BASHFORD, *Annual report*, etc., 1906.

(5) GEORG SCHÖNE, Untersuchungen über Karzinom Immunität bei Mäusen (*Münch. med. Woch.*, 1906).



et Dor, Borrel (1), Vidal (d'Arras) (2) notamment, ont pratiqué des expériences ou des tentatives thérapeutiques de ce genre. Lucatello et Malon (3) ont obtenu un sérum leucolytique avec les globules blancs d'une leucémie myéloïde séparés du sang et injectés à une brebis et un lapin : le sérum avait un pouvoir destructeur manifeste sur les leucocytes du sang, constaté à l'examen histologique. L'action étudiée *in vivo* ne fut bien marquée que dans un cas où l'on nota une baisse notable du chiffre leucocytaire.

Vidal (d'Arras) (4) attribue l'insuccès de ces tentatives à la production d'une substance empêchante produite dans les tumeurs des cancéreux sous l'influence des injections anticellulaires et qui en annule les effets.

Par les mêmes méthodes ou des procédés analogues, Engel (5), Micheli et Donati (6), Kullmann, Romkes et Wenkebach (7), etc., ont obtenu des sérums doués de propriétés spécifiques, sérums précipitants, sérums hémolysants, mais inefficaces au point de vue thérapeutique.

Ainsi, jusqu'à présent, l'expérimentation nous fait seulement entrevoir la possibilité d'actions immunisantes et curatrices, sans nous permettre d'en obtenir la réalisation.

Une action directe sur les éléments cancéreux constitue actuellement le seul *traitement pratique et efficace* du cancer. Il faut détruire ces éléments, et les détruire tous; à ce prix est la guérison, la guérison complète et définitive, et la chose est facile à une certaine période et quand le cancer est accessible; car le cancer est tout d'abord une affection locale, il est à ses débuts circonscrit à un territoire limité de l'organisme; le traitement curatif consistera donc à enlever ou détruire ce territoire en totalité. De tous, le moyen le plus sûr est l'extirpation chirurgicale. Mais tous les agents de destruction, agents physiques, caustiques chimiques, injections modificatrices, sont éventuellement utilisables.

(1) BORREL, Épithélioses infectieuses et épithéliome (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1903).

(2) VIDAL (d'Arras), Sérothérapie du cancer (*XVIII<sup>e</sup> Congrès de l'Assoc. franç. de chir.*, 1905).

(3) LUCATELLO et MALON, Di un siero leucolitico antileucemico (*Gazzetta degli Ospedali delle cliniche*, 1903).

(4) E. VIDAL (d'Arras), Sur la production et la nature d'une substance empêchante dans les tumeurs des cancéreux traités par les sérums cytolytiques spécifiques (*Soc. de biol.*, 1906). — Sur les moyens de combattre l'action de la substance empêchante produite dans les tumeurs des cancéreux traités par les sérums cytolytiques spécifiques (*Soc. de biol.*, 1907).

(5) ENGEL, Essai de préparation d'un anticorps au moyen du sérum des carcinomateux (*Deutsche med. Woch.*, 1903).

(6) F. MICHELI et M. DONATI, Sulle proprietà emolitiche degli estratti di organismi di tumori maligni (*Riforma medica*, 1903).

(7) KULLMANN, Ueber Hämolyse durch Carcinomextracte (*Berl. klin. Woch.*, 1904). — ROMKES et WENKEBACH, Tentative de préparation d'un sérum carcinolytique (*Journ. de path. gén.*, 1904).



Nous verrons même que, de ces procédés, l'un deux, l'emploi des rayons de Röntgen, nous apparaît déjà, malgré que son action soit encore singulièrement limitée, comme particulièrement intéressant en ce qu'il peut détruire les éléments cancéreux, tout en respectant les éléments sains avoisinants.

Voilà donc les procédés du *traitement curatif* des cancers, et leur efficacité dépend surtout de la circonscription des lésions permettant leur destruction totale.

Mais quand, par leur extension progressive, et surtout leur migration à distance, les cellules cancéreuses se sont mises hors de portée, ou bien quand d'emblée le cancer s'est développé dans un organe inaccessible, il ne saurait plus, dans l'état actuel de nos connaissances, être question de traitement curatif, et seul un *traitement palliatif* peut être employé ; il consistera, selon les cas, soit dans l'application des mêmes méthodes, permettant tout au moins la destruction partielle des tumeurs accessibles, soit dans l'emploi de topiques et de médicaments divers, venant répondre à la diversité même des indications symptomatiques.

Nous allons passer en revue ces diverses modalités de la thérapeutique anticancéreuse.

D'abord les *méthodes curatives* : *extirpation chirurgicale, destruction par les cautères ou les caustiques, par les agents physiques*. Nous insisterons plus particulièrement sur la *radiothérapie*, méthode encore nouvelle, et dont l'action spéciale, que nous avons pu, dans quelques cas, étudier histologiquement quant à ses résultats, nous paraît d'un grand intérêt aussi bien théorique que pratique.

Nous verrons ensuite des méthodes diverses considérées comme plus ou moins *spécifiques* par leurs inventeurs, et qui, pour la plupart inspirées d'une pathogénie infectieuse, mettent en action les divers procédés de la thérapeutique antimicrobienne, *sérothérapie, bactériothérapie, toxinothérapie*. Il s'agit là d'essais expérimentaux utiles à connaître, mais dont l'efficacité n'est pas actuellement suffisamment démontrée pour qu'on puisse faire fond sur leur emploi.

Le *traitement palliatif et symptomatique* que nous exposerons en dernier renferme bien des médicaments et des procédés d'une efficacité inégale ; les uns sont les agents indispensables, qui permettent de combattre tels ou tels symptômes pénibles ou dangereux, telles ou telles complications qui menacent immédiatement l'existence ou rendent la vie intolérable ; les autres, d'utilité moins précise, sont néanmoins importants à connaître, et leur nombre est un avantage de plus, car ils permettent au médecin de varier sa thérapeutique, chose indispensable dans des affections progressives et de longue durée comme le sont la plupart des cancers, et d'obvier



ainsi au découragement qu'un traitement uniforme indéfiniment prolongé ne manquerait pas d'inspirer au malade.

#### *TRAITEMENT CHIRURGICAL.*

Nous n'avons pas à décrire ici la technique de l'intervention chirurgicale dans la cure des cancers. Mais nous devons seulement tirer de notre étude du processus cancéreux les indications précises qui doivent servir de guide dans l'application de ce mode de traitement.

Ainsi que nous l'avons exposé, tout le cancer est dans les cellules cancéreuses ; enlever les cellules cancéreuses, c'est donc guérir le cancer ; laisser une fraction, si petite soit-elle, des cellules cancéreuses, c'est permettre la reproduction du cancer et rendre plus ou moins inutile l'intervention.

Ces cellules cancéreuses sont des cellules de l'organisme qui, en un seul point très circonscrit, ont suivi l'évolution néoplasique, dont le début est constamment local. L'extirpation peut donc facilement être totale, si l'on attaque le cancer à son début.

L'accroissement du cancer résulte de l'infiltration des cellules cancéreuses de proche en proche dans les tissus ; cette émigration se fait cellule à cellule, elle progresse ainsi toujours plus loin que l'examen clinique ne peut le laisser reconnaître ; pour être totale, l'extirpation doit donc dépasser largement la zone limite apparente du cancer.

L'extension du cancer se fait en outre par les voies vasculaires sanguines et lymphatiques.

La propagation par les voies sanguines résulte d'un envahissement de la paroi des vaisseaux, des capillaires ou des veines, suivi de la pénétration dans la cavité vasculaire des cellules cancéreuses. Celles-ci peuvent être momentanément immobilisées par une coagulation du sang ; mais elles peuvent néanmoins se multiplier ; ou primitivement elles sont libres et susceptibles d'être entraînées par le courant sanguin. Alors il n'y a plus de limites à la progression du cancer, qui peut être disséminé dans tous les organes de l'économie. L'envahissement des voies sanguines ne donne aucune indication positive au traitement opératoire du cancer, car il ne peut être prévenu et, une fois produit, il annule le bénéfice de l'intervention par la généralisation qui en est la conséquence. Il est heureusement moins commun dans les cancers externes, qui sont surtout ceux qui relèvent de la chirurgie, que dans les cancers internes viscéraux, où il constitue le gros obstacle à la guérison.

La propagation par les voies lymphatiques est au contraire extrêmement importante à connaître pour le chirurgien, car de cette connaissance découlent des indications opératoires de premier ordre.



L'envahissement des voies lymphatiques par les cellules cancéreuses est graduel et progressif. Il se compose d'étapes successives, selon lesquelles la conduite à tenir sera différente. Les cellules, en effet, cheminent avec une relative lenteur dans les vaisseaux lymphatiques, que leur progression s'effectue à l'état libre et suivant le cours de la lymphe, ou qu'elles produisent, en se multipliant à l'intérieur des conduits, des masses solides, en cordons moniliformes, qui constituent la lymphangite cancéreuse. Pénétrées dans les radicules lymphatiques du territoire où se développe le cancer, les cellules émigrent ainsi d'abord dans les troncs environnants, pour cheminer jusqu'au ganglion le plus voisin, le ganglion de la région. Ce sont là les premières étapes, *étape locale* pour l'envahissement des réseaux et des troncs au pourtour de la tumeur, *étape régionale* quand l'envahissement des ganglions de la région s'est produit.

De là il faut conclure qu'il ne suffit pas, quand on intervient au cours de l'étape locale, et plus encore de l'étape régionale, d'agrandir proportionnellement la zone d'extirpation pour être toujours au delà des parties envahies, mais que, pour chaque région, une connaissance approfondie des voies lymphatiques est nécessaire pour régler d'après elle le tracé de l'opération.

L'envahissement des ganglions se fait donc ainsi dans des régions précises, et spéciales pour chaque localisation cancéreuse.

A ce moment se pose la question, importante au point de vue pratique, de savoir quelle est la signification de l'envahissement ganglionnaire et quelle influence il peut avoir sur la marche du cancer. Tandis, en effet, que le plus grand nombre des chirurgiens, considérant l'adénopathie cancéreuse comme un foyer néoplasique aussi dangereux pour l'organisme que la tumeur primitive elle-même, en préconisent l'ablation, quelques-uns, Ozenne (1) notamment, voient dans ce qu'ils appellent la « barrière ganglionnaire » un obstacle au moins temporaire à la généralisation et devant, pour cette cause, être respecté.

P. Raymond (2) pense même que le ganglion agit dans ces cas comme organe de défense contre les cellules cancéreuses.

Il ne paraît pas douteux que les ganglions ne soient, en raison de leur structure même, un certain obstacle à l'extension du cancer, les cellules cancéreuses qui y sont parvenues s'y arrêtant pour proliférer sur place et y former une nouvelle tumeur. Mais il est également certain que, de cette nouvelle tumeur, partiront de nouvelles cellules qui, suivant les voies efférentes, continueront l'infection cancéreuse de ganglion à ganglion, de manière à transformer toutes

(1) OZENNE, A propos de l'engorgement ganglionnaire dans le traitement des cancers du sein (*Revue des maladies cancéreuses*, 1901).

(2) P. RAYMOND, De l'ablation des ganglions dans le cancer (*Revue des maladies cancéreuses*, 1901).



les chaînes ganglionnaires, et arriveront ensuite, de façon ou d'autre, au canal thoracique qui les conduira finalement dans la circulation sanguine. De sorte que si les ganglions peuvent retarder l'infection générale en arrêtant les cellules au passage, ils la rendent plus sûre, en leur fournissant un terrain de culture favorable, où elles pourront pousser et se multiplier à l'infini. C'est du moins ce que montre l'étude histologique des ganglions envahis, la croissance luxuriante des cellules néoplasiques, la transformation du ganglion en tissu cancéreux et la production de tumeurs souvent plus volumineuses que le foyer initial, aux dépens de ces proliférations métastatiques. Mais des phénomènes de défense, de phagocytose, de lutte des éléments cellulaires du ganglion contre les cellules qui les envahissent, nous n'en avons jusqu'à présent rencontré aucune trace. Et si l'on veut se reporter à la figure que nous avons précédemment donnée du début de l'envahissement des ganglions par les cellules cancéreuses (fig. 12), on y verra ces cellules néoplasiques semblant libres et circulantes dans les sinus, les éléments avoisinants ne paraissant aucunement influencés par leur présence, et la disposition générale, la texture du tissu ne semblant à ce moment aucunement modifiée. Et plus tard, quand, par prolifération sur place, ces cellules ont formé une masse tumorale dans le ganglion, les éléments paraissent bien s'être développés librement, sans obstacle apparent à leur croissance (fig. 13).

Rien n'autorise donc à conclure au rôle utile des ganglions, en dehors du retard que mécaniquement ils peuvent apporter à la progression des cellules cancéreuses, et, quand ils sont envahis, ils doivent être enlevés.

Enfin les cellules cancéreuses sont particulièrement aptes à se greffer en tous les points où elles sont transportées, les métastases en sont la preuve, et aussi bien à la surface des plaies opératoires que dans la profondeur des tissus. Le cancer doit donc être extirpé de manière qu'à aucun moment de l'opération les tissus cancéreux ne soient ouverts, laissant tomber leurs cellules vivaces sur le champ opératoire, qu'elles pourraient ainsi ensemençer. Et il ne suffit pas, pour parer à ce danger, de ne pas inciser ou morceler les tumeurs apparentes, il faut aussi penser aux traînées invisibles et impalpables des lymphangites profondes qui, divisées par le couteau, pourront fort bien suffire à cet ensemençement des plaies. D'où cette indication, dont se sont inspirées les techniques les plus modernes, d'enlever, quand la chose est possible, d'une seule masse la tumeur et la région ganglionnaire envahie, sans sectionner les vaisseaux, probablement infectés de cellules cancéreuses, qui se rendent de l'une à l'autre.

Les résultats du traitement opératoire des cancers sont variables selon les formes, le siège, les modalités de l'intervention. Mais deux conditions surtout sont importantes, la précocité de l'intervention



qui permet l'extirpation totale du cancer, et le plus ou moins de malignité de la tumeur, point sur lequel Reclus, dans une discussion récente à l'Académie de médecine, a fort justement insisté, et qui fait que telle opération parfaitement conduite, aussi complète que possible, et dans les meilleures conditions apparentes pour la réussite, sera rapidement suivie de récurrence, tandis que tel autre cas, plus ancien, plus étendu, difficilement enlevable, peut-être même incomplètement opéré, fournira des survies étonnantes, avec un arrêt plus ou moins complet du processus. Il n'en faudrait pas, bien entendu, conclure à l'inutilité des techniques perfectionnées, mais il faut aussi garder le souvenir de ces succès en apparence injustifiés, pour apprécier les résultats de certains des traitements préconisés dans la cure des cancers et les observations fournies à l'appui de leur efficacité.

Il n'entre pas dans notre plan de passer en revue les résultats obtenus dans la cure chirurgicale des divers cancers, mais il est utile de citer quelques exemples pour en montrer à la fois la valeur et la contingence.

Le cancer des lèvres, lésion superficielle et facile à diagnostiquer de bonne heure, donne une forte proportion de guérisons durables. Ainsi, une statistique de la clinique chirurgicale de Bonn, rapportée par Fricke, accuse, sur 137 cas, la récurrence survenant dans 41 cas seulement avant trois ans. Thiersch, Hutchinson (cités par A. Broca, *Traité de chirurgie*) ont suivi des opérés sans récurrences pendant quinze et vingt ans, et nous-même connaissons un cas de cancer de la lèvre inférieure où l'opération date actuellement de vingt-sept ans, la guérison se maintenant absolument complète.

Pour le cancer de la langue, les résultats sont « lugubres », disait Trélat, rapportant une statistique où, sur 12 cas, on comptait 4 morts opératoires et 8 récurrences de quatre à six mois (1).

La discussion provoquée par la communication de Poirier (2) sur le traitement du cancer de la langue, à l'Académie de médecine en 1906, nous fournit sur ce point des documents récents. Poirier préconisait un procédé d'exérèse qu'il avait fait connaître en 1902 (Société de chirurgie) et dont la caractéristique était « l'ablation totale et bilatérale des territoires lymphatiques de l'organe par une opération précoce et large ». A l'appui il rapportait une statistique de 32 cas, tous de grande gravité par l'étendue des lésions et l'altération de l'état général, avec 8 morts; 7 des suites immédiates de l'opération et une mort au dixième jour à la suite d'une injection d'adrénaline pour arrêter une hémorragie nasale; 11 récurrences dans l'année; 5 de

(1) Cité par COUDRAY, Le rôle des ganglions lymphatiques dans l'infection cancéreuse (*Revue des maladies cancéreuses*, 1901).

(2) POIRIER, Sur la curabilité du cancer en général et du cancer de la langue en particulier (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 20 octobre 1906).



ces récidives ont été opérées de nouveau ; l'opération a prolongé 3 de ces malades, et les 2 autres paraissent guéris depuis treize et sept mois ; 8 opérés demeurent guéris depuis cinq ans, cinq ans, quatre ans, trois ans, trois ans, deux ans, un an et demi, quelques mois ; 5 opérés ont été perdus de vue. Les récidives se sont manifestées 5 fois dans des ganglions qui, non aperçus, avaient été laissés, et 6 fois par une induration et une infiltration en nappe de toute la région du cou, récidives en nappe indurée qui pourraient peut-être résulter d'une inoculation par déchirure au cours de l'opération des ganglions ramollis (1).

D'après Berger (2), la mortalité opératoire est de un tiers et plus pour les cas où le cancer est étendu au plancher de la bouche, et pour tous ceux où il dépasse la moitié antérieure de la langue. Elle est de la moitié pour les cas où il a dû, afin de créer une voie d'accès, sectionner le maxillaire inférieur. La mort est presque toujours la conséquence d'une bronchopneumonie septique. Par contre, la guérison peut se maintenir depuis fort longtemps, et Berger en rapporte des exemples allant jusqu'à dix ans de survie sans récidive. Reclus cite des cas plus remarquables encore, treize ans, dix-sept ans et même vingt ans sans récidive (3).

Le cancer du sein est plus que tout autre justiciable de l'intervention chirurgicale ; et il semblerait au premier abord que, la superficialité de l'organe, favorisant un diagnostic précoce de ses altérations, les résultats dussent avoir toujours été des meilleurs. Et pourtant Paget déclarait que, sur 500 cancers, il avait vu la récidive survenir 499 fois.

L'étude minutieuse des voies de l'infection lymphatique paraît avoir considérablement amélioré la technique de l'intervention et, par là, ses résultats ; les recherches de Kirmisson, de Heidenhain, de Rieffel, etc., ont permis aux chirurgiens américains Meyer et Halsted d'établir une méthode d'extirpation large du sein, avec enlèvement des pectoraux et du contenu de l'aisselle, graisse et ganglions, d'une seule pièce et sans morcellement des parties, qui a déjà donné des résultats remarquables. Dans les statistiques de Halsted, où tous les cas ont été contrôlés par le microscope, les guérisons durables après les opérations extensives atteignent près de 50 p. 100. Les relevés de Braquehay, de Cestan, de Bauby, de Mériel, de Le Dentu, encore un peu récents, et qui n'ont guère été établis qu'à partir de 1898, s'annoncent néanmoins excellents et paraissent ne devoir le céder en rien à ceux de Halsted (Reclus).

(1) Guinard a rapporté un fait de ce genre, d'ensemencement de la plaie par rupture d'un ganglion cancéreux. — Récidive des tumeurs malignes par inoculation opératoire (*Union médicale*, 1895).

(2) BERGER, *C. R. de l'Acad. de méd.*, 13 novembre 1906.

(3) RECLUS, *Ibid.*, 26 décembre 1906.



Le Dentu a fourni sur ce point une statistique bien démonstrative. Partageant ses opérées en deux groupes, il observe, après les opérations tardives ou économiques et suivant les anciennes techniques, une survie moyenne de trois ans et six mois ; tandis que les opérations larges et dirigées par les principes modernes donnent une survie moyenne de six ans et neuf mois, avec des durées maxima de treize et quatorze ans (1).

Aussi Reclus (2) croit-il pouvoir conclure « que les opérations nouvelles, malgré leurs exérèses énormes, ne sont pas dangereuses, ainsi qu'on aurait pu le croire, la mortalité du fait de l'intervention ne dépasse pas 2 p. 100 ; elles donnent comme survie des résultats supérieurs à ceux que donnaient les anciennes techniques et, bien que la méthode date de moins de quinze années, on a recueilli déjà nombre d'observations où l'opérée est morte cinq, dix, douze ans après l'intervention, d'une autre affection que le cancer ».

Les cancers profonds, difficilement enlevables en totalité et dont la zone ganglionnaire régionale est plus ou moins complètement inaccessible, donnent de plus mauvais résultats, pourtant améliorés par le perfectionnement des techniques.

Ainsi, pour le cancer du rectum, une ancienne statistique de Trélat (3), d'extirpation par le procédé de Lisfranc, donne, sur 7 cas, 3 morts opératoires, 2 récidives rapides, et 1 cas sans récidive au bout de trois ans.

En 1900, Krönlein, réunissant les statistiques de 11 chirurgiens, obtient les moyennes suivantes, basées sur 881 cas : mortalité opératoire 20 p. 100, survie sans récidive au bout de trois ans 14,8 p. 100 (4).

Le cancer de l'utérus, qui pourtant se généralise si peu par voie sanguine, mais infecte de bonne heure les voies lymphatiques de la région, donne de très médiocres résultats opératoires.

On peut cependant citer des guérisons durables ou, plus exactement, des survies sans récidives, de cinq ans (Quénu, Terrier, Hartmann, Routier), six ans (Le Dentu, Pozzi), de neuf, dix, douze ans, douze ans et demi (Richelot) (5).

De même, pour l'estomac, Bœckel (6), sur 46 cas d'ablation totale ou subtotale, compte 16 morts imputables à l'opération même, dont 9 par collapsus dans les douze heures, 7 par péritonite suppurée, et 28 guérisons opératoires dont 7 non suivies, 11 récidives entre

(1) LE DENTU, Sur le traitement du cancer, etc. (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 8 janvier 1907).

(2) P. RECLUS, Leçon sur l'extirpation des cancers du sein, 1905.

(3) Cité par COUDRAY, *Loc. cit.*

(4) KRÖNLEIN, *XXIX<sup>e</sup> Congrès all. de chir.*, 1900.

(5) RICHELOT, Hystérectomie vaginale pour cancer de l'utérus (*Rapport au XIII<sup>e</sup> Congrès int. Paris, 1900*).

(6) J. BÖECKEL, De l'ablation de l'estomac. Paris, 1903.



cinq mois et cinq ans, 1 mort d'occlusion intestinale, 1 mort de phtisie, et 8 vivants sans récurrence depuis un temps variant de un à onze ans. Kocher (de Berne) (1), sur 97 excisions de l'estomac pour cancer pratiquées depuis 1881, compte 20 survivants, 3 depuis cinq ans, 1 depuis six ans, sept ans, onze ans, seize ans. On peut encore citer les cas de Tuffier (2) (six ans), Hartmann (six ans), Chaput (cinq ans), Hayem et Bensaude (huit et six ans), etc. (3).

Bien entendu, quand nous parlons ici de guérison, le terme ne doit pas s'entendre au sens où nous l'employons communément en médecine; la durée de trois ans sans récurrence dont se contente Billroth pour parler de guérison, celle même de sept ou huit ans qu'exigeait Velpeau, ne sont nullement suffisantes, et ne prouvent aucunement la disparition complète et totale de tous les éléments cancéreux. En fait, il n'est pas possible de fixer une limite chronologique à la récurrence des cancers. Ce n'en est pas moins un résultat très satisfaisant qu'une survie de plusieurs années, sûrement due à l'intervention, et d'autant plus important qu'actuellement du moins, et exception faite de quelques cancers très superficiels ou de variété particulière, l'intervention chirurgicale constitue le seul traitement efficace que nous puissions employer contre le cancer.

Et comme nous venons de le voir, elle peut, même pour des cancers profonds, qui, tels que celui de l'estomac, ne sauraient jamais être diagnostiqués et par conséquent opérés à une époque voisine de leur début, donner encore d'excellents résultats.

Ces résultats sont d'autant meilleurs que les techniques sont plus perfectionnées et suivent de plus près les indications qu'une connaissance mieux approfondie de la marche des cancers a permis de formuler; mais, malgré tout, il demeure une incertitude presque absolue sur l'évolution ultérieure de chaque cas considéré en particulier; des formes relativement circonscrites, opérées largement, de bonne heure, donnant des récurrences rapides, et des conditions précisément inverses aboutissant à des succès inespérés. Cela tient évidemment à la variabilité de marche des cancers, aux contingences de leur migration cellulaire, et à l'inégale activité prolifératrice dont sont pourvues leurs cellules; cela tient aussi à des causes excitatrices de cette prolifération, que nous ne connaissons que fort imparfaitement, mais parmi lesquelles le traumatisme doit certainement jouer son rôle, et à ce point de vue l'intervention chirurgicale incomplète, irritant les éléments cancéreux qu'elle laisse dans les tissus, peut être parfaitement cause d'aggravation du processus et de généralisation rapide.

L'utilité de l'intervention chirurgicale dans les cancers ne se

(1) *Congrès français de chirurgie*. Paris, 1904.

(2) TUFFIER, *Soc. de chir.*, 1904.

