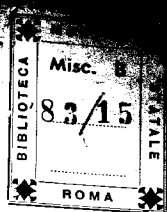




UNIVERSITE de ROME (Italie)



CENTRO SOCIALE STUDIO PRECANCEROSI

(CESPRE)

Policlinico Umberto I - Clinica Chirurgica. Rep. B

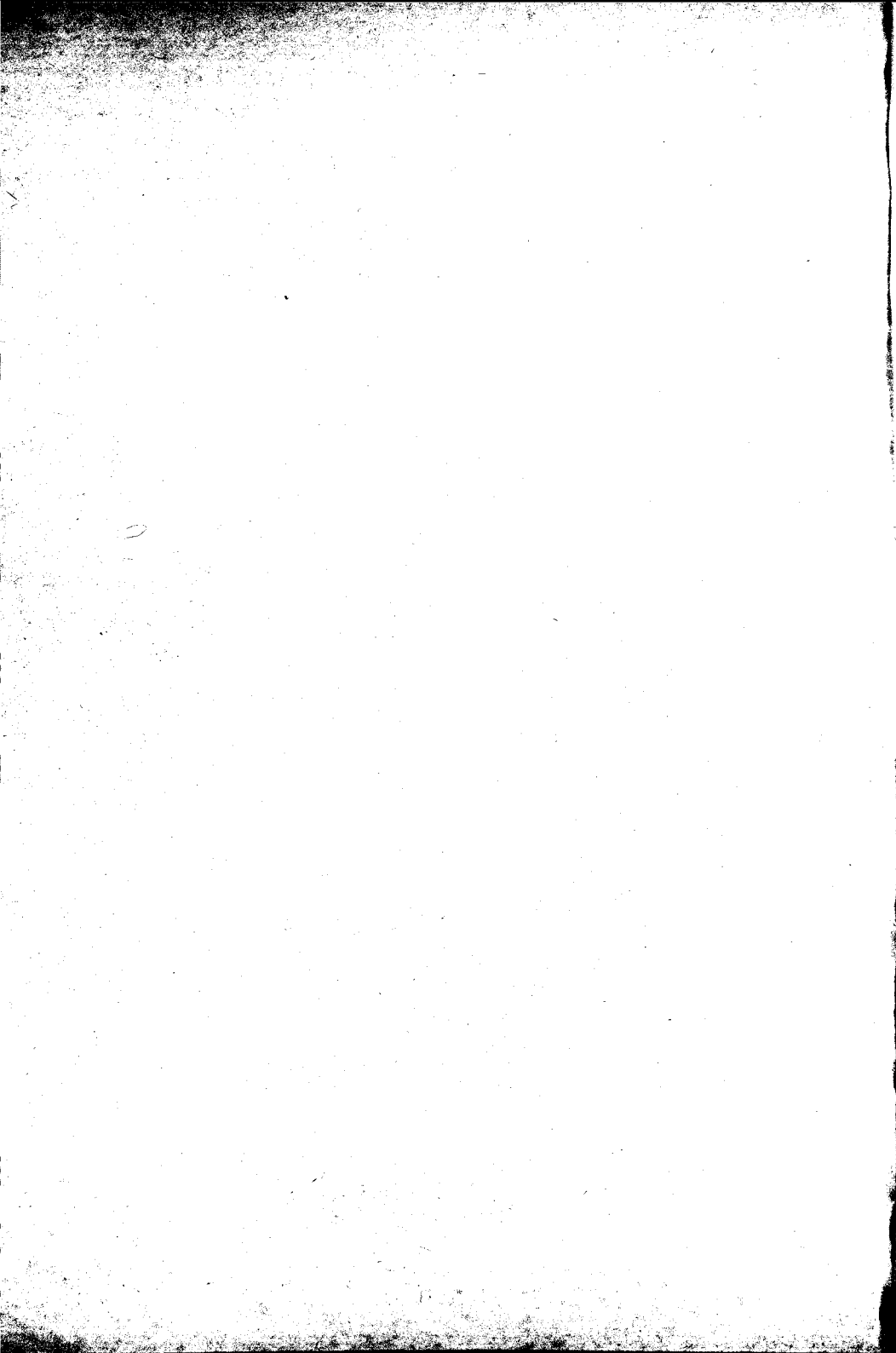
Misc B-83-15

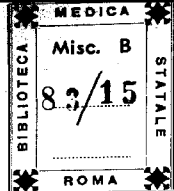
LES CONDITIONS ET LES
ETATS DU PRE - CANCER
(PROPHYLAXIE).

Document de travail élaboré
par le
Prof. Giorgio Alberto CHIURCO
Directeur du "CESPRE", Rome
Ordinarius de Pathologie Chirurgicale
et de Clinique propédeutique.

à l'intention du COMITE SCIENTIFIQUE - SERVICE DU CANCER -
de l'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - Genève - pour sa
Séance de Novembre 1963.

Rome, Août, 1963.





.....

Un exemplaire du présent Rapport, déposé au Service du Cancer de l' ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, Ge nève, est accompagné d'une Annexe, de 54 feuillets transparents doubles, comprenant environ 250 illustrations (photographies, reproductions, planches en couleurs, graphiques, etc.) avec légende, portant sur les études de cas effectuées au CESPRE (Peau et an nexes, parties molles, os ; voies aériennes supérieu res et inférieures; tube digestif; organes génitaux masculins et féminins, vessie), ainsi que sur des Re cherches épidémiologiques des états précancéreux et des cancers (statistiques) dans le monde, en Italie, (en particulier dans le Latium).

∟ Les documents originaux ainsi que les macro- et micro-pho = tographies des planches et les figures y reproduites se trouvent déposés au CESPRE. Une publication analogue est en préparation ∟

.....



LES CONDITIONS ET LES ETATS DU PRE-CANCER (PROPHYLAXIE)

par le Prof. Giorgio Alberto CHIURCO
Directeur du "CESPRE"

---o°o---

LES ETATS PRE-CANCEREUX

Introduction

Le domaine des états pré-cancéreux n'a pas encore formé l'objet d'études méthodiques des divers tissus et organes. Bien souvent, il n'a été question que de pré-cancers de la peau, et cela parce que les médecins eux-mêmes n'ont pas encore réalisé l'idée de ce phénomène à la fois biologique et clinique. Mon rapport a pour but de situer les données du problème et de préciser les conditions pré- et néo-plasiques pouvant prédisposer à l'établissement de ce "terrain ou substratum ou quid pré-cancéreux - cancérisable" qui précède toujours la malignité, en tant que condition pouvant - mais c'est précisément ce qu'il faut éviter - déclencher la cancérisation.

Je situe cette condition pré-néoplasique dans le cadre d'une étude de pathogénèse. Elle demande donc à être précisée. Nous ne saurions engager une action de prévention et de prophylaxie individuelle et sociale qui soit profitable, sans pour autant connaître ces précisions.

Malheureusement, malgré les développements de l'histopathologie, malgré même le microscope électronique, nous ne sommes pas encore à même de préciser quelles sont les modifications spécifiques et morphologiques de cette condition particulière, qui est un état dynamique et non pas statique, dont nous ne saurions fixer les données morphologiques (structure du protoplasma et du noyau) de même que nous ne saurions expliquer comment la cellule s'achemine vers sa mutation, alors que nous savons, par contre, ce qu'il en est de sa transformation maligne. Face à cette obscurité étiopathogénique, il est de notre devoir d'étudier la pathogénèse de ces formes néo-plasiques et cancéreuses initiales, c'est-à-dire de ces conditions qui précèdent les tumeurs (les nombreux agents co-cancérigènes, exogènes et endogènes).

Du point de vue pratique, nous distinguerons trois groupes de pré-cancers :

- a) - Les conditions pré-cancéreuses non contrôlables du point de vue clinique et histologique (troubles fonctionnels; métaboliques; déséquilibres, etc.)
- b) - Les conditions pré-cancéreuses cliniquement invisibles et contrôlables histologiquement (dépourvues de caractères morphologi-

ques précis, car elles évoluent d'une façon dynamique);

- c)- Les conditions pré-cancéreuses cliniquement visibles et histologiquement contrôlables.

Du point de vue pathogénique, le pré-cancer, en tant que phénomène à la fois biologique, clinique et statistique, décèle le terrain cancérisable ayant le pouvoir de se transformer dans le temps (état latent).

-°°°-

PREMIERE PARTIE

LES ACTIVITES DU "CENTRO SOCIALE PRECANCEROSI"

(C E S P R ` E)



LES ACTIVITES DU "CENTRO SOCIALE STUDIO PRECANCEROSI" (CESPRE)

Le CESPRE poursuit le but de contribuer à la lutte contre le cancer dans ce sens que la prévention et la prophylaxie doivent jouer le rôle majeur, du point de vue social, professionnel et scientifique. C'est pour ce motif que nos recherches et nos études s'adressent à la connaissance des conditions pré-morbides et pré-cancéreuses que l'on voit toujours apparaître préalablement à tout cancer dès que l'on se penche avec attention sur l'étude de l'histoire clinique des malades. Nos efforts s'adressent également aux enquêtes épidémiologiques et de pathologie géographique et démographique du cancer, afin de déterminer l'incidence et la fréquence cancéreuses, d'une part, et, d'autre part le type biologique de tumeurs existant dans une zone déterminée, dans une région, dans un pays - et cela pour les différents pays du monde.

Méthodes suivies dans nos recherches.

Dès l'année 1951-52, le CESPRE de Rome entreprit des recherches à la fois cliniques, statistiques, démographiques et pathologiques sur l'épidémiologie du pré-cancer et du cancer, en enregistrant les données à disposition de la littérature mondiale. Il mit sur pied en même temps une nouvelle méthode d'enquête dans le domaine professionnel et non professionnel ainsi que dans le milieu environnant. Cette nouvelle méthode était basée sur des enquêtes intérieures, au niveau du Centre et de l'Hôpital "Umberto I", d'une part, et, d'autre part sur des enquêtes extérieures, dans d'autres régions italiennes ou à l'étranger. Notre activité fut encouragée du point de vue scientifique par des savants, tels K.H. BAUER, W.C. HUEPER et RAFFAELE PAOLUCCI di VALMAGGIORE.

Le CESPRE a, donc: premièrement, organisé sa fonction clinique, statistique et scientifique; -deuxièmement, mis sur pied une méthode d'approche histologique, radiologique et de laboratoire des cas de malades traités au CESPRE, ou à la Section chirurgicale I = NAM-ENPAS, de Propriétaires exploitants, ainsi que de l'ENPDEP (pour employés de la fonction publique); -troisièmement, formé des sections cliniques, chirurgicales, prophylactiques contre le cancer.

En outre le CESPRE a établi une collaboration profitable avec les Hôpitaux et avec les Cliniques (Nous citons : Hôpital Santa Maria e San Gallicano; les Cliniques Universitaires de Gastro-entérologie, de gynécologie; les différentes sections chirurgicales, universitaires et hospitalières, de l'Hôpital-clinique "Umberto I" de Rome, ainsi que les autres Hôpitaux et Maisons de Santé) . Nous ne saurions omettre d'évoquer et de souligner l'aide morale et scientifique qui nous est venue de notre regretté Maître, le Professeur RAFFAELE PAOLUCCI, Directeur de la Clinique Chirurgicale de l'Université de Rome.

Dans le souci d'assurer au CESPRES une valeur scientifique soutenue, un Comité Scientifique a été formé. Les Membres du Comité scientifiques sont des professeurs d'université, des praticiens des hôpitaux et savants éminents. Le Président du Comité Scientifique est M.le Professeur Nicola PENDE, Sénateur, spécialiste en endocrinologie.

Nous nous efforcerons d'indiquer en synthèse les activités du CESPRES au cours de la période allant de 1951 à 1962.

