

(TRAVAIL DE L'INSTITUT D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'UNIVERSITÉ
DE COPENHAGUE)

RECHERCHES SUR UN NÉMATODE ET SUR SA
FACULTÉ DE PROVOQUER DES NÉOFORMATIONS
PAPILLOMATEUSES ET CARCINOMATEUSES DANS
L'ESTOMAC DU RAT

PAR

JOHANNES FIBIGER.

En faisant l'examen de tumeurs et de néoformations hyperplasiques on a quelquefois pu constater la présence de parasites animaux supérieurs, surtout d'helminthes, au tissu même des tumeurs, ou dans son voisinage.

Des savants ont supposé que ces parasites seraient le primum movens du développement de la tumeur agissant de la manière d'autres irritations chroniques qui provoquent une inflammation suivie, quelquefois, de la formation de tumeurs.

C'est, avant tout, la Bilharzia (*Schistosomum haematobium*) qu'on a considérée comme l'agent causal du développement de tumeurs. La justesse de cette supposition est aujourd'hui hors de doute les recherches de ces derniers temps (FERGUSON) ayant démontré, tout comme celles d'autrefois (KARTULIS, GOEBEL, etc.) partie que les néoformations qu'on rencontre dans la vessie des bilharziens sont souvent faites comme de vrais carcinomes ou sarcomes, partie qu'on trouve ces tumeurs vésicales primitives assez souvent chez les malades pour éliminer toute idée de coïncidence. Enfin la malignité des tumeurs a été définitivement démontrée par M. FERGUSON qui a pu constater que des métastases se font souvent.

Comme nous verrons plus tard, on a encore attribué à d'autres trématodes (*Opisthorchis felineus*, *Distomum japonicum*) un rôle pathogène pour la formation de tumeurs chez l'homme dans des cas qu'on a décrits mais pour lesquels il n'est nullement sûr qu'on ne s'y trouve en face d'une simple coïncidence de tumeurs et de parasites chez le même individu.

Enfin, de l'Institut Pasteur M. BORREL a énoncé une hypothèse suivant laquelle les parasites animaux supérieurs sont de première importance pour l'origine des tumeurs.

Suivant M. BORREL, le fait que les cancers de l'homme apparaissent avec une fréquence variable, très répandus dans quelques régions, rares ou tout à fait absents dans d'autres, rend vraisemblable, comme le fait aussi l'apparition endémique, à certains moments, du cancer parmi les souris, l'hypothèse suivant laquelle son développement dépend de causes extérieures, étrangères à l'organisme.

M. BORREL suppose que les tumeurs sont dues à l'infection d'un virus inconnu et qui se transmet par des parasites tels qu' Acariens, Demodex, Nématodes, Taenias que, chez les souris et les rats en particulier, on constate assez souvent soit dans le tissu même de la tumeur soit aux parties voisines (BORREL, RÉGAULT, MCCOY et d'autres). On a constaté des acariens dans des cas de cancroïde chez des rats, d'adénoma sebaceum chez la souris et de lymphosarcome chez le chien. Chez les souris, on a constaté des nématodes et des cestodes dans des cas d'adénomes cystiques, des carcinomes de la mamelle et de l'intestin, ainsi que dans des cas de lymphomes généralisés. Chez le rat, il n'est pas rare de trouver des cysticerques dans le sarcome primitif du foie. Enfin chez l'homme, les demodex se trouvent régulièrement dans des cas d'épithélioma de la face et de cancer du sein (BORREL).

On a fait des objections d'importance contre l'hypothèse de M. BORREL: les recherches de contrôle nécessaires sur la fréquence des parasites chez des animaux sains laissent à

désirer ou font entièrement défaut, et quant à la présence du demodex chez l'homme, MM. TSUNODA et ORTH ont constaté que ce parasite est également commun et localisé de la même manière chez des femmes atteintes du cancer du sein ou saines.

Malgré les arguments allégués contre l'hypothèse de M. BORREL sur la dépendance de nématodes du cancer de la souris, elle renferme une supposition qui a été reprise par M. HAALAND qui se fonde sur des recherches faites à l'Institut dirigé par M. BASHFORD sous l'Imperial Cancer Research Fund.

M. HAALAND a constaté que souvent, chez de vieilles souris, le tissu sous-cutané de la mamelle contient des nématodes et qu'en même temps on y rencontre des processus inflammatoires, de la sclérose et des altérations cystiques et hypertrophiques du tissu glandulaire. Ces derniers phénomènes, considérés par M. HAALAND comme le stade préliminaire du carcinome, sont dus, probablement, à l'inflammation dont la cause primitive sont les nématodes. C'est, sans doute, d'une manière analogue que se développent les lymphomes généralisés et les nodules adénomateux aux poumons assez communs chez les souris.

Cependant ces recherches, pas plus que celles de M. BORREL, n'ont constaté autre chose que la coïncidence des parasites et de néoformations, quand même il n'est pas invraisemblable qu'on doive attribuer aux nématodes un rôle pathogène dans le développement de tumeurs chez la souris. Les proliférations de tissu et les vrais néoplasmes, nous venons de le dire, sont assez fréquents à la bilharziose pour qu'à priori il paraisse vraisemblable qu'aussi d'autres vers pourront être l'agent causal des néoformations dans lesquelles on les constate.

En tout cas, on est justifié en prenant, avec MM. HAALAND et WASIELEWSKI, l'hypothèse énoncée pour base de recherches ultérieures.

Le point de départ des recherches que je vais communiquer sont des observations que j'ai eu l'occasion de faire à la fin de l'an 1907. A l'autopsie de 3 rats sauvages (*Mus decumanus*) qui, originellement, avaient servi à des injections sous-cutanées de bacilles tuberculeux, l'estomac des trois animaux s'est montré être le siège de lésions violentes. L'estomac était fortement agrandi, lourd et de consistance dur. Le côté extérieur était, surtout au fond, inégal et divisé, au moyen de sillons, en parties légèrement élevées, de couleur gris-jaune. Après l'ouverture, on n'a trouvé que des lésions localisées au fond, tandis que la région pylorique était naturelle. La paroi de l'estomac était fortement épaissie au fond (4—17 mm) la muqueuse se voûtant vers la cavité de l'estomac sous forme de plis et d'arêtes puissants, irréguliers et prolongés en saillie et de polypes papillomateux. L'œsophage était naturel, de même que l'intestin. Les poumons contenaient des parties pneumoniques, mais, hors de cela, tous les organes étaient naturels; aucune trace de tuberculose ni de métastase. Chez tous les 3 animaux la lésion de l'estomac fit, à l'examen macroscopique, l'impression d'une tumeur fibroépithéliale de même nature, maligne peut-être. L'examen microscopique provisoire n'ayant pas affaibli cette impression, on a fait suivre immédiatement l'autopsie de 2 rats par une série d'expériences pour essayer s'il était possible de transplanter ou de transmettre autrement la tumeur. Dans ce but, on a employé 20 rats en tout, dont 9 rats sauvages (*M. decumanus*), 2 rats noirs (*M. rattus*), 9 rats de laboratoire blancs.

On a fait l'inoculation partie sous-cutanée, partie intrapéritonéale, avec du tissu de tumeur, avec du tissu pulmonaire et avec des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux. De ces rats, 4 (*M. decumanus*) ont été alimentés avec du tissu de tumeur.

Pour examiner si l'on pouvait obtenir un résultat en faisant séjourner des rats dans la cage où avaient été renfermés les

rats malades, on y a introduit 2 (*M. decumanus*) des rats inoculés sans nettoyer la cage. Au bout de trois semaines, ces rats ont été échangés pour 2 autres (*M. decumanus*) qui sont restés à la cage pendant quatre mois. Puis on a mis dans la cage 2 autres rats de la même espèce. Ceux-ci sont restés dans la cage dix et douze mois respectivement.

Les résultats, cependant, de ces essais variés étaient négatifs: aucunes néoformations hyperplasiques ne parurent chez les animaux inoculés ou alimentés. De même, l'estomac des rats renfermés dans la cage est resté sain.

L'examen microscopique a fait constater que l'épaississement énorme des parois était essentiellement causé par une hyperplasie épithéliale très forte et par une papillomatose violente et encore, mais d'une manière moins prononcée, par des lésions inflammatoires aiguës et chroniques. Les saillies papillomateuses et qui, à plusieurs endroits, atteignaient 1—1 $\frac{1}{4}$ cm de long contenaient une base centrale faite partie de tissu conjonctif de la muqueuse et de la sous-muqueuse, partie de quelques faisceaux de sous-muqueuse musculaire. La forme de la base variait beaucoup: tantôt elle était dendritique, tantôt en forme de plaque ou de pli, de tuyau ou de cratère.

L'épithélium pavimenteux de la muqueuse était partout fortement épaissi, surtout la couche cornée et le stratum spinosum. Le tissu conjonctif de la sous-muqueuse était partout le siège de phénomènes inflammatoires plus ou moins prononcés. D'énormes bourgeons épithéliaux s'enfonçaient dans la profondeur en poussant devant eux la sous-muqueuse musculaire. Ça et là, cette membrane était percée. Alors la sous-muqueuse contenait des bourgeons et des îlots épithéliaux descendant de l'épithélium superficiel. Par la prolifération de l'épithélium stratifié des kystes ovoïdes ou globiformes, remplis de cellules cornées, s'étaient formés dans beaucoup d'endroits de la sous-muqueuse. Les plus grands kystes comprimaient fortement la sous-muqueuse et la tunique musculaire. A plusieurs endroits

ces tuniques étaient atrophiées; alors les kystes faisaient des saillies sur la surface extérieure de l'estomac couverts seulement de la séreuse et de restes des tuniques sous-muqueuses et musculaires. L'œsophage, la région pylorique de l'estomac et l'intestin étaient naturels.

