

LIVRE IV DES TUMEURS

INTRODUCTION A L'ÉTUDE DES TUMEURS

Considérations générales sur leur histogénie.

Au point de vue de l'anatomie générale pathologique, on peut, avec Ch. Robin, définir les tumeurs « des productions de génération nouvelle, caractérisées par une tuméfaction limitée, quels que soient du reste leurs caractères physiques » ; en ajoutant — avec Cornil et Ranvier que ces productions morbides « ont de la tendance à persister et à s'accroître » — et, de plus, avec Heurtaux, « qu'elles sont étrangères à tout travail inflammatoire proprement dit ».

C'est à Muller qu'on doit d'avoir posé en principe, dès 1838, que le tissu de chaque néoplasme a son type dans un tissu de l'organisme, à l'état embryonnaire ou à l'état de développement complet. Les travaux des histologistes contemporains n'ont fait que confirmer et préciser cette proposition, connue sous le nom de loi de Muller, en démontrant que toute tumeur a, pour élément caractéristique, une cellule se rattachant à l'un ou à l'autre des types cellulaires qui entrent dans la constitution normale de l'économie.

Depuis que l'axiome *omnis cellula e cellula* est généralement accepté, tout le monde est même d'accord pour faire naître les cellules des tumeurs des éléments préexistants de l'organisme ; mais les divergences commencent quand il faut préciser la filiation qui les relie aux cellules normales, le mode d'accroissement des divers néoplasmes et celui de la généralisation à distance de quelques-uns d'entre eux.

Pour certains auteurs, et non des moins réputés, la plupart des tumeurs naîtraient du tissu conjonctif, soit qu'elles reproduisent

la structure de ce tissu, soit qu'elles dérivent d'une de ses transformations. — De plus, leur accroissement se ferait à la périphérie par l'absorption des tissus voisins : au contact de la tumeur, les éléments anatomiques les plus divers feraient retour à l'état embryonnaire, puis évolueraient dans le sens des cellules constituantes du néoplasme, sous l'influence d'une prétendue *force catalytique* dans laquelle l'esprit positif ne peut voir autre chose qu'une pure entité métaphysique. — Enfin, dans le cas de généralisation par transport à distance des cellules constituantes de la tumeur initiale, l'accroissement des noyaux secondaires, ainsi produits, serait dû à ce que les cellules émigrées provoqueraient sur place la prolifération et la déviation pathologique des tissus locaux.

Au contraire, pour d'autres auteurs, du nombre desquels nous sommes, toute tumeur dérive par descendance plus ou moins directe du tissu dont elle reproduit les caractères, et la multiplication de ses éléments est le facteur presque unique de son accroissement qui se fait par envahissement et non par substitution. — D'autre part, « non seulement le transport d'une cellule constituante de la tumeur primitive est la condition nécessaire du nodule secondaire, mais encore ce dernier provient uniquement de la germination des cellules transportées. Tous les foyers secondaires, quels qu'ils soient, sont des *colonies de peuplement* fondées par des cellules émigrantes. Les tissus locaux n'y prennent aucune part directe ; ils ne fournissent d'autre apport que celui des tissus accessoires, figurant dans la structure de certaines tumeurs, à titre d'éléments subordonnés et comme asservis » (L. Bard).

Ces divergences de vue dans la manière de concevoir l'histogénie des tumeurs sont elles-mêmes étroitement liées à deux manières différentes de concevoir l'histogénèse physiologique, représentées, l'une par la théorie de l'Indifférence cellulaire, l'autre par la théorie de la Spécificité cellulaire.

Aussi nous semble-t-il indispensable de consacrer quelques pages préliminaires à l'une et à l'autre de ces théories, et de vider le débat pendant entre leurs partisans respectifs, avant d'aborder l'étude des diverses catégories de néoplasmes ; puisque cette étude est, au point de vue anatomo-pathologique, nécessairement subordonnée à la solution du problème de l'Indifférence ou de la Spécificité des divers éléments anatomiques.

Voici en quels termes peut se poser le problème :

