



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

23

THÈSE

331^{n°}

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Joseph BONNICHON

ancien externe des hôpitaux de Paris.

Né à Chavenon (Allier), le 1^{er} janvier 1893.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

TUMEURS MIXTES DES LÈVRES

(Travail du Laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté)

Président : M. LETULLE, Professeur.



PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1923

8



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Joseph BONNICHON

ancien externe des hôpitaux de Paris.

Né à Chavenon (Allier), le 1^{er} janvier 1893.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

TUMEURS MIXTES DES LÈVRES

(Travail du Laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté)

Président : M. LETULLE, Professeur.



PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen. Professeurs

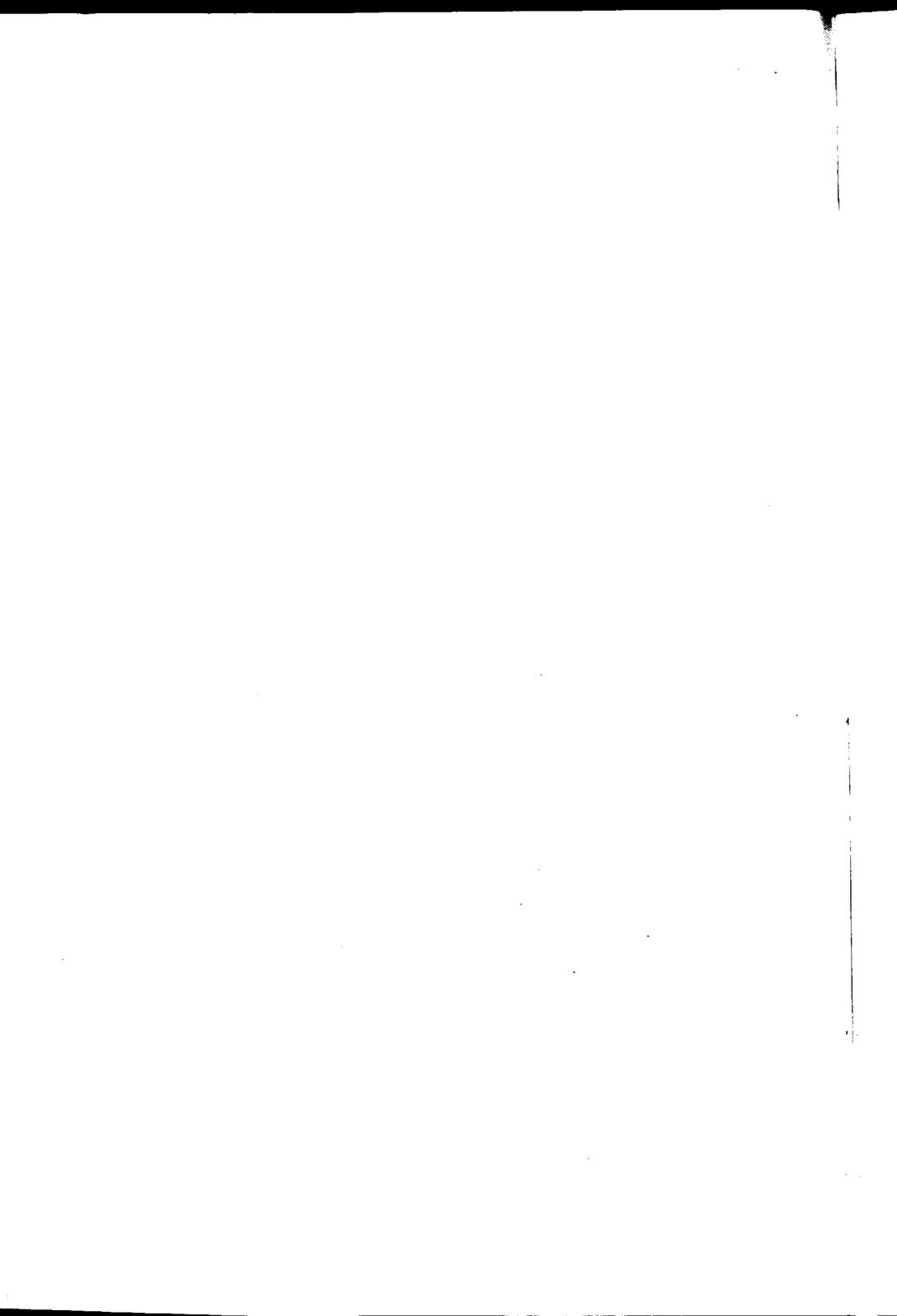
Anatomie Anatomie médico-chirurgicale Physiologie Physique médicale Chimie organique et chimie générale Bactériologie Parasitologie et histoire naturelle médicale Pathologie et thérapeutique générales Pathologie médicale Pathologie chirurgicale Anatomie pathologique Histologie Pharmacologie et matière médicale Thérapeutique Hygiène Médecine légale Histoire de la médecine et de la chirurgie Pathologie expérimentale et comparée Clinique médicale Hygiène et clinique de la première enfance Clinique des maladies des enfants Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale Clinique des maladies cutanées et syphilitiques Clinique des maladies du système nerveux Clinique des maladies contagieuses Clinique chirurgicale Clinique ophtalmologique Clinique des maladies des voies urinaires Clinique d'accouchements Clinique gynécologique Clinique chirurgicale infantile Clinique thérapeutique Clinique oto-rhino-laryngologique Clinique thérapeutique chirurgicale Clinique propédeutique	M. ROGER. MM. NICOLAS. CUNEO. CH. RICHET. ANDRÉ BROCA. DESGREZ. BEZANÇON. BRUMPT. MARCEL LABBÉ. N. LÉGENE. LETULLE. PRENANT. RICHAUD. CABNOT. BERNARD. BALTHAZARD. MENETRIER. ROGER. ACHARD. WIDAL. GILBERT. CHAUFFARD. MAFAN. NOBECOURT. H. CLAUDE. JEANSELME. P. MARIE. TEISSIER. DELBET. LEJARS. HARTMANN. GOSSET. DE LAPERSONNE. LEGUEU. COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN. J.-L. FAURE. BROCA (AUGUSTE). VAQUEZ. SEBILEAU. DUVAL. SERGENT.
---	---

Agrévés en exercice :

MM. ABRAMI ALGLAVE BASSET BAÛDOUIN BLANCHETIÈRE BRANCA CAMUS CHAMPY CHEVASSU CHIRAY CLERC DEBRE DESMAREST	MM. DUVOIR FIESSINGER GARNIER GOUGEROT GRÉGOIRE GUENOT GUILLAIN HEITZ-BOYER JOYEUX LABBE (HENRI) LAIGNEL LAVASTINE LANGLOIS	MM. LARDENNOIS LE LORIER LEMIERRE LEQUEUX LERÉBOULLET LERY LEVY-SOLAL MATHIEU METZGER MOQUOT MULON OKINCZYC PHILIBERT	MM. RATHERY RETTERER RIBIERRE ROUSSY ROUVIERE SCHWARTZ TANON TERRIEN TIFFENEAU VILLARET
---	---	---	--

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS



A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LETULLE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ DE PARIS
COMMANDEUR DE LA LÉGIION D'HONNEUR

Hommage respectueux.

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE CLERMONT-FERRAND

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESANÇON, médecin des hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ BERGÉ, médecin des hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR FÉLIX RAMOND, médecin des hôpitaux.

EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR ARROU, chirurgien des hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR GERNEZ, chirurgien des hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUFFE DE SAINT-BLAISE, accou-
cheur des hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR PAPILLON, médecin des hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR THIBIERGE, médecin des hôpitaux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROUSSY

CHEF DE TRAVAUX ANATOMO-PATHOLOGIQUES A LA FACULTÉ.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LUCIEN CORNIL

qui nous ont inspiré le sujet de ce travail.

INTRODUCTION

L'étude des tumeurs mixtes de la région parabuccale offre, du point de vue doctrinal, un assez grand intérêt; aussi les travaux qu'elles ont suscités sont-ils nombreux, et durant ces deux dernières années, l'Association française pour l'étude du cancer a vu revenir souvent à l'ordre du jour cet intéressant point de discussion anatomique.

Ces tumeurs sont-elles développées, en effet, aux dépens d'un tissu glandulaire voisin, ou d'une glandule sous-muqueuse?

Sont-elles, au contraire, le résultat d'une inclusion au niveau des fentes branchiales?

Tirent-elles, enfin, leur origine du tissu épithélial qui, par métaplasie, donne des formations diverses, conjonctives, cartilagineuses ou osseuses?

Voilà autant de questions, dont sans doute la réponse, quelle qu'elle soit, ne modifiera pas la conduite thérapeutique des médecins et des chirurgiens, mais qui, du point de vue anatomo-pathologique, n'en méritent pas moins d'attirer l'attention.

Aussi nous a-t-il semblé qu'à l'occasion d'une observation de tumeur mixte de la lèvre supérieure, due à l'obligeance de MM. Lucien Cornil et Rouffiac, préparateurs à la Faculté, il n'était point dénué d'intérêt de jeter un coup d'œil rapide sur l'étude, non point de ces tumeurs en général, mais tout spécialement des tumeurs mixtes des lèvres, d'en montrer les caractères anatomiques et cliniques et d'en discuter la pathogénie.

Avant d'entreprendre ce travail, nous tenons à adresser l'expression de notre vive et profonde gratitude à M. le Pro-

fesseur Letulle, pour la bienveillance avec laquelle il s'est intéressé à notre sujet et a accepté la présidence de cette thèse.

Nous remercions également M. le Professeur agrégé Roussy d'avoir bien voulu nous laisser travailler au Laboratoire d'Anatomie-Pathologique, où nous avons été heureux de rencontrer M. le professeur agrégé Lucien Cornil, qui nous a donné l'idée de cette thèse, ainsi que M. le D^r Leroux, préparateur, qui nous aida de ses conseils.

