

L'action Anticancéreuse du Collagène de L'extrait du Mycobacille Tuberculeux Type Humain

Antitumor Activity of Collagenation by Extract from Human-type Mycobacterium Tuberculosis

Tetsuo KIMOTO

*Departement de pathologie expérimentale,
École de Médecine de Kawasaki, Kurashiki 701-01, Japan
Accepted for Publication on December 22, 1986*

RÉSUMÉ. La prolifération des tissus conjonctifs composés des cellules interstitielles et mésenchymateuses existant partout dans le corps vivant ainsi que la synthèse et la prolifération du collagène constituent un mécanisme important de biophylaxie permettant d'inhiber la prolifération cancéreuse. Le polyside extrait du bacille tuberculeux type humain (SSM) n'a pas la fonction cytocide directe du cancer, telle que la chimiothérapie, mais accélère la prolifération du collagène du stroma cancéreux (tissus fibreux tels que les vaisseaux sanguins, le muscle, le nerf et le cartilage). L'immunocyte T, le macrophage et le splénocyte ont par ailleurs secondairement accéléré cette prolifération du collagène.

Ce qu'on appelle la SSM (Substance Spéciale, Maruyama)¹⁾ est la solution extractive²⁾ à base du polyside (mesuré sur la base de l'arabinose et du mannane). Pour obtenir ce dernier, il faut d'abord faire une culture pure de la lignée Aoyama du bacille tuberculeux type humain, en faire de l'eau distillée, puis chauffer celle-ci pour en extraire le bacille soumis par la suite au traitement d'élimination de la protéine. Depuis 1944, Chisato Maruyama a utilisé la SSM comme antituberculeux et a réussi à obtenir des résultats remarquables pour la guérison de nombreuses tuberculoses cutanées considérées jusque-là comme incurables. Après cela, Maruyama a utilisé pour la première fois dans le monde entier la SSM comme anti-tumoral,^{3,4)} mais il restait de nombreux points à expliquer sur le mécanisme de son action, et cette idée n'a pas donc été acceptée par le monde des savants de cette époque. Toutefois, vers la fin des années 1960, le traitement du cancer par BCG a commencé à attirer le regard du monde grâce au rapport de Mathé.⁵⁾ Aujourd'hui, ce sont le lymphocyte, les cellules N.K. et le macrophage qui sont considérés comme cellules jouant un rôle capital dans l'immunothérapie cancéreuse. Cependant, à la différence des cas de la greffe cutanée, de la greffe d'organe ou de la culture dans l'éprouvette, il serait effectivement impossible d'espérer que les cellules existantes dans le corps et immunologiquement compétentes inhibent la prolifération des cellules cancéreuses à faible antigénie qui se produisent lentement dans le corps vivant et qui continuent d'y proliférer infiniment. Par contre, la prolifération des tissus conjonctifs composés des cellules interstitielles et mésenchymateuses existant partout dans le corps vivant ainsi que la synthèse et la prolifération du collagène constituent un mécanisme important de biophylaxie permettant d'inhiber la

木本哲夫

prolifération cancéreuse. A fin de démontrer à l'évidence ce fait clinique, nous avons fabriqué les hétérogreffes du cancer humain (cancer gastrique et cancer pulmonaire) pour la souris blanche nue dépourvue de cellules T et en utilisant comme modèle la SSM, nous sommes parvenus à montrer l'importance de la prolifération du collagène et des tissus conjonctifs du stroma cancéreux et de la matrice comme mécanismes préventifs contre l'infiltration cancéreuse.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Expérience clinique : Cas I : Cancer du sein

Femelle, 43 ans lors de la première consultation, adénocarcinome du sein gauche. A la première consultation déjà ce cancer du sein montrait la métastase apparente à la peau et aux ganglions axillaires. Elle n'a pu lever le bras, parce que l'infiltration cancéreuse avait causé l'ulcération de la peau de la zone

