

malheureusement, la fièvre reparait, la malade maigrit, se cachectise et finit par succomber deux mois et demi après l'opération. A l'autopsie, on constate la lésion duodénale, plus une traînée de péritonite partie d'un angle de l'ulcère et longeant la face postérieure de l'estomac.

Dans les 9 cas publiés dans le *Medical News*¹, l'opération a été suivie 9 fois de mort; il est juste de dire que tous ces malades ont été opérés trop tard. Le cas de guérison publié par Landerer et Glücksmann² concerne un homme qui fut opéré douze heures après sa perforation duodénale. La conclusion qui s'impose, c'est qu'en fait de perforation du duodénum comme en fait de perforation de l'estomac, il faut faire un diagnostic précis, prendre une décision rapide et opérer sans retard.

Je termine cette leçon par les conclusions suivantes :

1. — L'ulcère simple du duodénum a presque toujours une évolution *latente*. Cette latence, qui est l'exception à l'estomac, est la règle au duodénum.
2. — La perforation de l'ulcus duodénal, comme la perforation de l'ulcus stomacal, s'annonce, à part de très rares exceptions, par une douleur subite, déchirante, atroce, véritable *coup de poignard péritonéal*.
3. — La douleur de la perforation duodénale a pour siège initial l'étage abdominal supérieur aux environs du creux épigastrique.
4. — La perforation de l'ulcus duodénal ne doit être confondue ni avec l'appendicite, ni avec l'occlusion intestinale, ni avec les coliques hépatiques.
5. — Qu'il s'agisse d'ulcus duodénal ou stomacal, il est important de faire d'emblée le diagnostic de la perforation.
6. — L'intervention chirurgicale est le seul moyen à opposer à la péritonite par perforation duodénale. L'opération doit être aussi précoce que possible.

1. *The medical News*, 1895, p. 460.

2. *Revue internationale de thérapeutique et pharmacologie*, 1896, p. 409.

TREIZIÈME LEÇON

TRANSFORMATION DE L'ULCÈRE STOMACAL EN CANCER

MESSIEURS,

Quand j'ai pris le service de la clinique médicale, en novembre dernier, j'ai trouvé, au n° 17 de la salle Saint-Christophe, un homme dont la maladie était étiquetée cancer de l'estomac. Son état cachectique, son amaigrissement considérable, sa teinte jaune paille, tout au premier abord justifiait le diagnostic de cancer.

J'interroge cet homme, et j'apprends que sa maladie a débuté quinze mois avant, par des douleurs et par des vomissements qui, depuis lors, sont toujours restés les symptômes prépondérants. Il avait eu, vers la même époque, une hématurie et plusieurs fois du méléna. A l'exploration de la région stomacale, je constate, avec quelque surprise, que la plus légère palpation, la plus légère pression, détermine de telles douleurs que l'examen reste forcément incomplet. Il y a non seulement douleurs profondes, mais aussi hyperesthésie cutanée des plus vives. Cet homme me renseigne alors sur la nature de ses douleurs. Dès le début de sa maladie, elles survenaient après les repas, presque aussitôt après l'ingestion des aliments, elles persistaient pendant la digestion, et

ne cessaient même pas quand l'estomac était vide. Elles étaient parfois si déchirantes, que le malade les compare à des morsures de chien, elles avaient pour siège principal le creux épigastrique, d'où elles irradiaient au côté gauche du thorax, et aux régions inter-scapulaire, rachidienne et lombaire. L'œsophage était également névralgié, car les aliments provoquaient au passage une sensation de brûlure. Les vomissements étaient fréquents, alimentaires, pituiteux, et tellement acides, que la bouche, les lèvres, les commissures labiales étaient imprégnées d'acidité comparable à la sensation que laisse le vinaigre. Il est évident qu'il s'agissait là d'hyperchlorhydrie.

Par moments, survenait une période d'accalmie relative, où douleurs et vomissements n'avaient plus la même intensité, mais parfois aussi reparaisait la phase douloureuse pendant laquelle l'intolérance de l'estomac était absolue. Quand j'examinai le malade, il traversait justement une de ces phases, il souffrait cruellement, et l'estomac, qui ne me parut pas dilaté, était tellement intolérant, qu'aliments et boissons étaient aussitôt rejetés; quelques cuillerées de lait provoquaient le vomissement; l'eau elle-même n'était pas tolérée.

