

CHAPITRE XIV  
DES SÉRUMS ANTI-CANCÉREUX  
DANS LE CANCER DU LARYNX ET LE CANCER  
EN GÉNÉRAL

PAR

ED. BOINET

Médecin des hôpitaux, agrégé, professeur à l'École de Marseille.

I

Sérothérapie.

MÉTHODE DE RICHEL ET HÉRICOURT

Ce sont surtout les épithéliomas du larynx et du rectum qui bénéficient de ce nouveau mode de traitement. Telles sont les conclusions que Richet et Héricourt basent sur soixante cas de cancers variés, traités par leur sérum<sup>1</sup>. Les épithéliomas des lèvres, de la langue, de l'estomac et du tube digestif sont aussi modifiés avantageusement, et on peut constater l'élimination des bourgeons et des végétations ou même une certaine tendance vers la cicatrisation. Les sarcomes, et en particulier, les sarcomes des os, sont bien plus réfractaires aux effets de cette sérothérapie.

L'examen de quarante observations personnelles, dans lesquelles diverses variétés de cancer ont été soumises à ce

1. RICHEL ET HÉRICOURT. — *Communication orale*, janvier 1896.

traitement, nous conduit à des conclusions assez analogues. Dans un cas de cancer avancé du larynx, nous avons obtenu une amélioration passagère avec diminution de la gêne respiratoire.

A. — MODE DE PRÉPARATION ET MODE D'EMPLOI

1<sup>o</sup> *Préparation*. — Richet et Héricourt broient du cancer humain, récemment enlevé, dans de l'eau stérilisée; ils filtrent sur un tamis métallique le mélange d'eau et de suc cancéreux et en font des injections sous-cutanées ou intra-veineuses, soit à l'âne, soit au chien<sup>1</sup>.

2<sup>o</sup> *Mode d'action*. — On fait pénétrer ainsi dans l'organisme de l'animal à immuniser, soit des éléments considérés comme des parasites du cancer (formes de Thoma, de Foa, de Soudakewitch, nouveaux corps falciformes de Sawtschenko envisagés par Metchnikoff comme des sporozoaires spéciaux), soit les toxines contenues dans les épithéliomas (Richet), dans les squirrhés et les encéphaloïdes (Boinet). Pour résister à cette injection de tumeur maligne, l'organisme multiplie ses éléments de défense qui, en grande partie, empêchent la transmission du cancer humain aux animaux. Nous rappellerons à ce sujet que les résultats expérimentaux considérés comme positifs par Francotte et de Rechter (1892), par Firket, par Mayet (1893), n'infirmant pas cette proposition, qui peut s'appuyer sur les inoculations négatives de Paul Bert, de Cazin et Duplay, de Pawlowsky, de Gratia et Liénaux, de Trasbot, de Jeannel, de Cadiot, Gilbert et Roger. Nous avons inoculé en vain, dans le péritoine, sous la peau, dans diverses glandes de quatre-vingts animaux (chiennes, rats, souris, lapins et cobayes), un grand nombre de cancers humains. On sait, par contre, que les greffes d'animal cancéreux à animal ont été suivies de succès dans les expériences de Klencke, Wehr,

1. RICHEL ET HÉRICOURT. — *Acad. des sciences*, 29 avril 1895.

Pfeiffer, Hanau (de Saint-Gall), Morau, Nowinsky, von Eiselsberg.

Ce sont ces éléments de défense, ces substances empêchantes, que l'on cherche à développer au maximum par des injections successives de suc cancéreux.

3° *Doses.* — Lorsque l'animal paraît suffisamment immunisé, c'est-à-dire au bout de deux à trois semaines, on le saigne à la jugulaire externe, s'il s'agit d'un âne; à l'artère fémorale, si on a affaire au chien. C'est le sérum provenant de ce sang qui est injecté, à la dose de 2 à 4 centimètres cubes, dans le tissu cellulaire sous-cutané de l'abdomen du cancéreux. Les injections sont renouvelées tous les un ou deux jours et sont continuées jusqu'à la période d'intolérance, qui survient vers la trentième inoculation. Il ne faut jamais injecter ce sérum dans l'épaisseur même du cancer, sous peine de donner un coup de fouet au développement de la tumeur et de déterminer les phénomènes graves du collapsus. Le sérum de chien expose davantage que le sérum d'âne à ces derniers accidents; il est moins bien toléré, mais il est plus actif. Il est donc utile d'employer alternativement les sérums d'âne et de chien. Les applications locales ou l'ingestion de ce sérum ne donnent aucune amélioration notable.