(3) HAYEM et BENSAUDE, *Congrès int. de médecine*. Lisbonne, 1906.



borne pas aux opérations curatives, d'extirpation plus ou moins complète des lésions; des opérations palliatives peuvent d'autres manières rendre service et prolonger souvent dans des proportions très notables la vie des malades. Les cancers, en effet, ne sont pas seulement nuisibles en raison de leurs propriétés spécifiques, infectantes et toxigènes; ils agissent aussi comme tumeurs en entravant les fonctions des organes dans lesquels ils se sont développés, et plus particulièrement au niveau des conduits, ils déterminent des compressions ou des oblitérations contre lesquelles la chirurgie est toute-puissante; permettant au malade de respirer par la trachéotomie dans le cancer du larynx; de s'alimenter par la gastrostomie dans le cancer de l'œsophage; rétablissant le cours des matières dans le cancer du pylore, de l'intestin; de la bile dans les cancers des voies biliaires; ou permettant leur évacuation au dehors par l'établissement d'un anus contre nature dans les cancers du rectum. Inutile de multiplier les exemples. Mais il est remarquable, dans ces cas, d'observer bien souvent, en même temps que le rétablissement des fonctions, une suspension plus ou moins complète des signes de cachexie et un arrêt souvent prolongé de la marche du cancer; la suppression des irritations fonctionnelles amenant ce dernier résultat. Quant au premier, il nous montre combien est complexe la cachexie cancéreuse, et quelle importance ont dans sa production les entraves organiques indirectement suscitées par le développement de la tumeur et indépendantes de sa nature particulière.

Enfin, dans les modalités diverses de l'intervention chirurgicale, il faut citer les tentatives de modification de la nutrition des néoplasmes inopérables, par les ligatures vasculaires (1), qui n'ont d'ailleurs donné que d'assez médiocres résultats, et les interventions indirectes, telles que la castration ovarienne dans les cancers du sein, opération préconisée par Beatson (de Glasgow) et à l'appui de laquelle Reynès (de Marseille) (2) a présenté un cas favorable. Guinard, Poirier, Peyrot, Thiéry, etc., en ont retiré des améliorations temporaires.

#### DESTRUCTION LOCALE DES CANCERS PAR CAUTÉRISATION OU ACTIONS MODIFICATRICES DIVERSES.

En dehors de l'extirpation chirurgicale, la destruction du cancer peut encore être obtenue par cautérisation, cautères signés ou caustiques chimiques, soit par l'emploi de substances modificatrices diverses. Il ne s'agit plus là d'ailleurs de méthodes d'une application générale, mais pour la plupart restreintes à certaines formes ou certaines

(1) TUFFIER, Essai sur les ligatures vasculaires dans les tumeurs inopérables et dans certaines infections (*Congrès français de chirurgie*, 1897).

(2) H. REYNÈS, Traitement des cancers inopérables de la mamelle par la castration ovarienne (*Congrès français de chirurgie*, 1903, 1904).



localisations du cancer et notamment pour les épithéliomes superficiels et relativement bénins de la peau. Plus particulièrement pour les cancers cutanés, elles présentent, au point de vue de l'application, du délabrement moindre, d'une acceptation plus facile de la part des malades, certains avantages qui ne sont pas à dédaigner.

La *caulérisation ignée* au thermocautère ou au galvanocautère, qui donne plus de précision, est préférée par Gaucher (1) pour les petits épithéliomes superficiels, comme permettant mieux d'éviter les greffes ou auto-inoculations. Il en complète l'effet par des pansements au chlorate de potasse en pommade au sixième ou au tiers.

Un très grand nombre de méthodes de traitement dermatologique des cancers cutanés mettent en œuvre les *caustiques*. D'après Darier, il faut, parmi ces derniers, résolument rejeter ceux dont l'action est faible et peu pénétrante, tels que le nitrate d'argent, le phénol, la résorcine, le chlorate de potasse, l'acide salicylique, l'acide pyrogallique, l'acide lactique. La teinture de thuya, l'extrait de chélidoine, le bleu de méthylène ont, comme tant d'autres moyens, des guérisons à leur actif, mais ne méritent à aucun titre la préférence dont quelques-uns les ont honorés. On écartera de même les caustiques dont l'application est par trop douloureuse, et qui attaquent les tissus sains, au moins autant qu'ils détruisent le néoplasme, c'est-à-dire les acides sulfurique, nitrique, chlorhydrique, le nitrate acide de mercure, le sublimé, le chlorure de zinc, etc. Cependant, l'acide chromique à 1 p. 5 ou 1 p. 10, qui donne très rapidement une escarre sèche, la potasse caustique ou la pâte de Vienne, qui produisent une escarre molle, peuvent être utilisés pour traiter des épithéliomes des muqueuses, ou pour détruire la partie superficielle d'une tumeur dont on veut poursuivre les racines par d'autres moyens (2).

L'*acide arsénieux* est depuis longtemps considéré comme le meilleur des escarrotiques anticancéreux. On a employé la poudre du frère Côme (acide arsénieux 1, cinabre 5, éponge calcinée 2), celle de Manec (acide arsénieux 1, cinabre 3, éponge calcinée 6) et d'autres encore, ou plus simplement l'acide arsénieux mêlé à parties égales ou doubles de gomme arabique pulvérisée, additionné d'eau jusqu'à consistance de pâte et appliqué sur la tumeur préalablement avivée. La douleur est forte, et il est très difficile d'apprécier combien de temps on doit laisser agir le caustique ; on prolonge d'ordinaire l'application de douze heures à plusieurs jours, ou même jusqu'à la chute de l'escarre.

Le procédé de Cerny et Trunecek (3) est progressif et par consé-

(1) GAUCHER, Traitement de l'épithélioma cutané (*Congrès international de dermatologie*. Londres, 1896).

(2) J. DARIER, Traitement des épithéliomes, in *La pratique dermatologique* de BESNIER, BROcq, JACQUET.

(3) S. CERNY et C. TRUNECEK de Prague), *Semaine médicale*, 1897, 1899.



quent moins aveugle et moins douloureux ; il jouit actuellement d'une faveur méritée. On commence par mettre à nu et crouter superficiellement avec une curette la surface à cautériser, ou bien on en détruit l'épiderme protecteur à l'aide du galvanocautère. On badigeonne ensuite cette surface au pinceau avec une solution arsenicale sursaturée (acide arsénieux 1 gramme, eau distillée et alcool à 90°,  $\approx$  50 grammes). On laisse évaporer à l'air libre, puis on panse à plat ou, mieux, on laisse l'ulcère sans pansement. Ces badigeonnages sont renouvelés tous les jours ou tous les deux jours. La croûte se détache facilement du cinquième au huitième jour et on trouve au-dessous une surface blanche si tout le tissu épithéliomateux a été détruit, ou une surface marbrée de gris et de rouge dans le cas contraire ; on fait alors une ou plusieurs séries nouvelles de cautérisations jusqu'à résultat complet.

Quand la masse néoplasique est volumineuse, il faut favoriser l'action en profondeur du caustique en pratiquant dans la tumeur des tranchées au couteau galvanique.

La douleur est rarement très vive et dure peu. On peut la modérer encore en saupoudrant d'orthoforme la surface cautérisée ou, comme l'a proposé Ginestous (1), en incorporant l'orthoforme à la solution arsenicale (orthoforme et acide arsénieux,  $\approx$  1 gramme ; alcool et eau bouillie,  $\approx$  40 grammes). Il se produit parfois une réaction inflammatoire de voisinage assez intense ; on l'atténue par des pulvérisations chaudes avec une solution de boricine. Cette réaction paraît utile : c'est grâce à elle peut-être que sont détruits les tractus et ilots épithéliomateux aberrants.

Comparé à l'ablation chirurgicale, le traitement par les caustiques a l'avantage d'être moins effrayant pour le malade, et moins mutilant. On ne détruit ainsi que le minimum de tissus sains, ce qui est de grande importance en certaines régions, aux paupières et au nez par exemple. De plus, la méthode peut s'employer dans des cas où l'extirpation serait impossible, dans les épithéliomes superficiels très étendus.

Sauf dans la bouche où l'on fera mieux de ne pas se servir de l'arsenic, l'intoxication n'est pas à craindre, pour peu qu'on procède prudemment en calculant les doses employées.

Pour les formes de cancers superficiels, une méthode mixte convient également dans nombre de cas. Elle consiste à enlever la masse principale de la tumeur par un raclage énergique à la curette tranchante, après anesthésie locale ; puis, l'hémorragie étant arrêtée avec de l'ouate, on cautérise le fond au thermocautère, ou on y applique un caustique. E. Vidal bourrait la plaie de chlorate de potasse en poudre, qu'il renouvelait pendant un ou deux jours, puis pansait avec une solution du même sel.

(1) GINESTOUS, *Gaz. hebdomadaire de Bordeaux*, 1898.



Howitz (de Copenhague) (1) fait suivre le curettage ou la cautérisation d'une congélation à l'anesthile.

Un caustique autrefois fort employé et doué en outre de propriétés hémostatiques et antiseptiques énergiques est le *chlorure de zinc*. Sous forme de pâte durcie, la pâte de Canquoin (*chlorure de zinc* 32, farine de froment sèche 24, oxyde de zinc 8, eau distillée 4), on en fabriquait des flèches qui, enfoncées dans les anfractuosités des tumeurs ulcérées ou dans des incisions préalables, servaient à nécroser les néoplasmes volumineux; on l'employait également en gâteau sur les ulcérations planes. D'autres utilisaient le sel déliquescent en badigeonnage dans les cavités ulcéreuses. Bonnet, Richet ont aussi employé en injections des solutions concentrées. Ces pratiques sont aujourd'hui abandonnées, en raison de l'incertitude des résultats et des accidents qui pouvaient résulter de mortifications plus étendues souvent qu'on ne pouvait prévoir.

Mais, plus récemment, Lannelongue a essayé d'appliquer au cancer sa *méthode sclérogène* d'injections interstitielles de chlorure de zinc au dixième ou au vingtième. Les injections sont faites à la limite des tumeurs pour provoquer la sclérose périphérique atrophiante. Coudray (2) aurait ainsi obtenu un ralentissement de la marche de plusieurs cancers.

En dehors des caustiques, d'autres *substances modificatrices* sont capables, injectées dans les tumeurs, d'y déterminer des nécroses plus ou moins étendues et plus ou moins électives.

La *trypsine* a été d'abord préconisée par J. Beard (d'Edimbourg) en raison de conceptions théoriques tirées d'une parenté supposée du diabète et du cancer, dont le développement serait sous l'influence d'une action glycolytique défectueuse du pancréas. Expérimentant chez les souris, Beard a vu que les injections de trypsine déterminaient la dégénérescence des cellules néoplasiques tout en respectant les tissus normaux environnants (3).

Blumenthal, Bergell, Dörpinghaus ont montré que la *pepsine* n'a aucune action sur le cancer vivant, et agit à peine *in vitro* sur les tissus carcinomateux ou sur les substances albuminoïdes qui en ont été isolées; tandis que la *trypsine* digère facilement le carcinome extirpé ou les substances albuminoïdes qui en proviennent, et exerce encore une action protéolytique, il est vrai moins énergique et plus limitée, sur la tumeur vivante. La papaïne aurait une action analogue.

Cliniquement, le traitement par la *trypsine* n'a donné que d'assez

(1) HOWITZ, *Congrès scandinave de chirurgie*, 1901.

(2) COUDRAY, Des injections périphériques sclérogènes de chlorure de zinc dans le traitement des tumeurs malignes (*Revue des maladies cancéreuses*, 1898).

(3) J. BEARD, The action of trypsin upon the living Cells of Jensen's mouse tumour (*Brit. med. Journ.*, 1906).



médiocres résultats. Von Leyden et Bergell (1) ont pratiqué des injections locales chez un grand nombre de cancéreux, ou leur ont fait ingérer de la pancréatine, sans obtenir de guérisons. Mais les injections amenaient la dissolution partielle des tumeurs. Pusey (2) a traité par la trypsine 7 cas de carcinome inopérable et 1 cas de sarcome à cellules rondes; à la suite des injections, il a observé un gonflement inflammatoire, et dans 6 ou 8 cas des abcès aseptiques. Sauf un cas, les tumeurs ne furent pas améliorées; et dans les cas où de nombreuses injections avaient été faites, il s'ensuivit une cachexie très prononcée. Morton et Jones (3) ont également observé des faits négatifs.

Devant l'échec thérapeutique de la médication par la trypsine, Von Leyden et Bergell ont eu l'idée d'essayer un *ferment protéolytique* tiré des foies triturés d'animaux. Ce ferment, qui possédait la propriété d'amener la dissolution de certaines peptones non attaquées par la trypsine, a été injecté dans un cas de sarcome du cou, dans un autre de carcinome récidivant du sein, et dans un troisième de carcinome du vagin et de l'utérus. Ces malades, qui avaient des métastases partout, ont succombé. Cependant l'action de ces injections a été des plus remarquable, la destruction par dissolution de la masse cancéreuse s'effectuait avec une telle rapidité et une telle énergie que Von Leyden et Bergell comparent l'action de ces injections à l'action destructive de la nitroglycérine. Et c'est même la violence de cette destruction accompagnée de la formation de substances toxiques qui a obligé Von Leyden et Bergell à renoncer à l'emploi de ces injections. Ils y voient d'ailleurs la manifestation d'une action spécifique et pensent même pouvoir tirer de ces observations des déductions pathogéniques, l'énergie d'accroissement du cancer tenant précisément à l'absence de ce ferment chez les cancéreux (4).

#### TRAITEMENT PAR LES AGENTS PHYSIQUES.

Le traitement du cancer par les agents physiques ne présente pas l'importance du traitement chirurgical, leurs applications étant encore singulièrement limitées. Mais il y a là des méthodes d'une puissance incontestable, encore au début de leur emploi et qui nous semblent pleines de promesses d'avenir. Nous nous occuperons plus particulièrement de la radiothérapie, qui est actuellement la plus

(1) VON LEYDEN, Ueber die Probleme der Kurativen Behandlung der Carcinome des Menschen (*Internat. Konf. f. Krebsforschung*, 1906). — VON LEYDEN et BERGELL, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1907.

(2) PUSEY (W.-A.), Trypsin in malignant growths (*Journ. Amer. med. Assoc.*, 1906).

(3) MORTON et JONES, *Lancet*, 1907.

(4) VON LEYDEN et BERGELL, *Deutsche med. Woch.*, 1907. — ROMME, Le traitement du cancer par les ferments protéolytiques (*Presse médicale*, 1907).



importante de ces méthodes, et qui, en dehors de son utilité pratique, nous paraît plus particulièrement intéressante par les modifications électives qu'elle détermine sur les éléments cancéreux, et que nous avons pu constater dans quelques cas dont nous avons pratiqué l'étude histologique.

Mais auparavant nous citerons brièvement quelques autres méthodes.

L'emploi des *courants de haute fréquence* sous la forme d'effluves ou d'étincelles mono ou bipolaires a été préconisé par Rivière (1), et également utilisé par de Keating Hart (2), qui opère sous anesthésie générale, et complète par la curette l'action des étincelles électriques. Ce sont des étincelles de plusieurs centimètres, éclatant à jet continu et appliquées pendant un temps variant de dix à quarante minutes.

La *photothérapie* (3) a été appliquée au traitement des épithéliomes superficiels de la peau. Comme les rayons violets, très actifs, sont peu pénétrants, tandis que les rayons rouges et au delà, peu actifs, sont très pénétrants, Tappeiner, Dreyer (4) ont imaginé de sensibiliser les tissus, comme on fait pour les plaques photographiques, par des badigeonnages d'érythrosine, d'éosine ou de cyanine. Ils en auraient obtenu quelques bons résultats.

**Radiothérapie. — Historique.** — La découverte de Röntgen fut publiée en décembre 1905, et dès l'année suivante un médecin français, Despeigne, tenta l'application des rayons X au traitement des cancers. Des essais analogues furent ensuite pratiqués de divers côtés, mais ces tentatives, encore mal réglées, donnèrent d'abord des résultats peu encourageants. C'est en 1899 qu'à la Société médicale de Stockholm fut présenté par Magnus Möller le premier cas d'épithélioma cutané traité avec succès par la radiothérapie. Un autre médecin suédois, Thor Stenbeck, un médecin anglais, Sequeira (de Londres), deux Américains, Williams (de Boston) et Skinner (de New-Hawen) publièrent presque immédiatement après des cas analogues. En peu de temps, mais surtout après l'invention des premiers instruments de dosage en 1902, les observations d'épithéliomas de la peau guéris par les rayons de Röntgen allèrent en se multipliant, et aujourd'hui on ne les compte plus, tant elles sont nombreuses.

En France, c'est surtout à partir de 1904 que les travaux et observations de Béclère, Haret, Belot, Brocq, Bissérié, Danlos, Gastou, Oudin, Leredde, Bergonié, Chanoz, Reboul, Doumer et Lemoine,

(1) RIVIÈRE, *Congrès d'électrologie et de radiologie médicales*, 1900. — *Congrès français de médecine*, 1907.

(2) DE KEATING HART, *Congrès français de chirurgie*, 1907.

(3) SCHLASBERG, Ueber Hauteptitheliome und deren Behandlung mit Finsenlicht (*Hygiea*, 1906).

(4) TAPPEINER et JESONEK, *Munch. med. Woch.*, 1903-1904. — DREYER, *Deutsche med. Woch.*, 1904.



Beaujard, Pautrier, etc., nous ont appris l'efficacité de la nouvelle médication.

**Mode d'action des rayons de Röntgen.**— Sans vouloir entrer dans l'exposé technique des méthodes radiothérapiques, quelques données générales sont nécessaires pour comprendre l'action des rayons de Röntgen sur les éléments de nos tissus et sur les cellules des tumeurs malignes.

« Le rayonnement de Röntgen qui rencontre un corps vivant se divise en deux fractions inégales, l'une qui traverse ce corps et l'autre qui est arrêtée au passage.

« La première, partiellement recueillie sur une couche sensible, écran fluorescent ou plaque photographique, y fait apparaître aux yeux de l'observateur l'image fugitive ou durable des organes qu'elle vient de traverser.

« La seconde agit à certaines doses sur les éléments anatomiques qu'il absorbe, pour en modifier la composition chimique, en troubler la nutrition, en entraver la multiplication, en provoquer la dégénérescence et la mort. » (Béclère) (1).

C'est cette dernière seule qui nous intéresse au point de vue de l'action sur les tissus, soit normaux, soit pathologiques.

L'action des rayons de Röntgen sur les tissus normaux est variable, non seulement en raison de l'intensité de la cause, doses plus fortes, exposition plus prolongée, en séances répétées, qualité même des rayons, mais aussi selon la nature des éléments considérés. Les cellules de l'organisme sont inégalement sensibles à l'action des radiations, et leurs réactions seront variables selon ces divers facteurs.

De tous les éléments de l'organisme, ce sont les tissus *hémato* et *lymphopoiétiques* qui sont le plus sensibles à l'action des rayons X, et plus particulièrement les éléments lymphoïdes. Le fait a été bien mis en évidence par les expériences de Heinecke sur les animaux, et il a été également prouvé cliniquement par le succès thérapeutique obtenu pour la première fois par Senn en 1903 dans un cas de leucémie.

L'action sur les *tissus lymphoïdes* est sinon immédiate, car il y a toujours une phase de latence entre le moment de l'action et la production des lésions anatomiques qui la révèlent, du moins très rapide, beaucoup plus en tout cas que pour tous les autres tissus. Dans les expériences portant comme celles de Heinecke sur les petits animaux, une heure ou deux après l'irradiation les lymphocytes sont frappés de mort, dans tous les ganglions, et aussi d'une manière générale dans tous les appareils lymphoïdes, rate, plaques de Peyer, et l'on voit, à l'examen, la chromatine des noyaux condensée en amas pycno-

(1) BÉCLÈRE, Influence des rayons de Röntgen sur les tumeurs malignes (*Rapport au XX<sup>e</sup> Congrès de l'Association française de chirurgie*, Paris, octobre 1907). Pour l'exposé de la radiothérapie des cancers, nous ferons de fréquents emprunts à ce remarquable travail qui constitue la mise au point actuellement la plus complète de cette question.



tiques ou dissociée avec fonte du protoplasma, et bientôt reprise avec tous les débris cellulaires par des phagocytes, cellules macrophagiques volumineuses qui englobent ces éléments dégénérés et les résorbent.

Les modifications du tissu lymphoïde, de la rate et des ganglions débutent en quelques heures et se passent dans leur essentiel dans les vingt-quatre heures.

Pour la moelle osseuse et la pulpe splénique, l'action, plus tardive, ne commence qu'après quelques jours et atteint son maximum peu avant la mort des animaux.

Dans les tissus lymphoïdes, on constate la rapide altération des noyaux des lymphocytes qui forment des amas de chromatine, et la reprise de ces débris nucléaires par des phagocytes; ceux-ci disparaissent ultérieurement, et il en résulte une destruction plus ou moins complète du tissu lymphoïde dans les vingt-quatre heures qui suivent l'irradiation.

Ainsi, chez le cobaye, le début du processus se constate après deux heures et demie à trois heures, et simultanément dans tous les organes. Il commence par les centres formateurs des follicules. Les phagocytes se montrent vers la quatrième heure. A la huitième heure, le nombre des débris libres diminue et les phagocytes augmentent. Plus tard, ils disparaissent et il ne reste plus ensuite dans le tissu ganglionnaire que des cellules conjonctives et des cellules à noyau clair.

Dans les centres formateurs des follicules apparaissent des cellules plus grandes, épithélioïdes, parfois en disposition concentrique, et qui plus tard prennent l'aspect de cellules conjonctives ou disparaissent.

Pour la pulpe splénique et la moelle osseuse, c'est après deux ou trois jours que se remarque la diminution des éléments cellulaires portant surtout sur les polynucléaires et aussi les éosinophiles. Il y a destruction des hématies et formation de pigment (1).

Il en est ainsi pour les irradiations d'une certaine intensité, et dans les expériences de Heinecke presque toujours l'action a été énergique et souvent même poussée jusqu'à produire la mort des animaux. Des irradiations faibles, comme l'ont montré Aubertin et Beaujard pour la moelle osseuse, agissent au contraire en produisant une excitation fonctionnelle manifeste.

L'action des rayons X sur les *tissus épithéliaux* est beaucoup moins rapide, mais encore singulièrement inégale.

De tous les épithéliums, c'est le revêtement des tubes séminifères en activité spermatogénétique qui se montre le plus sensible. La stérilité des animaux irradiés fut d'abord signalée en 1883 par

(1) HEINECKE, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe (*Mittheilungen aus den Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie*. Iéna, 1905).



Albers Schonberg (de Hambourg) qui montra que les lapins et les cobayes, à la suite d'une série d'irradiations de durée et d'intensité convenables, perdent la faculté de se reproduire. Le processus histologique de cette altération des testicules fut ensuite étudié par Friebe, Seldin, Bergonié et Tribondeau, Regaud, Blanc, etc. (1).

Le travail de Bergonié et Tribondeau est très complet à cet égard. Ce sont surtout les éléments jeunes, actifs et proliférants de la lignée séminale qui sont sensibles à l'action des radiations. Après une phase de latence pendant laquelle aucune lésion histologique n'est perceptible, on constate la dégénérescence de tous les éléments épithéliaux de la paroi du tube séminifère.

Les gros spermatocytes présentent les phénomènes de la karyorhexis, les petits spermatocytes, les spermatides et spermatogonies sont atteints de pycnose.

Les spermatozoaires formes adultes sont tout au contraire beaucoup plus résistants.

Les éléments dégénérés disparaissent par cytolyse ou sont phagocytés par le syncytium sertolien, nullement atteint par l'action des radiations, et au contraire présentant souvent une tendance manifeste à la multiplication de ses noyaux.

La résorption des éléments dégénérés dure environ trois semaines, et alors deux éventualités peuvent se présenter : ou l'irradiation a été assez forte pour tuer tous les éléments épithéliaux, et le tube demeure définitivement stérilisé, les éléments conjonctifs, les cellules interstitielles persistant, et ces dernières mêmes ayant plutôt tendance à l'hyperplasie ; ou un certain nombre des éléments de la lignée séminale ont survécu, passant par une phase de ralentissement, de suspension de leurs propriétés physiologiques, de léthargie (Regaud et Blanc) très intéressante à noter, car nous trouverons dans l'action des radiations sur les cancers des phénomènes analogues à observer, et, reprenant ultérieurement leur activité, entrent en prolifération et reconstituent le revêtement fonctionnel des tubes dont la fonction interrompue temporairement sera de nouveau rétablie (Bergonié et Tribondeau).

Voilà les phénomènes essentiels de l'action des radiations sur le testicule, et il en faut retenir la sensibilité particulière des épithéliums surpris en prolifération active, la possibilité, soit d'une simple suspension de leurs propriétés avec reprise ultérieure, soit d'une destruction complète et définitive. Il faut également remarquer que l'action des radiations n'est pas uniquement destructive. Les rayons de Röntgen ne sont pas seulement, comme le dit Bécclère, « un agent de destruction

(1) J. BERGONIÉ et L. TRIBONDEAU, *Soc. de biol.*, 1904-1905 ; *Arch. d'électricité médicale*, 1906. — FRIEBE, *Münch. med. Woch.*, 1903. — SELDIN, *Fortschritte aus dem Gebiete der Röntgenstrahlen*, 1904. — REGAUD et BLANC, *Soc. de biol.*, 1906. — BLANC. Thèse de Lyon, 1906.



cellulaire ». C'est une question de dose, et de sensibilité des éléments. En réalité et comme tous les irritants, quelle que soit leur nature, physique ou chimique, qui agissent sur nos cellules, le même agent pourra être un excitant ou un paralysant, selon la dose employée et la sensibilité de la cellule impressionnée. Et la même action capable de détruire les cellules épithéliales du tube séminifère sera excitatrice de la prolifération des cellules interstitielles ou des noyaux du syncytium sertolien. Cela aussi est à retenir pour bien expliquer les variabilités de l'action des radiations dans leur application aux tissus pathologiques.

