

LE CONCENTRÉ PROTÉIQUE DE LACTOSÉRUM (CPL) ET LA MODULATION DU GLUTATHION DANS LE TRAITEMENT DU CANCER

Gustavo Bounous, M.D., F.R.C.S. (C)

RÉSUMÉ

Le système antioxydant du glutathion est le mécanisme de protection cellulaire le plus important. La diminution de cette petite molécule est une conséquence répandue de la formation accélérée des espèces d'oxygène réactives durant les activités cellulaires soutenues. Le phénomène peut se produire dans les lymphocytes pendant le développement de la réponse immunitaire et dans les cellules musculaires durant un exercice vigoureux. Il ne faut pas s'étonner de l'ampleur de la recherche, passée et actuelle, sur cette petite molécule tripeptide. On a démontré que le concentré protéique de lactosérum est un fournisseur de cystéine efficace et sûr pour le renouvellement du glutathion, lorsque celui-ci est affaibli dans les états d'immunodéficience. La cystéine est l'acide aminé limitant essentiel pour la synthèse intracellulaire du glutathion. En outre, des expériences sur les animaux ont démontré que les concentrés protéiques de lactosérum exercent une activité antitumorale et anticancéreuse grâce à leur effet sur la concentration du glutathion dans les tissus concernés. Ils peuvent aussi avoir un effet antitumoral sur les tumeurs à faible volume par la stimulation de l'immunité grâce à leur action sur la synthèse du glutathion. On considère que la production de radicaux d'oxygène est souvent une étape vitale de la carcinogenèse, par conséquent, l'effet du glutathion sur les radicaux libres et la détoxification des cancérogènes pourraient jouer un rôle important dans l'inhibition de la carcinogenèse induite par un certain nombre de mécanismes.

Les études de cas ici présentées indiquent fortement un effet antitumoral d'un supplément alimentaire de concentrés protéiques de lactosérum dans certains cancers urogénitaux.

Adresse de correspondance : Gustavo Bounous, M.D., recherche et développement, Recherche Immunotec ltée, 292 rue Adrien-Patenaude, Vaudreuil-Dorion (Québec) Canada, J7V 5V5

Mots clés : concentrés protéiques de lactosérum, glutathion, cancer.

Il est à souhaiter que cette intervention alimentaire non toxique, qui ne se fonde pas sur les principes de la chimiothérapie du cancer actuelle, attire l'attention des oncologues cliniques et de laboratoire.

Le glutathion

Les cellules des mammifères ont conçu de nombreux mécanismes pour prévenir ou traiter les incidents préjudiciables pouvant résulter des sous-produits oxydatifs normaux du métabolisme cellulaire. Le « système antioxydant du glutathion » est le protecteur endogène le plus important parce qu'il participe directement à la destruction des composés d'oxygène réactifs par la peroxydase du glutathion et qu'il maintient les vitamines C et E dans des formes actives réduites, lesquelles exercent aussi un effet antioxydant¹. En outre, le glutathion neutralise les composés étrangers dans une réaction catalysée par les transférases du glutathion². Pour ces raisons, le glutathion cellulaire joue un rôle de premier plan dans la défense de l'organisme contre l'infection, les radicaux libres et les cancérrogènes. Il n'est pas étonnant que le foie, organe principal de détoxification et d'élimination des substances toxiques, détienne la plus forte concentration de glutathion³.

Le groupe sulfhydryle de la cystéine est responsable des propriétés chimiques de la molécule entière de glutathion (-L-glutamyl-L-cystéine glycine). Comme la disponibilité systémique du glutathion oral est négligeable chez les humains⁴ et que rien ne prouve que le glutathion est transporté dans les cellules^{2,3}, celui-ci doit être synthétisé au niveau intracellulaire. Même si l'afflux de la cystéine, du glutamate et de la glycine (composantes du glutathion) se révèle plus ou moins limitant dans de certaines circonstances, il semblerait que la cystéine tend à être l'agent limitant de la synthèse du glutathion. Toutefois, la cystéine libre ne représente pas un système de transport idéal : elle est toxique⁵ et s'oxyde instantanément.

Par ailleurs, la cystéine présente sous forme de cystine (deux cystéines liées par un pont disulfide) libérée durant la digestion dans le tractus gastro-intestinal est plus stable que l'acide aminé libre : le pont disulfide résiste à la pepsine et à la trypsine, mais il peut être divisé par la chaleur et le stress mécanique⁶.

Ainsi, la cystine se déplace en sécurité dans le plasma et est rapidement réduite aux deux molécules de cystéine à l'entrée dans les cellules⁷.

Glutathion et immunité

On a démontré que la capacité des lymphocytes de neutraliser les dommages de l'oxydation (durant leur expansion clonale nécessitant de l'oxygène et après cette expansion, dans la production d'anticorps), se mesure en déterminant la capacité de ces cellules de régénérer les réserves intracellulaires de glutathion, ce qui leur permet de mieux réagir au stimulus antigénique^{8,9}.

Concentré protéique de lactosérum et immunité

Au début des années 1980, on a découvert que des souris normales nourries au concentré protéique de lactosérum (CPL) constituant 20 % du régime alimentaire présentaient une hausse marquée de la production d'anticorps en réaction à un antigène dépendant des cellules T^{10, 11}. L'effet immuno-soutenant de ce CPL, non relié à son efficacité nutritionnelle, a été confirmé par l'effet protecteur de ce traitement alimentaire contre l'infection pneumococcique¹².

La courbe de croissance, les protéines du sérum, les lymphocytes circulants¹⁰⁻¹³ et plus précisément, la formation de lymphocytes B dans la moelle osseuse¹⁴ ne sont pas influencés par le régime CPL.

Il semble que le contenu de cystéine du CPL influe sur la bioactivité du CPL. En fait, l'optimisation de la réponse immunitaire chez les animaux nourris au CPL est attribuable à une production accrue de glutathion dans les lymphocytes par l'apport alimentaire de doses supplémentaires du précurseur du glutathion, la cystine¹³.

