

normales et pathologiques de l'homme et des animaux présentent souvent un aspect qu'Arnold a décrit sous le nom de segmentation et de fragmentation des noyaux. Il pense que de petites cellules se forment par multiplication endogène dans l'intérieur d'une cellule autour d'un fragment qui s'est séparé du reste du noyau. Vitalis Müller a de son côté prétendu que les corps que nous considérons comme des parasites n'étaient autre chose que des cellules endogènes formées par le procédé décrit par Arnold. Mais cette formation de cellules endogènes n'est acceptée que par quelques histologistes et cette interprétation des faits a été reconnue fautive par la plupart des observateurs. Sans nous arrêter aux recherches de Denys, Cornil, Demarquay, Kölliker, Lakjanow, remarquons que Stroebe a, dans ces derniers temps, répété, avec toutes les ressources de la technique moderne, les travaux d'Arnold sur le cancer et, malgré le soin qu'il y a mis, il n'a pu se convaincre de la formation de cellules filles endogènes dans l'intérieur d'une cellule mère.

Dès le commencement de nos travaux nous avons spécialement dirigé notre attention sur cette question, et nous avouons avoir vu et décrit la plupart des formes des noyaux représentés dans les nombreux mémoires d'Arnold. Nous n'avons jamais vu dans nos préparations d'apparences démontrant ou même rendant vraisemblable la formation endogène des cellules, ni, du reste, leur division directe. Plusieurs des corps décrits par Arnold comme des cellules endogènes ne sont autre chose que des leucocytes qui avaient été englobés par les macrophages de la moelle des os, ou qui avaient pénétré dans les cellules cancéreuses. Sheridan Délépine a fait la même erreur qu'Arnold, et a décrit, comme produit de formation endogène des cellules, des éléments épithéliaux du cancer invaginés les uns dans les autres. Certainement, ces cellules invaginées ont été bien souvent prises pour des parasites, et pour s'en convaincre on n'a qu'à se

Fig. 28, 29, 50. — Invagination des cellules cancéreuses. — Coloration Ehrlich-Biondi. — *a*, noyau de la cellule coloré par le vert de méthylène. — Au centre, noyau de la cellule invaginée coloré de même en vert. — Le protoplasme de la cellule est rouge. Cancer du sein.

Fig. 51. — Deux cellules invaginées contenant un parasite. — Coloration comme figures 28, 29, 50. *a* et *b*. Cellules invaginées colorées comme figures 28, 29, 50. — *c*, parasites. Noyau du parasite coloré en rouge, protoplasme très pâle. Cancer du sein.

Fig. 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58. — Cellules contenant des parasites. Même coloration. Dans toutes le noyau de la cellule est coloré par le vert de méthylène, celui des parasites en rouge par la fuchsine acide. Le protoplasme de la cellule en rouge, et le protoplasme des parasites en bleu pâle. Toutes ces figures proviennent de cancers du sein, sauf 55 et 58, qui proviennent d'un cancer du foie.