L'intensité de ces symptômes me donna à réfléchir, et je me demandai si le diagnostic de cancer de l'estomac ne devait pas être en partie rectifié. Il n'est pas d'usage, en effet, que le cancer stomacal soit accompagné de douleurs aussi vives et de vomissements aussi incoercibles; il n'est pas d'usage surtout que ces symptômes soient si violemment accusés dès le début de la maladie. Je ne prétends pas dire que le cancer stomacal ne soit pas une maladie douloureuse, nous savons également que les troubles dyspeptiques, y compris les vomissements, y tiennent une place fort importante, mais je ne me rappelle pas avoir vu un seul cas de cancer stomacal, dans lequel ces deux grands symptômes, douleurs et vomissements, aient eu l'intensité qu'ils avaient chez notre homme dès le début de sa maladie. De tels symptômes sont surtout l'apanage de l'ulcère simple.

Je fis examiner les vomissements par M. Du Pasquier,

chef des travaux chimiques, et au lieu de déceler l'hyperchlorhydrie, qui avait dû exister antérieurement, à l'époque où les vomissements étaient acides comme du vinaigre, on constata un état marqué d'hypochlorhydrie. L'acide chlorhydrique était à 0.18 p. 1000, au lieu de 1.74 pour 1000, chiffre normal. Les résultats obtenus après repas d'épreuve furent sensiblement les mêmes.

Nous étions donc en présence d'un diagnostic compliqué. La violence des douleurs, la fréquence des vomissements, l'intolérance de l'estomac, l'ancienne acidité des vomissements, tout cela plaidait en faveur de l'ulcère simple. D'autre part, l'hypochlorhydrie actuelle, l'émaciation progressive du malade, sa teinte cachectique et jaune paille, et la présence de ganglions inguinaux, plaidaient en faveur du cancer. L'exploration de la région épigastrique ne pouvait en rien trancher la question; on n'y sentait aucune tumeur, aucune induration, et du reste la présence d'une induration, je vous l'ai dit bien des fois, a peu de valeur, car il est des cancers de l'estomac dont la tumeur échappe à l'exploration et il est, d'autre part, des ulcères entourés de tissus indurés qui en imposent pour un cancer. Les erreurs de ce genre sont si fréquentes qu'on ne les compte plus.

Cependant, me rappelant les cas analogues que j'avais observés et tenant le plus grand compte de la façon dont les symptômes étaient apparus et avaient évolué, j'émis l'opinion que le malade avait été primitivement atteint d'un ulcère de l'estomac, sur lequel s'était greffé un cancer.

Il fallait songer, sinon à guérir le malade, du moins à le soulager. Les piqûres de morphine l'engourdisaient à peine et ne faisaient disparaître ni les douleurs, ni les vomissements; l'antipyrine était sans résultat. Je mis alors en usage une médication que vous me voyez employer toutes les fois que l'estomac est douloureux et intolérant, qu'il s'agisse de crises gastriques du tabes, d'urémie gastrique, d'ulcus ou de cancer. Théoriquement, la médication dont je vais vous parler semblait ici peu indiquée. Donner des médicaments alcalins, quand le suc gastrique a perdu son acidité, pou-

vait paraître peu logique. Néanmoins comme l'expérience prime la théorie, je fis préparer la solution suivante :

Eau de chaux	100 grammes.
Chlorhydrate de cocaïne	3 centigrammes.
Chlorhydrate de morphine	1 centigramme.

On donna toutes les heures une grande cuillerée de lait glacé additionné d'une cuillerée à café de la préparation d'eau de chaux. On mit, en outre, un sachet de glace en permanence sur la région épigastrique. Le résultat de la médication ne se fit pas attendre : dès le lendemain, les douleurs étaient moins vives et la douleur stomacale avait diminué ; on donna alors, toutes les heures, deux cuillerées de lait et on put en augmenter progressivement la dose sans provoquer les vomissements. On arriva ainsi à faire prendre au malade 60 grammes, 80 grammes, 100 grammes de lait toutes les heures, avec addition d'eau de chaux, si bien qu'au bout d'une quinzaine de jours les douleurs avaient presque disparu et le malade absorbait sans vomissements une dose journalière de 1,200 à 1,500 grammes de lait.

