

Histoire de la notion du cancer *

Eric BARTHELMÉ **

Les maladies cancéreuses existaient déjà il y a 4 000 à 5 000 ans, comme en témoignent les travaux réalisés sur les momies de l'Égypte pharaonique. On peut citer à cet égard l'observation rapportée par Granville en 1825 : la dissection d'une momie de l'époque ptolémaïque lui fait découvrir une masse tumorale englobant l'ovaire et le paramètre droits, associée à des stigmates d'épanchement ascitique et à une augmentation de volume de l'utérus. Mais, en ce temps où la médecine archaïque s'enracine encore dans une pensée essentiellement magique, malgré toute une série de progrès notables — observations, forme de pensée et réalisations techniques — la notion de malignité n'existe pas. Ce que l'on a pu apprendre de l'art médical des Egyptiens — grâce en particulier aux papyrus Eberth et Smith — montre à l'évidence qu'aucune distinction claire n'est faite alors entre les tumeurs vraies, qu'elles soient bénignes ou malignes, les processus inflammatoires, les hernies, et les anévrismes veineux ou artériels. L'on sait cependant déjà, à cette époque, que le geste thérapeutique peut être parfois néfaste et qu'il aggrave de façon certaine l'évolution de quelques-unes de ces formations tumorales. L'abstention est préconisée dans ces cas. On peut supposer qu'une telle attitude a dû s'appliquer souvent à des affections néoplasiques. Par ailleurs, si l'on s'en tient aux caractéristiques de cette médecine archaïque, il est peu probable qu'elle ait jamais conduit à l'élaboration d'une théorie pathogénique dans ce domaine, alors encore très vague, de la pathologie tumorale. En tout cas, aucun document connu n'en porte trace.

On peut dater de la fin du V^e siècle avant le Christ les premières notions de cancérologie. Elles sont dues à Hippocrate. Le maître de Cos a su en effet délivrer la médecine de son époque des influences religieuses et philosophiques qui en paralysaient le développement, et la doter d'une méthodologie rigoureuse où le raisonnement ne précède plus l'observation, mais s'appuie sur elle. L'application de ces principes conduit à reconnaître et

* Communication présentée à la séance du 13 juin 1981 de la Société française d'histoire de la médecine.

** Centre hospitalier régional de Metz-Thionville, 1, place Philippe-de-Vigneulles, 57000 Metz.

isoler tout un groupe de maladies que caractérisent principalement leur volume, leur aspect irrégulier et richement vascularisé, la longueur de leur évolution et la difficulté qu'il y a à les traiter. Le nom de « carcinomes » que reçoivent ces masses tumorales tient au fait que leur aspect rappelle parfois celui du crabe. Hippocrate décrit les tumeurs de la peau, les tumeurs du rectum, celles du sein et celles de l'utérus. La théorie humorale qu'il adopte, inspirée de Pythagore et base de toutes les conceptions physiopathologiques de l'époque, fournit ce que l'on peut considérer comme la première formulation de la genèse et du développement des cancers. Des quatre humeurs — sang, pituite, bile jaune et bile noire — dont l'équilibre concourt normalement au bon fonctionnement de l'organisme, c'est la bile noire ou atrabile qui, lorsqu'elle est en excès, détermine la genèse du processus tumoral.

Après la disparition d'Hippocrate, la médecine connaît une longue période de stagnation. Dans le domaine qui nous occupe, aucun progrès ne sera fait avant le début de l'ère chrétienne.

A ce moment, Celse reprend la description des maladies tumorales. Il reconnaît différents stades à leur développement local et tente de les classer. Il regroupe les tumeurs graisseuses, les fibromes, les tumeurs encéphaloïdes sous l'appellation de stéatomes ; il s'efforce, mais sans succès, d'opérer une distinction entre tumeurs vraies et processus inflammatoires. Il n'apporte aucune modification à la théorie humorale d'Hippocrate. Celle-ci sera remaniée par Aglaon — le maître de Galien — au début du II^e siècle. Selon la nouvelle formulation, le foie produit de la bile noire au lieu de sang lorsque sa température s'élève. La rate étant incapable de résorber l'excès d'atrabile, le sang s'épaissit, se trouble, et sa stagnation dans un organe quelconque entraîne le développement de la maladie néoplasique.

Avec Galien, le processus tumoral devient la conséquence directe d'un excès de bile noire, laquelle se solidifie à l'endroit même où doit apparaître la maladie. Les hémorroïdes, l'absence de menstruations sont considérées par lui comme des facteurs favorisant la rétention d'atrabile, donc la genèse de la tumeur. On doit également au maître de Pergame, dans ce domaine de l'oncologie, des descriptions cliniques et un essai de classification. Les polypes sont regroupés avec les stéatomes ; les tumeurs des parties molles, auxquelles il donne le nom de sarcomes, sont individualisées pour la première fois. Toutes ces maladies sont réunies avec les œdèmes, les phlegmons et la gangrène dans la catégorie des affections « *praeter naturam* », contre nature. Mais ses efforts pour séparer les inflammations des authentiques tumeurs échouent, comme ceux de ses prédécesseurs.