#### B. — RÉSULTATS CLINIQUES

Richet et Héricourt avaient observé, dans leurs deux premiers cas, une telle diminution d'un fibro-sarcome du thorax et d'une tumeur de l'estomac, qu'ils prononcèrent le mot de guérison. Malheureusement, le diagnostic était contestable et l'amélioration ne s'est pas maintenue.

Boureau<sup>1</sup> conclut que, six fois sur sept cas, le sérum de Richet produit une amélioration notable au point de vue des douleurs, du gonflement et de la suppuration; mais l'infection cancéreuse n'en poursuit pas moins son évolution.

1. BOUREAU. — *Société de biologie*, 17 juill. 1893.

En réponse à la précédente note, Richet et Héricourt insistent sur la disparition des douleurs, sur le rétablissement de la santé générale, sur l'arrêt des sécrétions ichoreuses, sur la diminution de la tumeur (d'un quart, d'un tiers, de la moitié et même plus), enfin sur la tendance à la cicatrisation; cependant, il se fait une sorte d'accoutumance telle que l'évolution cancéreuse (arrêtée pendant un mois et parfois davantage), continue comme précédemment. Nous avons remarqué, comme Richet, que la tumeur augmente lentement, si on supprime les injections, pour subir un nouvel arrêt dans son évolution dès qu'on reprend le traitement sérothérapique.

Boinet fait une communication au Congrès de Bordeaux<sup>1</sup> sur la valeur thérapeutique du sérum anti-cancéreux, et se basant sur dix-neuf observations personnelles, il formule les conclusions suivantes: « 1° Jamais la guérison n'a été observée; 2° les gros fungus cancéreux n'ont pas sensiblement diminué; 3° souvent les hémorragies se sont arrêtées; 4° parfois l'empâtement périphérique des cancers a diminué dans des proportions notables, et deux cas de cancer du sein ont rétrogradé d'un tiers; 5° les injections améliorent souvent l'état général, mais la durée de cette amélioration ne dépasse pas cinq semaines; 6° elles diminuent les douleurs; 7° il est possible qu'en les pratiquant avant et après les ablations chirurgicales des cancers, elles arrivent à retarder la récurrence. »

Dans une note complémentaire, Boinet ajoute que ces injections, faites sur quarante cancéreux, paraissent avoir une certaine action palliative contre les douleurs, les hémorragies et l'abondance des sécrétions ichoreuses; elles retardent l'évolution de la tumeur et les progrès de la cachexie cancéreuse; cependant elles n'ont pu empêcher, dans trois cas de cancer du sein, la formation de nodules cutanés secondaires. Les ganglions sont favorablement influencés, et chez un de ses malades, un gros ganglion sous-maxillaire, consécutif à un épithélioma de la lèvre, a diminué des deux tiers. En résumé,

1. BOINET. — *Congrès de Bordeaux*, 10 août 1895.

il faut opérer les cancers largement et le plus tôt possible, et se mettre, au moyen de ces injections, dans les meilleures conditions pour éviter la récurrence.

Féré conclut aussi à l'action simplement palliative du sérum en question<sup>1</sup>. Salvati et Gaetano<sup>2</sup> signalent les mêmes effets.

Héricourt et Richet résument ainsi les résultats obtenus dans cinquante cas de cancer traités par leur méthode<sup>3</sup> :  
A. Les douleurs diminuent. — B. Les ulcérations s'améliorent. — C. Les tumeurs diminuent de volume. — D. L'évolution de la maladie est retardée. — E. L'état général s'améliore, mais malheureusement cette amélioration ne va pas jusqu'à la guérison. Elle existe dans les quatre cinquièmes des cas. — E. L'évolution de la récurrence est beaucoup plus lente que ne l'avait été celle de la maladie primitive

