Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen

Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences

médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 11 (1955)

Heft: 4-5

Artikel: La radiobiologie comme méthode de travail en physiopathologie et en

cancérologie expérimentale

Autor: Maisin, J. / Maisin, H. / Dunjic, A.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307221

Nutzungsbedingungen

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

Conditions d'utilisation

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

Terms of use

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

Download PDF: 01.12.2025

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

Séance scientifique du 21 mai 1955 à Berne

C. D. 615.849:57:616.006.6

Cliniques Universitaires «St. Raphaël», Institut du Cancer, Louvain Directeur: Prof. Dr J. Maisin

La radiobiologie comme méthode de travail en physiopathologie et en cancérologie expérimentale

Par J. Maisin, H. Maisin, A. Dunjic et P. Maldague

La radiobiologie prend une importance de plus en plus considérable. Les raisons de l'intérêt que portent les chercheurs à cette science sont aisées à comprendre. Les chercheurs, qui se penchent sur l'avenir des races et le sort des espèces vivant sur notre globe, se demandent comment celles-ci réagiront à l'augmentation progressive de la radioactivité atmosphérique et à l'exposition à des doses sans cesse croissantes d'énergie radioactive de formes et d'origines diverses. Au seuil de l'ère atomique, où l'homme sera forcément exposé journellement à des doses de radiations supérieures à celles où il le fut pendant des millénaires, on est justement en droit de se demander comment il y réagira. Le développement de cette ère atomique sera certes fonction des modalités de réaction des espèces aux risques des radiations ionisantes.

Mais là n'est pas la seule raison qui incite les biologistes à se passionner pour cette étude: les radiations constituent un précieux instrument de travail, qui touche tous les domaines de la biologie et permet d'aborder de multiples problèmes restés sans solution jusqu'à ce jour.

C'est délibérément que nous nous limiterons à considérer certains côtés précis, qui ont fait le sujet de recherches dans nos laboratoires, en montrant toute l'aide que peut apporter aux biologistes cet instrument de recherches.

Les problèmes que nous avons abordés au cours des dernières années sont ceux du mécanisme de la mort par les radiations ionisantes, celui de la régénération des organes sexuels¹ et de la survie des embryons exposés aux radiations¹ ainsi que le mécanisme de la cancérisation dans ses rapports avec l'endocrinologie, la nutrition et les mutations.

I. Du mécanisme de la mort après irradiation

L'étude des mécanismes de mort par les radiations nous a permis de faire certaines observations qui, pensons-nous, sont intéressantes pour

¹ Observation en cours de publication.

l'étude de certains phénomènes fondamentaux en biologie, tels que le mécanisme de la régénération hémopoïétique, celui de la régénération de la muqueuse intestinale, l'importance de l'intégrité fonctionnelle de celle-ci pour la régénération de la moelle osseuse, les conditions assurant la greffe de moelle osseuse homologue au dehors des organes hémopoïétiques ainsi que l'influence de telles greffes sur la régénération médullaire. Ces observations ont pu être faites au cours d'une longue série de travaux échelonnés sur plusieurs années, ayant nécessité l'emploi de milliers de rats (10 000) de souches hautement consanguines. Pour que les radiations puissent constituer un précieux instrument de recherches en biologie, il faut, plus peut-être que pour n'importe quelle autre méthode expérimentale, que les conditions d'expérimentations soient rigoureuses et parfaitement contrôlables, tant au point de vue de l'ordre de grandeur des doses administrées qu'au point de vue de l'homogénéité du matériel animal soumis à l'irradiation, sans oublier le rapport des conditions de nutrition et de régime des animaux faisant partie des séries successives. Le nombre des animaux faisant partie d'une série expérimentale dans un seul groupe ne peut, à notre avis, jamais être inférieur à 20 et, si l'on veut avoir une certitude quant à la valeur des résultats, il faut pouvoir répéter systématiquement l'expérience en se plaçant dans les mêmes conditions. Nos conditions expérimentales rigoureusement contrôlées ont été précisées dans une revue de publications parues dans divers journaux scientifiques.