La confirmation par Parker et coll.¹⁵ de l'effet immuno-activateur du CPL a été suivie en 1995 d'une autre étude indépendante corroborant cette propriété unique du CPL. Selon cette étude, l'ingestion de protéines lactosériques de lait bovin comme supplément ou source unique de protéines d'un régime équilibré améliore toujours la réaction secondaire des anticorps humoraux par suite d'une immunisation systémique avec l'ovalbumine, lorsqu'on la compare à d'autres sources de protéines tels que l'isolat

de protéines de soya et les protéines du colostrum ovin. Après 5 à 8 semaines, les protéines lactosériques du lait du régime amélioraient les réponses immunitaires à médiation cellulaire. Ces propriétés n'étaient pas susceptibles d'être liées à l'effet nutritionnel¹⁶.

Concentré protéique de lactosérum et cancer

La recherche du mécanisme d'immuno-activation par le CPL a révélé que l'activité stimulant le glutathion du CPL contribuerait à un effet biologique élargi de nature protectrice en ce qui concerne la susceptibilité au cancer ainsi que la détoxification générale des agents de l'environnement.

Une étude de l'université du Wisconsin a démontré de façon convaincante que les niveaux physiologiques d'androgènes peuvent diminuer le contenu de glutathion dans les cellules humaines prostatiques réceptives d'androgènes, ce qui pourrait fournir un mécanisme par lequel l'exposition à l'androgène favorise la carcinogenèse de la prostate¹⁷. À l'inverse, un niveau légèrement accru de glutathion dans le côlon grâce à l'alimentation au CPL est lié à une plus faible charge tumorale dans un modèle expérimental de carcinome du côlon humain (figure 1), ce qui laisse croire à nouveau que les niveaux de glutathion dans les tissus modulent l'action cancérogène.

En 1988, on a constaté qu'après 24 semaines d'un traitement à la diméthylhydrazine (DMH), l'incidence des tumeurs du côlon chez des souris nourries au CPL était substantiellement inférieure que chez les souris nourries par un régime équivalent de caséine ou de Purina. De même, le volume de la tumeur était moindre chez le groupe du CPL comparativement aux groupes à la caséine et au Purina. Les courbes de poids corporel étaient semblables dans tous les groupes alimentaires¹⁸. Dans une étude semblable subséquente, tous les animaux nourris continuellement au CPL étaient vivants à la fin de l'expérience, alors que 32 % de ceux nourris à la caséine ou au Purina étaient morts. Dans cette dernière étude, on a substitué le CPL au Purina dans l'alimentation de certains animaux durant les huit dernières semaines. La différence marquée du nombre et de la taille des tumeurs entre ces animaux et ceux nourris au Purina durant les 28 semaines de l'expérience indique un effet consécutif à l'initiation de la tumeur¹⁹. Des

chercheurs australiens²⁰ (figure 1) ont obtenu des résultats presque identiques chez des rats par. Récemment, une étude menée en Arkansas a démontré que les régimes à base de protéines de lactosérum fournissaient considérablement plus de protection que les régimes à base de caséine ou de soya contre les cancers mammaires induits par des agents chimiques chez les rats²¹. Les propriétés immuno-activatrices et anticancéreuses du CPL ont été définies comme étant la « bioactivité » du produit. Lorsqu'on discute des effets des protéines du lait sur les tumeurs, il importe de distinguer entre l'effet antitumoral et l'effet anti-carcinogène. Notre hypothèse est que (I) le CPL peut être important dans ces deux effets; (II) il l'est par son effet sur la concentration accrue de glutathion dans les tissus concernés, probablement en fournissant des niveaux élevés de substrats pour la synthèse du glutathion; (III) il peut avoir un effet antitumoral sur les tumeurs à faibles volumes grâce à la stimulation de l'immunité par la synthèse du glutathion; (IV) il peut avoir un effet anti-carcinogène en haussant les niveaux de glutathion aptes à neutraliser les cancérigènes potentiels, dans certains cas en se conjuguant à un agent chimique connu comme la DMH. Dans les modèles de carcinogenèse spontanée, le glutathion peut aussi jouer un rôle. Puisqu'on considère que la production de radicaux d'oxygène est souvent une étape vitale de la carcinogenèse²², l'effet du glutathion sur la détoxification² des radicaux libres pourrait porter à l'inhibition de la carcinogenèse induite par un certain nombre de mécanismes²³. L'hypothèse du cancer de la prostate¹⁷ pourrait être un exemple typique.

En outre, on a découvert une relation intrigante entre le glutathion des cellules cancéreuses et les précurseurs du glutathion ou prodrogues de la cystéine. Ce phénomène a été spécialement mis en lumière par les études *in vitro*. Il y aurait un effet direct des systèmes de diffusion de la cystéine sur les cellules tumorales. En 1986, Russo et coll. ont observé que les niveaux de glutathion cellulaire étaient 7 fois plus élevés dans la lignée cellulaire d'un adénocarcinome de poumon humain que dans la lignée d'un fibroblaste humain normal. Dans la lignée cellulaire tumorale, le traitement *in vitro* par OTZ (oxothiazoline-4-carboxilate qui libère la cystéine pour la synthèse du glutathion), n'a pas eu d'effet; cependant, la lignée cellulaire du fibroblaste normal affichait des niveaux de glutathion de 140 à 170 % du contrôle²⁴.

Le même phénomène a été observé dans un modèle *in vivo* de carcinome mammaire chez les rats, où la concentration de glutathion était forte dans la moelle osseuse et paradoxalement faible dans le tissu tumoral²⁵. Un système naturel de transport de la cystéine présentait également, sur les cellules tumorales *in vitro*, l'effet anti-glutathion des produits synthétiques. Ainsi, un essai *in vitro* a indiqué que, à des concentrations qui induisent la synthèse et la prolifération du glutathion dans les cellules normales, un CPL a causé la diminution du glutathion et l'inhibition de la prolifération des cellules dans le carcinome mammaire des rats et les lymphocytes T Jurkat²⁶. La sélectivité démontrée dans ces expériences peut s'expliquer par le fait que la synthèse du glutathion est rigidement contrôlée et qu'elle est inhibée négativement par sa propre synthèse. Puisque le glutathion intracellulaire de base dans les cellules tumorales est beaucoup plus élevé que dans les cellules normales, il est plus facile d'atteindre le niveau auquel se produit l'inhibition rétroactive négative dans ce système cellulaire que dans un système cellulaire non tumoral.