(a) 46.570 sujets hospitalisés en cure libre, Il s'agit de malades affectés différentes formes morbides spontanées, professionnelles ou non professionnelles, et du milieu : dermatoses, dystrophies, dysplasies, dysmétabolismes, pré-cancers et cancers initiaux de la peau et de ses annexes, des muqueuses (de la bouche, de l'oesophage, de l'estomac, des intestins), du sein, de la thyroïde, des organes génitaux, de l'appareil respiratoire, de l'appareil uropoïétique, de l'appareil ostéo-articulaire, de l'appareil lympho-hémopoïétique, classés par organe et par tissu, sur la base des données collectées d'après les histoires cliniques du CESPRES, en consultant les archives des histoires cliniques et des fiches (complétées par des radiographies, ou des photographies ou encore par des réponses d'analyses histopathologiques contenues dans 970 dossiers et dans 1650 fiches environ). Des données de même nature ont été fournies par les fiches et registres des Sections Chirurgicales INAM et ENPAS, portant sur des milliers de sujets, étudiés et traités en cure libre du point de vue médical, ou hospitalisés et traités avec biopsies ou par opérations chirurgicales aux Sections chirurgicales de prophylaxie du CESPRES (Clinique "Marco Polo", Clinique "Villa Igea"). En particulier une collaboration factice a été établie d'une part avec le "Centre isotope-thérapeutique" à la Clinique "Marco Polo" et d'autre part avec le Centre analogue de la Clinique de Pathologie Médicale, et cela surtout pour les lésions thyroïdiennes.

(b) 10.960 malades traités dans les hôpitaux, de 1942 à 1958. Il s'agit de recherches effectuées dans leurs histoires cliniques, ou de contrôles directs effectués à la Clinique Chirurgicale pour des maladies gastro-intestinales. 3174 de ces malades étaient affectés par les terrains fragiles, mêmes cancérisables, de l'appareil digestif. Nous citons : au niveau de la bouche, des leucoplasies, des kystes, des cicatrices muqueuses anciennes, des épulides, des granulomes dus à des prothèses dentaires ou à des caries, -51; au niveau de l'oesophage, des leucoplasies, des cicatrices, des strictures, des sténoses dues à des substances caustiques, des ulcérations, des diverticules, des oesophagites -25; au niveau de l'estomac, des ulcères de l'estomac calleux de la petite courbe -424, des gastrites surtout atrophiques -263, des polypes gastriques -9, des néoformations malignes opérées ou pas opérées -546, des anémies pernicieuses et ca.gastrique -64; au niveau



de l'intestin, des ulcères du duodénum -1581, des diverticules du duodénum -14, des adénomes -3; des colites chroniques -129, des colites ulcéreuses et saignantes -9, des pelypes et des polypes gastro-intestinaux -56.

Ces cas ont été illustrés dans la publication italienne "LA RIFORMA MEDICA" (1958), et dans l'ouvrage "PRECANCEROGENESI E TUMORI PROFESSIONALI" (Vol.II, INAIL,1957), en collaboration avec P.Iannelle, jusqu'à l'année 1957 et ensuite avec d'autres chercheurs, jusqu'en 1959-60. L'ensemble des cas étudiés portent sur des lésions vérifiées ou suspectées -2237.

1.167 cas de cancer des voies bronche-pulmonaires (y compris 100 cas étudiés par Marcezzi)--1035 hommes et 132 femmes, dont 102 manoeuvres, 178 ouvriers spécialisés, 149 employés, qui étaient des gros fumeurs (de 30 à 60 cigarettes par jour). Dans l'ensemble 79,66% étaient des fumeurs, hommes ou femmes, et seulement 7,10 % ne fumaient pas. (La référence manque pour les 13,24 % restant.)

Le matériel "atteints par tumeurs bronche-pulmonaires" concerne la Clinique Chirurgicale, l'Institut "Regina Elena" et la Clinique de Pathologie Chirurgicale, de 1949 à 1956 (collab. A.Tarantini - INAIL, II vol. 1957).

7.180 autopsies, effectuées de 1943 à 1949 auprès de l'Institut d'Anatomie Pathologique de Rome, dont il a été tirée une étude anatomo-pathologique élaborée par De Matteis, en 1952, portant sur 1756 cas de cancer aux différents organes et sur 154 cas de cancer pulmonaire, correspondant à 2,14 pour cent des autopsies et à 9,6% de tous les autres cas de cancer. 8 autres cas de cancer pulmonaire ont été étudiés par Corasini Demel, 6 étaient des cancers bronchiaux et 2 des cancers alvéolaires.

229 cas de lésions au sein (220 femmes - 9 hommes) des 780 malades hospitalisés à la Clinique Chirurgicale de 1943 à 1956 et des 300 autres cas considérés pour la période allant de 1957 à 1962 portant sur des malades atteints de papillomes du bout de sein, par des rhagades, par des érosions, par des hypertrophies, des hyperplasies, des mastites chroniques, par des mammomes, des mastopathies kystiques et fibrokystiques d'un seul sein ou des deux seins; par des tumeurs nodulaires, des adénomes, Reclus, des gynécomasties, des tumeurs bénignes et malignes, des fibroadénomes, sein sanglant, par des tumeurs dues à l'emploi de doses disproportionnées d'oestrogènes, par des cancers qui se sont implantés sur de véritables lésions traumatiques, par la maladie de Bowen et Paget, ces manifestations morbides ayant été étudiées au CESPRES et à la Consultation INAM et ENPAS.

156 cas d'affections au niveau de la thyroïde, étudiées au CESPRES, en cel-

laboration avec les Centres Isotopothérapeutiques (dépistages par tracé, métabolisme basal et scintigramme, de goitres nodulaires chez des malades hospitalisés/"Centro Profilattico").

23.728 malades, étudiés d'après leurs histoires cliniques classées à l'Hôpital Dermatologique "S.Maria e S.Gallicane". Il s'agit de malades qui étaient soit reçus à cet hôpital, soit traités en cure libre. Une collaboration étroite s'était établie en 1951-52 avec le Directeur de l'Hôpital, M.le Professeur Granelli et se poursuit encore à l'heure actuelle. Le matériel dont il s'agit a été collecté pour le Congrès Mondial du Cancer de Moscou. En particulier : des dermatites, des dermatoses, des leucoplasies. Dans 1880 cas, il s'agissait d'épithéliome de la peau (769 ménagères, paysannes, femmes mariées, 669 cas d'épithéliomes surtout baso-cellulaires, au niveau de la figure, du front, des paupières, du nez, du menton, parfois du pied ou de la main. 1111 cas d'hommes, paysans, ouvriers, chauffeurs, retraités, manoeuvres, charpentiers, mécaniciens. Presque tous étaient mariés. De ce nombre, 643 cas étaient des épithéliomes, surtout baso-cellulaires, et, dans une mesure moindre, des épithéliomes spino-cellulaires au niveau de la figure, du front, du nez, des régions pré-auriculaires, labiales. Il s'agissait souvent de cas avec des précédents syphilitiques, avec des dermatoses, des ulcères, des cicatrices, des eczéma, et même des psoriasis, du lupus et des mélanomes ayant donné lieu à cancer, ou encore d'anciennes cicatrices dues à la syphilis, maladies de Bowen et Paget, xeroderma pigmentosum. Ce sont parfois des pré-cancers difficiles à classer au niveau de la figure, chez des sujets atteints de photo-sensibilisation aux rayons U.V. Il s'agit en général de paysans et de marins, ou de leurs enfants issus de mariages entre cousins (ceci est vrai surtout à l'égard du xeroderma pigmentosum).

Les Recherches et les Enquêtes dans les provinces italiennes.

En 1956-1957, le CESPRES a adressé des lettres circulaires et des imprimés à toutes les provinces italiennes. Il a reçu 28 réponses, venant d'Hôpitaux et de Cliniques des suivantes villes : Bologne, Brescia, Come, Gênes, Cremona, La Spezia, Lecce, Livourne, Mantoue, Messine, Milan, Monfalcone, Padoue, Parme, Pérouse, Pistoia, Rome, Sassari, Tarente, Terni, Turin, Trente, Udine, Varese, Vercelli, Vérone.

C'est ainsi qu'il a été possible de recueillir les données portant sur 333.253 malades hospitalisés ou soignés en cure libre, étudiés de 1953 à 1956, et suivis dans les divers centres hospitaliers ou universitaires. De ce nombre, 5.764 malades étaient atteints de pré-cancers au niveau, respectivement, de la peau (dermatose, Paget, Bowen; craurose, lupus irradiatus dégénéré, xeroderma, etc. : 2357 cas), de l'appareil digestif (leucoplasies, gastrites, ulcère gastrique, anémie perniciose et ca.gastrique, polyposes, polypes, etc. : 1452 cas): des organes génitaux féminins (mastopathies kystiques, fibro-kystiques, lésions de la portio, cervicite, tumeurs de l'utérus, etc. : 1891 cas). Nous continuons de recevoir des réponses aux nouvelles circulaires et sollicitations adressées à toutes les provinces et aux communes italiennes.

Enquêtes portant sur le pré-cancer et sur le cancer dans différents Pays de l'Europe, de l'Amérique, de l'Australie, de l'Afrique et du Moyen et Extrême Orient.

En 1955, en 1956 et en 1957 le CESPRES a envoyé des formulaires et des circulaires aux Directions de la Santé et aux Ministères de la Santé de 94 Pays, soit directement, soit par l'intermédiaire des Ambassades de ces Pays à Rome, en les invitant à recueillir les données à disposition dans chaque Pays sur les pré-cancers et sur les cancers initiaux, au niveau de la peau et des autres tissus, des organes et des appareils.

L'invitation à participer à cette enquête s'adressait également aux savants spécialistes du cancer et aux médecins du travail des divers Pays.

Les questionnaires ont été remplis par 35 Pays. Quelques-uns ont répondu négativement aux questions posées.

Dans le but d'aboutir à l'établissement d'un tableau épidémiologique du pré-cancer et du cancer, professionnel, non professionnel et du milieu, englobant tous les pays européens, et non seulement l'Italie, le CESPRES a envoyé des questionnaires portant sur le thème "PRE CANCERS et CANCERS DUS AU TRAVAIL" à tous les Pays membres de la Communauté Economique Européenne, ainsi qu'à la Suisse, à l'Autriche et à la Yougoslavie. Des données ont pu être recueillies, mais elles sont loin d'être exhaustives. Ces études se sont intensifiées en 1960, pendant la période où CESPRES a été engagé dans une enquête portant sur "LA MALADIE SILICOGENE PULMONAIRE. SA RELATION AVEC LE CANCER PULMONAIRE" publiée dans "Sicurezza Sociale" (ACLI, 1961). Cette importante question a été traitée sous différents points de vue : les professions frappées de silicozes; données statistiques et risques de la silicose en Italie (Cette étude a été effectuée par le Directeur Médecin Chef de l'INAIL, Prof. Ricciardi Pollini); risques auxquels peut exposer la profession, pathogénèse et les différentes formes anatomo-cliniques et anatomo-radiographiques. Cette recherche a été effectuée en tenant compte des données positives, douteuses et négatives à disposition, par ventilation des différentes maladies - d'après leurs formes, congénitales ou acquises, - : les pneumoconioses, les fibroses dues au travail, les états pré-cancéreux, les terrains cicatriciels, suites de tuberculose, les états métaplasiques, les états dus à des stimulations irritantes, les asbestoses, les lésions dues aux métaux et leur relation avec le cancer pulmonaire.

Ce matériel concerne 6 cas étudiés au CESPRES du point de vue anatomique, histopathologique, et, pour les cas controversés, du point de vue de l'expertise médicale, lorsqu'il y a eu désaccord entre l'Organisme Assureur et la Direction du Patronat ACLI.



La question posée était la suivante :- Peut-il y avoir un rapport entre d'une part la silicose et d'autre part le cancer pulmonaire?

L'étude menée par CESPRE a discutée les différentes thèses favorables, contraires ou incertaines à l'égard de cette question et a mis en évidence les points suivants :

- a) - qu'il ne faut jamais refuser une relation morbide, dès que l'on est en présence de données cliniques et radiologiques relevées chez les sujets, dans chaque cas particulier;
- b) - qu'il faut avoir au moins une attitude de doute dès qu'il s'agit de cas suspects, et cela afin de protéger le travailleur contre le risque lié à son travail particulier;
- c) - qu'il y a lieu de dresser des statistiques soignées et suivies portant sur la silicose et sur ses complications, et cela dans l'intérêt de la prévention et de la prophylaxie contre le cancer;
- d) - que dans le domaine de la pathologie professionnelle, non professionnelle et du milieu, le chapitre qui étudie les lésions des voies aériennes supérieures et inférieures est le plus important, après le chapitre des dermatoses.