Nous tenons enfin à adresser nos vifs remerciements à M. Rouffiac, interne et préparateur du Professeur Cunéo, qui a bien voulu nous aider de sa compétence clinique et bibliographique.

HISTORIQUE

Le fait que les tumeurs mixtes des lèvres sont plutôt rares et que, d'autre part, elles ne peuvent être différenciées d'une façon certaine des autres tumeurs de la même région que par un examen microscopique, explique qu'avant une époque relativement rapprochée on ne signale pas d'observation de ces tumeurs.

Sans doute, on trouve, dans le milieu du siècle dernier, des observations, qui semblent bien se rapporter à ce genre de tumeurs. C'est ainsi qu'en 1851, James Paget, dans un ouvrage intitulé *Lectures delivered at the Royal College of surgeon London*, fait mention de trois cas de tumeurs des lèvres « intermédiaires entre les précédentes (certaines tumeurs de la mamelle qu'il vient de décrire) et les tumeurs qu'il a décrites comme provenant de la glande parotïde, et constituées par du tissu glandulaire et du tissu cartilagineux ». Une de ces tumeurs contenait aussi du tissu osseux, toutes trois renfermaient des kystes.

De même, en 1852, Iluguiet signale un cas de tumeur semblable à la lèvre inférieure et qu'il a considéré comme hypertrophie glandulaire simple.

En 1866, Broca communique aussi à la *Société de chirurgie* un cas d'adénome de la lèvre inférieure.

Follin et Duplay mentionnent de leur côté aux lèvres des adénomes et des chondromes.

Et dans la *Pathologie* de Terrier, Broca et Hartmann, un paragraphe est consacré aux tumeurs mixtes des lèvres que ces auteurs considèrent comme très rares et assimilent aux tumeurs mixtes des glandes salivaires.

Mais à toutes ces observations, il manque une chose, qui les rend à peu près inutilisables : l'examen microscopique.

A l'étranger, on trouve environ à la même époque des cas mieux observés, mais encore insuffisants du point de vue histologique. Mason, en 1868, et Goodhart, en 1876, signalent des tumeurs représentant des tissus divers : cartilagineux, myxomateux, fibreux, élastique et glandulaire.

A partir de 1880, viennent des observations avec meilleur examen histologique. C'est cette année que Humphry publie dans le *British medical Journal* une observation de tumeur de la lèvre supérieure contenant du cartilage et « dont les éléments glandulaires avaient subi une série de transformations comme celles qu'on rencontre dans quelques tumeurs de la parotide et de la mamelle ».

En 1886, Robinson publie un cas semblable.

Puis nous commençons à trouver des observations françaises bien établies de ce genre de tumeurs.

C'est celle de Reverdin et Mayor, en 1885, avec bonne description anatomo-pathologique; ce sont celles qui, cette même année, font l'objet de la *thèse* de Pérochaud. Ce dernier ne se contente pas de signaler les 2 cas observés, mais en donne une interprétation pathogénique.

A la suite de la *thèse* de Voyer (1889), qui rapporte un cas de tumeur mixte de la lèvre supérieure, de Larabrie en 1890, dans les *Archives générales de Médecine*, en fait une étude assez complète, et fait connaître deux nouveaux cas de ces tumeurs, dans lesquelles on voit, à côté de l'élément épithélial, un stroma fibro-muqueux ou fibro-cartilagineux.

En 1892, Nasse rapporte trois observations de tumeurs encapsulées de la lèvre supérieure, présentant nettement les caractères de tumeurs mixtes; Puis c'est Wolkmann, qui, en 1895, en signale deux nouveaux cas. C'est au cours de ces publications que ces auteurs exposent et défendent leur interprétation pathogénique de ces tumeurs, c'est-à-dire la théorie conjonctive.

En 1895, Collet consacre sa *thèse* à l'étude des tumeurs mixtes des lèvres et aux observations antérieurement publiées, il en ajoute une personnelle et indique que « l'origine de ces tumeurs est encore douteuse, mais que leur congénitalité, c'est-à-dire leur développement aux dépens de débris embryonnaires semble probable ».

Plus près de nous, en 1901, Landsteiner publie vingt-sept cas de tumeurs mixtes des glandes salivaires, dont deux se rapportent à la lèvre supérieure.

Bouveret, dans sa thèse (1903), étudie deux nouveaux cas de tumeurs encapsulées de la lèvre supérieure « formées d'éléments épithéliaux et conjonctifs ».

En 1904, dans un mémoire des *Annals of Surgery*, Wood en publie quatre observations; l'une d'elles est la seule qui signale une tumeur de ce genre à la lèvre inférieure.

Massabau, dans la *Revue de Chirurgie* (1907), fait la critique des interprétations pathogéniques données jusqu'alors relativement à ces tumeurs : il combat la théorie épithéliale et conjonctive, qui ont été successivement acceptées.

En 1908, à l'occasion de deux observations de tumeurs mixtes de la lèvre supérieure, MM. Lenormant, Rubens-Duval et Cottard font paraître dans la *Revue de Chirurgie*, un remarquable travail sur les tumeurs mixtes de la joue et des lèvres. Ils en donnent une description anatomo-pathologique complète et, reprenant entièrement la question si controversée de leur pathogénie, concluent avec des preuves solides à leur origine branchiale.

Après ce travail, quelques rares observations sont venues s'ajouter aux précédentes : ce sont celle de Duverger, en 1909 (la tumeur signalée dans son observation avait été prise pour un adénome de la lèvre supérieure, et c'est l'examen histologique qui montra que l'on avait affaire à une tumeur mixte), celle de Bræckaert, en 1911, parue dans les *Annales de la Société belge de Chirurgie*, celle de Righi dans la *Clinica chirurgica*.

Par contre, nombreuses ont été les études faites au sujet de leur pathogénie, ou, plus exactement, au sujet de la pathogénie des tumeurs mixtes des glandes salivaires en général. C'est l'étude de Masson et Peyron dans le *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, c'est la thèse de Roux en 1921, parmi les études les plus complètes faites sur cette question. Nous retrouverons d'ailleurs tous ces travaux quand nous aborderons la question de la pathogénie.

OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES

I. — OBSERVATION PERSONNELLE

(duc à l'obligeance de MM. Rouffiac et Cornil).

Femme vingt-six ans. S'était aperçu, deux ans auparavant, d'une petite grosseur, située dans la lèvre supérieure. L'accroissement progressif non douloureux de cette tumeur l'invite à consulter; c'était surtout la saillie légère et disgracieuse de la lèvre supérieure qui l'ennuyait.

A l'examen on constate une petite boule roulant sous le doigt au-dessus de la commissure labiale gauche; le siège de la tumeur dans l'épaisseur de la lèvre supérieure répond exactement à la deuxième prémolaire gauche, qui porte une aurification étendue sur sa face jugale.

La tumeur, du volume d'un gros pois, légèrement ovoïde, ne paraît adhérer ni à la peau qu'elle soulève, ni à la muqueuse qui se laisse plisser facilement.

Elle ne donne pas l'impression de translucidité et d'amincissement de la muqueuse, comme dans certains kystes.

A la pression, la tumeur paraît nettement limitée par une capsule élastique et ne présente aucune irrégularité.

Opération le 13 juin 1921, pratiquée par M. Rouffiac, sous anesthésie locale : incision de la muqueuse suivant le grand axe vertical de la tumeur, on arrive rapidement sur un tissu dense donnant l'apparence de coque et la tumeur s'énuclée presque spontanément sans grande difficulté et sans adhérence profonde. Elle ne présente aucun pédicule. Fermeture et capitonnage de la cavité par deux points de catgut.

A la section, la tumeur paraît nettement limitée par une capsule; la tumeur relativement dure est d'un blanc mat, presque homogène, paraissant cependant en certains points creusée de cavités punctiformes.

A l'examen histologique : à un faible grossissement (fig. 1) on voit des amas épithéliaux abondants, indifférenciés avec de temps en temps des acini à lumière plus ou moins étroite. Et dans les in-

terstices de ces masses épithéliales, on trouve des travées conjonctives sans délimitation précise.

Puis à certains endroits, on remarque d'assez grandes cavités avec végétations papillaires, cavités de forme irrégulière, anastomosées parfois, tapissées de cellules épithéliales et contenant une subs-

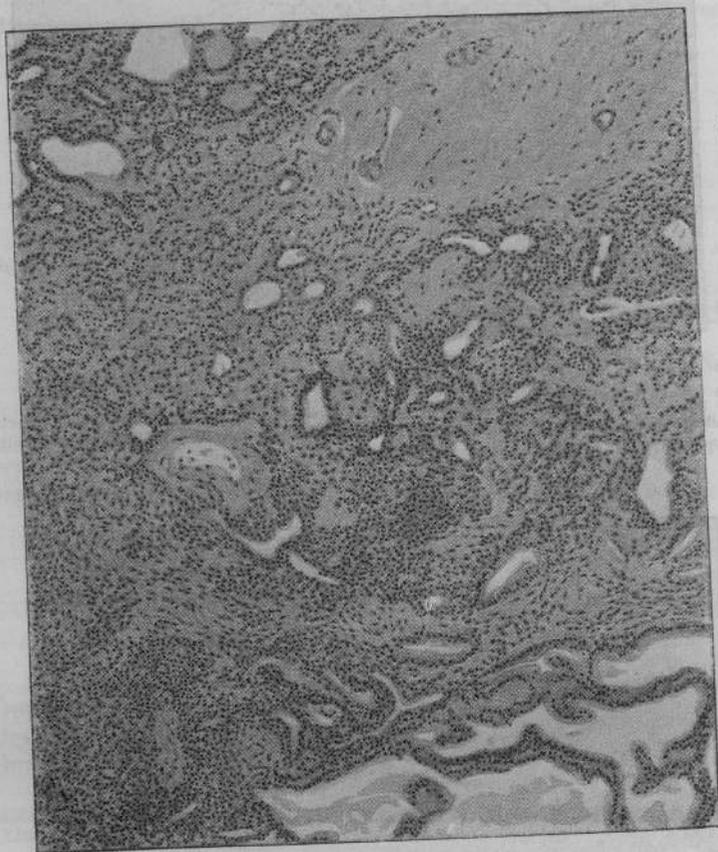


FIG. 1. — Tumeur de la lèvre supérieure (grossissement 110/1).