En dehors des caractères généraux anatomiques et physiologi-

ques communs à toutes les cellules, celles qui entrent dans la composition des animaux supérieurs présentent des différences considérables de forme, de structure, de composition chimique et de physiologie, en rapport avec cette loi d'évolution : que la progression organique s'accomplit par une division de plus en plus grande du travail physiologique, par une spécialisation fonctionnelle croissante (Milne-Edwards). La plupart, en outre de leur activité nutritive fondamentale, présentent des activités fonctionnelles spéciales : les unes absorbent (épithélium intestinal) ; d'autres transportent, soit des matières gazeuses (hématies), soit des matières liquides et solides (leucocytes) ; d'autres agissent sur les matières premières qui leur sont apportées, leur font subir des élaborations spéciales et les livrent, à l'association, transformées (cellules hépatiques, certains épithéliums glandulaires) ; d'autres se spécialisent pour le travail mécanique (cellules musculaires) ; d'autres édifient les leviers nécessaires à l'accomplissement de cette mécanique (cellules osseuses) ; d'autres servent à faciliter les glissements (cellules endothéliales des séreuses) ; d'autres sentent (cellules nerveuses) ; d'autres déchargent l'organisme de ses produits de combustion, de ses déchets de tous genres (épithéliums sudoripares), etc., etc. A ces spécialisations physiologiques correspondent des différenciations anatomiques qui entraînent entre les cellules spécialisées des différences considérables de forme et de structure. — Ainsi spécialisées et différenciées, les cellules de structure et de physiologie semblables se groupent entre elles pour former des tissus dans la composition desquels peuvent d'ailleurs entrer, pour une part accessoire et subordonnée, des éléments différents, tissus qui présentent les propriétés caractéristiques, physiologiques et pathologiques, des cellules qui les composent fondamentalement. — Le concours de tous ces éléments est lui-même établi par l'action du système nerveux ; et Auguste Comte (1837) a démontré, par la comparaison du règne animal, que la spécialisation croissante des fonctions est en rapport avec le développement croissant du système nerveux qui assure le concours.

Or la question à résoudre est de savoir si les diverses cellules et les divers tissus doivent leurs particularités, souvent si tranchées, de forme, de structure, de composition chimique et de physiologie, simplement au siège qu'elles occupent et qui entraînerait leur adaptation à des fonctions spéciales en commandant le sens de leur différenciation, ou si, dès leur naissance, elles sont *prédestinées* à évoluer dans le sens d'un mode spécial de différencia-

tion, quelles que soient les conditions dans lesquelles elles se trouvent placées et sans que leurs caractères distinctifs particuliers soient subordonnés à la situation qu'elles occupent.

En un mot, sont-elles *indifférentes*, c'est-à-dire sont-elles susceptibles de se métamorphoser selon les besoins fonctionnels des parties où elles se trouvent, ou peut-on leur appliquer la notion de *spécificité* et les comparer aux espèces animales ou végétales ?

On comprend immédiatement de quelle importance sera, au point de vue de l'histogénie des tumeurs, la solution qui interviendra.

Il ne pouvait évidemment être question d'Indifférence ou de Spécificité cellulaires tant que l'analyse anatomique n'avait pas été poursuivie jusqu'aux cellules. Tout au plus, la question pouvait-elle se poser au sujet des tissus. Nous nous contenterons donc de rappeler qu'aux yeux de Bichat, de Blainville et d'A. Comte, les divers tissus dérivait du tissu conjonctif.

— Lorsque Schleiden et Schwann, précédés dans cette voie par Dutrochet, eurent mis en lumière la constitution cellulaire des plantes et des animaux, ces nouvelles données furent appliquées à l'étude du développement embryonnaire par Kolliker et Remack qui démontrèrent que l'œuf animal est toujours une simple cellule donnant naissance, par division continue et répétée, aux innombrables cellules de l'organisme.

Mais tandis que Kolliker, tout en constatant la répartition des cellules de l'embryon en trois couches distinctes, méconnaissait l'importance de cette disposition et attribuait à chacun des trois feuillets du blastoderme la faculté de produire tous les tissus, Remack soutenait que chaque feuillet était, dans l'origine, constitué par une seule espèce de cellules, et que, en se différenciant de plus en plus, au sein de chaque feuillet, ces cellules donnaient naissance aux divers tissus du corps ; il avait donc explicitement affirmé la spécificité des trois feuillets du blastoderme, et même ébauché une formule de la spécificité cellulaire.

— Vint ensuite Virchow, l'illustre applicateur de la Théorie cellulaire à la pathologie, qui prétendit démontrer que les corpuscules du tissu conjonctif, dérivant des cellules rondes du feuillet moyen du blastoderme, pouvaient, grâce à certaines modifications de forme et de composition chimique, être capables de se transformer en cellules du tissu muqueux, en cellules cartilagineuses, osseuses, etc., en même temps que la substance intercellulaire

pouvait également subir des transformations, la faisant passer, selon les cas, de l'état amorphe à l'état fibrillaire, strié ou réticulé. De plus, d'après lui, les diverses cellules dérivées du tissu conjonctif pouvaient retourner à un état embryonnaire ou indifférent et acquérir, par cela même, la propriété d'évoluer ensuite dans différentes directions et de donner naissance à des éléments variés : globules de pus, produits caséux, tissus nodulaires, amas cancéreux, etc. Aux dépens du tissu conjonctif se développaient la plupart des néoformations et des tumeurs, et notamment les cancers. — L'ensemble de tous ces tissus similaires, pouvant dériver les uns des autres et se substituer réciproquement les uns aux autres, forma ce que Virchow, après Reichert, appela le groupe des tissus de la substance conjonctive.

