

B. Lot recevant de la vitamine C : Durée de vie après la greffe : 49 jours ; poids de la tumeur principale : 60,8 g ; métastases : 33 g ; tissus cancérisés totaux : 93 g.

Nous avons eu affaire, cette fois, à une évolution nettement supérieure à la moyenne générale des rats Wistar que l'épithélioma tue en 39 jours. On y remarque le balancement de poids, si fréquent dans ce type de cancer, de la tumeur et de l'ensemble des métastases, l'importance du premier occupant étant prépondérante et, seuls, les animaux qui ont peu de métastases (ici, témoins) peuvent vivre relativement longtemps.

En conclusion, l'administration d'acide folique exerce sur l'évolution de l'épithélioma atypique du Rat un effet complexe : les tumeurs ont tendance à être plus volumineuses et de forme plus irrégulière, mais sont beaucoup plus riches en tissu de nécrose, ce qui diminue leur poids.

L'acide ascorbique fait augmenter la formation des métastases et, par conséquent, raccourcit la durée de vie.

(Laboratoire de Microbiologie, Faculté des Sciences,
Esplanade de la Paix, Caen).

Physiologie.

Action anticoagulante, per os, de sels de terres rares.

par B. RYBAK, L. BOIVINET et C. RANNOU.

Ce sont les travaux de Niccolini (1), de Vincke et Oelkers (2) de Chargaff et Green (3) qui ont montré que les sels de terres rares (chlorures de cérium, de lanthane ou de néodyme) inhibent *in vivo* et *in vitro* la coagulation du sang de Lapin lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire ; aucune action comparable de ces sels administrés par voie orale n'a été signalée jusqu'à présent. L'intérêt d'une utilisation de ces sels minéraux anticoagulants repose sur leur prix modique et sur leur faible toxicité — la DL_{50} , quoique n'ayant pas été fixée avec précision par les différents auteurs, serait en effet de 50 à 60 mg/kg de poids corporel en injection intraveineuse chez le Lapin, de 3 à 4 g/kg de poids corporel en injection sous-cutanée chez la Souris et de 1 à

- (1) P. M. Niccolini, *Arch. int. Pharm.*, 1930, t. 37, p. 199.
- (2) E. Vincke et H. A. Oelkers, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1937, t. 187, p. 595.
- (3) E. Chargaff et C. Green, *J. Biol. Chem.*, 1948, t. 173, p. 263.

1,5 g/kg de poids corporel par voie orale chez le Lapin (4, 5). Nous nous sommes proposé de rechercher si ces sels de terres rares ne détenaient pas un pouvoir anticoagulant *per os*.

Matériel et Techniques. — Nous avons mis en œuvre un lot de 40 lapins (race Bouscat, mâles et femelles) de 2,8 kg à 4 kg nourris avec des rations alimentaires définies (« Rivière ») et soumis, dans certaines expériences, à un jeûne strict de 24 heures.

L'administration des sels est faite par intubation gastrique, sous contrôle radiographique (appareil Massiot-Philips) dans certaines expériences. L'instrument utilisé est une sonde-cathéter en polyéthylène insérée dans un tube de caoutchouc pour éviter tout traumatisme de l'appareil digestif supérieur (longueur # 30 cm, diamètre = 5 mm) ; ces deux tubes sont supportés par une sorte de mors de contreplaqué ou mieux de caoutchouc épais qui ne blesse pas la mâchoire du Lapin. 3 ml de solution aqueuse du sel de terre rare choisi sont intubés à l'aide d'une seringue et 2 ml d'eau distillée sont ensuite administrés pour assurer un entraînement quantitatif des sels de terres rares dans

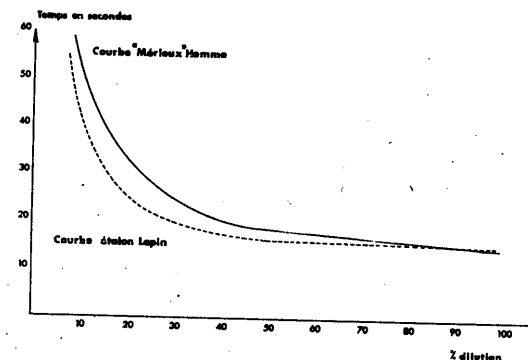


Fig. 1.

