

*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 Jasmin, 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

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 recélait 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

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

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

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 comblèrent 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

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 holo-tungstates. Ces deux dernières substances

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.

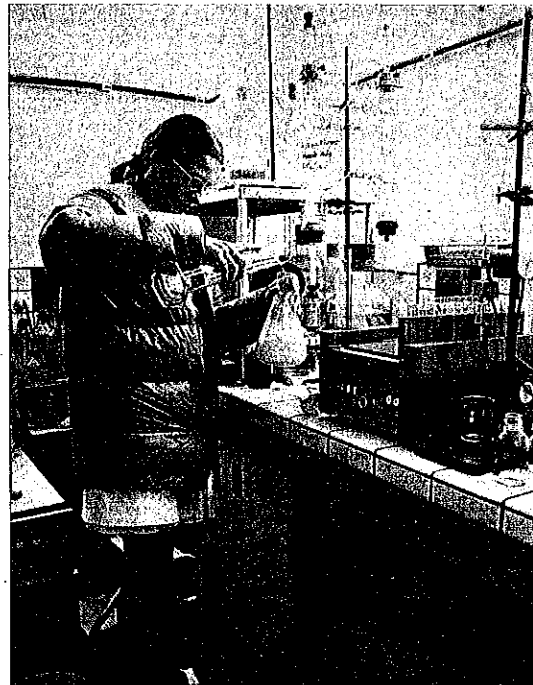
**Groupe d'expériences n° 2** — On voit ici que la diminution de la dose d'inhibiteur (S.T.A.S.) correspond à une légère augmentation du nombre de souris leucémiques.

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 <sub>50</sub> )	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.

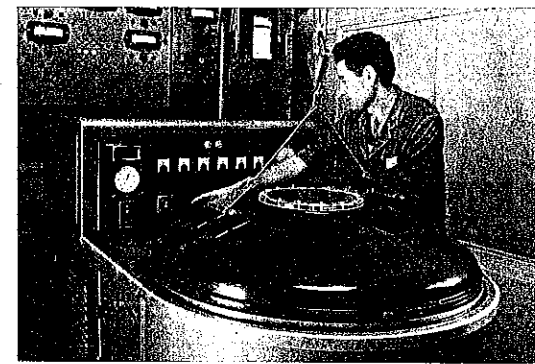
Groupe d'expériences (n°)	Viral inoculum (SD <sub>50</sub> )	Origine du lyophilisat	Dose en mg du STAS	Poids moyen de la rate	Nombre de souris leucémiques sur le nombre de souris inoculées
2	21	Surnageant JLSV <sub>1</sub>	0	1,168	10/10
			5	177	0/10
			1	171	0/10
			0,5	187	1/10
			0,25	160	0/10



**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