

Le S.T.A.S. annonce "le vaccin" anti-leucémique

*Des chercheurs
français
ont fait cette
découverte
fondamentale
et remarquable!
Seul le silence
est (pour le moment)
leur récompense...*



Pour l'art militaire, les défaites sont, par définition, des situations fugitives, puisque le vaincu cède bien vite le terrain au vainqueur. Dans l'arène médicale, il en va tout autrement, car microbes ou virus n'ont ni tambours ni trompettes, et il arrive à la race humaine de s'installer dans l'échec, campant interminablement sur le théâtre de ses déboires. Voici à peine vingt ans que le rideau antibiotique a été baissé, comme à regret, sur les innombrables et colossaux sanatoria dédiés à la tuberculose. Il y avait là-bas des charpentiers mourants, des bijoutiers mourants, des bouchers survivants qui, dans des cirques de béton épousant à grands frais la montagne, s'étaient installés dans la tuberculose. Quand de vulgaires drogues du genre streptomycine firent leur apparition sur le marché, ce fut comme un réveil tri-

vial : il était donc possible de tordre le cou au bacille de Koch dans un deux-pièces de Barbès ou sur le trottoir de la Bowery ? Dans certains pays, cela prit des années avant qu'on renonce au Waterloo sanatorial. Aujourd'hui, l'univers du cancer est-il plongé dans la même torpeur ?

En France, du moins, on pourrait le penser si l'on considère l'étonnante indifférence de la biologie officielle en présence des découvertes fondamentales effectuées, au cours des quatre dernières années, par une équipe groupant à la fois des chercheurs de l'institut Pasteur (annexe de Garches) et de l'institut de cancérologie et d'immunogénétique de Villejuif. Leurs travaux représentent pourtant une étape décisive dans l'étude des mécanismes de défense de la cellule vivante contre l'agression des virus cancérogènes.

Le 13 janvier 1969

Ce n'est qu'une date ; elle n'est pas encore historique, mais elle pourrait bien le devenir, du moins dans les annales de la cancérologie. Ce jour-là, M. Georges Champetier présenta devant l'Académie des sciences une brève communication de l'équipe que nous venons d'évoquer, c'est-à-dire MM. Marcel Raynaud, Georges Mathé, Claude Jamin, Jean-Claude Chermann, et Mme Colette Piton. On y indiquait en quelques lignes, avec graphique et relevés numériques à l'appui, qu'après avoir purifié certaines quantités du virus de Friend (ce virus est employé pour expérimenter sur la souris, laquelle après inoculation contracte la leucémie), on constatait une activation considérable du produit (300 fois plus leucémogène dans certaines expériences).

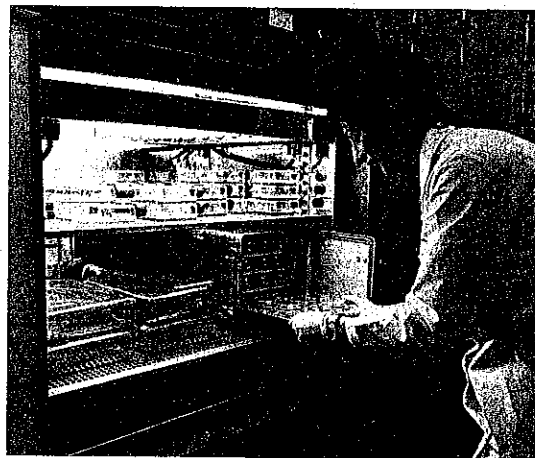
Que signifiait cette suractivation du précipité du virus de Friend ? Précipité par le polyéthylène glycol (PEG) carbowax 6 000, centrifugé, puis remis en suspension, il manifestait alors un rendement cancérogène sur les animaux d'expérience, sans commune mesure avec le produit initial. L'hypothèse la plus séduisante, alors

évoquée en quelques mots à la fin de la communication, devait se vérifier par la suite : il pouvait y avoir « présence d'un inhibiteur dans la préparation initiale, éliminé par le procédé de concentration utilisé ».