Toutes ces observations peuvent aider à comprendre l'inhibition observée *in vitro* de la croissance de la tumeur par le CPL, où l'on ne peut faire valoir la participation de l'immuno-surveillance systémique. Par exemple, l'ajout de protéines lactosériques bovines au milieu de culture des cellules cancéreuses humaines du sein et de la prostate entraîne une réduction significative de la croissance des cellules. Il faut noter que l'effet inhibiteur de ces protéines n'est manifeste qu'après une incubation de 24 heures²⁷. Il est intéressant qu'on ait démontré que les protéines du CPL comme l'albumine sérique, l'alpha-lactalbumine et la lactoferrine contenant la plus forte concentration de cystine entraînaient individuellement l'inhibition des cellules tumorales. Lorsqu'elles sont non dénaturées, ces protéines contiennent presque le même nombre de résidus de cystine par acide aminé total^{28, 29}. Ainsi, dans l'albumine sérique, on dénombre 17 résidus de cystine par molécule de 66 000 p.m., et six dipeptides de glutamylcystine (Glu-Cys)²⁸; dans la lactoferrine, 17 résidus de cystine par 77 000 p.m., et quatre dipeptides de Glu-Cys²⁹, et dans l'alpha-lactalbumine, quatre résidus de cystine par molécule de p.m. 14 000²⁸. À l'inverse, la bêta-lactoglobuline ne compte que deux résidus de cystine par molécule de p.m. 18 400²⁸, et l'IgG1, l'immunoglobuline prédominante du sérum de lait de vache, n'a que quatre ponts disulfides (cystine) par molécule de p.m. 166 000. L'albumine sérique

bovine inhibe *in vitro* la croissance de la lignée cellulaire du cancer du sein humain réceptive d'œstrogène³⁰. L'apoptose sélective (mort cellulaire) des cellules cancéreuses humaines a été obtenue par incubation avec l'alpha-lactalbumine³¹. L'article a recueilli la faveur du grand public parce que le titre annonçait cet effet d'une protéine de lait « humain » parallèlement au fait que les bébés allaités ont une incidence inférieure d'infection et de cancer infantile. Il est vrai que l'alpha-lactalbumine est une protéine prédominante du lait humain (tableau 1), mais il est également vrai que le CPL bovin contient de 22 à 24 % d'alpha-lactalbumine et que la plupart des protéines de lait non bovin sont homologues aux familles reconnues de celles des taureaux Bos, et cela inclut des alpha-lactalbumines qui sont codées pour un seul gène³². Dans la culture de tissus, la lactoferrine démontre un effet antitumoral contre la lignée cellulaire du cancer du pancréas humain³³.

Ces trois protéines lactosériques partagent un contenu relativement élevé de cystéine. En raison de l'effet antitumoral décrit ci-dessus des prodrogues de la cystéine *in vitro*, il est raisonnable de supposer que l'effet antitumoral démontré *in vitro* par les protéines lactosériques riches en cystéine est aussi relié à leur potentiel de livraison de la cystéine. Il apparaît ainsi que les cellules cancéreuses diminuent normalement et perdent leur glutathion en présence de systèmes de livraison naturels ou synthétiques de la cystéine.

On a démontré récemment que plusieurs antioxydants contenant du soufre, comme NAC et OTZ, induisent sélectivement l'apoptose dépendante de la protéine p53 dans les cellules transformées mais non dans les cellules normales. Par contre, les antioxydants dont l'action se limite à ravager les radicaux libres ne semblent pas comporter cette activité. Cette dernière est reliée à une induction 5 à 10 fois supérieure de la protéine p53 mais non à la formation glutathion³⁴. Ainsi, un fournisseur naturel de cystéine comme le concentré protéique de lactosérum (CPL) pourrait aussi inhiber les tumeurs en accroissant directement les niveaux de cystéine cellulaire.

Remerciements

Les travaux du Dr Gustavo Bounous ont été soutenus par le Conseil de recherches médicales du Canada dont il a été chercheur de carrière de 1968 à 1993, année où il a pris sa retraite de l'Université McGill. La contribution inestimable de John H. Molson est soulignée avec reconnaissance.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1 Meister A. *The antioxidant effects of glutathione and ascorbic acid.* In: *Oxidative Stress, Cell Activation and Viral Infection.* C. Pasquier et al (Eds.). Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland, 101-11, 1994.
- 2 Meister A, Anderson ME. *Glutathione.* *Ann Rev Biochem* 52: 711-60, 1983.
- 3 Kaplowitz N, Aw TY, Ookhtens M. *The regulation of hepatic glutathione.* *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 25: 715-44, 1985.
- 4 Witschi A, Reddy S, Stofer B, Lauterburg BH. *The systemic availability of oral glutathione.* *Eur J Clin Pharmacol* 43: 667-9, 1992.
- 5 Meister A. *New aspects of glutathione biochemistry and transport selective alteration of glutathione metabolism.* *Nutr Rev* 42: 397-410, 1984.
- 6 Bounous G, Gold P. *The biological activity of undenatured dietary whey proteins: role of glutathione.* *Clin Invest Med* 14: 296-309, 1991.
- 7 Dröege W, Eck HP, Mihm S, Galter D. *Abnormal redox regulation in HIV infection and other immunodeficiency diseases.* In: *Oxidative Stress, Cell Activation and Viral Infection.* C. Pasquier et al (Eds.). Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland, 285-99, 1994.
- 8 Noelle RJ, Lawrence DA. *Determination of glutathione in lymphocytes and possible association of redox state and proliferative capacity of lymphocytes.* *Biochem J* 198: 571-9, 1981.
- 9 Fidelus RK, Tsan MF. *Glutathione and lymphocyte activation: A function of aging and auto-immune disease.* *Immunology* 61: 503-8, 1987.
- 10 Bounous G, Stevenson MM, Kongshavn PAL. *Influence of dietary lactalbumin hydrolysate on the immune system of mice and resistance to Salmonellosis.* *J Infect Dis* 144: 281, 1981.
- 11 Bounous G, Letourneau L, Kongshavn PAL. *Influence of dietary protein type on the immune system of mice.* *J Nutr* 113: 1415-21, 1983.
- 12 Bounous G, Kongshavn PAL. *Influence of protein type in nutritionally adequate diets on the development of immunity.* In: *Absorption and Utilization of Amino Acids.* M. Friedman (Ed.). Boca Raton, Florida: CRC Press, Vol. 2, 219-32, 1989.
- 13 Bounous G., Batist G, Gold P. *Immunoenhancing property of dietary whey protein in mice: role of glutathione.* *Clin Invest Med* 12: 154-61, 1989.
- 14 Bounous G, Shenouda N, Kongshavn PAL, Osmond DG. *Mechanism of altered B-cell response induced by changes in dietary protein type in mice.* *J Nutr* 115: 1409-17, 1985.
- 15 Parker N.T., Goodrum K.J. *A comparison of casein, lactalbumin, and soy protein, effect on the immune response to a T-dependent antigen.* *Nutrit Res* 10: 781-792, 1990.
- 16 Wong C.W., Watson D.L. *Immunomodulatory effects of dietary whey proteins in mice.* *J. of Dairy Res.* 62: 350-368, 1995.
- 17 Ripple MO, Henry W, Rago R, Wilding G. *Prooxidant-antioxidant shift induced by androgen treatment of human prostate carcinoma cells.* *J Nat Cancer Inst* 89: 40-8, 1997.
- 18 Bounous G, Papenburg R, Kongshavn PAL, Gold P., Fleiszer D. *Dietary whey protein inhibits the development of dimethylhydrazine-induced malignancy.* *Clin Invest Med* 11: 213-7, 1988.