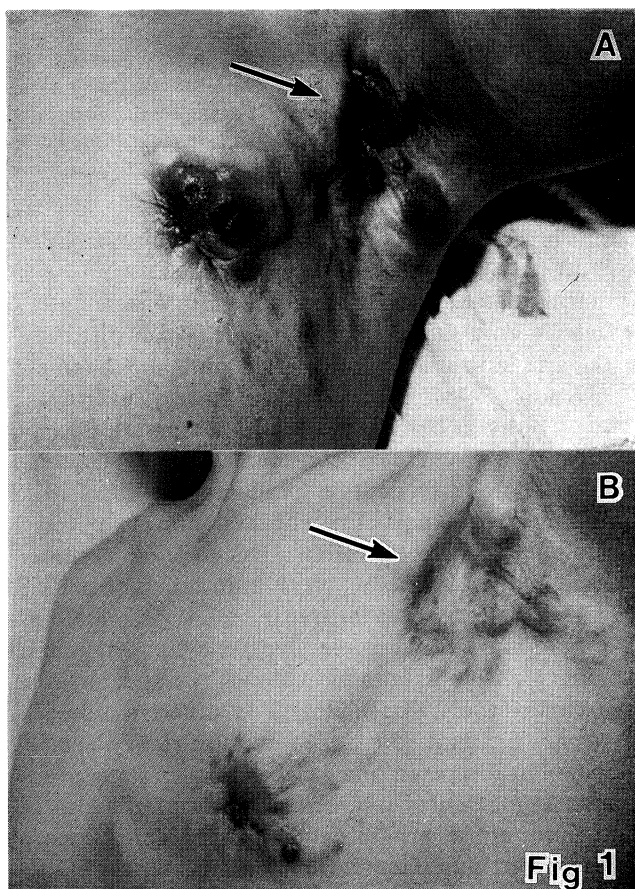


Fig. 1a. Cas clinique I. 43 ans avec le cancer du sein gauche. De nombreux foyers métastatiques ainsi que l'ulcération cancéreuse sensible peuvent être observées dans la peau avant le traitement par la SSM.

Fig. 1b. Cas clinique I. L'ulcération cancéreuse s'est cicatrisée un an après la médication unique de la SSM.

mammaire (Fig. 1a). L'opération était impossible. L'ovariectomie gauche a découvert la métastase de tous les deux ovaires et l'infiltration cancéreuse dans la cavité pelvienne. Dorénavant, la SSM seule a été administrée : injection sous-cutanée journalière d'une piqure de SSM-A ($2 \mu\text{g}$ polyoside/ml) et de SSM-B ($0.2 \mu\text{g}$ polyoside/ml) alternativement. La différence entre SSM-A et -B est de simplement la concentration ; le SSM-A contaient dix fois du SSM-B à la concentration du arabinomannan. Au bout de 4 mois le retrécissement des foyers d'infiltration cutanée et de l'ulcère a été manifesté et la biopsie a montré l'amélioration de la tumeur cancéreuse cutanée et la malade pouvait alors lever le bras (Fig. 1b). La Figure 3 montre les observations histologiques après 4 mois de l'administration de la SSM. La prolifération du stroma était manifeste, plus particulièrement celle du collagène était remarquable. La prolifération de la membrane basale des structures glandulaires, des fibrilles argyrophiles de petits vaisseaux sanguins ou des fibres collagènes constituant les fibres musculaires était sensible. Cette prolifération inclus les cellules cancéreuses individuelles ou les foyers cancéreux de manière à inciter l'atrophie et la dégénération des cellules cancéreuses. Suite à cela, la propagation cancéreuse a été inhibée et

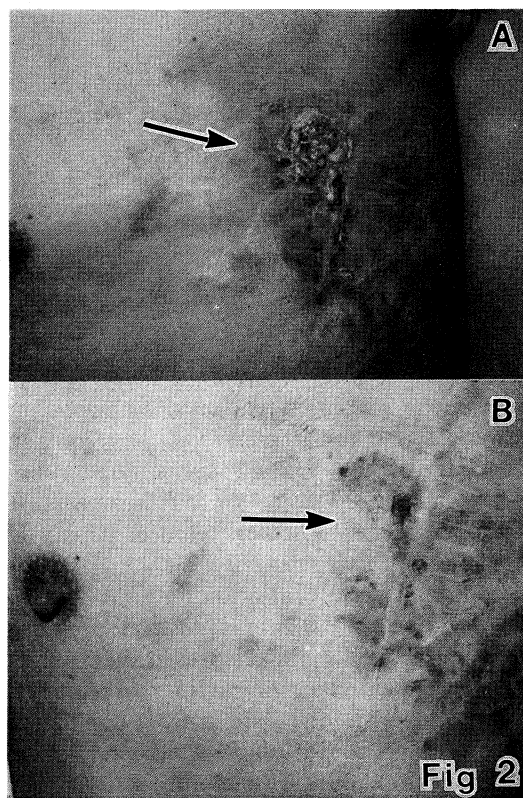


Fig. 2a. Cas clinique II. 30 ans. Cancer du sein gauche (adénocarcinome). Environ quatre ans après l'opération, les lésions cutanées du cancer métastatique se sont cicatrisées.

Fig. 2b. Cas clinique II. 30 ans. Les cicatrices cancéreuse se sont écaillées et ont été recouvertes de la peau nouvelle régénérée.

les foyers cancéreux se sont rétrécis. De plus, le collagène venant des vaisseaux sanguins a enlacé des cellules cancéreuses infiltrées dans le tissu grasseux. Une partie des cellules cancéreuses ont été enlacées par le collagène sous forme de toile d'araignée. Aucune infiltration des lymphocytes n'a pas été observée dans ces foyers cancéreux. 5 ans passés, la malade travaille encore comme ouvrière journalière malgré la métastase cancéreuse aux vertèbres lombaires.