Les ovaires peuvent être également influencés jusqu'à la destruction complète des ovules, par irradiation au travers des téguments et sans altération de ceux-ci, ainsi que l'a montré Halberstædter (de Breslau). Ces éléments sont cependant beaucoup moins sensibles que ceux des glandes mâles (Pinard), du moins chez la femme, en raison de leur situation profonde.

Une étude plus délicate sur les œufs d'animaux inférieurs, sur les œufs d'ascaris, a montré à Perthes que, selon l'intensité de l'irradiation, les éléments pouvaient être détruits ou simplement inhibés et retardés dans leur prolifération, ou encore influencés de manière à présenter des mitoses irrégulières, et aboutir à la production de monstruosité (1).

Les autres parenchymes épithéliaux présentent une sensibilité beaucoup moins grande, en dehors des cas où, comme l'ont fait Schulz et Hoffmann pour le rein, on irradie directement l'organe luxé hors des téguments (2).

C'est surtout au niveau de la peau que l'action des rayons est plus constante et peut être plus facilement observée.

La réaction du tégument cutané aux irradiations ne se montre qu'après une période de latence de plusieurs jours. Elle se présente avec des degrés très divers, depuis la chute des poils sans aucun signe d'inflammation, jusqu'à la mortification en masse de la peau et des tissus sous-cutanés, en passant par la simple rubéfaction, suivie de desquamation épidermique, la vésication avec érosion superficielle, et l'ulcération plus ou moins profonde du derme.

Toutes ces lésions, à part la dépilation simple, rappellent assez les divers degrés de la brûlure pour qu'en Allemagne on leur ait donné tout d'abord le nom de brûlures de Röntgen, aujourd'hui remplacé par celui de radiodermite.

La *radiodermite* à son summum d'intensité aboutit à l'escarrification en masse de la peau et des tissus sous-cutanés, l'action des rayons X poussée à l'extrême amenant la nécrose de tous les tissus.

Les modifications légères sont plus intéressantes à étudier. Com-

(1) PERTHES, Versuche über den Einfluss der Röntgenstrahlen und Radiumstrahlen auf die Zelltheilung (*Deutsche med. Woch.*, 1904).

(2) SCHULZ et HOFFMANN, *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, 1905.



munément, et c'est l'aspect sous lequel se présentent les épidermes fréquemment irradiés à dose moyenne, au niveau des noyaux cancéreux cutanés ou dans la région splénique des leucémiques, ce sont des lésions atrophiques que l'on observe, n'allant pas jusqu'à compromettre la vitalité du tégument, mais mettant les cellules dans un état d'infériorité fonctionnelle confinant à cette vie latente, léthargique, dont nous avons parlé à propos des cellules sexuelles. Et en même temps on note la disparition complète des follicules pileux, des glandes sébacées et sudoripares.

L'épiderme est aminci, réduit à deux, trois, quatre ou cinq assises de cellules qui présentent un aspect atrophique, avec noyau dense, fortement coloré, souvent entouré d'une vacuole ou d'une zone raréfiée du protoplasma, et avec disparition plus ou moins complète des saillies épineuses péricellulaires. Cela s'observe dans des cas où la dose des irradiations est restée assez modérée pour ne jamais déterminer les phénomènes inflammatoires de la radiodermite, et où à l'œil nu le tégument paraît parfaitement sain.

A un degré de plus, ce sont les phénomènes destructeurs qui marquent les degrés divers de la radiodermite. Complètement étudiés par Scholtz (de Königsberg) (1) sur l'oreille de jeunes porcs, dont la peau présente assez d'analogie avec la peau humaine pour que les lésions en soient comparables, cet observateur a montré que les lésions produites par les rayons de Röntgen sont primitivement et exclusivement cellulaires, portant sur le protoplasma et sur le noyau des éléments cellulaires irradiés et aboutissant, avant tout phénomène de réaction inflammatoire, à la dégénérescence et à la mort de ces éléments. Des expériences ingénieuses prouvent la sensibilité particulière des cellules de l'épiderme; l'oreille d'un jeune porc rabattue et fixée sur le cou de l'animal reçoit par sa face externe des rayons en suffisante quantité pour qu'à la suite de cette irradiation survienne une vive inflammation de la peau des deux faces de l'oreille et même de la peau du cou sous-jacente. Les lésions inflammatoires vont d'ailleurs en décroissant de la superficie vers la profondeur, comme les quantités de rayons absorbées par les trois couches cutanées superposées; cependant les cellules des tissus musculaire cartilagineux, et conjonctif, compris entre les deux faces cutanées de l'oreille demeurent microscopiquement presque indemnes.

Avec une autre modalité de l'irritation röntgénienne, ce sont des phénomènes inverses que l'on observe et c'est ainsi que, expérimentant chez le cobaye, Oudin, Barthélemy et Darier (2) ont observé l'épaississement considérable de l'épiderme.

(1) SCHOLTZ, Ueber der Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Haut in gesunden und Krankenzustände (*Arch. f. Derm. und Syph.*, 1902).

(2) OUDIN, BARTHÉLEMY et DARIER, Accidents cutanés et viscéraux consécutifs à l'emploi des rayons X (*XII<sup>e</sup> Congrès int. de méd.*, Moscou, 1897).



C'est également à une action du même genre, où une irritation faible incessamment répétée et pendant un temps très long doit être le *modus agendi* des irradiations, que l'on doit attribuer les hypertrophies épidermiques de type papillomateux qui se rencontrent sur les mains, les parties exposées du tégument externe, chez les radiologues professionnels. Ces lésions, bien étudiées par de Beurmann, Dominici et Gougerot, constituent les étapes hyperplasiques préparatoires à l'évolution épithéliomateuse qui, dans un certain nombre de cas, et ainsi que nous l'avons précédemment rapporté, peut être la conséquence de l'action irritative des rayons X sur le tégument cutané (observations de Frieben, Wyss, Two-Edget-Sword, Fittig, Riehl, Baermann, Cornil, Gaucher, Linser, de Beurmann, Dominici et Gougerot, etc.).

Ainsi les divers éléments cellulaires de l'organisme sont inégalement sensibles à l'action des rayons X ; de plus, selon la dose, et vraisemblablement aussi la qualité de ces rayons, ces éléments peuvent être diversement impressionnés, l'incitation pouvant être excitatrice, perturbatrice ou destructive.

Des phénomènes semblables se passent au niveau des tissus pathologiques, et les diverses variétés de néoplasies sont de manières différentes impressionnées par les radiations.

Nous avons eu l'occasion d'étudier l'action des rayons X dans deux types différents de néoplasies, représentant en quelque sorte des extrêmes opposés dans leur sensibilité aux radiations et au point de vue du temps et au point de vue de la forme de la réaction, et qui vont nous fournir une démonstration d'autant plus utile de ces influences modificatrices que les observations en sont encore fort rares et difficilement complètes.

Un premier cas, concernant une *leucémie lymphoïde*, nous montrera l'action des rayons X sur les *lymphomatoses*, sur les tissus les plus sensibles, et les plus rapidement sensibles, et, en raison des conditions particulières de l'observation qui put être pratiquée précocement, nous permettra de juger des modifications initiales subies par les cellules (1).

Dans ce cas, en effet, la mort étant survenue moins de trois jours après la dernière séance d'irradiation, nous avons pu observer encore en activité les processus destructeurs et phagocytaires, qui, d'après les observations de Heinecke, commencent chez les petits animaux (souris, cobaye) deux à trois heures après l'irradiation et sont complètement terminés au bout de vingt-quatre heures. Chez l'homme et dans l'état pathologique, la durée en est un peu plus longue.

Chez notre malade, les ganglions axillaires, irradiés, présentaient

(1) P. MENETRIER et A. TOURAINE, Étude de l'action histologique des rayons de Röntgen dans la leucémie lymphoïde (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, janvier et février 1908).



déjà à l'examen à l'œil nu une apparence particulière, tenant à la congestion intense dont ils étaient le siège, et montraient une coloration rougeâtre rappelant plutôt le tissu splénique que le tissu ganglionnaire normal ou que le tissu lymphomateux, mou et blanchâtre, dont l'aspect se retrouvait d'ailleurs pour tous les autres ganglions hypertrophiés et situés profondément dans le thorax et l'abdomen.

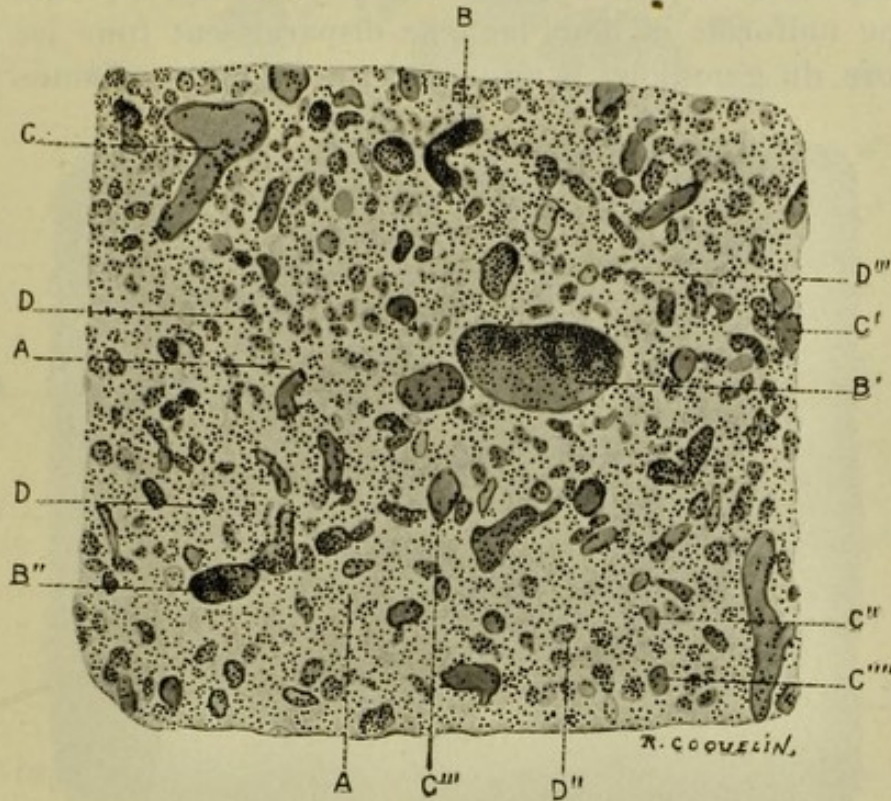


Fig. 107. — Leucémie lymphoïde traitée par les rayons de Röntgen. Ganglion axillaire irradié trois jours avant la mort (Menetrier).

Le tissu présente un aspect raréfié qui, aux faibles grossissements, rappelle l'apparence d'une coupe de ganglion dont le plus grand nombre des éléments ont été artificiellement enlevés par pinceautage, ainsi qu'on le pratique quand on veut mettre en évidence la trame réticulée. Les vaisseaux sanguins, presque tous des capillaires, sont énormément dilatés; ils renferment une proportion considérable de lymphocytes, à noyau fortement coloré, et plus même que le parenchyme ganglionnaire avoisinant. Mais celui-ci, par contre, présente en abondance des éléments insolites, de grandes cellules remplies de débris nucléaires et qui, visibles aux faibles grossissements, sont cependant encore assez difficiles à distinguer des capillaires pleins de lymphocytes sectionnés transversalement.

A, A', tissu ganglionnaire raréfié; B, B', B'', capillaires sanguins bourrés de lymphocytes; C, C', C'', capillaires sanguins ne renfermant que peu ou pas de lymphocytes; D, D', D'', D'', cellules géantes phagocytaires. (Grossissement: 970.)

Mais c'est surtout à l'examen histologique que les lésions ganglionnaires sont intéressantes à étudier.

Les coupes d'un ganglion axillaire (fig. 107) sont, aux plus faibles grossissements, remarquables, d'une part, par la congestion vasculaire sanguine, avec dilatation extrême des vaisseaux de tout volume, et particulièrement des capillaires, et surtout par l'aspect clair, raréfié, pauvre en cellules du parenchyme ganglionnaire.

On se rendra mieux compte de la profonde modification ainsi



subie par le ganglion irradié, en comparant le dessin que nous en donnons (fig. 107) avec une coupe de ganglion lymphomateux provenant d'un autre cas non traité par les rayons X et que nous avons fait représenter au même grossissement (fig. 108). Dans cette dernière, l'hyperplasie lymphomateuse se caractérise essentiellement par la réplétion du tissu lymphoïde, de lymphocytes pressés, tassés en nappe uniforme et dans laquelle disparaissent tous les détails de texture du ganglion. Il n'y a plus ni follicules, ni sinus visibles



Fig. 108. — Leucémie lymphoïde non traitée. Hyperplasie lymphocytaire diffuse d'un ganglion lymphatique (Menetrier).

Le tissu, uniformément rempli de lymphocytes pressés les uns contre les autres, ne montre plus aucun détail de structure, et il est impossible de distinguer des follicules et des sinus, ou plutôt l'organe entier présente l'apparence d'un énorme follicule dans lequel se voient seulement de gros capillaires sanguins.

A, tissu lymphoïde hyperplasique ; B, B', B'', capillaires sanguins. (Grossissement : 97<sup>D</sup>.)

et nettement distincts, mais le ganglion tout entier présente les apparences du tissu folliculaire.

Dans le ganglion irradié, c'est un aspect exactement contraire : il n'y a plus de follicules, et la comparaison la plus juste que l'on puisse faire est d'assimiler la coupe de ce ganglion aux coupes de ganglion normal pinceautées pour en chasser les cellules et mettre en évidence le réticulum. Dans le ganglion axillaire, cette ressemblance n'est pas complète en raison de la congestion vasculaire. Mais, si nous considérons des coupes provenant des ganglions soit thoraciques, soit abdominaux, des ganglions profonds de la même malade, nous trouvons, avec la congestion vasculaire en moins, exactement la même apparence de tissu raréfié, de ganglion pin-



ceauté, et nous constatons ainsi, du premier coup d'œil, et aux plus faibles grossissements, que l'action des radiations est tellement

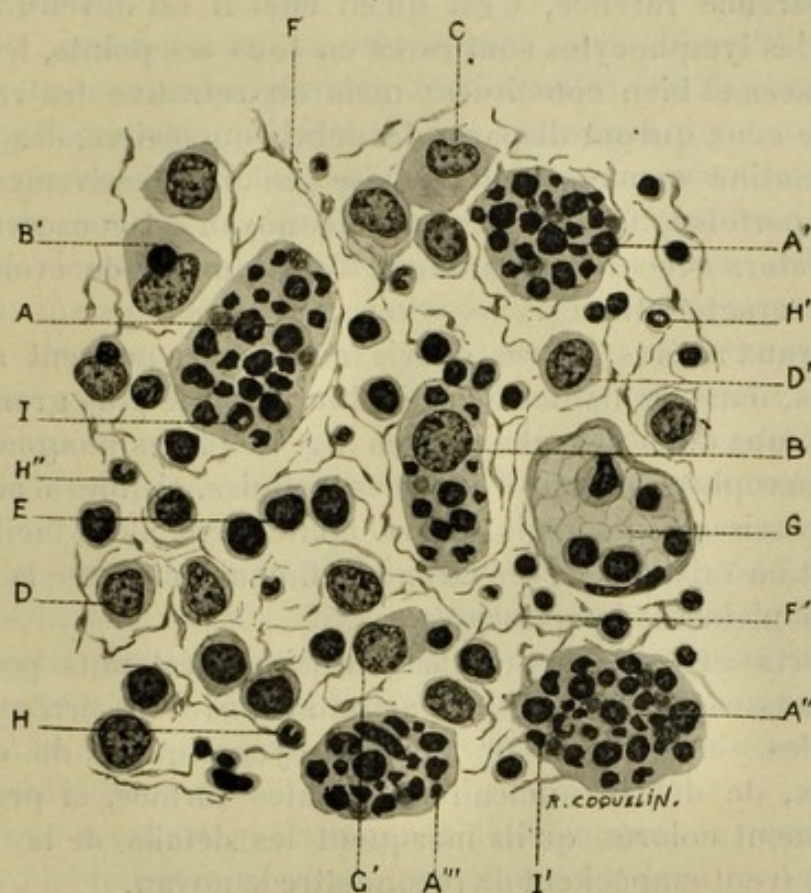


Fig. 109. — Leucémie lymphoïde traitée par les rayons de Röntgen. Ganglion axillaire irradié trois jours avant la mort (Menetrier).

(Un point de la préparation représentée figure 107 à un plus fort grossissement.)

On voit plus nettement la raréfaction du tissu ganglionnaire dont la trame réticulée est apparente sans aucun artifice de préparation. Les cellules géantes phagocytaires, les macrophages sont pour la plupart tellement remplis de débris nucléaires que les détails de leur structure en sont masqués; dans quelques-uns, cependant, où ces inclusions sont moins nombreuses, le noyau est visible; d'autres ne renferment qu'une ou deux inclusions, et l'on peut ainsi reconnaître leur ressemblance avec les cellules endothéliales légèrement hyperplasiques, mais actuellement non phagocytes, qui se rencontrent sur la même coupe. Outre les débris nucléaires inclus dans les phagocytes, d'autres sont libres dans le tissu; on remarquera, parmi ces débris nucléaires, des formes en croissant ou en anneau, qui peuvent se retrouver dans les noyaux pycnotiques de cellules non désintégrées, et indiquant néanmoins la dégénérescence de l'élément. Parmi les lymphocytes persistants dans le tissu, la plupart sont à noyau clair; ceux qui se voient en circulation dans les vaisseaux sanguins sont au contraire à noyau fortement coloré.

A, A', A'', A''', macrophages complètement bourrés de débris nucléaires; B, phagocyte dont le noyau est visible; B', phagocyte ne renfermant qu'un seul noyau leucocytaire en pycnose; C, C', cellules endothéliales; D, D', lymphocytes à noyau clair; E, lymphocytes à noyau foncé; F, F', trame réticulée; G, capillaire sanguin; H, H', H'', noyaux dégénérés en croissant et en anneaux; I, I', formes en croissant et en anneau dans les phagocytes. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

puissante sur ces tissus lymphomateux même profondément situés, aussi loin que possible du tégument cutané, qu'ils ont été également modifiés, et qu'une masse considérable de leurs éléments cellulaires a disparu.



De plus forts grossissements sont nécessaires pour se rendre compte des particularités du processus. Si le tissu ganglionnaire présente cette apparence raréfiée, c'est qu'en effet il est devenu pauvre en cellules ; les lymphocytes sont rares en tous ses points, les lymphocytes vivaces et bien constitués ; mais on retrouve des vestiges des autres, de ceux qui ont disparu, des débris nucléaires, des fragments de chromatine condensée et qui se colore massivement par les réactifs ; parfois la forme générale du noyau est conservée, et il se présente alors avec des apparences d'anneaux ou de croissants qui sont très caractéristiques.

Ces noyaux altérés, ou ces débris nucléaires, peuvent se rencontrer libres, dans les mailles du réticulum, mais le plus grand nombre sont contenus dans des phagocytes (fig. 109). Ces phagocytes, véritables macrophages, sont d'énormes cellules, visibles d'ailleurs aux faibles grossissements, mais qui se confondent alors facilement, et justement en raison de leurs grandes dimensions, avec la coupe des capillaires pleins de lymphocytes.

Aux forts grossissements, la confusion n'est plus possible ; on voit des masses protoplasmiques arrondies, ovoïdes, irrégulièrement polygonales, et remplies de noyaux pycnotiques, de croissants, d'anneaux, de débris nucléaires de toutes formes, si pressés et si intensivement colorés qu'ils masquent les détails de la cellule, et le plus souvent empêchent de reconnaître le noyau.

Il en est cependant qui sont moins remplies (fig. 109, B) ; il en est même (fig. 109, B') qui n'en renferment qu'un ou deux, et l'on peut alors voir les détails du noyau, on peut le comparer aux éléments de même nature qui se rencontrent dans la trame ganglionnaire et reconnaître qu'il s'agit là très vraisemblablement de cellules endothéliales.

Il y a en effet une hyperplasie diffuse des cellules endothéliales de la trame, et nous avons également remarqué une tendance hyperplasique manifeste en nombre de points des endothéliums vasculaires.

A côté des phagocytes et des cellules endothéliales hyperplasiques, on trouve encore des lymphocytes, la plupart à noyau clair, un plus petit nombre à noyau foncé ; ces derniers se rencontrent, au contraire, surtout dans les vaisseaux sanguins dilatés. Et tout comme si le ganglion avait en effet été pinceauté, la trame réticulée se voit avec la plus grande facilité.

Ces modifications du tissu lymphoïde se rencontrent dans tous les ganglions, si profondément situés soient-ils, et il n'y a d'autre différence entre les ganglions directement irradiés sous la peau au niveau de l'aisselle ou situés dans l'intérieur du thorax et de l'abdomen, qu'une congestion intense dans les premiers, qui fait complètement défaut dans les autres. En sorte que l'action destructive spécifique s'y voit alors à l'état de pureté, sans aucun mélange de processus irritatif et congestif quelconque. Les cellules y ont été



directement frappées de mort, par l'action des radiations, et leurs débris sont repris par les phagocytes sans intervention d'aucune autre action surajoutée.

Mais ces modifications se rencontrent exclusivement dans les ganglions; les amas lymphoïdes de l'intestin, de l'appendice, les dépôts lymphomateux, qui dans le foie formaient des amas autour des veines portes dans la capsule de Glisson, ne présentent aucune apparence de destruction leucocytaire, de fragmentation de la chromatine, ni de reprise phagocytaire. Dans la rate, entièrement lymphoïde, mais présentant un notable degré de sclérose réticulée, on trouve de place en place quelques noyaux pycnotiques ou fragmentés, mais en petit nombre, et nous n'y avons rencontré aucune figure de phagocytose. La moelle osseuse, également très lymphoïde, ne nous a présenté aucune figure de destruction cellulaire.

C'est donc à peu près exclusivement dans les ganglions lymphomateux que se trouve concentré le processus destructeur. Et cela nous paraît indiquer assez exactement que les rayons agissent surtout sur les lymphocytes des centres formateurs et que, dans la leucémie lymphoïde, les centres formateurs sont à peu près exclusivement les appareils ganglionnaires.

Nous avons ainsi dans les organes leucémiques la reproduction exacte des phénomènes observés par Heinecke dans les tissus lymphoïdes des animaux sains irradiés, mais obtenus avec des doses relativement de beaucoup supérieures à celles qui ont été employées chez notre malade. Et il est surtout intéressant, pour l'avenir de la radiothérapie, de voir avec quelle puissance les rayons ont pu agir ainsi électivement à toute profondeur.

C'est en effet un processus de destruction cellulaire élective que nous pouvons constater ici, et de destruction élective des cellules néoplasiques dans leurs centres mêmes de production. Les lymphocytes des ganglions ont été frappés de mort, directement sous l'action des rayons, et sans l'intervention d'aucun processus adjuvant inflammatoire ou congestif, comme le prouve l'observation de ganglions profonds où la nécrose élective se montre à l'état de pureté. La disparition des cellules ainsi mortifiées s'effectue vraisemblablement de manières multiples; malgré leur importance, les figures de phagocytose ne représentent évidemment que l'absorption d'une partie seulement des leucocytes nécrosés; si l'on en juge par le vide du tissu, un beaucoup plus grand nombre d'éléments ont dû déjà disparaître avant le moment de l'observation, sans laisser de traces, et vraisemblablement par des processus de cytolyse et de karyolyse, tels qu'on en rencontre constamment dans le sang des leucémiques, et qui, d'après Aubertin et Beaujard, se verraient avec plus d'intensité encore à la suite des séances d'irradiation. Et ce seraient surtout les formes



pycnotiques, à débris nucléaires de chromatine dense, qui seraient ainsi reprises par les phagocytes.

Tels sont les processus de destruction radiothérapique au niveau des tissus lymphomateux. Nous en retiendrons non seulement la manière d'agir des radiations sur cette forme de tissu, mais aussi des indications utilisables dans l'interprétation d'autres cas, observés plus tardivement, sur les phases initiales de l'action des radiations.

Nous avons eu également l'occasion d'étudier les résultats du traitement radiothérapique sur une forme de *cancer épithélial*, dans les métastases superficielles d'un *cancer du sein*.

Il s'agissait dans ce cas d'une femme de soixante ans entrée dans notre service pour néoplasies multiples cutanées et sous-cutanées du crâne et de la région mammaire, récidives déjà anciennes d'un cancer du sein opéré quatorze ans auparavant. La récidive mammaire datait de six ans, les métastases craniennes de trois ans. Celles-ci, en raison de leur multiplicité, de leur étendue, de leur adhérence profonde au péricrâne, n'étaient aucunement justiciables de l'extirpation chirurgicale. Elles furent traitées par les irradiations sous la direction de Bécclère, pendant neuf mois et demi, à raison d'une séance par semaine; à chaque séance on faisait absorber à la région irradiée une quantité de rayons de Röntgen égale au plus à 3 unités H, le pouvoir de pénétration des rayons employés atteignant le n° 8 du radio-chromomètre de Benoist. L'amélioration fut rapide; les tumeurs, de forme hémisphérique et dont quelques-unes présentaient les dimensions d'une petite mandarine, étaient déjà au bout de quelques mois complètement affaissées, et quand, après sept mois et demi de traitement, nous avons montré cette malade à la Société médicale des hôpitaux, toutes les tumeurs traitées étaient entièrement affaissées, et au niveau de quelques-unes d'entre elles la disparition du néoplasme était si complète que, cliniquement, on pouvait conclure à la guérison des lésions (1).