Aucun envahissement carcinomateux ne fut constaté. Aucun organe ne présenta des métastases.

A l'examen histologique on fut frappé de voir que çà et là, dans un petit nombre de coupes, l'épithélium superficiel contenait des cavités de formes différentes: circulaires, ovales ou cylindriques. En continuant les recherches on trouva que, dans d'autres préparations, ces cavités étaient remplies de corps particuliers qui ne s'étaient pas trouvés dans les parties des estomacs premièrement examinées et qui n'existaient pas non plus dans quelques-unes des autres parties.

Ces corps avaient des contours fortement accusés et la structure compliquée rendant probable la supposition qu'on avait affaire à des parasites animaux supérieurement organisés.

Au moyen de coupes en série on constata que les cavités étaient des canaux irréguliers pratiqués dans l'épithélium, et que le parasite supposé devait être oblong, mince, vermiforme comme un nématode.

En continuant les recherches microscopiques on réussit à constater une cuticule annulaire, des structures qui avaient l'air de répondre à des coupes transversales de l'œsophage ou à des parties de devant ou de derrière du ver. Enfin, on a trouvé que le nématode supposé contenait des œufs ovales, à double contour et contenant des embryons vermiculaires.

Comme, malgré des essais continus, on n'a pas réussi à constater des vers par la dissociation de l'épithélium enlevé de grandes parties des estomacs endurcis dans une solution d'aldéhyde formique, et qu'en vue de recherches histologiques ultérieures, on n'a pas provisoirement voulu découper toute la matière, on a entrepris la reconstruction d'une formation

vermiculaire que par une série de près de 900 coupes, on a pu suivre à travers 600 coupes environ. Il en est résulté un modèle irrégulier, fortement sinueux, vermiculaire et qui ressemblait à un nématode; les deux bouts se terminaient en pointe. Par rapport à l'épaississement (60), la grandeur véritable du parasite devait être calculée à environ 1^{cm}.6 de long et, tout au plus, 0^{mm}.25 de diamètre transversal.

Alors il fallait considérer comme une chose certaine que l'épithélium de l'estomac contenait des nématodes. De plus, dans des recherches ultérieures d'un des estomacs fixés on a réussi, en dissociant l'épithélium, à trouver trois nématodes, qui ont été soumis à un examen détaillé.

Conformément aux considérations que nous venons d'exposer plus haut, il était naturel de supposer que ce nématode serait la cause des lésions de l'estomac. Cependant une coïncidence accidentelle n'était certainement pas exclue non plus. Pour exclure, si possible, celle-ci et pour mettre hors de doute la dépendance des affections stomacales du parasite, nous avons fait une suite de recherches que nous allons décrire.

Une affection stomacale telle que nous la décrivons ici n'a pas, tant que nous avons pu vérifier la chose, été constatée, jusqu'ici, chez des rats. M. McCoy qui a publié les résultats de recherches sur la fréquence de tumeurs chez les rats et qui a examiné ces animaux au nombre de cent mille, ne mentionne pas d'affection stomacale; ni M. BRIDRÉ non plus dont les recherches comprennent huit mille rats. M. C. O. JENSEN, professeur à l'École supérieure d'Agriculture de Copenhague, et M. BAHR, vétérinaire, directeur du „Laboratoire de Ratin“, qui ont examiné des milliers de rats, ont bien voulu m'informer que dans toute leur matière examinée ils n'ont pas trouvé d'affection pareille à celle que nous traitons ici.

Ces recherches, cependant, n'ont pas une force probante absolue à l'égard de la rareté de l'affection. En effet, à l'autopsie ordinaire de rats on n'ouvre généralement pas l'estomac, et ce n'est guère que dans des cas aussi prononcés que ceux décrits plus haut que l'état morbide de la muqueuse se révèle par l'altération de l'extérieur de l'estomac.

Pour constater la fréquence de l'affection et pour produire, s'il y avait moyen, de nouveaux cas qui pussent servir à l'étude détaillée du parasite, j'ai fait moi-même une suite de recherches auxquelles l'estomac de tous les animaux était fait l'objet d'un examen minutieux après avoir été fendu par une coupe frontale au travers de la grande et de la petite courbures. Le plus souvent, on a commencé par sa fixation dans une solution aqueuse d'aldéhyde formique à 4 p. c. En tout, on a examiné ainsi l'estomac de 1144 rats partie sauvages (*Mus decumanus*, *M. rattus*, *M. alexandrinus*) pris dans de nombreux endroits dans Copenhague ou aux environs de la ville, partie rats blancs de différents laboratoires.

Chez le *M. decumanus* nous avons, en 11 cas, trouvé de faibles hyperplasies épithéliales, des ulcérations minimales (quelquefois entourant des poils pénétrés dans la muqueuse) ou un petit nombre d'excroissances papillomateuses de la grandeur d'une tête d'épingle, ou un peu plus grandes, dans le fond de l'estomac, souvent au passage à la région pylorique.

Chez 12 rats (*M. decumanus*), on a constaté, dans l'épithélium, un nématode pareil, pour la grandeur et la forme, à celui qu'on recherchait, mais lequel, à juger de l'apparence des œufs en présence, très différents des œufs de ce dernier, il a fallu déterminer comme appartenant au genre *Trichosoma*. Enfin, l'estomac de 10 animaux (*M. decumanus*) contenait un nématode très grand et très gros, libre et qui, lui aussi, différait du nématode recherché. Il a été déterminé par M. DITLEVSEN, docteur ès sciences, conservateur au Musée zoologique de l'Université de Copenhague, comme appartenant, probablement, au genre *Ascaris*.

Ainsi, le résultat de ces recherches était négatif en tant que ce n'était que chez un petit nombre de rats que l'estomac avait fait voir de minimes lésions qui, en apparence, différaient de celles décrites plus haut et dont, chez aucun animal, elles n'atteignaient la puissance. Nous n'avions pas non plus réussi à trouver le nématode recherché constatant ainsi que ni ce ver ni la maladie identique à la néoformation papillomateuse décrite ci-dessus n'étaient répandus chez les rats de Copenhague.

Quoique l'apparition simultanée de l'affection chez 3 rats, renfermés pendant un temps assez long dans la même cage, parût indiquer la présence d'une maladie infectieuse et directement contagieuse, les essais, nous l'avons déjà dit, de transmettre la maladie au moyen d'alimentation ou d'inoculation, avaient absolument échoué. D'autres rats, renfermés à la cage plus tard, n'avaient pas été attaqués non plus.

Les premiers rats examinés étant, d'après renseignements pris, importés de Dorpat, on pouvait se figurer que les rats danois étaient, en général, réfractaires à la maladie.

Supposant, cependant, que le nématode constaté était la cause de l'affection, une autre explication était naturelle: le parasite ne serait pas directement infectieux; il aurait besoin d'un hôte intermédiaire dans lequel les embryons, contenus dans les œufs, atteindraient un stade d'évolution supérieur et infectieux à l'égard du rat.

Dans un court communiqué inséré aux Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, t. 87, 1878, M. GALEB a décrit un nématode parasite de l'estomac du rat. M. GALEB a pu démontrer que ce parasite, d'après sa structure, était identique avec celui qu'a décrit, en 1824, DESLONGCHAMPS sous le nom de *Filaria rhytipleurites* qui est parasite de corps grasseux chez une blatte (*Periplaneta orientalis*). M. GALEB alimenta 3 rats sains de spécimens de cette blatte, infectée du nématode. Huit jours après l'alimentation il a trouvé à

l'estomac des rats un nématode correspondant à la *Filaria rhytipleurites*.

Bien que M. GALEB ne parle pas de lésions constatées à l'estomac des rats examinés par lui, il était possible que ce nématode fût celui que nous recherchions.

D'abord, je me suis donc procuré des rats sauvages (*M. decumanus*) d'une localité de Copenhague où la *Periplaneta orientalis* abondait. Mais je n'ai réussi à constater ni nématodes, ni papillomatoses, ni rien d'anormal à l'estomac de ces animaux.

Puis, je me suis mis à alimenter des rats de blattes de la même localité. Mais, malgré le grand nombre de blattes employées, ces expériences ont abouti à un résultat absolument négatif. Ni chez des rats sauvages (*M. decumanus*) ni chez des rats de laboratoire nous n'avons pu constater, au bout de deux ou trois mois après l'alimentation, des nématodes ou des lésions dans l'estomac d'un seul animal.

Enfin, ayant appris que dans une localité de la ville (une grande raffinerie de sucre) des rats et des blattes se trouvaient en masse j'ai résolu d'examiner aussi les rats de ce lieu, quoique la blatte en question ne fût pas la *Periplaneta orientalis* dont parle M. GALEB, mais une espèce différente, la *P. americana*, beaucoup plus rare aux pays du Nord.

Contre toute attente, le résultat de l'examen était positif. Déjà chez 3 des 8 premiers rats pris l'estomac était habité par un nématode correspondant, pour les dimensions et pour la forme, au nématode recherché. Les œufs aussi étaient identiques à ceux de ce dernier.

Pendant la période s'étendant du 3 Mars 1911 jusqu'au 12 Décembre 1911 on a capturé dans cette localité 61 rats (*M. decumanus*), dont 25 environ ont été tués immédiatement après la capture, tandis que les autres sont restés isolés à l'Institut jusqu'à leur mort naturelle. Chez les 21 de ces 61 rats, le fond était naturel et exempt de parasites.

Chez 40, au contraire, nous avons trouvé des nématodes habitant l'épithélium. De ces 40 rats, il y en avait 18 qui présentaient des lésions qui, en 9 cas, étaient des tumeurs bien prononcées du même type que celles déjà décrites, tandis que, dans les autres cas, il fallait considérer ces lésions comme des stades préliminaires de la formation de tumeurs. Toutes ces lésions seront décrites en détail aux pages suivantes.