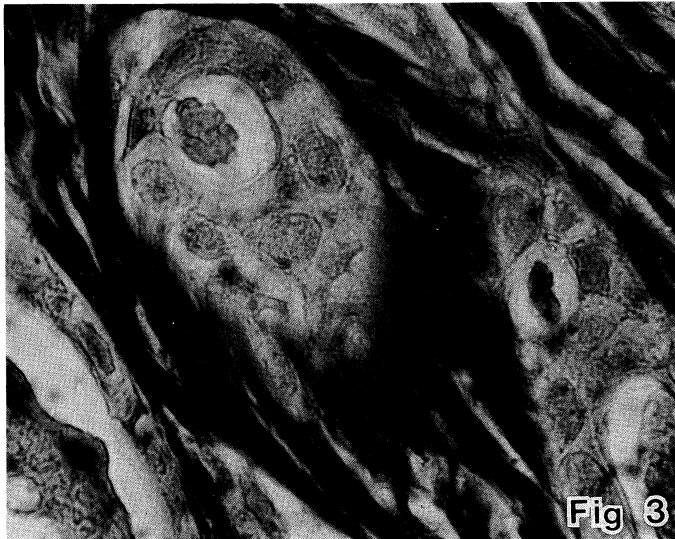


Fig. 3. Cas clinique I. Cellules cancéreuses entourées par la prolifération remarquable du collagène quatre mois après le traitement par la SSM. Coloration de Mallory. 20×10.

Expérience clinique : Cas II : Cancer du sein

Femme, 27 ans lors de la première consultation, adénocarcinome du sein gauche. 3 ans et 3 mois auparavant, la biopsie du plastron gauche a été effectuée pour découvrir l'adénocarcinome. Un an après l'opération, comme la métastase aux ganglions lymphatiques dans le creux susclaviculaire gauche a été constatée l'ovariectomie bilatérale a été effectuée. Une induration découverte sur le thorax gauche a été examinée par biopsie. L'infiltration cancéreuse a été observée à la surface thoracique et l'injection du SSM-A et -B était continuée pendant 5 ans jusqu'à la mort de la patiente; après 3 ans de l'initiation de traitement avec SSM, l'effusion pleurale était manifestée et traitée par l'instillation des 10 ampoules de SSM-A directement dans la cavité thoracique et par conséquence l'effusion est disparue complètement. Elle n'avait pas de douleur et pouvait travailler ordinairement pour 5 ans successivement. La quantité totale de SSM-A et -B était 1164 ampoules. Comme montre la Figure 4, les cellules cancéreuses étaient entourées par la prolifération collagène interstitielle et montraient l'atrophie par compression et la vacuolation. Elles ont même disparu dans une certaine zone. Toutefois, comme les ganglions lymphatiques du côté opposé ayant gonflé, ils ont été extraits et examinés par biopsie pour découvrir la métastase cancéreuse. Nonobstant, les cellules cancéreuses ont été enfermées par la prolifération collagène remarquable. D'ailleurs, la propagation et infiltration

cancéreuse a été encore plus sensible. Les fonctions hépatiques et les conditions générales de sa santé étant excellentes, elle s'occupait du travail ménager sans rencontrer la métastase aux poumons ni au foie. D'autre part, suite à l'injection cutanée continue de la SSM, le foyer du cancer cutané par métastase du cancer du sein a montré la collagénisation, dite "croûte" comme indiqué dans la Figure 2a. Cette "croûte" s'est écaillée plus tard, et une nouvelle peau est apparue (Fig. 2b). Par ailleurs, de petits foyers métastatiques à ses environs se sont

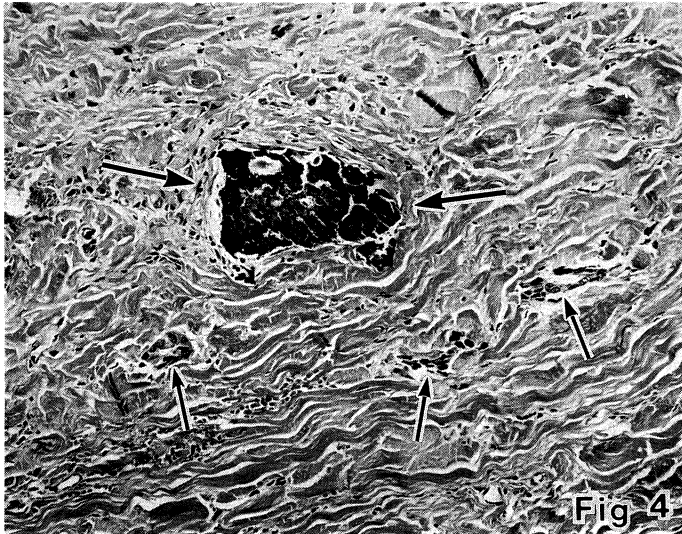


Fig. 4. Cas clinique II. 30 ans. Les cellules cancéreuses atrophiées et disparaissantes (→) dans la peau à cause de la prolifération des fibres de collagène du stroma ont été observées deux ans après le traitement par la SSM calcification (→). PAP. 10×10.

également détachés. Cette observation était la même que celle obtenue au sujet du phénomène colloïdal constaté lors de la greffe du cancer pulmonaire de la souris nue (Fig. 5). Grâce à ces éléments humains, nous avons remarqué que la SSM a pour fonction l'accélération du stroma, et en particulier du collagène. Afin de prouver cette observation, nous avons donc effectué l'expérience suivante.