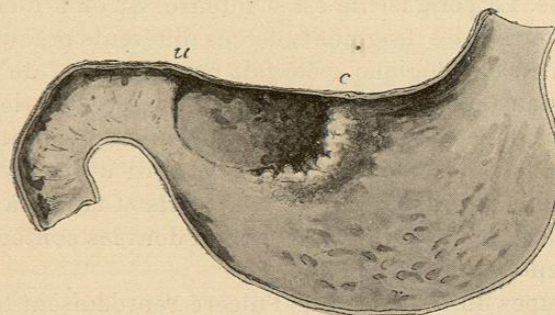
Sous l'influence de ce régime, l'état général s'était amélioré, le sommeil avait reparu, l'amaigrissement était moins marqué, le poids avait même un peu augmenté, le malade revenait à l'espérance, et plusieurs d'entre vous se demandaient si le diagnostic de cancer n'était pas erroné, et s'il ne fallait pas lui substituer le diagnostic d'ulcère simple sans autre désignation.

Bien qu'il ne soit pas d'usage, j'en conviens, qu'une amélioration réelle survienne au cours du cancer de l'estomac, il n'est pourtant pas rare de constater un temps d'arrêt dans l'évolution de la maladie et une reprise dans l'état général, il me serait facile de vous en citer plusieurs observations. Un changement de régime, une nouvelle orientation de la médication, des lavages de l'estomac faits en temps opportun, sont capables de produire une amélioration qui ne suffit pas pour exclure l'idée de cancer primitivement émise. Je pensai donc qu'il n'y avait pas lieu de modifier le diagnostic porté chez notre malade et j'attendis les événements. Ces

événements justifèrent mes prévisions. Après un mois de calme et d'amélioration relative, les douleurs reparurent au point de nécessiter de fréquentes injections de morphine, le malade refusa toute alimentation et il succomba le 20 décembre, aux progrès de sa cachexie.

Cette manière de mourir est bien celle qu'on observe dans le cancer ; l'ulcère de l'estomac, lui, tue par perforation, par péritonite, par hémorragie, par abcès péritonéaux secondaires ; le cancer tue lentement, progressivement, par cachexie et probablement par sa toxine.

L'autopsie donna raison au diagnostic. Je vais faire passer sous vos yeux les pièces anatomiques, afin que vous puissiez constater de près la nature des lésions.



On voit sur cette figure l'ulcère stomacal dont le fond est formé par le foie. Le bord droit de l'ulcère, *u*, est induré, plat et taillé à pic. Le bord gauche de l'ulcère, *c*, est surélevé, végétant, mou, cancéreux.

Vous voyez une vaste ulcération perpendiculaire au grand axe de l'estomac. Cette ulcération, de forme ovale, mesure 5 et 10 centimètres dans ses deux diamètres. Elle occupe la petite courbure, elle empiète de 3 centimètres sur la face antérieure et de 7 centimètres sur la face postérieure de l'estomac ; à gauche, elle s'étend à 5 centimètres de l'œsophage et à droite, elle confine au pylore.

Les bords de l'ulcération qui avoisinent le pylore sont plats et taillés à pic. A ce niveau la muqueuse cesse brus-

quement par une crête vive qui sépare les parties saines des parties ulcérées. Au toucher, et toujours à ce niveau, les bords sont indurés et de coloration grisâtre. Partout ailleurs, les contours de l'ulcération ont des caractères essentiellement différents : leurs bords sont surélevés en forme de rempart, ils sont frangés et comme hérissés de végétations, la muqueuse voisine est saine ou ulcérée. La section de ces bords surélevés permet d'en bien préciser les caractères, ils sont mous, friables et de coloration rosée ; en un mot, ils sont *cancérisés*.

Le fond de l'ulcère est formé par le foie ; il est plat, lisse, grisâtre, dur, fibreux ; il n'est nullement sanieux. Sur la face péritonéale, l'ulcère adhère d'une façon intime avec la tête du pancréas, avec le lobe gauche du foie et le côlon transverse. La périgastrite est si intense, qu'on a dû enlever avec l'estomac des fragments de ces différents organes.

L'examen histologique a été fait par mon chef de laboratoire M. Caussade, aujourd'hui mon collègue dans les hôpitaux. Les coupes de l'ulcère ont porté sur deux points absolument différents : d'une part, sur le bord droit, celui dont les contours voisins du pylore sont plats et taillés à pic, et d'autre part, sur le bord gauche, celui dont les contours sont proéminents et végétants.

Les coupes du bord droit de l'ulcère reproduisent les altérations classiques de l'ulcus : c'est du tissu conjonctif et il n'y a presque pas de transition entre les parties lésées et le tissu sain ; je n'y insiste pas.