Cette disparition des noyaux cancéreux s'était effectuée graduellement, progressivement, et sans la moindre réaction irritative des tissus. Ainsi que nous le faisons remarquer, « sous l'action du traitement radiothérapique les tumeurs craniennes ont diminué progressivement, sans aucune modification apparente du tégument qui les recouvre, semblant fondre en quelque sorte sous la peau qui, à aucun moment, n'a présenté trace de rougeur ou d'érythème, ni d'un trouble irritatif quelconque. Elles n'ont pas paru davantage se ramollir avant de disparaître, mais elles ont diminué peu à peu tout en gardant leur consistance, tant qu'il subsistait quelque chose du nodule néoplasique ».

(1) MENETRIER et CLUNET, Métastases et récidives cutanées d'un épithéliome typique du sein traitées par la radiothérapie. Examen histologique. Présentation de la malade (*Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, octobre 1906), et Contribution à l'étude de la radiothérapie des cancers épithéliaux (*Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, 1908).



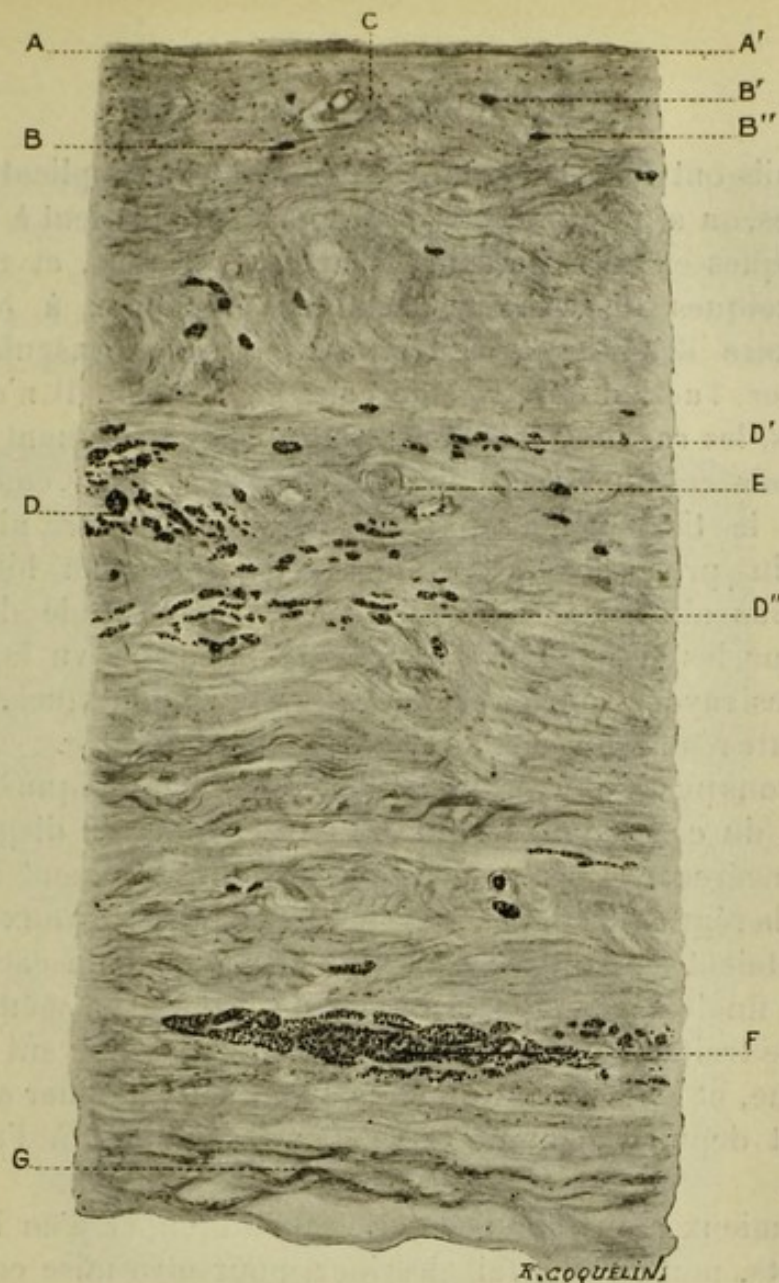


Fig. 110. — Coupe de la peau du crâne au niveau d'un noyau cancéreux traité par les rayons X pendant neuf mois et demi et paraissant cliniquement complètement guéri (Menetrier).

Il s'agissait de la métastase d'un cancer du sein, qui primitivement formait une tumeur hémisphérique des dimensions d'une mandarine, et qui, résorbée sous l'influence du traitement, laissait à sa place une peau lisse, luisante, plutôt amincie, mais sans aucune apparence de cicatrice.

La coupe représente la totalité du tégument jusqu'à l'épicrâne. A la surface, l'épiderme aminci forme une couche régulière limitée par deux lignes droites, et sur toute l'étendue de la zone irradiée il n'y a plus ni papilles, ni prolongements épidermiques interpapillaires, ni bulbes pileux, ni glandes sébacées ou sudoripares.

Le derme, l'hypoderme, le tissu conjonctif sous-cutané, sont formés de faisceaux conjonctifs, diversement entre-croisés comme à l'état normal, assez denses, mais nullement cicatriciels.

Dans la région superficielle, on aperçoit des cellules disséminées sous forme de points plus foncés, prenant électivement les colorants nucléaires, et qui sont les derniers vestiges du tissu cancéreux.

Ces éléments paraissent plus nombreux dans la couche moyenne où ils forment de petits amas en trainées ou en courtes travées.

Enfin, dans la couche profonde, tout contre l'épicrâne, des boyaux volumineux de cellules épithéliales rappellent l'apparence du cancer non traité.

A, A', couche épidermique; B, B', B'', cellules cancéreuses isolées de la couche superficielle; C, vaisseaux sanguins; D, D', D'', îlots cancéreux où les cellules sont plus nombreuses, mais encore atrophiques; E, nerf cutané coupé en travers; F, îlot cancéreux formé de cellules vivaces; G, péricrâne. (Grossissement : 40<sup>D</sup>.)



Ces détails ont leur importance. Au début des applications radiothérapiques, on a pu croire que les rayons X agissaient à la manière des caustiques en détruisant brutalement les tissus, et maintenant encore quelques observateurs semblent attribuer à la réaction inflammatoire des tissus irrités, aux troubles vasculaires, aux hémorragies, l'action curatrice de cette médication. Il n'en est rien. Bien dosés, les rayons X peuvent, tout en ne provoquant aucune de ces réactions contingentes, faire disparaître le tissu cancéreux, et seulement le tissu cancéreux. Ce que nous montre ainsi l'étude clinique du processus est confirmé par l'examen histologique, comme nous allons le voir. Mais déjà dans l'étude des actions exercées sur les tissus lymphomateux nous avons vu la spécificité d'action des rayons sur les seules cellules lymphatiques, exclusion faite de toute réaction vasculaire, congestive ou autre.

Nous avons pu en effet pratiquer l'examen histologique des régions de la peau [du crâne dans lesquelles nous avons vu disparaître les noyaux cancéreux. Car si, sous l'influence du traitement local, nous obtenions la régression des lésions locales, d'autres noyaux cancéreux se manifestaient en d'autres points de l'organisme, la cachexie progressait et finalement emporta la malade. En raison même de cette cachexie, le traitement dut être suspendu deux mois avant la mort de cette femme, et les lésions que nous avons pu examiner avaient par conséquent depuis ce temps cessé d'être soumises à l'action des radiations.

Afin de mieux apprécier l'effet thérapeutique, et d'en interpréter les résultats, nous avons fait dessiner, pour être mise en parallèle avec la figure représentant le cancer traité, une coupe portant sur un autre noyau cancéreux cutané provenant de la même malade, mais n'ayant à aucun moment été soumis à l'action des rayons X.

Sur cette dernière coupe (fig. 111), prise comme type, nous voyons, immédiatement sous l'épiderme, le derme et les tissus sous-cutanés absolument remplis de boyaux de cellules cancéreuses, correspondant généralement, dans leurs apparences, à la forme commune du cancer mammaire atypique, sauf cependant qu'en quelques points il y a tendance des cellules à se disposer autour d'une cavité en revêtement acineux, dernier vestige de la forme typique que ce cancer avait dû présenter dans son siège initial.

Toutes différentes sont les apparences des coupes portant sur l'une des régions du crâne où siégeait l'une des tumeurs les plus volumineuses, complètement disparue sous l'action des radiations, au point que le tégument paraissait à ce niveau entièrement sain, à l'examen clinique, et même à l'examen à l'œil nu du fragment de peau enlevé après la mort.

Sur cette coupe (fig. 110), on voit tout d'abord une modification profonde du revêtement épidermique, qui se présente comme absolu-



ment plat, limité sur ses deux faces par une ligne droite, et sans aucun vestige des dentelures produites par les papilles et les prolongements épidermiques interpapillaires. Les follicules pileux, les glandes sébacées et sudoripares ont partout entièrement disparu. Au-dessous, le derme est dense, mais non pas fibreux ni cicatriciel, ses faisceaux

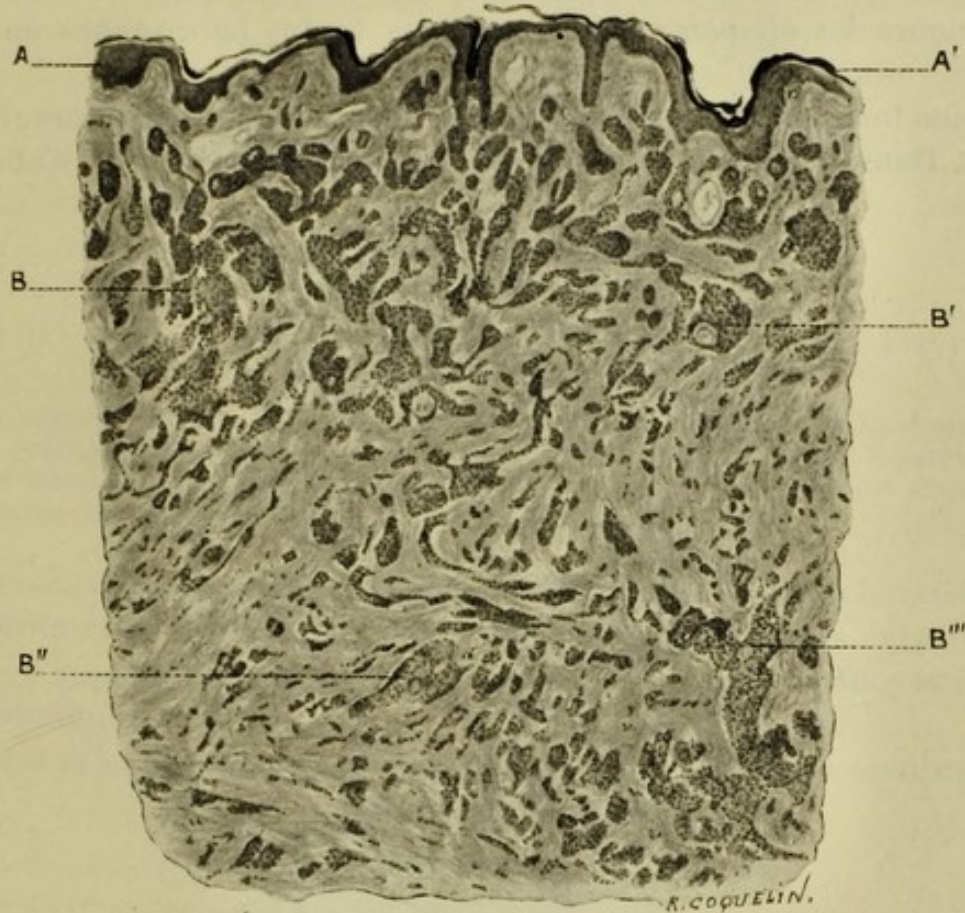


Fig. 111. — Coupe d'un noyau cancéreux cutané de la région pubienne, non traité (Menetrier).

Cette coupe ne représente que la partie la plus superficielle de la tumeur, tandis que la précédente correspond à la totalité de l'épaisseur du tégument, après disparition macroscopique d'une tumeur encore plus volumineuse.

Les apparences de la couche épidermique sont normales ; la disposition papillaire est conservée, et si l'on ne voit pas sur le point dessiné de glandes ni de follicules pileux, il en existe des vestiges sur d'autres points des préparations.

Au-dessous de l'épiderme, derme et hypoderme sont remplis de masses épithéliomateuses en flots, en boyaux pleins diversement ramifiés et de tout volume. Il n'existe aucun rapport entre l'exubérance des masses cancéreuses et leur situation superficielle ou profonde dans le stroma.

A, A', couche épidermique ; B, B', B'', B''', boyaux cancéreux infiltrés dans le derme et le tissu conjonctif sous-cutané. (Grossissement : 40<sup>D</sup>.)

lamineux sont régulièrement disposés, comme à l'état normal. Il en est de même des couches sous-cutanées, dont toute la charpente conjonctive ne présente aucune irrégularité, comme en laisserait un processus inflammatoire, même complètement terminé, et sous forme des fibres irrégulières des tissus cicatriciels.

Mais, dans ce tissu, existent cependant des éléments anormaux,



des cellules épithéliales bien mises en évidence par les colorants nucléaires, et qui très rares, en points isolés dans les couches superficielles, se montrent en amas plus nombreux à la partie moyenne et formant dans la profondeur, tout contre le péricrâne, une masse cellulaire confluyente, relativement volumineuse. Malgré les apparences cliniques et macroscopiques de guérison complète, il existe donc encore des éléments cancéreux dans toutes les couches de ce segment cutané.

De plus forts grossissements sont nécessaires pour en poursuivre l'étude. Dans la couche superficielle (fig. 112), nous voyons d'abord

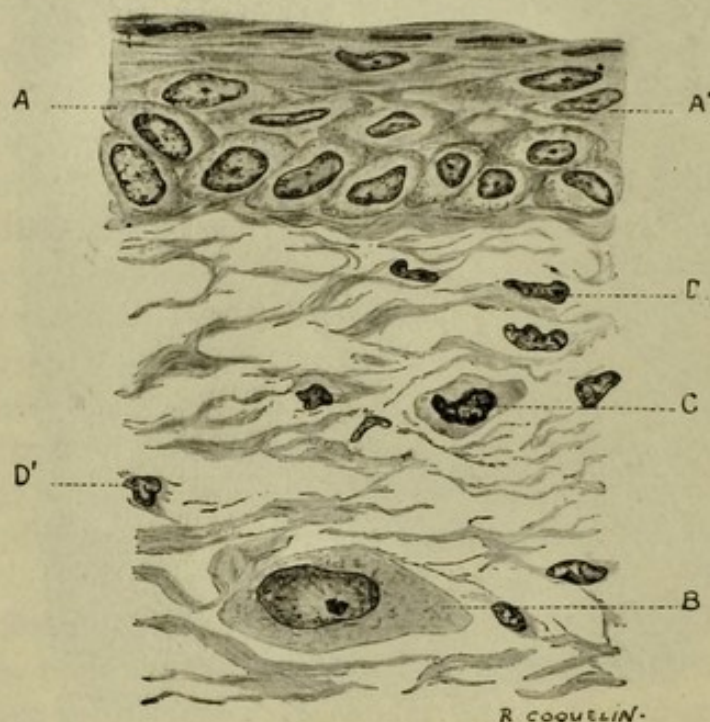


Fig. 112. — Coupe de la peau du crâne au niveau d'un noyau cancéreux traité par les rayons X (Menetrier). (Portion superficielle de la coupe représentée figure 110.)

Cette figure montre le détail des altérations de l'épiderme sous l'influence des irradiations : diminution d'épaisseur ; irrégularité de disposition des éléments de la couche profonde ; état vacuolaire de quelques cellules ; disparition des épines cellulaires périphériques.

Dans le derme sous-jacent, on voit, outre les cellules conjonctives qui se présentent avec leurs apparences normales, des éléments cellulaires isolés, de type épithélial, hypochromatiques ou atrophiques, et qui représentent les derniers vestiges du tissu cancéreux.

A, A', couche épidermique ; B, cellule cancéreuse à noyau hypochromatique, isolée entre les faisceaux conjonctifs ; C, cellule cancéreuse atrophique ; D, D', noyaux des cellules conjonctives. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

les modifications de l'épiderme ; celles-ci, indépendantes du cancer, sont uniquement le fait de l'action des rayons sur les cellules épithéliales de la peau. On les voit, ainsi que nous l'avons précédemment signalé, diminuées de nombre, et d'aspect atrophique, avec une certaine tendance à la vacuolisation périnucléaire, et la disparition des prolongements épineux péricellulaires. Et cependant ce sont des



cellules vivaces, et suffisant parfaitement à leur fonction protectrice des couches sous-jacentes.

Les cellules épithéliales cancéreuses de la région dermique sont très rares, très distantes, isolées, ou en groupes de deux ou trois seulement, et présentent pour la plupart une apparence atrophique.

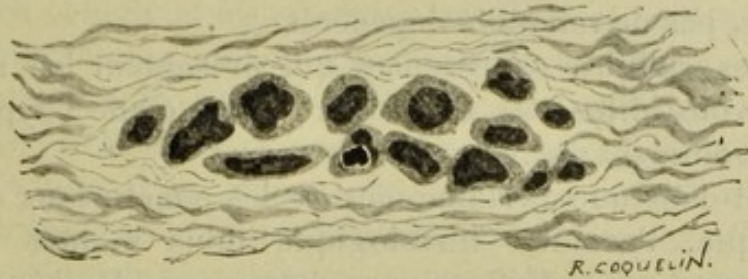


Fig. 113. — Noyau cancéreux traité par les rayons X (Menetrier). (Une petite portion de la zone moyenne représentée en D, figure 110.)

Les cellules cancéreuses sont plus nombreuses et plus volumineuses que celles de la couche superficielle. Elles sont encore atrophiques, sans que cependant on puisse les dire manifestement différentes de celles qui se rencontrent en nombre de cancers de même type et non traités. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

Elles sont caractérisées par la petitesse de l'élément, la condensation de la chromatine du noyau, la rétraction du protoplasma. Quelques-unes, d'apparence également torpide, ont au contraire un noyau hypochromatique.

Dans la couche moyenne (fig. 113), ces cellules, plus nombreuses,

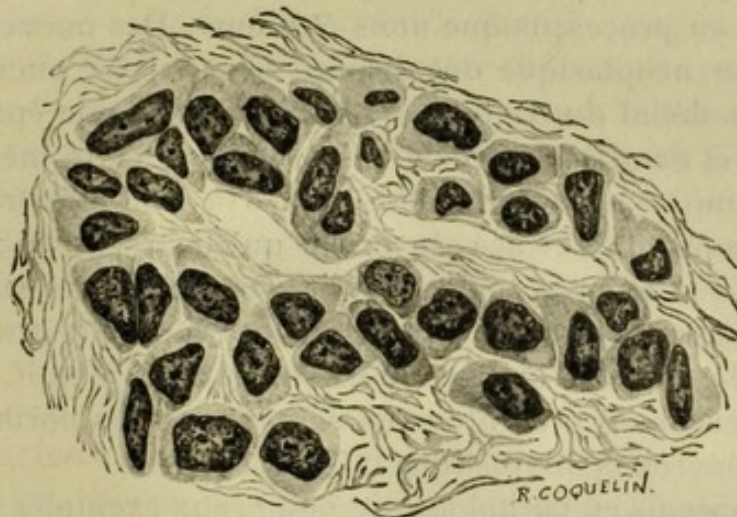


Fig. 114. — Noyau cancéreux traité par les rayons X (Menetrier).

Ici les éléments cancéreux groupés autour des vaisseaux capillaires sont parfaitement vivaces et de tout point semblables à ceux des épithéliomes non traités. (Grossissement : 800<sup>D</sup>.)

présentent encore à peu près les mêmes apparences. Et c'est seulement dans le noyau profond (fig. 114) que nous retrouvons les cellules cancéreuses vivaces, semblables à celles des noyaux cancéreux non traités et, comme elles, présentant des figures de karyokinèse, preuve de leur activité prolifératrice.



L'examen aux plus forts grossissements confirme l'absence complète de tout processus inflammatoire dans les tissus traités ; pas de lésions artérielles, pas d'endartérite, pas de périartérite, pas de thromboses, pas d'oblitérations vasculaires anciennes, pas de diapédèses, pas d'amas leucocytiques ou lymphocytiques ni autour des vaisseaux, ni en aucun point du tissu. Pas de lésions dégénératives des éléments, pas de reliquats dégénérés.

Autour des cellules cancéreuses qui présentent les apparences que nous avons dites, les tissus du derme et de l'hypoderme se montrent absolument normaux.

Confirmant dans une certaine mesure les conclusions de l'observation clinique, l'examen histologique nous montre donc que, sous l'influence des irradiations, une masse considérable de cellules cancéreuses a disparu des tissus ; la comparaison de la coupe de tumeur non traitée avec la figure du cancer traité le prouve avec évidence ; et que, parmi les cellules cancéreuses persistantes, il y a, de la surface vers la profondeur, de considérables différences de nombre et de vitalité, les plus distantes de la surface présentant seules des apparences identiques à celles des éléments des noyaux non traités.

Mais, et même vers la surface, aucune de ces cellules ne montre des apparences dégénératives, et il ne reste dans le tissu aucune trace du nombre énorme des cellules qui ont dû disparaître au cours du traitement.

C'est là un premier point, sur lequel il convient d'insister, car il paraît spécial au processus que nous étudions. Des masses considérables de tissu néoplasique ont disparu sans laisser aucune trace ; la tumeur, au début du traitement, avait en effet une épaisseur de 2 centimètres et demi à 3 centimètres, la peau de cette même région n'a plus, au moment de l'examen, que 3 à 4 millimètres depuis l'épiderme jusqu'à la surface du crâne qu'elle recouvre ; de toute cette tumeur que nous avons vue fondre sous nos yeux au cours du traitement, il ne reste plus que les quelques traînées épithéliales que nous venons de décrire ; et cependant, le tissu conjonctif du derme et de l'hypoderme se présente avec ses apparences normales, sans reliquats dégénérés, sans vestiges inflammatoires.

Nous connaissons en pathologie de nombreux exemples de régression soit spontanée, soit par action thérapeutique, de néoformations diverses plus ou moins importantes, et l'histoire de la syphilis nous en fournit notamment à toutes ses phases.

Mais dans ces cas toujours il subsiste, soit sous forme d'amas dégénératifs, soit sous forme de fibroses ou de cicatrices, des vestiges du processus même terminé. Et pendant un temps très long les appareils vasculaires présentent, sous forme d'infiltrats lymphocytiques périphériques, de périartérites ou d'endartérites, les traces du processus inflammatoire antérieur. Ici rien de tout cela ne se



rencontre, et c'est d'une manière toute particulière que s'est effectuée la régression du cancer.

Mais il faut bien reconnaître que notre examen n'est intervenu qu'à une époque relativement tardive, puisque le traitement était suspendu depuis deux mois, et que la disparition des masses néoplasiques remontait à beaucoup plus longtemps auparavant. Il faut donc en compléter les résultats, en utilisant les faits publiés par d'autres observateurs, qui ont pu examiner des cancers traités à une époque beaucoup plus proche de l'action des radiations.

En réalité, l'action des rayons X sur les épithéliomes est très semblable à ce que nous avons précédemment décrit à propos des lymphomatoses leucémiques, et se compose également d'une nécrose élective des éléments néoplasiques, suivie de leur disparition ultérieure par phagocytose ou par cytolyse. Seulement, au lieu de l'action presque immédiate que nous constatons sur les lymphocytes, ce n'est qu'après une phase de latence beaucoup plus longue que se manifeste l'altération des cellules épithéliales.

Ainsi c'est dix jours après l'irradiation que Perthes (1) constate la uméfaction des cellules épithéliomateuses, qui se fusionnent en une masse protoplasmique uniforme à contours irréguliers, tandis que leurs noyaux se colorent mal. Des examens ultérieurs montrent l'apparition des leucocytes et des cellules conjonctives qui pénètrent dans la masse homogène et se fauillent entre les cellules cancéreuses encore conservées. Plus tard encore, le carcinome apparaît comme cloisonné par un tissu conjonctif infiltré de petites cellules et emprisonnant dans ses mailles tantôt des fragments entiers de néoplasme, et tantôt des cellules cancéreuses isolées en voie de dégénérescence. En dernier lieu, le processus aboutit à la disparition complète des éléments caractéristiques du cancer.

Pautrier (2) examine huit jours après l'irradiation une biopsie provenant d'un épithéliome végétant de la face. A ce moment, les travées épithéliales sont en voie de disparition; elles présentent un aspect trouble et diffus, se colorent mal; les limites cellulaires ne sont presque plus visibles; le protoplasma forme des masses granuleuses et opaques, les noyaux ne sont presque plus apparents. Les globes cornés sont en voie de dissociation. Il y a un très grand nombre de globules blancs, presque uniquement des polynucléaires. Un second examen, pratiqué quinze jours après l'irradiation, ne montre plus trace des travées épithéliomateuses; dans un stroma de fibrilles conjonctives et de fibrine se trouvent des globules rouges, des polynucléaires en grande abondance, des masses de protoplasma nécrosé,

(1) PERTHES, Einfluss der Röntgenstrahlen auf epitheliale Gewebe imbesondere auf das Carcinom (*Langenbeck's Archiv f. klin. Chir.*, 1903).