Amas épithéliaux indifférenciés et formations acineuses; dans l'angle inférieur et droit, cavités avec végétations papillaires, contenu d'aspect colloïde (type thyroïdien). Dans les interstices des masses épithéliales, travées conjonctives sans délimitation précise. A droite et en haut, plage collagène.

tance amorphe, qui, par ses divers caractères, paraît tout à fait analogue à la substance colloïde que sécrète la glande thyroïde.

A l'opposé, par contre, les cellules, qui deviennent très rares et dont les caractères morphologiques semblent changés, sont perdues dans une grande plage collagène.

Si l'on regarde à un plus fort grossissement (fig. 2), on remarque

très bien le passage des amas épithéiaux en tissu conjonctif. On constate, en effet, l'effilochage des cellules épithéiales, qui sont

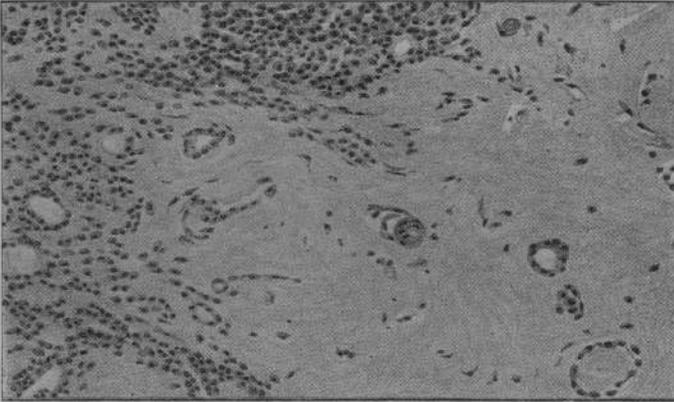


FIG. 2 (grossissement 160/1).

Un point de la figure 1 montrant le passage des amas épithéiaux au tissu conjonctif : effilochage des cellules épithéiales, qu'il devient impossible de différencier de cellule conjonctive.

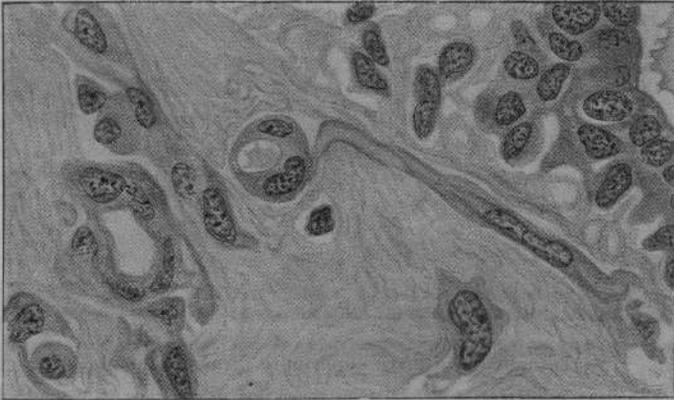


FIG. 3 (grossissement 800/1).

Zone de transition, entre les masses épithéiales et le tissu conjonctif : à droite, cellules à morphologie épithéiale; au centre et à gauche, effilochage et individualisation des éléments cellulaires. On remarque, dans la partie gauche, des éléments dont le noyau devient pycnotique.

aplaties, étirées, et que l'on ne peut plus distinguer des cellules conjonctives.

La zone de transition, vue au fort grossissement (fig. 3), permet

de voir encore mieux les modifications cellulaires. On remarque, en effet, des cellules à morphologie épithéliale, serrées les unes contre les autres, à protoplasme très net, ayant conservé ses affinités tinctoriales; tandis qu'à côté on assiste à l'effilochage et à l'individualisation de ces éléments cellulaires : leur protoplasme, que l'on délimite moins facilement, devient clair, et dans certaines de ces cellules on constate que le noyau, dont le contour est peu reconnaissable, est en voie de destruction.

II. — OBSERVATIONS ANTÉRIEURES.

OBSERVATION I. — HUMPHRY : *Tumeur glandulaire de la lèvre supérieure contenant du cartilage.*

(*British med. Journ.*, 1880. Rapportée dans de Larabrie.)

Femme de trente-cinq ans. Début de la tumeur inconnu. Nodule ferme, du volume d'une noisette, occupant la moitié droite de la lèvre supérieure. A l'examen microscopique, on trouve de nombreuses traces d'éléments glandulaires, des parties cartilagineuses présentant par places la structure du cartilage hyalin.

OBSERVATION II. — A.-R. ROBINSON : *Chondrome de la lèvre supérieure.*

(*Saint Barth. hosp. rep.*, 1886. Rapportée dans thèse Voyer.)

Homme trente-six ans. Tumeur ovoïde ayant un pouce de long sur trois quarts de pouce de largeur; avec peau et muqueuse mobiles sur elle. Au microscope, on constate la présence de tissu embryonnaire glandulaire et conjonctif et quelques îlots de cartilage.

OBSERVATION III. — REVERDIN et MAYOR : *Tumeur sous-muqueuse de la lèvre supérieure, probablement congénitale.*

(*Revue médicale de la Suisse romande*, 1885, n° 1.)

Femme trente-six ans. Début dans l'enfance. Tumeur du volume d'un gros pois, de consistance très dure, constituée à la coupe par du tissu conjonctif, au milieu duquel on trouve épithélium glandulaire et épidermique.

OBSERVATION IV. — Thèse PÉROCHAUD : *Adéno-chondrome de la lèvre supérieure.*

Femme trentaine d'années. Tumeur grosse comme une amande, mobile, légèrement bosselée. A la coupe : tissu blanchâtre avec

petits tractus fibreux. A l'examen microscopique : cellules épithéliales en amas, creusés à leur centre d'une cavité remplie de matière colloïde jaunâtre, ayant comme soutien un tissu conjonctif parsemé de fibrilles élastiques et de cellules étoilées.

OBSERVATION V. — *Thèse PÉROCHAUD : Adéno-chondrome de la lèvre supérieure.*

Homme trentaine d'années. Tumeur grosse comme une petite amande, ayant débuté trois ans auparavant. A l'examen microscopique : tissu fibreux dense et tissu cartilagineux, qui, par endroits, est tout à fait hyalin, avec cellules épithéliales se rapprochant du type cylindrique.

OBSERVATION VI. — de LARABRIE : *Epithéliome, type adénome, à trame muqueuse, de la lèvre supérieure.*

(*Archives générales de médecine*, 1890, tome II, p. 34.)

Femme cinquante-cinq ans. Tumeur, du volume d'une noisette (début dix ans auparavant), de consistance molle. Au microscope : acini glandulaires avec cellules franchement cylindriques, et entre les acini tissu muqueux. Capsule dense et épaisse.

OBSERVATION VII. — de LARABRIE : *Adéno-chondrome de la lèvre supérieure.*

(*Archives générales de médecine*, 1890.)

Homme trente ans. Tumeur ayant débuté trois ans auparavant, du volume d'une petite amande, constituée à la coupe par deux substances : l'une bleuâtre, nacrée, faite tantôt de tissu fibreux, tantôt de tissu cartilagineux; l'autre grenue, grise, mate, la plus abondante, faite d'amas de cellules épithéliales du type cylindrique.

OBSERVATION VIII. — *Thèse COLLET, Paris, 1895 : Tumeur mixte des glandules labiales.*

Femme trente ans. Tumeur survenue huit ans auparavant à la suite d'une fièvre typhoïde, du volume d'une noisette. Au microscope, tumeur contenue dans une capsule fibreuse épaisse formée d'éléments épithéliaux variables (cavités glandulaires remplies par un coagulum jaunâtre, tubes pleins à cellules cubiques), et d'un stroma, ayant toutes les variétés histologiques du tissu conjonctif, depuis le tissu embryonnaire jusqu'au tissu osseux.

OBSERVATION IX. — LENORMANT, RUBENS-DUVAL et COTTARD : *Tumeur mixte de la lèvre supérieure.*

(*Revue de chirurgie*, tome XXXVIII, juillet 1908.)

Femme dix-huit ans, présentant, dans la moitié gauche de la lèvre supérieure, une tumeur du volume d'une noisette, remontant à l'âge de dix ans.

Au microscope : capsule conjonctive, contenant des tubes épithéliaux, les uns creux et contenant substance colloïde (type thyroïdien), les autres pleins, plus rares, montrant une ébauche de kératinisation avec globes cornés. Le tissu conjonctif, unissant ces éléments, est formé à certains endroits de tissu conjonctif muqueux et chondro-muqueux.

OBSERVATION X. — MASSON : *Tumeur bénigne de la lèvre supérieure.*

(*Bulletins de la Soc. anatomique*, 5 mars 1909.)

Homme quarante-neuf ans. Tumeur, datant de douze ans, du volume d'un œuf de pigeon. A la coupe, elle est constituée par traînées épithéliales et cavités glandulaires plongées dans un stroma conjonctif.

OBSERVATION XI. — MARTIN : *Tumeur mixte de la lèvre supérieure.*

(*Thèse Montpellier*, 1910.)

Homme soixante-dix ans. Tumeur ayant apparu dix-huit ans auparavant, du volume d'une noix, occupant toute la moitié droite de la lèvre supérieure.

