Tentatives de vaccinothérapie des cancers

Autor(en): **Fischer, R.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences [1948-1980]**

Band (Jahr): **18 (1965)**

Heft 2

PDF erstellt am: **24.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-739215

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

TENTATIVES DE VACCINOTHÉRAPIE DES CANCERS

PAR

R. FISCHER

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse dépend de plusieurs facteurs. L'homéostase intervient la plupart du temps pour empêcher la cancérisation de cellules qui se renouvellent sans cesse. Il faut donc qu'elle soit en défaut et qu'à ce moment l'agent cancérigène puisse intervenir, qu'il s'agisse de substance chimique, de facteurs physiques ou de virus. Pour ces derniers il y aura symbiose entre eux et la cellule qu'ils parasitent.

Par l'expérimentation animale il est possible d'approcher les conditions dans lesquelles l'homéostase cesse de jouer son rôle, permettant de considérer le problème de la cancérisation comme celui de la résistance au cancer, c'est-à-dire comme un problème immunologique. Loeffler et coll. [1] ont montré que sur 162 rats de quatre variétés différentes, la résistance spontanée à la reprise de la greffe d'un même fibrosarcome passait de 0 à 50% selon leur origine génétique: elle fut de 50% pour la race Sherman et de nul pour la race Holtzmann. Il existe également d'innombrables expériences similaires avec des souris de lignées pures.

Au cours des 50 dernières années les biologistes sont parvenus à créer des lignées de souris en croisant pendant des dizaines de générations des frères avec des sœurs. Après une trentaine de générations les représentants de ces « lignées » sont en principe homozygotes; cela signifie qu'ils se comportent comme des jumeaux univitellins de l'espèce humaine. Il existe de nos jours environ 50 lignées pures de souris ayant toutes leurs caractéristiques propres; ainsi les souris Ak et C 58 se caractérisent par une fréquence très élevée des leucémies spontanées. Chez les femelles C 3 H et les R III ayant eu plusieurs gestations on observe 80 à 90% de cancers spontanés des glandes mammaires (équivalent du cancer du sein de la femme). Chez les C 57 Bl les cancers spontanés, en général, sont rares, mais ces souris sont particulièrement sensibles aux leucémies provoquées par des rayons X. Les souris XVII ne présentent jamais des cancers spontanés et sont, en outre, très réfractaires pour l'action cancérigène des rayons X. Il y a des lignées de souris obèses, des lignées de souris « batailleuses », etc.

Les souris de ces lignées pures étant « isogéniques » il est possible de greffer un cancer spontané ou provoqué survenu chez l'une d'elles aux animaux appartenant

à la même lignée. La transmission d'une tumeur entre souris de deux lignées différentes est, en général, impossible.

Si l'on greffe, dans des conditions techniques convenables, un cancer mammaire d'une femelle R III à d'autres souris R III, le développement du greffon s'opère en 100% des cas. En revanche cette même tumeur ne se développe pas chez des souris Ak, XVII ou C 57 Bl. Les souris Ak présentent en 85% des cas des leucémies lymphoïdes spontanées. Si l'on injecte un broyat de cellules leucémiques, provenant du thymus ou des ganglions d'une Ak leucémique à des souris de la même lignée mais normales, on observe chez ces dernières en 100% des cas des leucoses généralisées, du fait de la prolifération des cellules injectées. Par contre, ces mêmes cellules ne provoquent aucun phénomène pathologique chez les souris R III.

Les bases théoriques de la méthode de « vaccination » préconisée se sont inspirées, assez indirectement il est vrai, des faits qui viennent d'être relatés. Du point de vue technique, le procédé suivant fut utilisé:

On prélève aseptiquement une tumeur à un animal porteur (dans notre cas une souris), on l'implante dans l'espace sous-cutané d'un animal hétérologue (un lapin par exemple), où on le laisse séjourner un certain temps. Ce délai est dans nos expériences actuelles de 24 heures.

Selon la durée du passage le comportement de l'implant varie. Si, en effet, on récupère ce greffon après un certain temps on constate que la virulence des cellules décroit proportionnellement à la durée du séjour du fragment chez l'hôte hétérologue. Si ce fragment, après son « passage » est greffé à des souris isologues, le greffon se développe de la manière suivante:

— après un passage de une heure la reprise s'observe en 62,5% des cas;
— après un passage de deux heures la greffe reprend en 40% des cas;
— lorsque les implants ont séjourné plus que six heures chez l'hôte, la greffe ne reprend *plus* après son retour chez les souris. Mais, en plus, le greffon a pu acquérir durant son passage dans l'organisme du lapin une propriété inédite. En effet, si l'on essaie, par la suite, de greffer à une souris à laquelle on a implanté une tumeur inactivée par son passage sur le lapin, la même variété de tumeur mais intacte, on n'observe pas de développement tumoral à partir des cellules qui pourtant cancérisent une souris non-préparée.