Il est bien établi à l'heure actuelle qu'il existe divers mécanismes de mort par les radiations. Dans le domaine des doses moyennes, il en existe deux principaux: la mort par aplasie médullaire et ses conséquences et la mort faisant suite à un syndrome gastro-intestinal grave. Les doses de radiations provoquant ces deux types de mort varient quelque peu suivant les espèces étudiées, mais n'oscillent toutefois qu'entre des limites relativement peu considérables. Pour les rats de notre élevage, une dose approximative de 500 r sous 200 kV, 1/4 de cuivre + 1 al. et une distance anticathode - animal de 57 cm, le débit étant de 34 r/minute, représente la dose LD 50/30, c'est-à-dire, celle tuant au moins 50% des animaux en 30 jours. 700 r dans les mêmes conditions représentent la dose LD 100% en 15 jours environ et 850 r est une dose 100% mortelle entre 4 et 6 jours. Après une dose de 500 r, 50% des animaux meurent généralement après le 10e jour présentant des phénomènes d'aplasie médullaire, leucopénie et anémie, et des hémorragies viscérales. Les phénomènes gastro-intestinaux n'existent guère et sont peu marqués. Après une dose de 700 r, les animaux présentent vers le 3e et 4e jour des phénomènes gastro-intestinaux de diarrhée avec chute de poids,

qui s'amendent et disparaissent chez environ 25% d'entre eux, vers le 7e et le 8e jour. Toutefois, si jusqu'à 75% d'entre eux succombent au cours de cette période, 25% résistent mais meurent peu après, à la suite de l'aplasie médullaire. Après une dose de 850 r, tous les animaux succombent dans les 7 jours des suites de l'intense syndrome gastro-intestinal déclenché par une telle dose: inappétence totale à partir du 3e jour, diarrhée intense souvent hémorragique, hémorragie nasale fréquente. L'étude de ces deux types de mort, celle par aplasie médullaire plus ou moins tardive et celle par syndrome gastro-intestinal, nous a permis de jeter certaines lumières intéressantes sur ces mécanismes.

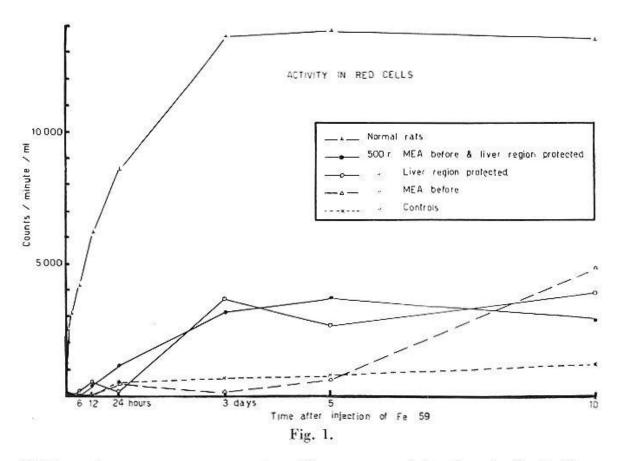
On connaît depuis près d'un demi-siècle la radiosensibilité exquise du système hémopoïétique aux radiations ionisantes; une somme considérable de travaux a été consacrée à l'étude de ce phénomène et dès 1938, un de nos élèves, le Dr T'ang (1), a publié une étude fouillée sur les rapports entre l'ordre de grandeur des doses administrées au cours d'irradiations générales et les modifications de la formule sanguine qui en résultent.

L'apport scientifique à une meilleure connaissance du problème, au cours de ces dernières années, a consisté dans l'étude du rôle joué par diverses portions du système hémopoïétique dans la régénération ainsi que dans le mécanisme physiopathologique de la protection et de la réparation. Les chercheurs qui se sont attachés à l'étude de ces questions, l'ont abordée surtout à l'aide de deux techniques principales, celle de la protection mécanique et celle de la protection chimique. Travaillant avec la souris comme matériel expérimental, Jacobson (2) aux Etats-Unis a, le premier, montré que la protection mécanique dans une boîte de plomb de la rate extériorisée, protégeait la souris contre une dose mortelle administrée à l'entièreté du restant de l'organisme. D'après Jacobson, la protection d'autres segments du corps serait nettement moins efficace que la protection de la rate.