#### C. — INCONVÉNIENTS DE CES INJECTIONS

1° En général, elles ne sont pas douloureuses; elles ne provoquent pas d'abcès et elles ne sont passivées d'accidents. Cependant, elles peuvent déterminer (surtout si elles sont faites avec du sérum de chien), une *fièvre* passagère, des *éruptions scarlatiniiformes* (3 cas, Boinet), *érythémateuses* (Richet), de l'*urticaire* qui, d'après Richet, survient vers la quatrième injection, rarement plus tôt, quelquefois plus tard. Héricourt (comm. orale) n'a jamais vu cette urticaire chez l'enfant; elle est exceptionnelle après 50 ans. Dans quatre cas, ajoutent Richet et Héricourt, l'injection a provoqué des accidents *syn-copaux* (rapidement dissipés) dont la cause nous est encore inconnue. Ils se sont produits deux fois chez le même malade (comm. orale). Féré a signalé aussi des accidents analogues qu'il ne s'explique pas. Boinet<sup>4</sup> a rapporté deux cas graves de *collapsus cardiaque* avec affolement, puis défaillance et

1. FÉRÉ. — Congrès de Bordeaux, 10 août 1895.

2. SALVATI ET GAETANO. — *Riforma medica*, 19 et 26 août 1895, p. 495 et 507.

3. RICHEL ET HÉRICOURT. — *Acad. des sciences*, 21 oct. 1895.

4. BOINET. — Congr. de Bordeaux, 10 août 1895.

faiblesse du cœur, sueurs profuses et rougeur vive, intense, subite et passagère de la peau. Ces phénomènes sont survenus une demi-minute après une injection, sous la peau des flancs, de 2 centimètres cubes de sérum de chien, qui a dû pénétrer directement dans le torrent circulatoire. Pendant un quart d'heure, le pouls est resté petit, mou, précipité, filiforme, et ce n'est qu'au bout de quelques minutes que les battements du cœur sont redevenus normaux. Ce collapsus cardiaque a été observé une troisième fois, à la suite d'une injection interstitielle de sérum de chien dans l'épaisseur d'un cancer du sein récidivé. Enfin, un mois après cette communication, une injection de 1 centimètre cube de sérum de chien, sous la peau de l'abdomen, a été presque immédiatement suivie de *syncope*, de pâleur, de sueurs profuses, de vomissements. Le pouls était faible, filiforme; les battements cardiaques à peine perceptibles. Ces accidents n'ont disparu qu'au bout de quelques minutes sous l'influence d'injections d'éther, d'absorption de cognac, etc. Le sérum d'âne n'a jamais provoqué ces phénomènes de collapsus cardiaque. Ces accidents surviennent plutôt lorsque le malade a reçu une trentaine d'injections ou est arrivé à la période d'intolérance.

2° Critique. — La critique de cette méthode sérothérapique a été faite par Fabre-Domergue<sup>1</sup> qui interprète ainsi les résultats signalés par Richet. Toute tumeur, dit-il, contient, en proportion variable, une masse leucocytaire dont le volume peut osciller dans de larges limites, sans que pour cela le tissu néoplasique proprement dit subisse des fluctuations parallèles. C'est sur cet élément migrateur que l'injection modificatrice de sérum exerce son action chimiotaxique, qui est parfois assez considérable pour amener une diminution temporaire et très notable de la masse totale de la tumeur. Cette interprétation explique l'action palliative que le sérum de Richet peut exercer indistinctement sur des tumeurs malignes appartenant à des variétés différentes (sarcomes, épi-

1. FABRE-DOMERGUE. — *Soc. de biologie*, 18 mai 1895.

théliomes, squirrhes, encéphaloïdes). Les éléments communs à toutes les tumeurs, c'est-à-dire le tissu conjonctif ou les leucocytes migrants, sont surtout influencés. Aussi, dit Le Dentu<sup>1</sup>, un agent modificateur qui ne s'adresse qu'à ces éléments accessoires ne possède pas de spécificité et ne saurait être vraiment curateur.

3° *Objections.* — Cependant, deux faits observés par Féré, Richet, montrent que le sérum des animaux immunisés est bien plus actif que le sérum normal. Sans attribuer une certaine spécificité au sérum de Richet, on ne doit pas néanmoins négliger l'action spéciale que possèdent les toxines particulières à chaque groupe de tumeurs malignes.

#### D. — TOXINES

En 1890, Adamkiewicz décrit une toxine du cancer, la *cancroïne*, qu'il ne retrouve ni dans les sarcomes, ni dans les adénomes. Elle tue rapidement les animaux en paralysant les centres nerveux. Elle fut même employée, deux ans plus tard, dans le traitement du cancer.