C'était la négation de toute distinction spécifique entre les divers tissus dérivés du feuillet moyen.

Certains disciples de Virchow allèrent plus loin et ne tendirent à rien moins qu'à nier l'indépendance du feuillet externe et du feuillet interne par rapport au feuillet moyen, indépendance qui était restée admise, comme un fait démontré, depuis les travaux de Remack, malgré qu'il eut été contesté sur le terrain embryologique par Kolliker.

Conheim attribua aux leucocytes le rôle que Virchow attribuait aux corpuscules fixes du tissu conjonctif dans le développement et l'accroissement normal des tissus, et fit provenir toutes les tumeurs de cellules fœtales indifférentes, restées sans utilisation au sein de l'organisme. — Burchardt, Recklinghausen, Besadeck cherchèrent à établir que les couches jeunes et profondes des épithéliums provenaient, non pas de la division des cellules épithéliales préexistantes, mais de leucocytes émergeant des vaisseaux sous-jacents, le rôle des cellules épithéliales anciennes, déjà formées, se bornant à favoriser par une sorte d'influence catalytique, d'action de présence, la transformation des leucocytes en éléments épithéliaux. — C'était la négation de toute distinction spécifique entre les 3 feuillets du blastoderme.

En France, Cornil et Ranvier, J. Renaut, Mathias Duval, etc. influencés, semble-t-il, par les théories transformistes mal comprises, furent les principaux propagateurs de ces idées ou d'idées presque semblables. Non seulement ils se constituèrent en défenseurs de la conception de Virchow sur la transformation des divers tissus de substance conjonctive les uns dans les autres, mais ils admirèrent sans difficulté, la transformation possible et effective

des éléments embryonnaires du tissu conjonctif en cellules musculaires lisses ou striées, leur transformation possible et effective en cellules épidermiques ou épithéliales lors de la cicatrisation des plaies et des ulcères ou dans les cas d'accroissement des tumeurs épithéliales, etc., — transformations s'opérant toujours sous l'influence de la fameuse force catalytique, dénommée par d'autres *catabiotique* (Gubler), ou encore *homœoplastique* (Dubreuil) et qui devait inspirer plus tard à L. Bard l'idée malheureuse de sa *force d'induction*.

En résumé, faisait justement observer en 1886 ce dernier auteur, « le fonds commun de toutes ces doctrines est de faire naître uniformément les cellules qui appartiennent en propre à chacun des tissus de l'organisme (et qui présentent entre elles les différences les plus considérables de forme et de physiologie), d'éléments embryonnaires indifférents, et d'attribuer leurs caractères si tranchés à des différenciations graduelles, véritables adaptations qui résulteraient des milieux dans lesquels chacune d'elles poursuit son évolution. — Différenciations, adaptations, métaplasies résument toutes les descriptions. . . . Evolutions multiples des mêmes éléments embryonnaires, retour des éléments nobles à l'état indifférent et réédification des susdits dans une autre direction, évolutions métatypiques les plus variées et parfois les plus inattendues, sont tour à tour les ressources habituelles de l'histologie pathologique. »

— Cependant, la théorie de la spécificité des 3 feuillets du blastoderme, édifiée par Remack, avait conservé des partisans, malgré les attaques dont elle avait été l'objet, soit sur le terrain embryologique, soit sur le terrain anatomo-pathologique.

His, au nom de l'histogénie et de l'histologie physiologique et pathologique, avait séparé les épithéliums ectodermiques et entodermiques des endothéliums mésodermiques. — Thiersch avait établi en principe que tout épithélium naît d'un épithélium. — Le même et Waldeyer avaient démontré l'origine épithéliale des carcinomes des glandes, etc.

En France, Lancereaux, dans son beau *Traité d'anatomie pathologique*, bien qu'admettant la prétendue substitution, les uns dans les autres, des tissus de substance conjonctive, s'était déclaré partisan de la spécificité des trois feuillets blastodermiques.

De même, Hallepeau, dans la première édition de son *Manuel de Pathologie générale* (1884), avait partagé les tumeurs en deux grandes classes, suivant que le tissu générateur provenait du

feuillelet moyen ou du feuillelet interne ou externe, les premières étant formées de substance conjonctive, les secondes d'épithélium, d'épiderme, ou de leurs dérivés. « La permanence des espèces, disait-il déjà, est vraie en pathologie comme en histoire naturelle : les tumeurs épithéliales naissent des épithéliums, et les tumeurs conjonctives des tissus conjonctifs. » Malheureusement il ajoutait : « s'il se produit des transformations, c'est entre tissus d'un même groupe, d'une même famille. »