Nous avons repris ces recherches chez le rat. Chez cet animal, la protection mécanique de la rate extériorisée donne une protection nettement moindre (3, 47) que chez la souris et est minime. Par contre, la protection d'un segment de moelle osseuse fonctionnelle comme une patte, par exemple, (4) est nettement plus efficace vis-à-vis d'une dose de 500 r, qui était une dose 85% mortelle chez cet animal dans les conditions où nous travaillions à l'époque. Nous irradions nos animaux avec un appareil Maximar de la General Electric à 180 kV, sans filtre secondaire, à une distance de 55 cm sous 15 mA, le débit r/minute étant de 49 r. Dans des travaux plus récents, Jacobson (5) a également signalé que la protection de la rate chez le rat était moins intéressante que la protection

de la rate chez la souris. Nous avons pu montrer que la survie assurée par la protection d'une patte par un écran de plomb de ½ cm d'épaisseur est due à la protection de la portion de moelle active contenue dans les os de la patte protégée. En effet, par intervention chirurgicale (6), nous avons pu désosser complètement une patte, sans produire une rétraction marquée. Nous avons montré alors que la protection de cette patte désossée n'améliorait nullement la survie des animaux alors que la protection d'une patte normale chez un groupe de contrôles améliora considérablement le taux de survie. L'expérience était démonstrative. Si la protection de la rate est moins efficace chez le rat que chez la souris, c'est parce que la rate de ce dernier animal a une potentialité hémopoïétique considérable et fonctionne comme une moelle osseuse. L'étude histologique systématique des organes des animaux qui survivent après protection d'une patte, montre une réduction de l'intensité des lésions hématopoïétiques au niveau de l'organe protégé et une stimulation de la régénération du système hématopoïétique en général et dans l'os protégé en particulier (7). Notons que la rate des animaux contrôles irradiés, survivant plus de 15 jours, devient toujours hématopoïétique; il semble que l'apparition de l'hématopoïèse dans la rate soit avancée quand on protège une patte.

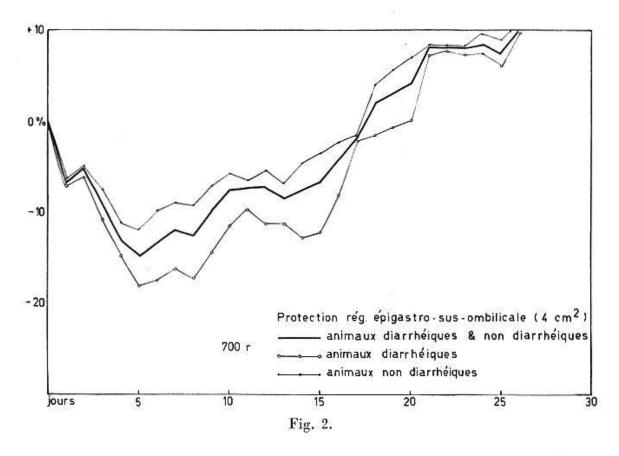
Nous avons étudié le phénomène de la survie chez les rats irradiés par 500 r et injectés avant l'irradiation de protecteurs chimiques divers. Patt (8, 9), le premier, a montré que la cystéine est douée d'un pouvoir de protection réelle. Chapman et Kronkite (10) ont montré ensuite que le glutathion protégeait également. Par la suite, Bacq et Herve (11, 12) ont prouvé que la mercaptoéthylamine ou cystéineamine (MEA) est douée d'un pouvoir de protection considérable chez la souris lorsqu'elle est injectée à dose suffisante immédiatement avant l'irradiation par voie intrapéritonéale. Nous avons confirmé le fait chez le rat (13). Nous avons étudié ici aussi la régénération hémopoïétique (14). Chez les animaux qui survivent, tout comme pour les animaux chez qui on protège une patte, on assiste à une régénération précoce et intense, qui est également très marquée au niveau de la rate qui prend tous les aspects d'une moelle osseuse active. L'action de la MEA sur l'érythropoïèse a d'ailleurs été mise en évidence à l'aide de Fe59 en 1953, par l'un de nous (H. Maisin), lors d'un séjour qu'il fit aux Etats-Unis, au Donner Laboratory de l'Université de Californie (15). L'expérience a été faite à 500 r sur des rats Long Evans. La captation en Fe radioactif des globules rouges de rats injectés de MEA préalablement à l'irradiation, celle de rats irradiés contrôles, de rats à la région hépatique protégée, de rats chez qui cette dernière protection a été associée à une injection avant l'irradiation de