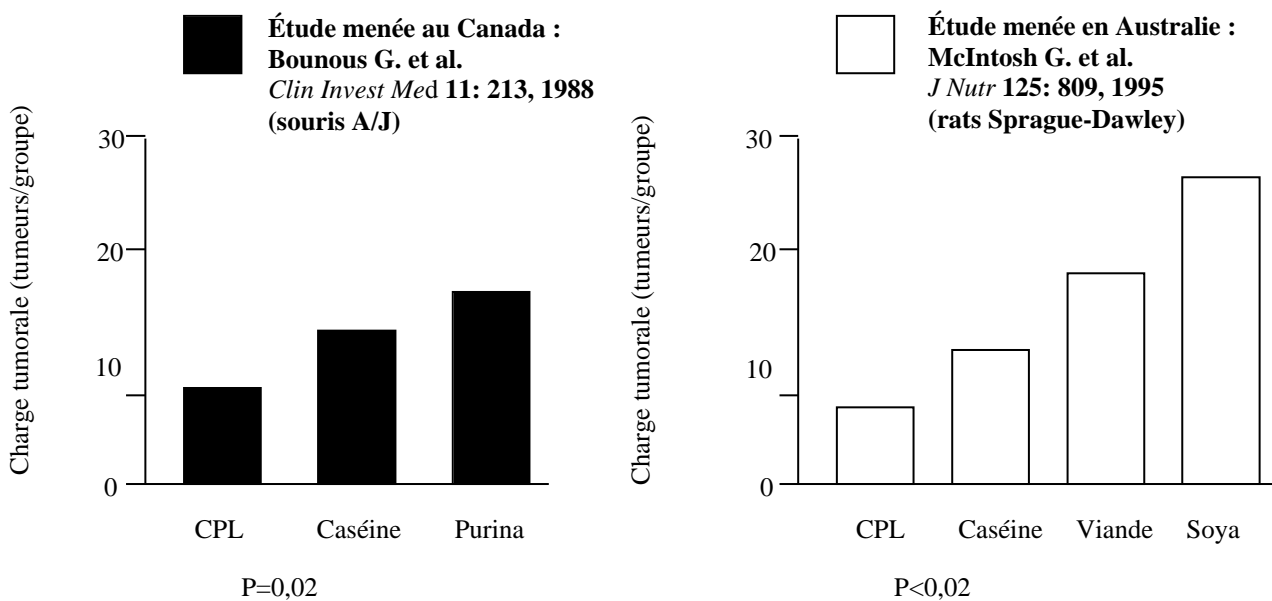
BIBLIOGRAPHIE : (suite)

- 19 Papenburg R, Bounous G, Fleischer D, Gold P. *Dietary milk proteins inhibit the development of dimethylhydrazine-induced malignancy.* Tumor Biol 11: 129-136, 1990.
- 20 McIntosh GH, Register GQ, Le Leu RK, Royle PJ. *Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats.* J Nutr 125: 809-16, 1995.
- 21 Hakkak R., Korourian S., Ronis M., Irby D., Kechclaua S., Rowland C., Benson J., Weatherford C., Lensing S., Badgber T. *Dietary prevention of mammary cancer in multiparous female rats by whey protein, but not soy protein isolate.* Proc American Ass for Cancer Res 40: 2010, March 1999.
- 22 Cerutti P.A. *Prooxidant state and tumor protection.* Science 227: 375-381, 1985.
- 23 Bounous G., Batist G., Gold P. *Whey proteins in cancer prevention.* Cancer letters 57, 91-94, 1991.
- 24 Russo A., DeGraff W., Friedman N., Mitchell J.B. *Selective modulation of glutathione levels in human normal versus tumor cells and subsequent differential response to chemotherapy drugs.* Cancer Research 26: 2845-2848, 1986.
- 25 Baruchel S., Wang T., Farah R., Alaoui-Jamali M., Batist G. *In vivo selective modulation of tissue glutathione in a rat mammary carcinoma model.* Biochem Pharmacol 50: 1499-1502, 1995.
- 26 Baruchel S., Viau G. *In Vitro Selective Modulation of Cellular Glutathione by a Humanized Native Milk Protein Isolate in Mammal Cells and Rat Mammary Carcinoma Model.* Anticancer Res. 15: 1095-1100, 1996.
- 27 Bourtourault M., Buleon R., Samperez S., Jouan P. *Effet des protéines du lactosérum bovin sur la multiplication de cellules cancéreuses humaines.* C.R. Soc. Biol 185, 319-323, 1991.
- 28 Eigel WN, Butler JE, Ernstrom CA, Farrell HM et al. *Nomenclature of proteins of cow's milk.* Fifth revision. J Dairy Sci 67: 1599-631, 1984.
- 29 Goodman RE, Schanbacher FL. *Bovine lactoferrin in RNA: Sequence, analysis, and expression in the mammary gland.* Biochem Biophys Res Commun 180: 75-84, 1991.
- 30 Laursen I., Briand P., Lyekesfeldt A.E. *Serum albumin as a modulator on growth of the human breast cancer cell line, MCF-7.* Anticancer Res 10: 343-352, 1990.
- 31 Hakanson A., Zhiotovskiy BI, Orrenius S., Sabharwal H., Svanborg C. *Apoptosis induced by a human milk protein.* Proc Natl Acad Sci USA 92: 8064-8068, 1995.
- 32 Jenness R. *Comparative aspects of milk proteins.* J. of Dairy Res 46: 197-210, 1979.
- 33 Sakamoto N. *Antitumor effect of human lactoferrin against newly established human pancreatic cancer cell line SPA.* Gan to Kagako Ryoho 10: 1557-63, 1998.
- 34 Liu M., Pelling J.G., Ju J., Chu E., Brash D.E. – *Antioxidant action via p53-mediated apoptosis.* Cancer Res. 48: 1723-29, 1998.

