

ou congestionné. A la coupe, on découvre dans la profondeur de l'organe d'autres nodosités sphéroïdales, et présentant les mêmes caractères. La périhépatite et l'ascite sont fréquentes.

Dans le cancer massif et le cancer nodulaire, le tissu néoplasique ne diffère donc à l'œil nu que par sa répartition, son mode d'évolution, son plus ou moins de tendance à dégénérer. Mais les caractères objectifs de l'organe dans son ensemble sont tout différents : hypertrophie lisse dans un cas, inégale et mamelonnée dans l'autre variété.

Le cancer secondaire du foie est identique, objectivement, au cancer primitif nodulaire, et comme il est bien plus fréquent, c'est à lui qu'il faut songer tout d'abord en présence de marrons cancéreux disséminés dans le foie. Seule l'intégrité rigoureusement constatée de tous les organes permet de conclure à la nature primitive du néoplasme hépatique.

Souvent celui-ci, par sa végétation exubérante, fait contraste avec les petites dimensions du cancer viscéral dont il relève; cette disproportion est très commune pour les cancers de l'estomac propagés au foie.

L'endophlébite cancéreuse du tronc de la veine porte ou de ses branches constitue souvent une première preuve de l'origine embolique du cancer hépatique secondaire.

L'examen histologique fournit une différenciation très nette des cancers primitifs et des formes secondaires; Hanot et Gilbert en ont donné les preuves les plus évidentes.

Les cancers primitifs, massifs ou nodulaires, ont pour point de départ histologique la transformation épithéliomateuse directe des cellules hépatiques, presque constamment sous forme d'épithéliomas alvéolaires.

Le stroma qui délimite les alvéoles constitue des îlots fibreux plus ou moins larges, arrondis ou irréguliers, dissociés en fines bandelettes conjonctives qui cloisonnent la série des logettes épithéliomateuses.

Ces îlots fibreux occupent, ou plutôt remplacent, les espaces portes, dans lesquels, le plus souvent, on ne distingue plus nettement ni canaux biliaires, ni vaisseaux sanguins.

Les cellules épithéliomateuses, contenues dans les alvéoles du stroma, sont essentiellement polymorphes; elles peuvent être cubiques, cunéiformes, cylindriques, polyédriques; gigantesques parfois, comme dans un cas exceptionnel observé par Hanot et Gilbert; leur protoplasma est grenu ou assez clair, leurs noyaux ont une grande affinité pour les réactifs colorants.

Pour saisir sur le fait l'histogenèse de la néoplasie épithéliale, c'est la zone frontière des nodules cancéreux qu'il faut examiner. On constate alors que les cellules hépatiques adjacentes ont leurs noyaux hypertrophiés ou segmentés, et que leurs trabécules se continuent directement, et par une série de formes de transition, avec les cellules épithéliomateuses.

Ce qui domine donc toute l'histoire histologique du cancer primitif du foie, ce qui est bien plus important que la nature variable des cellules cancéreuses, c'est ce grand fait de la *carcinose directe des cellules hépatiques*.

Les lésions vasculaires jouent un grand rôle dans l'évolution de la néoplasie : endo-périartérite oblitérante, d'où dégénérescences secondaires des noyaux cancéreux; envahissement constant des rameaux veineux et lymphatiques, d'où disséminations emboliques multiples.

Dans le cancer secondaire du foie, les nodosités hépatiques reproduisent la structure de la néoplasie initiale. On constate les formes de l'épithélioma cylindrique, alvéolaire ou tubulé; de l'épithélioma glandulaire, avec les deux mêmes sous-variétés; exceptionnellement, de l'épithélioma pavimenteux.

Mais l'histogenèse de la lésion est toute différente : on voit nettement qu'il s'agit d'un *processus embolique dans les capillaires radiés du lobule*; ceux-ci sont comme injectés par les cellules cancéreuses, et forment des sortes de boyaux épithéliomateux qui refoulent les trabécules hépatiques, les compriment, leur font subir l'atrophie simple ou pigmentaire, les réduisent peu à peu à l'état de tissu fibroïde.