MEA et de rats normaux non irradiés, est reproduite dans la fig. 1. Tous les animaux ont été injectés de 1/3 \mu/c de fer radioactif citraté, lié au plasma et ramené au Ph₂, ceux qui ont été irradiés ont reçu le Fe 59, trois jours après les RX. Chaque point des courbes représente la moyenne des résultats obtenus chez 3 à 5 animaux. A la lecture de cette figure, on peut aisément constater que les globules rouges des animaux injectés de MEA présentent une captation plus importante de fer radioactif que les contrôles. Celle-ci se fait plus tardivement et est moins importante que chez les animaux qui ont eu la région hépatique protégée. Cette action est pourtant, pour ainsi dire, limitée à des doses de l'ordre de 500 r, car à des doses plus élevées, ainsi que nous le verrons plus loin, la MEA n'empêche plus l'anémie fatale chez les animaux. Signalons dès maintenant qu'en protégeant la région hépatique, nous protégeons de la moelle osseuse, c'est ce qui explique l'intense régénération érythropoïétique obtenue. Depuis, certains d'entre nous (16) ont pu confirmer ici à Louvain, sur notre race de rats l'action érythropoïétique de la MEA. Ils ont pu montrer par ailleurs (16) que lorsqu'on protégeait de la moelle osseuse, celle-ci restait aussi active que de la moelle d'animaux non irradiés, l'activité de la moelle non protégée étant semblable à celle d'animaux irradiés contrôles. Lammerton (17) est arrivé à une conclusion semblable chez des rats dont il avait protégé une partie d'os. Nous avons également étudié (16) la captation du fer radioactif par les globules rouges d'animaux, qui avaient été injectés de moelle osseuse, celle-ci est moins importante que celle de rats chez qui on a protégé de la moelle; la moelle osseuse de tels animaux n'est guère plus active que celle d'animaux irradiés contrôles. Hennessy (18) a étudié avant nous, à l'aide de Fe59, l'action possible de protecteurs soufrés sur l'érythropoïèse. Il étudia la cystéine et le glutathion chez des rats irradiés de 300 r et arriva à une conclusion négative. D'autres auteurs (19, 20) ont signalé, à la suite d'études histologiques, que ces deux derniers corps avaient une action stimulante certaine sur l'hématopoïèse. Signalons encore qu'en 1950, Betz et Fruhling (21) avaient déjà mis en évidence cette action stimulante d'un protecteur chimique: le cyanure, sur l'hématopoïèse.

Rappelons qu'avec une dose de 500 r chez le rat, les phénomènes gastrointestinaux ne sont guère marqués macroscopiquement. Quand par contre, on porte la dose à 700 r, qui est une dose 100% léthale, après 15 à 16 jours, dans nos conditions de travail, les phénomènes gastro-intestinaux sont nettement décelables au cours des premiers jours qui suivent l'irradiation, 75% des animaux meurent à ce stade. Ceux qui échappent, meurent tous d'aplasie médullaire par après. Cette symptomatologie gastro-intestinale est très frappante pour tout observateur attentif; les symptômes les plus marquants sont l'inappétence totale, la diarrhée, l'adynamie et la perte de poids.

Certains d'entre nous ont essayé de comprendre le mécanisme de ce syndrome (22). Les lésions intestinales après 24 heures sont très marquées: congestion, pycnoses nombreuses, dégénérescence intense qui va jusqu'à une atrophie marquée de la muqueuse. Vers le 3e, 4e jour, il ne subsiste plus qu'un épithélium très altéré dont la plupart des cellules sont intensément vacuolaires, le fond des glandes de Lieberkühn ne présente virtuellement plus de mitoses et les glandes elles-mêmes sont recouvertes d'un épithélium presqu'endothéliforme. Vers le 4e jour apparaissent à nouveau des mitoses au niveau de certaines glandes et c'est à leurs dépens que se fait la réparation qui est rapide à partir du 5e jour. Cette réparation conduit à la réapparition d'une muqueuse, qui pendant tout un temps est moins fournie en cryptes, moins épaisse que la muqueuse normale et qui a donc un aspect atrophique. La diarrhée intense qui fait suite à ces lésions semble donc pouvoir être explicable en grande partie du fait de celles-ci. Microscopiquement d'ailleurs, lorsqu'on protège l'intestin par un écran de plomb, la destruction est presque nulle et les animaux présentent peu de diarrhées (22). Par ailleurs, la régénération de la muqueuse intestinale d'animaux ainsi protégés débute le 2e jour après l'irradiation, le taux de mitoses en fait foi. Toutefois, un mécanisme toxique d'origine humorale pourrait en être en partie responsable, ainsi que semblent l'indiquer les travaux d'*Edelmann*, qui a pu reproduire au moins certains des symptômes provoqués par les rayons chez la souris, par injection de sérum d'animaux irradiés et surrénalectomisés (23). La perte de poids résulte certes, en partie, de l'inappétence, mais surtout, pensons-nous, de la diarrhée. Les courbes suivantes (fig. 2)