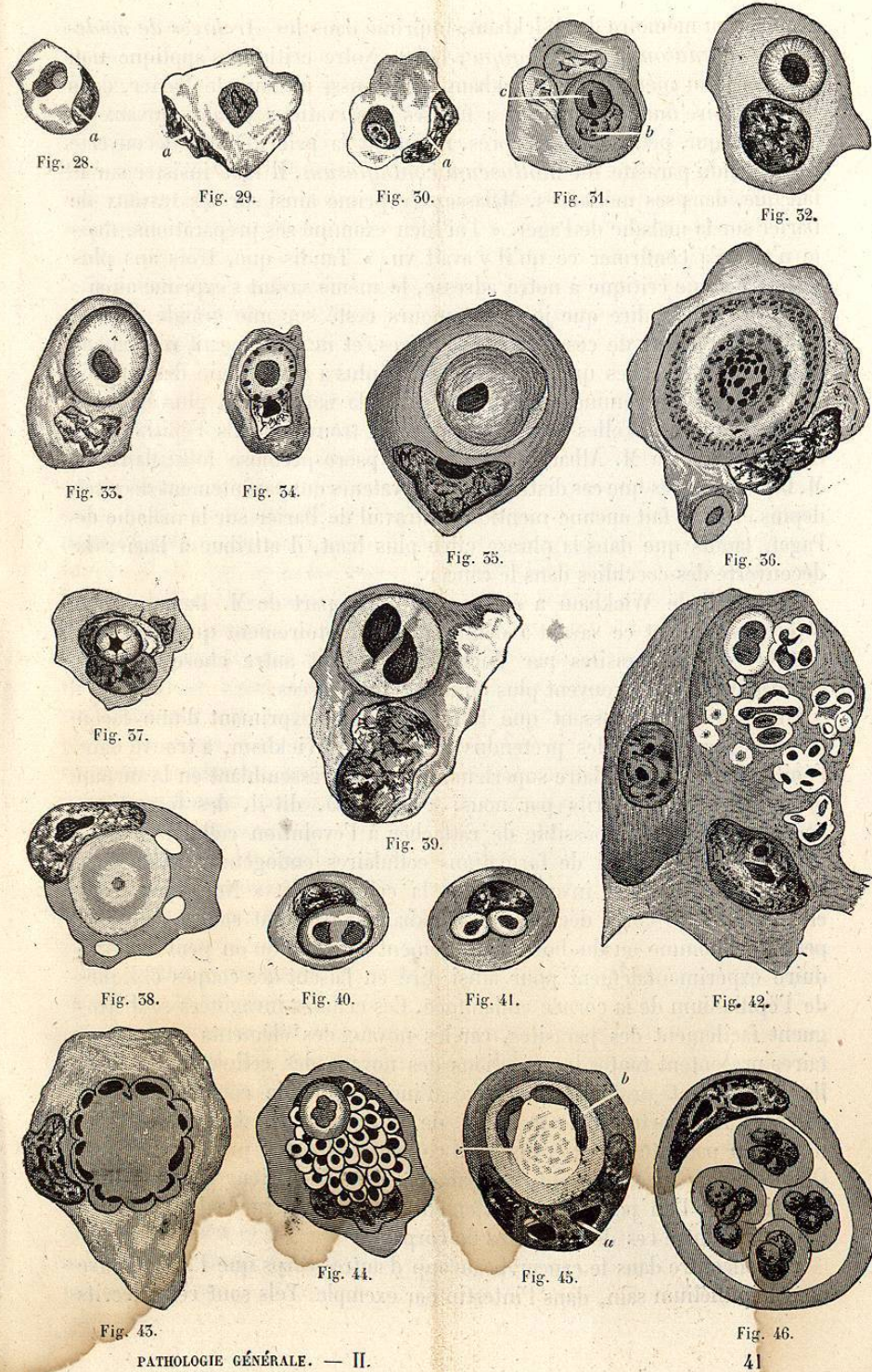
Fig. 59, 40, 41. — Coloration par l'hématoxyline et la cochenille. — Multiplication des parasites en deux.

Fig. 42, 43, 44. — Multiplication des parasites par division simple. — Coloration comme figures 59, 40 et 41.

Fig. 45. — Coloration Ehrlich et Biondi. — Cellules cancéreuses contenant un leucocyte englobant un parasite. — *a*, noyau de la cellule cancéreuse. — *b*, noyau du leucocyte. — *c*, restes du parasite.

Fig. 46. — Cellule cancéreuse contenant plusieurs leucocytes qui ont englobé le parasite. — Même coloration que figure 45.

Tous ces dessins ont été faits avec la chambre claire de Zeiss. — Les figures 42, 43 et 46 ont été dessinées par M. E. Metchnikoff. Grossissement Zeiss $1/12 \times 4$ ou $1/12 \times 8$.