La protection ainsi créée n'est déterminée que par des fragments de tumeurs. Des fragments d'organes normaux de souris, passés sur un animal hétérologue n'induisent pas de protection contre les cancers. Il s'en suit qu'il doit y avoir une certaine spécificité provenant des qualités *per se* des cellules tumorales. En outre, pour obtenir la propriété vaccinante, le passage dans l'organisme même est indispensable. La mise à l'étuve à 37° C de fragments de tumeurs, soit dans du sérum de lapin, soit dans du sérum physiologique ne lui procure pas de qualités vaccinantes.

Les premières expériences sur ces problèmes furent réalisées en 1935 [2]. Cependant différentes circonstances, indépendantes de notre volonté, nous ont obligé de les interrompre vers 1938. Les conditions de travail inhérentes à la période de la guerre, les difficultés matérielles qui s'en suivirent, de même que de nombreux problèmes administratifs qui furent rencontrés ont pendant une quinzaine d'années empêché la poursuite de ces recherches. Elles ne furent reprises que vers 1956.

Dans une première phase on a confirmé les résultats obtenus en 1935. Dès lors, on a étendu ces travaux, qui à l'origine ne concernaient que les tumeurs de greffe, aux cancers spontanés, comme ceux que nous avons mentionnés au début. Pour des raisons pratiques on s'est borné, du point de vue expérimental à étudier deux sortes de cancers de souris. Les adénocarcinomes mammaires, dont la fréquence chez les femelles R III en reproduction continue est de 90 % dans notre élevage. Les leucoses lymphoïdes spontanées qui surviennent en 85 % des cas chez les souris Ak de notre élevage.

Les résultats obtenus dans ces expériences furent les suivants.

Tandis que chez les femelles R III n'ayant subi aucun traitement mais n'ayant eu qu'une seule portée sans allaiter, les cancers mammaires apparurent en 51,2 % des cas à un âge moyen de 300 jours, celles qui reçurent un ou plusieurs implants de fragments de carcinomes mammaires ayant séjourné sous la peau de lapin pendant 24 heures, ne développèrent par la suite des cancers spontanés qu'en 23,3 % des cas et à l'âge moyen de 380 jours [3].

De même chez les souris Ak témoins les leucoses spontanées se sont développées en 85 % des cas et après une latence de 214 jours. Celles qui furent protégées par les implants de tissus leucosiques après passage sur le lapin, faits vers l'âge de deux mois, eurent une leucémogenèse particulièrement faible et tardive: la fréquence dans ce lot fut de 36,8 % et la latence de 280 jours.

Il est à noter qu'un certain degré de protection peut encore être réalisé avec des implants qui après leur passage sur le lapin et avant leur inoculation à des souris furent lyophilisés [4]. De même les extraits aqueux des lyophilisats ont également, quoique à un degré moindre, des propriétés inhibitrices.

Des expériences biochimiques ont montré qu'au cours de leur passage chez l'hôte hétérologue les tissus cancéreux s'apauvrissent d'une façon très importante en acides nucléïques spécifiques de la tumeur [5].

Il semble donc établi qu'aussi bien les tumeurs greffées que les tumeurs spontanées des souris de laboratoire puissent dans les conditions utilisées procurer un certain degré de protection contre soit les greffes ultérieures, soit les cancers spontanés de même nature. Cependant il s'agit dans ces cas d'une sorte d'isovaccination. Alors que pour l'instant il ne peut être question dans le cas d'une application humaine de ces techniques que d'autovaccins.

Dès 1955 plusieurs tentatives thérapeutiques humaines furent réalisées. Ces tentatives furent appliquées aux cas suivants: 14 tumeurs du sein dont un adénofibrosarcome, un tératome malin du testicule, une leucémie myéloïde, une leucémie lym-

phoïde, un chondrosarcome, un lymphosarcome, un mélanosarcome, un sarcome récidivé du genou et un adénocarcinome de l'intestin (sigmoïde).

Ces cancers furent utilisés pour la préparation d'autovaccins comme dans les expériences sur les souris en employant comme hôte pour le passage, le lapin.

Du point de vue biochimique on a confirmé avec ces tumeurs humaines les résultats obtenus avec les animaux: le taux des acides nucléïques qui est normalement particulièrement élevé dans les tissus tumoraux tombe à un niveau très bas en quelques heures [5]. Cette diminution est de l'ordre de 70 à 90%.

