**Zeitschrift:** Archives des sciences [1948-1980]
**Herausgeber:** Société de Physique et d'Histoire Naturelle de Genève
**Band:** 14 (1961)
**Heft:** 1

**Artikel:** Guérison de la leucémie chez la souris Ak
**Autor:** Dubois-Ferrière, H.
**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-739570

**Nutzungsbedingungen**
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

**Conditions d'utilisation**
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

**Terms of use**
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 15.07.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch**

**H. Dubois-Ferrière (avec la collaboration de M^lle^ J. Brigando [1] et l'assistance technique de M^me^ Y. Chamaillard [2] et M. Rudhardt).** — *Guérison de la leucémie chez la souris Ak.*

Dans un mémoire précédent, nous avons exposé un nouveau concept sur la cancérogenèse. Notre hypothèse est que la cellule porteuse du virus cancérogène ne devient cancéreuse qu'à la condition que des troubles enzymatiques cellulaires interviennent qui démasquent le virus et provoquent son agressivité. Notre concept n'exclut pas l'hypothèse virale des cancers mais la complète. Nous devons avouer que jusqu'à ce jour nous ne savons rien de l'enzyme qui peut être frelaté dans la cellule. Si nous avons postulé l'intervention d'un déséquilibre biochimique cellulaire, c'est sur la base d'observations cliniques et la constatation de rémissions survenues après des transfusions sanguines chez des leucémiques. Nous avons pensé qu'il existait chez le cancéreux et chez le leucémique une carence d'un facteur de protection que nous avons dénommé « facteur G ». L'identification de ce facteur et son administration aux cancéreux devrait permettre d'obtenir une guérison après l'éviction des cellules malades par un chimiothérapique.

Nos premiers essais pour modifier l'équilibre enzymatique remontent à 1949 où, au moyen de catalyseurs métalliques, nous avons tenté d'influencer les ferments cellulaires. Puis dès 1953, avec l'aide de M^lle^ J. Brigando, nous avons imaginé de « diriger » les catalyseurs choisis sur les cellules en voie de mitose en les fixant à un groupe adénine ou adénosine. Divers complexes ont été synthétisés par M^lle^ Brigando [3], et, étant donné leur inocuité, nous n'avons pas hésité à les administrer à nos malades, en plus du traitement classique. En 1954, trois lymphogranulomateux ont ainsi reçu, en plus du triéthylène mélamine et de la cortisone, des injections de complexe adénosine. A cette époque, ces malades nous ont été adressés à cause de l'évolution menaçante de leur maladie. La marche de l'affection a pris dès lors une tournure bénigne et la durée de survie atteint actuellement 14 à 22 ans.

[1] Chimiste au Laboratoire de Chimie C, Faculté des Sciences, Paris.
[2] Technicienne au Laboratoire Pasteur de l'Institut du Radium, Paris.
[3] Les complexes Adénosine étudiés sont des liaisons de cobalt à l'adénosine.

Dans la même année 1954, nous avons traité une femme de 30 ans atteinte de leucémie lymphatique aiguë, par du triéthylène mélamine, de la cortisone, des catalyseurs métalliques et le complexe adénosine. Une rémission complète fut obtenue en trois semaines. Depuis lors, sans traitement d'entretien, la malade n'a pas eu de rechute et la rémission dure depuis six ans et demi (fig. 1).