Enfin, bien avant les derniers auteurs que nous venons de citer, Ch. Robin avait non seulement combattu pour la spécificité des trois feuillettes du blastoderme, mais encore soutenu cette idée que les différents éléments anatomiques représentaient autant de types spécifiques incapables de se transformer les uns dans les autres : — « Si l'on représente », disait-il en 1873, dans son *Anatomie et physiologie cellulaires*, « par une ligne courbe l'ensemble des changements de forme, de volume et de structure, qu'un même élément anatomique offre depuis sa naissance jusqu'à sa mort : — 1° la partie descendante de la courbe n'est jamais exactement superposable à la portion ascendante, c'est-à-dire que les phases séniles de l'évolution ne ramènent jamais un élément à ce qu'il a été auparavant, à un état semblable à celui qu'il a offert durant son accroissement embryonnaire et fœtal, quelque étendues que soient les variations physiologiques ou pathologiques qu'il peut présenter ; — 2° quelque analogues que puissent être les courbures de la ligne évolutive tracée par certaines espèces distinctes des éléments anatomiques d'un même organisme, jamais on ne les voit, après avoir été manifestement différentes, devenir superposables ; jamais, après avoir suivi un certain trajet, une ligne ne rejoint celle que trace une autre espèce de cellule, pour ultérieurement ne faire plus qu'un avec elle. Jamais, par exemple, quoi qu'on ait supposé à cet égard, on ne voit tératologiquement, pathologiquement, non plus que selon les besoins fonctionnels des parties, les cellules du tissu conjonctif se métamorphoser en cellules épithéliales ou osseuses, en fibres élastiques, en cartilages, en os, en leucocytes, etc., ou vice versa. Jamais encore, dans les cas tératologiques et morbides, on ne voit une modification morbide d'un élément le rendre semblable à quelqu'un d'une autre espèce, soit sain, soit altéré ».

Toutefois, si Ch. Robin défendait admirablement l'existence d'espèces cellulaires, distinctes par leur évolution physiologique aussi bien que pathologique, la manière dont il expliquait l'origine de

quelques-unes de ces espèces, « par génération nouvelle, à l'aide et aux dépens d'un blastème fourni par les éléments ambiants », devenait de plus en plus insoutenable, à mesure que l'adage de Virchow, *omnis cellula e cellula*, recevait la consécration d'une vérification incessamment renouvelée.

Aussi ses élèves, comprenant bien l'impossibilité de soutenir les idées de leur Maître sur la génération spontanée, se contentaient-ils d'affirmer la Spécificité cellulaire sans vouloir s'expliquer sur l'origine des diverses espèces.

Ils se comportaient en cela, à la manière des naturalistes anti-transformistes et anti-théologiques qui se contentent de constater la fixité actuelle des espèces animales, sans vouloir se préoccuper de la manière dont ces espèces ont pu se constituer au cours des siècles.

Mais s'il est, à la rigueur, possible à l'esprit scientifique de se cantonner sur ce terrain étroit lorsqu'il s'agit d'espèces zoologiques ou botaniques, dont on peut prétendre que l'origine, se perdant dans la nuit des temps, est invérifiable, il n'en est plus de même lorsqu'on considère les espèces cellulaires. Car, dans ce cas, les espèces se constituent au sein d'un organisme dont l'évolution totale est comprise dans un temps relativement très court, et est, par conséquent accessible à l'observation.

Il restait donc à expliquer comment l'existence de nombreuses espèces cellulaires distinctes, pouvait se concilier avec leur dérivation commune, chez l'individu, d'une cellule unique, l'ovule fécondé ou oosperme.

A. L. Bard, de Lyon, revient le mérite d'avoir trouvé cette conciliation entre deux faits en apparence contradictoires, et par suite, revient la gloire d'avoir résolu le plus important problème de l'anatomie générale, de l'histologie physiologique et pathologique.

S'inspirant de travaux alors récents sur l'existence d'un double mode de prolifération cellulaire, la segmentation et la karyokinèse, il émit, en 1886, l'hypothèse vraiment géniale, que la prolifération cellulaire n'est pas toujours un processus de multiplication véritable, mais qu'elle est aussi, dans certains cas, un processus de dédoublement.

« Dans cette manière de voir, la multiplication est la prolifération cellulaire qui a pour but et pour résultat de multiplier la cellule qui en est le siège, de telle façon que la cellule fille reproduise

toutes les propriétés de la cellule mère. Le dédoublement, au contraire, est un processus particulier de prolifération que seule peut présenter une cellule complexe, et qui a pour but et pour résultat de donner naissance à deux ou plusieurs cellules filles, différentes entre elles et différentes de leur cellule mère. La cellule mère, qui est devenue le point de départ d'un pareil processus, était une cellule transitoire, complexe, c'est-à-dire réunissant en elle, dans une sorte d'association instable, les éléments originels de plusieurs cellules spécifiques différentes ; le dédoublement a eu pour effet de dissocier ces éléments, et de rendre à chacun, avec ses caractères particuliers, la liberté de son développement typique ultérieur.