Recherche expérimentale

Culture tissulaire

Des souches cultivées des cellules du cancer gastrique humain⁶⁾ (CGH : carcinome anaplasique) et du cancer pulmonaire humain⁷⁾ (CPH : adénocarcinome) ont été choisies comme cellules cibles et cultivées dans le bouillon de culture ajouté de 10% FCS+MEM.

Expérience anticancéreuse de l'effet de la SSM sur la hétérogreffe des cellules de CGS et du CPH aux souris nues

Des souris nues (Balb/c-nu/nu) mâles et femelles d'un mois et demi environ ont été utilisées pour les groupes d'expérience suivantes.

1) Injection cutanée de la SSM-A (0.5 ml) tous les deux jours après la confirmation de l'adhésion et de la propagation du plastron de la taille d'une graine de riz suite à la greffe du cancer humain (environ deux semaines après).

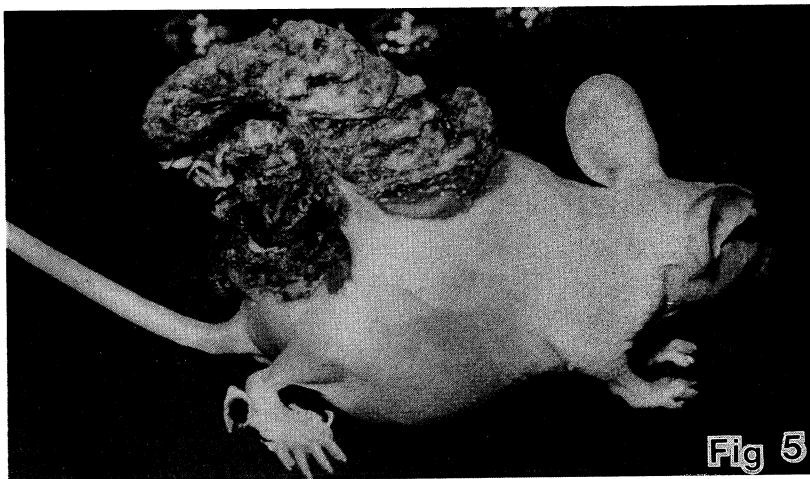


Fig. 5. Hétérogreffe du CPH (6×10^6 cellules) à la souris nue (femelle). Elle présente la collagénisation et la cicatrisation remarquables 150 jours après la greffe et le traitement avec SSM-A (ressemblance avec le cancer du sein humain dans la Fig. 2a).

HGC (3×10^6) xenografts pour 100 souris et HGC (6×10^6) pour 100 souris, HLC (3×10^6) pour 100 souris, et HLC (6×10^6) pour 100 souris traitées avec SSM-A, même manier pour chaque groupe.

2) Groupe de l'injection cutanée (0.5 ml de SSM-A) de tous les deux jours commencée en même temps que la greffe des cellules cancéreuses. HGC (3×10^6) pour 100 souris, HGC (6×10^6) pour 100 souris et les groupes contrôlés 10 souris sans SSM pour chaque groupe ; HLC (3×10^6) pour 100 souris, HLC (6×10^6) pour 100 souris traitées avec SSM et les groupes contrôlés sans SSM 10 souris pour chaque groupe.

3) Groupe sans traitement ou de l'injection cutanée (0.5 ml de PBS) après la greffe des cellules cancéreuses (expérience témoin). HGC (3×10^6) pour 100 souris, HGC (6×10^6) pour 100 souris, HLC (3×10^6) pour 100 souris et HLC (6×10^6) pour 100 souris.

Le premier groupe du traitement après adhésion et propagation des cellules cancéreuses a été divisées en sous-groupes suivants pour effectuer l'étude immunologique par addition des thymocytes ou splénocytes immunisés.

À part l'injection de la SSM seule, des souris normales (Balb/c souris thymiques) de même espèce que les souris nues ont été sensibilisées 2 fois avec des cellules du CPH (3×10^7 cellules par fois). 1 mois après, l'injection de rappel a été effectuée pendant une semaine pour prélever des thymocytes et splénocytes. Ils ont été conservés à -90°C (congelés) et injectés en même temps que la SSM. Cette expérience immunologique a été appliquée aux groupes de hétérogreffe des cellules du cancer pulmonaire auxquels l'effet de la SSM-A n'a pas été évident.

Comme mentionné ci-dessus, pour la préparation des hétérogreffes des cellules du cancer gastrique humain (CGH) et du cancer pulmonaire humain (CPH) de la culture prolongée ont été greffées (3×10^6 , 6×10^6 , 1×10^7 cellules) sous la peau.

Les souris mortes et une partie des animaux tués après un certain temps

ont été fixés dans le formol de 10% pour préparer des échantillons paraffinés et teinté par les méthodes HE, Mallory, Masson, PAP ou Orsein.