Examen microscopique : capsule fibreuse épaisse, amas de tissu fibreux, de fibro-cartilage et en un seul point un tube épithélial avec cellules cylindriques.

OBSERVATION XII. — Auguste VOYER : *Epithéliome, type adénome à trame muqueuse de la lèvre supérieure.*

(*Thèse Paris*, 1889.)

Femme cinquante-cinq ans. Début dix ans auparavant. Tumeur du volume d'une grosse noisette proéminent surtout du côté de la surface muqueuse de la lèvre. A l'examen microscopique : deux éléments distincts : acini glandulaires à cellules cylindriques avec stroma d'aspect fibro-muqueux.

OBSERVATION XIII. — DUVERGER : *Adénome volumineux lèvre supérieure.*

(*Société méd. et chir. de Bordeaux, mars 1909.*)

Tumeur du volume d'un gros œuf de pigeon, dans laquelle l'élément prédominant est formé de grandes cellules à contour net, rondes, ovoïdes, à noyau unique ou à deux noyaux. La substance intercellulaire est muqueuse, chondroïde.

OBSERVATION XIV. — RIGHI : *Tumeur mixte de la lèvre supérieure.*

(*Clinica chirurgica, décembre 1913.*)

Homme cinquante-six ans. La tumeur, qui aurait débuté huit ans auparavant, siégeait dans la moitié gauche de la lèvre supérieure; elle était du volume d'une noisette et fut facilement énucléable. Elle était formée d'éléments épithéliaux variables et d'un stroma à prédominance fibreuse, avec quelques points cartilagineux.

Nous nous contenterons de citer simplement les observations de Paget, Huguier, Follin et Duplay, Mason, dans lesquelles l'examen anatomo-pathologique n'a pas fait l'objet d'une description spéciale.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

1° CARACTÈRES CLINIQUES.

En lisant les quelques observations de tumeurs mixtes des lèvres, que nous avons pu retrouver (environ une quinzaine), on est frappé par ce fait, que l'histoire clinique de ces tumeurs est à peu près toujours la même. Aussi nous sera-t-il facile d'en rappeler les caractères généraux et d'en retracer la physiologie clinique.

Le petit nombre des observations publiées montre que ces tumeurs sont rares, bien moins fréquentes que les tumeurs mixtes des glandes salivaires. Peut-être les a-t-on confondues, un certain nombre de fois, il est vrai, faute d'examen histologique, avec d'autres tumeurs des lèvres, comme des adénomes et des kystes par exemple.

Ces tumeurs ne semblent pas avoir de prédilection marquée pour l'un ou l'autre *sexe*; cependant un peu plus de la moitié des observations rapportées concernent des femmes, mais la différence n'est pas très sensible.

Le début de ces tumeurs étant tout à fait insidieux, il est difficile de préciser *l'âge* auquel elles surviennent. En tout cas, leur début apparent se fait, en général, entre trente et quarante ans.

Quant à *l'hérédité*, elle ne semble jouer aucun rôle.

De même l'on ne trouve pas de *cause déterminante* nette: les causes irritantes ou infectieuses ont-elles une action dans la genèse de ces tumeurs ? C'est peu probable. Cependant, dans une observation, on signale au niveau de la tumeur une plaque de leucoplasie sur la muqueuse buccale, et dans notre observation, la tumeur se trouvait exactement en face d'une dent aurifiée.

Leur *siège* est presque constant. Wood est, en effet, le seul qui ait signalé un cas de tumeur mixte de la lèvre inférieure: toutes les autres siégeaient à la lèvre supérieure. Ces tumeurs se développent dans une des moitiés de la lèvre supérieure, un peu au-dessus du bord libre de la lèvre, à environ un centimètre au-dessus de ce bord. Jamais elles ne siègent au milieu, ce n'est que grâce à un développement excessif qu'elles arrivent à dépasser la ligne médiane et à atteindre le côté opposé.

La *symptomatologie* est des plus simples. Le malade découvre, tout à fait par hasard, un tout petit noyau à sa lèvre supérieure, petit noyau qui ne le gêne nullement, et qui, à plus forte raison, ne le fait pas souffrir. Les années passent, et le noyau grossit si lentement que le malade ne s'aperçoit presque pas de l'accroissement de son volume. Et ce n'est qu'après un temps fort long, dix, quinze ans, que le malade vient consulter; ce n'est point, d'ailleurs, la douleur qui l'y conduit, mais simplement la gêne très légère que la tumeur apporte à certains actes fonctionnels; quelquefois même elle est simplement disgracieuse, et c'est uniquement la coquetterie qui invite le malade à trouver le chirurgien.

Ce dernier voit, à l'examen, l'une des parties latérales de la lèvre supérieure soulevée par une petite masse le plus souvent bien délimitée, absolument comme s'il y avait un corps étranger, une noisette, par exemple, entre la lèvre et l'arcade dentaire. C'est qu'en effet, la tumeur a généralement le volume d'une noisette, que l'on peut facilement palper sur le plan résistant sous-jacent; elle est habituellement régulière, parfois bosselée, plus ou moins divisée en lobes. Dans quelques observations, on rapporte que la tumeur avait un volume un peu plus grand, celui d'une noix ou d'un gros œuf de pigeon, comme dans le cas signalé par Martin, où il s'agissait d'un homme de soixante-dix ans.

La peau au-dessus de la tumeur garde son aspect normal, et en éversant la lèvre, on constate que la muqueuse, légèrement tendue par la tumeur, a la même couleur et la même souplesse qu'autre part.

Cette tumeur a-t-elle un retentissement sur les organes voisins, en particulier sur le *système ganglionnaire*? Non, dans aucune des observations, en effet, on ne signale d'adénopathie.

Si la tumeur n'est pas enlevée, que va-t-elle devenir? Elle

continuera à augmenter de volume très lentement. L'état général reste très bon, l'appareil lymphatique intact; la gène, qui est le seul symptôme fonctionnel, deviendra plus grande. Et puis, à un moment donné, l'accroissement est brusque et beaucoup plus rapide, et alors la tumeur se ramollit, s'ulcère, s'accompagne de ganglions et devient douloureuse. En un mot, on assiste à la transformation maligne, qui, à vrai dire, est rare. *L'évolution* est donc la même que celle des tumeurs mixtes des glandes salivaires.

Enlevée, la tumeur peut récidiver, ou bien donner des métastases au loin, comme dans le cas de Chiari, où il y eut métastase pulmonaire à la suite d'adéno-myxome de la lèvre supérieure.

En résumé, on peut dire que l'évolution des tumeurs mixtes des lèvres se fait en deux périodes : la première qui est longue et bénigne, la deuxième qui est rapide et maligne.

Lorsqu'on examine une tumeur mixte des lèvres, le *diagnostic* de tumeur est facile, mais celui de la variété de tumeur est moins aisé, et la clinique seule n'y peut suffire.

Sans doute, on éliminera facilement l'angiome qui siège le plus souvent à la lèvre inférieure, et sur le bord libre de la lèvre, qui diminue par la compression et augmente dans les efforts.

Le lipome, qui est rare, est d'une consistance plus molle, d'une limitation moins nette.

Le fibrome de la lèvre est très rare, aussi n'y faut-il point songer d'abord; d'ailleurs, seul l'examen histologique permettra d'en faire le diagnostic.

Les lèvres peuvent être le siège de kystes salivaires, dont l'aspect est le même que celui des tumeurs mixtes, mais ils sont moins durs et fluctuants; ils peuvent aussi s'accuser, si l'on éverse la lèvre, par la translucidité de leur paroi, et par la ponction, qui retirera un liquide clair et visqueux.

L'adénome constitue non point une tumeur isolée, mais le plus souvent des nodules multiples, pouvant former un véritable bourrelet.

Le diagnostic avec les tumeurs malignes devra se faire avec précision et précocité; le sarcome est très rare et a une évolution rapide. L'épithélioma débute d'emblée, d'habitude, par une plaque de leucoplasie sur la muqueuse, ou par une sorte

de verrue sur la surface cutanée; aussi, n'y a-t-il le plus souvent pas possibilité de confusion; cependant, dans quelques cas rares, le début se fait par un noyau sous-muqueux, interstitiel, qui, d'ailleurs, fait important, est adhérent, et puis s'ulcère très vite et prend l'allure de l'épithélioma avec ganglions, etc...

CARACTÈRES ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

La clinique pouvait déjà nous faire entrevoir ce que sont ces tumeurs mixtes du point de vue anatomique.

De *forme* généralement régulière, arrondie ou légèrement ovoïde, lisses ou comme granitées à leur surface, ces tumeurs atteignent un volume variable, pouvant aller depuis celui d'un pois, comme dans notre cas, à celui d'une noix ou d'un gros œuf. Parfois, cependant, elles sont de forme irrégulière, bosselées, paraissant grossièrement lobulées.

Leur *consistance* peut être sujette à d'assez nombreuses variations : habituellement fermes et uniformément dures, elles sont quelquefois, par places et particulièrement au niveau des bosselures, molles, dépressibles et même fluctuantes.

Mais, caractère important, et qui est en rapport avec ce que montrait la clinique, elles sont toujours très bien limitées, entourées qu'elles sont par une capsule fibreuse d'épaisseur variable.

À *la coupe*, un autre fait constant apparaît; on voit nettement, à l'œil nu, que ces tumeurs ont un aspect non homogène, résultant de la grande diversité des éléments qui les constituent. Elles sont toujours formées de deux parties d'apparence bien différentes : des amas nodulaires plus ou moins brillants et nacrés, ou des traînées jaunâtres, quelquefois très friables, et les séparant un stroma pouvant présenter, en certains points des zones translucides et molles, ou au contraire des îlots plus résistants dont nous allons voir la signification.

