

Histoire du cancer et de la chimiothérapie avant la chimiothérapie *

par Philippe BONNICHON, J.P. BERGER, N. BONNI,
M. FONTAINE, J. PION-GRAFF **

Pour les médecins et les patients d'aujourd'hui le terme de chimiothérapie est synonyme de cancer. Son efficacité a transformé l'évolution et le pronostic des maladies cancéreuses avec des guérisons et des survies hier inespérées. Il était donc logique de considérer sa naissance comme un point de référence dans le développement de l'histoire du cancer. Cependant, la création du terme chimiothérapie demande quelques explications qui modifieront peut-être l'idée initiale faite à la simple lecture du titre.

En 1909, Paul Ehrlich (1854-1915), médecin, chimiste et physiologiste allemand met au point un dérivé de l'arsenic efficace contre la syphilis, l'arsphénamine, premier médicament de synthèse, commercialisé sous le nom de Salvarsan. Ses travaux font suite à ceux d'un autre savant, le Français Antoine Béchamp (1816-1908) qui, en 1859, décrit



Fig. 1 : Paul Ehrlich (1854-1915)

pour la première fois un sel d'acide arsénique n'ayant pas la toxicité de l'arsenic qu'il nomme Atoxyl. Celui-ci est d'abord utilisé dans le traitement des dermatoses simples. En 1905, le médecin canadien Harold Wolferstan Thomas (1875-1931) et le zoologiste autrichien Anton Brein découvrent qu'il est efficace contre le trypanosome de la maladie du sommeil. Paul Ehrlich reprend l'étude en analysant plusieurs centaines de dérivés. Il finit par préconiser l'utilisation de l'un d'entre eux par voie intra-veineuse. Il s'agit de l'arsphénamine. Par la suite, le médicament n'aura pas les effets escomptés mais le terme et la méthode valent à Paul Ehrlich d'être considéré comme le père de la chimiothérapie (1).

Le cancer est une maladie connue depuis l'Antiquité. Pour notre sujet, la connaissance de l'histoire du cancer débute avec le bas Moyen Âge

* Séance d'octobre 2014.

** Institut Français de Chirurgie Endocrinienne, H. P. P., 8, place de l'abbé G. Hénocque, 75013 Paris
philippe_bonnichon@yahoo.fr

et les premiers ouvrages fiables d'Henri de Mondeville, de Guy de Chauliac (2) puis d'Ambroise Paré. Le cancer est alors une maladie dont le développement local domine le tableau clinique. À ce sujet, le calvaire de la reine Anne d'Autriche, mère du roi Louis XIV, décédée d'un cancer du sein en 1666, est exemplaire de l'histoire naturelle de la maladie. Ce fut au printemps 1664, en revenant de Versailles que la Reine-mère sentit les premières manifestations de son mal. Il était apparu une petite glande au sein gauche, dont elle ne s'inquiéta pas. En novembre, la reine fut surprise de voir qu'en peu de temps la grosseur avait empiré notablement au point de devenir douloureuse. Elle avait négligé ce mal. Les consultations des médecins officiels des différentes facultés du Royaume, entrecoupées par la venue de plusieurs charlatans, se succédèrent alors sans succès. Un mois plus tard, en décembre 1664, les médecins trouvèrent le sein dans un état tel qu'ils en furent étonnés. Ils portèrent le diagnostic de cancer et conclurent que ce mal était sans remède. Le 27 mai 1665, durant la messe, elle présenta un grand frisson. Elle se coucha et le tremblement dura six heures. Il fut suivi d'une forte fièvre et d'un érysipèle du bras et de l'épaule du côté du cancer. Il s'étendit les jours suivants sur la moitié du corps. Le bras gauche était fortement œdématié.

Le 25 juillet, une tuméfaction toujours fébrile et très douloureuse apparut sous le bras droit. Une semaine plus tard, la tumeur fut percée à coups de lancette et il en sortit une grande quantité de sang et de pus. À la fin d'août 1665, la plaie était en voie de guérison. Alliot commença son traitement, consistant en l'application d'une poudre à base d'arsenic qui "mortifiait la chair, et ensuite, on la coupait avec un rasoir" ; ces soins atrocement douloureux avaient lieu matin et soir. Les douleurs devenaient intolérables et pour permettre à la reine-mère de dormir, on lui donnait tous les soirs du jus de pavot. Au début de janvier 1666, l'état de santé d'Anne d'Autriche s'aggrava de nouveau brutalement avec le retour des frissons et de l'érysipèle s'accompagnant d'un gros œdème de la gorge, des bras et des mains. Des glandes ulcérées au niveau du dos et des épaules complétaient ce funeste tableau. Anne d'Autriche repoussa dès lors tout ce qui l'éloignait de Dieu. Elle mourut le 20 Janvier 1666 entre quatre et cinq heures du matin à l'âge de 65 ans.