Les coupes du bord gauche de l'ulcère font voir un *épithélioma* métatypique en pleine évolution. Voici comment sont étagées les lésions en allant de la surface à la profondeur : la partie la plus élevée de la coupe est formée par la muqueuse, où l'on reconnaît encore les glandes et leurs extrémités terminales ; plus bas, la structure glandulaire est remplacée par un tissu épithélial sans arrangement bien ordonné ; encore plus bas, dans la partie de la muqueuse qui avoisine la *muscularis mucosæ*, on aperçoit quelques grosses cellules épithéliales, disposées en traînées et ne ressemblant en rien à des culs-de-sac glandulaires.

Des boyaux épithéliaux infiltrèrent la *muscularis mucosæ*, la dissocièrent et la font éclater en différents points.

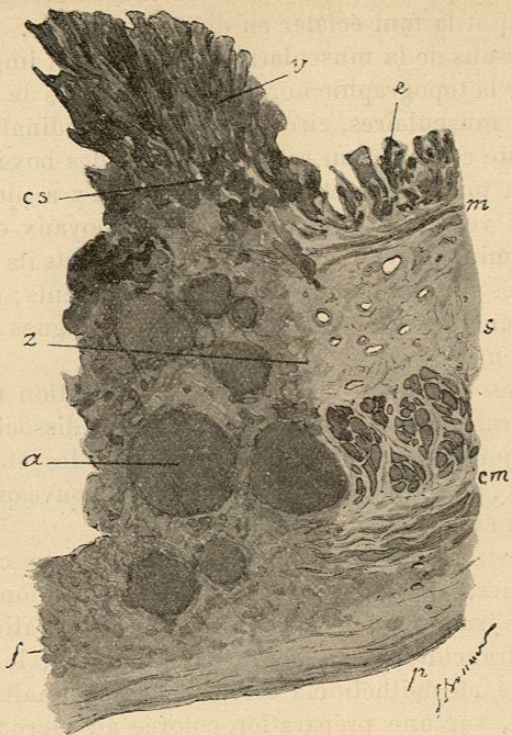
Au-dessous de la *muscularis mucosæ*, il est impossible de retrouver la topographie normale des tuniques de l'estomac ; les fibres musculaires, circulaires et longitudinales ont disparu ; toute cette région est envahie par des boyaux épithéliaux. Au milieu de cette infiltration il n'y a plus ni vaisseaux, ni veines, ni lymphatiques. Les boyaux épithéliaux sont volumineux et allongés ; en certains points ils sont tassés et enroulés sur eux-mêmes en forme de serpents ; par places, ils simulent des globes épidermiques analogues à ceux de l'épithélioma lobulé.

Dans les couches sous-jacentes, l'infiltration épithéliale est plus rare, les boyaux épithéliaux se dissocient et le tissu conjonctif prédominant les enserme et les étouffe. Plus bas encore, près du fond de l'ulcère, on ne trouve que du tissu conjonctif embryonnaire ou adulte.

Telle est la limite de l'épithélioma, sur une coupe perpendiculaire, allant de la superficie à la profondeur. Sur une coupe transversale on constate que l'infiltration épithéliale ne franchit pas la bordure de l'ulcère ; le territoire transformé en épithélioma est facile à reconnaître, même à l'œil nu, sur une préparation colorée au picrocarmin ; il tranche par sa teinte opaque ainsi qu'on le voit sur la figure ci-dessous.

Les caractères histologiques de ces altérations sont très manifestes. Les boyaux épithéliaux sont formés par des cellules épithéliales, grosses, polygonales ou aplaties, suivant leur abondance et suivant la pression qu'elles subissent. Leur noyau est facile à colorer, leur protoplasma est plus ou moins granuleux. Les cellules épithéliales sont plus volumineuses dans les couches profondes des préparations et plus petites dans les couches superficielles.

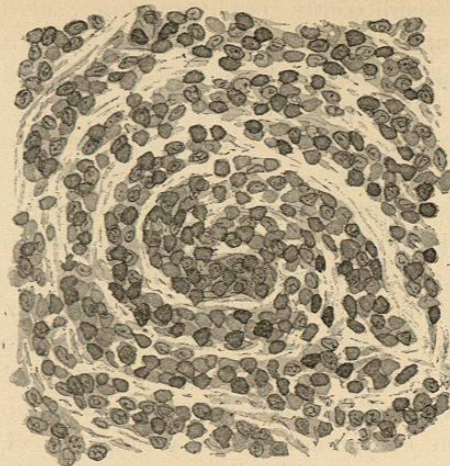
Je vais vous montrer tous ces détails sur les planches ci-jointes, mais il vous sera plus profitable de venir au laboratoire constater vous-mêmes, sur les préparations qui seront mises à votre disposition, les importantes lésions histologiques dont je vous donne la description :