Soulignons que l'Allemagne, qui est le Pays ayant donné le plus grand nombre de renseignements au CESPRE, a déploré qu'il n'existe pas de statistiques sur les pré-cancers et sur les cancers professionnels, et que, par ailleurs, les statistiques en général sur les maladies professionnelles sont insuffisantes. La Yougoslavie a donné une réponse négative. La France, la Belgique, la Suède et les Pays-Bas ont donné des renseignements moindres.

Les contrôles des malades dans le temps - Prophylaxie contre le cancer.

L'une des activités majeures du CESPRE consiste à contrôler dans le temps les résultats des traitements appliqués aux malades, de puis 1951-52 jusqu'à 1962-63, soit au Centre même, soit dans les Sections de Prophylaxie, par des interventions sanitaires, bioptiques et chirurgicales. La vérification des résultats à longueur d'années est en effet une leçon très importante.

Etant donné que le but principal du CESPRE est celui d'assurer la prévention et la prophylaxie du cancer, des groupes de 15 - 20 malades traités sont convoqués un jour de la semaine (le vendredi, de 8 à 13 heures) pour une visite de contrôle des mois ou des années après la première visite ou la première intervention. Ce contrôle est gratuit pour les malades et a donné des résultats très flatteurs. En effet, le CESPRE a pu ainsi contrôler 4.608 sujets.



La prophylaxie et la prévention contre le cancer ont lieu donc, pour autant que possible, sur le plan individuel et social :

- a) - en surveillant l'organisme humain à l'égard de son bilan général, en redressant ces phénomènes, basés sur des altérations biochimiques pouvant être corrigées avant que des déséquilibres ne s'installent avec les caractères de l'état morbide spécifique;
- b) - en surveillant avec la plus grande attention le terrain hormones par correction, si besoin est, surtout chez les sujets jeunes, porteurs par exemple de formations noirâtres et de grains mélaniques. Il faut observer l'agrandissement, le prurit, etc.; mais ne jamais traumatiser) L'alcalose sanguine et des tissus peut être redressée grâce à une alimentation adéquate et par une thérapeutique médicale et hygiénique (en surveillant la glycémie, les matières minérales et du métabolisme du calcium et du magnésium);
- c) - en intervenant par une action prophylactique et de prévention capable de repousser toutes chances d'attaque, de dépister les altérations et les diminutions congénitales, ainsi que les lésions acquises. En effet, celles-ci pourraient devenir irréversibles, alors qu'elles sont encore réversibles, et entraîner fatalement l'issue d'un cancer (Il y a lieu de surveiller l'hygiène de contrôler les maladies précédemment supportées, la syphilis, s'assurer que l'alimentation est appropriée, se méfier de la prédisposition héréditaire au niveau d'un organe ou d'un tissu déterminé, à certaines époques de la vie : le cancer au sein et de l'utérus pour les femmes, cancer au niveau de l'estomac, des poumons, de la prostate et de la peau chez l'homme).

En ce qui concerne, en particulier, la prévention et la prophylaxie sociale, la médecine et la clinique nous indiquent ce que l'on peut réaliser grâce à une prévention générale cancérologique, non seulement au niveau des individus particuliers, mais également - et surtout - au niveau des équipes au travail, des foyers, des classes sociales vivant en communauté, des milieux industriels et des usines. Il est cependant fort regrettable que, jusqu'à présent, ces critères d'orientation de l'action dans le domaine de la prophylaxie contre le cancer sont fort peu répandus et ne sont appliqués que dans très peu de Pays.

L'organisation scientifique et médicale.

Le CESPRES a fait tout effort pour donner à la recherche scientifique et clinique des buts concrets et utiles. Il a affirmé la nécessité de généraliser ces directives dans de nombreux rapports et communications portant sur des études et des recherches cliniques.



ques, statistiques, histopathologiques, et même de laboratoire et expérimentales. Dans cette oeuvre qui est d'une importance majeure, une aide précieuse et une collaboration sans réserve lui ont été assurées en premier chef par les éminents savants, M. Condorelli, Directeur de la Clinique Médicale de l'Université de Rome, et M. Granelli, Directeur de l'Hôpital S. Maria e S. Gallicano, qui ont établi des relations suivies d'échange de données statistiques, par une mise en commun des résultats et du matériel d'étude. Cette collaboration factice a pu être établie de manière durable avec des Centres d'autres Pays, tels que le "Department of Health Education and Welfare", le "Environmental Cancer Section National Cancer Institute" (Chief, prof. W.C. Hueper) ainsi que la "Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg" (Directeur le prof. K.H. Bauer), le "Simmelweis Institut endokrinologie, Mikrobiologie, Biokemie" Bremen, (Prof. Guya de Szilvay), le "Zuccala Medical Research -Lab.", Hartford (Dr. Zuccala, lab.), l' "International Committee on Histological Definitions -Proceedings by Correspondance" 1959-61 (Proff. G. Wied-Graham-Inter. Congress Wien, sept. 1961, sous la direction du prof. H.F. Bettinger, Victoria USA).

Le CESPRES dispose :

- d'une bibliothèque très riche en ouvrages portant sur la cancérologie, sur les pré-cancers, sur les maladies professionnelles (environ 790 ouvrages et revues);
- de 154 fichiers, contenant des extraits d'études particulières pour les différents tissus et organes;
- plus de 1.200 diapositives à couleurs, 2.500 photographies, figures, dessins, schémas portant sur les différents types de lésions.

Tout est classé par argument : épidémiologie du cancer (par pays) et étiopathogénèse; habitudes, coutumes, moeurs, abus de différents peuples, moyens et matières physiques et chimiques, organiques et inorganiques, employées dans le travail, radiations et énergie nucléaire, pollution de l'atmosphère et de l'air des lieux de travail, des usines, des industries, la fumée du tabac et le cancer pulmonaire; leurs moyens de prévention et de prophylaxie.

L'ensemble des données statistiques quant à la fréquence et à l'incidence du cancer dans le monde entier sont imposants. En effet le CESPRES a lié des relations avec les Centres analogues de l'Europe et des autres continents, en établissant par là un réseau serré à l'intérieur duquel peuvent désormais circuler les renseignements dans toutes les directions. Les correspondants du CESPRES ne sont pas seulement les Centres de Recherches, mais également les Ligues pour la lutte contre le cancer, les cliniques, les institutions s'occupant de la médecine du travail, ou encore des savants spécialistes en la matière.

En ce qui concerne le fichier bibliographique, il se com-



pose, à l'état, de : - 7.230 fiches dactylographiées, classées par argument; - de 11.600 fiches portant les titres d'ouvrages qui sont publiés dans le monde, concernant les tumeurs; - de 10.000 fiches environ concernant les accidents du travail, sous le profil du lien pouvant exister entre les traumatismes et les tumeurs.

Quant au matériel clinico-pathologique concernant les malades du CESPRES, hospitalisés dans les sections de prophylaxie, de chirurgie, d'isotopo-thérapeutique, il se trouve classé dans des dossiers. Ceux-ci contiennent l'histoire du malade, des photographies, des figures macro et microscopiques; des plaques histopathologiques en verre, recueillies dans des classeurs spéciaux complètent cette documentation. Elles sont au nombre d'environ 3.000, chacune avec sa pièce en paraffine y relative, permettant d'étudier n'importe quel cas, et ont été établies à partir de 1951. En parallèle, un fichier contient les fiches se rapportant aux dossiers. Ces fiches sont classées par ordre alphabétique de la maladie et par ordre alphabétique des malades (avec mention du sexe, de l'âge, de la profession, de la classe sociale, etc.)

Les recherches de Laboratoire consistent à dépister et à étudier, par tous les moyens à disposition - et les difficultés sont énormes et toujours nombreuses, étant donné que les ressources financières du CESPRES ne sont certes pas de nature à aider à en surmonter aisément du moins quelques-unes - chaque cas ou chaque question, clinique ou pathologique, se rapportant au cancer directement, ou aux conditions et états du pré-cancer. Rien de ce qui peut avoir un intérêt quelconque de laboratoire, dans le domaine viral et de la précancérogénèse, ne saurait être étranger à l'équipe des chercheurs du CESPRES.

Dans le cadre des vastes enquêtes hématologiques (réalisées, comme il a été rappelé précédemment, en collaboration étroite avec, d'une part, la Clinique Médicale de l'Université de Rome, et, d'autre part, avec l'Hôpital "S. Maria e S. Gallicano") les recherches portent sur l'étude sérologique de malades affectés par des lésions pré-morbides, pré-cancéreuses ou cancéreuses initiales et autres formes de maladie. Nous citons : "La réaction d'hémo-agglutination passive dans l'étude immunologique des processus néoplasiques" 1963 (Clinique Condorelli - coll. Trimarco, Costa, Ravetta).

A partir de la constatation que dès 1914, George CRILE et ensuite CITELLI avaient dépisté l'hémolyse du sang chez les sujets porteurs de cancer, le chimiste de laboratoire ZUCCALA (USA) a repris cette idée de Crile, dès 1925, suite à une observation occasionnelle qu'il eut à faire et qui attira son attention



à propos d'un sérum soumis à réaction Wassermann. C'est ainsi qu'il a orienté sa recherche au dépistage d'un test sérologique chez des sujets atteints d'états précancéreux ou de cancers véritables. Le CESPRES a repris pour son compte ces études de la réaction hémolytique, en modifiant également le procédé de la méthode "Zuccala Lytic Test", voulant vérifier si réellement cette réaction existe dans le sang des sujets précancéreux et dans le sang d'autres sujets, aux fins de la comparaison des données obtenues, d'une part, des malades et d'autre part, des sains du même âge et du même sexe. Cette méthode devrait permettre d'expliquer ce que donne éventuellement, ce phénomène sérologique, comme valeur biologique. Il semble que la réaction hémolytique n'est pas détectable chez les sujets normaux.

Il y aurait utilité à pratiquer des recherches sérologiques en employant le "Zuccala Lytic Test" en collaboration avec les radiologues et les spécialistes des Instituts de radio-isotopothérapie, qui, depuis des années, se penchent sur la question de savoir si la réponse positive de la réaction hémolytique (une véritable "réaction pré-cancéreuse") peut être considérée comme étant une bonne alerte (Warning). A ce sujet, les renseignements que nous pouvons tirer de Lawrence Smith et Wilson sont très intéressants.

Le CESPRES a également entrepris des recherches sur le comportement des acides nucléiques de tumeurs expérimentales sous l'action de l'épiphyse pour un emploi parentéral et pour des greffes. Ces études ont été amorcées par Mme Radino, d'après une suggestion du Prof. Pende, à l'aide du microscope à fluorescence aux fins du dépistage du DNA et RNA sur des cellules cancéreuses de la tumeur ascitique, avec une technique histographique à la timidine marquée ou bien au P 132. D'autres recherches s'adressent au comportement des acides nucléiques de tumeurs expérimentales sous l'action du RNA et de l'épatoxe expérimental avant et après la greffe de pinéale (Pende-Radino-Chiurco).

En outre, le CESPRES travaille en collaboration avec le Radio-Cinétomètre Petroselli-Chiurco, au niveau toujours du diagnostic, pour ce qui est des observations sur la radioactivité biologique de tissus et d'organes normaux et pathologiques, pour ce qui est spécialement du cancer et du pré-cancer: le "probe-analyseur" sur la partie malade accuse en effet des variations à partir du 0-centre, au micro-ampéromètre. Nous nous devons de citer les Organismes grâce auxquels le CESPRES a pu réaliser certaines importantes enquêtes: la Confédération italienne du Commerce et du Tourisme, l'Institut Centrale de la Statistique, les Services du Recensement, de l'Hygiène, de la Statistique de la Municipalité de Rome, l'INPS (Office National de la Prévoyance Sociale), l'ensemble hospitalier "Pio Istituto S. Spirito e Ospedali Riuniti", la "Lega contro il fumo" (Cucco). En sollicitant ces collaborations importantes et précieuses, nous avons suivi l'appel lancé à ce propos par l'Organisation Mondiale de la Santé.