reporter au mémoire de Wickham, imprimé dans les *Archives de médecine et d'anatomie pathologique*, 1890. Notre critique s'applique non seulement au mémoire de Wickham, mais aussi à celui de Darier, dans le laboratoire duquel Wickham a fait ses observations et aux travaux de Malassez, qui, peu de temps après, réclamait la priorité de la découverte du prétendu parasite du *molluscum contagiosum*. Il faut insister sur le fait que, dans ses mémoires, Malassez s'exprime ainsi sur les travaux de Darier sur la maladie de Paget. « J'ai bien examiné ses préparations, mais je n'ai qu'à confirmer ce qu'il y avait vu. » Tandis que, trois ans plus tard, dans une critique à notre adresse, le même savant s'exprime ainsi : « Il est vrai de dire que je suis toujours resté sur une grande réserve touchant la nature de ces formes cellulaires, et ne m'avancant réellement qu'au sujet de celles qui ressemblaient le plus à quelqu'une des formes parasitaires bien connues et dont par suite la nature était plus évidente et plus certaine. Telles sont celles que j'ai trouvées dans l'épithéliome du maxillaire de M. Albarran et dans la psorosperme folliculaire de M. Darier, formes que ces distingués observateurs ont parfaitement décrites depuis. » Il ne fait aucune mention du travail de Darier sur la maladie de Paget, tandis que dans la phrase citée plus haut, il attribue à Darier la découverte des coccidies dans le cancer.

Le travail de Wickham a été soumis de la part de M. Borrel à une sévère critique et ce savant a démontré péremptoirement que les corps décrits comme parasites par Wickham n'étaient autre chose que des cellules invaginées, souvent plus ou moins dégénérées.

Remarquons en passant que Borel, tout en s'exprimant d'une façon très catégorique sur les prétendus parasites de Wickham, a trouvé dans l'épithéliome du maxillaire supérieur, des corps ressemblant en beaucoup de points à ceux décrits par nous. « Il y a là, dit-il, des formations spéciales qu'il est impossible de rattacher à l'évolution cellulaire; il ne peut être question ici de formations cellulaires endogènes, de dégénération de leucocytes invaginés dans la cellule, etc. » Nous ajouterons en plus que les corps décrits par Wickham se trouvent souvent dans la peau de l'homme ou du bœuf parfaitement sain, et qu'on peut les produire expérimentalement pour ainsi dire en faisant des coupes obliques de l'épithélium de la cornée enflammée. Ces cellules invaginées se distinguent facilement des parasites, car les noyaux des éléments non parasitaires présentent toutes les réactions des noyaux des cellules ordinaires. Ils se colorent profondément avec n'importe quelle couleur basique, et après n'importe quelle méthode de durcissement. Au contraire, le noyau du parasite ne retient que les couleurs acides ou protoplasmiques. On peut voir assez souvent un parasite dans l'intérieur d'une cellule invaginée et l'on peut alors facilement se convaincre de la différence qui existe entre ces deux espèces de corps.

On rencontre dans le cancer beaucoup d'autres corps que l'on retrouve dans l'épithélium sain, dans l'intestin par exemple. Tels sont ceux décrits

par Nicolas, par Bizzozero, par Heidenhain, dans l'épithélium de l'intestin de beaucoup d'animaux. Ce sont de petits corps ronds, placés dans l'intérieur du protoplasme, consistant en un petit noyau se colorant bien par les couleurs nucléaires, et entourés d'une faible couche de protoplasme. Leur origine est obscure et il nous serait impossible de dire ce que sont ces corps. Enfin on voit souvent dans l'intérieur de l'alvéole cancéreuse, une masse ronde ou allongée remplissant exactement la lumière de l'alvéole, et comme entourée d'une membrane. Je crois que c'est là simplement un produit de l'excrétion des cellules ou une aggrégation de cellules dégénérées et colloïdes. Ces corps sont probablement identiques comme formation à certains cylindres trouvés dans les néphrites, et ne sauraient être confondus avec les parasites décrits ci-dessus.

Attirons aussi l'attention sur la présence des leucocytes dans l'intérieur des cellules cancéreuses, et sur le processus de phagocytose qui a lieu dans la cellule épithéliale même. M. Walker et moi avons démontré que ces leucocytes s'emparent des corps que nous avons décrits comme parasites, qu'ils les englobent, et que ces parasites ainsi englobés dégèrent dans l'intérieur des leucocytes. C'est là un processus qui ressemble absolument à ce qui se passe dans les maladies infectieuses causées par les bactéries. Nous reviendrons plus tard sur les autres processus de phagocytose dans le cancer.