L'*examen microscopique* confirme ce que la simple inspection avait montré : deux éléments différents et intimement unis, *amas cellulaires* et *trame*.

Amas cellulaires formés par des éléments épithéliaux.

Trame constituée par les variétés les plus considérables de cellules de la série conjonctive.

On retrouve toujours ces deux éléments constitutants : c'est ce qui fait l'entité anatomique bien déterminée des tumeurs mixtes.

Mais ces deux sortes de tissus offrent des aspects extrêmement variés, l'un ou l'autre et souvent l'un et l'autre à la fois. Comme le disent Forgue et Roux, « ce qui varie à l'extrême, ce sont les rapports, l'abondance des divers tissus, mais les mêmes matériaux s'y retrouvent. Telle tumeur se présente comme épithéliale, mais le tissu conjonctif polymorphe y est toujours représenté; telle autre est très conjonctive, mais on y retrouve des éléments épithélioïdes, dans une autre ceux-ci sont si parsemés au sein des plages conjonctives qu'on y a vu la structure des endothéliomes ».

Jamais l'un des deux éléments ne prend le pas sur l'autre à tel point qu'il l'étouffe: il n'y a pas de subordination de l'un à l'autre.

Ce polymorphisme rend la description histologique de ces tumeurs, en général, très difficile, aussi est-il plus simple de passer en revue les divers types que chacun des deux éléments constitutants peut prendre.

Et d'abord les *éléments épithéliaux*. Quelle forme peuvent-ils revêtir? On peut en décrire deux principales.

1° *Formations épidermiques*. — On trouve alors des traînées cellulaires qui sont indiscutablement de l'épithélium pavimenteux avec cellules malpighiennes bien différenciées et globes cornés plus ou moins abondants.

2° *Formations glandulaires*. — Dans ce cas, on peut trouver de véritables tubes glandulaires, formant des acini; ces tubes sont tapissés par un épithélium cylindrique. Ces tubes glandulaires peuvent être serrés, abondants, donnant l'aspect d'adénome; d'autres fois, ils sont isolés, pleins, pouvant servir de terme de transition avec l'autre forme que nous allons voir. Quand ils sont abondants, on aura le type adénome.

Ces tubes délimitent parfois des cavités kystiques à contenu colloïde, entourées d'une ou plusieurs assises de cellules et qui rappellent de façon parfaite, par leur aspect histologique et les réactions colorantes de leur contenu, les vésicules thyroïdiennes. C'est pourquoi on a appelé les tumeurs, dans lesquelles on retrouve surtout ces formations, tumeurs mixtes à *type thyroïdien*. Tel est le cas dans notre observation.

3° Enfin, les amas épithéliaux peuvent prendre un aspect

spécial, ils sont formés, en effet, par des petites cellules rondes, offrant tous les caractères du sarcome. La tumeur est alors du type sarcome.

La trame peut former de son côté une véritable mosaïque conjonctive manifestant des tendances évolutives variées. Quelles en sont les principales modalités?

1° *Tissu fibrillaire* plus ou moins dense; quand il est abondant, c'est alors que la tumeur a une consistance uniforme, très ferme, rappelant celle du fibrôme.

2° *Tissus muqueux* pouvant être réparti en amas, véritables myxomes, ou en simples travées, prenant par le bleu polychrome pur la teinte métachromatique rouge violacée caractéristique du tissu conjonctif muqueux.

3° *Tissu cartilagineux* : on peut rencontrer ce tissu tout à fait au début de sa formation; les cellules du tissu conjonctif lâche augmentent de volume, se disposent côte à côte et s'entourent d'une substance fondamentale pendant que disparaissent les faisceaux collagènes dissociés. Ou bien on trouve du cartilage hyalin pur formant des bandes ou des groupes assez bien délimités.

4° Plus rarement, ce sera du *tissu osseux*, mais différant cependant le plus souvent du tissu osseux normal parce que les lamelles osseuses sont moins nettes et parce qu'il n'y a pas de canaux de Havers.

La complexité histologique de ces tumeurs explique facilement les termes nombreux qui ont été proposés ou employés pour les désigner. La présence dans la même tumeur de plusieurs de ces types de tissus donnait, en effet, des adénomes, des adéno-chondromes, des fibro-myxo-chondromes, des fibro-myxomes, des adéno-épithélio-sarco-fibro-chondro-ostéomes comme dans le cas cité par Collet.

Le terme de tumeurs mixtes est plus simple et préférable à toutes ces dénominations; à lui seul il indique la présence des deux éléments épithéliaux et conjonctifs qui entrent dans la composition de ces tumeurs. Le seul reproche qu'on puisse lui faire, c'est qu'il pourrait permettre de rapprocher des tumeurs qui ne sont point comparables, par exemple, les tumeurs mixtes des glandes salivaires et des testicules, et qui entrent cependant dans le grand groupe des tumeurs mixtes.

INTERPRÉTATION ANATOMIQUE GÉNÉRALE

La structure histologique des tumeurs mixtes des lèvres est identique à celle des tumeurs mixtes des joues, de la parotide, de la sous-maxillaire. Aussi, lorsqu'on étudie l'histogénèse et la nature des premières, c'est toute la question de la pathogénie des tumeurs mixtes des glandes salivaires qu'il faut revoir. Or, elle a donné lieu à de nombreuses discussions.

Pérochaud, dans sa thèse (1887) inspirée des examens histologiques et des recherches du Professeur Malherbe, de Nantes, expose l'opinion classique à ce sujet, en France, depuis Planteau.

Le début de ces tumeurs se ferait aux dépens de l'épithélium glandulaire, qui donnerait tous les amas épithéliaux divers que l'on y trouve, et le stroma conjonctif proviendrait du tissu conjonctif périacineux et périlobulaire, cette thèse fut adoptée sans contradiction en France : de Larabrie, Collet l'exposent à leur tour.

Lorsque les tumeurs siègent au niveau des lèvres, comme dans tous les cas rapportés par ces auteurs, elles se développent aux dépens de « la couche glandulaire des lèvres, qui se compose de petits corps arrondis, juxtaposés et unis entre eux par un tissu cellulaire lâche, et dont la structure est tout à fait identique à celle des lobules des glandes salivaires dont elles paraissent partager l'usage ».

C'était la théorie française *épithélio-glandulaire*.

Mais, en Allemagne, plusieurs auteurs adoptaient une conception tout autre.

Kauffmann reprenant, en effet, la théorie ébauchée par Billroth et Kolaczek, prétend que « toutes les formations d'apparence glandulaire que l'on trouve dans les enchondromes des glandes salivaires n'ont rien de commun avec les éléments

glandulaires; ils sont du domaine des sarcomes alvéolaires et plexiformes. Tous les auteurs, ajoute-t-il, sont d'accord pour admettre que ces formes de sarcome ont une analogie trompeuse avec les formations glandulaires et qu'il faut se garder de les prendre pour des adénomes ».

Il n'y a donc plus d'élément épithélial, ces tumeurs sont purement conjonctives.

Nasse et Volkmann s'en font les défenseurs, et tous les éléments épithéliaux, vus par les auteurs français, sont dus, pour eux, à la prolifération de l'endothélium des fentes lymphatiques, des vaisseaux lymphatiques, plus rarement des vaisseaux sanguins. C'est la *théorie conjonctive*, ou plus exactement la *théorie endothéliale* allemande.

Tandis que la théorie épithéliale était soutenue en Allemagne par Hoffmann, la théorie conjonctive fut admise par quelques auteurs en France, et Curtis et Phocas s'en firent les défenseurs en s'appuyant sur les caractères des cellules des travées, leur polymorphisme, leur disposition, sur les rapports intimes de ces cellules avec la trame de la tumeur; enfin, ils prétendaient que le point de départ de la prolifération cellulaire était dans les fentes lymphatiques du tissu conjonctif et les vaisseaux lymphatiques véritables.

Berger et Besançon, dans un mémoire important paru dans la *Revue de Chirurgie*, en 1897, réfutèrent ces arguments.

Il était facile, d'autre part, de montrer que certains amas cellulaires de ces tumeurs mixtes, étudiés attentivement, étaient nettement des éléments de nature épithéliale. On ne pouvait nier l'existence de l'épithélium pavimenteux malpighien et des globes cornés, qui n'étaient point rares dans ces tumeurs.

Aussi la théorie épithéliale fut-elle soutenue successivement par Wilms, Hinsberg, Landsteiner, Wood, Massabuau; et MM. Lenormant, Rubens-Duval, Chevassu, Neuilly et Boeckel, Nadal, Forgue et Roux, la considérèrent-ils comme nettement établie.

A la suite de ces discussions entre partisans de la théorie conjonctive et partisans de la théorie épithéliale, un fait a donc été bien démontré, et est admis par tous : c'est la *nature épithéliale* de ces tumeurs mixtes.

Mais il restait un problème plus difficile à résoudre, c'était celui de leur pathogénie. A ce sujet, les opinions sont encore

différentes et nous allons passer en revue les hypothèses émises relativement à l'histogénèse de ces néoplasmes.

I. En premier lieu, faut-il adopter intégralement la *théorie glandulaire*, soutenue d'abord par les auteurs français? Est-il vrai que la prolifération des cellules des acini glandulaires au sein d'un stroma conjonctif, fortement modifié, arrive à constituer ces tumeurs mixtes.

Est-ce que, par exemple, les tumeurs mixtes des lèvres proviendraient de la nappe glandulaire interposée entre l'orbiculaire et la muqueuse?

Les tumeurs mixtes seraient, en somme, dans ce cas, de véritables adénomes, les deux éléments constitutifs de la glande c'est-à-dire épithéliaux et conjonctifs, proliféreraient simultanément.

Cette théorie soulève plusieurs objections.