DEUXIEME PARTIE

TABLEAU ANATOMO-CLINIQUE DE SYNTHESE
DU DEPISTAGE DES CONDITIONS ET DES ETATS DU
PRE - CANCER.

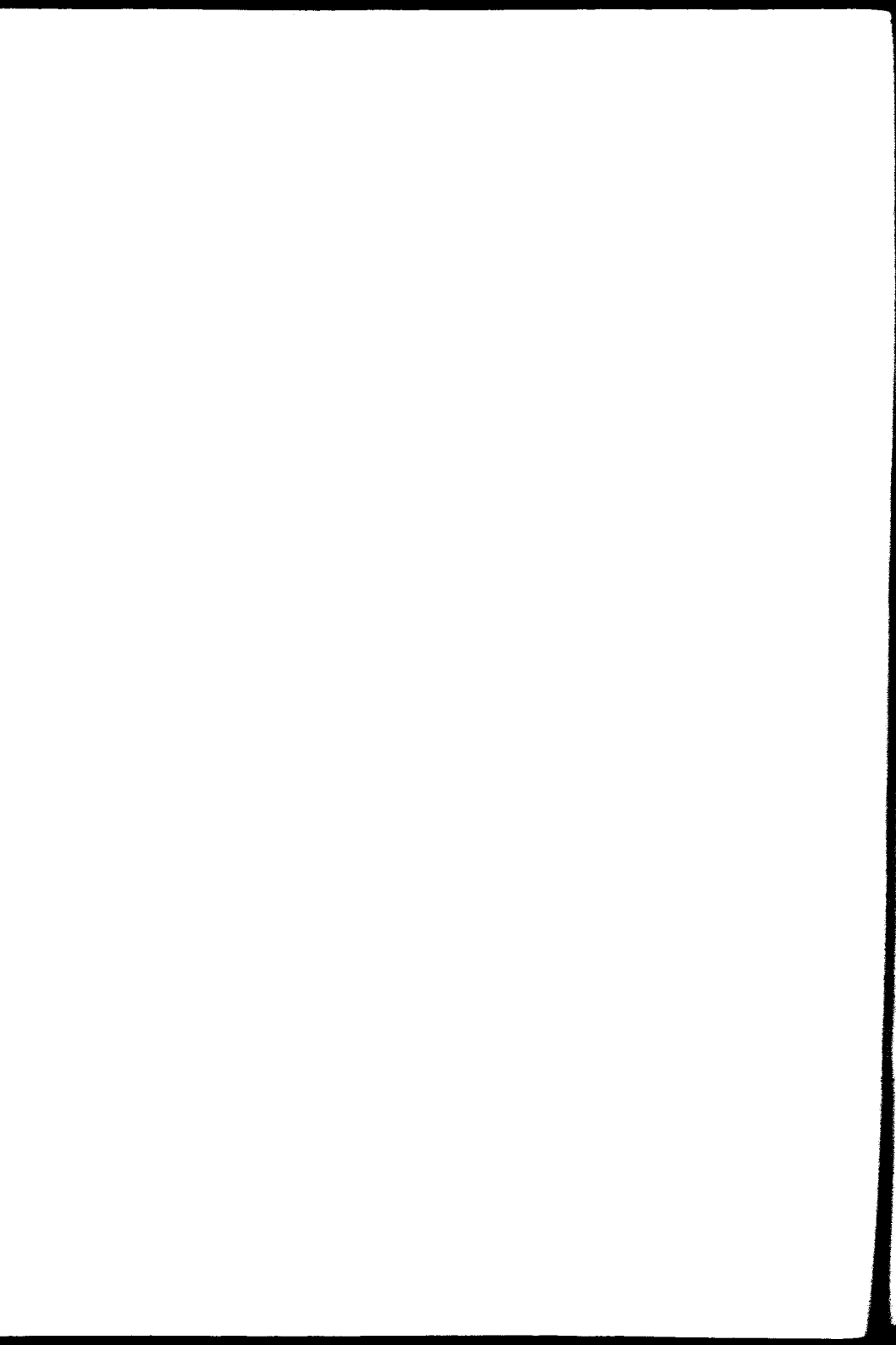
TABLEAU ANATOMO-CLINIQUE DE SYNTHÈSE DU DÉPISTAGE DES CONDITIONS ET DES ÉTATS DU PRÉ-CANCER.

Le CESPRES procède dans ses recherches suivant deux directrices de base :

- 1) - Une conception biologique, clinique et statistique d'approche du problème des conditions et des états du pré-cancer et du cancer;
- 2) - La recherche des terrains cancérisables, aux fins du diagnostic précoce.

Il est en effet d'une importance majeure, car cela constitue la seule chance d'arrêter l'issue fatale de la maladie, de savoir dépister à temps quel est le "terrain" sur lequel une condition du pré-cancer va préparer un état précancéreux. Si ces terrains sont négligés ou ignorés, s'ils ne sont pas immédiatement soumis à un traitement adéquat, pire s'ils sont traités à base de substances caustiques, ou avec une thérapeutique irradiante, ou en employant une intervention chirurgicale imparfaite, c'est alors que ces terrains deviennent extrêmement dangereux. Ils se situent au niveau :

- de la peau et de ses annexes: Kératoses, hyperkératoses professionnelles et séniles, cicatrices de brûlures ou dues à des substances chimiques, chéloïdes, dermatoses professionnelles ou non, du milieu, fistules, ulcères vénériens, lupus, verrues, cornu cutaneum, dysplasies, adénomes sébacés, naevi, radio-dermites chroniques, dyskératoses, lupus vulgaris irradié, etc.
- de la peau, en corrélation avec des organes internes: pigmentations, taches, Paget, Bowen, xéroderma pigmentosum, Recklinghausen, mélanomes acanthosis nigricans, à rapporter à une prédisposition du tissu ou d'un organe, à des tares dans la famille, à la consanguinité, etc.
- de l'appareil ostéo-articulaire: ossifications musculaires post-traumatiques, ostéites, fistules incorrectement soignées,

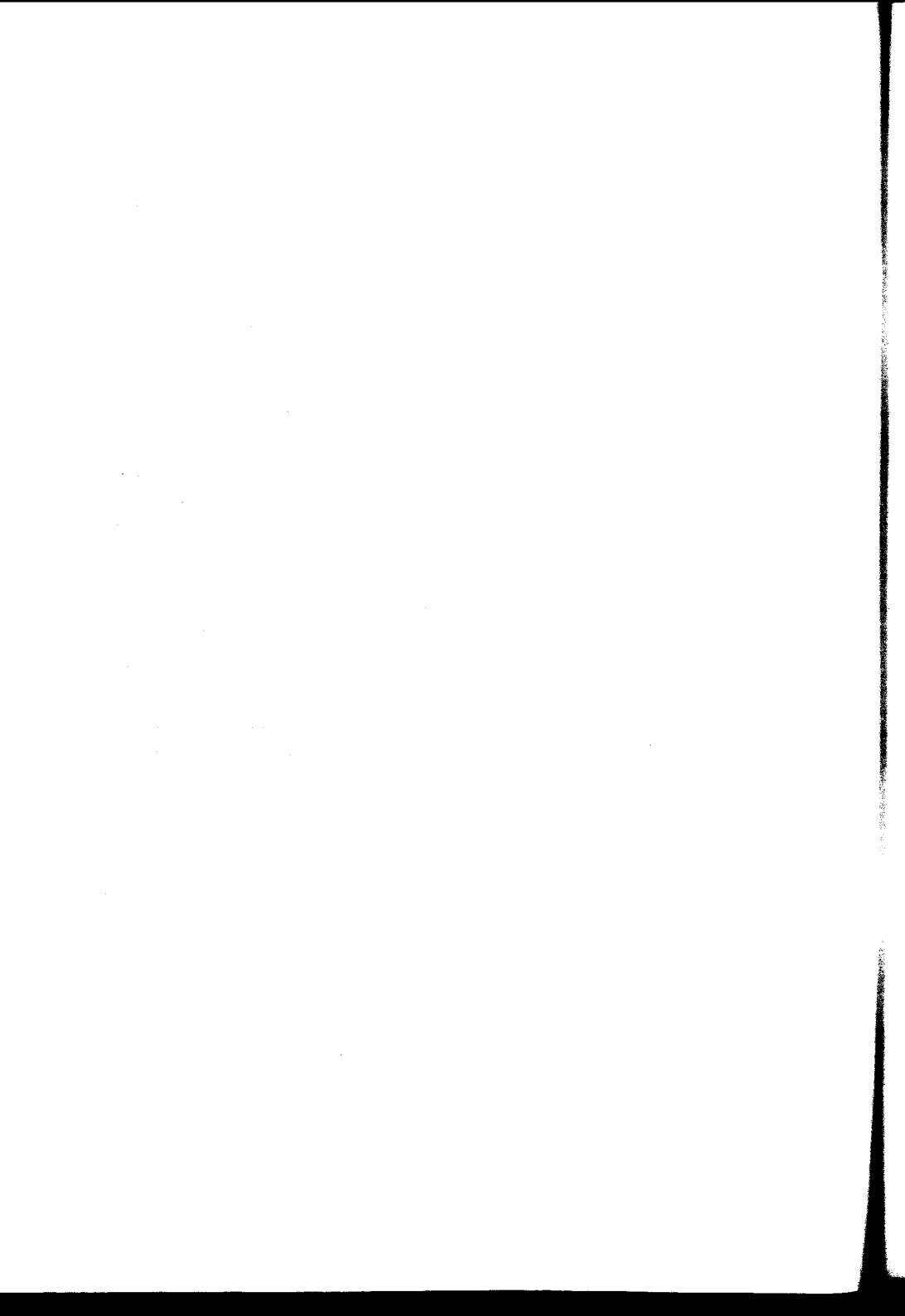


corps étrangers retenus, processus liés à des facteurs physiques, chimiques, traumatiques ou inflammatoires sub-aigus ou chroniques, nécroses, hémangiomes, lipomes, xanthomes, kystes chondromes, exostoses, ostéites déformantes de Paget, ostéochondrite; lésions dues à des substances radioactives (thorotrast, thorotrastomes, colorants pour pancartes lumineuses, isotopes);