(2) PAUTRIER, Que peut-on attendre à l'heure actuelle de la radiothérapie dans le traitement du cancer? (*Bulletin médical*, 1905).



des débris de chromatine et des cellules épithéliales encore reconnaissables mais très altérées, et quelques cellules épithéliales non altérées, bien colorées, isolées ou en groupes de deux ou de trois.

Des constatations semblables ressortent des examens de Mikulicz et Fittig, Dalous et Lasserre, Pusey, Ellis (1), etc. Seulement, selon les observateurs, et vraisemblablement en raison des conditions différentes de l'observation, il y a, outre les lésions dégénératives des épithéliums, des altérations réactionnelles plus ou moins intenses du tissu conjonctif et des vaisseaux. Cela, à notre avis, représente un élément contingent, nullement nécessaire pour la destruction des cellules néoplasiques, comme le prouvent nos observations personnelles, et qui peut tenir à des phénomènes inflammatoires infectieux surajoutés (un grand nombre de ces cancers étaient ulcérés), ou à l'intensité plus grande de l'action thérapeutique, et nous savons que les rayons X peuvent, selon leur dose et l'intensité de leurs applications, déterminer tous les degrés de l'inflammation jusques et y compris la mortification de tous les tissus. Mais nous sommes bien obligé, vu le petit nombre des faits actuellement étudiés, de mêler quelque peu des observations disparates, concernant des formes cancéreuses différentes, et dont le traitement n'a vraisemblablement pu être rigoureusement identique.

Quoi qu'il en soit, il s'en dégage cependant un certain nombre de faits suffisamment concordants pour que, aidés des renseignements fournis par l'irradiation expérimentale des tissus normaux, nous puissions comprendre l'évolution du processus consécutif aux irradiations des cancers épithéliaux.

L'action des rayons X sur les épithéliums cancéreux ne se produit qu'après une phase de latence assez longue, et d'ailleurs comparable à celle qui s'observe pour la peau saine dans la production de la radio-dermite, ou pour les épithéliums testiculaires dans les expériences de Bergonié et Tribondeau.

Cette action se traduit par une nécrose élective des cellules cancéreuses, qui, si le dosage est bien réglé, sont seules frappées, les éléments plus superficiels, cellules de l'épiderme, les éléments avoisinants, tissu conjonctif et vaisseaux, étant plus ou moins complètement indemnes. Cela n'est pas absolu, d'ailleurs, car en même temps disparaissent, comme éléments normaux, ceux des follicules pileux, des glandes sébacées et sudoripares. Et les cellules épidermiques elles-mêmes, si elles ne sont pas compromises dans leur vita-

(1) MIKULICZ et FITTIG, Ueber einen mit Röntgenstrahlen erfolgreich behandelten Fall von Brustdrüsenkrebs (*Beitrage zur klin. Chir.*, 1903). — E. DALOUS et J. LASSE-  
RRE, Sur le processus histologique des radio-épithélites. Action des rayons X  
sur l'épiderme normal et sur les tissus épithéliomateux (*Ann. de dermat. et de syph.*,  
1905). — ALLEN PUSEY, Report on cases treated with Röntgen rays (*The Journ. of  
the american med. Assoc.* Chicago, 1902). — A.-G. ELLIS, *Amer. Journ. of med.  
sciences*, 1903.



lité, sont néanmoins manifestement influencées. En somme, et c'est là la chose importante, les cellules cancéreuses peuvent être détruites sans que la vitalité du tégument cutané soit intéressée.

Comment disparaissent les cellules cancéreuses nécrosées? Il ne semble pas que, pour les éléments épithéliaux, un processus macrophagique analogue à celui que nous avons décrit dans les ganglions leucémiques se rencontre communément. Beck (1) dit, il est vrai, avoir constaté la présence de cellules géantes; mais presque tous les auteurs parlent seulement de l'immigration des leucocytes, et particulièrement des polynucléaires; leurs descriptions sont, du reste, peu précises sur ce point, et il semble bien que ce soit surtout un processus cytolytique qui fasse disparaître la masse la plus importante des cellules épithéliomateuses. C'est d'ailleurs ce qui paraît également dominer dans les tubes séminifères dont l'épithélium a été mortifié par les irradiations.

D'ailleurs, et dans les cas où ne sont pas intervenues des actions perturbatrices, infections surajoutées ou phénomènes irritatifs dus à une intensité exagérée des doses de radiations, ce processus de résorption des tissus nécrosés paraît se faire exactement de la même manière que normalement s'effectue au sein des tissus la disparition des éléments usés, et sans intervention aucune d'une action inflammatoire quelconque. C'est du moins ce qui a dû se passer dans le cas que nous avons précédemment analysé, et c'est pourquoi, une fois que les masses cancéreuses nécrosées, liquéfiées et résorbées, ont disparu du tissu, les éléments conjonctifs, écartés, se sont complètement recollés, ont repris leur place et leur disposition normales, et le tissu, ainsi débarrassé, n'a plus gardé aucune modification durable de la perturbation qu'avaient apportée dans sa texture l'immigration et le développement des cellules cancéreuses.

Il nous reste à considérer les modalités résultant du degré de l'action des rayons sur les cellules cancéreuses. Toutes les cellules ne sont pas tuées par les irradiations; les cellules cancéreuses peuvent être aussi résistantes que les tissus normaux qui les entourent; elles peuvent aussi être impressionnées à un certain degré, et sans que, cependant, la mort de l'élément en résulte. C'est là un fait fort intéressant et que notre observation met bien en évidence. A côté des cellules qui ont été détruites, un certain nombre ont survécu, et celles-ci se montrent inégalement influencées, selon la distance où elles se trouvaient de la surface, et par conséquent selon la quantité de rayons qu'elles ont pu recevoir; celles de la profondeur, à 3 ou 4 millimètres de la surface, ont déjà, deux mois après la dernière irradiation, repris toute leur activité prolifératrice; celles des couches superficielles, dermique et sous-dermique, sont res-

(1) C. BECK, The pathology of the tissue changes caused by the Röntgen rays (*New York med. Journ.*, 1902).



tées torpides, sans se multiplier, et dans une sorte de vie latente. C'est là un état particulier, qui a été observé également dans les épithéliums testiculaires irradiés, et qui dans ce cas, après une phase d'inhibition plus ou moins prolongée, aboutit néanmoins, d'après les observations de Bergonié et Tribondeau, à la restauration ultérieure des fonctions et des activités prolifératrices.

Par cet exemple, nous voyons que, contrairement à ce qui se passe pour les éléments lymphocytiques, la sensibilité des épithéliums aux radiations est singulièrement limitée. Les rayons n'impressionnent que les cellules proches de la surface, et comme, d'autre part, les fractions du rayonnement de Röntgen absorbées par les couches successives d'une même région décroissent rapidement de la superficie vers la profondeur, il en résulte que leur champ d'action sur les épithéliomes est restreint et qu'ils ne sont réellement efficaces que pour des lésions tout à fait superficielles.

Mais il n'est pas défendu d'espérer que le perfectionnement des techniques, encore si récentes, ne permette un jour d'agir à de plus grandes profondeurs, et, d'autre part, les néoplasies de divers types cellulaires étant inégalement sensibles, il paraît exister toute une série de formes néoplasiques, principalement parmi les sarcomes, dont l'impressionnabilité aux radiations se rapproche plus ou moins de celle des lymphomatoses, et qui peuvent être modifiées ou guéries à des profondeurs auxquelles les tissus épithéliomateux se montrent absolument réfractaires.

**Résultats thérapeutiques de l'action des rayons X sur les cancers.** — Pour juger des résultats actuellement fournis par la radiothérapie, il faut passer en revue les diverses formes traitées, différentes de siège, différentes d'évolution et différentes de nature. Nous ne saurions, en cette matière, suivre un meilleur guide que l'exposé qui en a été fait par Béchère dans son rapport au Congrès de chirurgie de 1907.

Se plaçant au point de vue exclusif des applications pratiques, Béchère étudie successivement l'influence des rayons de Röntgen sur les tumeurs malignes : 1° de la peau ; 2° des muqueuses visibles en continuité avec la peau ; 3° de la glande mammaire, dépendance de la peau au point de vue du développement ; 4° des tissus sous-cutanés ou tissus vasculo-connectifs ; 5° des viscères. Cet ordre cadrant exactement avec la loi physique qui régit et domine la radiothérapie, celle de la décroissance rapide de la superficie vers la profondeur des doses successivement absorbées par les diverses couches de la région irradiée.

**1° Tumeurs malignes de la peau.** — Les épithéliomes cutanés sont végétants ou ulcéreux. De la forme végétante, une observation rapportée par Béchère en 1904, à la Société médicale des hôpitaux (1), montre

(1) BÉCHÈRE, *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1904.



la guérison complète d'une tumeur des dimensions d'une pièce de 5 francs, saillante d'un centimètre, douloureuse et saignante et développée au niveau de la tempe, chez un homme de soixante-douze ans. Sous l'influence des rayons de Röntgen, la tumeur a diminué, puis disparu, ne laissant qu'une cicatrice à peine visible, sans avoir présenté le moindre signe de mortification ni d'inflammation, non plus que la peau saine avoisinante. Dans ces formes végétantes, il y a intérêt, pour accélérer le processus de guérison, à enlever d'abord, à l'aide de la curette ou du bistouri, le champignon néoplasique pour soumettre ensuite la surface d'implantation à l'action des rayons de Röntgen.

Dans les formes ulcéreuses, dont le type est l'ulcus rodens, l'action du traitement est en quelque sorte inverse, car, sous son influence, non seulement les ulcérations prennent l'aspect d'une plaie de bonne nature et se cicatrisent, mais, par suite de la prolifération des tissus sains, les pertes de substance se combleront et se réparent au moins en partie.

Tous les épithéliomes de la peau ne se montrent pas cependant également sensibles à l'action destructive des rayons de Röntgen, et Darier (1) a, à ce point de vue, classé d'une manière générale les épithéliomes cutanés en formes spino-cellulaires (ce sont nos formes typiques), qui seraient peu ou pas sensibles aux irradiations, et en formes baso-cellulaires, épithéliomes à cellules basales (ce sont nos formes métatypiques ou atypiques, et notamment les épithéliomes d'origine hétérotopique), lesquels fournissent la plupart des succès.

Il y a cependant des observations incontestables d'épithéliomes pavimenteux typiques (à cellules épineuses) guéris par la radiothérapie, et Darier lui-même en a rapporté.

Béclère pense que le siège, le degré de développement, la marche de la néoplasie ont plus d'importance à ce point de vue que le type histologique, et, pour lui, tous les épithéliomes cutanés qui n'ont pas dépassé le derme sont justiciables de la radiothérapie. Et dans ces conditions il ne fait pas même d'exception pour les tumeurs mélaniques, que la plupart des auteurs considèrent comme absolument rebelles au traitement. Mais quand l'épithéliome cutané a franchi la face profonde du derme, si la radiothérapie est encore capable de guérir nombre de cas, elle éprouve aussi des échecs indéniables, des échecs complets et aboutissant à la mort du malade.

En résumé, conclut Béclère, contre les épithéliomes de la peau le pouvoir de destruction élective des rayons de Röntgen ne se montre insuffisant que par exception, quand le néoplasme a franchi le derme, qu'il évolue rapidement et tend à devenir plongeant. Dans ces formes

(1) DARIER, Classification des épithéliomes cutanés (*Congrès de dermat.*, Berlin). — DARIER, Conditions qui influent sur l'efficacité de la radiothérapie dans les cancers de la peau (*Soc. de dermat. et de syph.*, 15 mars 1906).



graves, la radiothérapie demeure un utile complément de l'intervention chirurgicale. Dans les formes ulcéreuses jugées inopérables, si elle ne guérit pas toujours, c'est au moins le meilleur des palliatifs. Contre les néoplasmes limités au derme, les résultats qu'elle donne sont presque toujours excellents.

**2° Tumeurs malignes des muqueuses.** — Les muqueuses directement accessibles aux rayons de Röntgen, dont la propagation est inflexiblement rectiligne, sont seulement les muqueuses en continuité avec la peau, au niveau des orifices naturels : les muqueuses palpébrale et conjonctivale, la muqueuse nasale dans une faible étendue, les muqueuses des premières voies digestives, labiale, buccale, linguale et pharyngée, celle de l'extrémité terminale du tube digestif ou muqueuse anale, enfin celle des organes génitaux externes, du vagin et du col utérin.

L'opinion courante parmi les médecins et chirurgiens non radiologistes est que les rayons de Röntgen, très actifs sur les épithéliomes de la peau, demeurent impuissants contre ceux des muqueuses et leur sont même nuisibles.

Contre cette opinion Bécclère s'élève avec énergie ; et il existe, en effet, quelques observations probantes de guérison de semblables lésions. En 1902, Williams a publié le premier cas d'épithéliome de la lèvre inférieure, histologiquement vérifié et traité avec succès par la radiothérapie. Perthes (de Leipzig) (1) en a rapporté trois autres en 1904. Dans ces trois cancers de la lèvre, dont deux étaient ulcérés, et qui s'accompagnaient de tuméfactions ganglionnaires, la guérison de la lésion locale fut obtenue en cinquante à soixante jours à la suite d'une seule irradiation à la dose variant de 12 à 16 unités H. Quant aux ganglions, irradiés à l'aide de rayons très pénétrants filtrés par une mince feuille d'étain, ils rétrocedèrent complètement dans un cas ; dans un autre, un ganglion persistant fut extirpé et, examiné au microscope, présentait des altérations régressives des éléments cancéreux.

Pour les épithéliomes de la langue, il existe aussi des cas indubitables de guérison au moins temporaire. Bécclère en a observé quelques-uns, Bissérié également. Ils sont encore fort rares.

**3° Tumeurs malignes du sein.** — On peut les diviser en deux grandes catégories, suivant que la tumeur, au moment où intervient la radiothérapie, a été abandonnée à sa marche naturelle, ou suivant qu'elle a récidivé après une ou plusieurs interventions chirurgicales.

Dans le premier cas, quand la tumeur, encore peu ancienne, fait corps avec la glande, mais demeure mobile sous la peau et au devant du thorax, on peut, à cette période et dans certaines conditions favorables, dont la principale est certainement la marche lente du néo-

(1) PERTHES, *Congrès all. de chir.*, Berlin, 1904.



plasme, observer, sous l'influence de la radiothérapie, la disparition de tumeurs même assez volumineuses. Ces cas sont fort rares. Béchère en rapporte cependant d'irrécusables. Mais il faut bien dire que, si probants soient-ils, ils sont trop exceptionnels pour autoriser, à cette période, à préférer le traitement radiothérapique à l'extirpation chirurgicale, infiniment plus efficace.

Plus tard, au contraire, et quand l'envahissement de la peau, l'adhérence profonde de la tumeur, son extension, l'envahissement ganglionnaire à distance, rendent illusoire toute opération, le traitement radiothérapique se montre encore capable de faire disparaître des masses importantes du tissu néoplasique, et l'on a vu parfois même la régression d'adénopathies sus-claviculaires dont l'existence avait fait déconseiller l'intervention chirurgicale.

Même à la phase d'ulcération, les conditions locales de la radiothérapie ne sont pas plus défavorables. Si les ulcérations sont superficielles et peu étendues, leur cicatrisation rapide est le premier effet du traitement. Mais c'est surtout quand le processus d'ulcération étendu et profond a produit une vaste perte de substance qu'à un certain point de vue l'action des rayons de Röntgen est facilitée, parce que le radiothérapeute n'a plus le souci de veiller à l'intégrité du tégument, et peut ainsi donner aux tissus malades, plus directement accessibles, de plus fortes doses.

Dans le cas de récidives après opération, l'efficacité locale du traitement radiothérapique est également prouvée par de nombreuses observations (1), non seulement au niveau de la cicatrice résultant de l'extirpation du sein, mais même au niveau des ganglions, ou dans les métastases superficielles à distance, comme dans le cas dont nous avons précédemment rapporté l'observation.

Enfin, inspirés par ces bons effets de la radiothérapie appliquée aux récidives si fréquentes après l'ablation des tumeurs malignes du sein, beaucoup de radiothérapeutes pensent devoir recourir préventivement à ce mode de traitement aussitôt après l'opération, pour détruire les éléments néoplasiques encore impalpables et invisibles qui ont pu échapper au bistouri du chirurgien. Les uns effectuent l'irradiation sur la plaie même, avant réunion, ou sans réunion, comme la pratique Maunoury (2); les autres irradient la région opératoire un temps plus ou moins long après l'intervention et aussi, comme le conseille Béchère, les régions ganglionnaires avoisinantes de l'aisselle et du triangle sus-claviculaire.

Il est difficile actuellement de se prononcer sur l'utilité de ces pratiques. On peut craindre, en raison de la sensibilité très grande des tissus lymphoïdes à l'action des rayons X, que les éléments nor-

(1) LEJARS et BÉCHÈRE, Récidive inopérable de cancer du sein traitée avec succès par la radiothérapie (*Soc. de chir.*, 30 novembre 1904).

(2) MAUNOURY, *Congrès français de chirurgie*, octobre 1907.



maux des ganglions ne soient détruits plus promptement que les cellules néoplasiques, et qu'il n'en résulte une dissémination plus facile de celles-ci; le fait n'est pas impossible, bien qu'à vrai dire nous n'ayons jusqu'à présent constaté par l'étude histologique de l'envahissement des ganglions par le cancer aucun phénomène indiquant une action de défense de la part de leurs éléments constituants. La question ne pourra être jugée que par des statistiques étendues et portant sur un assez grand nombre d'années.

**4° Tumeurs malignes des tissus vasculo-connectifs.** — Les cellules sarcomateuses se montrent d'une manière générale plus sensibles que les cellules épithéliomateuses à l'action destructive des rayons de Röntgen, comme l'ont montré dès 1901 plusieurs observations de sarcomes guéris par la radiothérapie, dues à des médecins américains (Coley, Pusey).

La sensibilité des divers sarcomes varie d'ailleurs dans des limites très étendues, alors même que par leur formule histologique, leur siège, leur volume et leur point de départ, ils semblent comparables. Certains manifestent à l'action des rayons une extrême sensibilité, qui se traduit par une régression et une disparition rapides, malgré leur siège sous-cutané et même après l'absorption de doses relativement très faibles. Et l'on a ainsi observé des guérisons merveilleuses, mais incontestables, de sarcomes volumineux et profonds de l'abdomen et du médiastin (Skinner, Kienböck) (1).

Cette sensibilité extraordinaire de certains sarcomes est poussée au point qu'il paraît légitime d'en faire cliniquement un groupe particulier de néoplasmes dont l'épreuve radiothérapique permet seule de faire le diagnostic différentiel.

Il en est de même pour les néoplasies des tissus lymphoïdes : qu'il s'agisse, chez des malades anémiques, cachectiques, mais non leucémiques, d'une énorme et unique tumeur ganglionnaire, grosse comme une tête d'enfant, d'un groupe de masses ganglionnaires fusionnées et faisant corps avec la peau qui les recouvre, ou de masses multiples plus ou moins symétriquement réparties au cou, dans les aisselles et dans les aines, rien n'égale parfois l'extraordinaire rapidité avec laquelle fondent ces tumeurs, et l'on peut, en cas de compressions intrathoraciques, obtenir des améliorations considérables allant jusqu'à la disparition de tous les symptômes, mais qui trop souvent aussi ne sont que temporaires.

Enfin, dans les formes hyperplasiques diffuses des tissus lympho- et hémopoiétiques, leucémies, lymphomatoses et myélomatoses, l'action

(1) CL. ED. SKINNER, A large fibro-sarcoma treated by Röntgen radiation (*Arch. of electrology and radiology*, 1904). — KIENBOCK, Ein mit Röntgenstrahlen behandelter Fall von Mediastinaltumor (*Wien. med. Presse*, 1905). — Ueber Röntgenbehandlung der Sarkome (*Rapport au Congrès international de physiothérapie*, Liège, 1905).



des rayons de Röntgen se manifeste avec son maximum d'intensité. Nous en avons précédemment montré le processus histologique. Cliniquement, on voit fondre les masses ganglionnaires, des rates colossales reprennent des dimensions presque normales, l'anémie disparaît, l'examen du sang montre le retour de l'équilibre leucocytaire : l'action thérapeutique est manifeste, à un degré qu'aucun autre agent ne saurait produire, et cependant, si merveilleux que soient ces résultats, dans les cas de leucémie les plus favorables, ils ne sont pas le plus souvent synonymes de guérison.

Chez un certain nombre de malades, l'amélioration plus ou moins partielle et temporaire n'a fait que retarder la terminaison fatale. Chez d'autres une amélioration très notable et même une guérison apparente de la maladie ont été suivies, après une rémission plus ou moins longue, d'un retour offensif des accidents, et la reprise du traitement n'a pu empêcher la mort.

**5° Tumeurs malignes des viscères.** — Parmi les tumeurs malignes des viscères, ce sont presque exclusivement celles de l'estomac qui ont été soumises à la radiothérapie (1). Il est difficile de trouver dans les faits rapportés la preuve d'une action efficace de la radiothérapie, ou, dans les cas considérés comme guéris, la preuve de l'exactitude du diagnostic de cancer.

**Dangers de la radiothérapie.** — D'après Béchère, le danger de la radiothérapie vient uniquement de techniques défectueuses, et plus particulièrement de l'excès de dose qui peut déterminer des radio-dermites graves, douloureuses, obligeant à suspendre le traitement, et peut même amener, particulièrement au niveau des muqueuses, des accidents beaucoup plus sérieux.

En détruisant plus ou moins complètement les éléments cellulaires sains de la région, tout au moins en diminuant leur résistance, l'excès de dose favorise l'action nocive de tous les agents microbiens d'infection secondaire qui pullulent sur la surface ulcérée, surtout dans une cavité telle que la bouche ; il provoque des accidents locaux de suppuration, de gangrène, de septicémie, de lymphangite qui s'étendent souvent aux ganglions les plus proches, et, résultat plus grave, il contribue indirectement de cette manière à l'envahissement plus rapide de la région malade par les éléments néoplasiques que n'ont pas détruit les rayons.

On peut, d'autre part, observer au cours du traitement des tumeurs malignes sous-cutanées des accidents fébriles ; ces accidents, pour Béchère, ne tiendraient pas, comme d'aucuns l'ont supposé, à la dissémination de cellules néoplasiques, mais seraient la conséquence de la résorption des substances résultant de la désintégration des éléments néoplasiques nécrosés sous l'influence des irradiations, et se

(1) DOUMER et LEMOINE, Traitement des tumeurs de l'estomac par la radiothérapie (*Acad. de méd.*, 1901).



verraient surtout en effet dans le traitement des tumeurs volumineuses, sarcomateuses ou lymphomateuses, et diminuant rapidement de volume.

Tous les autres accidents observés sont, pour Bécclère, imputables à l'évolution variable des néoplasmes, et non au traitement employé.

Un grand nombre d'observateurs, médecins, chirurgiens, et même radiologues, ne pensent pas cependant devoir innocenter la radiothérapie de certaines aggravations de la marche des cancers ou de l'envahissement rapide et diffus des appareils ganglionnaires à la suite des irradiations, accidents dont Danlos, Leredde, Oudin et bien d'autres ont rapporté des exemples.

Cette opinion nous paraît parfaitement justifiée. Comme tous les agents qui exercent leur influence sur l'organisme, les rayons de Röntgen produisent des effets différents selon leur dose et selon la sensibilité propre des éléments en cause. Des doses insuffisantes pour tuer les cellules peuvent inhiber leur activité et les mettre dans cet état de léthargie que nous avons précédemment signalé. Agissant sur les cellules en prolifération, sur les œufs, les rayons X peuvent, s'ils n'en arrêtent pas le développement, provoquer des karyokinèses irrégulières, et amener la production de monstruosité. Moins encore, ce peut être une simple excitation fonctionnelle, comme l'ont observé Aubertin et Beaujard en agissant à doses faibles sur la moelle osseuse. L'irritation des épithéliums peut être prolifératrice et amener l'épaississement de l'épiderme du cobaye.

Mieux encore, chez les radiologues professionnels, l'irritation chronique, incessamment répétée, est une cause de dermites papillomateuses, susceptibles, comme nous l'avons vu, d'aboutir à l'évolution épithéliomateuse.

Il y a donc des conditions dans lesquelles cet excitant spécial, les rayons de Röntgen, peut, comme tous les excitants physiques ou chimiques, quels qu'ils soient, provoquer la prolifération cellulaire, et même la prolifération indéfinie et infectante caractéristique du cancer. Il n'est pas étonnant alors qu'il puisse aussi, sur le cancer déjà constitué, agir de même, et en accélérer la marche.

Et cela ne doit être aucunement une contre-indication à leur emploi thérapeutique. Tous nos médicaments actifs ne sont-ils pas des poisons, et ne faut-il pas exactement proportionner les doses aux effets qu'on en veut obtenir?