RÉSULTATS

Groupe d'expérience de la greffe des cellules cancéreuses humaines aux souris nues (hétérogreffe) :

Groupe d'expérience de la greffe des CGH

Dans le cas de la greffe cutanée, si le nombre du cellules cancéreuses greffées dépasse 10^7 , le taux d'adhésion a atteint 100% à peu près. Au bout de deux semaines au plus tard, un plastron de la taille d'une graine de riz a adhéré et ensuite un plastron solide de la taille d'un pois et d'un bout de la pouce a été formé sous la peau. L'image tissulaire du cancer greffé montre un type de carcinome anaplasique privé de la structure glandulaire. Au cas du cancer gastrique, l'administration de la SSM seule a incité la disparition et le rétrécissement du plastron. Entre autres, le rétrécissement et la cicatrisation du plastron du groupe de greffe 3×10^6 ont été évidentes. De plus, l'effet apothanasique des souris porteuses du carcinome a été remarquable. En ce qui concerne l'effet anticancéreux de la SSM sur le cancer greffé du CGH (3×10^6), la cicatrisation suite à l'ulcération a été de 50%, la tendance d'involution, quelque imparfaite soit elle, par l'ulcération et la collagénisation intensifiées 43% et l'effet nul 7%. En ce qui concerne l'effet de la SSM sur le cancer greffé de cellules doublées (soit 6×10^6), la cicatrisation a été de 8%, l'amélioration 65% et l'effet nul 27%; l'effet de la SSM diminuait au fur et à mesure du nombre de cellules greffées. Par contre, dans les groupes sans l'injection de la SSM ou avec l'injection de la PBS l'effet nul a été de 100% pour la greffe 3×10^6 et de 100% également pour la greffe 6×10^6 . Dans le groupe de l'administration



Fig. 6. Le collagène a été formé et a proliféré enveloppant les cellules individuelles du CGH environ 70 jours après l'administration de la SSM. Aucun lymphocyte ni macrophage n'est observé. PAP stain. 10×10 .

de la SSM commencée en même temps que la greffe du CGH, l'absence d'adhésion de la tumeur a été de 86% pour le CGH (3×10^6) et de 65% pour le CGH (6×10^6).

Plus ou moins 60 jours de l'administration de la SSM, la formation et prolifération de la fibre collagène et du collagène dans l'interstice des cellules enveloppant chaque cellule du cancer gastrique comme montré dans la Figure 6. Cette production collagène devant aux capillaires éloignés et prochains mais une partie de la prolifération collagène a été basée sur la biosynthèse à partir de la matrice extracellulaire de l'hôte où les cellules cancéreuses s'infiltraient et propageaient. Après le 80^e jour, le plastron greffé et accru s'est mis à cicatriser. Le collagène a proliféré de la manière diffuse entre les cellules cancéreuses en propagation, s'est infiltré dans le foyer cancéreux ou bien, enfin, a enveloppé les cellules cancéreuses. Au fur et à mesure de l'injection continue de la SSM, la cicatrisation grâce à la prolifération collagène diffuse a été reconnue sensiblement (Figs. 7, 8). Dans ce cas également, l'assemblage de lymphocytes ou de macrophages n'a guère été observé autour des cellules cancéreuses. Une partie des cellules greffées ont formé des cicatrices nodulaires, semblables aux

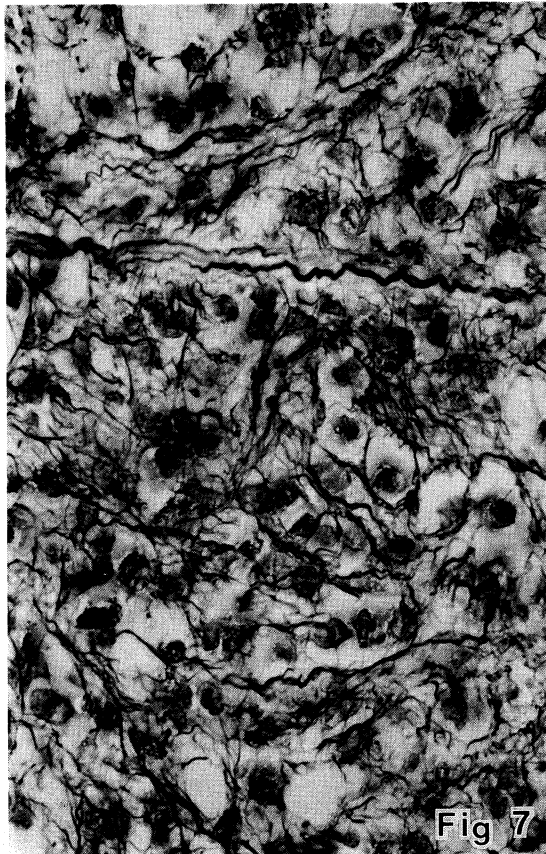


Fig. 7. Prolifération de fibres collagènes attaquant les cellules cancéreuses. Injections simultanées de la SSM et du CGH (2×10^7 cellules) pendant 70 jours. Balb/c nu-nu. PAP stain. 20×10 .