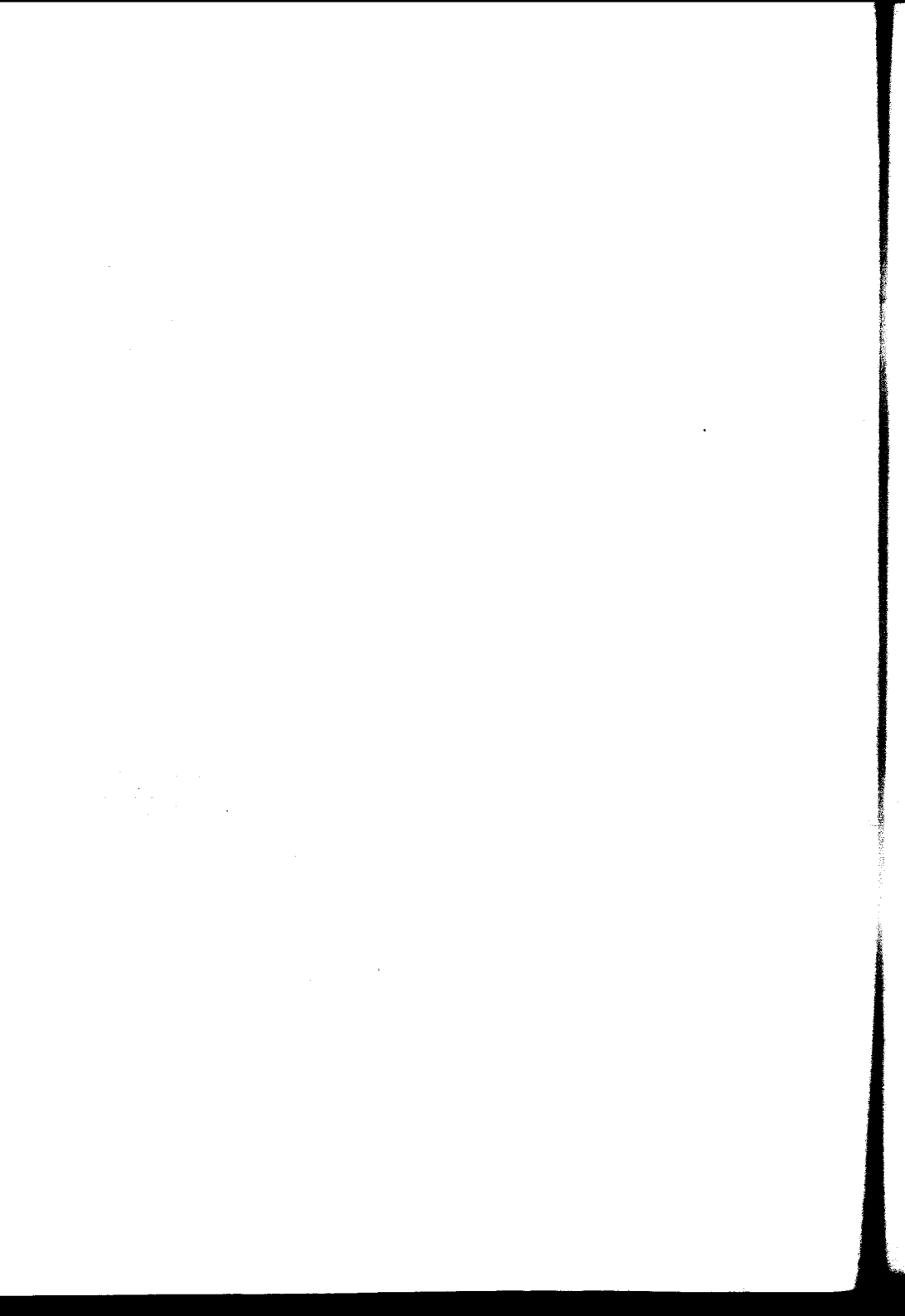
- de l'appareil digestif. - Bouche: cicatrices anciennes, cheilites, ulcères dus à la chaleur, à une prothèse ou à la position couchée du corps, à une mauvaise hygiène, à des dents brisées, leucoplasies des fumeurs - fugu aintru - hyperplasies, atrophies, gengivites, processus favorisés par la syphilis, par l'alcool, betel, chutta, ou par une thérapeutique irradiante inadéquate, épulis, kystes, hétérotypies, épithéliales, inclusions dentaires, granulomes dentaux, naevi pigmentés, ostéo-dystrophie, adamantinomes, lichen ruber planus, glossites interstitielles ou chroniques dues à syphilis, lésions dues à des tares constitutionnelles, à avitaminose, à des lésions de syphilis, tuberculose, intoxications chroniques; Pharynx: syndromes de Plummer-Vinson, lésions des muqueuses avec anémie achlomydrique. Oesophage: leucoplasies, ulcères, sténoses, processus inflammatoires, oesophagites, diverticulites, rétrécissements normaux et pathologiques dus à des substances caustiques, trajets répétés, dysplasies kystiques, papillomateuses, fibreuses, adénomateuses et cicatricielles, polypes et polyposes, diverticules. Estomac: gastrites chroniques atrophiques, suiv. Konyetzny, ulcères de l'estomac et du duodénum, polypes, polyposes, certaines tumeurs bénignes, anémies pernicieuses, etc.. Intestin grêle: ulcères du duodénum, adénomes, tumeurs du grêle - rarement - carcinomades. Gros intestin, sigma: polypes adénomateux, polyposes, diffuses familiales, colites ulcéreuses sanguinolentes, diverticules. Rectum: polypes proctites, rhagades, condylomes, adéno-acanthomes;

- du foie: lésions déclenchées par des facteurs alimentaires, cirrhoses du foie, fréquentes chez les peuples orientaux, inclusions d'ébauches cortico-surrénales aberrantes; hyperplasies dues à nodosités; hépatites ou hépatoses cirrhogènes dues à parasitoses, à des troubles diététiques (dénutrition); rôle des "environmental factors" dans les cancers primitifs;

- de la vésicule biliaire: calculoses, états irritatifs, cholecystites à fraise et calculeuses;



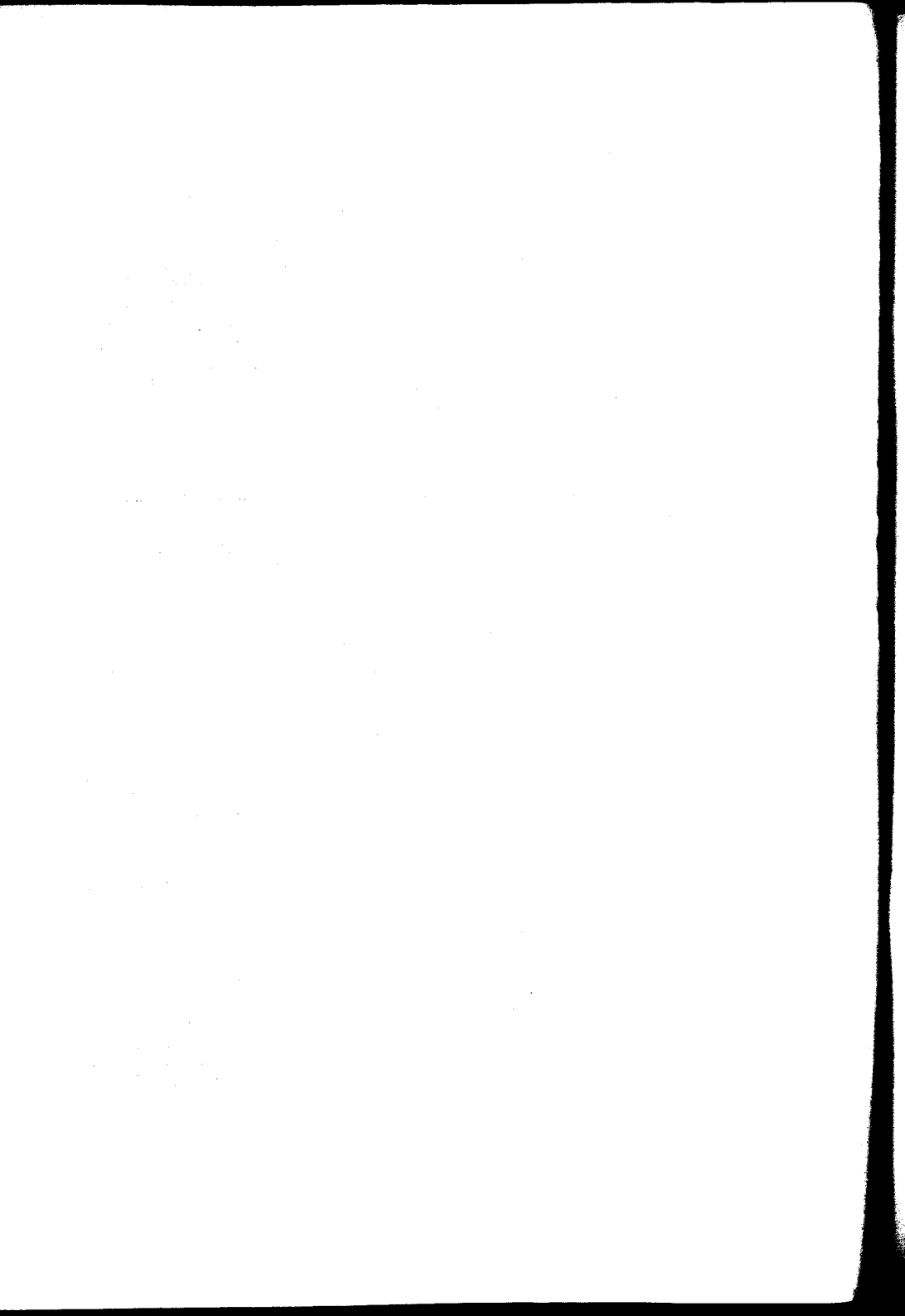
- de l'appareil uropoïétique - rein - urètre - vessie. Rein: hétérotopies et inclusions du tissu cortical surrénal, hy-pérnéphromes, phéochromocytomes, lithiases, pyonéphroses : Vessie : télangiectasies, leucoplasies, lésions dues à des parasites, bilharzioses, - en Amérique du Sud et en Egypte-ou dues à des amino-nitrédérivés; cystites kystiques et glandulaires, diverticuloses, calculoses, polypes, papillomes;
- du sein : mastopathies, à partir du simple état latent à la mam-mose de Reclus, sein sanglant, tumeurs bénignes, adé-nomes, fibroadénomes et mastomes avec de rares possibilités de transformation; papillomes intrakystiques avec une propension marquée à se maligniser; Paget;
- de la thyroïde : goîtres nodulaires, formes goitreuses dues à carence de iode; goîtres diffus (peu ou point malins); adénomes cancérigènes;
- des organes génitaux féminins. - Grandes lèvres : leucoplasies kraurosis vulvaires, lésions de grattage. Vagin-utérus: vaginites, cervicites chroniques, érosions du col, hyperplasies adénomateuses, métaplasies, endométrites. / A noter que la région clitoridienne est exposée en mesure égale, s'il y a manque d'hygiène, aux irritations chroniques, aux érosions, et partant à leurs conséquences néfastes, tout comme le si-lon balano-préputial. /
- des organes génitaux masculins. - Pénis : phimosis, leucoplasies, érythroplasies, scléro-atrophies balano-préputiales, lésions microtraumatiques physiques et chimiques. Testicule : cryptorchidies, syphilis chroniques et traumatismes. Prostate: hypertrophies de la prostate, adénomes de la prostate;
- du pancréas : processus réactionnels inflammatoires ou hormonaux; kystes, faux kystes, calculoses;
- de l'appareil respiratoire : formes congénitales et acquises des voies supérieures et inférieures.
 - (a) - Voies aéro-digestives supérieures: Nez: processus des fosses nasales et des sinus paranasaux, perforations de la cloison dues à des facteurs professionnelles, rhinites. Arrière-cavité, pharynx: leucoplasies locales ou diffuses, kératoses, hyperkératoses, pachydermies chez les femmes, pharyngites catarrheuses chroniques. Larynx : laryngites chro-



niques, hyperplasiques et atrophiques non spécifiques, processus d'ulcérations et d'érosions de l'épiglotte, sténoses, kystes branchiaux, tumeurs bénignes, fibromes, polypes, papillomes, thyroïdes au niveau du larynx ou de la trachée ténatomes-endothéliomes. Arrière-cavité pharynx - larynx : syndromes sidéropéniques de Plummer - Vinson par carence alimentaire chez les femmes suédoises, processus d'irritations chroniques locales pour poussières, fumées, gaz professionnels, pourabus du tabac, de la chique, de l'alcool, ou encore dus à syphilis, comme facteur d'irritation locale et toxico-infectieux, laryngites chroniques, dues à l'action caustique de la fumée du tabac;

(b) - Voies aériennes inférieures ou broncho-pulmonaires:

- (1) - Formes congénitales et dysembryogénies: bronchectasies, poumon polykystique, mé-
taplasies,
- (2) - Formes acquises : bronchites chroniques, pneumonies interstitielles chroniques récidivantes, terrains cicatriciels, cicatrices dues à fistules ganglio-bronchiales, pour cause d'infection spécifique, irri-
tante; adénomes bronchiaux, lésions fi-
breuses dues à des processus réalisés à
longueur d'années (facteurs du travail :
asbeste, béryl, nickel-carbonil, chromates-
bichromates, vanadium, arsenic); processus
dus à traumatismes, à fistules et à des
corps étrangers retenus avec des trajets
fistuleux; lésions fibrotiques à longue é-
chéance pour cause d'émanations de radium
chez les mineurs des mines d'uranium et
de matières radio-actives, chez les techni-
ciens, les radiologues et chez les travail-
leurs aux écrans lumineux; leucémies et
ostéo-sarcomes. / A noter que les fibro-
ses, les pneumoconioses, pour anthracoses,
silicoses et pour d'autres lésions profes-
sionnelles ne doivent être retenues que de
manière douteuses comme pouvant être des
"terrains cancérisables" /; processus is-



sue de maladies précédentes (syphilis, mycoses, actinomycozes, aspergilloses, épidémies de grippe, infections par virus); métaplasies due à régénération de type épithélial; processus, surtout pulmonaire dû à pollution de l'atmosphère dans les centres industriels ou surpeuplés, ou bien à l'abus du tabac;

- des glandes endocriniennes: troubles fonctionnels, dysplasies, déséquilibres des facteurs neuro-endocriniens par suite d'une action catabolique insuffisante ou d'une action d'excitation anabolique exagérée; hyperplasies cellulaires;
- du sang : réactions hématiques (toxicoses) dues à des substances chimiques (benzol) et radiantes, érythroblastoses, leucoses, lympho- et monocytoses, leucémies;
- de l'encéphale et du coeur : diagnostic précoce. Les états précancéreux et les tumeurs sont rares.