Malgré ses dons d'observation, son esprit critique, son immense savoir, Galien laisse en définitive une œuvre à bien des égards artificielle. Elle a cependant le mérite d'être le premier système théorique de médecine jamais conçu. Elle présente, en outre, la particularité de se référer à un système religieux monothéiste, ce qui lui vaudra plus tard la faveur de l'Eglise de Rome. Ainsi s'explique sans doute l'influence tyrannique qu'exercera le Galénisme sur l'art de guérir pendant près de quinze cents ans.

En effet, les premières atteintes portées au système de Galien dans le domaine de l'oncologie datent de la Renaissance, et lui viennent de Vésale. Ses travaux conduisent ce brillant anatomiste à réfuter l'existence de la bile noire. La théorie humorale, dans son ancienne formulation, est rejetée et doit être remplacée. Paracelse, tout en conservant l'idée générale d'un mécanisme à médiation humorale, substitue à l'atrabile l'un des trois principes alchimiques, à savoir les sels minéraux, auxquels il fait jouer un rôle comparable dans le processus de la carcinogenèse. Cinquante ans plus tard, Van Helmont, qui reste prisonnier de l'esprit scholastique, propose un schéma qui fait intervenir un principe immatériel, l'archeus. Cette variété des théories avancées tout au long du XVI^e siècle pour remplacer celle de Galien, contraste avec la permanence du système de classification des tumeurs, qui demeure pratiquement tel qu'il avait été conçu au II^e siècle. L'augmentation de volume de l'organe atteint et l'absence de phlegmon représentent encore les seuls caractères nosologiques fondamentaux pour ce groupe de maladies où l'on retrouve, parmi les quatorze variétés de tumeurs répertoriées, le squirrhe, le sarcome, les ganglions, à côté des anévrismes et des verrues.

Aucun progrès ne sera fait, à l'Age classique, dans la connaissance de la nature réelle des cancers. Astruc, dans la première moitié du XVIII^e siècle, confond encore dans un même cadre nosologique lipomes, tumeurs fibreuses et sarcomes, et leur croit une origine commune : « quelque portion de la membrane cellulaire ou graisseuse qui est étendue sous la peau ». Cette période est en fait essentiellement marquée, dans le domaine de la cancérologie, par la découverte que fait Pecquet, au milieu du XVII^e siècle, du système lymphatique. La lymphe, qui est reconnue d'emblée comme l'une des principales humeurs de l'organisme, devient rapidement la clef de voûte du nouveau schéma de la carcinogenèse. Ce nouveau substitut de l'atrabile ouvre à la vieille théorie humorale des possibilités neuves d'application. Le processus de transformation de la lymphe en cancer, sous l'action d'une force vitale détournée de son vrai but — idée commune aux différents schémas de la carcinogenèse qui naissent à cette époque — est désigné par Lobstein sous le nom d'hétéroplasie. Pour Hoffman et Stahl, à la fin du XVII^e siècle, cette transformation correspond à la fermentation et à la dégénérescence de la lymphe. Pour Hunter, cinquante ans plus tard, elle correspond à un phénomène de coagulation. Louis, contemporain de Hunter, va jusqu'à distinguer une lymphe gélatineuse, cause de goitre, et une lymphe albumineuse, cause du squirrhe. Il faudra attendre les travaux de pathologie cellulaire de la première moitié du XIX^e siècle pour que le caractère erroné de toutes ces théories soit enfin reconnu. Mais la découverte du système lymphatique a d'autres conséquences et conduit à des observations de valeur dans le domaine de la clinique. C'est ainsi que le chirurgien Le Dran regarde, dès la première moitié du XVIII^e siècle, le cancer comme une maladie localisée au début et susceptible, dans un second temps, de se propager par voie lymphatique. Il décrit l'envahissement des canaux lymphatiques et des ganglions régionaux dans le cancer du sein et admet que la maladie est généralisée lorsque ces derniers relais sont franchis. Il réalise ainsi une

première esquisse, au demeurant parfaitement exacte, de l'histoire naturelle de ces tumeurs.