Fig. 8. Collagène proliférant largement dans l'interstice des cellules du CGH. Lymphocytes dispersées. 90^e jour du traitement par SSM. Mallory stain. 20×10.

nodules tuberculeux vitrifiés, enveloppées par la prolifération collagène (Fig. 9).
Groupe de transplantation des cellules du cancer pulmonaire humain (CPH)

Plus actives que les cellules du cancer gastrique, elles peuvent être transplantées à un taux de 100% avec 3×10^6 ou 6×10^6 pour former des cancers solides (xénografte) sous forme de tumeurs de la taille d'un pois, d'un bout de la pouce ou d'un oeuf. Il est intéressant de noter que le cancer pulmonaire, une fois transplanté, montre une tendance plus soulignée de former une structure des vaisseaux glandulaires que le cancer gastrique. Il constitue donc un adénocarcinome typique. Si on examine la prolifération du stroma cancéreux, il entre dans l'interstice du cancer indifférentié dans le cas du cancer gastrique, par contre, c'est le long de la structure des vaisseaux glandulaires que le stroma enveloppe les cellules cancéreuses sous forme lobulaire dans le cas du cancer pulmonaire et la prolifération collagène est encore dispersée. Aucune tumeur n'a disparu complètement après l'administration de la SSM. Mais le cas de plus important de l'injection continue de la SSM est le suivant. Par l'administration continue de la SSM au fur et à mesure de la croissance de la tumeur cancéreuse la nécrose et l'ulcération ont été observées à la surface de la tumeur. Ensuite, la partie nécrosée s'est durcie comme colle jusqu'au fond par collagénisation. La propagation du cancer a été limitée dans une zone où la tumeur avait été adhérente, ou bien le cancer s'est cicatrisé (Fig. 5).

Des souris saines ont été sensibilisées immunologiquement (souris thymique Balb/c) par des splénocytes et par des cellules du cancer pulmonaire d'une souris cancéreuse. Leurs splénocytes thymocytes ont été prélevés et conservés à -90°C . Lorsque ces cellules de 1×10^5 ont été injectées continuellement en même temps que l'administration de la SSM les tumeurs se sont rétrécies ou cicatrisées remarquablement. Dans le cas du cancer pulmonaire, le rétrécissement de la tumeur par l'injection d'une concentration de la SSM-A n'était pas aussi sensible qu'au cas du cancer gastrique. Mais, si des cellules immunisées

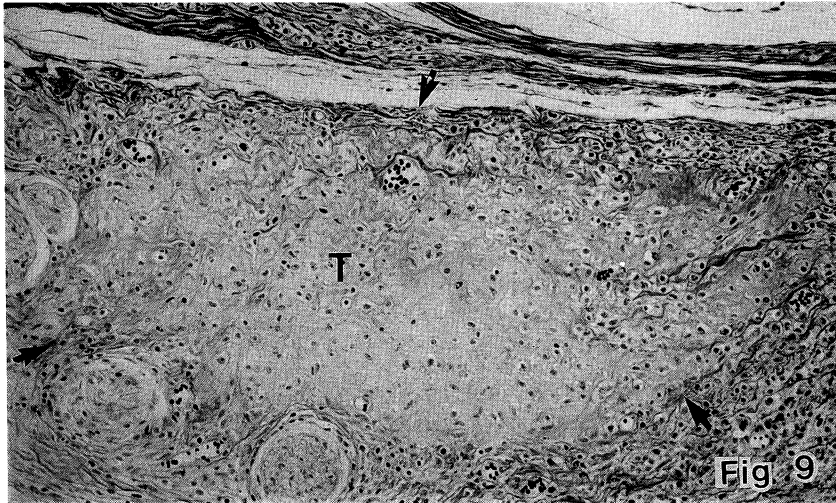


Fig. 9. Les cellules cancéreuses forment une cicatrice nodulaire ressemblant aux nodules tuberculeux hyalins (→). Xénografte du CGH (3×10^6). 132^e jour du traitement par SSM-A. Mallory stain. 20×10 .

ont été introduites secondairement aux souris nues, la prolifération collagène autour du cancer est devenue plus active comme montré dans la Figure 10. Elle a enveloppé les cellules cancéreuses sous forme d'anneaux ou de nodules. Enfin, les cellules cancéreuses ont été "enfermées" complètement et sont cicatrisées.

D'après les résultats de l'expérience de transplantation des cellules du cancer pulmonaire, nous pouvons conclure que l'administration de la SSM seule ne pouvant faire disparaître complètement le cancer glandulaire, l'administration prolongée (d'environ 5 mois) de la SSM-A au fur et à mesure de la croissance de la tumeur permet d'obtenir la collagénisation et la cicatrisation du cancer (Fig. 5); tandis que dans le groupe de contrôle, le cancer s'est propagé et si on a pu observer quelque ulcération ou collagénisation superficielle, une cicatrisation aussi profonde que celle obtenue par l'injection de la SSM-A n'a jamais été observée. L'effet apothanasique n'était pas remarquable non plus.

Dans le groupe de transplantation de cellules du CPH 3×10^6 avec injection de la SSM-A, nous avons compté 0% de la disparition par cicatrisation, 64% de l'amélioration, 37% de l'effet nul et dans le groupe de transplantation de cellules de 6×10^6 , 10% de la cicatrisation, 40% de l'amélioration et 50% de l'effet nul. Par contre, dans le groupe de contrôle sans traitement, on n'a pas pu observer presque aucune tendance à la cicatrisation ni rétrécissement du plastron. Dans le groupe de transplantation de plus de 1×10^7 , même si on a compté 25% de tendance à la cicatrisation et 75% de l'effet nul, taux très élevé, on n'a pas pu observer aucune cicatrisation, de manière à prouver que l'augmentation des cellules greffées diminue l'effet de l'administration de la SSM-A.