De fait, sous son laconisme, la communication du 13 janvier 1969 recelait un immense espoir, à la fois théorique et thérapeutique. La préparation initiale, en effet, avait été obtenue à partir de 100 rates de souris leucémiques préalablement inoculées par voie intrapéritonéale avec le virus de Friend. Si les 100 animaux d'origine avaient produit un corps inhibiteur — par la suite éliminé par le traitement par le P.E.G. —, cela permettait d'expliquer la suractivation du virus final, cela signifiait qu'on avait mis en valeur une réaction de défense de l'organisme au niveau cellulaire, et donc qu'on pouvait espérer mettre au service de la médecine cette connaissance des réactions naturelles anti-leucémiques.

Les deux immunités

Il convient toutefois d'indiquer dès maintenant que, lorsque nous formons cette hypothèse d'une



1 A l'Institut Pasteur de Garches, les recherches sur les leucémies et sarcomes d'origine virale supposent la préparation de nombreuses cultures de cellules infectées. On voit ci-dessus une collaboratrice du Pr. Raynaud (en p. de g. avec J.-C. Chermann) prélever un lot expérimental de l'incubateur. C'est Rous qui, le premier, découvrit (1911) qu'un virus engendrait le sarcome du poulet. Pendant 30 années on ne fit aucun cas de ces travaux. Leur auteur reçut le Prix Nobel à 85 ans.



2 La manipulation des cultures infectées s'opère, pour des raisons de sécurité, sous une hotte spéciale où un flux d'air vertical, constamment stérilisé, évite les projections en direction des chercheurs. On travaille actuellement sur des virus leucémogènes de la souris préparés par Friend, Rauscher, Moloney, Graffi.

réaction de défense contre un virus cancérigène; nous ne nous plaçons pas sur le terrain de l'immunologie classique. Depuis 1942 (travaux de Landsteiner et Chase — Rockefeller Institute), depuis moins longtemps même dans nos universités dont les parois ne sont pas toujours très poreuses, on sait qu'il existe deux classes fondamentales d'immunité. L'immunité classique, celle qui est bien connue du public, est d'ordre *humoral*: un microbe en contact avec un organisme (en cas de maladie ou de vaccination par germes atténués) y déclenche une activité de défense. Des anticorps sont formés; ils se répandent dans le milieu intérieur du sujet qu'ils protègent. Même un sujet non vacciné, non muni de ses propres anticorps, peut être protégé par injection du sérum provenant d'un autre organisme vacciné.

Dans le cas, au contraire, de l'*immunité cellulaire*, il n'y a pas présence d'anticorps dans le sérum. La défense est assurée par les cellules elles-mêmes, les lymphocytes, dont les membranes acquièrent des différences de structure et qui travaillent au contact avec l'agent agres-

seur ou incompatible. Ce mécanisme rend compte notamment d'un phénomène souvent évoqué à l'occasion des greffes d'organes: le rejet de colonies cellulaires provenant d'un organisme incompatible avec le groupe du receveur. Pratiquant la greffe de la peau sur des souris, Medawar a mis en valeur le renforcement de l'immunité cellulaire: si le rejet d'une greffe de la peau (donneur appartenant à un groupe incompatible) demande de 7 à 11 jours à l'occasion d'une première expérience, après une seconde greffe, le délai est réduit à 3 ou 4 jours. Dans les réactions anti-cancéreuses, c'est ce type d'immunité cellulaire qui semble jouer le rôle principal: des lymphocytes « instruits » de telle ou telle anomalie cellulaire doivent pouvoir empêcher ou arrêter le développement d'une tumeur et la prolifération leucémique.