FIGURE 1

Résultats d'études démontrant le rôle de CPL alimentaires spécialement préparés dans la croissance des tumeurs

Le carcinogène était le diméthylhydrazine-dihydrochlorure (DMH), qui induit des tumeurs du côlon semblables à celles qu'on trouve chez les humains (en ce qui concerne le type de lésion¹ et la réaction à la chimiothérapie²). Les régimes alimentaires ont été administrés avant et durant les 24-semaines du traitement au DMH. Aucun effet différentiel du régime sur le poids corporel n'a été constaté.



Glutathion du côlon

Régime	CPL	Caséine	Viande
Glutathion	1,01	0,92	0,92

« Ces résultats ont confirmé et étendu des observations antérieures d'un groupe de recherche canadien [Bounous et coll., 1991] qui ont également constaté que les protéines du lait, notamment les protéines lactosériques, protègent contre le développement de cancers induits par le DMH. »

1. Enker WE, Jacobitz JL. Experimental carcinogenesis of the colon induced by 1,2-dimethylhydrazine-dl HCL : Value as a model of human disease. J Surg Res 21 : 291, 1976.
 2. Corbett TH, Griswold DP, Roberts GJ, Peckham JC et al. Evaluation of single agents and combinations of chemotherapeutic agents in mouse colon carcinogenesis. Cancer 40 : 2650, 1977.
- Nourriture pour rongeurs (Purina) contenant diverses quantités de boeuf, de poisson, de maïs et de protéines lactosériques.

TABLEAU 1 : COMPOSITION PROTÉIQUE DU LAIT DE VACHE ET HUMAIN

Protéine	Composition (g/L)		
	Lait de vache	Lait humain	Cystine/molécule
CASÉINE	26	3,2	0*
Bêta-lactoglobuline	3,2	Négligeable	2
Alpha-lactalbumine	1,2	2,8	4
Albumine sérique	0,4	0,6	17
Lactoferrine	0,14	2,0	17
Total de cystine (mol/L)	$8,19 \times 10^{-4}$	$13,87 \times 10^{-4}$	
Total de cystine (mg/g de protéines)	6,4	38,7	

*La caséine a de 0 à 2 cystéines par molécule.

Adapté de : Jennes R. Inter-species comparison of milk proteins, dans : *Developments in Dairy Chemistry-1*. Fox W. (Ed.). ASP NY : 87, 1982; et Eigel WN, Butler JE, Ernstrom CA, Farell HM et coll. Nomenclature of proteins of cow's milk. *J Dairy Sci* 67 : 1599-631, 1984 - Fifth revision.

ÉTUDES DE CAS

L'effet du concentré protéique de lactosérum (CPL)¹
sur les tumeurs malignes urogénitales

¹ *Le concentré protéique de lactosérum, spécifiquement un isolat défini par classe protéique, sous forme native non instantanisée, commercialisé sous le nom d'Immunocal/HMS90, a été obtenu auprès de RECHERCHE IMMUNOTEC LTÉE.*

TRAITEMENT DU CARCINOME UTÉRIN IN SITU : ÉTUDE DE CAS

DANIEL MOREAU, M.D. F.R.C.S. (C) - (OBSTÉTRIQUE ET GYNÉCOLOGIE)

Hôpital Civic d'Ottawa - Canada

M.A., DDN : 13 SEPTEMBRE 1962

Le 15 mai 1997, le spécialiste a été consulté parce que la cytologie effectuée par le médecin de famille avait révélé une dysplasie modérée compatible avec l'infection au papillomavirus. Un curetage endocervical a révélé, le 15 mai 1997, une grave dysplasie cellulaire. Le 9 février 1998, le test de Papanicolaou montrait une dysplasie grave. Le 30 avril 1998, celle-ci était toujours présente sur le test de Papanicolaou. Un curetage du col utérin effectué le même jour a révélé des fragments épithéliaux atteints de grave dysplasie. Le 7 août 1998, un curetage du col a démontré un carcinome in situ. La même opération répétée le 10 septembre 1998 confirmait la présence du carcinome in situ. La patiente a été avisée de la possibilité d'une hystérectomie.

Celle-ci a plutôt commencé à prendre, en novembre 1998, 20 g par jour d'un concentré protéique de lactosérum spécialement préparé. Le 8 mars 1999, la cytologie présentait des « cellules possiblement atypiques ». Le 9 avril 1999, une biopsie du col et un curetage endocervical n'affichaient qu'une légère dysplasie. Le 13 juillet 1999 et de nouveau le 22 décembre 1999, la cytologie était parfaitement normale.