Morau<sup>2</sup> admet aussi que les cancers fabriquent des poisons. Les expériences de Richet<sup>3</sup> prouvent que la pulpe des tumeurs épithéliales ulcérées contient un poison très violent, résistant à l'autoclave, tuant rapidement, avec convulsions, le chien et le lapin. Ce poison agit en provoquant la coagulation du sang dans le cœur. Sa présence n'est pas liée à l'ulcération de la tumeur. Ce poison se trouve seulement dans l'épithélioma; son action se rapproche de celle des venins, qui sont sécrétés par des cellules épithéliales (Richet, comm. orale).

Boinet<sup>4</sup> a retiré du squirrhe et de l'encéphaloïde du sein une toxine donnant les réactions caractéristiques des ptomaines sous l'influence : 1° de l'acide chlorhydrique ou sulfurique;

1. LE DENTU. — *Gaz. des hôp.*, 8 févr. 1896.

2. MORAU. — *Acad. des sciences*, 3 juin 1893.

3. RICHEL. — *Soc. de biologie*, 1<sup>er</sup> juin 1895.

4. BOINET. — *Soc. de biologie*, 22 juin 1895.

2° du bichlorure de mercure; 3° de l'acide picrique; 4° du réactif de Nessler; 5° de l'acide acétique additionné d'ammoniaque; 6° de l'acide phospho-tungstique; 7° du chlorure d'or; 8° du chlorure de platine. On obtenait avec ce dernier sel des cristaux en feuilles de fougère. Cette toxine a déterminé des accidents rapidement mortels chez un chien déjà cancéreux. Elle est moins active chez les chiens normaux.

Quelques recherches inédites démontrent encore que le suc du lympho-sarcome traité par le sulfate d'ammoniaque, ou le phosphate de soude et le chlorure de calcium, laisse précipiter un résidu toxique. Injecté au cobaye, il produit une vive dyspnée, du refroidissement des extrémités, de la parésie; puis, de la résolution musculaire, à tel point que l'animal, placé dans le décubitus dorsal, ne peut plus se relever. Enfin, l'inspiration devient plus pénible, plus difficile, plus embarrassée; elle s'accompagne de rhonchus et la mort arrive sans avoir été précédée ni de paralysie, ni de convulsions. On trouve, à l'autopsie, de la congestion des poumons, des reins, des centres nerveux. Le cœur est rempli de caillots. Dans le même ordre d'idées, on peut citer encore les recherches de Griffiths, qui a signalé la présence d'une toxine dans l'urine des cancéreux<sup>1</sup>, et de Gaudier et Hilt, qui ont remarqué que, chez dix-sept cancéreux, la toxicité urinaire était supérieure à la normale<sup>2</sup>.

#### E. — AMÉLIORATION DU SÉRUM

Puisque ces toxines paraissent varier suivant les groupes de tumeurs malignes, il est indiqué de n'injecter à chaque cancéreux que le sérum recueilli chez les animaux inoculés avec la même variété anatomo-pathologique de néoplasme. Nous avons insisté<sup>3</sup> sur cette précaution, qui nous paraît de nature à augmenter l'activité thérapeutique du sérum de Richet et Héricourt.

1. GRIFFITHS. — *Acad. des sc.*, 11 juin 1894.

2. GAUDIER ET HILT. — *Soc. de biologie*, 1894, p. 822.

3. BGINET. — *Congr. de Bordeaux*, 10 août 1895.

## II

## Toxithérapie.

Les médecins de la première moitié de ce siècle ont signalé des cas de guérison de tumeurs par un érysipèle accidentel. Ces faits ont été groupés par Bruns en Allemagne, Répin en France. Ce dernier auteur a pu recueillir vingt et un exemples de néoplasmes guéris ou favorablement modifiés par un érysipèle intercurrent. Le Dentu<sup>1</sup> fait une judicieuse critique de ces faits et donne un exposé complet de la question. C'est en se basant sur ces faits cliniques que Ricord inocule l'érysipèle lui-même; que Fehleisen, en 1881, utilise les cultures du streptocoque de l'érysipèle encore vivant; que Lassar, en 1891, fait des injections réitérées de la culture stérilisée du streptocoque. Enfin, Coley se sert d'une toxine érysipélateuse dont il a exalté la virulence en associant les cultures de streptocoques à celles du micrococcus prodigiosus.

Mais toutes ces substances déterminent des effets généraux qui les rendent à peu près inapplicables au traitement du cancer du larynx. Il n'est guère prudent d'exposer de pareils malades à la suffocation, à l'angoisse, aux troubles rythmiques du cœur et quelquefois même à ces accidents graves, tels que du collapsus, des syncopes, de la cyanose, qui ont été signalés par Czerny, Kopfstein, Répin, à la suite de ces injections.