L'apparition exclusive des néoformations et des nématodes chez les rats de cette seule et unique localité semblait fortement indiquer qu'il ne s'agissait pas d'une coïncidence de ces lésions et des parasites. La supposition aussi que les blattes étaient les hôtesseS intermédiaires des nématodes avait été rendue vraisemblable. Pour constater ceci, pour provoquer, s'il y avait moyen, des néoplasmes et pour examiner si je pourrais réussir à développer des néoplasmes épithéliaux malignes, j'ai commencé des essais d'alimentation en nourrissant des rats de blattes (*P. americana*) prises à la raffinerie nommée.

Dans un essai, on a employé 4 rats sauvages des environs de Copenhague. A 4 autres essais, on s'est servi de 53 rats blancs nés et élevés au nouvel Institut d'anatomie pathologique de l'Université dont les écuries modernes et jusqu'alors restées inutilisées ne logent pas de blattes. On a nourri les rats de blattes une ou deux fois pendant une période de 5 à 25 jours. Le nombre de blattes variait. Un seul rat en a eu 94, les autres une quantité moins grande.

Les rats n'ont pas été tués, à moins qu'ils ne fussent à l'agonie. Ainsi leur vie n'a pas été abrégée. Ce n'est que chez quelques individus qu'on peut supposer que les lésions de l'estomac sont la seule cause de mort. Comme pour les rats de la raffinerie, elle doit être cherchée, souvent, dans des bronchites chroniques purulentes, et dans des bronchectasies et des pneumonies, maladies constatées, à un degré tantôt plus tantôt moins prononcé, chez un grand nombre de rats morts que j'ai eu l'occasion d'examiner.

Voici le résultat de l'alimentation entreprise pendant la période du 1 Février 1911 jusqu'au 4 Février 1912:

Pour 3 rats, rien d'anormal à l'estomac, et, spécialement, point de nématodes. Au contraire, des nématodes, au nombre variable, chez les 54 rats qui restaient et dont 37 montraient des lésions légères en 11 cas, très prononcées en 26 cas, dont 7 étaient des tumeurs du type décrit plus haut.

Les nématodes et les œufs trouvés chez ces animaux, et c'est là un point sur lequel nous reviendrons, correspondaient complètement à ceux des rats de Dorpat et des rats de la raffinerie.

Malheureusement, la raffinerie fut détruite par l'incendie au mois de Février 1912. Comme il a été impossible d'obtenir des *Periplaneta americana* d'autres localités de Copenhague, ou ailleurs, il a fallu cesser les essais.

Les essais entrepris, cependant, sont suffisamment probants, ainsi que le fait voir le groupement de toutes les séries d'essais:

Espèce de rats	Nombre de rats examinés:	Nombre de rats chez lesquels on a trouvé le nématode recherché:	Nombre de rats chez lesquels on a trouvé le nématode recherché conjointement avec des lésions:	Nombre de rats chez lesquels les lésions étaient des formations de tumeurs prononcées:
Rats sauvages:				
<i>M. decumanus</i>	844	0	0	0
— <i>rattus</i>	21	0	0	0
— <i>alexandrinus</i>	2	0	0	0
— blancs de laboratoire	277	0	0	0
En tout:	1144	0	0	0
<i>M. decumanus</i>				
de la raffinerie:	61	40	18	9
rats blancs de laboratoire				
nourris de la <i>Periplaneta</i> de la raffinerie:	57	54	37	7
En tout:	118	94	55	16

On ne pouvait plus douter ni que la formation de tumeurs ne dépendît de la présence du nématode ni que celui-ci ne fût transmis au rat par l'intermédiaire de la *Periplaneta americana*. Naturellement, les essais ne donnèrent pas de renseignements sur le rôle que jouaient les blattes dans cette transmission. Il était possible que les blattes n'agissent qu'en porteuses de contagion sans être des hôtesse intermédiaires dans ce sens que le parasite, habitant leur organisme, y parcourait une évolution ultérieure.

Nous avons dit déjà que l'examen de rats nombreux dont l'estomac contenait des nématodes a fait voir que ceux-ci portaient des œufs embryonnés. Les œufs se trouvaient aussi libres dans l'épithélium pavimenteux du fond de l'estomac et s'évacuaient avec celui-ci.

De nombreuses recherches ont constaté que des œufs embryonnés, sans subir aucune évolution ultérieure, sont évacués à l'extérieur avec les excréments et que ceux-ci contiennent presque toujours les œufs, mais jamais d'embryons libres.

On a constaté de plus que les œufs laissés, au laboratoire, avec des excréments humides de rats pendant six mois ne changeaient point et que des embryons libres n'apparaissaient pas non plus dans les excréments.

On se rappellera que les premiers essais auxquels on avait alimenté des rats de particules des néoformations d'un des 3 rats de Dorpat avaient donné des résultats négatifs. Il faut ajouter qu'on n'a pas réussi à transmettre le nématode à des rats sains par de nouveaux essais dans lesquels on a eu recours à l'alimentation d'œufs embryonnés.

C'est ainsi qu'on a pu constater qu'en étant évacués les excréments des rats infectés n'emportaient pas d'embryons, mais seulement des œufs, et que ceux-ci, introduits directement dans l'estomac du rat, n'étaient pas à même d'évoluer en nématodes, et qu'ils ne subissaient pas non plus d'évolution dans les excréments, du moins pas dans le courant de six mois.

Comme il était de fait que la transmission du parasite se faisait par les blattes, ces recherches ne laissaient guère de doute que les blattes ne fussent de vraies hôtesse intermédiaires dans le sens le plus strict du mot. Mais s'il en était ainsi, il fallait pouvoir démontrer la présence du parasite dans leurs corps.

Le nématode décrit par M. GALEB et dont nous avons parlé plus haut, la *Filaria rhytipleurites*, se rencontre, à l'état larvaire, dans des corps gras de la *Periplaneta orientalis*, et la larve de la *Spiroptera obtusa*, parasite de l'estomac de la souris, se rencontre de même, suivant M. LEUCKART, dans des corps gras de l'hôte intermédiaire, le *Tenebrio molitor*. Je me suis donc mis à examiner cet organe chez la *P. americana* de la raffinerie. Mais encore une fois le résultat était négatif. L'examen du canal intestinal donna le même résultat négatif: chez un grand nombre d'animaux le canal intestinal ne contenait ni œufs ni embryons libres.

On sait que la *Filaria sanguinis hominis* prend pour hôtesse intermédiaires des espèces de moustiques aux muscles desquels on les trouve au stade larvaire. J'ai examiné les muscles du prothorax et des cuisses de la *P. americana* de la raffinerie, et j'y ai découvert, sans difficulté, des nématodes enroulés en spirale comme la trichine et qui, à juger de leur grandeur et de leur forme, pourraient bien être des stades développés des embryons contenus dans les œufs de notre nématode.

Naturellement, cela aurait pu être un tout autre nématode. Pour réfuter une telle hypothèse, on a fait une série d'expériences pour transmettre ce nématode à des blattes dont les muscles, d'après tout ce qu'on pouvait supposer, ne contenaient certainement pas de nématodes avant la transmission.

Pour ces essais, on s'est servi de la *Periplaneta orientalis* qu'on a alimentée d'œufs du nématode ainsi que d'excréments de rats contenant des œufs. Les blattes ont été examinées de 42 à 60 jours après la cessation de l'alimentation.

Exposé des essais :

	Nombre de blattes examinées		Nématodes trouvés aux muscles de
Blattes alimentées d'excréments	18	} 27	17
Blattes alimentées d'œufs	9		9
<hr/>			
Blattes témoins non alimentées	101		0

Cette table nous montre qu'on a réussi, sans difficulté, à entasser des nématodes dans les muscles. Ces nématodes ne différaient en rien de ceux rencontrés chez la *P. americana*. Comme ceux-ci, c'étaient de petits nématodes enroulés en spirale comme les trichines. Souvent, ils étaient enkystés dans une fine capsule conjonctive et leur aspect correspondait, en général, tout à fait au stade larvaire de la *Spiroptera obtusa* chez le *tenebrio molitor* et que M. LEUCKART a reproduit dans un dessin.

Dans ces circonstances, on ne pouvait guère douter que le parasite trouvé chez les blattes ne fût le parasite recherché, et il fallait considérer comme extrêmement vraisemblable la supposition que celui-ci employait comme hôtesse intermédiaire non seulement la *P. americana* mais aussi la *P. orientalis*. Qu'il en soit ainsi, c'est ce qu'on a démontré au moyen des essais que voici: des rats blancs sains, élevés à l'Institut, ont été nourris de blattes (*P. orientalis*) qu'on avait nourries, il y avait six ou sept semaines, soit d'excréments provenant de rats infectés, soit d'œufs du nématode (v. p. 62).

Voici l'évolution du nématode en question d'après nos recherches provisoirement terminées: Le nématode habite l'épithélium pavimenteux de l'estomac du rat et l'œsophage; de plus, dans des cas rares, l'épithélium de la langue et de la cavité buccale. S'accouplant dans ces organes il évacue des œufs embryonnés mûrs qui s'éliminent avec de l'épithélium desquamé et qui sont évacués à l'extérieur avec les matières fécales. Quand des blattes (*Periplaneta americana* et *P. orien-*

Rats nourris de blattes (*P. orientalis*)
 infectées par des nématodes au moyen de fèces F
 d'œufs Oe

Nombre de rats	Nombre de blattes données à chaque rat	Nombre de rats à l'estomac desquels on a trouvé des nématodes	Nombre de rats à l'estomac desquels on a trouvé des nématodes et des lésions
11	2—27 (F)	4	3
12	$\frac{1}{2}$ — 5 (Oe)	2	1 ¹

Rats témoins nourris de blattes non infectées
 (*P. orientalis*)

43	11—50	0	0
----	-------	---	---

talis) ingèrent celles-ci, les œufs évoluent, et des embryons libres se dirigent dans les muscles striés du prothorax et des extrémités des blattes. Au bout de 6 semaines environ, ou d'un temps plus long, on les y constate à l'état larvaire, enkystés et enroulés en spirale comme les trichines.