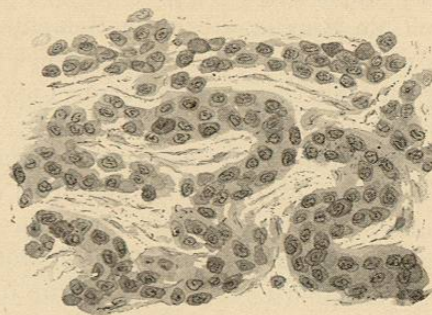
Coupe histologique de la région de l'ulcère transformée en cancer. — La partie gauche de la préparation, de teinte plus foncée, représente la transformation cancéreuse; la partie droite, de teinte plus claire, représente les parties saines. — *v*, végétation faisant partie du bourrelet cancéreux. Cette végétation est constituée par la muqueuse notablement modifiée; dans ses couches superficielles, glandes et espaces glandulaires sont remplacés par d'abondantes cellules embryonnaires; dans ses couches profondes, on trouve des vestiges de glandes sous forme de culs-de-sac, et des boyaux épithéliaux. Ces culs-de-sac, *cs*, délimités et séparés par du tissu conjonctif, sont rares, espacés, flexueux et perpendiculaires à la surface de l'estomac. Les cellules qui les tapissent sont pâles, transparentes, à contours distincts, sans cellules bordantes. Les boyaux épithéliaux sont allongés, légèrement contournés, ils s'enfoncent profondément dans la muscularis mucosæ, *m*, dans la sous-muqueuse, *s*, et dans les couches musculaires sous-jacentes, *cm*, qu'on voit intactes à droite de la préparation. — En différents endroits, on ne trouve que des traces de ces couches musculaires.

Dans toute cette région (partie gauche de la préparation), la transformation cancéreuse est complète. En certains points, *a*, les boyaux épithéliaux sont tellement tassés qu'ils prennent l'aspect de disques.

f, fond fibreux de l'ulcère. — *z*, zone de transition entre les parties saines et cancéreuses. — *e*, muqueuse saine. — *m*, muscularis mucosæ saine. — *s*, sous-muqueuse saine avec artères et veines. — *cm*, couches musculaires, circulaires et longitudinales, intactes. — *p*, péritoine épaissi.



Cette figure représente les disques formés par les boyaux épithéliaux. (Agrandissement, 560; objectif, 7; oculaire, 2. Nachet.) Ces boyaux sont enroulés comme un serpent et séparés les uns des autres par une mince bordure de tissu conjonctif. Les cellules qui forment les boyaux sont irrégulières, à protoplasma granuleux avec un ou plusieurs noyaux généralement volumineux. Aucune de ces cellules n'a l'aspect cylindrique; elles sont tantôt arrondies, ovalaires, tantôt allongées, polygonales, hexagonales, aplaties, et, quelle qu'en soit la variété, leurs contours sont nets. Il s'agit donc, dans ce cas, d'un épithélioma métatypique.



Cette figure représente les boyaux carcinomateux au niveau de la zone de transition *Z*. Les boyaux sont ici très contournés, mais ils ne sont pas enroulés comme dans la figure précédente. Ils sont séparés par du tissu conjonctif embryonnaire très abondant, à petites cellules rondes et à cellules étoilées. Au centre des boyaux, les cellules métatypiques ont même forme et même dimension que dans la figure précédente, mais elles sont plus arrondies, moins volumineuses et plus espacées. A la périphérie des boyaux, près du tissu conjonctif interposé, quelques cellules sont aplaties, incurvées en croissants ou allongées, fusiformes, sans noyau colorable.

L'examen histologique confirme donc, de tous points, l'examen macroscopique; il ne s'agit pas, dans le cas actuel, d'un cancer qui se serait ulcéré, il s'agit d'un ulcère simple qui a subi dans une partie de son étendue la dégénérescence cancéreuse. Ainsi se trouve confirmé le diagnostic clinique.