Les cancers primitifs du foie sont donc *extra-capillaires*, tandis que les cancers secondaires sont *intra-capillaires*.

De plus, ceux-ci, bien plus que les premiers, peuvent subir une série de *régressions dégénératives*; on peut observer, sur un plus ou moins grand nombre des noyaux cancéreux, les dégénérescences granulo-graisseuse, colloïde, scléreuse, angiomateuse. Dans ce dernier cas, les capillaires embryonnaires, développés au sein de la masse cancéreuse, peuvent devenir variqueux, anévrysmatiques, ou même se rompre, et donner lieu à d'abondantes hémorragies intra-hépatiques, sous-capsulaires comme dans un cas de Rendu, ou même intra-péritonéales.

II

L'histoire clinique des cancers primitifs du foie est si variable, que toute description en est forcément très schématique. L'étude analytique des symptômes permet cependant de les classer en symptômes généraux et fonctionnels, relevant à la fois de l'atteinte portée aux fonctions hépatiques et de la cachexie cancéreuse, et en symptômes locaux, dus aux modifications morphologiques du foie.

Dès le début, des troubles digestifs très accusés se montrent : perte absolue de l'appétit, dégoût pour la viande, parfois invincible, langue large et saburrale, constipation, parfois vomissements alimentaires ou bilieux. Les fèces sont décolorées, grisâtres, fétides, le ventre est ballonné; mais ce sont là des indices d'acholie, et non de rétention biliaire, puisque, au moins pour le cancer massif, l'absence d'ictère est la règle. Le foie est donc profondément atteint dans sa fonction biligénique; en même temps les urines contiennent une quantité souvent considérable d'urobiline (Tissier). L'existence de la glycosurie alimentaire a été constatée dans un cas de cancer primitif du foie par Sacaze (1).

L'uréogénie est constamment amoindrie, et souvent au plus haut point; les urines arrivent à n'éliminer par vingt-quatre heures que quelques grammes d'urée, 4 à 2 grammes, parfois même 50 centigrammes seulement. Elles sont toujours rares, oscillant autour d'un demi-litre et même moins, concentrées, hautes en couleur et sédimenteuses.

L'hypoazoturie du cancer hépatique n'atteint ces degrés extrêmes que parce qu'elle relève ici de causes multiples : l'inanition, due à l'anorexie et aux troubles digestifs, la cachexie cancéreuse, dont le rôle est contestable, enfin

(1) J. SACAZE. *Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, janvier 1895.

la suppression anatomique et fonctionnelle d'un vaste territoire hépatique dégénéré.

Sous l'influence de ces mêmes causes, l'état général s'aggrave rapidement. Les malades maigrissent, perdent leurs forces, se cachectisent de plus en plus; leur teint devient pâle et terreux, plutôt encore que jaune paille; leur anémie devient telle, que le chiffre des hématies peut tomber à 600 000, tandis que les leucocytes augmentent de nombre. Des œdèmes cachectiques se montrent, des infections secondaires peuvent provoquer une phlegmatia, enfin la mort survient dans le marasme, avec ou sans les symptômes encéphaliques terminaux de l'urémie hépatique décrite par Debove.

Tout cet ensemble de symptômes fonctionnels et généraux peut s'observer aussi bien dans le cancer massif que dans le cancer nodulaire primitif du foie. Mais ces deux variétés diffèrent par les caractères objectifs du foie, aussi bien que par une série de phénomènes réactionnels et évolutifs.

Dans le *cancer massif*, le ventre devient très rapidement saillant dans la région de l'hypocondre droit et de l'ombilic. A la palpation, on constate que le foie est gros, induré et à surface lisse; ce sont là ses trois grands caractères.

L'hypertrophie porte en général sur le lobe droit surtout; elle est assez régulière et abaisse le bord tranchant jusqu'au niveau, ou même au-dessous de l'ombilic, tandis que le bord supérieur remonte peu ou point. Jusqu'à la fin, le foie ne cesse d'augmenter de volume, tout en restant parfaitement lisse et d'une dureté presque ligneuse.