La maladie avait duré environ vingt mois. En l'absence de traitement efficace, la lésion primitive avait pris un caractère monstrueux associant des métastases locales aux complications infectieuses et nécrotiques qui avaient abouti à la mort. L'évolution des autres cancers était similaire, ainsi Ambroise Paré décrit des cancers coliques évoluant vers l'occlusion intestinale puis vers une perforation diastatique du cæcum rapidement mortelle (3).

Sur le plan théorique, les médecins ont cherché à donner des explications rationnelles aux maladies confrontant les connaissances du moment aux données de l'observation clinique. Nous n'insisterons pas sur la somme considérable des connaissances qui, partant de la théorie des quatre humeurs bien connue des membres de cette Société, aboutissent aux connaissances actuelles. En revanche, sur le plan thérapeutique, contrastant avec la compréhension de la maladie cancéreuse portée par les progrès des sciences fondamentales, l'évolution des traitements proposés fut exclusivement portée, jusqu'à l'avènement de la chimiothérapie, par les progrès techniques de la chirurgie qui traitait la lésion primitive et très rarement quelques lésions secondaires.

Guy de Chauliac (2) propose "de trancher avec leurs racines les petits chancres, exprimer le sang puis cautériser". Ambroise Paré (3) dit qu' "il faut trancher et ôter tout ce qui est corrompu, voire en couper un peu davantage afin qu'il n'y demeure aucune

portion de ce qui pourrait avoir été pris par la nature du chancre”. Ce principe resta donc identique jusqu’à l’avènement des traitements chimiques. En fait, l’imagination humaine n’a d’égale que la compassion des médecins devant la maladie et la mort. Lorsque les deux se rejoignent nous retrouvons les vrais découvreurs de la chimiothérapie au XVII^{ème} siècle. Le matériel de cette communication est tiré d’un ouvrage publié par le chirurgien allemand Michel Etmuller (1644-1683) en 1668 puis 1676, *Dissertation sur l’infusion des liqueurs dans les vaisseaux* et particulièrement de la seconde édition revue, corrigée et augmentée, publiée à Lyon chez Thomas Amaulry en 1691 (4). “Depuis quelques années on a inventé une nouvelle manière d’introduire des remèdes dans le corps et de les injecter immédiatement dans les veines ce qu’on appelle infusion et qui a quelques rapports avec la transfusion dans lequel le sang d’un animal passe dans les veines d’un autre”. Le mot “transfusion” restera, le mot “infusion” en ce sens sera remplacé par “perfusion” qui n’en est pas si éloigné.

Michel Etmuller naquit à Leipzig (Fig. 2), le 26 mai 1644. Après avoir étudié les langues vivantes, les mathématiques et la philosophie, d’abord dans sa ville natale, puis à Wittenberg, il revint à Leipzig pour se consacrer entièrement à la médecine. En 1663, il obtint le baccalauréat, et la licence en 1666 avant de séjourner en Italie puis en France, en Angleterre et en Hollande. Il fut reçu docteur en médecine le 20 août 1668. L’université de Leipzig lui confia la chaire de botanique, et le nomma professeur extraordinaire de chirurgie. Michel Etmuller mourut peu de temps après, le 9 mars 1683, conséquence, peut-être, d’une expérience de chimie. Ses étonnantes propositions thérapeutiques furent la conséquence, à notre avis, de deux grands progrès du XVII^{ème} siècle :

- La découverte des circulations sanguine et lymphatique, les descriptions anatomiques de différentes glandes, la découverte du microscope, des capillaires et des globules rouges. Elles furent à l’origine de nombreuses théories de la maladie cancéreuse comme celle d’Herman Boerhaave (1668-1738) (5), où la tumeur bénigne initiale empêchant l’extériorisation de sécrétions exocrines comprimait les vaisseaux, entraînant l’accumulation des globules rouges dans les capillaires écrasés, ou celle d’Etmuller qui était le résultat d’un conflit entre l’acidité et l’alcalinité du sang. Certes, ces théories étaient inexactes mais, fondées sur la recherche d’arguments scientifiques, elles permettaient d’aboutir à des propositions thérapeutiques raisonnées. C’est d’ailleurs le titre de l’ouvrage de Michel Etmuller, *Nouvelle chirurgie médicale et raisonnée*.

- L’intérêt porté à la chimie et à l’analyse des substances organiques. Michel Etmuller n’est pas l’initiateur de “l’infusion”, cependant, comme tous ceux qui ont participé à son éclosion, il est intéressé par l’analyse chimique des substances organiques.