La prolifération des cellules épithéliales est la marque caractéristique de la tumeur cancéreuse. L'épithélium dans toutes les néoformations pathologiques est toujours dérivé de l'épithélium préexistant dans la partie du corps d'où la tumeur primaire tire son origine. Ce mode de formation s'observe facilement surtout dans les régions où la tumeur s'étend lentement, comme dans la peau, par exemple. On voit alors que les cellules cancéreuses passent par toutes les phases par lesquelles passent les cellules de l'épiderme pendant leur vie. Au commencement, par exemple, on reconnaît parfaitement les cellules du *rete Malpighi* et du *stratum corneum*, et c'est à cela que la tumeur doit son aspect caractéristique.

La couche germinale et les cellules épineuses se distinguent aisément, tandis que le *stratum lucidum* et *granulosum* ne se voient pas si facilement. La couche cornée est souvent bien développée surtout dans les nids de cellules, qui sont composées de cellules plates arrangées concentriquement autour d'une masse centrale solide. Pour bien comprendre ce mode de formation il faut se rappeler que, dans l'épithélium comme dans la peau normale, les cellules épithéliales sont portées à distance de la couche germinale. Elles se dessèchent, s'aplatissent et perdent leurs noyaux; elles forment la couche cornée et sont éliminées ensuite. Dans le cancer elles ne peuvent être éliminées, aussi les autres cellules s'arrangent-elles autour d'une façon concentrique et forment ces nids de cellules décrits par les auteurs.

Cette description, que j'emprunte au traité classique de Sims Woodhead, nous montre qu'une fois que le cancer a commencé à se former, la cellule épithéliale fille ressemble exactement à la cellule épithéliale mère, et cela non seulement dans sa structure histologique, mais même dans son groupement par rapport aux cellules avoisinantes. Les cellules épithéliales provenant d'une glande se grouperont en forme de glande, les cellules de l'épiderme donneront une reproduction plus ou moins exacte de l'épiderme et ainsi de suite. De même que dans un kyste dermoïde une cellule ou un groupe de cellules donnera naissance soit à une dent, soit à des cheveux, soit à un lambeau de peau, de même la cellule épithéliale de l'épiderme, transportée dans un ganglion lymphatique ou même dans un viscère, donnera naissance à une métastase dont la structure ressemblera plus ou moins à l'épiderme primitif. Il n'y a donc rien d'étonnant si une métastase d'un cancer du rectum donne naissance à des glandes ressemblant exactement, au commencement du moins, aux glandes du rectum. Ce qui serait étonnant c'est si cette ressemblance n'existait pas. Étant donné donc que la cellule épithéliale se transporte ou est chassée d'un point à un autre, la métastase s'explique; mais ce qui nous reste à expliquer, c'est pourquoi une cellule se met à proliférer et pourquoi cette prolifération a peu de tendance à s'arrêter.

Cherchons d'abord ce qui peut donner lieu à une prolifération épithéliale. Parlerons-nous des effets de l'âge? Dirons-nous, comme beaucoup d'auteurs, que les tissus des hommes et des femmes de trente-cinq à cinquante ans, époque où le cancer est si fréquent, ont une tendance à la prolifération épithéliale? Il n'en est rien, les processus qui sont les caractéristiques de l'âge mûr et de la vieillesse sont des processus d'atrophie et surtout de sclérose.

Dirons-nous, comme Cohnheim, que ce sont des vestiges embryonnaires, qui sous l'influence d'une cause indéterminée, d'un traumatisme par exemple, se mettent à proliférer d'une façon plus vigoureuse? Mais le cancer commence bien souvent dans des régions où on ne s'attendrait pas à trouver des vestiges embryonnaires, et, bien plus, les tumeurs qu'on peut vraisemblablement attribuer à ces vestiges (kystes, etc.), sont le plus souvent bénignes et ne forment jamais de métastases.

Si, au contraire, on admet la présence d'un parasite dans la cellule épithéliale cancéreuse, on peut expliquer la formation anatomique du cancer. Jetons d'abord un coup d'œil sur les fonctions de la cellule épithéliale à l'état physiologique. Ces fonctions sont de deux espèces :

a. *Sécrétoire*;

b. *Protectrice* : 1° contre les agents organisés; 2° contre les poisons chimiques.