Comme symptômes négatifs très importants, notons l'absence d'ictère, de tuméfaction splénique, d'albuminurie, et, le plus souvent, d'ascite et de réseau veineux collatéral. Quant à la douleur, elle manque fréquemment, ou, si elle existe, peut se montrer dans les régions du foie ou de l'épaule droite, mais toujours assez peu intense et hors de proportion avec l'énorme lésion hépatique.

La marche de la température est assez variable; la fièvre, quand elle existe, est vespérale et oscille entre 38° et 39°,5; mais très souvent elle fait défaut, et l'amointrissement des combustions organiques peut même provoquer une véritable hypothermie.

La symptomatologie du *cancer primitif nodulaire* est plus complexe.

Tout d'abord, les caractères physiques du foie sont tout autres: ici pas d'hypertrophie lisse et régulière, mais un organe inégal, bosselé de saillies marronnées ou cupuliformes et comme ombiliquées à leur centre. Tantôt ces nodosités cancéreuses sont disséminées comme au hasard à la surface de l'organe, tantôt elles semblent confluentes, agminées en plaques irrégulières, formant comme une seule tumeur mamelonnée.

Ces masses cancéreuses subissent un accroissement si rapide que d'un jour à l'autre, pour ainsi dire, on les sent augmenter de volume. C'est dans ces formes à évolution aiguë qu'on peut voir une fièvre continue et intense accompagner la germination cancéreuse; dans les cas moins rapides, la fièvre ne se montre que par intervalles, sous forme d'accès vespéraux irréguliers.

Par leur présence, ou leur action de compression, les nodules cancéreux peuvent déterminer une série de symptômes que nous avons vu faire défaut dans le cancer massif.

Au premier rang, il faut placer la douleur; elle existe presque constamment, occupe tout l'hypocondre droit, et peut s'irradier jusque dans l'épaule du même

côté. C'est une douleur sourde, profonde, ou, au contraire, paroxystique et superficielle. Les mouvements du tronc, la pression, l'exaspèrent; la respiration diaphragmatique elle-même est douloureuse, et l'excursion respiratoire devient surtout costo-supérieure.

La péri-hépatite, fréquente dans le cancer nodulaire, explique le caractère souvent aigu et superficiel de la douleur.

L'ascite existe, d'après Hanot et Gilbert, dans les trois cinquièmes des cas, reste en général assez peu abondante, et ne s'accompagne guère de la dilatation du réseau veineux superficiel de l'abdomen. Ses causes sont multiples, et, suivant les cas, on en peut trouver l'origine soit dans la péri-hépatite seule, soit dans l'endophlébite cancéreuse de la veine porte, la compression de cette même veine au niveau du hile du foie, ou la carcinose secondaire du péritoine.

Si la compression par les marrons cancéreux porte sur les canaux biliaires intra ou extra-hépatiques, l'ictère se montre, et il est assez fréquent, disent Hanot et Gilbert, pour ne manquer que dans le tiers des cas; il reste léger et n'est qu'un épiphénomène terminal; enfin, il peut être précoce, devenir peu à peu plus foncé, puis rester stationnaire jusqu'à la fin.

Disons, à ce propos, que, surtout chez les sujets déjà âgés, tout ictère persistant, qui ne paraît relever ni de la lithiase, ni du catarrhe infectieux des voies biliaires, doit être tenu pour suspect. J'ai vu ainsi, chez une vieille femme, un ictère, simple en apparence, être le symptôme absolument initial d'un cancer primitif nodulaire à évolution rapide.

On voit que si les deux variétés de cancer primitif du foie ont en commun toute une série de phénomènes généraux, ils diffèrent nettement et par les réactions qu'ils provoquent, et surtout par les résultats de l'exploration objective du foie.

Leur évolution, dans les deux cas, est toujours rapide et progressive, sans temps d'arrêt, mais pas tout à fait au même degré.