Aussi, et ces réserves faites, l'opinion de Bécclère est parfaitement admissible quand il conclut que :

« La sensibilité plus ou moins vive des éléments néoplasiques à l'action des rayons de Röntgen, le siège plus ou moins profond de ces éléments au-dessous de la surface tégumentaire, leur plus ou moins grande rapidité de multiplication, la localisation du mal au foyer primitif sans participation du système lymphatique, ou l'en-



vahissement à distance de ganglions tantôt accessibles et tantôt inaccessibles au traitement, sans parler de la correction plus ou moins parfaite de la technique et du dosage employés sont les facteurs principaux qui déterminent dans la radiothérapie des tumeurs malignes le succès ou l'insuccès final ».

Et voici, d'après lui, les indications du traitement radiothérapique : « Quand une tumeur maligne est opérable, elle doit être immédiatement opérée, et l'intervention du chirurgien est préférable, en règle générale, à la radiothérapie. Il n'est guère à cette règle que deux exceptions d'ordre très différent :

« D'une part, pour les épithéliomes de la peau qui n'ont pas dépassé le derme, spécialement pour ceux de la face, il est permis de préférer la radiothérapie, en raison de l'excellence de ses résultats esthétiques.

« D'autre part, les sarcomes opérables peuvent être avec avantage soumis à titre d'essai à la radiothérapie, dans tous les cas où l'intervention ne paraît pas immédiatement nécessaire ; c'est le seul moyen de savoir s'ils n'appartiennent pas au groupe des néoplasmes ultrasensibles que la radiothérapie suffit à guérir.

« En dehors de ces deux indications spéciales, voici les trois grandes indications de la radiothérapie :

« En présence d'un néoplasme à ses débuts, dont la nature maligne est encore incertaine, et plus généralement toutes les fois que l'ablation d'un néoplasme est volontairement différée par le chirurgien ou temporairement repoussée par le malade, la radiothérapie est indiquée.

« Après l'ablation de toutes les tumeurs malignes, la radiothérapie est indiquée dans le but de prévenir les récives. Elle doit être également pratiquée au premier signe de récive.

« Enfin, contre toutes les tumeurs malignes jugées inopérables la radiothérapie est indiquée. C'est la seule médication rationnelle et le palliatif dont il y a le plus à attendre. » (Béclère.)

**Radiumthérapie.** — L'action du radium sur les cancers paraît très semblable à celle des rayons X ; cependant, comme les radiations du radium sont beaucoup plus complexes et que le mode d'application en est assez différent, il n'est pas inutile d'en faire une étude séparée.

Les observations de cancers ayant bénéficié d'un traitement par le radium sont déjà nombreuses, et nous en pouvons citer concernant : des épithéliomes de diverses régions (Danlos) (1), de l'angle interne de l'œil (Bepmann, Krylov), du pavillon de l'oreille, du menton (R. Abbe), de la tempe et des mains (L. Wickham) (2), de la lèvre inférieure (Rehns et Salmon, Follard, Lassar), de la langue (Abbe), de

(1) DANLOS, *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1905.

(2) L. WICKHAM, Emploi du radium en thérapeutique (*Ann. de dermat. et de syph.*, octobre 1906).



l'œsophage (Einhorn), récidives de cancer du sein (Bepmann, Abbe, Lassar, Hartigan), xeroderma pigmentosum (Lassar), sarcome (Abbe, Follard).

D'après Oudin (1), toutes les variétés d'épithéliomes superficiels bénins à marche lente sont rapidement guéris par les applications du radium. Les formes ulcéreuses, bourgeonnantes, papillaires, sont également avantageusement modifiées. Pendant quinze jours environ, après une application suffisamment prolongée, la tumeur reste stationnaire, puis en quelques jours se rétracte et disparaît. S'il s'agit d'une lésion un peu étendue, il faut nécessairement faire plusieurs séances. S'il y avait ulcération, on voit d'abord le suintement diminuer, les bords s'affaissent, perdent leur dureté, le fond prend une coloration jaune grisâtre, sur laquelle on voit apparaître au bout de quelques jours des bourgeons charnus de bonne nature, puis l'ulcération se rétracte, la cicatrice gagne des bords au centre et couvre bientôt toute la surface malade. Les observations de ce genre sont aujourd'hui très nombreuses et concordantes ; celles de Abbe sont particulièrement intéressantes, parce qu'il a, dans ses cas, traité la moitié des lésions par le radium et l'autre moitié avec les rayons X et qu'il a eu une guérison plus rapide avec le radium. Nous n'avons pas encore grands renseignements sur les résultats éloignés, mais tout laisse à supposer qu'ils sont aussi bons qu'après toute autre intervention. Dans les cas assez rares pour ces sortes d'épithéliomes où les auteurs ont noté l'état des ganglions, ils les ont vu diminuer légèrement, mais non pas disparaître.

Il n'en va pas malheureusement ainsi pour l'épithéliome malin, carcinome spino-cellulaire, à marche envahissante, à engorgement ganglionnaire précoce, et pour les cancers de la langue et des lèvres ; ici, les observations deviennent très rares ou très courtes ; elles ne mentionnent que des améliorations, de la sédation des douleurs, mais on ne parle plus de guérison. Nous pouvons cependant relever quelques observations de tumeurs épithéliales de la lèvre cicatrisées. Dans un cas de Rehns, cet auteur a constaté, après deux séances d'application de radium, la disparition de plaques leucoplasiques anciennes de la langue, ce qui, à vrai dire, n'est pas du cancer.

Ce que nous venons de dire de l'épithéliome malin, nous pourrions le répéter des autres formes de cancer. Les recherches d'Apolant (2) sur le cancer expérimental des souris lui ont montré des diminutions de tumeurs et la disparition des plus petites, mais il s'agit là de tumeurs greffées et non de cancer spontané. Abbe aurait vu disparaître un petit sarcome de la mâchoire chez un enfant. Mais les cancers du sein, de l'utérus, du rectum, soignés par le radium n'ont

(1) OUDIN, Radiumthérapie (*Annales d'électrobiologie et de radiologie*, 1906).

(2) APOLANT, Ueber die Einwirkung von Radiumstrahlen auf das Carcinom der Mäuse (*Deutsche med. Woch.*, 1904).



jamais guéri. Les douleurs des malades ont été atténuées, la marche des tumeurs a été ralentie, elles ont pu diminuer de volume, des ulcérations ont pu se cicatriser, ce sont là les seuls résultats obtenus.

C'est grâce à la diminution passagère du volume du néoplasme qu'on a pu, en introduisant des tubes de radium aux points malades, rétablir pour quelque temps le calibre d'œsophages ou de rectums rétrécis par des cancers.

D'une façon générale, il semble que l'action un peu prolongée de sels faiblement radio-actifs ait donné des résultats un peu plus favorables que des sels énergiques pendant peu de temps.

Braunstein a expérimenté les effets de l'émanation du radium. Il a injecté dans des tumeurs cancéreuses de l'eau saturée d'émanation, et il a observé dans 8 cas une diminution des tumeurs ; dans un cas il se produisit une sorte de liquéfaction, sans altération de la peau, de toute la tumeur, devenue fluctuante, et qui s'est vidée sous forme d'un liquide jaune, transparent, absolument stérile.

#### SÉROTHÉRAPIE. BACTÉRIOTHÉRAPIE. TOXINOTHÉRAPIE.

Nous réunissons ici un certain nombre de méthodes de traitement, pour la plupart inspirées des conceptions pathogéniques assimilant le cancer aux maladies parasitaires, et qui reproduisent de manière ou d'autre les divers procédés de la thérapeutique antimicrobienne. Il ne s'agit plus de traitements locaux, mais d'actions modificatrices générales et spécifiquement dirigées contre l'infection supposée.

Ce ne sont pas d'ailleurs, pour la plupart, des méthodes thérapeutiques fixées, démontrées, que l'on puisse employer en confiance, mais bien plutôt des essais expérimentaux encore contingents et plus ou moins heureux dans leurs résultats.

**Sérothérapie anticancéreuse au moyen des tissus cancéreux.** — S'inspirant des méthodes sérothérapiques antimicrobiennes, Richet et Héricourt (1) employèrent les tissus cancéreux eux-mêmes pour préparer des animaux dont le sérum fut ensuite utilisé pour traiter les malades.

Le point de départ de leurs expériences fut un ostéosarcome de la jambe enlevé par Reclus ; la tumeur finement broyée, délayée dans l'eau, filtrée sur un linge fin, toutes opérations pratiquées de manière aseptique, le suc en fut injecté dans les veines d'un âne et de deux chiens. Ultérieurement ils utilisèrent également le cheval. Le sérum des animaux, recueilli après sept à douze jours, fut employé en injections sous-cutanées, à la dose de 3 centimètres cubes par jour en moyenne, soit au pourtour des tumeurs, soit à distance.

D'après ces expérimentateurs, les résultats obtenus portent sur

(1) J. HÉRICOURT et Ch. RICHEL, Traitement d'un cas de sarcome par la sérothérapie (*C. R.*, 1895). — De la sérothérapie dans le traitement du cancer (*Ibid.*).



l'état local des tumeurs et sur l'état général des malades.

Ils consistent en diminution des douleurs ; le sommeil redevient possible ; les fonctions digestives se rétablissent, les vomissements cessent, l'état général se relève, et on peut noter une légère augmentation de poids.

Localement, les tumeurs diminuent de volume, les ulcérations se détergent, les hémorragies cessent, des bourgeons charnus de bonne nature apparaissent et l'on note une tendance marquée à la cicatrisation qui peut être partielle ou même se compléter. La partie de la tumeur qui se résorbe est la zone d'infiltration cancéreuse périphérique, qui subit une atrophie manifeste, tandis que les portions anciennes sont moins modifiées. Les œdèmes disparaissent avec les compressions vasculaires et nerveuses ; enfin les ganglions diminuent.

Mais ces résultats ne sont que temporaires ; les forces reviennent ainsi pendant quelques semaines, puis de nouveau le cancer reprend sa marche envahissante, sans que le traitement, continué, montre désormais la moindre efficacité. En fait, on n'a jamais obtenu de guérison des malades traités.

Quant aux inconvénients des injections, ils sont ceux que déterminent habituellement les sérums. Après les piqûres, la réaction est très variable suivant les sujets, même avec un sérum provenant du même animal, et l'intolérance est parfois absolue ; prurit dans la région de la piqûre, rougeur diffuse de quelques heures, quelquefois même malaise, agitation, œdème douloureux au niveau de l'injection.

Il peut se produire aussi des phénomènes fluxionnaires à distance, des vomissements, de la diarrhée, de la céphalalgie, des douleurs lombaires, des éruptions polymorphes, ortiées, scarlatiniformes, morbillieuses, purpuriques, érysipélateuses.

La méthode de Richet et Héricourt a été ultérieurement employée par Boureau, Boinet, Brunner, Bosc(1) avec une technique analogue et des résultats semblables : suspension temporaire de la marche du cancer, arrêt des hémorragies, sédation des douleurs, diminution ou disparition de la zone d'empâtement périphérique, et récemment encore par von Leyden (2), qui, outre les phénomènes d'amélioration générale déjà constatés, considère comme preuve de l'efficacité du sérum ce fait qu'aucune métastase apparente ne se serait produite au cours du traitement. Il ne s'agit donc là non plus aucunement de guérison.

(1) BOUREAU, Essai de sérothérapie contre le cancer (*Gazette hebdomadaire*, 1895). — BOINET, *Soc. de biol.*, 1895. — BOINET, Des sérums anticancéreux dans le cancer du larynx et le cancer en général. Traité de thérapeutique appliquée, fasc. VII, 1896. — BRUNNER, Résultats du traitement sérothérapique des tumeurs malignes (*Archiv für path. klin. Med. u. Bakt.*, 1896). — *Médecine moderne*, 1897. — BOSCH, *Soc. de biol.*, janvier 1907.

(2) VON LEYDEN et BLUMENTHAL, Vorläufige Mitteilungen über einige Ergebnisse der Krebsforschung, etc. (*Deutsche med. Wochenschr.*, 1902). — VON LEYDEN, Ueber die Probleme der kurativen Behandlung der Carcinome des Menschen (*Internat. Konf. f. Krebsforschung*, 1906).



Dans tous ces cas, ni Richet et Héricourt, ni les divers expérimentateurs qui ont suivi leur méthode ne paraissent s'être préoccupés, pour la préparation de leurs animaux, d'utiliser des tumeurs de type cellulaire identique à celui des cancers qu'ils ont traités.

On ne saurait donc invoquer, pour expliquer les effets obtenus, une action anticellulaire.

Mais Arloing et Courmont, qui ont essayé parallèlement le sérum d'âne normal et le sérum d'âne préalablement inoculé avec le suc de cancers, ont obtenu des effets semblables de l'un et de l'autre (1). Les résultats seraient donc indépendants de toute spécificité du sérum employé.

Au surplus, il faut croire que, malgré tout, ces résultats ont été assez peu encourageants pour que la plupart des expérimentateurs n'aient pas persisté dans l'emploi de ce mode de traitement.

Le *sérum anticellulaire*, c'est-à-dire préparé avec une forme cellulaire identique à celle de la tumeur traitée, ou même avec des éléments de cette tumeur extirpés au préalable, n'a jusqu'à présent guère donné de résultats meilleurs. Poncet et Dor (2) ont ainsi préparé avec un cancer mélanique une chèvre dont le sérum servit à traiter deux malades atteints de sarcome mélanique, et obtinrent seulement un certain degré de diminution des tumeurs. Dans sa communication au Congrès français de chirurgie en 1905, Vidal (d'Arras) (3) n'accuse également que des résultats temporaires.

**Sérothérapie, bactériothérapie, toxinothérapie par le moyen de parasites supposés spécifiques.** — Parmi les partisans de la théorie parasitaire des cancers, un certain nombre de ceux qui ont cru avoir découvert l'agent pathogène spécifique ont cherché à en tirer parti pour le traitement des malades, en suivant de manière ou d'autre les diverses méthodes de la thérapeutique bactériologique. Ils ont ainsi préparé des sérums spécifiques par immunisation des animaux au moyen de leurs parasites ou de leurs toxines, ou encore employé directement chez les cancéreux ces mêmes parasites et ces mêmes toxines, artificiellement atténués ou modifiés. Nous énumérerons ces diverses méthodes d'après les indications tirées des publications de leurs auteurs, et seulement à titre documentaire, car aucune d'elles n'a encore fourni de résultats assez probants pour pouvoir être considérés comme acquis.

**Cancroïne.** — Adamkiewicz (4) traite depuis plus de quinze ans les cancers par un produit qu'il dénomme cancroïne.

(1) ARLOING et COURMONT, Sur le traitement des tumeurs malignes de l'homme par les injections de sérum d'âne normal ou préalablement inoculé avec le suc d'épithéliomes (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 1896).

(2) L. DOR, *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 1901.

(3) VIDAL (d'ARRAS), Sérothérapie du cancer (*Congrès français de chirurgie*, 1905).

(4) ADAMKIEWICZ, *Wien. med. Presse*, 1891 et années suivantes; *Bull. de l'Acad. de méd.*, octobre 1906. — Ueber die Giftigkeit der bosartigen Geschwulste (*Wien.*



D'après lui, la cellule cancéreuse est une cellule animale, et non pas une cellule épithéliale de l'organisme. En effet, la cellule cancéreuse inoculée dans l'encéphale des animaux se nourrit, se fixe, se multiplie et produit des foyers métastatiques, alors que dans ces mêmes conditions la cellule épithéliale meurt et se détruit. La cellule animale parasite du cancer excrète une toxine. Et Adamkiewicz pense avoir, en partant de ladite toxine, arrêté la marche de cancers ou même obtenu des guérisons.

Le produit qu'il injecte est la cancroïne, oxhydrate de triméthylvinyl-ammonium ( $C^2H^3Az(CH^3)^3O$ ), neutralisé par l'acide citrique et saturé d'acide phénique.

Le processus histologique de la guérison serait la disparition des cellules cancéreuses, leur remplacement par une infiltration de petites cellules et la transformation définitive du cancer en tissu conjonctif.

Les auteurs qui, comme Geissler (1), ont cherché à reproduire les expériences sur lesquelles sont basées les théories d'Adamkiewicz sont arrivés à des conclusions contraires à celles de cet auteur. Et les observations cliniques ne sont nullement probantes en faveur de la méthode.

**Nectrianine et vaccin du cancer de Bra.** — La nectrianine est, d'après Bra (2), l'ensemble des produits solubles atténués du *Nectria ditissima*, qu'il considère comme le parasite du cancer des arbres. Les cultures filtrées et chauffées à 120° et injectées chez les cancéreux produisent une élévation thermique qui ne s'observerait pas chez les sujets sains. Ce produit, essayé par Mongour (de Bordeaux) dans divers cancers, et notamment des cancers utérins, aurait amené la disparition des hémorragies, des pertes fébriles et des douleurs, mais aucun arrêt de la marche du cancer.

Le vaccin du cancer est l'ensemble des produits solubles atténués par la chaleur à 120° des parasites du cancer humain. Chez les cancéreux, il produit la diurèse et une élévation thermique de 1°, 2°, 2°, 5. Les résultats thérapeutiques se bornent également à l'arrêt des hémorragies et aux modifications des sécrétions.

Les injections sont douloureuses, et la réaction thermique peut être accompagnée de frissons, accélération du pouls, battements cardiaques et céphalée.

Nous avons précédemment montré ce qu'il fallait penser de ces parasites; quant aux effets thérapeutiques, ils sont vraiment peu encourageants, même tels qu'ils sont rapportés par les expérimentateurs.

*med. Blätter*, 1890). — Weitere Beobachtungen (*Ibid.*, 1891). — Zur Reaktion der Carcinom (*Wien. med. Woch.*, 1893). — Zur Krebsparasitenfrage (*Deutsche med. Woch.* 1895).

(1) GEISSLER, Die Uebertragbarkeit des Carcinoms (*Arch. f. klin. Chir.*, 1893).

(2) BRA, Traitement du cancer (*Revue des maladies cancéreuses*, 1901).



**Sérothérapie par le moyen des blastomycètes.** — Wlaeff (1) obtient un sérum thérapeutique en injectant aux animaux des blastomycètes pathogènes isolés de tumeurs malignes de l'homme. Il a tenté d'immuniser de nombreux animaux, mais n'a obtenu de sérum actif que chez les oiseaux, les pigeons, les poules et surtout les oies. Il pratique aux malades des injections, sous la peau de la cuisse, de 7 à 12 centimètres cubes de sérum d'oies immunisées pendant huit à douze mois par les blastomycètes obtenus en cultures pures des tumeurs cancéreuses de l'homme par Plimmer, Curtis, Busse, San Felice, et par lui-même. Ces injections sont répétées tous les cinq à huit jours, et après les piqûres le malade doit garder le lit pendant vingt-quatre heures. Il a aussi employé le sérum de cheval et d'ânesse semblablement immunisés.

D'après Wlaeff, ce sérum, qu'il appelle anticellulaire, ralentit et arrête l'évolution des tumeurs malignes, diminue leur volume, et peut ainsi permettre au chirurgien d'intervenir chez des malades auparavant inopérables, et améliore notablement l'état général.

Au niveau de l'injection, qui ne doit pas être pratiquée dans la tumeur même, il se produit une réaction locale. La tumeur aussi réagit à l'injection pratiquée à distance; elle gonfle d'abord, puis diminue progressivement. Il se produit une légère élévation de température de quelques dixièmes de degré.

On observerait en outre la diminution des douleurs, des modifications des écoulements, l'arrêt des hémorragies, la reprise de l'appétit, l'augmentation du poids.

Mais il n'y a pas de guérison complète, l'évolution du néoplasme reprend insidieusement ou brusquement, parfois interrompue de nouveau par de nouvelles injections, mais toujours finalement progressive et fatale.

**Bactériothérapie par le *Micrococcus neoformans* et ses produits de culture.** — Doyen traite le cancer depuis 1901 par l'action des vaccins préparés avec les cultures du microbe qu'il a décrit sous le nom de *Micrococcus neoformans*, et qu'il considère comme l'agent causal de tous les cancers, et même de toutes les tumeurs (2).

Il résume ainsi sa méthode dans sa communication au Congrès de Lisbonne (1906): « Le microbe est cultivé de préférence sur bouillon glyciné à 4 p. 100. Les ballons restent un an à l'étuve à 37° et sont ensuite conservés pendant un temps égal à une température de 18° à 20°. Les cultures vivantes sont atténuées par l'addition de chlorhydrate

(1) WLAEFF et HOTMANN DE VILLIERS, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1900. — WLAEFF, Contribution à l'étude du traitement des tumeurs malignes par le sérum anticellulaire (*Revue des maladies cancéreuses*, 1901). — Nouvelles recherches et observations sur l'étiologie et la sérumthérapie des tumeurs malignes (*Wraczebnaja Gasetta*, 1903. — Analysé in *Zeitschrift f. Krebsforschung*, 1904).

(2) *Revue critique de médecine et de chirurgie*, 1906. — E. DOYEN, Étiologie et traitement du cancer. Paris, 1904.



de quinine de 1 p. 100 à 3 p. 100, d'acide cacodylique et d'acide méthylarsinique à 1 p. 100 ou d'une toxine pyocyanique très active, provenant d'un bacille isolé d'un cas de cancer ulcéré.

« Il est nécessaire d'employer deux vaccins, un vaccin faible qui est filtré et ne contient pas d'éléments figurés, et un vaccin fort qui doit être injecté trouble et contenant en suspension des cellules mortes de *Micrococcus neoformans*. Ces vaccins sont stériles et ne contiennent aucun germe susceptible de se reproduire.

« Les essais de sérothérapie avec le sérum de chevaux immunisés donnent des résultats moins satisfaisants que la vaccination progressive.

« Le traitement du cancer par les injections de vaccins préparés avec les cultures sélectionnées de *Micrococcus neoformans* ne doit être employé que chez des malades doués d'une résistance vitale suffisante et aussi près que possible du début de l'affection.

« Les injections ont une action générale et se font dans les muscles de la région fessière. »

Les résultats du traitement sont ainsi résumés dans la thèse de Hornus (1), élève de Doyen : « Il produit : des effets toniques par stimulation des systèmes nerveux et circulatoire ; des effets inflammatoires peu accusés, caractérisés par des rougeurs au niveau des régions piquées, des tuméfactions, de l'hyperthermie ; des effets antinéoplasiques, en amenant la diminution de volume et la mobilisation des tumeurs, la cicatrisation des ulcérations, la disparition des hémorragies, l'assouplissement des cicatrices et le retour de celles-ci à la teinte normale du tissu ; il rend mobiles et opérables les tumeurs immobiles et inopérables par suite d'adhérences et d'extension ; lorsque les tumeurs sont inopérables et que le malade réagit favorablement au traitement, l'évolution du néoplasme est visiblement retardée, l'état général du malade s'améliore et il jouit pendant un temps variable d'une survie très appréciable.

« Dans les cas de destructions organiques très étendues et de cachexie cancéreuse très prononcée, son emploi est inutile ».

Nous avons précédemment exposé ce qu'il fallait penser de la valeur pathogène des microbes des cancers et du *Micrococcus neoformans*. Quant à la méthode thérapeutique, elle a été en 1905 soumise au contrôle d'une commission de la Société de chirurgie, composée de Berger, Monod, Nélaton et Delbet qui, par un rapport de ce dernier (2), ont conclu n'avoir observé aucune amélioration chez 26 malades traités par Doyen et qu'ils ont suivis pendant cinq mois.

**Bactériothérapie par le streptocoque de l'érysipèle et ses produits de culture.** — Ici il ne s'agit pas de l'application théra-

(1) HORNUS, Contribution à l'étude de la nature et du traitement du cancer. Th. de Paris, 1905.

(2) Soc. de chir., 12 juillet 1905.



peutique d'une conception théorique sur la nature du cancer ; le coccus de l'érysipèle n'est accusé par personne d'être la cause des tumeurs malignes ; mais c'est un fait d'observation déjà ancien que la survenance d'un érysipèle a pu complètement modifier l'évolution d'un cancer, et même en amener la guérison complète. Des cas publiés dans la littérature, tous ne sont pas également probants, mais ils sont tout au moins impressionnants par leur nombre.

On peut ainsi citer comme conséquence de l'évolution d'un érysipèle la guérison de sarcomes multiples de la face (Busch, de Bonn, 1866) ; de sarcome du fémur en récurrence (Gerster) ; de sarcome à cellules rondes du cou (Bull) ; de sarcome du pharynx (Billroth) ; tumeur cancéreuse du sein (Hutchinson) ; épithélioma du nez (Finney) ; épithéliome de l'oreille (Mosengeil) ; cancer du pénis, récurrence avec ganglions (Weichel) cancer ulcéré de la région temporale (Lussana) ; cancer du sein en récurrence (Czerny) ; lymphadénome de la paupière (Kleeblatt) ; cancer de l'utérus (Bidlot) ; sarcome à cellules rondes de l'amygdale (Biedert) ; sarcome de la cuisse en récurrence (Wyeth) ; sarcome mélanique de la hanche (Plenio) ; mélanosarcome récidivé du sein (Bruns) ; sarcomatose cutanée multiple récidivée après ablation (Langenbusch), sarcome mélanique de la cavité nasale avec récurrence ganglionnaire (Narthrop) ; sarcome de l'omoplate (Senger).

Comme on le voit, si des formes cancéreuses diverses paraissent avoir ainsi bénéficié de la survenance d'un érysipèle, les sarcomes sont cependant plus nombreux dans les observations rapportées.

Ces observations empiriques ont suggéré l'idée d'utiliser l'érysipèle comme moyen thérapeutique, et dans les temps anciens on essaya d'obtenir la contagion par les linges de pansements (Desprès, Ricord), par les vêtements, ou en faisant, comme Busch, coucher le patient dans un lit précédemment occupé par un érysipélateux, procédés incertains et échouant fréquemment.