Tel est, Messieurs, le cas intéressant que je voulais vous soumettre, et je vais en profiter pour reprendre dans son ensemble la question, encore peu étudiée, de la transformation de l'ulcus stomacal en cancer. Ne croyez pas que ce soit là chose rare, des faits analogues sont beaucoup plus fréquents que vous ne le supposez. Le grand mérite de Cruveilhier avait été d'élucider une question à peine entrevue avant lui; on confondait ulcère et cancer, et on n'avait pas dégagé l'entité morbide, l'ulcère simple, ulcus simplex, qu'on appelle à juste titre la maladie de Cruveilhier. Mais après Cruveilhier on a peut-être été trop loin; la dichotomie entre l'ulcus et le cancer a été trop absolue, et on ne s'est pas assez souvenu que Cruveilhier lui-même avait signalé la coexistence des deux lésions sur le même estomac. Cette coexistence du carcinome et de l'ulcère, dit Rokitansky, fait supposer que le premier s'est surajouté au second. Dittrich, de Prague, affirme nettement la terminaison de l'ulcus par cancer; il avait même, dès 1848, donné une statistique de 160 cas, dans lesquels l'ulcus stomacal était huit fois associé à la lésion cancéreuse; tantôt ulcus et cancer étaient distincts sur le même estomac, tantôt le cancer s'était greffé sur un ulcère en évolution ou cicatrisé. Lebert pense que sur 100 cancers de l'estomac 9 sont précédés de l'ulcus. En 1882, Hanser étudie histologiquement les lésions de la muqueuse stomacale voisine de l'ulcus; il note le développement de productions adénomateuses et la tendance de l'épithélium cylindrique à se substituer à l'épithélium glandulaire; première étape qui serait complétée plus tard par l'envahissement de la musculaire sous-muqueuse et de la tunique musculaire. Depuis la communication de Hanser, bien d'autres travaux ont été publiés: Rosenheim admet que l'ulcus est compliqué de cancer dans la proportion

de 6 p. 100. Sonicksen a trouvé que sur 156 cas de cancer de l'estomac examinés à l'institut de Kiel, l'ulcus avait précédé le cancer dans la proportion de 14 p. 100. M. Pignal¹ a réuni dans sa thèse plusieurs faits de transformation de l'ulcère en cancer, observés par MM. Bouveret et Lépine. Ajoutons enfin à ces documents la publication d'observations éparses².

Le bilan, vous le voyez, est déjà considérable; et afin que vous soyez bien pénétrés de la question que nous allons discuter, je commence, selon mon habitude, par vous relater un certain nombre d'observations.

1. Pignal. *Thèse*, Lyon, 1891.

2. M. Mathieu vient de publier trois cas de cancer succédant à l'ulcère simple de l'estomac. Dans la première observation, il est question d'un homme qui avait eu déjà, il y a dix ans, des douleurs atroces survenant quelques heures après les repas et souvent accompagnées de vomissements extrêmement acides, teintés de sang. A différentes reprises, depuis cette époque, les crises douloureuses s'étaient amendées ou avaient reparu. A l'entrée du malade à l'hôpital, les mêmes douleurs sont très vives au creux épigastrique, avec irradiations variées. A l'examen, on ne trouve ni tumeur cancéreuse ni sténose pylorique. L'examen du suc gastrique, après un repas d'épreuve, dénote de l'hyperchlorhydrie. On fait le diagnostic d'ulcère simple de l'estomac et en présence de l'intensité très grande des douleurs, on décide la gastro-entérostomie. La laparatomie est faite par M. Hartmann qui constate une induration du pylore et des nodules cancéreux dans le grand épiploon. Le malade ayant succombé un mois plus tard, l'autopsie démontra la présence d'un ulcère avec transformation épithéliomateuse.

La seconde observation de M. Mathieu concerne un homme ayant depuis deux ans, trois ou quatre heures après ses repas, des vomissements acides précédés de douleurs intenses. A l'entrée du malade à l'hôpital, on constate une grande dilatation de l'estomac. Le jour où l'estomac n'est pas vidé avec la sonde, les douleurs et les vomissements reparaissent. On ne constate pas de tumeur à la région pylorique, mais on trouve plusieurs ganglions à la région sus-claviculaire gauche. L'intensité des douleurs, l'amaigrissement, la cachexie, l'hypochlorhydrie forment un ensemble de symptômes qui font penser à un carcinome stomacal greffé sur un ulcère, diagnostic vérifié à l'autopsie.

Dans la troisième observation, il s'agit d'un homme qui avait eu, à plusieurs reprises, des douleurs gastriques intenses, des vomissements noirs et du mélena. La mort fut amenée par une cachexie progressive, et l'autopsie confirma le diagnostic de cancer de l'estomac succédant à un ulcère rond.

Dans ces trois cas, il s'agissait une fois d'un épithélioma cylindrique et deux fois d'un épithélioma métatypique (comme chez le malade qui fait le sujet de cette leçon). Mathieu. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 5 août 1897.