

EFFETS DES POLYSACCHARIDES SUR LE SARCÔME DE LA SOURIS

W. GOSSELIN M. D.

do Instituto de Câncer de Montreal



INTRODUCTION

DEPUIS assez longtemps, les chercheurs avaient remarqué l'antagonisme, en même temps que l'affinité, qui semblent exister entre la cellule cancéreuse et l'infection. Chez l'animal, les greffes s'infectent facilement avec nécrose consécutive; on était justifié de penser que les bactéries sont porteuses d'une substance qui mise en présence de la cellule cancéreuse provoque sa nécrose.

En 1943, Shear et ses collaborateurs (1) parvenaient à isoler dans une culture de bacille prodigiosus (*Serratia Marcescens*) un facteur qui, injecté à des souris porteuses de sarcôme, produisait dans un délai de 24 heures, une nécrose hémorragique considérable au niveau de la tumeur. L'analyse chimique et électrophorétique de ce produit ont révélé qu'il s'agissait de polysaccharides renfermant du glucose, méthylpentose, du glucosamine et des traces de phospholipides (2-3-4). Une méthode de dosage fut établie avec comme résultat qu'une dose de 25 à 50 microgrammes est nécessaire pour produire un résultat positif chez la souris porteuse du sarcôme 37 d'une semaine. A cette dose la mortalité chez la souris varie entre 25 et 50 %, en dedans de 24 heures. A la suite d'expériences cliniques chez des patients atteints de cancers incurables, il a été donné de constater que la souris pouvait tolérer une dose mille fois plus forte que l'être humain, si on se base sur le poids (5-6). Si nous pouvions réduire la toxicité actuelle des polysaccharides de façon telle que les

patients puissent supporter une dose égale quant au poids, à celle qui est effective chez la souris, nous aurions peut-être en main une arme contre le cancer.

C'est pourquoi depuis septembre 1948, nous avons entrepris des travaux afin de savoir s'il serait possible d'obtenir une réduction de la toxicité des polysaccharides, sans leur enlever leur pouvoir nécrotique et hémorragique sur la cellule néoplasique.

MATÉRIEL ET MÉTHODE
EXPÉRIMENTALE

Le sarcôme 37 utilisé est originaire de l'Institut National du Cancer des Etats-Unis. Nous avons reçu quelques souris porteuses de tumeurs en juillet 1948 et avons été assez heureux de pouvoir les greffer avec succès jusqu'à ce jour.

Les souris employées sont de souche commerciale et nous sont fournies par un éleveur des environs de Montréal. La diète consiste en moulée d'avoine, fox chow, carottes, eau ad libitum.

Nous employons indifféremment des mâles ou femelles de deux à trois mois. L'animal porteur de tumeur d'environ 10 jours est sacrifié, la tumeur excisée et une portion est triturée dans une boîte de petristérile, en présence de sérum physiologique normal. Le tout doit se faire le plus aseptiquement possible afin d'éviter toute infection de la greffe. Une partie du broyat est aspirée

dans une seringue munie d'un trocar 14 et injectée sous la peau de la face dorsale de la patte arrière droite, après désinfection de la peau par l'alcool à 95. Au bout de cinq à sept jours la démarche de l'animal devient difficile et une tumeur assez volumineuse apparaît à la patte envahissant et remplaçant tous les muscles. Au bout de dix jours, la masse atteint le volume d'un gros raisin. Vers le quinzième jour, l'animal se cache, le poil devient raide et la mort survient en général vers la vingtième journée. A ce moment le pourtour de la tumeur est blanchâtre et le centre est souvent réduit à l'état de bouillie nécrotique.

Quoique commerciale, notre souche nous a donné de bons résultats, car les greffes réussissent dans la proportion de 80 à 90%, exception faite des animaux qui peuvent mourir de diverses causes entre le moment de la greffe et le septième jour ou les tumeurs sont bien visibles. Chez quelques animaux plus résistants, la greffe peut prendre quelques jours de plus avant de devenir apparente. Nous avons depuis juillet greffé environ 500 souris en suivant la méthode que nous venons de décrire.

La préparation de polysaccharides employée est préparée par le Dr. Perreault de l'Institut du Cancer des Etats-Unis et est étiquetée P-10. La solution stock contient quatre milligrammes de polysaccharides au c. c. Le fractionnement des doses s'obtient en diluant la solution concentrée avec de l'eau distillée. Celle que nous employons est standardisée à 50 microgrammes (gamma) au c.c.

POLYSACCHARIDES ET VITAMINE B-6

Plusieurs ont remarqué les heureux effets de la vitamine B-6 dans le mal des radiations chez les cancéreux soumis

à la radiothérapie. De plus, ses effets sont bien connus dans les vomissements de la grossesse et dans les cas de granulocytose. Il était logique de penser qu'elle pourrait peut-être influencer l'effet des polysaccharides chez les animaux porteurs de tumeurs.

L'essai de la vitamine B-6 chez un groupe de souris normales n'a donné aucun effet fâcheux et toutes se portaient bien après 24 heures. Nous ne rapportons ici que les expériences qui n'ont comporté qu'une injection unique de polysaccharides, car c'est un fait connu que chez la souris comme chez l'homme, la première injection rend l'individu résistant à toute injection subséquente à moins qu'on laisse écouler un certain laps de temps entre les injections. Nous en avons fait nous-mêmes l'expérience. Des doses échelonnées jusqu'à 150 Y n'ont aucunement augmenté le taux de la mortalité une fois le shock de la première injection passé.