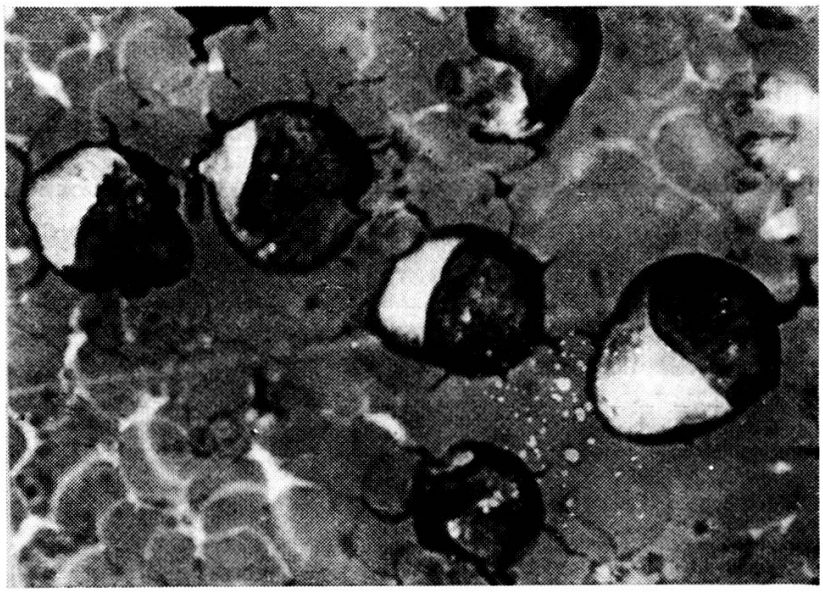

Fig. 1.

Hémogramme du 21 septembre 1954.
Glob. blancs: 10.000 dont 83% de lymphocytes
et 9% de lymphoblastes.

Cette rémission d'une durée exceptionnelle chez un adulte nous a amené à reprendre sur une base expérimentale les données du problème.

Nous avons fait l'hypothèse de travail suivante: Un très court traitement par un antimitotique doit être capable d'éliminer la population de cellules devenues leucémiques. Mais nous savons que des cellules, porteuses du virus et non encore atteintes, deviendront à leur tour leucémiques. Il nous a paru intéressant, dans le temps où nous détruisons les leucoblastes par un chimiothérapique, d'administrer simultanément ce qui représenterait le facteur G, de protection, afin empêcher que de nouvelles cellules ne se cancérisent. Pour atteindre

ce but, nous avons recouru à l'Endoxan, comme antimitotique, et à un extrait d'hypothalamus et au complexe adénosine, comme activateurs biologiques des enzymes cellulaires. Nous avons donné une dose unique d'Endoxan, incapable à elle seule d'amener une guérison. Mais en associant le Facteur G, nous avions l'espoir d'enrayer le développement de la leucémie. Cet espoir n'a pas été déçu.

Nous avons choisi comme animaux d'expérience, la souris Ak, qui fait spontanément une leucémie, dans 85% des cas, à partir du 6e mois, et avec une fréquence maximum au 9e mois. A ces souris on injecte, vers le 3e ou le 4e mois de leur existence, une suspension de cellules leucémiques totalisant 2 à 8 millions par animal. Une leucémie se développe alors dans 100% des cas qui entraîne la mort des animaux en 14 à 26 jours. Jusqu'aux récentes expériences de Cutts et collaborateurs [1] utilisant un nouvel alcaloïde, la vincaleucoblastine, isolé par Johnson et collaborateurs [2] de la Vinca Rosea Linn, il n'avait jamais été possible de guérir une leucémie provoquée chez la souris Ak, et lorsqu'on enregistrait une prolongation de la survie de quelques jours, par rapport aux témoins, cela était déjà significatif.

1. *Effet de l'Endoxan sur la leucémie de la souris Ak.*

Dans la règle, tous les animaux utilisés dans nos expériences ont reçu une injection représentant 4 à 8 millions de cellules leucémiques.

A. Injection de *0,5 mg d'Endoxan*, *une seule fois*, le 3e jour après l'administration des cellules leucémiques.

B. Injection de *0,5 mg d'Endoxan*, dès le 3e jour, et *tous les 5 jours*.

Survie:

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Témoins: | 26 | 22 | 17 | 13 | 10 | 8 | 6 | 3 | 2 | 0 |
| A: | 12 | 12 | 12 | 12 | 9 | 8 | 4 | 4 | 3 | 0 |
| B: | 13 | 13 | 13 | 12 | 8 | 7 | 7 | 7 | 6 | 0 |
| Jours : | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |

Dans cette série on ne note aucune amélioration à la suite du traitement.