DISCUSSION

Cette étude nous a montré que la SSM-A n'a pas d'effet cytolytique direct sur les cellules cancéreuses, mais qu'il a accéléré la réparation des zones détruites

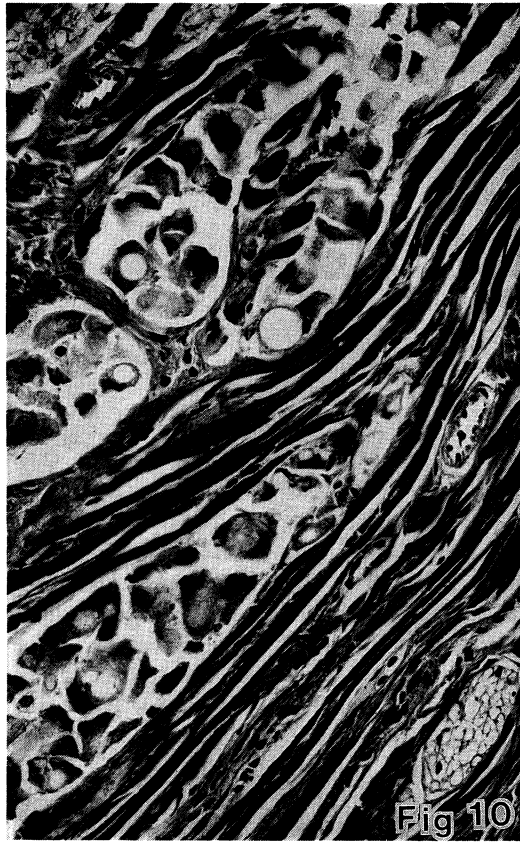


Fig. 10. Lorsque des splénocytes sont ajoutés à la tumeur du CPH (3×10^6) le collagène interstitiel a proliféré plus rapidement que la SSM-A seule. 70^e jour. Mallory stain. 20×10 .

à l'aide de la substance fondamentale et du stroma répandus abondamment dans le corps entier. Plus particulièrement par le murissement et la prolifération des fibrilles argyrophiles (reticuline, etc.) aux fibres collagènes (positives par teinture Masson, Mallory) et à partir du tissu détruit par l'infiltration des cellules cancéreuses et de la substance fondamentale autour des cellules. Nous avons découvert que la prolifération collagène par l'injection continue de la SSM sans effet secondaire finit par enfermer des cellules cancéreuses et par inhiber l'infiltration des cellules cancéreuses dans les capillaires.

Autrement, nous avons rencontré souvent de cas où les cellules cancéreuses infiltrées dans les capillaires ont été organisées et enfermées par la réaction et prolifération active du collagène de la paroi des vaisseaux sanguins (Figs. 6-10). De plus, l'administration prolongée de la SSM devient de plus en plus efficace proportionnellement à la durée en accélérant et en amplifiant la prolifération collagène de manière à faciliter la réparation des zones détruites par le cancer. Cet effet a été reconnu également au sujet de cancer du sein, Cas I de traitement clinique, et cette guérison des ulcères cancéreux difficiles constitue un cas très important pour se persuader de cet effet (Fig. 1).

Dans les Cas I et II de traitement clinique, l'infiltration des lymphocytes n'existe pas ou guère dans les zones de rétrécissement du cancer ou de guérison des ulcères cancéreuses. Dans ces zones de destruction cancéreuses une prolifération collagène remarquable a été accélérée autour des capillaires et des fibres musculaires du stroma et dans la membrane basilaire de manière à favoriser l'atrophie ou la disparition définitive des cellules cancéreuses tout en suggérant une nouvelle approche au traitement du cancer dans l'avenir.

Par contre, en ce qui concerne le cancer du sein, la prolifération des fibres devient plus ou moins distincte par le contrôle des hormones dans la plupart de cas indépendamment de la contribution des cellules immunocompétentes et nous jugeons que l'effet anticarcinogène n'a pas été nécessairement déterminé par les conditions de la cicatrisation. Dans ces conditions, le traitement par les hormones (sauf stéroïde) et l'administration de la SSM sont recommandables au cancer du sein.