L'absence de continuité entre les cellules glandulaires normales et les cellules néoplasiques est complète: la tumeur est tout à fait isolée, son encapsulement n'est nulle part interrompu. Lorsque la tumeur se développe à côté d'une glande salivaire, la parotide, par exemple, cette dernière est refoulée, les lobules sont aplatis, et toujours, à l'opération, il a été facile de trouver un plan de clivage entre le néoplasme et la glande.

Il est vrai qu'on peut répondre que si la glande est encapsulée, c'est grâce au phénomène de réaction du tissu conjonctif, qui n'est qu'un phénomène banal, un phénomène de défense contre toute invasion.

Mais, ajoute-t-on, cette théorie n'explique pas les tumeurs mixtes ayant leur siège hors des glandes salivaires (région carotidienne, par exemple), l'existence des glandes salivaires aberrantes est hypothétique.

On a ajouté que, dans ces tumeurs mixtes, il n'y avait pas de formation rappelant d'assez près la structure des acini glandulaires.

Et puis, cette origine glandulaire n'explique pas la complexité du stroma, à moins d'admettre une autre hypothèse, que nous retrouverons tout à l'heure, et qui est la transformation métaplasique du tissu épithélial.

II. Pour expliquer aussi la genèse des tumeurs mixtes des glandes salivaires, une autre théorie a été émise, qui a un

point commun avec la théorie précédente : elle admet, en effet, la participation simultanée du tissu conjonctif et du tissu épithélial à la formation de ces néoplasmes.

Les éléments épithéliaux et conjonctifs ne se trouvent plus dans le tissu glandulaire adulte, mais dans des formations embryonnaires.

Ces tumeurs mixtes sont, suivant la conception du Professeur Letulle, des *dysembryomes* complexes simples, c'est-à-dire des tumeurs « dont la composition comporte le développement simultané de plusieurs amas différents, indépendants les uns des autres et évoluant d'une façon désordonnée, mais dont les éléments constituants n'arrivent à élaborer ni des tissus, ni des organes conformes aux dispositions structurales normales du corps humain (Letulle) ».

Quelles sont ces formations embryonnaires, qui sont le point de départ de ces tumeurs? Plusieurs réponses ont été faites à cette question.

1° Les premières théories voient l'origine de ces tumeurs dans les cellules primitives de l'embryon.

C'est d'abord la *théorie nodale de Bard* : l'ovule fécondé contient en puissance tous les tissus de l'organisme; se développant, il donne naissance à des cellules qui se multiplient et se différencient. Les cellules issues des premières divisions sont naturellement moins différenciées que celles résultant des divisions ultérieures, qui arrivent à ne contenir que les germes d'un tissu nettement défini.

Mais il en est d'intermédiaires entre l'ovule et ces dernières, et elles contiennent en puissance une pluralité de tissus : ce sont les cellules nodales.

Si l'une de ces cellules reste stationnaire, n'évolue pas, elle constitue un germe, une « force dormante » qui pourra se réveiller un jour et donner naissance à une tumeur. Cette tumeur sera un tératome, ou une tumeur téraçoïde, ou simplement un dysembryome, suivant que la cellule, dont elle sera née, sera plus ou moins éloignée de la souche ovulaire.

La *théorie blastomérique* est calquée sur la théorie nodale de Bard, elle n'en diffère que parce qu'elle a été établie sur des faits expérimentaux. L'œuf fécondé se segmente en deux hémisphères ou blastomères; chaque blastomère se segmente à son tour en deux autres et ainsi de suite. Certains auteurs :

Chabry, Roux, Wilson ont cherché à déterminer expérimentalement la destinée des premiers blastomères; les uns ont opéré en détruisant par piqûre un ou plusieurs blastomères (Roux), d'autres en séparant les premiers blastomères par secouage (Wilson), etc. Les résultats obtenus ont été variables : chez certains animaux, les premiers blastomères représentent l'être complet; chez d'autres, ils ne donnent qu'un segment d'embryon.

D'une façon générale, on peut dire que, jusqu'à un stade déterminé, les blastomères divisés peuvent reproduire une partie de l'embryon. Si donc, un blastomère, arrêté dans son évolution, la reprend plus tard, il pourra donner naissance à une tumeur d'autant plus complexe que l'arrêt de l'évolution régulière aura été plus précoce.

On reproche à ces théories de remonter bien loin pour expliquer la genèse des simples tumeurs mixtes. Autant elles satisfont l'esprit lorsqu'il s'agit de donner une interprétation aux tératomes et même aux tumeurs tératoïdes, autant elles paraissent compliquées lorsqu'elles font rattacher un petit amas de tissu épithélial et conjonctif à l'une des premières cellules de l'embryon.

Et puis, comment se fait-il que les cellules nodales et les blastomères se développent à peu près toujours en certains points bien déterminés, et, pour le cas qui nous occupe, au voisinage des glandes salivaires?

2° Aussi d'autres théories se sont basées sur la localisation de ces tumeurs pour en donner une interprétation. Les tumeurs mixtes des glandes salivaires seraient dues, cette fois, à des cellules embryonnaires, non plus primitives, mais déjà différenciées. C'est la *théorie des enclavomes* de M. Chevassu.

Elle a été vérifiée expérimentalement, en greffant des organes embryonnaires, avec de grandes précautions d'asepsie, sous la peau d'un animal normal, et ainsi M. Lecène a pu réussir à produire chez le cobaye une tumeur mixte à tissus multiples.

Mais comment expliquer cette inclusion de tissus embryonnaires? Là encore, il y a deux opinions divergentes.

a) *Théorie branchiale* : La complexité de structure qui est la caractéristique des tumeurs mixtes des glandes salivaires, disent les partisans de cette théorie, fait songer nettement à

l'origine embryonnaire de ces tumeurs. Or, la région de la face et du cou, ajoutent-ils, n'est-elle pas déjà, plus que toute autre, le siège de fréquentes anomalies (bec-de-lièvre, par exemple), et ne peut-on pas penser que les tumeurs mixtes sont une de ces anomalies. Alors, ils interrogent l'embryologie. Celle-ci montre que vers le 9^e jour de l'existence de l'embryon, sur les côtés du cou et les parois antéro-latérales du pharynx, s'observe une série de sillons transversaux, disposés symétriquement, qui forment et séparent des bourrelets saillants ou arcs branchiaux. Ce sont des cercles pleins répondant à des épaisissements *mésodermiques* et revêtus en dehors de l'*ectoderme*, en dedans de l'*endoderme*.

Les résidus de ce système branchial, enclavé dans la région au moment de la régression des arcs branchiaux, et se développant ensuite, seraient le point de départ des tumeurs mixtes de la région du cou et de la face, et, entre autres, des tumeurs mixtes des glandes salivaires.

Cette théorie fut formulée au Congrès international de Médecine, en 1900, par Cunéo et Veau, et exposée dans la thèse de Veau, l'année suivante. La plupart des auteurs, entre autres MM. Chevassu et Lenormant, s'en sont fait les défenseurs.

C'est qu'en effet, elle explique les caractères histologiques de ces néoplasmes, dérivés *mésodermiques* (tissu conjonctif, cartilagineux, osseux), dérivés ecto et endodermiques se trouvent dans la structure des arcs branchiaux.

Elle explique aussi leur localisation dans la zone cervico-faciale, au niveau des points où peuvent se rencontrer des reliquats du système branchial.

Elle explique encore la ressemblance que présentent entre eux tous ces néoplasmes, en dépit de leurs sièges variés.

b) *Théorie des germes glandulaires embryonnaires* : D'autres ont vu le point de départ de ces tumeurs ailleurs que dans le système branchial. On sait, en effet, que vers la 8^e semaine de l'existence de l'embryon, s'échappent de l'*ectoderme*, qui doit constituer la muqueuse bucco-pharyngée, des bourgeons embryonnaires qui sont l'ébauche des glandes salivaires. Les cellules ectodermiques de ce bourgeon donneront les cellules sécrétante de la glande et la partie du mésenchyme, entraîné au cours du bourgeonnement, constituera le stroma. « Or, on peut admettre que des éléments de ce bourgeon ecto-mésodermique, inutilisés pour la formation des glandes salivaires,

restent à l'état de germe et plus tard, à l'âge adulte, sous une influence inconnue, donneront libre cours à leur développement, aboutissant au même résultat que si la prolifération s'était produite pendant la vie embryonnaire. Ces cellules pourront, en proliférant, donner de l'épithélium pavimenteux stratifié (puisqu'elles naissent de l'épithélium buccal), des cellules à type glandulaire, puisqu'elles donnent naissance au parenchyme glandulaire, des éléments conjonctifs, puisque parmi elles se trouvent des cellules mésenchymateuses entraînées qui peuvent aboutir par différenciation tardive à tous les tissus de la série connective. »

Ces éléments embryonnaires latents n'ont pas été retrouvés au niveau des parotides d'embryon ou d'adultes, mais leur existence a été démontrée par Wollfer dans le corps thyroïde, par Laguesse dans le pancréas, par Albarran dans le rein.

Les défenseurs de cette théorie disent qu'on ne peut pas lui reprocher de ne pas expliquer l'encapsulation des tumeurs mixtes, puisque ces bourgeons embryonnaires sont isolés.

L'intégrité des acini voisins s'explique aisément, puisque ces derniers ne prennent pas part à la formation des néoplasmes.

Et, comme nous l'avons déjà dit, ces cellules, parce qu'embryonnaires, peuvent évoluer en sens divers et expliquer ainsi le polymorphisme des formations épithéliales et conjonctives.

Cette théorie, émise par Pitance, puis par Wilms, soutenue par Massabuau, peut expliquer ainsi la genèse des tumeurs mixtes et des autres glandes, par exemple, celles de la glande mammaire (Lecène), du rein, du pancréas et de la thyroïde. Aussi a-t-elle rallié la plupart des auteurs.