semblent montrer ce rapport. Elles représentent la moyenne des chutes de poids chez des groupes de 20 animaux au moins ayant été irradiés dans les mêmes conditions, les uns étant diarrhéiques, les autres pas. Tous ces animaux avaient eu la région épigastro-susombilicale protégée par des écrans de plomb de 4 cm². Dans ces conditions, environ 50% des animaux sont diarrhéiques et 50% ne le sont pas (tableau 1) (24, 25).

Il paraît logique de supposer que les animaux présentant un tel degré de lésions intestinales avec atrophie de la muqueuse, doivent être sensibles aux infections d'origine intestinale et l'on pourrait supposer que celles-ci sont en grande partie responsables des morts systématiques, qui surviennent après une dose de 700 r. Pour vérifier le bien-fondé d'une telle hypothèse, nous avons étudié la survie d'animaux irradiés par 700 r et injectés pendant les 8 jours qui suivent les RX de 5000 U de streptomycine par jour. Signalons avant tout que la streptomycine n'empêche en rien l'apparition de lésions au niveau de la muqueuse intestinale; ces lésions sont en effet aussi importantes chez les animaux injectés que chez

les contrôles non injectés. Celle-ci améliore les survies qui sont de l'ordre de 60% après 8 jours et 10% après 30 jours contre 75% et 0% respectivement après 8 et 30 jours chez les contrôles. Ceci permet d'affirmer que la mort survenant après le 8e jour n'est pas essentiellement la conséquence d'une infection gastro-intestinale, mais qu'elle est bien due essentiellement à une aplasie de la moelle, qui survient systématiquement après 700 r chez les animaux qui, ayant présenté de graves lésions intestinales, ne succombent néanmoins pas immédiatement du fait de celles-ci.

Voulant pousser plus avant l'étude du mécanisme de cette mort, nous avons étudié la limite de la protection fournie à l'animal irradié par 700 r, en protégeant une portion même importante de moelle hémopoïétique telle qu'une patte entière ou une portion importante du thorax. Nous avons pu constater qu'à cette dose, ce genre de protection permet à un maximum de 50% des animaux de survivre après 30 jours. Par contre, pour une même surface protégée, une région de l'organisme, la région hépatique assure une survie considérable: 90% après 30 jours (26, 24, 25). En protégeant la région hépatique par une plaque de plomb de 8 cm², nous protégeons divers organes ou tissus (24, 25), une grande partie du foie, une portion de moelle osseuse (côtes et vertèbres), une portion d'estomac et d'intestin, un rein et une surrénale et même une portion de pancréas. Par une série d'opérations chirurgicales, nous avons pu exclure le rein, la surrénale et un certain nombre de fragments de côtes, nous n'avons donc pu exclure complètement la moelle osseuse ni le duodénum.