C. Injection de *1 mg d'Endoxan*, *une seule fois*, le jour de l'injection des cellules leucémiques.

Survie:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Témoins: | 11 | 10 | 10 | 10 | 8 | 8 | 6 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | | | | | | | |
| C: | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 10 | 10 | 10 | 7 | 7 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 4 | 3 | 1 | 0 |
| Jours : | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 |

Une dose unique de 1 mg d'Endoxan, même administrée précocement le jour de l'inoculation, a réussi à prolonger de 7 jours la plus longue survie des animaux, mais elle n'a pas empêché l'apparition de la leucémie.

2. *Extrait d'hypothalamus.*

A. Les souris reçoivent tous les 5 jours, à partir du 4e jour, 0,1 cm³ d'extrait hypothalamique.

Survie:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Témoins: | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 4 | 2 | 0 | | | | | | | | | |
| A: | 11 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 |
| Jours : | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 |

Lors de la mort du dernier témoin, il restait 8 souris traitées par l'hypothalamus sur 11. La survie la plus longue a dépassé de 9 jours celle des témoins.

3. *Complexe adénosine-cobalt.*

A. Une partie des souris reçoivent un complexe à 1%, deux fois par semaine, dès le 10e jour.

B. L'autre partie reçoit un complexe à 4%, dès le 10e jour et deux fois par semaine.

Survie:

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Témoins: | 13 | 13 | 13 | 13 | 11 | 6 | 5 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | |
| A: | 12 | 11 | 9 | 8 | 8 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 0 |
| B: | 13 | 12 | 9 | 7 | 7 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 2 | 0 | |
| Jours : | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 |

Le complexe adénosine, administré seul, n'a aucun effet.

4. *Hypothalamus + complexe adénosine-cobalt.*

A. Les souris reçoivent le mélange Hypothalamus + adénosine dès le 5e jour, et les injections sont répétées tous les 5 jours.

Survie:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Témoins: | 10 | 9 | 5 | 5 | 4 | 1 | 0 | | | | | | | | | | | | | | |
| A: | 21 | 21 | 17 | 17 | 16 | 15 | 15 | 12 | 7 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Jours : | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 |

Prolongation appréciable de la survie des animaux traités.

5. *Endoxan + Hypothalamus.*

A. Les souris reçoivent dès le 4e jour, et deux fois par semaine, 1 mg d'Endoxan et 0,1 cm³ d'extrait d'hypothalamus.

Survie:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Témoins: | 10 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 0 | | | | | |
| A: | 15 | 15 | 15 | 14 | 14 | 14 | 13 | 10 | 10 | 9 | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Jours : | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25/51/58/62/63 | | | | |

L'association Endoxan + Hypothalamus prolonge de manière significative la survie des animaux.

6. *Endoxan + Adénosine-cobalt.*

A. Dès le 6e jour, 1 mg d'Endoxan + Adénosine, puis Adénosine seule une fois par semaine.

Survie:

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Témoins: | 6 | 3 | 1 | 0 | | | | | | | | | | |
| A: | 9 | 9 | 8 | 8 | 8 | 7 | 7 | 6 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Jours : | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 |

Prolongation de la survie qui est un peu supérieure à celle obtenue avec une seule injection d'Endoxan de 1 mg.

7. *Endoxan + Hypothalamus, puis hypothalamus + complexe adénosine-cobalt.*

A. Dans cette expérience, les souris reçoivent le 5e jour une première injection de 1 mg d'Endoxan + hypothalamus, puis tous les 5 jours, une injection d'hypothalamus + adénosine.