**PROTÉINES LACTOSÉRIQUES DANS LE TRAITEMENT DES MÉTASTASES DU CANCER
DU REIN**

ROBERT BENDER, M.D., DIRECTEUR MÉDICAL

Groupe médical communautaire de Corona – Corona, CA

DDN : 7 janvier 1948

La patiente est une femme de race blanche âgée de 52 ans qui, en novembre 1996, présente des saignements vaginaux. Un examen pelvien révèle une grande lésion en forme de fraise à l'ouverture de l'urètre jusqu'à l'entrée du vagin.

Le 29 janvier 1997, la lésion a été excisée. La cystoscopie était négative. Le rapport du pathologiste démontrait un cancer du rein métastatique. La radiographie pulmonaire ne révélait rien. L'échographie pelvienne ne montrait aucune pathologie autre que la preuve d'une hystérectomie antécédente.

Le tomodensitogramme de l'abdomen du 7 février 1997 révélait une masse de 10 cm sur 8,6 cm sur 10 cm du rein gauche, englobant le pôle supérieur avec nécrose centrale s'étendant au gras périrénal et aux fascias latéraux. La tomographie par ordinateur du bassin était normale, tout comme la scintigraphie osseuse.

Le 11 mars 1997, la patiente a subi une néphrectomie gauche radicale. On a découvert que la masse adhérait à la partie supérieure du muscle psoas, mais n'attaquait ni la rate ni le côlon. Aucune adénopathie lymphatique significative n'a été observée dans la chaîne périaortique. Le foie ne montrait rien de particulier et aucune masse pelvienne n'a été observée. La veine rénale était libre. La qualité nucléaire était de 2+4. La glande surrénale était bénigne. Les ganglions lymphatiques étaient négatifs..

La tumeur de la paroi vaginale est réapparue après l'excision initiale. Lorsque la patiente a subi un examen en août 1997, un tomodensitogramme de la poitrine démontrait de multiples petits nodules épars à la périphérie des poumons, principalement installés à la base des poumons avec une adénopathie prétrachéale et paratrachéale droite associée, typique de métastases pulmonaires. De même, deux lésions de faible densité sur les lobes gauche et droit du foie étaient susceptibles de métastases. La scintigraphie osseuse a aussi révélé une zone du bassin droit dans l'os iliaque médian près de l'articulation sacro-iliaque qui était susceptible de métastases.

La patiente a refusé la recommandation d'un faisceau de rayonnements externe pelvien et de chimiothérapie à interféron, interleukine et 5-FU.

Une nouvelle évaluation effectuée en octobre 1997 et répétée en décembre 1997 pour un tomodensitogramme de l'abdomen révélait un accroissement du nombre des métastases du foie. Le tomodensitogramme du thorax montrait une adénopathie médiastinale étendue et un parenchyme pulmonaire avec de multiples petits nodules dans les deux champs pulmonaires.

La patiente a de nouveau été évaluée en avril 1998 et le résultat indiquait une maladie progressive avec une taille et un nombre croissants de nodules dans le foie et une adénopathie médiastinale persistante et étendue, et des nodules pulmonaires.

Parce que la patiente souffrait d'une maladie métastatique et qu'on ne pouvait lui offrir de plan de traitement qui aurait un quelconque pronostic satisfaisant, elle a cherché d'autres méthodes de traitement.

Par conséquent, en juin 1998, elle a commencé à prendre « un concentré protéique de lactosérum spécialement préparé ». Elle prenait un sachet (10 g) le matin et deux sachets le soir. Dans les deux premières semaines où elle a pris le concentré protéique, la nausée a disparu. De même, la patiente déclarait un meilleur appétit et une grande amélioration de son niveau d'énergie.

Les tomodensitogrammes de l'abdomen et du thorax, en août 1998, n'ont montré aucun changement significatif au niveau du foie et des poumons. Dans l'ensemble, la patiente continuait de s'améliorer sur le plan clinique.

En novembre 1998, une radiographie pulmonaire indiquait une diminution des nodules des poumons et aucune progression de l'adénopathie médiastinale.

En janvier 1999, une radiographie pulmonaire indiquait que les poumons étaient exempts d'opacités.

En mars 1999, la patiente a eu des vomissements en fusée et l'on a entrepris d'autres examens. Un tomodensitogramme de l'abdomen n'indiquait aucune obstruction de l'intestin et les lésions métastatiques du foie avaient une taille réduite avec nécrose centrale accrue. Un tomodensitogramme du bassin ne montrait rien à signaler excepté la post-néphrectomie gauche. Un transit oeso-gastro-duodéal démontrait l'absence de maladie, excepté une indication de duodénite. Aucun autre vomissement n'a eu lieu.

Les tomodensitogrammes de l'abdomen, du thorax, du bassin et de la poitrine en juillet 1999 continuaient de démontrer la résolution des nodules pulmonaires et la résolution presque totale de l'adénopathie péritrachéale et sous-cardinale. Le foie semblait stable sans indication d'anomalie additionnelle.

Le tomodensitogramme de l'abdomen de novembre 1999 comparé à celui de juillet 1999 indique une légère diminution probable de l'apparence de la zone de faible densité dans le foie, que l'on supposait être le siège de la maladie métastatique. Aucune autre zone nouvelle de maladie métastatique n'a été observée..

Le tomodensitogramme du bassin ne présentait rien à signaler et celui de suivi de la poitrine demeure libre de nodularité dans les champs pulmonaire. Aucune indication de maladie.

À ce jour, la patiente continue de mener une vie active et son seul traitement se résume à « un concentré protéique de lactosérum spécialement préparé ».

**UNE ÉTUDE PROSPECTIVE DE L'EFFET D'UN CONCENTRÉ PROTÉIQUE DE LACTOSÉRUM
SPÉCIALEMENT PRÉPARÉ SUR LA PROGRESSION DU CANCER DE LA PROSTATE**

JOHN M. ZABOROWSKI, M.D.

Physicians Care Center – Chicago, IL

Objectif : Vérifier l'hypothèse selon laquelle la manipulation des niveaux de glutathion par un supplément oral d'un concentré protéique de lactosérum spécialement préparé, causant ainsi la conjugaison des carcinogènes électrophiles qui participent à la genèse du cancer de la prostate, peut mener à la rémission ou à la destruction (apoptose) des cellules cancéreuses chez le patient atteint du cancer de la prostate.