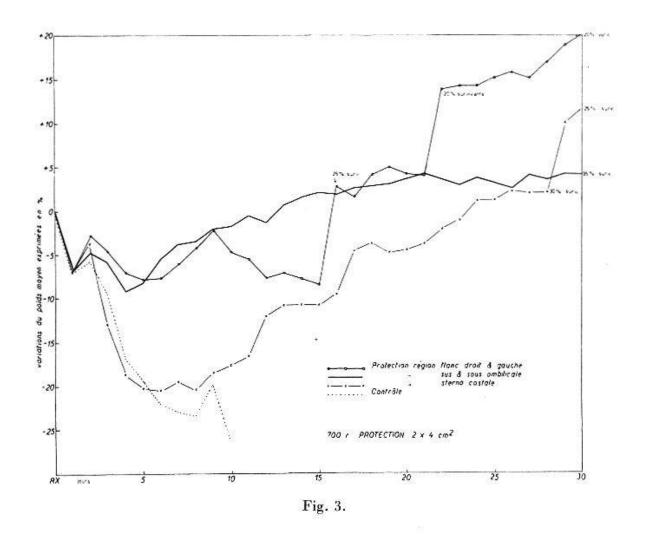
C'est alors que nous nous sommes décidés à étudier le comportement d'animaux irradiés par 700 r et n'ayant que 4 cm² de tissus protégés par une plaque de ½ cm de plomb d'épaisseur (24, 25). Dans ces conditions, nous pouvions disposer cette plaque de surface réduite de façon à ne protéger que de l'intestin seul, ou de la moelle osseuse seulement, ou une combinaison de moelle osseuse et d'intestin en disposant cette plaque réduite sur la moitié supérieure de la région intestinale, protégeant ainsi un paquet d'anses grêles et quelques vertèbres lombaires activement hémopoïétiques ou encore sur du parenchyme hépatique et de la moelle osseuse etc. Les résultats de ces expériences sont figurés dans le tableau 1. Ces résultats sont tels que nous pouvions logiquement admettre que la survie, 65% après 30 jours, des animaux ayant eu l'intestin et une portion de moelle osseuse protégés était due à une sorte de synergie entre l'intestin et la moelle.

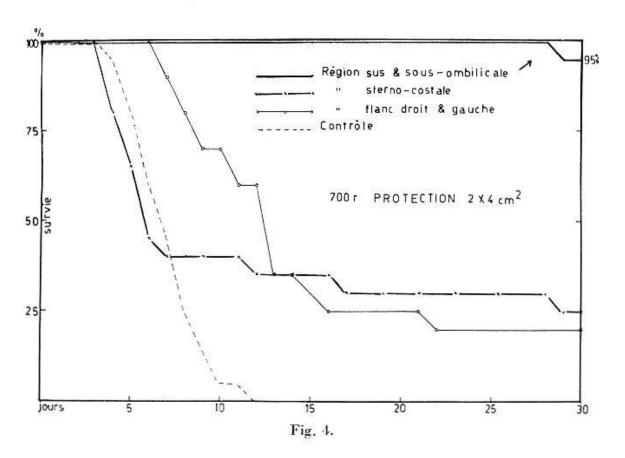
Pour nous assurer du bien-fondé de cette conception, nous avons étudié le comportement d'animaux irradiés et protégés par deux plaques de plomb de 4 cm² et épaisses de ½ cm, mais disposées de façons diverses, de manière à ne protéger que de l'intestin seulement, de la moelle osseuse, ou de l'intestin en même temps que de la moelle osseuse, toujours sur une surface de 2 × 4 cm², soit 8 cm² (24, 25). Les résultats furent démonstratifs (tableau 1): les animaux du dernier groupe (intestin + moelle) ont présenté une survie de 95% après 30 jours, les animaux ayant eu l'intestin seul protégé, soit les 2 flancs (8 cm²), ont survécu dans la proportion de 20% après 30 jours et ceux ayant eu uniquement de la moelle protégée, soit la région sternocostale, ont une survie de 25% après 30 jours.

Tableau 1

Nombre de rats	Régions protégées	Surface protégée cm²	Animaux diar- rhéiques %	Moyenne des maximum de perte de poids en % de la moyenne des poids initiaux	Survie après 30 jours
20	Sterno-costale	4	90	23,1	3 (15%)
20	Hépatique	4	80	21,2	3 (15%)
40	Epigastro-sus- ombilicale	4	52,5	14,8	14 (35%)
40	Sus-ombilicale	4	12,5	9,3	26 (65%)
20	Flanc gauche	4	85	19,3	2 (10%)
20	Sterno-costale	8	95	20,5	5 (25%)
20	Flanc droit et gauche	8	5	7,8	4 (20%)
20	Sus- et sous- ombilicales	8	0	9,3	19 (95%)
40	Contrôles	-	95	23,5	0 (après 11 j.)