Cependant, on lui fait plusieurs reproches. Les partisans de la théorie branchiale la trouvent compliquée puisqu'il faut « supposer une inclusion embryonnaire très précoce, portant à la fois sur un élément mésenchymateux non encore différencié et capable de donner naissance à toutes les variétés du tissu conjonctif et à ses dérivés, et sur un élément de l'ectoderme buccal primitif, qui peut, en se différenciant, évoluer soit vers le type cylindrique de l'épithélium des glandes salivaires, soit vers le type pavimenteux malpighien de l'épithélium buccal adulte ».

On objecte encore que ces bourgeons ectodermiques restent

encore tout à fait hypothétiques, puisqu'on ne les a jamais vus dans la région de la face.

La théorie branchiale est-elle plus solidement établie? Non, répondent ses adversaires, les preuves embryologiques, sur lesquelles on a voulu l'asseoir, semblent bien insuffisantes, disent-ils, surtout depuis les travaux de Vialleton qui, à la suite d'expériences nombreuses faites sur les embryons, prétend que l'existence très éphémère de l'appareil branchial chez l'homme, l'individualité propre et le rôle des arcs branchiaux bien diminué depuis les recherches de M. Veau, obligent à donner à la théorie branchiale la seule valeur d'une hypothèse.

D'ailleurs, lorsqu'il s'agit de tumeurs mixtes des lèvres, comme dans notre observation, leur localisation s'explique difficilement par l'hypothèse de l'enclavement branchial.

M. Masson adresse un reproche à toutes les théories embryonnaires, blastomériques ou branchiales. La complexité des tumeurs mixtes, dit-il, s'explique très bien, d'après les partisans des théories embryonnaires, par le fait même qu'elles se développent aux dépens de cellules ou tissus non différenciés ou partiellement différenciés. Plus les tissus et cellules embryonnaires sont complexes, plus la tumeur le sera à son tour.

Or, objecte M. Masson, on ne peut comparer la disposition histologique des tumeurs complexes et des greffes embryonnaires et celle des tumeurs mixtes. Dans les premières, les tissus évoluent côte à côte sans se mélanger, le tissu conjonctif respectant pour ainsi dire les éléments épithéliaux, se modèle sur eux. De plus, si ces éléments épithéliaux se différencient, leur différenciation est calquée, ou presque, sur celles des épithéliums normaux. « Chaque lignée épithéliale donne tout ou partie de ce qu'elle donne dans les conditions normales et reste parfaitement distincte de ses voisins. » Dans les tumeurs mixtes, au contraire, « le caprice semble être la seule loi de différenciation, les formes les plus disparates se réunissent par les intermédiaires les plus inattendus ». Et si l'on prend un exemple, a-t-on pu encore rencontrer une tumeur parabuccale dont les formations plus ou moins polymorphes puissent être rapportées à l'ensemble d'un axe branchial même disloqué, « c'est-à-dire les formations malpighiennes à l'ectoderme, l'épithélium cylindrique ou prismatique à l'endo-

derme, formations oséo-cartilagineuses à un axe conjonctif squelettogène ».

En un mot les théories embryonnaires sont insuffisantes pour expliquer la structure extrêmement complexe des tumeurs mixtes. Ces dernières, pour M. Masson, peuvent bien être des dysembryomes, mais il faut que dans ces dysembryomes il se fasse un processus spécial.

3° *Théorie métaplasique.* — Or ce processus spécial est la métaplasie, c'est-à-dire « la transformation d'un tissu en un autre tissu d'autre caractère ».

Cette théorie, qui est dominée par les travaux de Retterer, a été émise par Alezais, dont les recherches avaient été précédées de peu par celles de Krompecher en Allemagne.

Autrefois, du temps de Virchow, la théorie métaplasique existait déjà, mais d'une part Virchow désignait par métaplasie « le processus par lequel une cellule, tout en persistant, se transformerait en une cellule d'autre caractère », c'était donc une simple déformation. Et puis, d'autre part, on accordait le rôle maternel au tissu conjonctif.

Pour Masson et Peyron, nous le répétons, il n'y a pas déformation, c'est-à-dire simplement *métaplasie morphologique*, mais transformation, c'est-à-dire métaplasie également *physiologique*.

Cette métaplasie peut être régressive, dans ce cas le tissu reproduit sa forme ancestrale, ou bien progressive, dans ce cas, il y a formation d'un tissu plus élevé en organisation.

L'argument fondamental de la théorie métaplasique est la continuité intime des tissus, qui se mélangent avec toutes les transitions possibles de telle façon que l'on ne peut dire où commence l'un et où finit tel autre. C'est ce que l'on pourrait appeler l'estompe cellulaire.

Aussi l'épithète d'hypothétique, qui, dans la bouche de ses adversaires, accompagne toujours le nom de cette théorie, ne semble pas justifiée, puisqu'elle est basée sur l'étude attentive de dispositions histologiques.

Pour Masson et Peyron, les tumeurs mixtes sont formées de « deux ordres de tissus : tissus épithéliaux et tissus mésenchymateux, tous deux sous des formes plus ou moins variées. leur abondance relative change d'un point à l'autre d'une même tumeur et d'une tumeur à l'autre ». Comme nous l'avons déjà

dit, les tissus épithéliaux sont intimement mêlés avec tous les passages possibles, il en est de même des tissus mésenchymateux. Le rapport de ces deux tissus peut être variable, séparés parfois par une lame collagène, qui dessine une barrière basale d'une netteté parfaite, ils peuvent s'intriquer à tel point qu'on ne puisse les distinguer l'un de l'autre.

La souche conjonctive donnera les tissus myxoïdes, cartilagineux, osseux; la souche épithéliale peut donner tous les tissus à type glandulaire et à type pavimenteux.

Cette même souche épithéliale pourra aussi donner naissance à des cellules mésenchymateuses et « les tumeurs mixtes des glandes salivaires seraient primitivement des épithéliomas dont les cellules changeant non seulement de forme, mais aussi de nature, se transformeraient en cellules conjonctives ». M. Masson sans doute ne considère point tous les éléments d'aspect et de formation mésenchymateuse présents dans les tumeurs mixtes comme résultant d'une métaplasie mésenchymateuse des cellules épithéliales de ces tumeurs.

Mais la souche épithéliale subissant des différenciations résultant plus spécialement d'une « modification de la polarité et d'une sécrétion endocrinienne ou interstitielle de substance mucoside » peut se transformer en tissu conjonctif, elle a perdu tous les attributs des cellules épithéliales et acquis ceux des cellules mésenchymateuses. Il y a donc métaplasie vraie, métaplasie complète.

Cette conception est basée sur l'examen de préparations, dans lesquelles, à côté des cellules étoilées qui font suite aux cellules d'aspect nettement épithélial, une substance fibrillaire collagène apparaît dans la substance fondamentale interstitielle, substance fibrillaire collagène résultant de la formation de précollagène dans ces cellules.

Mais ne peut-on pas faire remarquer, avec MM. Roussy et Leroux, qu'il n'y a pas édification de collagène au contact des cellules étoilées, mais disparition progressive de la différenciation collagène des fibrilles du stroma conjonctif. La présence de substance fondamentale amorphe fibrillaire ne signifie pas, à elle seule, que ces cellules étoilées sont des cellules conjonctives.

Pour notre part, nous sommes assez tentés, avec MM. Cornil et Rouffiac, après l'examen de nos coupes colorées par la méthode de Mallory-Masson, de considérer les éléments épithé-

liaux pénétrant dans l'intérieur de la substance fondamentale comme étant l'objet d'une simple métaplasie morphologique et non physiologique; à savoir dans la plupart des préparations, même au sein de certaines plages collagènes, ainsi qu'on peut l'observer très nettement dans la fig. 3, le protoplasme des éléments épithéliaux conserve ses affinités tinctoriales. En d'autres points de la même figure, venant en confirmation des considérations émises par MM. Roussy et Leroux, ne peut-on pas voir de véritables destructions de ces mêmes éléments épithéliaux avec un noyau pycnotique et une lyse protoplasmique évidente.

Nous ne pouvons, dans une question aussi complexe, qu'émettre des hypothèses et, sans nul doute, la conception de la métaplasie physiologique émise par MM. Masson et Peyron nous paraît extrêmement séduisante. Nous n'en persistons pas moins à croire que ces éléments épithéliaux dysembryoplasiques subissent, dans le développement de la tumeur, l'influence constante de cet antagonisme épithélio-conjonctif qui apparaît comme une des lois de la morphogénèse. Sans doute nous nous rangeons aux idées de Nageotte, et admettons la possibilité pour la substance fondamentale d'être métamorphosée en tissu collagène par « l'interaction » non pas de cellules conjonctives, mais de cellules épithéliales. Nous croyons cependant qu'il faut, en l'état actuel de nos connaissances histologiques sur les tumeurs mixtes, arrêter notre hypothèse à la simple métaplasie morphologique pure, estimant que, pour le moment, des arguments histo-physiologiques nouveaux doivent être apportés à la conception de la métaplasie physiologique.

CONCLUSIONS

1° Il existe des tumeurs à type mixte de la lèvre supérieure qui réalisent la somme des caractères cliniques suivants : développement lent, progressif, mobilité parce qu'encapsulement, pas de réaction ganglionnaire.

Ces tumeurs peuvent, rarement, il est vrai, à la suite d'une longue évolution, prendre les caractères de tumeurs malignes.

2° Anatomiquement, ces tumeurs rentrent dans le cadre des *dysembryomes complexes simples* du Professeur Letulle, dont les éléments sont les suivants :

a) Éléments épithéliaux variables allant du type cylindrique au type pavimenteux avec globes cornés.

b) Éléments conjonctifs pouvant revêtir le type muqueux, type cartilagineux, type osseux. Ces différents types peuvent se rencontrer ensemble dans la même tumeur.