« En appliquant cette hypothèse au développement histogénique de l'embryon, il devient facile de concevoir le mécanisme qui préside, dans la période embryonnaire, à la séparation graduelle et de plus en plus complète des diverses espèces cellulaires.

« L'ovule est la cellule la plus complexe qui existe ; elle contient en elle les éléments originels de tous les tissus, elle seule est la véritable cellule embryonnaire, non pas indifférente, mais capable de donner naissance à tous les tissus, par les processus compliqués et successifs de dédoublements cellulaires multiples.

« Le spermatozoïde est lui-même une cellule d'une complexité égale, puisque tous les tissus du produit peuvent trahir, par leurs propriétés ultérieures, l'influence du spermatozoïde paternel, comme celle de l'ovule maternel.

« Ces deux cellules complexes commencent d'abord par se fusionner en une seule également complexe, mais désormais capable de parcourir toutes les étapes de son épanouissement. La fécondation est un véritable doublement cellulaire, bientôt suivi des dédoublements successifs de l'histogénèse de l'embryon.

« Cet ovule fécondé doit d'ailleurs être l'origine de deux séries cellulaires des plus distinctes : l'une par des dédoublements successifs, donnera naissance à l'organisme complet et aux types cellulaires multiples qui entrent dans sa composition ; l'autre doit être, au contraire, le siège de multiplications sans dédoublements, destinées à assurer la reproduction de l'individu et la continuation de l'espèce, par la conservation dans chaque cellule reproductrice de la nature complexe de la cellule originelle ».

C'est à cette manière de concevoir le développement histogénique des tissus, que Bard donne le nom de théorie de l'arbre histogénique, et il appelle *cellules nodales*, les cellules complexes

transitoires de l'embryon, destinées à se dédoubler pour donner naissance aux tissus différenciés, cellules nodales desquelles dériveraient les tumeurs à tissus multiples (L. Bard et F. Trévoux).

A l'appui de son hypothèse, L. Bard faisait valoir, d'une part, le raisonnement et la simple logique, d'autre part certains faits d'observation histologique et histogénique.

Sous le premier rapport, Trévoux, son élève et son porte-parole, faisait remarquer que « dans le développement de l'embryon aux dépens de l'ovule, il ne peut s'agir d'une simple prolifération par multiplication, puisqu'elle aboutirait uniquement à la reproduction d'ovules semblables à l'ovule primitif, la multiplication simple dans le type originel ne pouvant pas donner autre chose. Il est facile de voir », disait-il, « que, bien au contraire, l'ovule perd ses caractères dès sa première prolifération, de telle sorte que les premières cellules qui en naissent diffèrent de leur cellule mère. Il n'y a donc pas eu un simple processus de multiplication, mais une sorte de dissociation ou de *dédoublement* ».

En tant que faits d'observations venant à l'appui de son hypothèse, L. Bard invoquait, non seulement l'existence d'au moins deux modes de division cellulaire, la division directe et la division indirecte, mais aussi ce fait très important, mis en lumière par Van Beneden chez le lapin, que, dès la première segmentation du noyau vitellin, les deux premiers globes formés sont différents entre eux : l'un étant plus gros que l'autre, plus clair, et se divisant plus vite. La première prolifération de l'embryon unicellulaire est donc un dédoublement. Il ajoutait que, dès ce moment et jusqu'à une période assez avancée du développement, on constate chez l'embryon des types cellulaires transitoires dont l'existence est indiscutable.

Toutefois L. Bard ne subordonnait pas la spécificité cellulaire à la spécificité ou plutôt à la genericité des trois feuillets du blastoderme. « Chaque feuillet », disait-il dans son mémoire de 1886, « n'a pas le monopole absolu d'un ordre déterminé de cellules et plus tard de tissus. » D'après lui, la spécificité cellulaire n'a rien à voir avec la spécificité ou la non-spécificité des 3 feuillets du blastoderme. « Spécificité des feuillets blastodermiques et spécificité cellulaire », écrivait-il à Hillemand, en octobre 1889, « ne sont pas absolument solidaires et sont autre chose l'une que l'autre ; la seconde est nécessaire parce qu'elle est une loi d'hérédité, la première est plus contingente puisqu'elle n'est qu'une

question d'ordre et de clivage, pour ainsi dire, de méthode dans l'histogénèse. »

Les idées de l'auteur lyonnais, rencontrèrent d'abord peu d'écho. On lui adressa même le reproche singulier d'être un théoricien, comme si le rôle du vrai savant, digne de ce nom, n'était pas de coordonner les observations existantes, de les comparer, de les expliquer les unes par les autres, en un mot, de faire des théories, plutôt que d'encombrer indéfiniment le champ de la science de nouveaux matériaux, stérilement entassés sur d'anciens¹.