A noter que la nature de l'état pré-cancéreux n'apparaît jamais dans les cadres histologiques. C'est au cours de l'évolution de ces états précancéreux qu'une altération au niveau des cellules et des tissus donne lieu aux phénomènes, tantôt régressifs, tantôt progressifs.

TROISIEME PARTIE

ESSAI D' INTERPRETATION DES ETATS PRECANCEREUX

SOUS LE PROFIL CLINICO-MORPHOLOGIQUE



ESSAI D'INTERPRETATION DES ETATS PRECANCEREUX SOUS LE PROFIL

CLINICO-MORPHOLOGIQUE

Les conditions pré-néoplasiques sont à départager en deux grandes catégories :

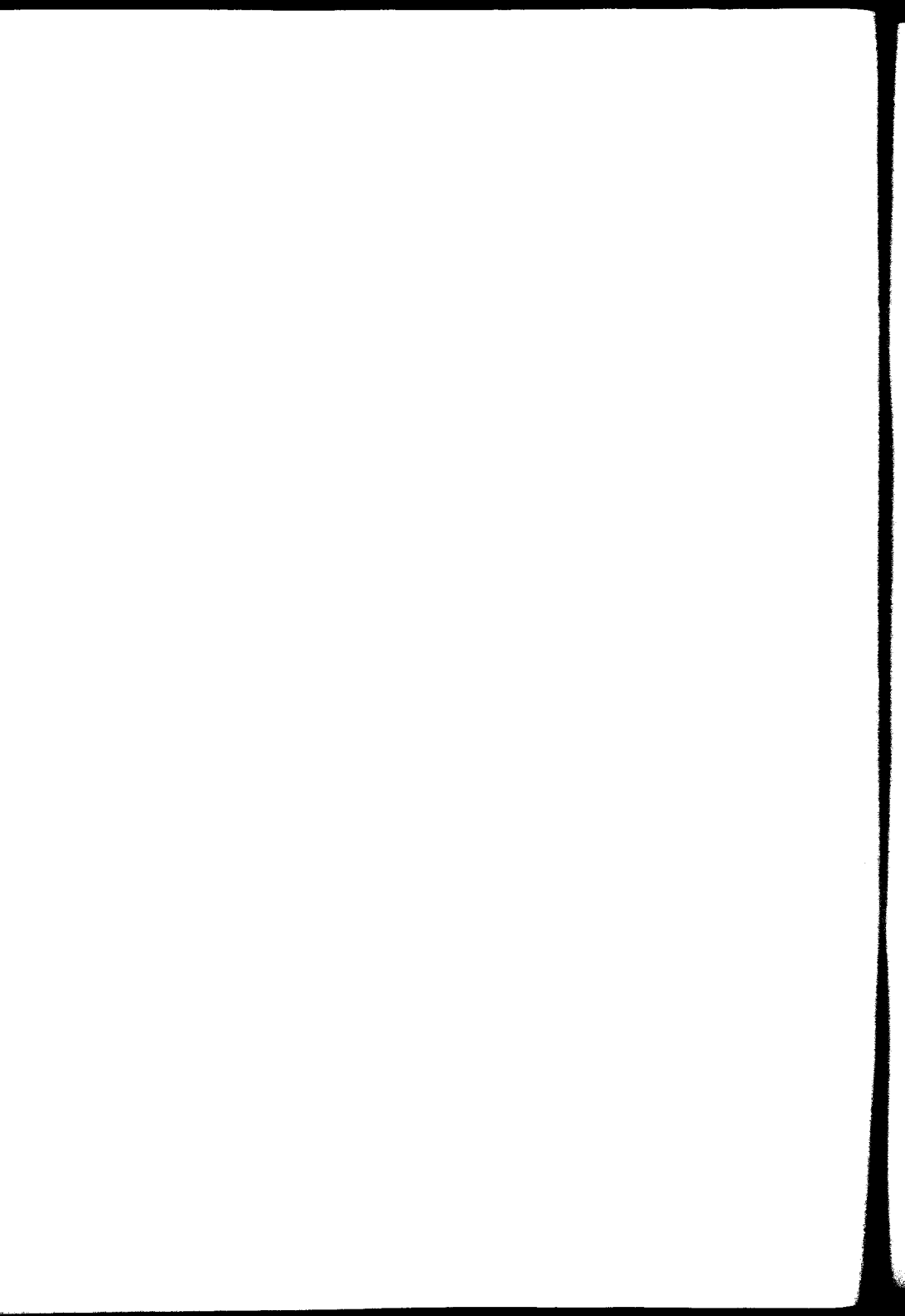
- (a) - Les conditions et les états pré-néoplasiques issus d'un tissu sain, ou déclenchés par des stimulations nocives chroniques (dans le cadre clinique)
- (b) - Les conditions et les états pré-néoplasiques issus d'une malformation des tissus, point de départ du processus de néo-formation pré-néoplasique (dans le cadre morphologique).

Le terme " Pré-néoplasie" ou son synonyme " Etat pré-cancéreux" exprime un état d'altération au niveau d'un tissu, altération qui rarement est due à une cause congénitale; presque toujours il s'agit d'affections dues à des facteurs exogènes (K.H.Bauer et Frey, 1955; Chiurco, 1951-1963).

Du point de vue doctrine, le tableau des états pré-cancéreux remonte également à la classification esquissée par Aschoff, en 1936, qui a fait distinction entre les formes dysontogénétiques d'une part, les formes hyperplaséogènes d'autre part et les formes dysendocriniennes d'autre part encore.

Les trois phases d'évènements anatomo-biologiques.

Première phase..- Du fait de l'action d'énergies ou de facteurs ou co-facteurs carcinogènes drainés, de nature physique, chimique radiante, virale, d'une part, du fait, d'autre part, d'altérations congénitales déclenchant une facilité plus grande aux modifications de cellules organiques, un "état de carcino-puissance" peut surgir. Dans les deux hypothèses, les cellules atteintes ne sont pas cancérogènes en soi; mais elles peuvent aisément devenir cancérogènes. Elle peuvent être provoquées par noxae carcinogènes, exogènes et endogènes, par des rayons X, absorbées sans laisser de lésions de tissus irradiés, ou encore par un état de carcino-puissance du pré-ulcère. Les causes peuvent être congénitales : naevi, ecchondroma, esostoses; des malformations tissulaires, di-



tes héréditaires, tel le xeroderma pigmentosum, la polypose intestinale diffusée, la neurofibromatose, les germes embryonnaires, les maladies systémiques.

Il s'agit là de stades cellulaires chimico-colloïdaux altérés, invisibles macroscopiquement, mais qui possèdent un quid virtuel pré-cancérogène.

Deuxième phase. - C'est la phase du pré-cancer, c'est-à-dire la phase qui peut permettre de dépister cliniquement l'état pré-cancéreux, avec des altérations tissulaires - suivant les observations statistiques et cliniques - . C'est sur ce terrain que peut s'installer un véritable cancer, sans que pour autant cette issue soit obligatoire. Au niveau de cette condition pré-blasse tomateuse, il est impossible de dépister des cellules cancéreuses. Mais le danger subsiste néanmoins que des facteurs ou des co-facteurs traumatiques, physiques, chimiques, biologiques, parasitaires, radiants, viraux, etc. puissent aider au développement de tout carcinome, sur ce terrain fragile et délicat.

Voici quelques exemples concrets:

- concernant la peau : dermatoses professionnelles dues au soleil, à la chaleur, aux substances chimiques ou toxiques, dermatites dues à goudron, à de la poix, etc.; certaines cicatrices dues à des brûlures précédemment traitées, à des ulcérations, à des fistules, ou à des tramites fistuleux, irrités par des interventions non appropriées, par de mauvais traitements, mêmes thérapeutiques, des Kératoses, des radiodermites, des mélanoses arsenicales, naevi, naevoides;

- concernant l'appareil digestif : des leucoplasies ou leuco-kératoses de la bouche; des cicatrices, des strictures de l'oesophage ou de l'intestin; des gastrites atrophiques, Kon-jetzny, des ulcères chroniques calleux, des polyposes gastro-intestinales diffusées.

Troisième phase. - A partir de la première cellule cancéreuse, commence le stade de "carcinolatence" aboutissant à l'apparition du cancer. Le sujet atteint peut dès lors être considéré comme porteur de carcinome; mais il n'est pas encore malade de cancer (porteur de cancer et malade d'après Karitzky, 1951, et Chiurco - INAM, 1953, INAIL, 1953-54).

Les pré-néoplasies les plus importantes, du point de vue morphologiques sont les suivantes : les malformations du

tissu; les maladies systémiques, les néo-formations ou les pré-cancers bénins ou malins, comme, par exemple :

- pour la peau: naevus pigmentosus, Bowen, Paget, erythroplasies péniennes et vulvaires, craurosis, xeroderma pigmentosum, neurofibromatose multiple;

- pour les muqueuses : des leucoplasies, des polyposes;

- pour l'appareil ostéo-articulaire : des ostéites dues à rayons, des exostoses, ostitis fibrosa, des condromixomes des ostéo-condromes, des ématomes ossifiants/ ? /;

- pour le sein : des mastopathies kystiques ou fibro-kystiques;

- pour la thyroïde : les goîtres noueux;

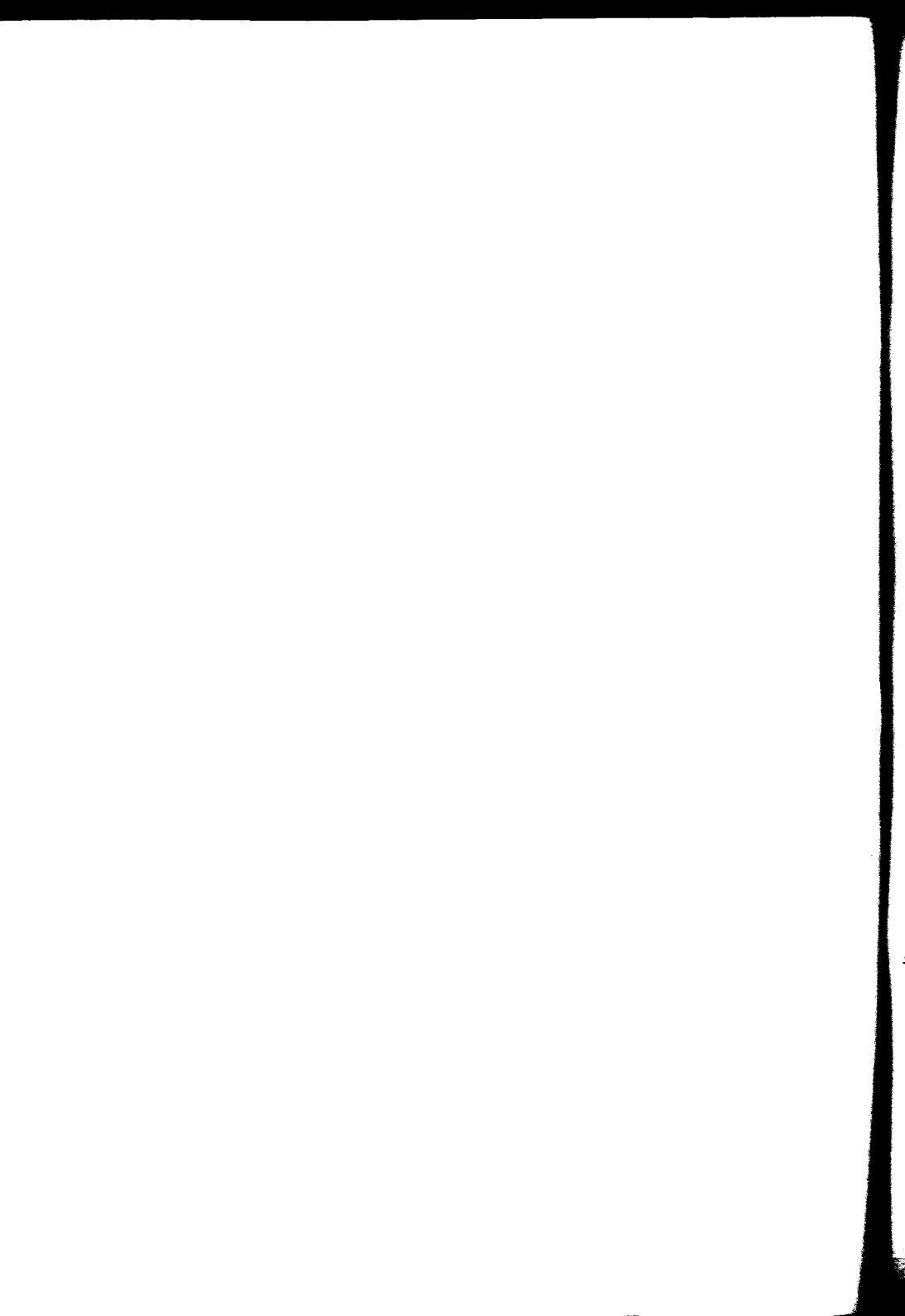
- pour l'utérus : les môles vésiculaires.