La cancérologie moderne naît entre 1750 et 1850. Les découvertes scientifiques qui la fondent relèvent principalement de l'anatomie pathologique. Les travaux de Morgagni, publiés en 1761 dans son ouvrage « Sur les sites et causes des maladies », établissent des corrélations anatomo-cliniques à propos de 700 cas, et notamment à propos des cancers broncho-pulmonaires et des cancers de l'appareil digestif — œsophage, estomac, rectum. Les tumeurs vraies sont enfin distinguées des tuméfactions non malignes sur des critères précis — deux mille ans après les premières tentatives infructueuses d'Hippocrate.

Les travaux histologiques réalisés à la fin du XVIII^e siècle et au début du XIX^e dans le domaine de la pathologie tumorale conduisent à des essais de classification qui échouent, parce que la nature cellulaire de la maladie cancéreuse n'est pas encore reconnue et parce que l'on considère toujours à cette époque les différentes tumeurs de l'organisme comme les manifestations multiples et variées d'un même agent pathogène. Ainsi, Laennec range-t-il les tumeurs malignes dans ce qu'il appelle la « classe des tissus sans analogues dans l'économie », les répartissant en deux catégories — squirrhés et tumeurs encéphaloïdes. De même, en 1827, Cruveilhier identifie un « suc cancéreux » qu'il regarde comme un signe anatomique caractéristique des tumeurs malignes.

Les obstacles auxquels se heurtent les médecins de ce temps sont vaincus quelques années plus tard, grâce au développement rapide de l'anatomie pathologique microscopique. Schleiden et Schwann, les précurseurs, démontrent la nature cellulaire de tous les organismes. Muller est le premier à pouvoir affirmer que les cancers sont des masses cellulaires, et non de la lymphe coagulée. Il détruit ainsi une thèse qui avait eu cours pendant deux siècles. Ce même auteur ébauche, dans son traité de 1838, le principe de la classification des tumeurs qui repose sur la comparaison de leurs caractères et de ceux des tissus sains. Mais, de façon assez surprenante, il n'admet pas qu'une cellule tumorale puisse provenir d'une cellule saine ; pour lui, elle tire son origine d'une matière germinale amorphe ou « blastème », dispersée parmi les structures tissulaires normales. Cette théorie blastémique de la genèse des cancers, qui porte encore les traces de l'influence de Galien, sera rapidement remplacée. En effet, Virchow, élève de Muller, reprend l'idée du parallélisme entre tissus sains et tissus pathologiques, et en développe toutes les conséquences logiques. Ses travaux le conduisent à affirmer, dans son ouvrage de pathologie cellulaire, publié en 1858, qu'une part déterminante de tout processus morbide se déroule à l'échelon cellulaire, et que toute cellule provient d'une autre cellule. Cette théorie cellulaire de Virchow permet de rattacher chaque tumeur maligne à un tissu particulier de l'économie. Elle conduit à reconnaître les processus néoplasiques comme autant de maladies distinctes qu'il devient possible de suivre dans leurs devenir respectifs (les travaux de Velpéau illustreront ce point). Enfin, elle

rend possible une analyse correcte du mécanisme de la dissémination métastatique.

Le terme de métastase est employé pour la première fois en 1829 par Récamier, pour décrire les localisations secondaires cérébrales d'un cancer d'origine mammaire, observé chez une jeune femme de 28 ans. Il y aura trois courants de pensée pour tenter d'expliquer ce phénomène de la dissémination métastatique. Selon la théorie dite de la dyscrasie primitive, une altération spécifique du sang est responsable à la fois de la genèse de la tumeur primitive et de celle des foyers secondaires. Selon la théorie de la dyscrasie secondaire, ce sont les sucs tumoraux libérés dans le sang à partir de la tumeur primitive, qui sont à l'origine des métastases. Cette dernière thèse, soutenue par Virchow et Broca, est celle qui paraît à l'époque la plus plausible. La troisième théorie est mécanique, et conçoit le processus métastatique comme la conséquence d'une migration, par voie vasculaire, de cellules issues de la tumeur primitive. Les résultats des travaux de Tiersch sur les cancers cutanés, de ceux de Waldeyer sur les cancers de l'appareil digestif, en fournissent à la fin du siècle une brillante confirmation. Néanmoins, cette théorie mécanique n'est pas totalement satisfaisante, puisqu'elle n'explique pas — c'est Paget qui le souligne — les inégalités de fréquence d'envahissement observées entre les différents organes de l'économie. Le rôle de l'organisme hôte dans le développement de la maladie néoplasique est (déjà) pressenti — intuition remarquable quand on songe au développement qu'a connu depuis le domaine de l'immunologie des cancers.