Cependant Hallopeau n'hésita pas, dans la seconde édition de ses *Eléments de pathologie générale* (1887), à prendre parti pour la théorie de la Spécificité cellulaire contre la théorie de l'Indifférence, mais sans la développer en rien, sans apporter à son appui aucun argument nouveau. De plus, il crut devoir abandonner la théorie de la spécificité des trois feuillettes du blastoderme, qu'il avait antérieurement soutenue, sous prétexte que les recherches embryologiques de Waldeyer l'avaient convaincu que les feuillettes interne et moyen proviennent d'une invagination du feuillet externe — comme si une pareille constatation, à supposer qu'elle soit vraie, avait quelque chose à voir avec la spécificité ou la non-spécificité des divers feuillettes.

Au contraire, dans son *Introduction à l'Etude de la Spécificité cellulaire chez l'homme*, publiée chez Steinheil en août 1889 (in-8 de 90 pages), Constant Hillemand, non seulement admit la théorie de la Spécificité cellulaire en la subordonnant expressément à celle de la spécificité ou mieux de la généralité des trois feuillettes du blastoderme et en la conciliant avec la théorie transformiste, mais il la développa sur plusieurs points et l'étaya, sur d'autres points, d'arguments nouveaux.

Se servant de la Méthode comparative dont on oublie trop souvent l'importance primordiale en Biologie, il soumit délibérément les deux théories de la Spécificité et de l'Indifférence au contrôle comparatif de l'histophylogénie et de l'histogénie, de l'histologie

1. « Il est impossible au médecin, digne de ce nom, de borner ses vues au seul examen des faits. Il ne peut échapper à l'obligation de les comparer et de les coordonner » (CH. ROBIN, *Anatomie et physiologie cellulaires*). — « Un fait n'est rien par lui-même : il ne vaut que par l'idée qui s'y rattache ou par la preuve qu'il fournit, en un mot, par l'interprétation qu'on lui donne » (CH. BERNARD, *Introduction à l'Etude de la médecine expérimentale*).

physiologique, de l'histologie pathologique, de l'histologie expérimentale, et grâce à l'excellence de sa méthode, il put présenter en faveur de la théorie de la Spécificité, diverses considérations nouvelles, ruiner la plupart des objections élevées contre elle, et même en faire tourner quelques-unes à son avantage.

— Sur le terrain de l'Histogénie embryologique et de l'Histophylogénie, il mit en lumière le peu de fondement des diverses affirmations de Kolliker en faveur de l'Indifférence cellulaire.

— A l'encontre de cette opinion du célèbre embryologiste que « les cellules embryonnaires, telles qu'elles dérivent de la segmentation de l'œuf fécondé, sont toutes équivalentes, il invoqua les faits d'observations recueillis par Balfour, dans une tout autre intention, et qui démontrent que non seulement chez le lapin, mais aussi chez la grenouille, chez les mollusques à segmentation inégale, chez les hétéropodes (Foll), chez l'anodonte, dans les œufs à segmentation partielle comme celui de la poule, des élasmobranches, etc..., les premiers globes vitellins diffèrent entre eux, à la fois par leurs caractères physiques, et aussi par des caractères physiologiques tels que la rapidité respective de leur division, sans qu'on puisse attribuer ces différences à des conditions d'existence diverses, puisqu'elles déburent avant tout arrangement diploblastique ou triploblastique.

A l'encontre de cette autre assertion de Kolliker que les trois feuillettes du blastoderme posséderaient en puissance la faculté de produire tous les genres de tissus et n'auraient qu'une valeur morphologique, topographique en quelque sorte, Hillemand invoqua le fait de la singulière inversion des feuillettes qui se produit chez le cobaye, où le feuillet externe est formé par l'ectoderme et le feuillet interne par l'entoderme. Si les particularités de forme, de structure des éléments constituants de chaque feuillet étaient dues simplement aux conditions d'existence dépendant de leur situation respective, ce résultat ne pourrait évidemment se produire, puisque précisément les cellules ectodermiques se trouvent ici placées dans les conditions de milieu habituelles des cellules entodermiques, et inversement celles-ci dans les conditions d'existence des cellules ectodermiques.

De plus, Hillemand opposait à la manière de voir de l'embryologiste allemand les résultats de l'étude comparative de l'évolution ultérieure de ces feuillettes, au point de vue de leur participation réciproque à la production des divers éléments anatomiques qui constituent les organismes adultes. Il résulte, en effet, d'une pareille étude, que chaque feuillet du blastoderme — quelles que soient les

contestations qui s'élèvent au sujet de son ordre phylogénique ou ontogénique d'apparition ou de formation par rapport aux deux autres — donne naissance à un certain nombre d'éléments anatomiques à l'exclusion de tous les autres, et que cette spécialisation de chaque feuillet, dans la formation des divers types cellulaires, est constante chez tous les triploblastes étudiés à ce point de vue. Chez tous, la différenciation de l'embryon aux dépens des trois feuillets blastodermiques est essentiellement la même, avec des particularités propres aux divers groupes, mais qui ne contredisent jamais leur homologe générale.