la sonde. Il faut évidemment éviter chez l'animal tout état de choc ou de « stress » qui pourrait provoquer une modification de la coagulation de son sang (6) ; de toute façon des blancs, constitués par intubations avec de l'eau distillée seulement, ont permis d'éliminer cette cause d'erreur. Après un temps de latence minimal de 30 minutes, on effectue le prélèvement de sang dans la veine marginale de l'oreille du Lapin avec des seringues et aiguilles paraffinées. Le sang est reçu dans des tubes à centrifugation en plastique sur une solution de citrate trisodique à 4 % (1 ml pour 9 ml de sang) et centrifugé à 3.000 tours/minute pendant 10 minutes. Les mesures ordinaires du temps de coa-

- (4) E. Vincke et H. A. Oelkers, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1938, t. 188, p. 53.
- (5) P. Lebeau et M. M. Janot, *Traité de Pharmacie chimique*, Masson, Paris, 1956.
- (6) R. M. Hardaway, D. G. Johnson, D. N. Houchin, E. B. Jenkins, J. W. Burns et D. R. Jackson, *J. of Trauma*, 1964, t. 4, p. 673.

gulation (7, 8), sont par trop peu reproductibles (9, 10) et, après nous être assurés du bien-fondé des critiques que l'on peut formuler à leur endroit, nous avons pratiqué systématiquement la mesure du « taux de prothrombine » en mettant en œuvre la technique de Quick qui explore, comme on sait (9) : d'une part les facteurs du complexe prothrombinique (prothrombine - II - accélélerine - V - convertine - Stuart - VII et X - qui conditionnent la formation de thrombine ; 2^e étape de la coagulation), d'autre part l'antithrombine immédiate (héparine) et le fibrinogène (3^e étape) (9).

Nous avons d'ailleurs aussi utilisé la technique d'Owren (10, 11) qui a conduit à des résultats identiques, mais la rapidité et la fidélité de la technique de Quick a fait que nous nous y sommes finalement arrêtés.

Calculs. — Nous avons été amenés à constituer des courbes étalon pour plasma de Lapin (méthode des dilutions), les courbes habituellement utilisées concernant le plasma humain. La figure 1 montre, en

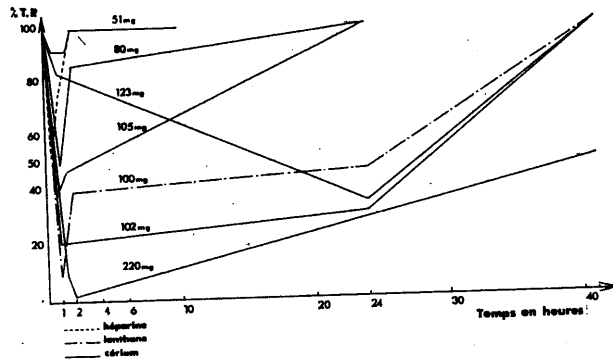


Fig. 2.

effet, l'aspect légèrement différent des courbes correspondantes ; la question se pose de savoir si cette différence est liée à la calcémie — très variable chez le Lapin (12) — ou à quelqu'autre facteur. De même, nous avons essayé d'interpréter les résultats par la droite de Thivolle qui est une fonction du taux du complexe prothrombinique, ne nécessitant que 2 points expérimentaux de construction ; mais nous obtenons une droite de pente trop faible de sorte que nous utilisons l'hyperbole étalon moyenne pour interpréter nos résultats.