Le premier, selon Etmuller, à avoir imaginé le procédé fut un professeur de l’université d’Oxford, un certain Monsieur Uvren ou Vuren. En fait, il s’agit certainement de Sir



Fig. 2 : Michel Etmuller (1644-1683)



Fig. 3 : Christopher Wren (1632-1723)

Christopher Wren (1632-1723) (Fig. 3), médecin encyclopédiste qui fut à l'origine des premières transfusions en 1664 mais également reconstruteur de Londres après l'incendie de 1666 et architecte de la cathédrale Saint-Paul. À côté de Christopher Wren, plusieurs autres médecins ou chirurgiens chimistes ont participé à de nombreuses expériences comme le Dr Major, professeur d'anatomie et des plantes à l'université de Kiel, Carolus Fracassatus, docteur en médecine à l'université de Pise, Sigmund Elsholts, médecin ordinaire de l'électeur de Brandebourg en 1661, Maurice Hoffman (1621-1698), docteur en médecine et professeur d'anatomie et des plantes à l'université d'Altorf, Jean-Baptiste Van Helmont (1579-1644), né à Bruxelles, alchimiste, chimiste, physiologiste et médecin originaire des Pays-Bas espagnols, en 1669, et enfin Robert Boyle

(1627-1691), membre fondateur de la Royal Society de Londres.

Ces auteurs effectuèrent des expérimentations chez le chien en injectant différentes substances dans les veines, en particulier du vin qui déclencha une crise d'ébriété. Parmi celles-ci, l'une des expériences les plus remarquables fut la première anesthésie générale par voie intraveineuse réalisée par Robert Boyle. Celui-ci injecta une once soit environ 3,8 g d'extraits de liqueur d'opium dans la veine d'un chien : "De méchant, le chien devint fort paisible et au bout d'une demi-heure il se mit à dormir sans s'éveiller quoiqu'on lui perçât la langue avec une épingle, sans se remuer lorsqu'on lui passait une épingle sous la peau. Il donna seulement quelques marques de sentiments quand on lui enfonçait une épingle jusque dans la tête. Il dormit deux jours et il se porta ensuite bien". Etmuller a parfaitement bien compris le sens de l'expérience qu'il qualifie de "sommeil artificiel" déclenché par l'injection intraveineuse d'extraits d'opium. En 1676, les idées et les expérimentations chez l'animal avaient suffisamment progressé pour permettre à Michel Etmuller de publier, en latin, la première édition de son livre (Fig. 4). Celui-ci fut traduit quelques années plus tard en français puis plusieurs rééditions furent imprimées jusqu'en 1753. En voici les principales conclusions. La pratique de l'infusion est un acte chirurgical, "l'opération chirurgique de l'infusion puisqu'elle dépend de la dextérité de la main". Sur le plan technique, l'infusion ne pose pas de problème particulier si l'on utilise une petite seringue en argent plutôt que l'instrumentation des drainages des cavités comme une canule à bout effilé munie d'une petite vessie pour injecter les liquides. La technique opératoire débute comme une phlébotomie pour saigner puis la veine est liée. L'infusion peut avoir lieu dans une artère ou une veine. Cependant la nécessité de lier le vaisseau fait préférer l'utilisation d'une veine.

- Quels produits utiliser ? Etmuller étudie les différentes classes de médicaments possibles : - Les purgatifs et les vomitifs comme l'antimoine ne peuvent pas être employés car ils sont trop violents et entraînent des troubles parfois mortels (description d'un patient en déshydratation majeure après prise de purgatifs). - Les diurétiques ne sont

pas non plus indiqués car ils sont efficaces par la bouche et peuvent être pris régulièrement. - Les sudorifiques salino-volatils sont les plus utiles comme l'esprit de vitriol et l'esprit de ammoniac $\frac{1}{2}$ dragme auquel on peut ajouter de l'esprit de vin camphré une dragme. - Les confortatifs c'est-à-dire les stimulants peuvent également être employés mais Etmuller ne donne pas de posologie. Cannelle et spiritueux sont efficaces mais peuvent être également administrés par la bouche. - Les opiacés peuvent être injectés à raison de 8 à 10 grains d'opium avec une quantité suffisante d'eau de cannelle.

- Comment choisir la posologie ? La posologie doit en fait être déterminée par l'expérience avec de petites doses progressivement croissantes et répétées. "Quant à la dose, je crois en général qu'il faut consulter l'expérience comme celle qui a réglé les autres médicaments".

- Quelles sont les contre-indications ? Il faut éviter l'infusion chez les femmes enceintes et les enfants, dans les maladies héréditaires et l'insuffisance rénale.