Les résultats cliniques avec ces tentatives de thérapeutique sont pour le moment très encourageants [6]. Parmi les 14 malades porteuses de cancers du sein, cinq seulement moururent par la suite:

— une des malades avait un cancer très avancé associé à une tuberculose pulmonaire,
— une malade fut porteuse d'une tumeur fortement ulcérée,
— une malade avec une tumeur ayant déjà récidivé et ayant des métastases ganglionnaires (qui ont d'ailleurs servi à la préparation de l'implant),
— une autre malade est décédée après avoir eu sa vie durant de nombreux accidents pathologiques (gonococcie, tuberculose ostéo-articulaire, arthrose de la hanche, etc.). En ce qui concerne cette malade il convient de faire observer qu'à l'époque où son traitement fut commencé les passages sur l'animal-hôte ne furent que de 6 heures, au lieu de 24 heures actuellement. Cette malade reçut plusieurs implants. Le dernier implant s'est développé à la fin de 1958 dans la graisse abdominale sous la forme d'un adénocarcinome très squirreux. Il n'y a que quatre ans plus tard que les métastases ganglionnaires réapparurent. La malade décéda peu de temps après au cours d'une pleurésie cancéreuse. De toute manière il nous paraît remarquable que l'implant ait nécessité 3 ans pour se développer en croissance géométrique. La survie de cellules au sein de l'implant s'explique par le passage relativement court de l'implant dans l'organisme du lapin (6 heures et sa dimension relativement importante).
— une cinquième malade est morte à la suite de métastases cérébrales qui se sont développées deux ans après l'opération.

Chez les malades encore en vie à ce jour il convient de signaler le cas d'une femme jeune. On sait, en effet, combien dans ces cas la survie des malades est courte. En général cette survie ne dépasse pas 2 ans. En ce qui concerne notre malade elle est aujourd'hui, après sept ans, en parfaite santé apparente. Son traitement a consisté en une exérèse très large de la tumeur, qui a servi à l'examen histologique et à la préparation du vaccin, mais sans ablation du sein. Par la suite la malade a reçu une radiothérapie du creux axillaire et des implants répétés avec une série de vaccins. Il est à noter que deux malades de la même classe d'âge et qui subirent également un traitement chirurgical large (ablation *complète du sein* et curage ganglionnaire) et de la radiothérapie axilliaire, mais pas de vaccinothérapie moururent en deux ans.

L'adénofibrosarcome du sein était très étendu puisqu'il envahissait la totalité du sein. Opérée en septembre 1955 cette malade ne présente à ce jour aucune récidive.

Pour les autres malades dont les traitements s'échelonnent entre 1955 et 1961 les conditions cliniques ne permettent pas de formuler un jugement car pour un certain nombre d'entre elles il manque un temps de recul suffisant. Toutes sont en bonne santé actuellement.

En dehors des malades avec des cancers du sein on a perdu un chondrosarcome qui était déjà très avancé quand son traitement fut entrepris. Il en fut de même pour le sarcome récidivé du genou, d'une leucémie lymphoïde en pleine évolution après épuisement des traitements classiques et dont cependant l'issue fatale a pu être notablement reculée.

Il convient d'insister sur trois malades actuellement en vie. Un malade atteint d'un tératome malin du testicule et qui est en bonne santé apparente après un recul de sept ans après cette seule thérapeutique vaccinale. Il est vrai qu'il arrive d'observer des métastases tardives de ces cancers même après un recul de 10 ans et ceci malgré une radiothérapie intense. En ce qui concerne le lymphosarcome son cas est encore plus démonstratif. Porteur d'une tumeur ganglionnaire de l'aine droite qui fut reconnue à l'examen microscopique comme un réticulosarcome, il a subi l'ablation de ce cancer. Une partie de la tumeur a servi à la préparation de vaccins selon la technique habituelle. Après le passage les cellules tumorales reprises furent mises en suspension dans du Tyrode à raison de 3200 cellules par mm^3 puis mises en ampoules (0,5 ml par ampoule) et congelées à —70° C. La conservation se fit à —15° C. Lors de chaque emploi les ampoules furent décongelées. Les suspensions furent injectées cinq fois dans le ganglion voisin à la fréquence d'une injection par semaine. Vingt jours après la dernière injection on a excisé le ganglion injecté et on l'examina histologiquement: il s'agissait d'un ganglion fibreux sans aucun signe de lésion cancéreuse. Ce malade se porte environ 20 mois après ce traitement parfaitement bien et il est régulièrement surveillé, afin qu'on puisse en cas de récidive lui administrer soit de la radiothérapie, soit des chimiothérapies.