Méthodes : On a donné 10 grammes deux fois par jour d'un concentré protéique de lactosérum spécialement préparé à des patients en santé par ailleurs mais ayant des taux élevés d'antigène spécifique prostatique (ASP) et le cancer de la prostate. Chaque patient a subi un premier test de dépistage d'ASP, puis un autre durant le traitement. Ces patients ne prenaient aucun médicament apte à modifier les taux d'ASP.

Résultats :

Patient	Âge	Début	Fin	Premier ASP	Date	Dernier ASP	Date
JR	65	5-3-2000	En cours	6,7	5-3-2000	4,4	8-4-2000
ZR	63	7-7-1999	18-1-2000	11,5	8-7-1999	1,6	29-12-1999
LD	67	7-6-1999	4-10-1999	7,9	25-6-1999	7,6	5-10-1999
SK	69	5-5-1999	31-8-1999	17,5	4-5-1999	15,9	31-8-1999
HS	70	20-1-1999	9-6-1999	7,3	16-9-1998	6,7	9-6-1999
--	--	19-1-2000	En cours	8,7	19-1-2000	7,5	5-4-2000

Des 10 patients que j'ai pu choisir dans ma pratique, cinq ont opté pour une chirurgie. Trois ont démontré une amélioration initiale, c'est-à-dire une baisse de l'ASP, puis se sont désistés de l'étude pour diverses raisons.

Les deux patients restants ont tous deux réagi de façon positive. L'un avait un niveau d'ASP supérieur au niveau initial après avoir arrêté le supplément pendant deux mois. Après l'avoir repris, son taux d'ASP était inférieur à l'ASP initial après seulement deux mois de traitement.

Conclusion : Il faut appliquer la recherche à une population élargie afin de confirmer ces résultats. Tous les patients ayant pris le supplément d'isolat de protéines lactosériques avaient des taux d'ASP plus faibles.

La peur d'un traitement par un produit naturel et la pression de se conformer au traitement régulier actuel du cancer de la prostate peuvent expliquer le taux de désistement élevé et la piètre observance dans la population de mes patients.

LES PROTÉINES LACTOSÉRIQUES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE**MÉTASTATIQUE**

ROGER G. MAZLEN, M.D., F.A.C.N.

Mount Sinai Medical School and Medical Center – New York

Étude de cas d'un homme de 77 ans (J.) présentant un carcinome métastatique de la prostate avec de nombreuses métastases osseuses et une propagation localisée à la zone du rectum.

1) Avant de participer à l'étude

	ASP	ASP libre
9-8-98	205,3 (<4,01 mg/ml)	--

Échec des traitements réguliers et interruption de la chimiothérapie à cause de la toxicité cardiaque. Ne prend que 10 mg par jour de prednisone, en octobre 1998. Nombreuses métastases osseuses présentes sur le tomodensitogramme le 2 octobre 1998.

2) A commencé le CPL à raison de 10 g une fois par jour 29 10 98

	ASP	ASP libre
20-11-98	11,35	11 % (« Se sent bien »)
01-99	15	--

Augmentation de la dose de CPL (20 g par jour)

3) A commencé le CPL à raison de 20 g une fois par jour 3-1-99

	ASP	ASP libre
3-99	26,8	--
4-99	27,7	-- (Lupren IM)
5-99	36,4	-- (Cytosan)
6-99	52	--
7-99	37	--
8-99	53	-- (bonne énergie)
29-11 au 10-12-99		« Mauvais usage » du CPL en nov. et déc. (dans l'eau chaude dénaturante) Radiothérapie locale sur les métastases osseuses Total de 10 traitements
10-1-00	68	
18-1-00	102,4	A recommencé le CPL comme prescrit
14-3-00	66	Se sent mieux.

LES PROTÉINES LACTOSÉRIQUES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA VESSIE

Patient : A.G. homme de 74 ans

I Antécédents médicaux

Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) en 1987.

Cancer de la prostate diagnostiqué en 1993. Traité par radiothérapie, avec un tuteur de l'artère du rein gauche. ASP récent : 0,9.

Hypertension vasculaire rénale, 1997.

Rein droit atrophié, 1997.

Coronaropathie et angine de poitrine.

II Antécédents sociaux

Tabagisme à raison de 50 paquets de cigarettes par année, cessé en 1989.

- III A) Cancer de la vessie, 1995. Multiples récurrences depuis le premier diagnostic. Des tumeurs de la vessie multifocales de grade I ont été réséquées le 10 juin 1999 à cinq sites (carcinomes papillaires de type transitionnel). A reçu un traitement BCG auparavant. Subit une cystoscopie de la vessie tous les trois mois.
- B) Prescription de CPL à sa visite au bureau le 8 juillet 1999 à raison de 1 sachet de 10 g par jour. Ses cystoscopies d'août 1999, de février et août 2000 n'indiquent aucune récurrence des carcinomes papillaires de type transitionnel.

**UNE ÉTUDE PROSPECTIVE DE L'EFFET D'UN CONCENTRÉ PROTÉIQUE DE LACTOSÉRUM
SPÉCIALEMENT PRÉPARÉ SUR LA PROGRESSION DU CANCER DE LA PROSTATE**

BELA S. DENES, M.D., FACS – DIRECTEUR

The Prostate Center of Greater St-Louis - Missouri

Nous présentons notre première expérience de traitement de 8 patients atteints d'un carcinome de la prostate confirmé par biopsie traités uniquement au moyen d'un supplément nutritionnel de protéines lactosériques. La réaction au traitement a été surveillée par les niveaux consécutifs d'ASP. L'ASP est un marqueur tumoral extrêmement sensible du cancer de la prostate et son usage est très répandu comme mesure de la réaction au traitement. La régression spontanée n'a pas été décrite.

Données démographiques sur les patients

Ce sont des hommes de notre pratique d'urologie régulière qui ont subi des biopsies endorectales de la prostate en cabinet. Tous ces hommes avaient des taux élevés d'ASP avec ou sans durcissement palpable de la prostate. Aucun n'avait eu de traitement précédent du cancer de la prostate.

L'âge moyen était de 82,5 ans (de 77 à 89 ans).