Les effets locaux provoqués par cette toxithérapie ne sont pas moins à redouter chez les malades atteints de cancer du larynx. Ces toxines streptococciques déterminent fréquemment des effets tout à fait semblables à ceux des érysipèles intercurrents (rougeur, tuméfaction, œdème de la tumeur et des parties voisines). On doit donc craindre, en pareil cas, l'œdème de la glotte. Ces dangers ne sont pas compensés par l'efficacité

1. LE DENTU. — *Gaz. des hôpit.*, 8 févr. 1896.

de cette méthode, qui, dans 90 cas de tumeurs malignes, n'a donné que les deux guérisons fort douteuses signalées par Fehleisen et Coley.

## III

## Toxi-sérothérapie.

Emmerich et Scholl (de Munich) ont préconisé le sérum de mouton à qui on a fait des injections sous-cutanées successives de cultures de streptocoque vivant. Cette sérothérapie spéciale, qui n'est en réalité qu'un dérivé des méthodes précédentes, ne convient guère au traitement du cancer du larynx, parce qu'elle risque de produire aussi les graves effets locaux et généraux déjà énumérés. Du reste, elle n'est pas plus efficace et elle n'a déterminé que quelques améliorations temporaires.

Enfin, on a songé à utiliser le sérum d'animaux immunisés avec du suc cancéreux et inoculés ensuite, soit avec des cultures de streptocoques vivants, soit avec des cultures streptococciques associées au micrococcus prodigiosus, soit même avec des toxines érysipélateuses. Ces sérums *mixtes* n'ont pas encore été employés dans le traitement du cancer du larynx. *A priori*, ils paraissent plus dangereux que le sérum de Richet et ils n'ont pas une plus grande valeur thérapeutique.

## IV

## Conclusions.

En résumé, il faut pratiquer le plus tôt possible l'ablation complète du cancer du larynx, et on doit essayer de retarder ou d'éviter la récurrence au moyen d'injections préventives de sérum de Richet. Il ne faut pas compter sur l'efficacité des injections interstitielles de substances modificatrices telles

que le sublimé, l'acide arsénieux. Elles accélèrent assez souvent l'évolution du cancer.

Si le cancer n'est déjà plus opérable, on pourra encore recourir au sérum de Richet; mais il ne faut espérer qu'une simple action palliative : il diminuera assez souvent les douleurs, les hémorragies, les sécrétions; il ralentira la marche de la tumeur et retardera peut-être l'évolution de la cachexie cancéreuse. C'est ici le cas de répéter avec les anciens :

*Melius est anceps remedium quam nullum.*

Ces conclusions peuvent encore s'appuyer sur les résultats éloignés qui nous ont été fournis par l'application prolongée du sérum de Richet au traitement du cancer en général. En voici le résumé :

1° *Cancers du sein opérables.* — L'évolution de la tumeur n'a pas été arrêtée par une quinzaine d'injections de ce sérum et l'ablation complète de ces cancers a dû être immédiatement pratiquée.

2° *Cancers du sein récidivés ou ulcérés spontanément et non opérables.* — Soixante-six injections n'ont pu empêcher la formation et l'ulcération de nodules cancéreux cutanés secondaires. Les fongus cancéreux n'ont pas rétrogradé. L'état général est encore bon au bout de dix mois.

3° *Cancers du sein arrivés à la période cachectique avancée.* — Ces injections ont été suivies d'une légère amélioration symptomatique; la marche de la cachexie a paru moins rapide que dans les cas analogues non traités par la sérothérapie.

4° *Cancers de l'utérus récidivés ou non et arrivés à la période cachectique.* — Après une amélioration passagère de quelques symptômes, les malades atteintes de cancers de l'utérus opérés et récidivés ou inopérables ont eu une survie d'environ trois ou quatre mois de plus que les cancéreuses parvenues à la même période qui n'avaient pas subi d'opérations. Du reste, toutes ont succombé, et celles qui ont le mieux résisté n'ont pas survécu plus de dix mois.

5° *Lympho-sarcomes ulcérés.* — Ce sérum a diminué momentanément les hémorragies et les douleurs, mais il n'a pas prolongé notablement l'existence.

6° *Cancer du foie et de l'estomac.* — Comme dans les autres cancers, ces injections de sérum ne nous ont paru avoir qu'une action simplement palliative.