Quand les blattes sont dévorées par les rats les larves, quittant leurs kystes, sont mises en liberté et se dirigent dans l'épithélium pavimenteux du fond de l'estomac des rats (quelquefois aussi dans l'épithélium œsophagien ou de la cavité buccale). Au bout de deux mois environ, elles y atteignent à l'état adulte, et à cette époque, à peu près, les matières fécales commencent à contenir des œufs.

Complètement développé le nématode a de grandes dimensions:

Le mâle a de 0^{cm}.50 à 1^{cm} de long environ et de 0^{mm}.1 à 0^{mm}.16 de diamètre.

¹ nourri, ainsi que 5 autres de ces rats, de muscles de la moitié du prothorax d'une seule blatte.

Des recherches ultérieures ont donné des résultats conformes. Aujourd'hui, la transmission du nématode aux rats par l'intermédiaire de la *P. orientalis* et l'infection de cette espèce de blatte au moyen de fèces de rat se font régulièrement à notre Institut.

La femelle a de 4^{cm} à 5^{cm} de long environ et de 0^{mm}.2 à 0^{mm}.25 de diamètre.

Les œufs sont clairs, elliptiques, entourés d'une membrane à double contour, un peu plus épaisse aux pôles que dans le reste de la circonférence.

Ils mesurent 0^{mm}.06 sur 0^{mm}.04 et contiennent un embryon enroulé, forme de nœud, avec une cuticule distinctement annulaire.

N'étant pas expert, j'ai chargé M. P. H. DITLEVSEN de l'examen détaillé et de la détermination zoologiques du nématode. M. DITLEVSEN, qui a examiné les nématodes de l'estomac de rats de Dorpat, de rats de la raffinerie, et de rats des différents essais, a affirmé qu'il s'agit d'une seule et même espèce du genre *Spiroptera*. Le mâle est pourvu d'une grande bourse, de deux spicules de longueur différente et de quatre papilles préanales et de quatre papilles postanales de chaque côté. Il se distingue ainsi tant de la *Spiroptera obtusa* que de la *Filaria rhytipleurites* décrite par M. GALEB. C'est une espèce pas encore décrite.

Les détails de la morphologie et de la biologie du parasite seront publiés plus tard.

Ainsi, j'ai été assez heureux pour retrouver notre nématode primitif. Qu'il y eût un rapport de cause à effet entre ce spiroptère et les néoformations rencontrées, c'est ce qui résulte des recherches faites. En effet, les tumeurs n'y ont paru que conjointement avec le parasite et, de plus, j'y ai réussi à provoquer des tumeurs du même type en transmettant le parasite à des rats de laboratoire sains.

Parmi les 118 rats examinés, dont 61 rats sauvages (*M. decumanus*) et 57 rats de laboratoire nourris de blattes, il y en a eu 94 dont le fond de l'estomac contenait le spiroptère. Chez 39, le parasite était la seule anomalie de l'estomac. Chez 55, on a trouvé, de plus, des lésions. Il est possible

que ce chiffre soit un peu trop petit les estomacs trouvés normaux macroscopiquement n'ayant pas toujours, quant aux rats de la raffinerie, été examinés microscopiquement.

Ces néoformations étaient, nous l'avons dit, à quelques exceptions près, identiquement du même type que les néoformations trouvées d'abord chez les rats de Dorpat ne montrant entre elles que des différences quantitatives macroscopiques.

Le parasite n'habitait pas exclusivement l'estomac, mais aussi l'épithélium œsophagien et, dans quelques cas rares, l'épithélium de la langue et celui de la muqueuse orale.

Ainsi, sur 34 rats de laboratoire nourris de blattes, il y en avait 22 chez lesquels non pas seulement l'estomac, mais encore l'œsophage, contenait des nématodes. Chez 4 ou 5, ces parasites habitaient encore l'épithélium de la langue, chez 1, l'épithélium de la cavité buccale.

On rencontre aussi dans la muqueuse de ces organes avec le nématode des lésions de même nature que celles de l'estomac. Les lésions, cependant, y sont généralement moins accusées qu'à l'estomac. Dans la plupart des cas, il faut les désigner comme légères (v. plus loin). On a rencontré des lésions dans l'épithélium œsophagien chez 16 des 22 rats nommés et chez lesquels on a démontré la présence de nématodes dans l'œsophage. Dans certains cas, c'est l'œsophage qui est infecté le premier. C'est ce qui résulte de ce que, dans quelques cas, on a constaté dans l'épithélium œsophagien des nématodes adultes et complètement évolués, tandis que dans l'estomac on n'a trouvé que de petits nématodes qui n'étaient pas encore arrivés à l'état adulte.

Chez aucun animal on n'a trouvé l'œsophage envahi, sans que l'estomac n'ait été attaqué en même temps.

Malgré des recherches scrupuleuses, on n'a jamais pu démontrer l'existence du parasite dans la région pylorique de l'estomac, dans le canal intestinal ou dans d'autres organes.

Ainsi, le spiroptère traité ici n'est parasite que de la partie supérieure du tube digestif.

Une seule fois, j'ai rencontré un spiroptère dans une veine de la tunique muqueuse. Hors de ce cas unique, je n'ai constaté le ver et des œufs libres que dans l'épithélium pavimenteux du fond. Il y habite les limites entre le stratum corneum et le granulosum produisant, entre les cellules, des canaux irrégulièrement tortueux et sinueux. Le plus souvent, il est recouvert de l'épithélium, mais il fait quelquefois saillie dans la cavité de l'estomac. Dans des cas exceptionnels, il pénètre un peu plus loin dans l'épithélium, sans jamais, pourtant, atteindre les couches basales.

Les lésions de l'estomac sont localisées au fond, tandis que la région pylorique a toujours été naturelle. Les lésions se divisent facilement en 1) légères, 2) accusées, 3) violentes et néoplasmes. Ces groupes, cependant, ne sont pas strictement délimités. Le passage de l'un à l'autre se fait graduellement et sans transition brusque. Nous avons déjà dit que l'examen macroscopique ne découvre que des différences quantitatives. Les recherches microscopiques, au contraire, ont révélé un petit nombre de déviations qui seront traitées plus loin.

Des lésions légères ont été trouvées chez 16 rats. A l'œil nu, il est difficile d'apprécier avec exactitude ces lésions dans des estomacs fortement contractés, tandis qu'elles sont facilement constatées dans des estomacs distendus.

La muqueuse du fond est légèrement épaissie et moins transparente que dans des estomacs normaux. L'épaississement est distribué sur la muqueuse sous forme de taches ou répandu d'une manière diffuse. Dans le premier cas, il est essentiellement localisé aux parties dont l'épithélium contenait des nématodes.

Chez 23 rats, on a trouvé des lésions bien accusées. Dans ces cas, l'épaississement de la muqueuse était plus fort et répandu d'une manière diffuse. La muqueuse était inégale, irrégulièrement rugueuse et pliée et souvent couverte de saillies

longitudinales sous forme de cratères, d'arêtes de sillons ou présentant de petits nodules papillomateux.

La transition de ce groupe aux suivants dont les lésions peuvent être désignées comme violentes ou comme des néoplasmes, se fait graduellement (16 cas).

Dans un cas, l'estomac était très grand, la paroi du fond, en partie, épaissie. De plus, la tunique muqueuse était couverte d'un grand nombre de saillies sous forme d'arêtes et grosses comme des chènevis, ou encore plus grandes. Dans 7 cas, l'épaississement de la paroi était assez fort pour mesurer de 1^{cm} à 1^{cm}.50 de diamètre. D'énormes excroissances polypeuses et sous forme d'arêtes, faites de tissu conjonctif et d'épithélium, faisaient saillie dans la cavité du fond la diminuant fortement. Dans 4 autres cas, la cavité était complètement oblitérée, entièrement remplie d'énormes saillies et d'arêtes immenses irrégulièrement ramifiées et papillomateuses. Barrant en tout ou en partie l'orifice œsophagien, ces excroissances faisaient saillie du fond dans la région pylorique. Dans tous ces cas, l'estomac était lourd et dur. Le côté extérieur était inégal, mamelonné, recouvert de saillies plates, diffusément limitées ou globulaires d'un blanc jaune. Dans un petit nombre de cas, il y avait encore des nodules pétiolés de la grandeur de chènevis.

L'apparence des estomacs de 3 rats était un peu différente ne présentant pas de petites croissances multiples et polypeuses, mais une seule tumeur énorme, grande comme une noix, ou à peu près, irrégulièrement tubéreuse, construite, surtout, de tissu conjonctif rose et revêtue d'une large bordure épithéliale jaune clair. Dans tous les trois cas la tumeur partait du fond, latéralement de la cardia; de là, faisant entrer la paroi ventriculaire dans sa base elle pénétrait dans la cavité de l'estomac. Dans deux cas, elle remplissait la cavité presque complètement; dans un cas, une partie du creux de la région pylorique laissait le passage libre.

Conformément à l'examen macroscopique, l'examen microscopique a fait voir des transitions graduelles entre les groupes décrits. Les lésions ne présentaient, en général, que des différences quantitatives, à part un petit nombre de cas particuliers.