Nous avons montré plus haut et publié précédemment que la première chute de poids semble être liée à l'intensité de la diarrhée. Signalons encore (25) que les animaux qui échappent à la mort par lésion intestinale reprennent du poids dès le 5e jour, mais que s'ils n'ont eu que du tube digestif protégé, ce regain n'est que passager et est bientôt suivi d'une deuxième chute pondérale survenant dès le 10e jour (protection des deux flancs de la fig. 3); celle-ci est concomitante à l'apparition de l'aplasie médullaire et ne se produit guère si outre du tube digestif, ces animaux ont de la moelle protégée (protection régions sus- et sous-ombilicale de la fig. 3). Les animaux qui n'ont eu que de la moelle osseuse protégée (protection région sterno-costale de la fig. 3) ont une première chute pondérale très importante, dont ceux qui ne meurent pas se relèvent très tardivement, soit le 12e ou 13e jour. Il fallait d'ailleurs s'y attendre; en effet, à ce moment, le syndrome digestif a disparu.





Une autre preuve indirecte de la relation qui existe entre la mort et le type de syndrome que les animaux présentent, réside dans le fait que les rats qui n'ont eu que de la moelle protégée meurent plus rapidement que ceux qui n'ont eu que de l'intestin protégé (fig. 4).

Voulant être certains de la réalité d'une synergie intestin-moelle, nous avons alors décidé d'extérioriser en entier la masse d'intestin grêle pour la protéger dans une boîte de plomb pendant l'irradiation du restant du corps de l'animal exposé in toto à 700 r; tous les animaux irradiés dans ces conditions ont succombé endéans les 13 jours par aplasie médul-laire. Par contre, quand on procède à la même manœuvre mais en protégeant en plus une région de moelle osseuse telle qu'une patte ou quelques vertèbres lombaires, la survie est considérable et est de l'ordre de 65% et 73,6% respectivement après 30 jours, alors que lorsque l'on ne protège que cette patte ou ces quelques vertèbres, la survie n'est que de 21 et 36% respectivement après 30 jours (28, 25).

Nous pensons dans ces conditions pouvoir conclure qu'il existe une synergie intestin-moelle qui protège l'animal contre la mort par 700 r. Nous ignorons à l'heure actuelle le mécanisme de cette action. S'agit-il simplement d'une question de meilleure résorption alimentaire? S'agit-il d'une meilleure digestion, ou bien l'intestin au cours de celle-ci élaboret-il un principe ou des principes à action plus spécifique de l'ordre de la B_{12} par exemple? Nous ne pourrions répondre à l'heure actuelle.

Ces faits étant acquis, nous avons voulu voir quel serait le résultat de la synergie d'action obtenue en injectant les animaux de mercaptoéthylamine (MEA), avant l'irradiation et en protégeant diverses portions de l'organisme avec des écrans de plomb. L'un de nous a constaté d'abord (H. Maisin et collab. [29]) que l'injection de MEA avant l'irradiation, combinée à la protection de la région hépatique, assure une survie considérable même à 850 r. Nous avons répété cette expérience, dont voici les résultats (tableau 2).

L'injection de MEA, après l'irradiation des animaux avec région hépatique protégée, ne réalise, contrairement à ce qu'avait cru l'un de nous et ses collaborateurs (31, 32), qu'une synergie peu importante de l'ordre de 10 à 15% après 30 jours (29, 30). Straube et Patt (33) sont d'ailleurs arrivés à la même conclusion.

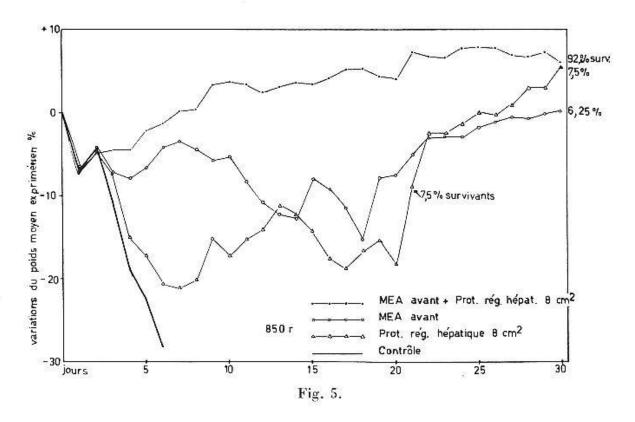
Etudiant plus avant le mécanisme de cette synergie MEA et protection de la région hépatique (27, 25), nous avons pu noter que même pour une dose de 850 r, la MEA injectée avant l'irradiation protège les animaux contre la diarrhée et la première chute de poids dans des proportions considérables (voir tableau 2 et fig. 5). Microscopiquement d'ailleurs, ces animaux ont l'intestin peu lésé comme si celui-ci avait