Survie:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Témoins: | 10 | 9 | 5 | 5 | 4 | 1 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A: | 20 | 20 | 17 | 17 | 16 | 16 | 16 | 16 | 13 | 13 | 12 | 10 | 10 | 8 | 8 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Jours : | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 25 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 |

Prolongation de survie appréciable, atteignant 43 jours chez une souris traitée contre 24 jours pour la dernière survivante des témoins.

8. *Endoxan + hypothalamus + adénosine-cobalt, puis hypothalamus + adénosine-cobalt.*

Cette expérience qui doit réunir les conditions optimum énoncées dans notre hypothèse de travail a porté sur une série de 7 souris femelles et 13 témoins.

A. Les souris, inoculées avec 4 millions de cellules leucémiques, ont reçu leur première injection le 10e jour. Cette injection comprenait *1 mg d'Endoxan + hypothalamus + complexe adénosine.* Puis elles reçurent tous les 4 jours une injection d'*hypothalamus + complexe adénosine.*

Survie:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Témoins: | 13 | 13 | 13 | 13 | 11 | 6 | 5 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | | | | | | | |
| A: | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7/ | 7/ | 6/ | 5/ | 3/ | 2/ | 1/ | 0 |
| Jours : | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24/ | 95/ | 103/ | 186/ | 206/ | 236/ | 241/ | 242 |

Lors de la mort du dernier témoin, les 7 souris sont bien portantes. Elles dépasseront toutes le stade des 90 jours, considéré comme une *guérison* de la leucémie inoculée. A cette date, les souris ont atteint 7 mois et elles sont exposées à la leucémie spontanée. *Tout traitement a été suspendu dès le 61e jour.*

Trois souris seront atteintes de leucémie spontanée: celles qui meurent le 96e jour, le 185e jour et le 241e jour. Les quatre autres souris meurent sans signe quelconque de leucémie respectivement le 103e jour, le 185e jour, le 206e jour et le 236e jour. Etant donné que le 85% des souris Ak fait spontanément une leucémie, nous pouvons conclure que le traitement poursuivi jusqu'au 61e jour a préservé 4 souris sur 7, ramenant la proportion de leucémie spontanée de 85% à 43%.

Cette expérience vient d'être répétée sur 9 souris, avec un succès moins complet, mais cependant très significatif, puisque 4 souris sur 9 ont dépassé les 90 jours sans présenter de leucémie.

*Conclusions.*

L'hypothèse de travail qui a été le point de départ de nos séries d'expériences se trouve confirmée. A vrai dire nous n'espérions pas obtenir de guérison, mais seulement une appréciable prolongation de la survie. Nos espérances ont été largement dépassées. La voie est ouverte pour de nouvelles recherches visant d'une part à améliorer la composition du Facteur G, à tenter de préciser l'action de l'extrait d'hypothalamus, et à essayer d'agir sur la leucémie spontanée de la souris Ak.

RÉSUMÉ

Des recherches sur la leucémie de la souris Ak, qui n'a jamais pu être guérie jusqu'à l'année dernière, montrent que l'administration d'une dose unique d'antimitotique (incapable à elle seule d'arrêter l'évolution de la leucémie) associée à un extrait hypothalamique et à un complexe d'adénosine, dont les injections seront répétées, permet de guérir la leucémie de la souris Ak.

*Centre de recherches sur les maladies du sang.*
*Genève. Dir.: P.D. Dr H. Dubois-Ferrière.*

BIBLIOGRAPHIE

1. Johnson, I. S., Wright, H. F., Svoboda, G. H. and J. Vlantis, Antitumor principles derived from Vonca radea Linn, 1. Vincaleukoblastine and Leurosine. *Cancer Research*, *20* (1960), 1016-1022.
2. Cutts, J. H., Beer, C. T. and R. L. Noble, Biological properties of Vincaleukoblastine, an alcaloid in Vinca rasea Linn, with reference to its antitumor action. *Cancer Research*, *20* (1960), 1023-1031.