	S
Polysaccharides	16
Poly. + B6	19
B6	4
Mortalité 0-24hres.	Survie 24-72hres.
31%	69%
42%	58%
50%	50%

L'association polysaccharides-vitamines B6 n'a donc pas donné les résultats escomptés, car elle semble augmenter la toxicité des polysaccharides.

POLYSACCHARIDES + ANTI-HISTAMINIQUE

Nous avons cherché à éliminer le facteur histaminique dans le phénomène de choc consécutif à la première injection. Nous nous sommes servi d'antis-

tine, parce que nous en avons à notre disposition. Ce produit par lui-même est très toxique pour la souris, surtout lorsqu'injecté par voie intrapéritonéale. La voie sous cutanée permet une meilleure tolérance. Cinq mmg. par voi intrapéritonéale déclanchent de violentes convulsions suivies de torpeurs et de la mort de l'animal en quelques secondes. 0.5 mmg. s.c. est bien toléré.

	S
P-10	7
P-10 + anthis	12
0-24	Survie
29%	71%
25%	75%

La différence du taux de mortalité ne semble pas assez grande pour qu'on puisse en tenir compte.

POLYSACCHARIDES + RUTIN

Ce qui frappe le plus après l'administration de polysaccharides, c'est l'hémorragie considérable qui, dans certains, cas, se produit au niveau de la tumeur. On serait en droit de se demander si ce phénomène ne serait pas causé par une fragilité capillaire augmentée au niveau de la tumeur. La rutin ayant été préconisée depuis quelques temps dans les cas de fragilité capillaire, nous en avons fait l'expérience chez deux groupes d'animaux porteurs de tumeurs.

L'un des groupes a reçu, dès le moment de la greffe, une solution de .01% de rutin comme breuvage. L'autre groupe a reçu des injection simultanées de polysaccharides 50Y et 1cc de solution de rutin à .01%. Le nombre d'animaux mis en expérience est peu élevé: des circonstances hors de notre contrôle nous en ayant empêchés, mais il ressort que l'administration simultanée de rutin et

polysaccharides semble atténuer l'effet toxique de ces derniers sans leurs enlever leurs pouvoirs hémorragiques et nécrosant.

Dose employée		S	
50Y + rutin en sol.		2	
50Y + 1cc rutin		3	
50Y + 1cc rutin		5	
50Y + rutin depuis greffe		2	
Mortalité 0-24	Survie 24-72	Choc	Hémorragie
1	1	0	+
0	3	0	+
0	5	0	+
0	2	0	+

DISCUSSION

De ce que nous venons de rapporter, la vitamine B6 semble exercer une certaine toxicité chez l'animal porteur de tumeur. On est en droit de se demander si son emploi est justifiable chez les cancéreux. Quant à la théorie du choc histaminique pour expliquer les phénomènes consécutifs à l'emploi des polysaccharides, on est en droit d'en douter.

L'emploi de la rutin semble plus encourageant, mais le nombre d'expériences a été encore trop petit pour nous permettre de tirer des conclusions. Toutefois l'hémorragie tumorale ne semblerait pas liée à un phénomène de fragilité capillaire.

De récentes expériences faites avec des polysaccharides radioactifs (7) ont démontré que la tumeur contenait très peu de polysaccharides, environ 5%; alors que le foie en renfermait jusqu'à 64%. Le choc initial dépendrait-il d'un phénomène hépatique ?

Quant au choc secondaire, il serait en proportion de la quantité de toxines

mises en liberté au niveau de la tumeur après l'injection. De plus, la grosseur de la tumeur joue un rôle important car l'hémorragie est en fonction de la grosseur de la tumeur. Les petites tumeurs ne présentent jamais, ou presque, d'hémorragie.

Un point reste encore obscur, c'est la résistance aux polysaccharides qui s'établit presque immédiatement après la première injection. Des travaux récents sur l'emploi d'anti-sérums préparés chez des lapins sensibilisés aux polysaccharides n'ont pas encore donné de résultats probants, surtout dans la préparation P-10.

Il serait de plus intéressant de rechercher d'autres formes de polysaccharides afin d'en faire l'expérience sur les tumeurs. Il faudrait de plus étudier les modifications de terrain chez les souris sarcômateuses, afin de pouvoir relever leur état général préalablement à l'emploi des polysaccharides. Des expériences actuellement en cours nous donnent les plus grands espoirs. Il faudrait de

plus étudier les changements biochimiques et biophysiques qui se produisent dans les tumeurs et l'organisme après le traitement par les polysaccharides. Espérons que le temps et l'instrumentation nécessaires nous seront fournis pour mener cette tâche à bien.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — Shear M. J. *Chemical Treatment of tumors. Isolation of the hemorrhage producing fraction from Serratia Serratia Marcescens culture filtrate.* *J. Nat. Cancer Inst.* 81-97 (1943).
- 2-3-4 — Shear: *J. Nat. Cancer Inst.* 99-129 (1943).
- 5 — Shear M. J. *Reaction of patients to injection of S. Marcescens Polysaccharide* *J. Nat. Cancer Inst.* 5: 195-208 (1944).
- 6 — Holloman: *Reaction of patients and tumors to injection of S. Marcescens Polysaccharide.* *In approaches to tumor chemotherapy* 273-276 (1947).
- 7 — Seligman — Shear M. J. *Chemical alterations of Polysaccharide from S. Marcescens. Tumor necrotizing polysaccharide tagged with radioactive iodine.* *J. Nat. Cancer Inst.* 9: 13-18 (1948).