Les états pré-cancéreux appellent, par analogie, l'idée des pré-sarcomatoses, dont l'exemple classique est l'ostitis deformans Paget. La première période du pré-cancer est elle-même précédée d'une autre période, préparatoire, d'après Bang, au cours de laquelle n'apparaissent pas de graves altérations de l'épithélium, mais seulement une légère hyperplasie (processus diphasique, action de démarrage et de promotion, d'après Berenblum, Pen-timalli, Rondoni, Graffi, Picco et d'autres auteurs).

Cette idée d'état pré-cancéreux est plus facile à préciser d'un point de vue biologico-expérimental que d'un point de vue clinico-statistique. Le chemin vers la malignité est d'ores et déjà frayé aux cellules, car c'est à partir de celles-ci que va se développer, plus tard, une tumeur, indépendamment du fait que l'irritation va continuer ou cesser (Leitch).

A partir des observations cliniques de la "peau du marin" effectuées par Unna (1894), en tant que lésion de la peau du visage et des mains à cause de la lumière du soleil (U.V.), chez les marins, et à partir des observations analogues de Dubreuilh (1904) et de Orth (1908-1911) sur la "peau du paysan", l'hypothèse a été avancée que des formes morbides bénignes peuvent, bien que rarement, être suivies par un état pré-cancéreux, c'est-à-dire par des formes pré-carcinomeuses (jamais un cancer ne s'installe sur une peau saine). C'est bien ce que nous appelons aujourd'hui un état pré-cancéreux et pré-sarcomateux.

Les recherches effectuées sur les pré-cancers et sur les cancers professionnels ont beaucoup aidé à la mise en forme de cette conception, d'après laquelle il ressort que pas tout état pré-cancéreux se transforme en un cancer, mais que tout



cancer suppose et appelle sa condition pré-cancéreuse.

Cette question a été étudiée au début surtout par des dermatologues. Les pathologues, eux, étaient plutôt hostiles (Borst, 1923), du fait qu'il n'est pas possible de dépister des altérations morphologiques, ne justifiant pas l'effet cancéreux.

Les cliniciens, face à la réalité morbide, affirment que même ce qui n'est pas dépistable histologiquement, peut exister cliniquement. C'est ce que la cancérologie expérimentale a confirmé. Le pré-cancer prépare les cellules au cancer.

Les pathologues, de leur côté, approuvent le concept de l'état pré-cancéreux du point de vue morphologique (Orth, 1911; Fischer Wasels, 1928; Aschoff, 1936; Staemmler, 1937-41; Hamperl, 1941). A ce sujet, nous faisons renvoi aux rapports présentés par nous-mêmes aux précédents Congrès Mondiaux du Cancer, à Cité du Mexico, 1957; à Londres, 1958; à Bruxelles, 1958; à Vienne 1961; à Moscou, 1962; et à Grado-Vienne, 1963).

Ces deux orientations dans les recherches - d'une part l'orientation clinique, de l'étude des irritations ou des stimulations nocives chroniques, d'autre part l'orientation morphologique, de l'étude des néoformations bénignes, des causes ou des causes concomitantes pré-cancérogènes et cancérogènes - rapportées, à leur tour, à l'étude des cancers et des pré-cancers professionnels ou non professionnels, dus à des agents de toute nature (biologiques, physiques, chimiques, etc.) constituent les bases de la connaissance du pré-cancer et du cancer professionnels, qui demeurent l'exemple typique de l'aboutissement d'une maladie maligne à partir d'un état pré-cancéreux. Nous n'affirmons pas par là que tout pré-cancer aboutit à un cancer. Mais nous constatons que tout cancer est préparé par son état pré-cancéreux particulier.

C'est sur ces bases que nous avons bâti notre activité au "Centro Sociale Studio Precancerosi" (CESPRE) de Rome, en y conduisant, depuis douze années, nos recherches épidémiologiques de mesure de l'incidence et de la fréquence cancéreuses, en nous efforçant, chaque fois, de mettre en vedette les raisons causales ou concomitantes qui existent dans une zone donnée, dans une région donnée, dans un pays, dans les différents milieux de travail et de vie des hommes.

QUATRIEME PARTIE

QUELQUES CONSIDERATIONS DE SYNTHESE

QUELQUES CONSIDERATIONS DE SYNTHESE.

Le cancer est toujours précédé par un état pathologique, visible ou invisible, qui ne doit pas être un néoplasme, mais une véritable condition, liée au terrain prédisposant à cette malignité (état latent qui peut durer des années ou des décades, si l'organisme possède des ressources capables de s'opposer à la cancérisation). Ces études ont pour but de mettre en oeuvre une lutte efficace contre le cancer, avec un pouvoir d'action de prévention et de prophylaxie.

La cancérisation est le résultat d'une action convergente, exercée par différentes causes et co-causes : a) le terrain cancérisable; b) l'irritation locale ou toxicose; c) des facteurs exogènes et endogènes. C'est sur ces trois points que la cancérisation est axée.

La conception de pré-cancer et de condition pré-cancéreuse est confirmée par des faits cliniques et d'expérimentation certains :

- (a) - Les cancers humains d'expérimentation involontaire (cancers professionnels ou non, cancers dus au milieu) sont une réalité qui souligne et donne le caractère de la nécessité et de l'urgence à l'étude des états pré-cancéreux. Une fois que l'action oncogène a cessé, le pré-cancer peut regresser ou disparaître. Mais si une nouvelle stimulation a lieu (traumatismes physiques ou chimiques irritations, déséquilibres, etc.) le pré-cancer (hyperplasie) peut dégénérer en cancer véritable. La cancérisation peut dès lors s'installer, même après que l'on a quitté son travail ou éliminé l'abus qui en était la cause (abus du tabac, de l'alcool; traumatismes, radiations etc.).
- (b) - La cancérogénèse expérimentale, axée sur des cancérogènes vérifiés ou soupçonnés, confirme l'importance de ces états pré-cancéreux.

L'étude des pré-néoplasies et des tumeurs dans leur phase précoce, ainsi que l'oncologie expérimentale témoignent des faits suivants :

- qu'il existe des états pré-cancéreux non liés à des modifications morphologiques;
- que les cancers et les tumeurs ont une origine multiple, et sont la conséquence d'une "constellation" de facteurs et de co-facteurs, d'agents et de co-



agents (Rondoni, K.H. Bauer, W.C. Hueper, Berenblum, Severi, Chiurco, etc.);

- que ces "constellations" et que ces co-facteurs sont à leur tour liés à des effets morbides (sommation, de Drückrey et coll.)

Du point de vue Prévention et Prophylaxie, il faut bien situer les états pré-cancéreux, dans un cadre à la fois anatomique, clinique, statistique et pathologique. Cela a été essayé, pour la première fois, de manière méthodique à l'occasion du Congrès Mondial du Cancer de Moscou (juillet, 1962), suite à l'appel lancé aux savants du monde entier par l'OMS et par l'U.I.C.C. (Unio Internationalis contra Cancrum). A ce sujet, nous nous devons de souligner qu'une analyse détaillée concernant les terrains pré-cancéreux et cancérissables est contenue dans l'imposant ensemble d'études des cas du CESPRE de Rome. Cette étude fondamentale s'appuie également sur les données recueillies par les écoles cancérologiques et par la littérature mondiale et citées de manière ordonnée et suivant un aménagement rationnel de la matière, dans le troisième volume "Prevenzione e Profilassi anticancerosa dal lato sociale e professionale" publié à l'occasion du Congrès de Moscou, aux soins de INAIL (Tipografia INAIL, Via Benaco, 36, Milan).

Dans cet ouvrage, la question est étudiée aussi du point de vue social, c'est-à-dire par une analyse épidémiologique et de pathologie géographique et démographique du pré-cancer et du cancer dans le monde, en Italie, et en particulier dans la région du Latium, ainsi que du point de vue de la pathogénèse et de la prévention tant individuelle que sociale.

Le document en question contient l'étude des pré-cancers et des cancers professionnels et du milieu, ainsi que des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses de l'encéphale et des appareils de la peau, ostéo-articulaire, uropoïétique, respiratoire et digestif (en particulier, les effets nocifs d'une alimentation trop artificielle aux dépens de la nutrition), de la thyroïde, du sein, du foie, de la vésicule biliaire, du pancréas, des glandes sexuelles de l'homme et de la femme, des glandes à sécrétion interne, du sang (toxicoses dues à des agents chimiques à l'occasion du travail, à des radiants, etc.). La question y est ensuite abordée, du rapport entre les lésions pré-morbides et pré-cancéreuses de la peau et les organes internes. (V. aussi Chiurco-INAIL, 1955 - 1962).

Cet appel nous est venu de l'Organisation Mondiale de la Santé et de l'U.I.C.C. et ce sont de véritables spécialistes du cancer qui demeurent les inspirateurs de cette oeuvre immense et méritoire: M. Chaklin, Secrétaire du Service du Cancer de l'OMS, M. Maisin, de Louvain, M.K.H. Bauer, de Heidelberg, MM. Blokhin et Shabad, de Moscou, M. W.C. Hueper (Bethesda).



Chaque question y est étudiée du point de vue rapports entre les états pré-cancéreux initiaux et, respectivement, le sexe la classe sociale, la profession, la pollution de l'atmosphère dans les lieux de travail et dans les milieux de vie, l'urbanisme la surpopulation des villes industrialisées, les facteurs et les co-facteurs hémogènes, rapportés également aux données statistiques de la mortalité et de la morbidité générale et spécifique du cancer de la population en général (100.000 hab.), soit de la population travaillant ou habitant dans le voisinage de certaines industries - toutes ces conditions pouvant assumer une importance majeure dans le phénomène de la " constellation " syn - carcinogénétique aboutissant à un cancer et justifiant de l'irréversibilité cellulaire.

Toujours dans cet ouvrage de base concernant la prévention et la prophylaxie, sont abordées des questions particulières, à caractère social et professionnel à la fois, comme, par exemple, la question du risque oncogène (les facteurs physiques, mécaniques, radiants, chimiques, parasitaires, biologiques, viraux), la question des maladies pulmonaires dues à des poussières, à des fumées, à des gaz (asbestoses, silicoses, anthracoses, pneumoconioses, etc.) ainsi qu'à l'abus du tabac et à l'influence des alcools), et encore la question des effets de la syphilis. Ce sont là autant de chapitres d'étude approfondie, étant donné que les facteurs pathogéniques possibles du pré-cancer et du cancer du poumon y sont tous étudiés.