« En effet, certains types cellulaires qui existent chez les triploblastes supérieurs n'existent pas chez les triploblastes inférieurs : la cellule osseuse, par exemple, n'existe pas chez les invertébrés. Mais chez tous les animaux triploblastes où se rencontrent des cellules appartenant à un type cellulaire donné, elles se développent toujours aux dépens du même feuillet du blastoderme, à part quelques indéterminations

« Ainsi la cellule nerveuse, la cellule épidermique de revêtement, les cellules de l'ongle, du poil, les épithéliums des glandes sudoripares, sébacées, mammaires, salivaires, etc., l'émail, se développent toujours aux dépens de l'ectoderme ; l'épithélium de revêtement de l'intestin, l'épithélium de ses voies biliaires, les cellules hépatiques, les cellules pancréatiques, etc., se développent toujours aux dépens du feuillet interne ; les cellules conjonctives, l'endothélium des séreuses et des vaisseaux, les cellules osseuses, les cellules musculaires lisses et striées, etc., se développent toujours aux dépens du feuillet moyen.

« L'histogénie et l'histophylogénie laissent, il est vrai, indéterminée, l'origine de quelques types cellulaires : l'épithélium œsophagien, l'épithélium broncho-pulmonaire sont considérés comme de nature ectodermique par certains embryologistes, de nature entodermique par d'autres ; le développement des cellules de la névroglie a lieu d'après les uns aux dépens de l'ectoderme, d'après d'autres aux dépens du mésoderme ; la notocorde est attribuée tantôt au feuillet moyen, tantôt au feuillet interne ; enfin l'origine des cellules génitales, de l'épithélium rénal a été attribuée tour à tour aux trois feuillets.

« Mais on ne saurait rationnellement se servir de ces faits indéterminés, imparfaitement connus, pour contester les conséquences qui découlent des faits bien connus ». (*Introd. à l'Et. de la Spécif. cellul.*)

— Aux partisans de l'Indifférence cellulaire qui invoquaient à l'appui de leur théorie le fait que « le tissu épithélial dérive et du feuillet externe, et de l'intermédiaire et du profond, Hillemand répondait : « vous commettez là avec Kolliker, une erreur grossière, et confondez, sous le nom vague d'épithélium, des éléments, des tissus très différents non seulement par leur origine, mais par leurs aptitudes physiologiques et pathologiques, qui ne présentent entre eux aucune *homologie* véritable, mais des analogies superficielles de forme, de même ordre que celles qui existent entre les poissons et les cétacés par exemple », entre la chauve-souris et les oiseaux.

« Les rapports morphologiques entre les ectothéliums, les mésothéliums et les endothéliums représentent en histologie, ce que Darwin a désigné en zoologie sous le nom de *termes correspondants*, c'est-à-dire des êtres qui, quoique appartenant à des types différents, présentent parfois des ressemblances secondaires tellement frappantes, qu'elles peuvent masquer momentanément des différences radicales et faire croire à une parenté qui n'existe pas. Divers groupes de mammifères, par exemple, possèdent des représentants, les uns terrestres, les autres aquatiques. Pour les premiers, la distinction est aisée et personne ne confondra un carassier et un pachyderme terrestre. Mais chez les représentants amphibies de ces deux ordres, le type a subi des modifications en rapport avec le genre de vie nécessité par le milieu, et comme ce milieu est le même pour les représentants aquatiques de ces deux ordres, il en est résulté des ressemblances qui ont fait longtemps hésiter les naturalistes. Le morse et le dugong, autrefois placés à côté l'un de l'autre, aujourd'hui séparés à juste titre, sont des *termes correspondants*. Chez tous les deux la forme générale du corps s'est modifiée dans le même sens, les membres des mammifères terrestres se sont transformés en palettes jouant le rôle de nageoires. Un pas de plus, et on arrive aux baleines, aux dauphins que le vulgaire, trompé par les formes extérieures, confond avec les poissons et qui ne sont en réalité que les *analogues* de cette dernière classe dans celle des mammifères. Mais, sous cette ressemblance superficielle, les espèces diverses qui sont amenées à vivre dans un même milieu, conservent des différences profondes dues à ce que leur mode d'adaptation à ce milieu reste gouverné par les lois de leur organisation héréditaire et est spécial pour chacune d'elles.