L'épaississement de la paroi stomacale était dû, dans les cas les plus légers, à la prolifération de l'épithélium pavimenteux de la surface, surtout de la couche cornée, moins du stratum spinosum. Celui-ci était épaissi et recouvert de couches nombreuses de cellules cornées se desquamant vivement. Chez un petit nombre de rats, c'était là le seul phénomène morbide. Mais dans la plupart des cas, on rencontra en même temps de légères lésions inflammatoires consistant d'amas tant de leucocytes éosinophiles dans la tunique propre de la muqueuse que de cellules plasmatiques, de leucocytes éosinophiles et, en petit nombre, neutrophiles, ainsi que de quelques lymphocytes dans la sous-muqueuse. Dans un petit nombre de cas, on a rencontré de l'œdème dans cette membrane. Les couches profondes des parois stomacales n'ont pas présenté de lésions.

Ces phénomènes étaient souvent localisés aux endroits où il y avait des nématodes qui souvent, dans ces cas, n'apparaissent qu'en très petit nombre. Les cas de lésions plus prononcées présentaient, en partie, les mêmes phénomènes, mais plus étendus. L'épaississement épithélial était beaucoup plus considérable, les lésions inflammatoires plus accusées. La membrane propre de la muqueuse contenait souvent un grand nombre de leucocytes éosinophiles. Les amas de cellules plasmatiques étaient assez souvent étendus, et un œdème fort séparait les éléments fixes de tissu conjonctif. Dans quelques cas, on a aussi rencontré de faibles phénomènes inflammatoires dans la tunique musculaire; dans d'autres cas assez nombreux, on a observé la prolifération du tissu conjonctif tant de la muqueuse que de la sous-muqueuse.

Les lésions de l'épithélium n'étaient pas moins importantes. Les couches cornées supérieures desquamées en étaient assez souvent œdémateuses contenant des amas de leucocytes polynucléaires logés, comme de petits abcès, entre des lamelles cornées nécrotiques.

La prolifération de l'épithélium ne s'est pas bornée à la couche cornée. Le stratum spinosum aussi était fortement épaissi, et entre les papilles de la muqueuse on voyait souvent de longs bourgeons épithéliaux. Qu'il s'agît d'une véritable croissance en profondeur de l'épithélium, c'est ce qui résultait de son action sur la tunique musculaire de la muqueuse. Celle-ci était souvent déplacée et enfoncée par des bourgeons épithéliaux; assez souvent, elle était percée de sorte que des îlots épithéliaux étaient placés au-dessous des fibres musculaires et réunis au stratum germinativum par une travée épithéliale qui, en croissant, avait traversé la tunique musculaire de la muqueuse. Dans quelques cas, les seuls phénomènes morbides étaient des proliférations épithéliales très fortes avec hétérotopie. Alors aucune lésion inflammatoire ne se montrait. Dans d'autres cas, les lésions inflammatoires étaient peu prononcées.

Un seul estomac présenta des phénomènes qui avaient l'air d'un envahissement rappelant un épithélioma en formation, mais dans les autres cas, les bourgeons épithéliaux formaient des masses compactes et nettement séparées du tissu conjonctif.

La transition de ce groupe au groupe suivant est faite par des cas auxquels des papillomes peu étendus avaient paru provoqués par la prolifération forte de l'épithélium et du tissu conjonctif de la sous-muqueuse. La base de tissu conjonctif de ces papillomes était formée par la croissance des éléments de tissu conjonctif fixes de la sous-muqueuse. Souvent ces éléments de tissu conjonctif étaient infiltrés de leucocytes éosinophiles et de cellules plasmatiques. Généralement, la

tunique musculaire de la muqueuse contribuait, plus ou moins, à la formation de la base.

Le développement ultérieur des processus que nous venons de décrire produisait des lésions qu'il faut désigner de violentes, de néoformations papillomateuses. De l'épithélium placé dans la sous-muqueuse de grands amas de cellules épithéliales cornées se développent. Dans des coupes nombreuses, ces amas épithéliaux avaient l'air de kystes clos (atteignant jusqu'à 5^{mm} de diamètre) placés dans la sous-muqueuse et remplis de couches concentriques de cellules cornées, plates et sans noyaux. Leurs parois étaient tapissées de cellules provenant des couches profondes de l'épithélium. Il ne s'agissait pourtant pas de kystes clos. C'étaient, sans doute, dans tous les cas, des prolongements épithéliaux sous forme de diverticules, ce qui est, souvent, facile à démontrer au moyen de coupes en série.

Simultanément avec cette croissance épithéliale avec hétérotopie il se fait aussi, dans la sous-muqueuse, une prolifération considérable produisant des excroissances de tissu conjonctif dendritiques, affectant la forme de coraux, d'arêtes de sillons ou de cratères et s'allongeant, recouvertes de couches épithéliales hyperplasiques, dans la cavité de l'estomac comme des papilomes hauts de 0^{cm}.5 à 1^{cm}.

Enfin, c'est la réunion des processus décrits qui occasionne les difformités les plus violentes de la paroi stomacale.

Croissant fortement en profondeur l'épithélium traverse les faisceaux de la tunique musculaire de la muqueuse, comprime le tissu conjonctif de la sous-muqueuse en l'enfonçant en bas et en le forçant de côté, jusqu'à ce que la crypte épithéliale en croissance rencontre des endroits auxquels le tissu conjonctif lui-même est dans une croissance forte. Des limites latérales du développement ultérieur de la crypte épithéliale se constituent. Exclues par le tissu hypertrophique environnant de la sous-muqueuse, les masses épithéliales ne se font jour

qu'avec difficulté. Si la croissance épithéliale continue et qu'il n'y ait pas moyen de trouver assez de place par l'élargissement de l'orifice des cryptes qui ont la forme d'alambics ou de cornues, la tunique musculaire en souffre aussi. Les faisceaux de muscles s'atrophient, se rompent ou disparaissent complètement, et les cryptes épithéliales se voûtent sur le côté extérieur de l'estomac, recouvertes de séreuse seulement.

Chez les 3 rats dans l'estomac desquels la papillomatose paraissait, non pas comme des proéminences irrégulières multiples, mais comme une tumeur unique, des différences histologiques correspondantes se rencontrèrent, dues au rôle dominant que jouait, dans ces cas, la néoformation de tissu conjonctif, tandis que la prolifération épithéliale, quoique très considérable et accompagnée d'hétérotopie, était, en général, beaucoup moins prononcée. Le tissu conjonctif basal différait aussi un peu de ce qu'il était dans les autres cas étant plus fibreux et, en quelques endroits, faiblement hyalin. En quelques endroits, la structure vous rappelait du tissu sarcomateux, mais de vraies réactions sarcomateuses n'ont pu être constatées.

Ainsi, les déviations du type de structure décrit plus haut n'étaient que quantitatives. Si l'on compte ces 3 cas, il y aura, en tout, 12 cas de ce type. Les estomacs des rats de Dorpat, aussi, avaient tout à fait la même structure. A tout prendre, ces lésions peuvent être désignées comme une formation de papillome violente avec inflammation aiguë et chronique. Cependant, on ne peut guère appeler le processus absolument bénin. Ce qui s'y oppose, ce sont l'enfoncement fort de l'épithélium et les lésions de la paroi stomacale produites par cet enfoncement et qui, en plusieurs cas, étaient tellement violentes que la paroi du fond ne consistait, pour de grandes parties, que d'amas épithéliaux puissants tapissés d'une couverture mince de la tunique séreuse. Ce fut là une destruction qui, pour l'étendue et pour l'effet, correspondait à ce qu'on voit dans le cas de tumeurs épithéliales malignes. Cependant,

il n'y avait pas d'invasion de la sous-muqueuse les masses épithéliales formant toujours des amas délimités et nettement séparés du tissu conjonctif. De plus, malgré l'examen systématique, dans tous les cas, de tous les ganglions lymphatiques et de tous les organes, on n'a pas constaté de métastases.

On pourra donc, tout au plus, désigner ces néoformations comme malignes dans ce sens qu'elles sont toujours accompagnées d'une hétérotopie destructrice de l'épithélium.

Il en est autrement de 4 autres cas. Dans tous les quatre, il s'agit de rats blancs et sains à l'origine, mais nourris, à l'Institut, de blattes (*P. americana*) de la raffinerie.

Nourris		Morts	
1. Du $^{30}/_8$ au $^{20}/_9$ 1911 et du $^{30}/_{11}$ au $^{4}/_2$ 1912 de 25 à 26 blattes de 34 blattes		Le $^{1}/_6$ 1912 275 jours après le commencement de l'alimentation	
2. Du $^{21}/_9$ au $^{30}/_9$ 1911 et du $^{30}/_{11}$ au $^{4}/_2$ 1912 de 43 à 44 blattes de 40 blattes		Le $^{28}/_5$ 1912 250	—
3. — — — — — — —		Le $^{30}/_5$ 1912 252	—
4. — — — — — — —		Le $^{22}/_4$ 1912 214	—

Chez ces 4 rats dont l'estomac, à l'œil nu, ne différait pas de l'estomac des autres rats du même groupe, des parties limitées affectées d'un envahissement par l'épithélium proliféré du type des cancroïdes ordinaires malins se trouvaient au fond de l'estomac. Chez le rat 1, ces phénomènes ne se sont manifestés que sur une seule partie d'un papillome; chez les autres, le processus était plus étendu se rencontrant aussi en dehors de papillomes.

A la place de la muqueuse et de la sous-muqueuse, il se trouva, sortis de l'épithélium superficiel hyperplasique, des îlots et des bourgeons de cellules d'épithélium pavimenteux ainsi que des cellules épithéliales dispersées pêle-mêle et intimement mêlées à des fibrilles de tissu conjonctif. Celui-ci était, dans tous les cas, plus ou moins hyalin et le siège de lésions inflammatoires bien prononcées avec des amas de leucocytes,

de cellules plasmatiques, de jeunes cellules de tissu conjonctif, de cellules épithélioïdes et de quelques cellules géantes.