Il est peu vraisemblable que le hasard nous ait permis d'exciser lors de l'intervention chirurgicale la totalité des cellules cancéreuses. En effet, le ganglion dans lequel les injections furent faites jouxtait exactement le ganglion enlevé. Il est peu plausible qu'un ganglion du volume d'une noix ait subi la transformation cancéreuse sans que son voisin immédiat soit atteint. Il nous semble plus probable que les injections intraganglionnaires ont fait regresser des lésions anatomiquement établies mais réduites.

Enfin un mélanocarcinome mérite une mention particulière. Ce malade a été examiné pour la première fois avec une masse de la taille d'une mandarine sur la ligne médiane du dos. Le diagnostic ne faisait pas de doute. C'était le type même de mélanome, ayant dégénéré par des blessures chroniques. Ce malade était livreur et portait une sacoche dont la courroie passait exactement sur la lésion. L'examen du creux axilliaire montrait la présence de ganglions métastatiques; d'autres métastases se

trouvaient au niveau de la région carotidienne droite. Ces masses furent excisées et c'est à partir d'elles que les vaccins furent préparés.

Le traitement de ce malade a comporté outre la pommade à la podophyline en application locale, l'injection de vaccins [7]. Quelques mois plus tard on a associé à ces thérapeutiques un cytotoxique. Les différentes médications chimiques ont provoqué chez ce malade des réactions graves de la moelle osseuse avec une panmyélophtisie. Après des transfusions répétées on est parvenu à rétablir un état sanguin normal. Par la suite d'autres vaccins furent préparés à partir de ganglions envahis.

En conclusion il semble que la méthode préconisée autorise un certain espoir en tant que complément des traitements classiques des cancers. Tout porte à croire que la cellule cancéreuse après son passage sur un hôte hétérologue perd sa virulence cellulaire tout en conservant des propriétés antigéniques suffisantes pour permettre, dans un certain degré, la protection contre les rechutes de cancéreux ayant subi des traitements classiques comme la chirurgie, mais qui furent insuffisamment stérilisés.

L'expérimentation sur les animaux de laboratoire a parfaitement mis en évidence que de telles tentatives sont justifiées. Cependant dans le cas des souris il s'agissait d'isovaccins. On se demande si la transposition de cette notion à l'espèce humaine ne pourrait pas être tentée. Cette suggestion comporte la préparation de vaccins après chaque opération pour cancer, le stockage de ces préparats et leur utilisation chez d'autres malades atteints de tumeurs du même type que celui qui a servi aux passages[1]. Ceci d'autant plus que des expériences récentes semblent montrer que des « vaccins mixtes » préparés à partir de tumeurs animales différentes ont une efficacité accrue, par rapport aux vaccins simples.

Il est également possible que ces tentatives thérapeutiques puissent être utilement associées à la chimiothérapie. Le grand inconvénient de tous les agents de chimiothérapie actuellement en usage est leur très grande toxicité. Les techniques actuelles de la circulation extracorporelle ont pour but d'obtenir l'irrigation d'un territoire réduit avec un cytotoxique se métabolisant rapidement, en limitant de ce fait l'intoxication générale.

Il est légitime d'admettre que grâce à l'immunologie, dont le type de vaccination proposé, on puisse en quelque sorte fragiliser les cellules cancéreuses et les rendre vulnérables à des doses moindres d'agents chimiothérapeutiques.

Centre de transfusion sanguine,
Genève.

BIBLIOGRAPHIE

[1]. Loeffler, J. B. et R. B. Mefferd. *Cancer*, 1953, *6*, 184.
[2]. Fischer, R. *Rev. méd. S.R.*, 1935, *56*, 32.
[3]. —— et G. Rudali, *Experientia*, 1960, *16*, 33.

[1] Ou la culture sur milieu hétérologue de tissus cancéreux provenant des opérés.

[4]. —— et G. RUDALI, *Acta biol. et med. germanicv*, 1960, *5*, 417.
[5]. —— et J. MONNIER, *Experientia*, 1961, *17*, 78.
[6]. —— V. GLARNER et G. RUDALI, *Proc. Intern. X Congr. Hematol., Stockholm*, 1964 (sous presse).
[7]. —— *Rev. méd. S.R.*, 1960, *80*, 35.
[8]. —— *Méd. et Hyg.*, 1960, *18*, 228.
[9]. —— *Helv. chir. Acta*, 1961, *28*, 329.