« Il faut de même savoir distinguer, en anatomie générale entre

les *homologies* et les *analogies* : ainsi le squelette ectodermique de beaucoup d'invertébrés, n'est que l'analogie et non l'homologue du squelette mésodermique des vertébrés. De même, pour les épithéliums de revêtement et les épithéliums glandulaires, l'ectoderme, le mésoderme, l'entoderme, peuvent également s'adapter à la fonction d'épithélium de revêtement, l'ectoderme et l'entoderme peuvent également s'adapter à la fonction glandulaire, mais, malgré les ressemblances morphologiques superficielles qu'entraîne la similitude des conditions d'existence, ces divers épithéliums restent toujours séparés les uns des autres par des différences infranchissables dues à l'hérédité et que mettent souvent en relief les circonstances pathologiques : ainsi, malgré les ressemblances de l'épithélium pancréatique avec l'épithélium des glandes salivaires, tandis que les épithéliomes développés primitivement aux dépens de ces dernières revêtiront, lorsqu'ils seront typiques, le type ectodermique au point même de présenter des globes épidermiques, l'épithélioma primitif du pancréas revêtira, lorsqu'il sera typique, le type entodermique. » (*Introd. à l'Et. de la spécif. cellul.*).

A ceux qui se servaient de l'exemple de l'Hydre d'eau douce chez laquelle on trouve des éléments musculaires, dérivés de l'épiblaste, pour prétendre que le tissu musculaire ne naît pas exclusivement aux dépens du mésoderme, Hillemand reprochait leur ignorance des règles de la méthode comparative qui interdisent de conclure de ce qui paraît se passer chez un animal diploblastique, comme l'hydre d'eau douce, à ce qui se passe chez les animaux triploblastiques. — La phylogénie démontre en effet, qu'à dater de l'apparition du mésoderme dans l'arbre zoologique, les éléments musculaires dérivent exclusivement de lui. — Quant à la prétention de Ranvier, d'avoir découvert dans les glandes sudoripares, des fibres musculaires lisses occupant la situation de la couche basilaire de l'épiderme, intermédiaires par conséquent à l'épithélium sécréteur et à la basement membrane et dérivées de l'ectoderme, Hillemand n'hésitait pas à déclarer, au grand scandale de Letulle, qu'étant en contradiction avec tous les faits bien établis de l'histogénie comparée, elle devait être le résultat d'une erreur soit dans l'observation, soit dans l'interprétation.

— Enfin, aux partisans de l'indifférence cellulaire qui ont conclu, de la similitude apparente des cellules embryonnaires constituant chaque feuillet, à leur indifférence et à leur faculté de produire indifféremment les divers tissus qui en dérivent, Hillemand

objectait, après Ch. Robin et Bard, que rien n'autorise à conclure de la similitude extérieure des cellules à leur équivalence, et invoquait l'exemple des embryons qu'on ne peut distinguer les uns des autres aux premières périodes de leur développement, bien qu'ils évoluent ensuite dans des directions très différentes, fatalement déterminées par l'hérédité.

Il reprochait, avec Hermann et Retterer, à la théorie de l'Indifférence cellulaire « de ne pouvoir rendre aucun compte du développement ultérieur si méthodique, si localisé dans certains cas, des divers tissus qui naissent aux dépens de chaque feuillet », de ne pouvoir par exemple, expliquer le développement exclusif de tous les éléments nerveux, même les plus périphériques (telles les cellules sensorielles des organes des sens), aux dépens de la lame médullaire de l'ectoderme, le développement centrifuge du système musculaire aux dépens des plaques musculaires, etc.

— Examinant ensuite ce que deviennent les divers types cellulaires distincts par leur origine, Hillemand, s'appuyant sur l'histologie physiologique, sur l'histologie pathologique, sur l'expérimentation dont les résultats lui paraissaient concordants sur ce point, n'hésita pas à déclarer, qu'ils restaient toujours distincts dans la suite de leur évolution, comme l'avaient prétendu Ch. Robin et Bard, et qu'ils ne se transformaient jamais en d'autres types cellulaires nés d'un feuillet différent ou d'un même feuillet, selon la manière de voir de Recklinghausen, de Rindfleisch, de Mathias Duval, de Cornil et Ranvier, de Virchow, etc.

c) En ce qui concerne les prétendues transformations de types cellulaires appartenant à un feuillet en d'autres types cellulaires appartenant à d'autres feuillets, soit à l'état physiologique, soit à l'état pathologique, Hillemand réfuta tous les exemples invoqués en s'appuyant sur divers travaux, notamment — sur ceux de Flemming et de Reverdin relatifs à la régénération constante de l'épiderme aux dépens de cellules épidermiques ; — sur ceux de Malassez et Albarran relatifs à l'origine des épithéliomes des maxillaires aux dépens de débris épithéliaux parodontaires, vestiges de dentitions ancestrales, avortées chez l'homme ; — sur les recherches de Volkmann et de Christian ayant pour objet d'élucider le mode d'envahissement des muscles par les tumeurs épithéliales ; — sur l'étude histogénique, par Bard et Trévoux, des tumeurs à tissus multiples, etc., etc.

d) En ce qui concerne la prétendue transformation d'un type cellulaire en un autre type cellulaire dérivant du même feuillet,