Les cellules épithéliales étaient largement cornées (coloration d'Ernst). Dans de nombreux endroits, on rencontra des globes cornés sphériques typiques entre des amas de cellules approchant du type du stratum germinativum. Aucune trace de la tunique musculaire de la muqueuse; des éléments de la sous-muqueuse, des restes seulement. Dans toute son étendue la sous-muqueuse était envahie par des bourgeons et des îlots épithéliaux, tandis que la tunique musculaire et la séreuse ne contenaient pas de cellules épithéliales étant naturelles, ou à peu près.

On sait qu'il est rare qu'on puisse constater des métastases par l'examen macroscopique des organes de souris et de rats carcinomateux. La constatation microscopique est difficile aussi échouant souvent, à moins que l'examen ne se fasse avec un soin tout particulier. Dans ces 4 cas on a fait, avec beaucoup de soin, l'examen microscopique de tous les ganglions lymphatiques et de tous les organes (foie, rate, pancréas, poumons, cœur, capsules surrénales, organes urogénitaux, glande thyroïde, glande salivaire, système nerveux central, os, et, avant tout, colonne vertébrale).

Chez le rat 1, pas de métastases. Chez le rat 2, des transformations qui étaient, peut-être, des métastases. Chez les rats 3 et 4, des métastases sûres.

Chez le rat 2, la vessie contenait une tumeur papillomateuse, forme de chou-fleur, partant de la muqueuse du vertex et des parties environnantes. La tumeur totale était, à peu près, de la grandeur d'un pois s'allongeant 0^{cm}.5 dans la cavité de la vessie en la réduisant à la moitié de sa grandeur primitive.

Sur des coupes sagittales de la vessie la tumeur parut construite d'une base de tissu conjonctif irrégulièrement ramifiée provenant du tissu conjonctif de la muqueuse et de la sous-muqueuse et revêtue d'un épithélium pavimenteux corné de

la structure de l'épithélium des papillomes stomacaux. Ça et là, des globes cornés sphériques. La muqueuse vésicale était en grande partie parfaitement normale et revêtue de l'épithélium à l'état normal; à d'autres points se trouvaient de petits amas de lymphocytes à la muqueuse et de petites excroissances polypeuses. Dans la base de la tumeur se trouvaient des lésions inflammatoires prononcées (lymphocytes et cellules plasmiques en grand nombre), mais nulle part envahissement par l'épithélium proliféré. Il n'y en avait pas non plus à la tunique musculaire. La partie supérieure de l'urètre aussi était atteinte d'inflammation. Il faut encore noter que les deux vésicules séminales présentaient des lésions rappelant celles de la vessie. En beaucoup d'endroits l'épithélium avait été remplacé par un épithélium pavimenteux corné. Dans un endroit, il y avait des globes cornés sphériques typiques.

A part l'absence d'un envahissement par l'épithélium proliféré, la tumeur de la vessie avait tout l'air d'être de même nature que l'affection stomacale.

Il était tout naturel d'y voir une métastase.

Cependant, d'autres possibilités se présentent aussi: il s'agissait, peut-être, de papillomes multiples développés par suite d'une cystite accompagnée de métaplasie de l'épithélium de la vessie et des vésicules séminales. Ce qui rend peu probable cette explication, c'est la localisation limitée des lésions inflammatoires et l'état naturel de grandes parties de la muqueuse.

On pourrait encore se demander si l'agent causal de la tumeur ne serait pas un nématode, le trichosoma, qui, d'après Löwenstein, saurait provoquer l'hyperplasie épithéliale.

A cela il faut observer que ni le trichosoma ni les œufs de ce parasite n'ont pu être constatés dans la vessie. Enfin, on aurait pu s'expliquer la présence des papillomes par une disposition innée, de sorte qu'elle serait indépendante de l'affection stomacale. On sait que c'est là une supposition à laquelle on a eu recours pour expliquer la formation simultanée

de papillomes à l'intestin et à la vessie chez l'homme; et chez le rat en question on a justement rencontré un grand adéno-papillome au côlon.

Malgré toutes ces possibilités, je suis le plus disposé à voir dans la tumeur de la vessie une métastase, quand même il n'est pas possible, cela va sans dire, de prouver, d'une manière incontestable, l'exactitude de cette opinion.

Au contraire, la présence de métastases chez les rats 3 et 4 est hors de doute.

Chez le rat 4, l'examen microscopique a fait constater au poumon gauche un nodule ovale mesurant, dans sa plus grande étendue, 0^{mm}.8 environ et qui était construit de couches concentriques de cellules cornées entourées d'épithélium pavimenteux dont la structure correspondait exactement aux cellules du stratum spinosum et du germinativum.

Chez le rat 3, un ganglion lymphatique rétro-péritonéal, long de 1^{cm}.25, large de 8^{mm} et gros de 0^{cm}.50, et situé près de la rate à l'attache de l'épiploon, contenait deux nodules presque sphériques, blancs et fermés ayant de 1^{mm}.25 à 1^{mm}.50 de diamètre.

L'examen microscopique a fait voir que ces nodules, déjà constatés par l'autopsie, étaient construits de la même manière, de couches cornées centrales concentriques et entourées de cellules d'épithélium pavimenteux typiques correspondant aux couches profondes de l'épithélium stomacal.

Chez aucun de ces animaux on n'a constaté de métastases ailleurs.

En général, le développement successif des altérations anatomiques peut être représenté de la manière suivante: comme phénomène initial, l'hyperplasie épithéliale simple et, ordinairement, suivie d'inflammation aiguë. L'inflammation augmentant toujours, la croissance en profondeur de l'épithélium, la formation de papillome et l'hétérotopie épithéliale viennent se

joindre à ces phénomènes. Comme stade terminal: papillomatose violente, développement de grandes cryptes épithéliales avec la destruction plus ou moins étendue de la paroi stomacale. Comme déviations de cette marche du développement: 1° des cas où les processus inflammatoires sont peu prononcés ou font défaut tout à fait, ce qui n'a, pourtant, pas été observé dans les cas avancés. 2° des cas où le processus se fait malin dans le sens propre du mot, par le développement d'un cancroïde ayant la faculté de produire des métastases. La malignité peut se manifester, avant que les autres processus aient atteint au plus haut degré de développement.

Le spiroptère se trouve, nous l'avons déjà dit, localisé, dans tous les cas, à l'épithélium pavimenteux du fond, ayant pénétré dans les couches cellulaires entre le stratum corneum directement au-dessus du stratum granulosum. Ce n'est que dans quelques cas isolés qu'on a constaté la présence du parasite dans les couches supérieures du stratum spinosum.

Il peut pénétrer dans la profondeur avec l'épithélium envahissant et se rencontrer dans les cryptes, mais sans s'éloigner des couches nommées.

Le plus souvent, cependant, les cryptes ne contiennent pas de parasites. De même, des parties auxquelles la croissance en profondeur s'est faite d'une façon violente, ne contiennent pas, nécessairement, des parasites en grand nombre. Quelquefois, il n'y en a pas du tout.

Dans l'œsophage et dans l'épithélium de la langue, le spiroptère s'est fixé d'une manière analogue.

Il faut tout particulièrement noter que les nématodes ne se rencontraient pas dans les métastases.

Nous avons déjà dit que la seule maladie dans laquelle la provenance de tumeurs est incontestablement due à l'action de parasites animaux, c'est la bilharziose.

La classification des tumeurs de *Bilharzia* parmi les vrais néoplasmes prête, pourtant, à la critique. On pourrait objecter

que, tant que les recherches faites permettent de voir, le développement secondaire de tumeurs dans d'autres organes dépend de la présence des œufs du parasite, lesquels se retrouvent dans les métastases.

FERGUSON dit, c'est vrai, que par de nombreuses coupes d'une métastase du myocarde on n'a pas réussi à constater la présence d'œufs parasitaires. Cependant, de tels œufs se sont rencontrés dans les métastases d'autres cas examinés par lui.

En d'autres mots, les métastases trouvées à la bilharziose et aux tumeurs d'origine semblable pourraient bien ne pas être des métastases dans le sens propre du mot, c. à d. dues à la faculté de prolifération indépendante des cellules épithéliales dans d'autres organes. Elles pourraient être dues à ce que non seulement des cellules épithéliales, mais aussi des parasites s'étaient dirigés dans ces organes et à ce que les cellules n'étaient à même de continuer leur accroissement dans le sol étranger que sous l'action des parasites qui les accompagnent.

Dans ces affections, alors, le transport simple à d'autres organes de cellules de tumeur détachées ne suffirait pas pour que des métastases se développent. Elles ne se formeraient qu'après le transport à d'autres organes tant de cellules que de parties parasitaires. Pour bien éclaircir la question de cette formation de tumeurs, j'ai fait l'examen le plus minutieux possible des métastases rencontrées.

La vessie du rat 2 a été soumise à une série ininterrompue d'environ 800 coupes (de 10 μ). La série comprenait l'organe *in toto*, aucune coupe ne se perdant. De même, la métastase pulmonaire du rat 4 a été faite l'objet d'une série de coupes qui, cependant, n'a pu être complète. Enfin, le ganglion lymphatique rétro-péritonéal à métastases du rat 3, ainsi qu'un ganglion voisin, a été entièrement coupé en série. La série était de 967 coupes (de 10 μ). Une coupe s'est perdue. Ni

à la première de ces recherches ni à l'examen du ganglion lymphatique on n'a trouvé dans aucune coupé des parties parasitaires. Ainsi, on a constaté qu'il s'agissait de métastases dans le sens le plus strict du terme.

Le nombre de spiroptères trouvé dans la muqueuse stomacale varie beaucoup. Dans 8 estomacs, on n'en a trouvé qu'un seul. Dans un grand nombre d'estomacs, quelques individus seulement. Dans d'autres, de 15 à 20; dans d'autres, enfin, il y en avait tant qu'il n'a pas été possible d'en fixer le nombre.