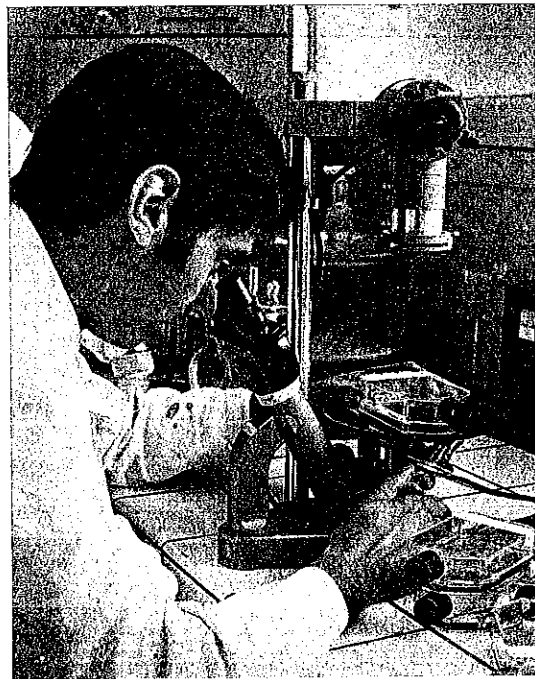
D'une pierre deux coups

Comme on peut aisément l'imaginer, l'équipe de chercheurs que nous avons évoquée, après avoir constaté la suractivation de leur préparation du

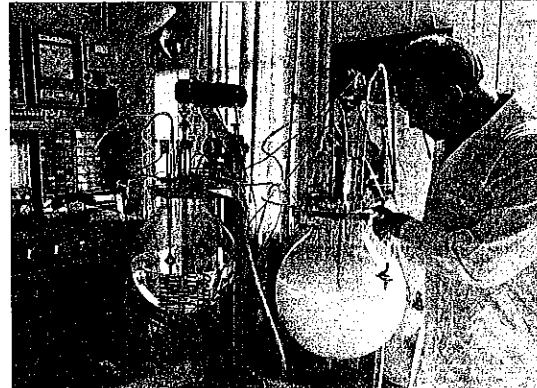
virus de Friend, n'eut rien de plus pressé que d'obtenir une mise en valeur de l'élément-bloqueur sans doute éliminé au moment de la précipitation. Les expériences effectuées complèrent alors leurs vœux. Si inhibiteur il y avait, ce produit se trouvait dans le « surnageant » au-dessus du précipité par le polyéthylène-glycol. Effectivement, divers procédés permettant d'éliminer le PEG et d'isoler les particules virales aboutirent à la préparation d'une substance de nature chimique non encore précisée qui inhibe la formation de tumeurs, et empêche le développement des leucémies. L'une des techniques de préparation employées faisant appel à l'acide silicotungstique, la substance inhibitrice fut baptisée STAS, ce qui signifie, en mettant le substantif à la fin avec un peu d'anglomanie: « Surnageant de l'Acide Silico-Tungstique ». Expérimenté sur l'animal, le STAS est efficace dans 90 % des cas.

Mais les travaux consacrés au STAS devaient dévoiler simultanément une autre possibilité thérapeutique, celle-ci d'ordre purement chimiothérapeutique. Nullement obnubilé par leur pre-

mière découverte, nos auteurs eurent en effet le mérite d'observer qu'en employant l'acide silicotungstique, de faibles quantités de silicotungstates restant dans la préparation finale possédaient également un pouvoir inhibiteur. Ils avaient fait d'une pierre deux coups, mettant en valeur à la fois le rôle de l'inhibiteur biologique et celui d'un inhibiteur minéral (communication à l'Académie des sciences du 14 avril 1971). En résumé, ont été préparés à ce jour deux groupes totalement indépendants de substances inhibitrices: 1) un groupe biologique dont la nature chimique reste à préciser; 2) un groupe minéral, celui des silico-tungstates et des boro-tungstates. Ces deux dernières substances appartiennent à une classe assez byzantine de la chimie minérale, celle des polyanions condensés: ce sont des anions comportant des radicaux métalloïdes et métalliques qui peuvent adopter dans l'espace des structures assez complexes évoquant celles des molécules organiques. Dans certaines conditions d'acidité, les structures complexes des polyanions condensés se conservent *en solution*, ce qui est généralement



3 M. Chermann examine une culture au microscope inversé. Pour mener à bien, dans des conditions exigées par la rigueur scientifique, des études sur le cancer de la souris, il faut posséder des souris de races pures. Sinon on pourrait obtenir des réactions de rejet (entre matériaux biologiques incompatibles) qui perturberaient l'étude des tumeurs expérimentales. Les travaux actuels de l'école française furent donc rendus possibles grâce à ceux de Snell (lequel a isolé des races pures de souris, en mettant précisément en valeur leur sensibilité à certains cancers).