Le taux moyen d'ASP au diagnostic était de 14,2 ng/ml (de 5,0 à 44 ng/ml). Tous les échantillons sériques d'ASP ont été examinés par Smith-Kline-Beecham Labs, par essai hybertech.

Le taux moyen de testostérone était de 391 ng/ml (de 253 à 619 ng/ml).

Le résultat moyen à l'échelle de Gleason était de 5,5 (de 4 à 7).

L'activité physique de tous les patients était excellente, tous vivaient de façon autonome. Aucun patient ne présentait de symptôme de maladie cliniquement active (p. ex., douleur aux os, hématurie, adonépathie périphérique, insuffisance rénale) et dans notre pratique, ils auraient été étroitement surveillés jusqu'à une progression significative de l'ASP ou des signes de maladie cliniquement active.

Protocole thérapeutique

Après examen du matériel de biopsie et obtention du consentement éclairé, les patients ont été inscrits à l'étude. Les suppléments de protéines lactosériques leur ont été fournis. La dose prescrite administrée était de 3 sachets de 10 g par jour (total de 30 g). Aucun autre médicament ou traitement sans ordonnance n'a été prescrit. Les patients ont été expressément avisés de ne pas utiliser de chou palmiste ou de ses dérivés.

Les taux sériques d'ASP ont été vérifiés à 0, 6 et 12 semaines, et les taux sériques de testostérone, aux 12 semaines. Les patients pouvaient se retirer de l'étude en tout temps.

Résultats

Des 10 patients inscrits, 8 ont terminé les 3 mois de traitement. Six des 8 patients (76 %) ont affiché une baisse d'ASP à 6 et 12 semaines. Un patient (12 %) avait une stabilisation d'ASP et un autre (12 %) présentait une hausse lente mais continue d'ASP à 6 et 12 semaines. Aucun patient n'est devenu cliniquement symptomatique à ce jour.

Un patient (T.M.) a maintenant terminé 24 semaines de traitement. Son taux initial d'ASP était de 44. À 12 semaines, il avait baissé à 37, et a continué de descendre à 28.

La baisse moyenne d'ASP à 3 mois était de 8 ng/ml (de 0,2 à 7,0 ng/ml), ce qui représente une baisse de 12,8 % de l'ASP moyen pour le groupe.

Résumé

Ces résultats préliminaires du concentré protéique de lactosérum (CPL) pour le traitement du cancer de la prostate sont encourageants. Cette cohorte de patients âgés atteints d'un cancer de la prostate confirmé par biopsie et sans traitement précédent ont démontré une baisse significative de l'ASP sérique à 3 mois. Tous les patients toléraient le concentré protéique de lactosérum spécialement préparé.

Le supplément alimentaire de protéines lactosériques semble exercer une efficacité clinique chez les hommes âgés sans traitement précédent du cancer de la prostate, selon la réaction de l'ASP. On prévoit d'autres études pour en évaluer le rôle comme traitement principal ou auxiliaire.

**AMÉLIORATION DES VALEURS D'ASP À L'AIDE DES PRÉCURSEURS ORAUX DU
GLUTATHION DU CONCENTRÉ DE PROTÉINES LACTOSÉRIQUES SPÉCIALEMENT
PRÉPARÉ (CPLSP)**

JIMMY GUTMAN, M.D., FACEP

Professor adjoint, Université, McGill - Canada

Département de médecine familiale, médecine d'urgence – avril 2000

Par tradition, les niveaux d'ASP servent au diagnostic du cancer de la prostate et à l'évaluation du succès du traitement. La raison de ces études de cas était de suivre les niveaux d'ASP dans des cas établis de cancer de la prostate chez des patients dont les niveaux de glutathion étaient plus élevés grâce au CPLSP.

Méthodes :

Deux patients atteints d'un carcinome de la prostate confirmé par biopsie ont été suivis par des examens physiques réguliers, des analyses sanguines de routine et des niveaux d'ASP. Les deux ont exprimé un intérêt pour commencer le CPLSP orale comme mesure proactive de lutte à la progression de la maladie. Ils ont commencé à prendre 10 g par jour de concentré, et l'on a suivi les niveaux d'ASP subséquents.

Observations et résultats :

1^{er} CAS – L'on soupçonnait un cancer de la prostate chez cet homme de descendance italienne en raison d'un taux élevé d'ASP, à 66 ans. La biopsie subséquente a confirmé un néoplasme intra-épithélial de grade élevé. Les antécédents, l'examen physique et les études de laboratoire n'indiquaient pas de processus métastatique. Ses médicaments incluaient la ranitidine (Zantac) pour un ancien ulcère gastrique, et de la térazosine (Hytrin) pour l'hypertension et des symptômes de prostatisme. Il était par ailleurs en bonne santé et très soucieux de conserver un mode vie et un régime sains. Ses niveaux d'ASP se trouvent à la figure 1, et affichent une baisse significative des valeurs après avoir commencé le CPLSP..

2° CAS – À l'âge de 54 ans, on a diagnostiqué un cancer de la prostate chez ce patient de descendance haïtienne présentant une hypertension bénigne non traitée. Les biopsies ont révélé une tumeur de grade élevé et il a subi une radiothérapie ainsi qu'un traitement au bicalutamide anti-androgène (Casodex) et à l'acétate de goseréline (Zoladex). Les niveaux d'APS montraient une réaction initiale à la thérapie hormonal, mais ensuite les niveaux ont augmenté de nouveau et son urologue a suggéré un autre choix de traitement anti-androgène. Ayant très mal réagi aux effets secondaires de la première séance, le patient a refusé de poursuivre la chimiothérapie. Il a plutôt choisi de commencer le CPLSP. Ses niveaux d'APS se sont améliorés comme l'indique la figure 2.

Discussion :

Ces deux cas présentent une amélioration significative des niveaux d'APS chez des patients ayant un cancer de la prostate confirmé par biopsie grâce aux précurseurs oraux du glutathion qui se trouvent dans un concentré protéique de lactosérum spécialement préparé. Aucune thérapie concurrente ne pouvait expliquer la chute des valeurs. Il faut faire d'autres essais à l'aveugle à l'aide de cette stratégie thérapeutique.

ÉTUDES DE CAS