Après la découverte du streptocoque de l'érysipèle par Fehleisen, on put avec certitude inoculer la maladie. Fehleisen, en 1882, inocula par scarification à des cancéreux des cultures virulentes de streptocoque. Sur cinq cas, un carcinome récidivé du sein disparut complètement après un érysipèle de deux semaines de durée. Pour les autres malades, il obtint seulement une amélioration temporaire.

Coley injecte des cultures dans un sarcome récidivé de l'amygdale et du cou, et produit un érysipèle typique. En deux semaines les tumeurs avaient disparu par suppuration et désagrégation ; un an après il n'y avait pas de récurrence. Kleeblatt obtint de même la guérison par suppuration d'un lymphosarcome du cou.

Spronck n'a noté qu'un léger ralentissement dans la marche des tumeurs.

Par contre, Rydygier a vu l'érysipèle hâter l'évolution cancéreuse



et, dans un cas de Axel Holst, le cancer prit une marche suraiguë.

Il y a plus : ces inoculations virulentes sont dangereuses, et il en est résulté plusieurs fois une issue fatale [Janike et Neisser (1), Fehleisen, Feilchenfeld (2), Coley, etc.].

L'incertitude des résultats et les dangers de l'inoculation de microbes virulents conduisirent un certain nombre d'expérimentateurs à utiliser les produits filtrés ou stérilisés des cultures de streptocoques [Lassar (3), Spronck, Friedrich, Czerny, Repin, Coley, etc.].

Spronck (4) employa des cultures de streptocoque virulent, en bouillon additionné de sérum, chauffé à 100° (avec un peu de glycérine), filtrées à la bougie, puis concentrées, et tuant le lapin par injection intraveineuse à la dose de 10 à 15 centimètres cubes par kilogramme. Il essaya d'abord ce liquide chez des chiens atteints de tumeurs diverses, en injections sous-cutanées. Cinq fois sur sept il se produisit au niveau des tumeurs un effet plus ou moins manifeste. Les tumeurs prirent une teinte d'un rouge bleuâtre, devinrent chaudes et sensibles au toucher, puis survint un commencement de ramollissement et de nécrose. Chez l'homme, le traitement fut essayé dans 25 cas de tumeurs malignes inopérables, 8 cancers du sein, 1 de la parotide, 7 de la langue ou de la bouche, 3 de la peau, et pratiqué en injections sous-cutanées, à la fesse ou à la région lombaire, à doses d'abord très faibles, puis croissantes. Les effets immédiats des piqûres furent généraux et locaux ; généraux, très analogues à ceux de la tuberculine et variables suivant les sujets, frissons, hyperthermie (sans dépasser 39°,5), et disparaissant au bout de vingt-quatre heures ; locaux, rougeur et gonflement douloureux. Relativement à l'évolution des tumeurs, quatre éventualités ont été observées : évolution progressive du cancer sans modification du fait du traitement ; ralentissement de la croissance du néoplasme ; arrêt complet de la croissance ; diminution de volume. La résorption complète ne fut jamais observée ; de plus, pour les tumeurs diminuées de volume, la décroissance ne fut que temporaire, et avec l'accoutumance l'évolution du néoplasme reprenait comme devant. Les cas favorables étaient des sarcomes, tandis qu'il n'y eut en général aucun effet favorable dans le carcinome. L'examen histologique pratiqué avant et après les injections dans un cas de mélanosarcome de la peau a montré la disparition par places des cellules sarcomateuses.

Coley (de New-York) emploie des cultures de streptocoques rendues plus virulentes par l'association au *prodigiosus*, suivant la

(1) JANIKE et NEISSER, Exitus letalis nach Erysipelimpfung bei inoperablem mammacarcinom und mikroskop. Befund der geimpften Carcinom (*Centralbl. f. Chir.*, 1884).

(2) FEILCHENFELD, *Arch. f. klin. Chir.*, XXXVII.

(3) LASSAR, *Deutsche med. Woch.*, 1891.

(4) SPRONCK (d'Utrecht), Tumeurs malignes et maladies infectieuses (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892).



méthode de Roger (1). Le bouillon ensemencé avec le streptocoque est maintenu trois semaines à la température de 30° ou 35°, puis réensemencé avec le *prodigiosus* et conservé dix jours à la température de la chambre, stérilisé par chauffage et additionné de poudre de thymol. Les cultures sont ainsi plus énergiques que les toxines filtrées. Les doses injectées varient de 5 à 40 centigrammes. Il faut commencer avec des doses faibles, et passer peu à peu aux doses fortes jusqu'à atteindre une réaction thermique de 39°,5 à 40°.

La méthode est efficace seulement contre les sarcomes, et Coley pense avoir ainsi guéri un sarcome du dos, un autre de la paroi abdominale, un sarcome fusocellulaire de la main chez une femme de vingt ans, un sarcome fusocellulaire de l'omoplate chez une fille de seize ans, un sarcome du creux poplité chez une fille de quinze ans, un sarcome intra-abdominal à cellules rondes, etc. En somme, des sarcomes de divers types, principalement à cellules fusiformes ou à cellules rondes.

Le traitement des cancers par les toxines streptococciques a été également employé par Le Dentu, Friedrich, Lauenstein, Kocher, Lassar, Czerny, de Witt, Mynter, Matagne, etc. (2). Tous ces auteurs concordent à reconnaître la parfaite inefficacité des injections de toxines dans les diverses formes des cancers épithéliaux, les seuls résultats favorables concernant des sarcomes, mais pour la plupart il s'agit seulement d'améliorations temporaires.

Ces injections peuvent d'autre part provoquer chez les malades des troubles morbides très pénibles, nausées, vomissements, fièvre intense, céphalalgie, anémie, amaigrissement, accidents parfois de longue durée.

*Sérothérapie.* — Au lieu d'employer directement les streptocoques ou leurs toxines, Emmerich et Scholl (3) ont préconisé les injections de sérum du sang d'un mouton préalablement infecté avec des cultures virulentes d'érysipélocoque. Le sérum est injecté à la dose de 1 à 4 centimètres cubes dans l'épaisseur des néoplasmes et l'on va parfois jusqu'aux doses de 15, 20 et 25 centimètres cubes. Les injections sont quotidiennes. Elles sont douloureuses seulement lorsque la quantité de liquide injecté est forte. La réaction thermique est faible et passagère. On observe autour de l'injection un pseudo-éry-

(1) COLEY, The therapeutic value of the mixed toxins of the streptococcus of Erysipelas and Bacillus prodigiosus in treatment of inoperable malignant tumour (*Amer. Journ. of med. science*, 1896). — Results of the treatment of inoperable sarcoma by mixed toxins of Erysipelas and Bacillus prodigiosus (*Ibid.*, 1906).

(2) LE DENTU, *Gazette des hôp.*, février 1896. — FRIEDRICH, LAUENSTEIN, KOCHER, etc., XXIV<sup>e</sup> Congrès de la Soc. all. de chir., 1895. — CZERNY, *Deutsche med. Woch.*, 1895. — DE WITT, *Northwestern Lancet*, 1895. — MYNTER, *Med. Record*, 1895. — MATAGNE, Traitement des tumeurs malignes inopérables par l'érysipèle et par les toxines de Coley (*Revue des maladies cancéreuses*, 1900).

(3) EMMERICH et SCHOLL, *Deutsche med. Woch.*, 1895. — EMMERICH et ZIMMERMANN, *Ibid.*



sipèle aseptique qui disparaît en quelques jours quand on cesse les injections. La réaction générale est nulle. Les résultats seraient : d'après Emmerich et Scholl, une notable amélioration de l'état des forces, l'augmentation du poids, de l'appétit ; localement, la diminution rapide des tumeurs et parfois leur disparition complète. Le sarcome serait mieux influencé que les cancers épithéliaux, et surtout les sarcomes fusiformes ou mixtes, tandis que les sarcomes à cellules rondes ou les ostéosarcomes seraient peu modifiés.

Entre les mains d'autres expérimentateurs, le sérum d'Emmerich ne paraît pas avoir donné des résultats aussi favorables. Bruns n'a pas vu d'amélioration, mais il a observé des accidents toxiques : dyspnée, cyanose, vomissements, albuminurie. Angerer, Freymuth, Kopfstein, Keferstein ont rapporté des faits négatifs, et Petersen a même critiqué les observations publiées par Emmerich.

#### TRAITEMENTS PALLIATIFS ET SYMPTOMATIQUES.

Quand l'évolution du cancer est trop avancée pour qu'il puisse être encore question de traitement curatif, le rôle du médecin est loin d'être terminé, et l'affection nécessite même d'autant plus de soins que les accidents et les complications se multiplient au fur et à mesure de la progression des lésions.

De ces accidents, beaucoup, la plupart même, sont en rapport avec la localisation du cancer, varient avec les organes atteints, et chaque cas nécessite des interventions thérapeutiques particulières. Il est cependant un certain nombre de symptômes et d'accidents communs dont nous pouvons nous occuper ici, dans une étude d'ensemble ; et notamment les phénomènes douloureux, à peu près constants dans toutes les formes, et qui dans certaines atteignent une intensité et une continuité qui rendent intolérable l'existence des malades ; les hémorragies, soit faibles et incessamment répétées, soit assez abondantes pour mettre rapidement la vie en danger ; les sécrétions purulentes ou putrides qui se rencontrent dans tous les cancers ulcérés, mais plus particulièrement dans les cancers des cavités en rapport avec l'extérieur, produits altérés dont la résorption engendre des accidents d'intoxication ou de septicémie chroniques, et qui, se répandant au dehors, exhalent une odeur infecte et aggravent le supplice des patients du dégoût qu'ils inspirent autour d'eux.

Les *hémorragies* peuvent nécessiter, soit par leur abondance, soit par leur répétition, l'intervention chirurgicale, et de manières diverses, curettages, cautérisation ignée, opérations palliatives, soit sur la tumeur même, par résections partielles, soit à distance, pour supprimer les traumatismes fonctionnels, en créant une voie artificielle de dérivation, comme on le fait dans les cancers des conduits : gastro-entérostomie dans les cancers du pylore, anus contre nature



dans les cancers du rectum, etc. Mais le plus souvent elles sont amenées par des moyens médicaux, l'emploi des coagulants, perchlorure de fer, antipyrine, gélatine, des vaso-constricteurs, ergotine, adrénaline; des agents physiques qui produisent de mêmes effets, glace *in situ*, injections très chaudes; ou des médicaments internes qui, comme le chlorure de calcium, favorisent la coagulabilité du sang.

La gélatine nous a paru surtout utile dans les petites et moyennes hémorragies des voies digestives, de l'estomac notamment; en solution à 10 p. 100, tiédie juste assez pour être liquide, facile à prendre et, dans une certaine mesure, alimentaire.

L'adrénaline en application topique sur le cancer a été conseillée par divers auteurs; elle aurait, dans un certain nombre de cas, amélioré la situation des malades en amenant la suppression des hémorragies et la sédation des douleurs. Mahu l'a employée en particulier pour les épithéliomes du larynx et de la bouche. On se sert de la solution au 1/1000 en attouchements; la difficulté pratique est d'avoir des solutions fraîches, car ces solutions, au contact de l'air, s'altèrent très rapidement. Mahu emploie des poudres à l'adrénaline au 1/20 :

Adrénaline.....	10 centigr.
Chlorure de sodium.....	90 —
Acide tartrique.....	5 —
Sucre ordinaire.....	95 —

La solution obtenue avec cette poudre diffère peu de la solution ordinaire à 1/100 dans le sérum physiologique à 9/100 de chlorure de sodium. Ou encore :

Adrénaline.....	5 centigr.
Acide tartrique...	5 —
Chlorure de sodium.....	90 —

Comme mesure, on emploie de toutes petites cuillers, l'une d'une capacité de 0<sup>re</sup>,01 de poudre (un demi-milligramme d'adrénaline), dose pour X gouttes d'eau; l'autre de 0<sup>re</sup>,02 pour XX gouttes d'eau. Un compte-gouttes bien calibré complètera les quelques instruments nécessaires pour faire rapidement des solutions d'adrénaline à 1 p. 1000.

Les attouchements sont faits en général tous les deux jours; et ce traitement a été utilement employé dans des épithéliomes de la langue, du larynx, et des cancers d'autres régions, comme le cancer du sein (1).

*Contre les sécrétions purulentes ou putrides*, on pratique des lavages avec tous les antiseptiques usuels: le sublimé à 1 ou 2 p. 1000, le chloral à 1 p. 100, le permanganate de potasse à 10 ou 20 p. 1000, les solutions de sulfate de cuivre ou de fer, le chlorure de chaux

(1) MAHU, L'adrénaline remède du cancer (*Presse médicale*, 1903). — ICHARD, Thèse de Paris, 1904.



de 2 à 8 p. 100, la liqueur de Labarraque (hypochlorite de soude) à la dose d'une grande cuillerée par litre d'eau, le naphthol camphré, la teinture de benjoin à raison de deux cuillerées par litre. Ou encore et aux mêmes doses (1) :

Acide phénique.....	}	aa	49 grammes.
Glycérine.....			
Essence de thym.....		2	—
Acide salicylique.....		1	—
Essence de géranium rosat.....		5	—
Alcool à 90°.....		300	—

Le coaltar saponiné à trois cuillerées. On peut aussi prescrire :

Acide salicylique..	40 centigr.
Salicylate de soude.....	12 grammes.
Teinture d'eucalyptus.....	24 —
Eau distillée.....	180 —

à la dose de six cuillerées par litre.

La résorcine a été également employée en poudre ou en solution concentrée à 130 p. 100. Elle serait nettement analgésique et agirait en même temps comme antiseptique (2).

Comme onguent, on s'est servi de l'ichtyol et de la glycérine mélangés dans les proportions de 40 à 50 p. 100; ou encore le térébène dissous dans une égale quantité d'huile (Cordes, Bétrix) (3).

Parmi les poudres absorbantes et antiseptiques, on peut employer l'iodoforme, le salol, l'aristol, le salicylate de bismuth, le tanin, le talc, le carbonate de magnésie, etc. Lucas-Championnière recommande le mélange suivant :

Poudre de benjoin.....	}	aa	50 grammes.
Iodoforme.....			
Carbonate de magnésie.....			

**Traitement topique.** — Le *traitement topique des cancers* comprend encore l'emploi de modificateurs divers.

Billroth (4) a essayé les préparations d'or, Reboul (5) le naphthol camphré, Houzel l'acide lactique, Broadbent (6) l'acide acétique en injections. Routh (7) a obtenu quelques bons effets de la formule de Parvin en injections interstitielles :

Brome.....	4 grammes.
Acide phénique.....	12 —
Iode.....	8 —
Alcool.....	40 —

(1) Ces formules et les suivantes d'après LAMBERT (Léon), Du traitement des cancers (Thèse de Paris, 1901), travail auquel nous ferons de fréquents emprunts pour tout ce qui concerne le traitement topique des cancers.

(2) BECK et UNNA, *Monats. f. prakt. Derm.*, t. XII, 1891.

(3) CORDS, *Congrès de Washington*, 1888. — BÉTRIX, *Nouvelles archives d'obstétrique*, octobre 1887.

(4) BILLROTH, *Soc. imp. roy. de méd.*, 31 janvier 1891.

(5) FERNET, *Soc. méd. des hôp.*, 1898; *Presse médicale*, octobre 1898.

(6) BROADBENT, *Med. Times and Gaz.*, 1866.

(7) ROUTH, *Brit. med. Journ.*, 1878.



L'alcool a été préconisé par Hasse (de Nordhausen) sous forme d'injections d'alcool absolu, autour et dans la tumeur ; quand celle-ci est composée de masses végétantes et molles, on enfonce l'aiguille de la seringue de Pravaz jusqu'à ce qu'on rencontre une certaine résistance, et on injecte alors 3 ou 4 gouttes d'alcool. On peut faire ainsi dans la même séance de neuf à douze piqûres en allant du centre à la périphérie ; les injections sont douloureuses, mais les résultats seraient satisfaisants. Dans les cancers utérins, Schultz ajoute des bains locaux d'alcool absolu.

Tasse et Schwal font des injections d'alcool additionné de 1 p. 100 d'éther.

*Acide salicylique.* — Bernhardt (de Munich) (1) préfère les injections de solutions alcooliques d'acide salicylique à 1 p. 10, employé depuis par Fafius (2) en solutions à 6 p. 100. Elles sont douloureuses, amènent une légère élévation de température, causent des hémorragies, mais après les premières seulement. Le résultat serait une diminution des douleurs, des hémorragies, des écoulements, un trouble de la nutrition du néoplasme, et une amélioration de l'état général.

*Créosote.* — Auvard (3) préconise les injections de créosote ; il injecte à chaque piqûre un quart de seringue de Pravaz de la solution :

Créosote.....	} ã 10 grammes.
Alcool.....	
Glycérine.....	

*Ammoniol.* — Sous le nom d'ammoniol, Moreau (4) entend un mélange de sulfate de cuivre ammoniacal, d'acétate de plomb cristallisé, de chlorure de sodium, que l'on fait dissoudre en proportions variables, généralement de 4 à 10 grammes pour 100 grammes d'eau acidulée, additionnée ensuite de teinture d'eucalyptus, de teinture de thuya et de menthol. Il fait deux séances d'ignipuncture profonde à quinze jours d'intervalle, des cautérisations plus superficielles plus fréquemment, et entre tout cela il fait des applications de compresses imbibées de la solution précédemment indiquée.

*Chlorate de potasse.* — Le chlorate de potasse a été depuis longtemps employé contre les ulcères cancéreux, et plus particulièrement contre les épithéliomes bénins de la face. Il s'emploie en poudre ou en solution.

Le *chlorate de soude*, moins toxique, a été semblablement employé : à l'extérieur sous forme de poudre pure ou mélangée, par exemple selon la formule de Boucher (5) :

(1) BERNHARDT, *Centralblatt f. Gynäk.*, 1893.

(2) FAFIUS, *Revue méd. russe*, 1895 ; *Province médicale*, 18 mai 1895.

(3) AUWARD, *Presse médicale*, septembre 1898.

(4) MOREAU, *Arch. de la polyclin.* Toulouse, 1900. — *Revue des maladies cancéreuses*, 1900.

(5) BOUCHER, *Normandie médicale*, 1<sup>er</sup> août 1894.



Iodoforme.....	5 grammes.
Sous-nitrate de bismuth.....	} aa 10 —
Chlorate de soude.....	

A l'intérieur, il a joui pour un temps d'une certaine vogue dans le cancer de l'estomac à la suite d'une communication de Brissaud (1) qui l'avait administré jusqu'aux doses de 15 à 16 grammes.

*Chlorate de magnésie.* — Le chlorate de magnésie a été également utilisé dans les mêmes conditions. Balzer et Gauchery (2) ont rapporté un cas de guérison d'épithéliome paramuqueux du bord libre de la lèvre inférieure obtenue par l'application d'une pommade à 1 p. 5, mais après cautérisation ignée.

*Carbure de calcium.* — Préconisé par Guinard (3) dans le traitement du cancer de l'utérus, le carbure de calcium agit comme hémostatique et comme désodorisant.

Il a la propriété de décomposer énergiquement l'eau en dégageant un hydrocarbure, l'acétylène, et en laissant un résidu de chaux. Aussi doit-on le conserver dans un endroit sec et à l'abri de l'air.

Pour l'employer, on lave d'abord la vulve, puis le vagin, s'il s'agit d'un cancer utérin, l'ulcération s'il s'agit d'un cancer de la peau, avec du sublimé à 1 ou 2 p. 1000, de l'eau boriquée, ou du permanganate de potasse à 1 p. 1000; on assèche soigneusement avant d'appliquer le carbure qui est disposé en morceaux plus ou moins volumineux selon l'effet que l'on veut obtenir. Contre les hémorragies et les pertes fétides, les fragments les plus petits sont préférables; la réaction est plus rapide, et le gaz dégagé produit aussitôt tout son effet.

Les bourgeons à réprimer seront mieux atteints par les gros morceaux qui agiront lentement, mais efficacement, non plus par l'acétylène, mais par la chaux dont l'action sera plus longtemps continuée.

Cette méthode, sans être aucunement curative, est surtout efficace contre les hémorragies, les écoulements fétides et les douleurs.

*Bleu de méthylène.* — Von Mosetig Moorhof a employé d'abord le violet de méthylène, puis le bleu qui lui parut plus diffusible, ou un mélange des deux, à l'extérieur et à l'intérieur; localement en solutions aqueuses, en pommades, en crayons.

La solution pour injections est au 1/500, filtrée sur amiante, préalablement portée au rouge. Darier (4), Coppez font des pansements humides avec une solution à 1/20.

Les crayons de Moorhof se composaient simplement de pyoctanin, d'amylum et de gomme arabique. Jennings se sert de la formule suivante :

(1) BRISSAUD, *Assoc. franç. pour l'avancement des sciences*, 1893.

(2) BALZER et GAUCHERY, *Soc. franç. de dermat. et de syph.*, 1899.

(3) GUINARD, *Soc. de chir.*, 29 juin 1898.

(4) DARIER, *Ann. de dermat.*, 1897.



Bleu de méthylène.....	}	aa 25 centigr.
Tanin.....		
Opium pulvérisé.....		5 —
Huile d'olive.....		XV gouttes.
Beurre de cacao.....		45 grammes.

On a même employé la poudre pure comme l'iodoforme ou l'aristol.

La première indication est de nettoyer la plaie, et c'est surtout sur ce point que diffèrent les méthodes. Moorhof enlève à la cuiller tranchante les fongosités et nettoie les cavernes. Darier fait tomber les croûtes et les escarres avec des cataplasmes amidonnés ou des pansements humides au sublimé, ou simplement à l'eau bouillie très chaude, badigeonne, pour l'anesthésier, la plaie cancéreuse avec une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 p. 10, puis il détruit au thermocautère le plus possible de la tumeur. Il applique :

Bleu de méthylène.....	}	1 gramme.
Alcool.....		aa 5 grammes.
Glycérine.....		

et touche les parties colorées avec une solution d'acide chromique à 1/5, qui brûle les dernières végétations et termine le nettoyage. Après un pansement humide avec la solution à 1 p. 20 pour déterger la plaie, on saupoudre de bleu de méthylène.

Des injections sont faites quotidiennement, ou tous les deux jours, dans l'épaisseur de ce qui reste de la tumeur, pendant des semaines si cela est nécessaire ; des crayons sont introduits dans les anfractuosités.

Moorhof ajoute à cela un traitement interne et administre chaque jour jusqu'à 60 centigrammes de médicament en pilules :

Violet de méthyle.....	}	aa 3 centigr. pour une pilule.
Bleu de méthylène.....		

Les résultats seraient la disparition des douleurs et des hémorragies, l'arrêt des écoulements fétides, la diminution des tumeurs. Les bourgeons cancéreux seraient remplacés par des bourgeons de bonne nature.

Aujourd'hui la méthode, certainement bien inférieure à l'emploi de l'acide arsénieux, n'est plus guère employée.

**Modificateurs généraux.** — La plupart des médications que nous venons de passer en revue sont purement locales. D'autres agents ont été employés comme modificateurs généraux, et pour la plupart après avoir, chacun pour un temps, joui d'une certaine vogue, ils ont fait preuve d'une efficacité si minime qu'ils ne sont plus guère prescrits que par habitude.

Telle la *ciguë*, préconisée par Storck, Devay, Guillermond, et administrée sous les formes les plus variées, à l'intérieur en poudre, extrait aqueux, extrait alcoolique, teinture, et à l'extérieur employée en huile, en pommade, en emplâtre.



Les *mercuriaux* ont compté nombre de succès aux siècles passés, et, en raison de la confusion si facile des ulcères syphilitiques avec les cancers, ils devront être souvent encore employés dans les cas douteux, ou dans les associations hybrides de cancer et de syphilis, et dans ces conditions leur administration peut être fort utile; mais il n'en est pas de même de l'autre médicament spécifique des lésions syphilitiques, l'iodure de potassium, qui exerce une influence fâcheuse sur nombre de cancers dont il paraît accélérer la marche. Son emploi ne devra donc pas être prolongé dans les cas de diagnostic incertain où l'on aura cru devoir l'essayer.

Le *condurango* a été plus particulièrement vanté dans le traitement du cancer de l'estomac. L'action anticancéreuse du *condurango* a été révélée par un médecin espagnol, Casarès, en 1871. En 1874, Friedreich (1) rapporte avoir constaté la diminution rapide d'une tumeur cancéreuse et la disparition des ganglions sus-claviculaires qui l'accompagnaient; de cette observation, pourtant peu probante, date la vogue du *condurango*. Mais des résultats aussi avantageux n'ont plus été observés. Riess, en 1887, sur 50 cas traités, n'a constaté que 3 améliorations; encore, dans un cas le diagnostic n'a-t-il pas été sûrement établi.

Le *condurango* paraît en réalité agir seulement comme amer, stomachique et sédatif, sans action spécifique; néanmoins son influence sur l'appétit et le pouvoir digestif de l'estomac est assez nette pour qu'on lui accorde une place parmi les médicaments à utiliser contre le cancer (Huchard) (2).

Voici une formule de Friedreich :

Écorce de <i>condurango</i> blanc.....	15 grammes.
Eau.....	360 —

Faire macérer douze heures et réduire à 180 grammes par ébullition.

Une cuillerée à soupe trois fois par jour.