4 Dans ce fermenteur en verre, on multiplie considérablement le matériel cellulaire d'origine (des milliards de cellules infectées en quelques litres). L'aspect quantitatif est fondamental dans la biologie moderne, science majeure. Le modèle choisi a été celui du cancer murin (sarcomes, leucémies) car il est possible sur ce terrain d'opérer des expériences régulières, rapides, quantitativement définies (l'apparition de la leucémie, par exemple, correspond à une augmentation déterminée du poids de la rate des sujets d'expérience).



5 C'est ici la première étape de préparation du matériel viral à partir des cultures. En ajoutant du polyéthylène glycol (P.E.G.), on obtient un précipité contenant du virus de Friend purifié. On constate que le précipité du virus de Friend est suractif. C'est à ce niveau qu'une découverte décisive a été obtenue.



6 On s'est rendu compte, en effet, que le virus de Friend précipité, puis centrifugé (notre cliché: cette ultracentrifugeuse zonale d'avant-garde n'existe en Europe qu'à de rares exemplaires), et remis en suspension, manifeste un rendement cancérigène beaucoup plus important que le produit initial. Le procédé de concentration a donc éliminé un produit inhibiteur.

peu connu. On comprend en tous cas que de telles substances particulièrement étudiées par l'école française puissent jouer un rôle, particulier dans le ballet complexe de la chimie biologique.

Une large gamme

Dans l'état actuel des recherches, on peut déjà affirmer que la gamme d'activité du STAS est étendue, n'étant pas spécifique d'une affection donnée ni d'une espèce. En plus de l'action inhibitrice dans le domaine des leucémies et des sarcomes, le STAS agit contre plusieurs autres virus (rubéole, poliomyélite). On ne saurait en tous cas pas oublier que les travaux dont nous parlons en sont encore au stade de la recherche et de l'expérimentation animale. Une des conditions essentielles pour atteindre le niveau de la thérapeutique humaine, c'est l'octroi de crédits substantiels permettant des fabrications en grande quantité.

Le coût d'un programme débouchant sur l'expérimentation humaine est évalué par les intéressés à 3 millions par an pendant trois ans. Pour le moment, les travaux sont subventionnés à la

sauvette par un normalien au grand cœur, M. Aigrain, qui dirige la D.G.R.S.T. Par contre, la Fondation de la recherche médicale française, largement dotée par le public à la suite d'une bruyante campagne publicitaire, n'a pas cru devoir participer au financement. On peut espérer cependant que l'industrie — plus proche qu'autrefois des laboratoires de recherche — ne va pas rester impassible devant la promotion insolite des « polyanions condensés » ou du STAS. Si, en effet, la victoire sur la leucémie ne peut avoir qu'une incidence économique secondaire, par contre que dire des conséquences nationales qu'impliquerait la déroute du rhume, le « common cold » comme disent les Anglo-Saxons, d'ailleurs fort intéressés par cette recherche française ? Le rhume, en effet, est provoqué par un virus, encore vaincu à ce jour (ne pas confondre avec les virus de la grippe, contre lesquels on préconise de fréquentes vaccinations). Le rhume coûte des sommes énormes aux États industriels, et il est fort probable que sa guérison dépend également des travaux dont nous parlons. Pour les cancéreux, la crainte du rhume sera peut-être le commencement de l'espoir.

Jacques HOUBART ■

Groupe d'expériences n° 1 — On met ici en valeur l'action de l'inhibiteur (S.T.A.S.) sur des souris infectées par un virus de la leucémie. Le poids moyen de la rate indique l'évolution de la maladie. Sans injection d'inhibiteur, le nombre de souris leucémiques est de 10 sur 10. Avec 0,1 mg d'inhibiteur, dans le même temps, aucune souris n'est leucémique.