La contribution des lymphocytes est presque nulle dans les cas de traitement du cancer du sein. Des souris nues, privées naturellement de cellules-T, ont été utilisées dans une expérience sur la transplantation (xénografte) des cellules du CPH et du CGH. Ici, l'effet de la SSM a été trouvé très important tout en élucidant le rapport étroit entre la prolifération collagène et de la SSM parce que la réaction et la prolifération du collagène répandu dans le corps entier contre les cellules cancéreuses étaient manifestes chez les souris également. Le taux de bonne transplantation et de croissance a été presque 100% chez les souris nues greffées de 3×10^6 , 6×10^6 ou 1×10^7 de cellules cancéreuses. Si l'administration de la SSM a été commencée en même temps que l'apparition d'une tumeur de la taille d'une graine de riz, elle a exercé un effet inhibitif plus remarquable sur le cancer gastrique, qui est indifférencié, que sur le cancer pulmonaire, adénocarcinome. Les cellules du cancer gastrique sont plus baroques et plus indifférenciées que celles du cancer pulmonaire. Après la transplantation leur tissu était encore indifférencié et la structure glandulaire n'existait pas. Des cellules cancéreuses individuelles plus ou moins grosses ont infiltré et proliféré de manière diffuse. De même, la réaction du stroma des souris était plus manifeste que le cancer pulmonaire. Par l'injection de la SSM-A, les fibres de collagène ont apparu autour des cellules environ 2 mois après la transplantation et ont proliféré sous forme de treillis de manière à envelopper chaque cellule du cancer gastrique (Figs. 6, 7). Ces treillis de fibres argyrophiles ont formé une structure d'éventail à laquelle participent les fibres argyrophiles (reticuline) étendues à partir de la paroi des vaisseaux sanguins éloignés. Des fibres collagènes de la paroi de petits vaisseaux et des capillaires dans la zone d'infiltration des cellules cancéreuses ont été accompagnées non seulement des fibres musculaires infiltrées du cancer mais aussi des fibres nerveuses. Ce phénomène a été plus accentué au fur et à mesure de la prolongation de l'administration de la SSM et les cellules cancéreuses se sont cicatrisées sous forme de nodules selon la prolifération collagène. Autrement, le foyer a cicatrisé sous forme nodulaire et la prolifération s'est arrêtée exactement comme le mécanisme de guérison des nodules tuberculeux (Fig. 9).

Toutes ces expériences ont indiqué que l'effet anticancéreux ne détruit pas directement les cellules cancéreuses mais qu'il accélère la prolifération collagène dans le stroma de manière à inhiber la propagation des cellules

cancéreuses et à les envelopper. De plus, cette prolifération collagène pourrait être encore favorisée par la participation des splénocytes dont les cellules N.K. et les macrophages. Du point de vue pathologique, un des effets anticarcinogènes essentiels de la SSM consiste à stimuler le stroma et le mésenchyme et à proliférer le collagène.

CONCLUSION

Aujourd'hui, ce sont le lymphocyte, les cellules N.K. et le macrophage qui sont considérés comme cellules jouant un rôle capital dans l'immunothérapie cancéreuse. Cependant, à la différence des cas de la greffe cutanée, de la greffe d'organe ou de la culture dans l'éprouvette, il serait effectivement impossible d'espérer que les cellules existantes dans le corps et immunologiquement compétentes inhibent la prolifération des cellules cancéreuses à faible antigénie qui se produisent lentement dans le corps vivant et qui continuent d'y proliférer infiniment. Par contre, la prolifération des tissus conjonctifs composés des cellules interstitielles et mésenchymateuses existant partout dans le corps vivant ainsi que la synthèse et la prolifération du collagène constituent un mécanisme important de biophylaxie permettant d'inhiber la prolifération cancéreuse. Le polyside extrait du bacille tuberculeux type humain (SSM, 2 μ g polyside/ml) n'a pas la fonction cytocide directe du cancer, telle que la chimiothérapie, mais accélère la prolifération du collagène du stroma cancéreux (tissus fibreux tels que les vaisseaux sanguins, le muscle, le nerf et le cartilage). L'immunocyte T, le macrophage et le splénocyte ont par ailleurs secondairement accéléré cette prolifération du collagène.

REFERENCES

- 1) Maruyama, C. : Etude sur la thérapie de la tuberculose cutanée par le vaccin tuberculeux (extrait des bacilles tuberculeux). *Revue de la dermatologie Japonaise* 74 : 139-180, 1964
- 2) Obata, H., Mappou, T., Murakami, Y., Niwa, S., Okahira, A. et Kushida, H. : Structure chimique des ingrédients polyosides (Premier rapport). Etude sur l'extrait des bacilles tuberculeux par l'eau chaude. *Revue de la pharmacie* 101 : 713-722, 1981
- 3) Maruyama, C. : Sur le traitement des tumeurs malignes par l'extrait des bacilles tuberculeux. *Revue de la dermatologie Japonaise* 76 : 399-404, 1966
- 4) Maruyama, C. : On the treatment of malignant tumors with an extract from tubercle bacilli (Maruyama Vaccine) with the summary and some illustrations of the clinical results in 1965-1971. *Research Institute of Vaccine Therapy for Tumors and Infectious Diseases*. Tokyo, Nippon Medical School 1973, 1-68
- 5) Mathé, G. : Immunological approaches of leukaemia treatment. *Ann. Inst. Pasteur Paris* 122 : 855-881, 1972
- 6) Akagi, T. and Kimoto, T. : Human cell line (HGC) delivered from the metastatic lymph-node of gastric cancer. *Acta Med. Okayama* 30 : 215-217, 1976
- 7) Akagi, T. and Kimoto, T. : Establishment and characteristics cell line of human lung adenocarcinoma cell line. *Gann* 67 : 483-492, 1976