On peut aussi se servir des préparations alcooliques, qui renferment plus de principes actifs que les macérations et les décoctions : une grande cuillerée de vin cinq ou six fois par jour ou deux cuillerées à soupe par jour de teinture au 1/5.

La *chélidoine* (*Chelidonium majus*) fut préconisée par Denissenko qui lui attribua le pouvoir de guérir les tumeurs carcinomateuses, et administrée localement en injections (1 centimètre cube d'extrait, glycérine et eau, parties égales), en badigeonnages (extrait 2, glycérine 1), ou à l'intérieur, 1<sup>re</sup>, 50 à 5 grammes d'extrait par jour.

Cuony a associé le *condurango* à la teinture de *chélidoine*.

(1) FRIEDREICH, *Berlin. klin. Woch.*, 1874.

(2) HUCHARD, Leçons cliniques sur le traitement du cancer de l'estomac (*Tribune médicale*, 1894).



Freudenberg s'en sert pure ou mélangée à des antiseptiques faibles en applications locales, et elle a en effet une action locale destructive sur les végétations cancéreuses.

Employée par Spivak, Bereskin, Selenski, G. Winter et W. Schmidt, elle s'est montrée complètement impuissante à arrêter la marche et les progrès des cancers (1).

La quinine a été employée par Jaboulay en raison de son efficacité dans le traitement du paludisme ; supposant en effet au cancer une pathogénie analogue, il a cherché à combattre les protozoaires du cancer par le médicament reconnu nocif aux hématozoaires des fièvres intermittentes.

Il se sert de bromhydrate et de chlorhydrate qui sont solubles et plus facilement assimilables, en solution :

Bichlorhydrate de quinine.....	25 grammes.
Eau distillée bouillie.....	50 —

Pour injections hypodermiques ou intramusculaires, à la dose de 1<sup>gr</sup>,50 ou 2 grammes à la fois par vingt-quatre heures ; et par la voie stomacale en cachets de 50 centigrammes, de deux à quatre par jour ; ou encore en applications locales s'il est possible.

Pour ne pas fatiguer le malade, on peut alterner de deux en deux jours cachets et injections.

Il s'est également servi de solutions au 1/10 pour des lavages de l'utérus, et de tampons imbibés de la même solution laissés à demeure ; mais ce mode d'emploi dut être abandonné à cause des accidents ; pourtant les solutions au 1/10 ne sont caustiques ni pour la peau, ni pour les muqueuses.

Les injections ne se pratiquent pas dans la tumeur, pour éviter une irritation locale qui favoriserait l'extension du néoplasme. Ces injections sont douloureuses, mais plus efficaces que l'administration de la quinine par les voies digestives.

D'après Jaboulay (2), ce traitement amènerait l'atténuation ou la suppression des douleurs, la disparition des écoulements fétides ; les tumeurs entreraient en régression, et les plaies cancéreuses seraient avantageusement modifiées ; la disparition des œdèmes, la diminution des ganglions, enfin l'amélioration de l'état général seraient également observés.

(1) DENISSENKO, Traitement de la carcinose par l'usage interne et les applications locales d'extrait de chélidoine (*Semaine médicale*, 1896). — CUONY, *Revue médicale de la Suisse romande*, 1897. — G. WINTER et W. SCHMIDT, Traitement du cancer de l'utérus par la grande chélidoine (*Centralbl. f. Gyn.*, 1897). — FREUDENBERG, *Ibid.* — BERESKIN, Die Behandlung von Krebskranken mit Schollkrautextract (*Centralbl. f. Chir.*, 1897). — SPIVAK, *Therapeutic Gazette*, 1897.

(2) JABOULAY, *Revue de chir. de Lyon*, vol. VIII, 1900 ; *Presse médicale*, 30 juin 1900 ; *Lyon médical*, 2 septembre 1900. — P.-E. LAUNOIS, Un cas d'épithéliome mammaire avec engorgement ganglionnaire traité par la quinine (*Soc. de chir.*, 1901).



Launois a publié une observation de cancer du sein qui lui a paru heureusement influencé par la quinine.

Mais nous ne connaissons pas d'observation probante de guérison d'un cancer par ce mode de traitement.

La *médication orchitique*, employée par Brown-Séquard et d'Arsonval chez 103 malades atteints de cancers, leur aurait donné les résultats suivants : « disparition de la teinte jaune-paille et de l'état cachectique, augmentation des forces, cessation des douleurs, des ulcères et des hémorragies chez les malades qui en avaient ; c'est-à-dire un retour à l'état normal dans la plupart des cas, à part l'existence des tumeurs qui persistent, mais n'étant plus que ce que serait un simple corps étranger chez un individu sain » (1). Ces merveilleux effets n'ont plus été retrouvés depuis. Isch-Wall a également pratiqué l'emploi du liquide testiculaire (2).

*Extrait thyroïdien.* — Frederick Page et William H. Bishop ont essayé l'extrait thyroïdien qui leur aurait donné un succès dans un carcinome du sein récidivé trois mois après une première opération et trois semaines après une seconde et dont l'examen histologique avait confirmé le diagnostic (3).

L'*arsenic* est depuis longtemps considéré par beaucoup de médecins comme une manière de spécifique du cancer, et cela non seulement en applications locales, caustiques, telles que nous les avons précédemment décrites, ou encore en injections interstitielles dans les tumeurs (4), mais aussi en traitement général modificateur. Aujourd'hui ce sont surtout les composés organiques qui doivent être préférés pour cette médication : le cacodylate de soude, qu'il est plus avantageux d'administrer en injections sous-cutanées ; l'arrhé-nal, plus facile à prendre par les voies digestives ; et enfin l'atoxyl, sur l'emploi duquel dans les affections cancéreuses nous n'avons pas encore une expérience suffisante. A défaut d'action spécifique sur le processus cancéreux lui-même, ces agents thérapeutiques ont une heureuse influence sur l'état de la nutrition, et permettent dans une certaine

(1) Cités par LAMBERT, Du traitement du cancer. Th. de Paris, 1901.

(2) ISCH-WALL, Contribution à l'étude du traitement des tumeurs malignes (*Revue des maladies cancéreuses*, 1896).

(3) PAGE et BISHOP, Récidive d'un cancer du sein disparaissant complètement à la suite de l'administration d'extrait thyroïdien pendant dix-huit mois (*Lancet*, 1898).

(4) HUE, Cancer et acide arsénieux (*Normandie médicale*, 1895). Hue recommande la solution suivante :

Acide arsénieux.....	20 centigr.
Cocaïne.....	1 gramme.
Eau bouillie.....	100 grammes.

dont il emploie 2 ou 3 centimètres cubes en injection chaque jour dans la tumeur.

Et Nicolle et Hébert (NICOLLE et HÉBERT, *Ibid.*, 1897) ont publié un cas de sarcomes cutanés multiples guéris par les injections interstitielles d'acide arsénieux à la dose de 8 milligrammes par séance.



mesure aux malades de mieux résister aux causes de débilitation si multiples qui les assaillent.

C'est en effet par les *toniques* et les *reconstituants* que l'on peut essayer de lutter contre la cachexie, les amers pour exciter l'appétit, et c'est vraisemblablement à ce titre que le condurango a pu produire de bons effets, la kola, la coca, le quinquina, sous forme de vins ou de teintures, la caféine à petites doses stimulantes, le glycérophosphate de chaux, tous les agents dont les propriétés stimulantes de la nutrition générale conviennent aux états de débilitation quelle qu'en soit la cause.

Il est curieux cependant que, par contre, il soit venu à l'esprit d'un médecin espagnol, vers le milieu du siècle dernier, et sans doute quelque descendant du fameux docteur Sangrado, de traiter le cancer par la cure de famine (1).

**Médication de la douleur.** — La médication de la douleur remplit la plus importante des indications symptomatiques, puisqu'elle permet au moins de soulager les malades, alors même que l'on n'a plus espoir de les guérir.

Elle ne présente d'ailleurs de particulier dans les cancers que le temps très long pendant lequel elle devra être employée, d'où les inconvénients de l'accoutumance, et la nécessité de recourir successivement à un nombre plus ou moins considérable de médicaments calmants.

Mais d'autre part, et en raison même de la gravité du pronostic, le médecin peut sans scrupule employer ces agents à doses progressives, et sans trop redouter les inconvénients de l'usage habituel des hypnotiques et les intoxications chroniques qui en sont la conséquence.

Tous les calmants, analgésiques ou hypnotiques, devront ainsi être employés au soulagement des malades, en se guidant sur l'intensité des douleurs, et sans recourir d'emblée aux médicaments les plus énergiques pour ne pas épuiser de suite ses meilleures armes ; on utilisera d'abord les analgésiques faibles, antipyrine, exalgine, pyramidon, phénacétine, et le grand nombre des médicaments analogues, qui procurent un soulagement momentané dans les cas où les phénomènes douloureux ne sont pas trop intenses ; les topiques calmants, soit sur les ulcères cancéreux eux-mêmes, comme la cocaïne, l'orthoforme, soit à distance, sur les téguments de la région malade, et sous forme de baumes ou d'emplâtres, à la ciguë, la belladone, la jusquiame, l'opium et ses dérivés, etc. Puis toute la série des hypnotiques, chloral, sulfonal, trional, etc., pour procurer un sommeil qui bien souvent ne saurait être obtenu autrement.

Enfin l'opium et ses alcaloïdes, et le plus précieux de tous, la

(1) HURTADO, Sur le cancer (*El Siglo medico*, 1902 ; *Presse médicale*, 1903).



morphine en injections sous-cutanées, qui remplit là un rôle véritablement bienfaisant, et qui doit être employée sans crainte, car il nous a toujours paru que, loin d'accélérer l'évolution des cancers, la morphine, même à très haute dose et longtemps administrée, paraissait plutôt prolonger l'existence des malades arrivés aux derniers degrés de la cachexie.

---



# TABLE DES MATIÈRES

<b>I. — Le cancer. Son histoire. Ses caractéristiques.....</b>	<b>5</b>
I. — HISTORIQUE DU CANCER.....	5
II. — LES CARACTÉRISTIQUES DU CANCER. SA DÉFINITION.....	29
<b>II. — Le processus cancéreux.....</b>	<b>32</b>
I. — DESCRIPTION GÉNÉRALE DU PROCESSUS.....	32
II. — LA CELLULE CANCÉREUSE.....	33
1° <i>Modes de multiplication</i> .....	34
Karyokinèse.....	34
Division directe.....	41
Formations cellulaires anormales.....	42
2° <i>Morphologie et biologie générales des cellules cancéreuses</i> .....	43
3° <i>Fonctions et sécrétions. Dégénérescences</i> .....	54
Fonctions et sécrétions des cellules cancéreuses.....	54
Hyperactivité nutritive des cellules cancéreuses. — Fonction glycogénique. — Surcharge graisseuse. — Hyperchromatose...	56
Facultés prolifératives.....	59
Facultés migratrices.....	59
Propriétés destructives.....	59
Dégénérescences.....	61
Dégénérescence colloïde.....	63
— pigmentaire.....	63
— muqueuse.....	64
— graisseuse.....	65
— hyaline.....	65
4° <i>Chimie des cancers</i> .....	66
5° <i>Biologie expérimentale. Greffes cellulaires et greffes cancéreuses</i> .....	70
Greffes de cellules normales.....	70
Greffes cancéreuses.....	76
Transmission des cancers de l'homme aux animaux.....	77
Transmission dans une même espèce animale.....	81
Cancer des souris.....	81
<b>III. — LES ÉTAPES DU PROCESSUS CANCÉREUX.....</b>	<b>90</b>
1° <i>Les états morbides préparatoires au développement du cancer</i> .....	90
2° <i>Le début des cancers</i> .....	95
3° <i>Étape locale. Croissance et extension du cancer primitif</i> .....	96
4° <i>Envahissement et généralisation. Métastases</i> .....	98
Migration cancéreuse par les voies lymphatiques; métastases ganglionnaires.....	99
Migration cancéreuse par les voies sanguines; métastases viscérales.....	100
Migration par la voie des séreuses.....	101



Migration par les conduits naturels .....	101
Greffes spontanées ou provoquées.....	101
5° <i>Évolution discontinue. Récidives</i> .....	102
IV. — LA RÉACTION DES TISSUS EN PRÉSENCE DU CANCER. LE STROMA. L'AC- TION LOCALE DU CANCER.....	103
La réaction des tissus peut-elle être curatrice?.....	107
V. — RETENTISSEMENT SUR L'ORGANISME. ACTION GÉNÉRALE DU CANCER....	108
Le sang chez les cancéreux.....	108
Anémie cancéreuse.....	109
Leucocytose cancéreuse.....	112
Modifications des urines.....	115
Cachexie cancéreuse.....	117
Intoxication cancéreuse.....	125
Associations morbides. Infections secondaires.....	130
Infections locales des cancers.....	130
Infections à distance et infections générales.....	131
VI. — ÉVOLUTION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC.....	133
1° Évolution locale.....	133
2° Généralisation.....	135
3° Phase de cachexie.....	139
4° Complications. — Infections associées.....	140
5° Marche. — Durée. — Terminaisons.....	143
6° Formes.....	146
III. — <b>Formes et variétés des cancers</b> .....	150
1. — <b>Considérations générales. Classification</b> .....	150
2. — <b>Cancers épithéliaux</b> .....	155
Terminologie.....	156
Structure histologique et physiologie pathologique des cancers épi- théliaux.....	157
Parenchyme.....	157
Stroma.....	162
Texture.....	164
Évolution locale. Début.....	165
1° Cancers d'origine hétérotopique.....	165
2° Cancers d'origine hyperplasique.....	168
3° Cancers d'origine métaplasique.....	178
4° Début unique ou multiple.....	179
Croissance et extension du cancer épithélial.....	181
Extension par transformation.....	181
— par substitution.....	188
Morphologie générale. — Formes macroscopiques.....	188
Processus curateur dans l'évolution des cancers épithéliaux.....	192
Envahissement des tissus et dissémination des épithéliomes dans l'organisme.....	192
Migration à distance. Métastases.....	196
Retentissement sur l'organisme des cancers épithéliaux.....	209
Évolution clinique et diagnostic des cancers épithéliaux.....	210
Signes de dissémination et de généralisation.....	211
Signes d'intoxication ou de cachexie.....	214
Complications révélatrices.....	214
Terminaison du processus. Complications ultimes. De quoi meurent les cancéreux.....	216
Récidives.....	217
FORMES ET VARIÉTÉS DES CANCERS ÉPITHÉLIAUX.....	218
Classification des cancers épithéliaux.....	218



I. — CANCERS DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES A ÉPITHÉLIUM PAVIMENTEUX STRATIFIÉ.....	221
1 <sup>o</sup> Stade précancéreux des hyperplasies cutanées et muqueuses à épithélium pavimenteux stratifié. Papillomes.....	221
Dyskératoses et psorospermoses.....	224
Leucoplasies.....	225
2 <sup>o</sup> Épithéliomes pavimenteux de la peau et des muqueuses.....	227
— pavimenteux typique.....	272
— pavimenteux métatypique.....	231
Formes atypiques des épithéliomes pavimenteux.....	234
3 <sup>o</sup> Hétérotopies cellulaires et épithéliomes pavimenteux d'origine hétérotopique.....	236
Hétérotopies acquises.....	236
Hétérotopies congénitales.....	237
Épithéliomes mélaniques.....	238
Dermoïdes, cholestéatomes, résidus branchiaux.....	243
Épithéliome branchial.....	245
— adamantin.....	247
II — CANCERS DES GLANDES ANNEXES DES REVÊTEMENTS CUTANÉS.....	248
<i>Cancers des glandes sudoripares et sébacées</i> .....	248
Adénomes sébacés.....	249
Épithéliome sébacé.....	251
Adénomes et épithéliomes sudoripares.....	252
<i>Cancers de la glande mammaire</i> .....	252
Adénomes du sein.....	253
Épithéliomes du sein.....	256
III. — CANCERS DÉVELOPPÉS AUX DÉPENS DES REVÊTEMENTS ÉPITHÉLIAUX A ÉPITHÉLIUMS CYLINDRIQUES ET DES GLANDES Y ANNEXÉES.....	261
<i>Cancers des bronches et des poumons</i> .....	263
<i>Cancers de l'estomac</i> .....	269
Polyadénomes gastriques.....	269
Évolution cancéreuse des polyadénomes.....	276
Épithéliomes gastriques.....	277
Linitis.....	280
Cancer colloïde.....	280
<i>Cancers de l'intestin</i> .....	284
<i>Cancers de la muqueuse utérine</i> .....	287
Adénomes à stroma sarcomateux.....	288
IV. — CANCERS DES GLANDES ANNEXES DU TUBE DIGESTIF.....	291
<i>Cancers des glandes salivaires et buccales</i> .....	291
<i>Cancers du foie et des voies biliaires</i> .....	293
Adénomes et cancers du foie.....	293
Adénome trabéculaire. Épithéliome trabéculaire.....	294
Adénome acineux.....	296
Cancer hépatique de type acineux.....	297
Adénomes hépatiques tubulés.....	298
Épithéliome hépatique tubulé.....	299
Adénomes et cancers biliaires.....	302
Cancer de l'ampoule de Vater.....	304
Cancers biliaires atypiques.....	306
<i>Cancers du pancréas</i> .....	307
V. — CANCERS DES GLANDES VISCÉRALES ET DES PARENCHYMES ÉPITHÉLIAUX.....	309
<i>Cancers du rein et des voies urinaires</i> .....	309
Adénomes du rein.....	309
Épithéliome tubuleux.....	311
Épithéliome végétant.....	312



Hétérotopies cellulaires et cancers du rein d'origine hétérotopique.....	315
Épithéliome à type fœtal.....	318
Cancers du bassin, des uretères, des voies urinaires inférieures.....	321
<i>Épithéliomes du testicule.....</i>	<i>324</i>
<i>Épithéliomes de l'ovaire.....</i>	<i>326</i>
Tumeurs kystiques.....	327
— végétantes.....	332
— solides.....	333
<i>Cancers épithéliaux des glandes vasculaires sanguines.....</i>	<i>334</i>
Épithéliomes des capsules surrénales.....	334
Cancers du corps thyroïde.....	336
Cancers du thymus.....	339
Cancer de l'hypophyse.....	339
<i>Cancers épithéliaux des organes des sens.....</i>	<i>340</i>
Épithéliome mélanique de l'œil.....	340
VI. — CANCERS DU TISSU NERVEUX.....	341
Gliomes des centres nerveux. — Gliomes de la rétine.....	341
— de l'œil.....	344
3. — Cancers des tissus conjonctivo-vasculaires. Sarcomes.....	344
1° Constitution et délimitation du groupe des tumeurs sarcomateuses.....	344
2° Caractères généraux des sarcomes.....	355
Parenchyme.....	355
Cellules géantes des sarcomes.....	356
Complexité des sarcomes.....	359
Stroma et vaisseaux.....	360
Croissance et extension.....	362
Dégénérescences.....	363
Récidives. Métastases.....	365
Retentissement des sarcomes sur l'organisme.....	366
3° Classification des sarcomes.....	368
1° SARCOMES DU TISSU CONJONCTIF COMMUN.....	370
Fibromes et fibro-adénomes.....	372
Fibrosarcome.....	375
Sarcome à cellules fusiformes.....	375
Myxomes.....	380
2° SARCOMES DU TISSU CONJONCTIF SPÉCIALISÉ POUR FORMER LA CHARPENTE DU CORPS. OS ET CARTILAGES. CHONDROSARCOMES ET OSTÉOSARCOMES.....	383
Chondromes et chondrosarcomes.....	384
Ostéosarcomes.....	390
Sarcomes à myéloplaxes.....	393
3° SARCOMES DES TISSUS HÉMO- ET LYMPHOPOIÉTIQUES.....	400
A. Tissu lymphoïde ou ganglionnaire. Lymphomatoses. Lymphocytomes typiques et atypiques.....	402
Hyperplasies inflammatoires locales.....	404
— diffuses. Lymphomatoses.....	404
Néoplasies. Lymphocytome typique.....	407
Lymphocytome atypique.....	410
Lymphomatose et lymphocytome combinés. Chlorome.....	413
B. Tissu myéloïde ou de la moelle osseuse, myéломatoses et myélocytomes.....	413
Hyperplasies inflammatoires locales.....	414
— diffuses. Myéломatoses.....	414
Néoplasies. Myélocytome.....	416



Myélomatoses et myélocytomes combinés. Myélomes multiples et chlorome.....	421
C. <i>Tissu splénique ou de la rate. Hyperplasies et cancer</i> .....	423
Hyperplasies inflammatoires et fonctionnelles.....	423
— diffuses.....	424
Sarcome splénique ou splénome.....	424
4° SARCOMES DES TISSUS ENDOTHÉLIAUX ET PÉRITHÉLIAUX, DES VAISSEAUX ET DES SÉREUSES.....	428
Endothéliomes.....	429
Endothéliome de la dure-mère.....	430
— de la rate.....	430
— de la plèvre et du péritoine.....	433
Cylindrome.....	435
Hémangio-endothéliomes et périthéliomes.....	435
Périthéliomes.....	436
Périthéliomes des capsules surrénales.....	438
— de l'ovaire.....	441
— de la choroïde.....	443
— de la glande carotidienne.....	444
Formes atypiques des néoplasies endothéliales. Sarcomes alvéolaires. Sarcomes à grandes cellules rondes.....	444
5° SARCOMES MÉLANIQUES.....	446
6° SARCOMES DES TISSUS MUSCULAIRES. MYOMES MALINS.....	453
Léiomyosarcomes.....	454
Rhabdomyosarcome.....	458
4. — Tumeurs à tissus multiples. Tératomes et embryomes. Leur évolution cancéreuse.....	458
Formes et variétés des tumeurs à tissus multiples.....	458
Malformations hétérotopiques.....	459
Embryomes et cancers d'origine embryonnaire.....	462
Plasmodiome malin.....	468
Placentome ou chorio-épithéliome malin.....	471
IV. — Étiologie.....	476
Fréquence du cancer. Données numériques.....	477
Accroissement progressif du nombre des décès par cancer.....	478
Siège et fréquence relative des diverses formes de cancers.....	482
Cancers primitifs multiples.....	482
Statistiques générales par localisations.....	483
— d'autopsies.....	484
Statistiques histologiques.....	486
Age.....	490
Fréquence du cancer selon l'âge.....	490
Formes et localisations particulières aux divers âges.....	491
Sexe. Prédominance des cancers chez la femme.....	494
Fréquence relative des formes et des localisations selon le sexe.....	495
Climats et races. Répartition géographique du cancer.....	497
Le cancer chez les animaux.....	499
Influence du milieu extérieur. Terrain, maisons, villes et campagnes.....	500
Hérédité.....	501
Diathèses. Tempéraments. Relations morbides. Influences nerveuses.....	504
Alimentation et nutrition.....	506
Professions. Genre de vie.....	506
Contagion et infection.....	507
Actions traumatiques et irritatives.....	511
Traumatismes brusques et passagers.....	512
Irritations et inflammations chroniques.....	515



Ectopies d'organes. Hétérotopies de tissus .....	532
Évolution cancéreuse des tumeurs bénignes.....	534
<b>V. — Pathogénie.....</b>	<b>541</b>
THÉORIES PARASITAIRES .....	543
Théories microbiennes.....	544
Théorie coccidienne. Les protozoaires du cancer.....	546
Blastomycoses et cancer.....	552
Autres formes parasitaires.....	555
Critique de la théorie parasitaire.....	556
THÉORIES CELLULAIRES.....	561
Anomalies embryonnaires et troubles du développement.....	563
Théorie des germes embryonnaires .....	563
Hétérotopies cellulaires et rupture des connexions organiques..	567
Théories embryogéniques. Fécondation cellulaire et rajeunisse-	
ment karyogamique.....	569
Théories irritatives... ..	572
Théorie de la sélection cellulaire pathologique.....	584
<b>VI. — Traitement.....</b>	<b>589</b>
CONDITIONS GÉNÉRALES DU TRAITEMENT DES CANCERS.....	589
TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	594
DESTRUCTION LOCALE PAR CAUTÉRISATION OU ACTIONS MODIFICATRICES	
DIVERSES.....	601
TRAITEMENT PAR LES AGENTS PHYSIQUES.....	605
Radiothérapie.....	606
Historique.....	606
Mode d'action des rayons de Röntgen.....	607
Résultats thérapeutiques de l'action des rayons X sur les cancers.	628
1° Tumeurs malignes de la peau.....	628
2° Tumeurs malignes des muqueuses.....	630
3° Tumeurs malignes du sein.....	630
4° Tumeurs malignes des tissus vasculo-connectifs.....	632
5° Tumeurs malignes des viscères.....	633
Dangers de la radiothérapie.....	633
Radiumthérapie.....	635
SÉROTHÉRAPIE. BACTÉRIOTHÉRAPIE. TOXINOTHÉRAPIE.....	637
Sérothérapie anticancéreuse au moyen des tissus cancéreux....	637
Sérothérapie, bactériothérapie, toxinothérapie par le moyen de	
parasites supposés spécifiques.....	639
Cancroïne.....	639
Nectrianine et vaccin du cancer de Bra.....	640
Sérothérapie par le moyen des blastomyeètes.....	641
Bactériothérapie par le <i>Micrococcus neoformans</i> et ses produits	
de culture.....	641
Bactériothérapie par le streptocoque de l'érysipèle et ses pro-	
duits de culture.....	642
TRAITEMENTS PALLIATIFS ET SYMPTOMATIQUES.....	646
Traitement topique.....	648
Modificateurs généraux.....	651
Médication de la douleur.....	655