Résultats. — Le tableau I rassemble les résultats concernant les blancs, les témoins et les essais *in vitro* et montre à titre comparatif

- (7) J. Montpellier et A. Manceaux, Pratique hématologique, Doin, Paris, 1933.
- (8) E. M. Darmady et S. G. T. Davenport, Haematological Technique, Churchill, London, 1958.
- (9) C. Raby, Biologie des hémorragies et des thromboses, Masson, Paris, 1966.
- (10) M. Burstein, La coagulation du sang, Masson, Paris, 1949.
- (11) P. A. Owren, *Acta Med. Scand. Suppl.*, 1947, p. 194.
- (12) In : B. Rybak, Cours de Zoophysologie, Gauthier-Villars, Paris, 1962.

Temps en heure		1/2		1	
Intubations à blanc					
H ₂ O distillée	4	15,7 s		15 s	
Volume en cm ³	4	15,2 s		15,5 s	
	4	14,9 s		15 s	
% T. P.		100		100	
Doses		500 U. I./kg		1 000 U. I./kg	
		% T. P.		% T. P.	
Courbes témoins avec héparine en i. v.					
1/2 h	21 s	71,4	28,25 s	53	
1 h	14 s	100	19,7 s	76	
2 h			15 s	100	
		Blanc	4 mg/cm ³	8 mg/cm ³	125 U. I./kg
Essais <i>in vitro</i>					
Temps	15 s	82 s	6 mn	59,3 s	
% T. P.	100	18,3	0	25,3	
Doses en mg/kg		49,2	70	100	142
Cerium					
Temps en heures	1 2 24 41 16	64 100	50 80 100	22 25 32,5 100	49 52 87
Doses en mg/kg		49,09	75	100	150
Lanthane					
Temps en heures	1 2 24 41 46	42 73	42,5 50 100	11 40 47 100	40 100
Doses en mg/kg		43	86	86	150,5
Neodyme					
Temps en heures	1 2 24 41 46	54 87	61 97	61 97	49 55 81

Tableau I.

Tableau comparatif des effets de chlorures de terres rares, *per os*, sur le taux de prothrombine.

les résultats obtenus *per os* avec le chlorure de cérium, le chlorure de lanthane et le chlorure de néodyme (« Prolabo ») et la figure 2 rassemble, à titre d'exemple, certains graphiques des taux du complexe prothrombinique. Le pouvoir anticoagulant est donc à la fois très élevé et très prolongé quoiqu'il y ait une certaine variabilité. Nous devons cependant signaler qu'un animal s'est montré totalement réfractaire à l'action anticoagulante *per os* de CeCl_3 , même pour 200 mg/kg. Par ailleurs l'animal relativement jeune (4 à 6 mois) paraît présenter une plus grande susceptibilité à l'action anticoagulante des sels de terres rares. Avec les animaux soumis à 24 h de jeûne, la sensibilité est marquée à la fois par une action anticoagulante très prononcée (tableau II)

Doses mg/kg	% T. P. minimum	Durée d'action maximum en heures
51	92	1 $\frac{1}{2}$
70	50	2
80	35	2
(lapin à jeûn)		
102	22	24
105	42,5	24
123	35	24-41
125	14,5	36-41
220	2	48

Tableau II. — Pourcentages obtenus de taux de prothrombine minimal.

et par une intoxication souvent létale. Le dosage des terres rares du plasma est en cours de réalisation. Il faut noter que par traitement d'une lapine en gestation avec le CeCl_3 il n'y a pas d'effet tératogène sur la F_1 (croissances pondérale et morphologique normales) et que l'adulte peut supporter d'ailleurs des traitements de plusieurs mois.

En résumé, nous avons pu mettre en évidence un fort effet anticoagulant dont la durée d'action est, en gros, proportionnelle à la dose ingérée, chez un Mammifère (Lapin) ayant reçu par voie buccale des chlorures de terres rares, ce qui accroît encore l'intérêt pratique de ces sels (*).

(Laboratoire de Zoophysologie, Faculté des Sciences,
Esplanade de la Paix, Caen).

(*) Travail réalisé en partie avec l'aide de la D.G.R.S.T. (convention n° 66 00 387).