La première fonction, c'est-à-dire la fonction sécrétoire, ne nous arrêtera pas longtemps, car l'état de cette fonction dans le cancer nous est inconnu. Il est bien probable que les cellules épithéliales présentes dans le cancer continuent à sécréter dans les cellules mères, mais cette sécré-

tion est-elle utile ou non, nous n'en savons rien. Par contre, le suc cancéreux même bien filtré et recueilli avec toutes les précautions d'asepsie rigoureuses, ne nous a semblé ne posséder aucune propriété toxique.

Examinons maintenant la fonction protectrice de l'épithélium. Sans nous arrêter aux données que pourrait nous fournir l'anatomie comparée, en nous montrant que l'épithélium est plus dur ou même incrusté de sels et d'une consistance osseuse chez les animaux exposés aux traumatismes aigus ou aux traumatismes chroniques, comme chez les poissons, nous voyons que dans une espèce animale, chez l'homme par exemple, l'épithélium est plus dur et plus abondant dans toutes les parties du corps qui sont le plus souvent exposées au traumatisme et à la pression. C'est ainsi par exemple que l'épithélium de la peau de la bouche, de la langue, du pharynx, toutes parties éminemment exposées au traumatisme, est toujours plus abondant que celui des régions du corps non exposées au traumatisme, telles que l'estomac ou l'intestin.

Mais il y a plus, et c'est là que nous entrons dans le domaine pathologique, l'épithélium prolifère en raison directe de l'irritation appliquée à un point donné. C'est ainsi qu'on voit les durillons se former aux mains des ouvriers, des rameurs, les cors aux pieds apparaître aux endroits comprimés par une chaussure trop étroite, les callosités du genou chez les domestiques employés à laver les escaliers, les callosités de la paume de la main chez les joueurs de cricket, etc., les hypertrophies de l'épithélium de la langue chez les fumeurs, etc. Dans tous ces cas et dans bien d'autres encore qu'on pourrait citer, la prolifération épithéliale est en rapport direct avec une irritation locale soit chimique, soit physique. Sans doute cette prolifération épithéliale n'est pas durable, et cesse dès que disparaît la cause provocatrice. Les callosités des mains des rameurs par exemple disparaissent pendant l'hiver pour réparaître à la saison des courses. Mais la prolifération épithéliale dure tant que n'aura pas disparu le traumatisme qui lui donne naissance.

De plus, l'épithélium oppose partout une barrière le plus souvent infranchissable à toutes les particules solides vivantes ou mortes. C'est ainsi que les microbes qu'on trouve en si grand nombre dans les parties supérieures de l'arbre respiratoire, et tout le long du canal intestinal, ne peuvent pénétrer dans les tissus tant que la couche épithéliale n'est troublée ni dans sa structure ni dans sa nutrition. J'ai démontré, il y a plusieurs années, que les microbes rencontrés dans l'intérieur des amygdales et des plaques de Peyer y avaient été charriés par les leucocytes émigrés et toujours présents à la surface de ces follicules lymphatiques.

L'épithélium est non seulement une barrière pour les particules physiques, mais il empêche souvent l'absorption d'agents chimiques les plus divers. L'épithélium de la peau, par exemple, oppose un obstacle presque invincible aux poisons ne produisant pas une lésion des cellules épithéliales. Pour faire passer les solutions mercurielles, les solutions de strychnine ou de morphine à travers la peau, il ne suffit pas de plonger la

main ou même tout le corps dans une de ces solutions, mais il faut encore frictionner, c'est-à-dire faciliter la pénétration par des applications mécaniques. Même dans l'intestin, cet organe d'absorption par excellence, nous voyons que les agents nocifs ne s'absorbent que lentement et imparfaitement, si bien que la plus grande partie du poison se retrouve dans les fèces. Comparons, par exemple, la rapidité de la pénétration de la morphine injectée sous la peau ou prise par l'estomac. Me dirait-on que cette différence tient à ce que, dans le premier cas, le poison passe directement dans les lymphatiques et dans le système sanguin, et que dans le second il doit pénétrer à travers une ou plusieurs couches de cellules qui s'opposent mécaniquement à son passage, je ferai remarquer que cette explication n'est pas suffisante. En effet, la cellule épithéliale absorbe avec une rapidité extraordinaire quand cette absorption n'est pas nuisible à l'organisme ou quand il s'agit d'éliminer un agent nocif. Injectons par exemple un poison dans le sang, et en quelques secondes, les cellules épithéliales de l'intestin, du rein, des glandes salivaires, etc., l'auront déversé dans leurs conduits excréteurs. Que la cellule absorbe ce qui se trouve dans le sang et dans la lymphe, ou qu'elle absorbe par son extrémité libre, le contraste dans le résultat n'en est pas moins frappant.