Nous insistons tout particulièrement sur l'aspect thyroïdien fréquent de ces tumeurs.

3° L'interprétation de ces tumeurs a donné lieu à de nombreuses discussions. Trois théories principales en ont tenté l'explication :

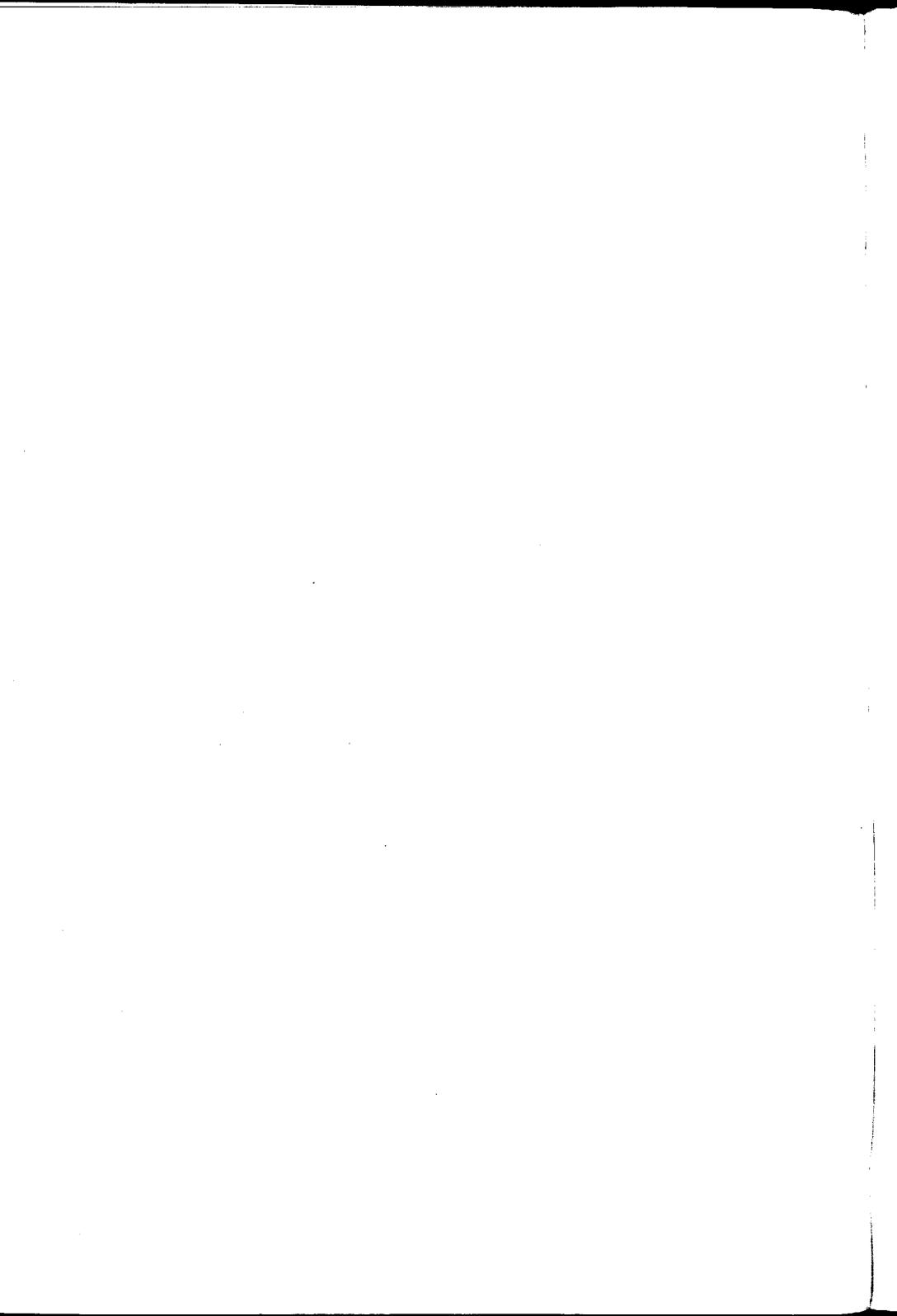
a) Théorie nodale et blastomérique (Bard et Roux).

b) Théorie branchiale et des germes glandulaires embryonnaire (Veau, Pitance).

c) Théorie métaplasique histophysiologique (Masson et Peyron).

Pour notre part, nous nous rangeons à la théorie de la *métaplasie morphologique* (Roussy, Leroux, Cornil et Rouffiac);

rien ne nous permet, en effet, en l'état actuel de la question, de considérer que la cellule épithéliale dysembryoplasique a changé ses conditions histo-physiologiques pour devenir une cellule conjonctive. La cellule épithéliale s'est simplement contentée de prendre les caractères morphologiques de la cellule conjonctive.



BIBLIOGRAPHIE

- ALEZAIS et PEYRON : *Réunion biologique de Marseille*, 1909.
- BERGER et BESANÇON : *Revue de Chirurgie*, t. XVII, 1897, p. 351.
- BOSC et JEANBRAU : *Archives prov. de Médecine*, t. I, 1899, p. 297.
- BOUISSET : *Thèse Montpellier*, 1903 : Contribution à l'étude des tumeurs mixtes des lèvres.
- CHEVASSU : *Revue de Chirurgie*, 1910 : Les tumeurs de la glande sous-maxillaire ; *Bulletin de la Société Anatomique*, octobre 1908.
- COLLET : *Thèse Paris*, 1895 : Des tumeurs mixtes des glandes salivaires.
- CORNIL, ROUFFIAC et BONNICHON : Tumeur mixte de la lèvre supérieure à type thyroïdien, *Société anatomique*, mai 1923.
- CUNÉO et VEAU : Sur l'origine branchiale des tumeurs mixtes cervico-faciales, *XIII^e Congrès international de Médecine*, Paris, 1900 (section de chirurgie générale).
- CURTIS et PLOCAS : *Archives prov. de Médecine*, 1899.
- FRASER : *Gynecolog and Obstetric*, juillet 1918.
- GOODHART : *Lancet*, 21 octobre 1876.
- FORGUE et ROUX : *Revue de Chirurgie*, 1922 : Les tumeurs mixtes de la parotide, nature histologique et pathogénie.
- HINGLAIS : *Thèse Lyon*, 1905 : Sur les tumeurs dites mixtes des glandes salivaires.
- HINSBERG : *Deutsche Zeitschrift f. chirurgie*, 1899.
- HUGUIER : *Société de Chirurgie*, janvier 1852.
- HUMPHRY : *British Medical Journal*, 29 mai 1880.
- LANDSTEINER : *Zeitschrift für Heilkunde* (patholog. anatomic), t. XXII, 1901.
- DE LARABRIE : *Archives générales de Médecine*, 1890 : Recherches sur les tumeurs mixtes des glandules de la muqueuse buccale.
- LECÈNE : *Revue de Chirurgie*, 1908, et *Précis de Pathologie externe*, Masson.
- LENORMANT, RUBENS-DUVAL et COTTARD : *Revue de Chirurgie*, 1908 : Les tumeurs mixtes de la joue et des lèvres.
- LETULLE et NATTAN-LARRIER : *Précis d'anatomie pathologique*.
- MARTIN (Albert) : *Thèse Montpellier*, 1910 : Contribution à l'étude des tumeurs mixtes de la lèvre supérieure.
- MASSABEAU : *Revue de Chirurgie*, t. XXXVI, 1907 : La structure histologique des tumeurs mixtes des glandes salivaires.

- MASON : *British medical Journal*, 10 octobre 1868.
MASSON et PEYRON : *Bulletin de l'Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1914 : A propos des tumeurs mixtes des glandes salivaires.
MASSON : *Diagnosics de laboratoires*, 1923.
MÉNÉTRIER : *Le cancer*, 1900.
NASSE : *Arch. f. Klin. Chirurgie*, 1892.
PAGET : *Lectures on tumours*, delivered at the *Royal College of surgeons*, mai 1851.
PÉROCHAUD : *Thèse Paris*, 1885 : Recherche sur les tumeurs mixtes des glandes salivaires.
PITANCE : *Thèse Paris*, 1897 : Étude sur les tumeurs mixtes du voile du palais.
REVERDIN et MAYOR : *Revue médicale de la Suisse romande*, 1885, p. 51.
RIGHI : *La clinica chirurgica*, décembre 1913.
ROBINSON : *Saint-Bartholomew-Hospitals reports*, 1886.
ROUSSY et LEROUX : *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, mai 1922.
ROUSSY et LEROUX : *Diagnostic des tumeurs*, Paris, 1921.
ROUSSY et WOLF : *Le cancer* (Traité Vidal, Roger, Teissier, 1922).
ROUX : *Thèse Montpellier*, 1921 : Les tumeurs mixtes de la parotide.
TONARELLI : *XVI^e Congrès italien de chirurgie*, Rome, 1902.
VEAU : *Thèse Paris*, 1901 : Etude de l'épithélioma branchial du cou.
VIGNARD et MOURIQUAND : *Archives générales de médecine*, 1904 : Des tumeurs parotidiennes d'origine branchiale.
VIALLETON : *Montpellier médical*, décembre 1907.
VOLKMAN : *Deutsche Zeitschrift f. chirurgie*, 1895.
VOYER : *Thèse Paris*, 1889 : Recherches sur les tumeurs des glandes salivaires de la muqueuse buccale.
WILMS : *Die Mischgeschwulste*, Heft III, Leipsig, 1899.
WOOD : *Annals of surgery*, t. XXXIX, 1904.

Vu : bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,

M. LETULLE

Vu

Le Doyen de la Faculté,

H. ROGER

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. APPELL