- Quelles sont les indications ? L'infusion peut servir aux traitements palliatifs ou à la prise en charge des agonisants. Elle peut également permettre l'alimentation des patients incapables d'absorber les aliments par la bouche. La dernière et sixième conclusion préconise l'utilisation de l'infusion dans les maladies chroniques nommées cachexie et état cacochimique dont certains devaient relever de cancers évolués. L'utilisation de la technique d'infusion apparaissait alors comme le traitement de dernier recours. Enfin, il est possible que les évolutions favorables remarquées, dans certains cas, aient été la conséquence de réhydratations apportées par les liquides chez des malades déshydratés.

La longue évolution de la pensée médicale a conduit de l'histoire naturelle du cancer et des premiers traitements chirurgicaux vers les traitements intraveineux médicamenteux dont les premières expériences, filles des importantes découvertes du XVII^{ème} siècle, furent imaginés par des savants chimistes vers 1660. Aujourd'hui et après 200 années d'oubli, il est vraisemblable que la chimiothérapie représente l'avenir du traitement du cancer au grand dam de mon esprit de chirurgien mais également à la grande satisfaction du médecin que je suis également.

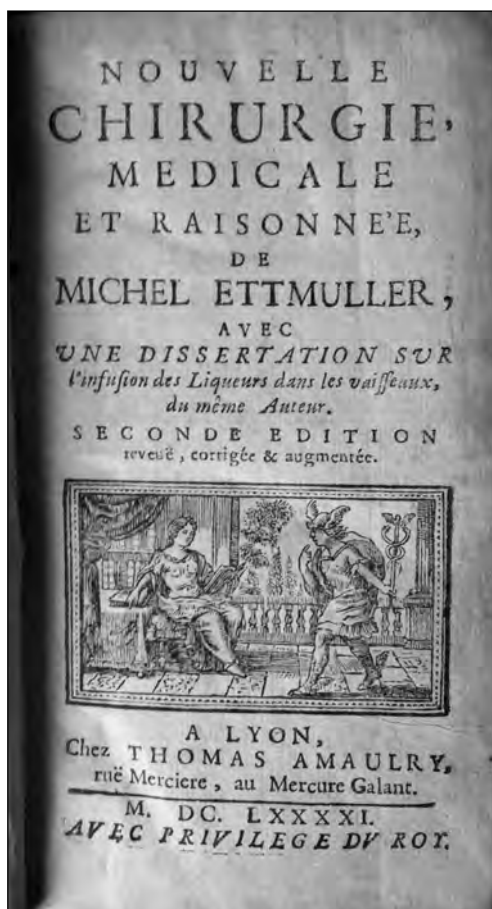


Fig. 4 : Nouvelle chirurgie médicale et raisonnée, 1691

RÉFÉRENCES

- (1) fr.wikipedia.org/wiki/Paul_Ehrlich.
- (2) JOUBERT M. - *La Grande Chirurgie de Guy de Chauliac*, Étienne Michel, Lyon, 1579.
- (3) PARÉ A. - *Œuvres complètes*, G. Buon, Paris, 1585.
- (4) ETTMULLER M. - *Nouvelle chirurgie médicale et raisonnée*, Thomas Amaury, Lyon, 1691.
- (5) BOERHAAVE H. - *Aphorismes de Chirurgie*, Veuve Cavelier, Paris, 1753.

RÉSUMÉ

Pour les médecins et les patients d'aujourd'hui le terme de chimiothérapie est synonyme de cancer. En 1909, Paul Ehrlich (1854-1915) préconise l'utilisation de l'arsphénamine par voie intra-veineuse. Le médicament n'aura pas les effets escomptés mais le terme et la méthode valent à Paul Ehrlich d'être considéré comme le père de la chimiothérapie. En fait, le premier à avoir imaginé la chimiothérapie par voie intraveineuse fut Sir Christopher Wren (1632-1723). En 1676, les idées et les expérimentations sur l'animal avaient suffisamment progressé pour permettre à Michel Etmuller (1644-1683) de publier la première édition de son livre dont plusieurs rééditions furent imprimées jusqu'en 1753. Dans cet ouvrage, il décrit les premiers traitements par voie intra-veineuse, il définit les premières indications, les différentes posologies et les produits pouvant être utilisés. Cette méthode sera, cependant, oubliée jusqu'à la fin du XIXème siècle.

SUMMARY

Chemotherapy stands today for cancer. In 1909, Paul Ehrlich (1854-1915) advocates the use of arsphenamine by infusion. So, he is considered as the father of chemotherapy. In fact, the first to have thought through chemotherapy was Sir Christopher Wren (1632-1723). In 1676, ideas and experiments on animals had sufficiently progressed to allow Michel Etmuller (1644-1683) to publish the first edition of his book and several others were printed until 1753. In this book, he describes the first intravenous treatment, it sets the first indications, dosages and different products which can be used. However this method has been forgotten until the late 19th century.