Alors que s'approfondit la connaissance de l'histoire naturelle des cancers, le problème de la — ou des — cause(s) de ces maladies reste très obscur. En témoignent le nombre et la diversité des théories proposées à cette époque pour expliquer la carcinogenèse. Dès 1775, Pott remarque la fréquence élevée du cancer du scrotum chez le ramoneur, et lui suppose une origine chimique — alors que la notion de substances cancérigènes ne sera introduite par Yamagiwa qu'en 1915. Rotikanski, au début du XIX^e siècle, avance l'idée d'une prédisposition, héréditaire ou acquise, à la maladie cancéreuse. Cette idée est reprise par Virchow, pour qui la conjonction d'un terrain prédisposant et d'une irritation chronique conduit à la formation d'un tissu de granulation peu différencié, lequel est susceptible d'évoluer secondairement sur un mode tumoral. La théorie de Paget ne diffère de la précédente que par l'importance qu'accorde cet auteur aux réactions de l'hôte dans la genèse du processus néoplasique. D'autres thèses sont proposées, qui ne connaissent pour la plupart qu'un succès éphémère. Ainsi celle de Conheim, élève de Virchow, sur l'origine embryonnaire du cancer, qui date de 1874. L'hypothèse d'un facteur vasculaire agissant au niveau d'éléments cellulaires qui auraient conservé des caractères embryonnaires est rapidement abandonnée. Il en va de même de la théorie trophoblastique de Béard, qui n'est qu'une variante de la théorie embryonnaire. Ribbert, en 1896, reprend l'idée d'une origine mécanique des cancers. Pour cet auteur, le traumatisme et les phénomènes de réparation tissulaire qui lui succèdent déterminent l'isolement de cellules dont la capacité de prolifération est

altérée. D'où le risque de transformation maligne. Le fait qu'une loi relative à l'indemnisation des patients atteints de cancer d'origine traumatique ait été votée au tournant du siècle témoigne du crédit accordé alors à cette théorie. A la même époque, de nombreuses observations font état de la présence de micro-organismes au sein des tissus tumoraux et sont à l'origine de théories « infectieuses » de la carcinogenèse. Les travaux de Fibiger marquent l'apogée de ce courant. Selon les résultats qu'il publie en 1913, ce pathologiste danois aurait obtenu expérimentalement chez le Rat des tumeurs gastriques malignes à l'aide d'une alimentation parasitée par un nématode qu'il appelle *Spiroptera Neoplastica*. Le prix Nobel de médecine lui est décerné en 1926. Mais personne ne peut reproduire ses expériences et la théorie parasitaire de la carcinogenèse est, elle aussi, rapidement abandonnée. Finalement, la seule observation valable dans ce domaine — infection et cancer — revient à Harrison qui, en 1889, note un taux élevé de cancers de la vessie chez les Egyptiens atteints de bilharziose.

Qu'en est-il aujourd'hui ? Dans ses grandes lignes, le schéma général de l'évolution des cancers, tel qu'il a été élaboré au siècle dernier, n'a pas changé. Mais l'importance des connaissances accumulées dans ce domaine permet maintenant de décrire l'histoire naturelle de chaque tumeur maligne en lui conférant toute sa spécificité. Par ailleurs, la génétique et l'analyse statistique, la cinétique cellulaire, l'immunologie, l'endocrinologie et la virologie sont à l'origine d'un profond remaniement des idées relatives à la carcinogenèse. Selon le schéma actuellement admis, le contrôle de la division cellulaire est sous la dépendance d'un programme génétique et fait intervenir deux types de circuits que représentent, d'une part, les contacts inter-cellulaires et, d'autre part, les hormones. Qu'un récepteur disparaisse, qu'un signal ne soit plus transmis et la cellule, libérée des processus de régulation, peut donner naissance à une tumeur. « Avec la notion de programme génétique », écrit François Jacob, « les vieilles querelles sur l'origine du cancer ont perdu beaucoup de leur signification. Que la lésion débute dans le noyau ou dans le cytoplasme, qu'elle soit la conséquence d'une irritation somatique, de la présence d'un virus ou du dérangement d'un circuit, tout ce qui empêche la réception d'un signal peut soustraire une cellule à la loi de la communauté. »

Et, pour conclure avec cet auteur : « Comprendre le cancer, c'est accéder à la logique du système qui impose aux cellules les contraintes de l'organisme. »

BIBLIOGRAPHIE

1. BARIETY M., COURTY C. — « Histoire de la médecine ». Presses Universitaires de France, seconde édition, 1978.
2. JACOB F. — « La logique du vivant. Une histoire de l'hérédité ». Gallimard, 1970.
3. KARDINAL C.-G., YARBRO J.W. — « A conceptual History of Cancer ». In : *Seminars in Oncology*, VI, 4, p. 396-408, 1979.
4. LECA A.-P. — « La médecine égyptienne au temps des Pharaons ». Dacosta, 1971.
5. LICHTENTHAELER C. — « Histoire de la médecine ». Fayard, 1978.