Si l'on examine cette fonction épithéliale de plus près, on voit qu'outre la sélection d'absorption, il s'en ajoute une autre, c'est la transformation des poisons et autres substances par cette même cellule. Que se passe-t-il dans l'intestin ou mieux dans le foie? Nous savons, par les expériences de Schiff et de Roger, que les cellules hépatiques transforment les poisons alcaloïdiques et autres, si bien qu'elles les rendent inoffensifs pour l'organisme. Dans le rein nous avons probablement une fonction semblable, celle d'excréter les déchets, c'est-à-dire les poisons de l'organisme. Enfin il est possible que toutes les cellules épithéliales de l'organisme aient ce pouvoir de transformer les poisons à un degré plus ou moins marqué, car on n'a qu'à réfléchir aux transformations si étonnantes que beaucoup d'entre elles font subir à la matière alimentaire. En tout cas, c'est là une possibilité avec laquelle il faut compter.

Appliquons maintenant ces données à l'étude du cancer. Une cellule épithéliale est infectée par un des parasites du cancer. Deux choses peuvent arriver : ou bien le parasite ne donnera lieu qu'à une lésion locale, c'est-à-dire s'enkystrera dans la cellule sans susciter d'autres lésions ; c'est ce qui arrive par exemple quand les cellules du rein de l'escargot sont infectées par la *Klossia helicina*. Mais, si les parasites produisent un poison quelconque, les cellules épithéliales avoisinantes seront plus ou moins irritées par les sécrétions du parasite ; elles réagiront donc comme réagissent les cellules normales contre les irritations physiques ou chimiques, c'est-à-dire par la prolifération. Elles se grouperont autour de la cellule infectée, et continueront à proliférer tant que la source d'irritation ne sera pas tarie. Elles rempliront ainsi leur fonction

accoutumée qui est, comme on l'a vu, d'empêcher la pénétration des parasites dans l'intérieur des tissus, et d'opposer une barrière aux poisons, ou bien encore de transformer ces poisons en principes moins actifs.

L'irritation malheureusement ne cesse pas comme dans la plupart des cas auxquels l'homme est exposé. Grâce à la multiplication des parasites dans les points nouveaux de la tumeur, la multiplication des cellules s'accroîtra dans ces endroits. La cellule épithéliale irritée détruit, par un processus de sécrétion probablement, les éléments fixes des éléments anatomiques les plus proches. Elle tombera donc tôt ou tard dans les lymphatiques ou les vaisseaux sanguins pour être arrêtée dans les ganglions ou les viscères voisins. Dans ce nouveau point, la cellule cancéreuse formera une tumeur du même genre que la première. Les cellules cancéreuses mères donneront naissance à des cellules cancéreuses filles qui ressembleront dans leur structure histologique et dans leur arrangement en tous points à la première. C'est ainsi que nous trouverons dans les ganglions du cou, un cancer de la langue ayant une structure identique à celui de la langue, ou dans les ganglions de l'aisselle des glandes ressemblant à celles du rectum.