Le cancer massif tue avec une rapidité parfois incroyable, en 1 à 2 mois; on a même décrit une forme suraiguë du cancer primitif du foie, dans laquelle la mort peut survenir 5 à 7 semaines après le début de la maladie⁽¹⁾; plus souvent il dure de 5 à 5 mois; exceptionnellement, il peut se prolonger quelques mois de plus.

Pour le cancer nodulaire, la durée moyenne est de 5 à 6 mois, mais peut atteindre jusqu'à 1 an. Plus les sujets sont jeunes, plus l'évolution est rapide, et ce n'est guère qu'au-dessous de 40 ans que l'on a observé ces cas à marche suraiguë, comme une femme de 56 ans, observée par Monneret, et dont la maladie ne sembla durer que l'espace incroyablement court de 18 jours.

Suivant les combinaisons symptomatiques variables des cas observés, Hanot et Gilbert ont essayé de distinguer une série de formes cliniques du cancer nodulaire primitif, et ont décrit une *forme commune*, moyenne, et d'autres formes qu'ils appellent *marastique*, *douloureuse*, *dyspeptique* et *ictérique*. Ces distinctions un peu artificielles ont surtout pour avantage de bien montrer la polymorphie clinique et évolutive de la carcinose hépatique primitive.

Si des infections secondaires envahissent les masses cancéreuses, celles-ci peuvent se ramollir et simuler l'abcès du foie, et on les ponctionne ou incise,

(1) J. RIONFOL. *Du cancer aigu du foie*. Thèse de Lyon, 1899.

avec issue de matière puriforme, contenant des cellules épithéliomateuses dégénérées typiques (cas de Routier, de Quénu ⁽¹⁾).

Le cancer secondaire du foie, toujours nodulaire, peut souvent rester latent, presque sans histoire clinique; ses symptômes sont masqués par ceux du néoplasme primitif, et il reste inaperçu si les modifications de volume et de forme du foie n'en trahissent pas la germination. Ses symptômes, quand il en a de propres, ne diffèrent guère de ceux de l'épithélioma nodulaire primitif, et toute leur différenciation repose sur la coexistence ou non d'une autre néoplasie maligne antécédente.

L'évolution du cancer secondaire est toujours rapide, et il aggrave grandement le pronostic d'une évolution cancéreuse déjà constatée. C'est ce qu'on voit manifestement pour les cancers de l'estomac; dès que le foie est envahi, la cachexie marche à grands pas, et la survie n'est jamais que de bien peu de mois.

III

Dans l'histoire des néoplasies hépatiques, une place à part doit être réservée pour le CANCER MÉLANIQUE. Ici, tout est spécial, l'étiologie, la nature des lésions, les symptômes mêmes en partie.

Le cancer mélanique du foie est presque toujours secondaire, et relève de néoplasies initiales homologues et à siège spécial.

Le plus souvent, le premier foyer infectant occupe l'œil, sous forme de mélano-sarcome choroïdien. Mais, parfois, plusieurs années s'écoulent entre l'ablation de l'œil malade et la pullulation secondaire dans le foie; si bien que chez tout sujet porteur d'un gros foie, et cachectique, l'antécédent de l'ablation d'un œil prend une valeur clinique toute spéciale.

Les tumeurs mélaniques de la peau sont également l'origine fréquente de l'infection mélanique secondaire du foie.

Le seul cas qui paraisse probant de mélanome primitif du foie est dû à Belin. Mais, dans la règle absolue, les mélanomes hépatiques sont secondaires et relèvent d'embolies infectieuses homologues, mais suivant des processus qui ne sont pas toujours les mêmes. « Les néoplasies mélaniques primitives, disent Hanot et Gilbert, infectent le foie de trois façons différentes: par leurs éléments épithéliomateux ou sarcomateux, par leur pigment, ou à la fois par leur pigment et leurs éléments cellulaires. »

Macroscopiquement, la mélanose hépatique peut se présenter sous deux types différents. Dans le premier cas, l'infiltration mélanique est généralisée à tout l'organe; sur la coupe, on trouve un tissu ferme d'un gris plus ou moins sombre et noirâtre, plus clair dans les points où la lésion est moins avancée, d'où un aspect granitique très spécial.