En embrassant la série totale des cas on voit qu'il y a rapport direct entre le nombre de vers, le temps que l'estomac en a été parasité, et le degré des altérations anatomiques.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des lésions chez les 7 rats dans l'estomac et dans l'œsophage desquels on n'a rencontré qu'un seul parasite. Pour les 5 rats alimentés de blattes on indique le nombre de jours qui se sont écoulés entre la première et la dernière alimentation avec des blattes respectivement et l'arrivée de la mort.

	Nombre de jours entre le commencement de la première et de la dernière alimentation respectivement et la mort.	Lésions	
		à l'estomac	à l'œsophage
Rat (<i>M. decumanus</i>)..	?	0	0
— — ..	?	0	0
Rat blanc alimenté ...	42	0	0
— — — ...	78—51	0	0
— — — ...	82—61	0	0
— — — ...	100	0	0
— — — ...	277—50	faibles, locales	0

Qu'un petit nombre de parasites soit accompagné d'altérations anatomiques faibles, tandis qu'un nombre élevé de parasites envahissant l'estomac pendant le même espace de temps est accompagné de lésions graves, c'est ce qui résulte du tableau suivant comprenant une série de rats nourris de blattes et

qui vinrent à mourir au bout des mêmes époques, à peu près, après l'alimentation avec des blattes.

	Nombre de parasites.	Nombre de jours entre le commencement de la première et de la dernière alimentation respectivement et la mort.	Lésions	
			à l'estomac	à l'œsophage
Rat blanc	2	75—54	faible	—
— —	1	78—57	0	—
— —	1	80—59	0	—
— —	quelques individus	80—59	faibles, locales	—
— —	1	82—61	0	—
— —	plusieurs	82—61	prononcées	prononcées
— —	grand nombre	82—61	très considérables	—
— —	3	83—62	faibles	0
— —	quelques individus	84—82	0	0
— —	grand nombre	84—82	très considérables	?
— —	3	266—108	légères	0
— —	5 à 6	294—136	légères	0
— —	6	304—146	légères	0
— —	4	307—147	0	0
— —	grand nombre	276—116	tumeur	0

Le tableau indique que, dans certains cas, au moins, il y a un rapport direct entre les altérations anatomiques, le nombre de parasites et la durée de leur vie à l'estomac.

Si, enfin, on réunit tous les essais de l'alimentation de rats de laboratoire avec des blattes porteuses de nématodes, on obtient le tableau que voici et dans lequel

- indique des rats à l'estomac desquels on a rencontré des nématodes, mais pas d'altérations anatomiques;
- ⊙ — — — — — desquels on a rencontré des nématodes et de faibles altérations anatomiques;
- ⊕ — — — — — desquels on a rencontré des nématodes et des altérations anatomiques prononcées;

⊙ indique des rats à l'estomac desquels on a rencontré des nématodes et la formation de tumeurs.

Ces cas sont divisés en 2 groupes: a) l'estomac ne contenait que 1 nématode ou quelques nématodes,

b) l'estomac contenait plusieurs ou un grand nombre de nématodes.

Les groupes a) et b) sont subdivisés en sous-groupes d'après l'espace de temps s'écoulant entre le commencement de la première alimentation avec des blattes et la mort des rats en question.

Jours écoulés entre la première alimentation et la mort des rats.	a) Un seul ou quelques nématodes à l'estomac	b) Plusieurs ou un grand nombre de nématodes à l'estomac.
4	○	
18—26		⊕⊕⊕⊕⊕
40—61	○○⊕	⊕⊕⊕
74—84	○○○○⊕⊕⊕	⊕⊕⊕
100—269	○○○○○○○○⊕⊕⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕⊕
274—412	○○○○⊕⊕⊕	⊕⊕
	30	24
Chez 3 rats, on ne rencontra ni nématodes ni lésions.	54	3
	57	

Ce tableau, aussi, prouve qu'en général, il y a un rapport proportionnel entre le nombre de parasites, la durée de leur vie dans l'estomac et le degré des altérations anatomiques.¹ Le tableau contient 3 cas, c'est vrai, dans lesquels l'estomac, malgré des altérations prononcées, ne contenait que quelques parasites, tandis que, dans un autre cas, plusieurs parasites n'avaient produit que de faibles lésions.

¹ Le tableau donne le même résultat, si l'on prend pour base du groupement non pas l'espace de temps entre le commencement de la première alimentation et l'arrivée de la mort, mais l'intervalle entre la fin de la dernière alimentation et l'arrivée de la mort.

Il faut encore faire remarquer qu'à juger de préparations en séries, l'estomac dans quelques cas où la formation de tumeur était assez forte, ne devait contenir, à ce qu'on a pu voir, qu'un nombre relativement petit de vers (20 à 25 environ).

Dans un des estomacs des rats de Dorpat, on n'a pas réussi du tout, pour de grandes parties de la muqueuse, à démontrer la présence de vers. Chez un autre de ces rats, on n'a rencontré, dans un tiers environ de la muqueuse, que 3 parasites mâles. Nous avons déjà dit que la constatation de parasites dans des préparations en série de ces estomacs avait rencontré des difficultés.

Ceci, cependant, n'indique pas, nécessairement, de déviation réelle du rapport direct qui existe, en général, entre le nombre de parasites et le degré de développement des papillomes. On pourrait, naturellement, chercher l'explication dans une prédisposition particulière de ces rats à l'action des parasites. Mais l'explication pourrait être simplement que les estomacs, lors de l'autopsie, contenaient moins de nématodes qu'à un stade antérieur du développement de tumeurs. Si cette supposition est la bonne, il faudra, certainement, supposer qu'une formation de tumeurs initiale ou développée se continue sans s'affaiblir ni s'arrêter, quand même un certain nombre de parasites quittent l'estomac. Mais si l'on considère que la prolifération des cellules épithéliales de l'estomac peut, nous venons de le montrer, se faire dans des organes étrangers sans le concours des parasites, il serait peu probable que les cellules ne pussent pas aussi acquérir la faculté de se multiplier par une croissance indépendante dans l'estomac même et que, l'impulsion donnée à un certain moment, elles ne pussent continuer la prolifération anormale, que les parasites quittent l'estomac ou non.

La preuve de l'exactitude de cette supposition doit être fournie, naturellement, en démontrant que les altérations anatomiques ne sont ni entravées ni arrêtées par l'expulsion des

parasites. Comme, cependant, je n'ai été assez heureux pour trouver aucun anthelmintique qui agisse sur le parasite sans tuer les rats, le résultat des essais faits à ce sujet a été négatif.

Suivant ces recherches et celles traitées plus haut, il faut considérer qu'on a fait la démonstration de l'exactitude de l'hypothèse d'après laquelle le développement des affections stomacales et des néoplasies en question dépend du spiroptère décrit. Il va sans dire qu'il n'est pas possible, provisoirement, de rendre compte, en détail, de l'action du parasite. L'effet mécanique qu'il exerce est assez considérable, mais il se restreint exclusivement, nous l'avons déjà dit, aux couches épithéliales superficielles. Pour d'autres lésions mécaniques, il n'en est guère question.

En considérant l'importance que, d'après des recherches récentes, il faut attacher à la production de substances toxiques par les helminthes on est, *à priori*, tenté de chercher à expliquer l'action de notre spiroptère par la production de toxiques. Naturellement, on pourrait se figurer une action combinée des substances toxiques produites par le ver et de toxines produites par des bactéries qui trouveraient des conditions favorables d'invasion dans la paroi stomacale par suite de la lésion de l'épithélium superficiel causée par l'action mécanique du ver. On sait que plusieurs auteurs (BLANCHARD, BRUMPT, WEINBERG, etc.) ont soutenu que justement des nématodes peuvent jouer un tel rôle au développement d'infections bactériennes dans le tube digestif.

Pour plusieurs raisons, on n'est guère fondé à attribuer un rôle d'importance à l'infection bactérienne dans l'affection stomacale en question. En effet, on comprend facilement l'existence du rapport direct entre le degré des altérations anatomiques et le nombre de parasites de l'estomac, si on suppose que la cause en est une sécrétion toxique du parasite.

De plus, une telle proportionnalité semblerait moins explicable si une infection bactérienne était au fond de la chose. Comme la grandeur de notre spiroptère par rapport à l'étendue du fond de l'estomac des rats doit être qualifiée d'énorme, il paraît probable qu'un seul parasite, ou un petit nombre de parasites, suffira pour créer à l'invasion bactérienne des conditions assez favorables. Si une telle invasion jouait un rôle important, des altérations anatomiques considérables pourraient se développer dans des estomacs ne contenant qu'un seul parasite ou qu'un petit nombre d'eux.¹

Nous avons déjà fait voir que cela n'est, pour ainsi dire, jamais le cas; et quand même un nombre remarquablement petit de parasites s'est rencontré chez quelques rats isolés affectés de néoformations, on peut expliquer ces cas, ainsi que nous l'avons fait plus haut, d'une autre manière raisonnable.

Ce qui a plus de valeur que ces considérations théoriques, c'est le fait qu'à l'examen microscopique de 30 estomacs environ contenant des nématodes et présentant des altérations anatomiques à des degrés différents, il n'y a eu que 2 cas auxquels il a été possible de constater la présence de bactéries ailleurs que dans les couches toutes superficielles de l'épithélium. Dans un de ces cas, des bactéries en très petit nombre se sont rencontrées dans le stratum germinativum et dans la sous-muqueuse, dans l'autre dans la sous-muqueuse seulement

¹ Disons à ce propos qu'à l'examen microscopique de quelques estomacs dont le fond contenait des trichosomas en grand nombre, on n'a pas réussi à constater des altérations morbides quelconques. L'espèce de trichosoma rencontrée est un peu moins grande que notre spiroptère, quoique la différence ne soit pas grande, et elle vit dans les mêmes couches épithéliales. Quoique, dans ces cas, le trichosoma eût creusé des galeries très nombreuses dans l'épithélium et que, par conséquent, il faut le supposer, des conditions aussi favorables à l'invasion bactérienne que celles qu'on suppose dues au spiroptère aient été produites, l'épithélium, autant que la paroi stomacale, était tout naturel. Ceci indique aussi que le spiroptère doit exercer une action indépendante sur l'épithélium la faculté de tous les deux parasites de créer des conditions d'invasion aux bactéries étant, tant qu'on a pu juger, à peu près, égale.