D'un intérêt social et professionnel est apparue une étude épidémiologique, qui a duré sept ans, effectuée par CESPRE portant sur une région particulière de l'Italie, le Latium, qui comprend les provinces (départements) de Rome, de Viterbe, de Latina, de Frosinone et de Rieti. Cette enquête, menée par le Directeur du CESPRE et ses collaborateurs, tels que le dr. N. Gambulli et le Médecin-Chef de la province de Rome, le Prof. E. Traversa - est sous presse, sous le patronage du Président de la Junte Provinciale de Rome.

Une considération importante à faire est celle qui touche au rapport pouvant exister entre la fumée et le cancer pulmonaire. Le fumeur traverse sans doute une longue période d'incubation (phase silencieuse), pendant laquelle des modifications, à charge des épithéliums bronchiaux, ont lieu plus ou moins profondément, selon la disposition plus ou moins poussée de l'organisme humain et de ses pouvoirs de défense. A un moment donné de son existence, pour une cause quelconque de trouble au niveau des bron-

ches, (irritation de nature X, déclin hormonal, actions radiantes, autres facteurs inconnus), le sujet peut aller à l'encontre d'un cancer. C'est dans ce cadre de précancérogénèse potentielle ou latente à long terme, que la fumée du tabac, la pollution de l'atmosphère et de l'air du milieu industriel, professionnel, et la pollution radiante acquièrent une importance majeure.

Des considérations pratiques peuvent être tirées, à ce sujet, de l'étude de 1167 cas de cancer pulmonaire, effectuée par CESPRES, portant sur l'analyse histopathologique de 60 pour cent des cas de cancer à cellules plates, de Malpighi et para-malpighiennes, 25 % seulement de cellules non différenciées, analyse qui a fourni des données intéressantes sur le rapport existant entre d'une part l'abus des cigarettes et d'autre part l'action des facteurs extérieurs irritants. C'est ce que confirme, par ailleurs, l'examen histopathologique de 162 cas de cancer pulmonaire, étudiés à l'Institut d'Anatomie Pathologique de l'Université de Rome, et dépistés sur un ensemble de 1756 autopsies (De Matteis et Cesaris Demel).

Au sujet de cette importante question de l'effet du tabac, on peut tomber d'accord avec Graham (Wynder, New York), qui, dès 1950 avait posé le problème dans les suivants termes : "rapport entre la consommation du tabac et l'incidence cancéreuse au niveau des voies aéro-digestive supérieures et broncho-pulmonaires", et considérer que chez l'homme il peut y avoir une période de latence couvrant même vingt années de son existence, s'il est fumeur de 20 cigarettes par jour. A noter que l'action toxique et irritante de la fumée du tabac, n'est pas seulement importante dans les états cancéreux des voies respiratoires, mais elle est capitale dans les maladies cardio-circulatoires-coronaires.

Au sujet de l'étude des états pré-cancéreux et de l'épidémiologie cancéreuse, il y a lieu de rappeler que le CESPRES poursuit depuis désormais une dizaine d'années, des recherches systématiques sur les conditions pré-néoplasiques de l'appareil digestif, tout spécialement à l'égard des polyposes. Il a ainsi dressé un tableau des états précancéreux et des cancers professionnels, vérifiés ou soupçonnés. Ces études de cas ont été illustrées dans des Congrès internationaux. Les thèmes traités avaient trait, soit au rapport entre "alimentation naturelle et non naturelle et les états pré-néoplasiques et néoplasiques de l'appareil digestif", soit à l'intérêt social de certaines questions, comme, par exemple, le problème des états précancéreux de l'appareil uropoïétique (vessie) chez les travailleurs égyptiens en particulier (événement d'un état précancéreux à partir de bil-



harzosis) et des travailleurs chimistes en général (surtout ceux qui manipulent des produits à l'aniline ayant un pouvoir oncogène supérieur). L'étude de cette question fondamentale de l'influence des matières colorantes, autorisées ou non autorisées, employées pour le traitement des denrées alimentaires, du papier, des emballages servant à envelopper soit des matières alimentaires soit des produits pour usage personnel ou ménager, a été menée en collaboration avec le "Centro Lipidi" de Rome, -Soc.Sasso-.

Nous avons déjà dit que les états pré-cancéreux attirent surtout l'attention des dermatologues : Oppenheim - Rille-Ullmann (1922-26), Mackee et Cipollaro (1937), Perrin (1936), Ormsby et Montgomery (1954) Matsumoto (1954). Peu nombreux ont été les chercheurs spécialistes en d'autres appareils de l'organisme humain : Schmieden et Westhues (1926), Cuthbert Dukes et Lockart-Mummery (1950-1953), M. Kuru (Japon) ont étudié les polyposes intestinales. Les pionniers, parmi ces chercheurs, sont K.H. Bauer et Staemmler, en Allemagne, (1937), L.E. Kennaway, en Angleterre, (qui se sont penchés soit sur la question des relations entre professions, classes sociales et cancers, soit sur l'étude des cancers expérimentaux), A. Lacassagne, en France (qui a mené des études approfondies sur l'oncogénèse expérimentale). Nous regrettons toutefois que même les toutes récentes études de Nicolau et Balus, "Precancerul sielă", (Roumanie, 1963), de Melczer, "Prä-cancerosen und primäre Krebse der Haut" (Hongrie, 1961), de même que les Rapports présentés au Xème Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française : "Epithéliomas et état pré-épithéliomateux cutanés", (1961) ne s'adressent qu'à l'étude des états précancéreux de la peau. En Italie, il y a lieu de signaler les études cliniques et anatomo-pathologiques sur les états précancéreux de A. Businco (INAM, 1959), et les recherches sur les "Etats précancéreux de la cavité de la bouche" de l'Ecole odontologique de Gênes, dirigée par le prof. Briasco (Publiées dans "Minerva Medica", 1961).

En synthèse, nous voudrions souligner que l'étude des "Etats pré-cancéreux" est intimement liée à l'étude des facteurs et des co-facteurs exogènes, pour ce que la science clinique nous apprend sur ce chapitre. En particulier :

- (a) - La théorie exogène du cancer relève des données clinico-statistiques, à savoir que la moitié de tous les cancers atteignent l'appareil digestif. Ce n'est qu'un quart de l'ensemble des cas qui atteint les organes sexuels. Ces faits prouvent donc que ces



organes sont davantage exposés à l'action nocive et aux noxae cancérogènes de facteurs exogènes, que tous les autres organes considérés ensemble.

- (b) - Les formes tumorales sarcomateuses représentent de 5 à 8 pour cent des tumeurs malignes. Les sarcomes se développent à partir de tissus qui sont hors de l'influence directe de produits chimiques ou de facteurs physiques, tandis que la plupart des tissus maternels comporte de 92 à 95 pour cent des tissus organiques. Le contraste de la masse des tissus mésenchymaux constitue de 80 à 82 pour cent le poids du corps (tissu conjonctif et d'apport), face à la rareté relative des tumeurs malignes conjonctivales (K.H.Bauer).
- (c) - Ces phénomènes soulignent l'importance des facteurs exogènes et pas celle des influences héréditaires en ce qui concerne l'action décisive de l'apparition d'un cancer. Le cancer n'est pas la conséquence d'une disposition hérédogénétique, mais le résultat d'une exposition causale face à noxae cancérogènes exogènes. Il est dès lors logique que, dans l'interprétation du phénomène syncarcinogénétique l'on n'ait pas négligé le patrimoine prédisposition héréditaire ainsi que les noxae endogènes.
- (d) - La variabilité du facteur "temps" correspond, d'après R.H.Bauer, au long délai de latence. La courbe du cancer suit la courbe du vieillissement.
- (e) - Sur la base des études menées par le CESPRE, par R.H. Bauer et par W.C. Hueper, les noxae peuvent se grouper dans trois catégories :
 - 1) - Le groupe des noxae auxquelles le sujet se trouve exposé à cause de son existence dans ce monde;
 - 2) - Le groupe des noxae qui sont fonction de la technique, de la mécanique, de ce qu'il est convenu d'appeler "la civilisation industrielle" moderne, liée à la profession, au milieu social et de travail;
 - 3) - Le groupe des noxae qui ne sont précisées clairement que dans l'expérimentation → à rapporter aux matières chimiques qui, dans des conditions naturelles, ne seraient jamais venues en contact avec l'organisme. Aujourd'hui, nous avons déjà une liste de 300 pro -



duits cancérogènes vérifiés (Rondoni). Beaucoup de matières ne sont que soupçonnées, pour le moment mais, d'après W.C. Hyper dans 500 professions l'on emploie des matières cancérogènes. Il y a de quoi tirer cette conclusion, simple et pourtant capitale : il faut que la lutte contre l'apparition de tout état pré-cancéreux soit intensifiée, bâtie sur une prophylaxie adéquate, c'est-à-dire disposant des moyens efficaces suffisants pour réaliser son objectif.

L'utilité de la prophylaxie n'est plus à discuter. Cette prophylaxie s'adresse :

- (a) - au cancer pénien (circoncision, qui a son importance aussi pour le cancer cervical chez les femmes - événement rare chez les juives, tandis qu'il est cinq fois plus fréquent chez les autres femmes - rapports avec des hommes non circoncis);
- (b) - au pré-cancer et au cancer de la peau (noxae professionnelles, chimiques, physiques, radiations à ondes courtes, Rayons X, radio, rayons cosmiques, apports de corps étrangers et de substances goudronneuses, traumatismes, etc.);
- (c) - au cancer de la thyroïde (prophylaxie du goître, réalisée en Suisse, avec du sel iodé, dès 1922, ce qui constitue une véritable prophylaxie contre le cancer);
- (d) - au tumeurs du sang et des os - leucémie (matières iatrogènes- thorotrast, radiations, énergie nucléaire, etc.);
- (e) - au cancer des bronches (inhalations, introduction per os transcutanée, noxae chimiques, fumées, fumée du tabac, gaz, vapeurs, etc.).

Le Ministère de la Santé mène en Italie la lutte contre le cancer, par l'intermédiaire des Centres provinciaux de lutte contre le cancer (en tout, 94 centres) , d'une part, et, d'autre part, grâce à trois Offices importants, qui ont leur siège dans les trois grandes villes de Rome, de Milan et de Naples. En 1961, la loi portant création des Centres de lutte contre les maladies sociales est venue compléter les dispositions en vigueur de la loi sociale de 1952, en matière de protection de la santé des travailleurs et de la couverture du risque de maladies professionnelles.

Le CESPRES a bénéficié de quelques contributions financières octroyées par le Ministère de la Santé.



C'est beaucoup, mais ce n'est pas suffisant. Même, c'est loin d'être suffisant.

C'est parce que nous vivons à l'époque de la "civilisation technique" et que la science va de l'avant sans arrêt - sans pitié, allions-nous écrire - que la science médicale se doit d'être alertée et d'alerter à son tour les autorités compétentes, de solliciter les Organismes qui ont été créés expressément pour défendre la santé et pour assurer la sécurité de l'Homme, afin que cette civilisation de meure la plus parfaite de l'histoire des peuples.

Or, cette perfection consiste à permettre à chacun de jouer son rôle d'homme, conscient de ses droits et de ses devoirs, dans la joie de possession du plus grand des bonheurs: la "mens sana in corpore sano".

Notre tâche est immense, car le progrès même de notre temps entraîne, jusqu'à la limite du contrôlable, la dé-multiplication des conditions qui préparent tout aussi bien les plus grands malheurs que les plus grands bonheurs.

A nous, les spécialistes, qui avons consacré toute notre existence à étudier les milliers de cas, à recueillir nos données et à les comparer, à vérifier nos expériences, à échanger nos conclusions, il appartient de réclamer à présent, avant qu'il ne soit trop tard, les interventions nécessaires, urgentes, adéquates et coordonnées des pouvoirs publics nationaux et supra-nationaux, car si nous ne savons pas encore guérir le cancer, nous nous devons de savoir, du moins, le prévenir.

=== : ===