Dans le second type, le foie est farci de *mélanomes nodulaires*, c'est-à-dire de nodosités irrégulièrement sphéroïdales, superficielles ou profondes, à bords nettement délimités; leur couleur varie du gris foncé au noir d'ébène, parfois avec des stries plus claires, qui leur donnent l'apparence de véritables truffes enchâssées dans le parenchyme hépatique. Ces tumeurs sont d'abord assez

(1) Soc. de chir., 15 janvier 1897.

fermes, mais plus tard elles peuvent se ramollir, se transformer en une bouillie noirâtre. L'absence de péri-hépatite et d'ascite est la règle. Les ganglions efférents sont mélaniques.

Dans ces deux variétés, le foie s'hypertrophie et peut même devenir énorme, puisqu'on l'a vu atteindre jusqu'au poids de 9 kilogrammes. Mais, dans l'infiltration mélanique, la surface de l'organe reste absolument lisse, tandis que dans les cas de mélanose nodulaire, elle présente des inégalités, de faibles saillies, mais nullement comparables aux marrons volumineux et ombiliqués du carcinome nodulaire.

Au point de vue *histologique*, les épithéliomes mélaniques du foie sont au moins très rares, si tant est que leur existence soit même prouvée; les mélanosarcomes, au contraire, répondent à la presque totalité des faits et peuvent appartenir à l'une ou l'autre des deux variétés, globo-cellulaire, ou fuso-cellulaire.

La caractéristique du néoplasme est la présence de grains de pigment noir, de *mélanine*, c'est-à-dire d'un corps qui dérive de l'hématine, et présente une grande résistance aux réactifs, et notamment à l'acide sulfurique.

Dans les cas de mélanose simple du foie, bien étudiés par Lancereaux, on ne trouve que des granulations mélaniques, fixées soit dans les cellules hépatiques, soit dans l'endothélium des capillaires radiés.

L'histoire clinique des mélanomes du foie est des plus simples: antécédents, ou coexistence, d'une affection oculaire maligne ou d'une tumeur mélanique de la peau; foie hypertrophié assez régulièrement, souvent énorme, dur comme du bois, lisse ou à peine bosselé à sa surface; pas de douleurs spontanées ou provoquées; pas d'ictère; une cachexie rapide, et la mort dans un délai habituel de 2 à 5 mois. Tels sont les principaux traits du tableau clinique.

Quelques symptômes, plus directement significatifs, peuvent s'y ajouter. Dans quelques cas, on a noté un aspect sombre et fumé de la peau, une véritable mélanodermie diffuse. Plus souvent, on a vu les urines, d'aspect normal au moment de leur émission, devenir noires par oxydation, soit au simple contact prolongé de l'air, soit par addition d'acide nitrique. L'examen histologique n'y révèle pas de grains mélaniques, et nous ignorons la nature chimique de cette substance soluble éliminée qui détermine la mélanurie.

La présence de l'acétone dans les urines serait, d'après Nothnagel, un signe habituel et très significatif des mélanomes hépatiques.

IV

Si nous n'avons rien à ajouter au pronostic, toujours funeste, des cancers du foie, si la rareté extrême des sarcomes primitifs ou secondaires du foie relègue leur histoire dans le domaine de l'anatomie pathologique pure plutôt que de la pathologie, nous devons dire un mot du diagnostic des cancers primitifs, des carcinomes principalement.

Dans les cas typiques, le cancer massif peut être diagnostiqué, pour peu que l'on songe à sa possibilité. Mais de nombreuses causes d'erreur peuvent intervenir. Ainsi, dans un cas présenté par Poulalion à la Société anatomique, on constate, chez un alcoolique avéré, une hypertrophie lisse et indurée du foie,