Dans tous les autres cas, on n'a rencontré de bactéries qu'à la surface libre de la couche cornée et, dans un nombre plus restreint, dans quelques-unes des galeries en tunnel creusées sous la couche cornée par le spiroptère. On ne rencontra que çà et là des microbes isolés, tandis que ni les couches profondes épithéliales, ni la muqueuse elle-même ni les autres couches des parois stomacales n'en contenaient.

Je considère donc probable qu'une invasion bactérienne ne joue, en général, aucun rôle pour le développement des altérations morbides de l'estomac, sans qu'on puisse nier, cela va sans dire, qu'une infection n'ait lieu accidentellement. Dans la presque-totalité des cas il faut croire qu'une telle infection n'a pas lieu. En tout cas, elle n'a pu être constatée. Cependant, la possibilité de l'influence de microbes ultra-microscopiques n'est provisoirement pas exclue.

Il faut nommer encore un agent auquel on pourrait, à *priori*, attribuer une influence: les poils de rat qui se sont constamment rencontrés dans les estomacs malades.

Dans les circonstances normales, c'est une chose extrêmement commune que de rencontrer des poils dans l'estomac des rats. Ce n'est que par exception qu'ils lèsent la muqueuse à l'état naturel. Il en est autrement, jusqu'à un certain point, pour des estomacs affectés de néoformations graves desquels la contractilité est indubitablement entravée, et qui, pour cette raison, se débarrassent difficilement des poils. Dans ces cas-là, les poils percent un nombre plus ou moins grand des membranes de l'estomac. Que des lésions et des inflammations en puissent résulter, c'est ce qui est hors de doute; mais ces altérations ne joueront guère de rôle d'importance.

La croissance en profondeur de l'épithélium et l'envahissement par l'épithélium proliféré se font, de même que son extension épithéliomateuse envahissante, indépendamment des poils. Si des poils se rencontrent fréquemment dans de grandes cryptes épithéliales, cela est dû souvent, sans doute, à une

retention. Il ne faut pas y voir un moment d'étiologie jouant un rôle important pour le développement des cryptes, quand même, dans certains cas, cela a pu contribuer à la destruction de la paroi.

D'après les recherches communiquées ci-dessus, il me semble qu'en général on est bien fondé à chercher la cause des néoplasmes stomacaux traités dans une production toxique du spiroptère trouvé.

Le fait que le degré des altérations est en rapport direct au nombre de parasites dans la paroi stomacale s'explique naturellement par un effet toxique. Il en est de même de l'éosinophilie locale constatée dans la presque-totalité des cas.

Le fait que, dans quelques cas isolés, les altérations présentent des déviations de l'image ordinaire pourrait être causé par des variations de la production toxique analogues aux variations qu'on a supposées propres à déterminer les différences de l'effet d'autres helminthes (*Bothriocephalus*) dont la production toxique n'est pas douteuse. La réceptivité des rats, aussi, doit être supposée variable. Il n'y a pas de raison incontestable pour supposer que, dans les cas de développement d'épithéliome suivi de croissance envahissante et de métastases, il y ait eu des causes spéciales en dehors de l'effet toxique supposé du nématode. On trouvait, c'est vrai, dans la sous-muqueuse de ces estomacs une inflammation particulièrement prononcée de nature aiguë et de nature chronique, ainsi qu'une dégénération hyaline; mais dans ces cas aussi, on n'a pu constater la présence de bactéries ailleurs que dans les couches épithéliales superficielles. Il est possible que les altérations graves du tissu conjonctif aient contribué au développement de l'hétérotopie maligne de l'épithélium. Mais on paraît aussi fondé à considérer les transformations considérables tant de l'épithélium que du tissu conjonctif comme des effets coordonnés et mutuellement indépendants d'une action toxique intensive

spéciale. Les observations faites jusqu'ici ne permettent pas d'interprétation sûre.

L'examen anatomique des organes de ces rats n'a pas autorisé la supposition d'anomalie constitutionnelle. Il n'était pas probable non plus que ces animaux appartenissent à la même portée ou fussent liés par descendance.

Résumé de toute la série de recherches :

1°. Une maladie endémique, jusqu'ici inconnue, de l'estomac et de l'œsophage du rat (*M. decumanus*) est causée par un nématode appartenant au genre *Spiroptera* et qui n'a pas encore été décrit. A l'état adulte, ce parasite habite l'épithélium pavimenteux de la muqueuse des organes nommés. A l'évolution du nématode, des blattes (*Periplaneta americana*, *P. orientalis*) servent d'hôtesse intermédiaires.

2°. La maladie a été observée partie endémique parmi des rats sauvages (*M. decumanus*) dans une seule localité limitée, partie parmi des rats de laboratoire blancs chez lesquels on a provoqué la maladie par la transmission de nématodes en nourrissant les rats d'hôtesse intermédiaires.

3°. Dans ses stades initiaux, la maladie se manifeste par une hyperplasie épithéliale et une inflammation, accompagnées, dans des cas prononcés, d'une papillomatose qui pourra atteindre un développement colossal remplissant presque tout l'estomac. Cette papillomatose peut être le stade précurseur du développement d'un épithéliome malin avec envahissement par l'épithélium proliféré, ainsi qu'on a pu l'observer chez, au moins, 4 rats de laboratoire infectés par l'alimentation avec des blattes. Le néoplasme malin se manifeste relativement tard après la transmission de nématodes. Aussi est-il possible que des tumeurs malignes se fussent rencontrées chez un plus grand nombre de rats, si un grand nombre de ceux-ci

n'avaient pas succombé, peu de temps après la transmission, à des maladies intercurrentes d'autre nature.

4°. Chez 2 rats, au moins, probablement chez 3 des rats de laboratoire nourris de blattes et affectés de cancroïde à l'estomac, on a pu constater des métastases dans d'autres organes.

On a donc réussi, pour la première fois, à provoquer, expérimentalement, chez des animaux sains, un carcinome se généralisant.

5°. Les métastases ne contenaient ni parasites ni œufs parasitaires. Ainsi, le développement des métastases est dû à la faculté des cellules épithéliales de l'estomac de se multiplier dans des organes étrangers indépendamment du parasite.

6°. Tant qu'on peut juger d'après les recherches faites il faut supposer que toutes les altérations anatomiques sont dues à une production toxique du nématode.

7°. Ces recherches ont prouvé l'exactitude de l'hypothèse de MM. BORREL et HAALAND suivant laquelle des nématodes peuvent provoquer la formation de tumeurs malignes chez les souris et chez les rats.

8°. Elles ont encore rendu vraisemblable l'hypothèse de M. BORREL de l'importance des nématodes pour l'apparition endémique de tumeurs parmi les souris.

9°. Le résultat de ces recherches jette encore un jour nouveau sur les observations de plus d'un chercheur. Il paraît difficile d'admettre que dans des cas où on a constaté la présence de nématodes ou d'autres helminthes dans des tumeurs, il ne s'agirait que d'une coïncidence. Il faut plutôt supposer que les parasites jouent un rôle pathogène.

Ceci s'applique non seulement aux observations nommées plus haut et réunies par M. BORREL, mais encore à la constatation de M. WASIELEWSKI d'une espèce de dispharagus aux néoplasmes papillomateux dans l'estomac du pigeon, à l'ob-

servation de M. TSUKIOKA d'hétérotopie épithéliale dans des cas de parasitisme d'ascarides dans l'estomac de deux singes, à la communication de M. LÖWENSTEIN de l'existence d'hyperplasie épithéliale et de transformation papillomateuse dans des cas de parasitisme du trichosoma dans la vessie du rat, au développement de carcinome primaire hépatique accompagné de distomatose chez les vaches (BASHFORD), à d'autres observations encore.

La pathologie humaine présente aussi des observations de ce genre. C'est le cas, au premier rang, des trématodes. Nous avons déjà dit que le rôle important de la *Bilharzia* doit être reconnu comme incontestablement prouvé.

De plus, on ne peut guère douter que l'*Opistorchis felinus* n'ait, comme le veut M. ASKANAZY, de l'importance pathogène pour le développement du carcinome primitif hépatique, et qu'il faille attribuer le même rôle, suivant les observations de MM. KATSURADA, de FUZII, de YAMAGIWA et de WATANABE, au *Distomum spathulatum* et au *Distomum japonicum*.

Il paraît plus douteux qu'on puisse attribuer aux nématodes de l'homme aucun rôle pathogène pour le développement de tumeurs. Rappelons, cependant, que déjà en 1863 KLOPSCH a pensé à la possibilité d'un rapport étiologique entre les trichines et les carcinomes, et que la littérature contient une série d'observations (LANGENBECK, KLOPSCH, LINSTOW, BABÈS, GROTH, STRANDGAARD) constatant chez des individus souffrant d'une trichinose chronique, la présence d'un carcinome aux organes voisins des muscles trichinés, surtout à la mamelle.

A tout prendre, il n'est pas invraisemblable que, dans la pathologie humaine aussi, les helminthes tiennent une place, modeste sans doute, parmi les causes des tumeurs. Il n'est pas non plus hors de question qu'en cas d'endémies de cancer chez l'homme aussi la maladie cancéreuse puisse être, quelquefois, causée par la présence d'helminthes.