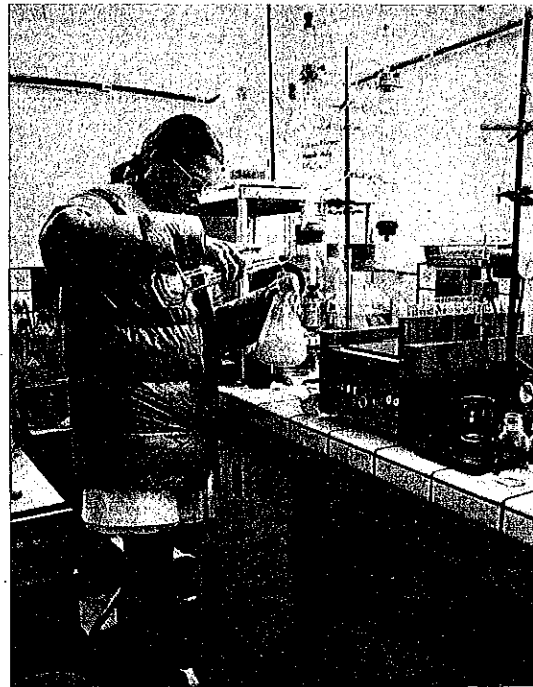
Groupe d'expériences n° 2 — On voit ici que la diminution de la dose d'inhibiteur (S.T.A.S.) correspond à une légère augmentation du nombre de souris leucémiques.

Effet de l'inhibiteur sur des souris infectées : essai de traitements à différents moments soit avant ou après l'infection virale

Groupe d'expériences (n°)	Inoculum viral (SD ₅₀)	Dose d'inhibiteur (mg)	Jour de l'injection	Poids moyen de la rate 3 semaines après l'injection (mg)	Nombre de souris leucémiques sur le nombre d'animaux inoculés
1	10	0	0	1,300	10/10
		0,1	0	156	0/10

Poids moyen des rates de souris 3 semaines après l'inoculation du virus leucémogène en présence ou en l'absence de S.T.A.S.

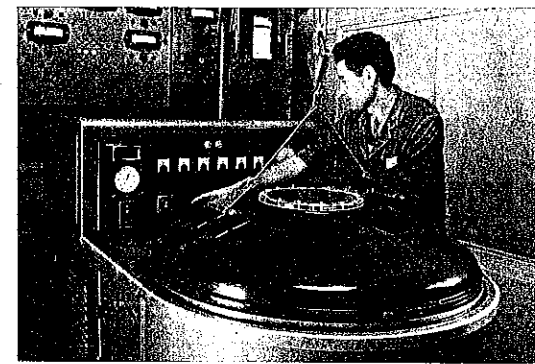
Groupe d'expériences (n°)	Viral inoculum (SD ₅₀)	Origine du lyophilisat	Dose en mg du STAS	Poids moyen de la rate	Nombre de souris leucémiques sur le nombre de souris inoculées
2	21	Surnageant JLSV ₁	0	1,168	10/10
			5	177	0/10
			1	171	0/10
			0,5	187	1/10
			0,25	160	0/10



7 Il est clair que désormais (la présence d'un inhibiteur du processus cancérogène étant soupçonné) l'objectif essentiel consiste à isoler la substance inhibitrice. Il s'agit d'éliminer le P.E.G. pour préparer l'inhibiteur S.T.A.S. (surnageant de l'acide silico-tungstique). Le nom de l'inhibiteur découle du fait que l'élimination du P.E.G. fait appel à l'acide en question. Le produit surnageant contient à la fois l'inhibiteur et le S.T.



8 En chambre froide (notre cliché) on élimine par dialyse l'acide silico-tungstique, afin de purifier l'inhibiteur. Par lyophilisation (cliché 1), on obtient du S.T.A.S. sous forme d'une poudre qui inhibe la formation in vitro des foyers sarcomatogènes. 166 microgrammes de S.T.A.S. inhibent 100 foyers.



9 Cet appareil permet la lyophilisation (production de poudre) du S.T.A.S. C'est au cours des opérations de fabrication de l'inhibiteur qu'une nouvelle découverte (été 70) vint s'ajouter au tableau de chasse de l'équipe. On s'aperçut que les faibles quantités de silicotungstates qui restaient dans la préparation finale, ajoutaient leur action inhibitrice propre à celle de l'inhibiteur biologique !



10 On purifie ici l'inhibiteur par colonnes de filtration. En définitive, les travaux de l'équipe française ont permis de mettre en valeur deux groupes totalement indépendants de substances inhibant leucémies et sarcomes murins : un inhibiteur biologique dont la structure protéinique reste à préciser, et le groupe minéral des silicotungstates et borotungstates.

Reportage Photos J.-P. Bonrain