Nous ne nous sommes occupé jusqu'ici que de la cellule épithéliale sans parler du stroma, pourtant une des parties les plus essentielles du cancer. Comment réagissent les cellules mises aux prises avec un corps organique étranger introduit parmi elles? Tous les expérimentateurs sont d'accord sur ce point, que pendant quelque temps ce corps organique peut s'accroître, qu'un morceau de périoste placé dans la veine pulmonaire peut former un os, par exemple, mais que tôt ou tard ce corps étranger est encapsulé et dévoré par l'action phagocytaire des cellules lymphoïdes et peut-être des cellules du tissu connectif avoisinant. Dans le cancer il n'en est pas autrement. Comme je l'ai déjà dit, les cellules amiboïdes pénètrent à l'intérieur des cellules épithéliales et entourent les parasites qui s'y trouvent. D'autre part, les cellules épithéliales elles-mêmes, une fois délivrées de leurs parasites, sont traitées en corps étranger. On voit les leucocytes y pénétrer et les détruire, ou encore les cellules cancéreuses sont mangées par le tissu cicatriciel ou, comme l'a démontré M. Dünschmand dans mon laboratoire, par les grands macrophages mono ou multinucléaires qui se forment dans le voisinage. On a donc dans le cancer toutes les lésions sans exception d'une maladie infectieuse chronique, et l'on peut considérer le stroma comme la réaction phagocytaire de l'organisme contre l'envahissement du parasitisme cancéreux.

Cliniquement, cette idée est établie depuis longtemps, et les chirurgiens savent fort bien que plus un cancer est dur, c'est-à-dire plus la réaction phagocytaire est marquée, d'autant moins grandes sont les chances de récurrence ou de généralisation. Enfin on comprend la guérison des cancers atrophiques et on conçoit que beaucoup de tumeurs

primitives sont atrophiées ou même presque guéries quand la mort survient par métastases. Le cancer est donc une maladie qui tend à guérir localement quitte à envahir d'autres parties du corps.

En résumé, je pense que le cancer est une maladie chronique infectieuse, présentant la marche et toutes les lésions des maladies infectieuses chroniques. Il ne présente, au point de vue anatomique, qu'une lésion de plus, la lésion épithéliale, lésion qu'on peut facilement expliquer en se rappelant que le parasite du cancer est un parasite endocellulaire. Finalement, on peut considérer la tumeur cancéreuse comme le produit de la réaction de l'organisme contre l'envahissement des tissus par les parasites du cancer.

PARASITES ANIMAUX

Par RAPHAEL BLANCHARD

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris. — Membre de l'Académie de médecine.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Les plus anciens documents font déjà mention des parasites animaux et n'hésitent pas à leur attribuer un rôle important dans la production des maladies. Les Égyptiens en avaient déjà une notion très précise : le papyrus Ebers, qui date d'au moins 1500 ans avant notre ère, décrit la maladie *āā* causée par le Ver *Heltu*, c'est-à-dire, selon toute apparence, la « chlorose d'Égypte » causée par l'*Uncinaria duodenalis*. Ce même manuscrit énumère le Ver *Heft* ou *Hoft*, le Ver *Pent* et le Ver *Her-xetef*, qu'on doit identifier respectivement avec l'*Ascaris lumbricoides*, le *Tænia saginata* (la viande de Porc n'était pas consommée en Égypte) et probablement avec l'*Oxyurus vermicularis*.

Sans parler de parasites externes, tels que le Pou, la Puce et la Punaise, les médecins grecs et latins ne connaissaient guère que le Ténia, l'Ascaride et l'Oxyure. La Filaire de Médine, déjà entrevue par Moïse et Agatharchidès de Cnide (au dire de Plutarque), est signalée avec plus de précision par Léonidès d'Alexandrie et par Galien; mais ce sont les médecins arabes, Albucasis, Avicenne, Avenzoar, qui nous donnent sur cet helminthe des notions positives et le placent définitivement sur la liste des parasites de l'Homme.

Cette liste reste ainsi réduite à quatre espèces jusqu'au commencement du xvii^e siècle, époque à laquelle les découvertes commencent, en même temps que le nombre des helminthes avérés va en augmentant. En 1605, Plater distingue le Bothriocéphale large, sous le nom de *Tænia prima*, confondant encore les divers Ténias sous le nom de *Tænia secunda*; en 1674, Blaes observe dans l'espèce humaine l'Eustrongle géant, que Jean de Clamorgan avait découvert, dès 1570, dans « les rognons des Loups »; en 1685, Ph. J. Hartmann reconnaît la nature animale des Cysticerques. En 1700, Nicolas Andry publie son célèbre ouvrage *De la génération des Vers dans le corps de l'Homme* : lui aussi distingue nettement le Ténia du Bothriocéphale.

Le xviii^e siècle vit naître toute une série d'helminthologistes, grâce