Tableau 2

Dose de rayons X admi- nistrée r	Nom- bre de rats	Conditions expérimentales	Sur- face pro- tégée cm ₂	Animaux diar- rhéiques %	Moyenne des maximum de perte de poids en % de la moyenne des poids initiaux	Nombre de rats en vie après 30 jours
850	40	Rég. hépatique+ inj. MEA avant	8	10	4,8	37 (92,5%)
850	40	Rég, hépatique	8	90	21,1	3 (7,5%)
850	80	Inj. MEA avant	-	23,8	13,2	5 (6,25%)
850	20	Rég. sterno-cos- tale+inj. MEA avant	4	35	14,5	15 (75%)
850	20	Rég. épigastr.+ inj. MEA avant	4	35	14,25	16 (80%)
850	20	Rég. sus-ombili- cale + inj. MEA avant	4	20	9,4	14 (70%)
850	20	Rég. flanc gauche + inj. MEA avant	4	20	12,25	6 (30%)
850	20	Rég. sterno- costale	4	100	19,25	0 (après 5 j.)
850	20	Rég, épigastrique	4	90	18,6	0 (après 6 j.)
850	20	Rég. sus-ombili- cale	4	70	18,5	7 (35%)
850	20	Rég. flanc gauche	4	95	25,5	0 (après 10 j.)
850	20	Contrôles		100	33,5	0 (après 8 j.)

été protégé mécaniquement (22). La réparation (rappelons que nous jugeons de celle-ci en comptant les mitoses) est toutefois moins rapide qu'après protection mécanique et ne débute que 24 heures plus tard, soit le 3e jour. La MEA à elle seule n'empêche par contre pas la 2e chute pondérale comme si à 850 r elle n'avait plus qu'une très faible action sur la régénération médullaire. Pour supprimer radicalement cette 2e chute pondérale, il fallait par surcroît, semblait-il, protéger de la moelle, condition qui est réalisée lorsque l'on protège la région hépatique (fig. 5). Nous avons voulu vérifier cette synergie d'action entre la protection contre le syndrome intestinal, assurée par un corps chimique et la protection mécanique d'une portion de moelle. Dans ce but, nous avons irradié par 850 r des animaux préalablement injectés de MEA, en protégeant à l'aide d'un écran de 4 cm², soit une portion du thorax, soit du parenchyme hépatique et de la moelle, soit de l'intestin et de la moelle

(tableau 2). Les résultats de ces expériences ont été concluants. Il y a une synergie d'action; en effet, l'on obtient environ 75% de survie après 30 jours chaque fois que l'on associe à l'injection de MEA la protection de moelle; dans les autres cas, les survies sont peu ou moins intéressantes (27, 25). Les résultats obtenus chez les animaux injectés de MEA et à région hépatique protégée sont donc essentiellement dus au fait qu'en protégeant la région hépatique sur 8 cm², on protège une certaine portion de moelle osseuse active.



Nous avions évidemment pris connaissance des recherches d'*E. Lorenz* (34) concernant l'influence d'injection de moelle fraîche, et de *Cole* (35) concernant celle de l'injection d'homogénats de rate de souris sur la survie de souris irradiées avec des doses mortelles.

Vu nos propres résultats, nous avons essayé de reproduire ces résultats chez le rat: même après une dose de 700 r, les injections de moelle ou de pulpe splénique n'assuraient, chez nos animaux, dans les conditions où nous nous sommes placés, qu'une survie après 30 jours de 15 à 20% au maximum. C'est d'ailleurs la conclusion à laquelle arrive également Cole dans un travail qu'il fit avec la pulpe splénique injectée après irradiation chez des rats (36).

Nous avons alors voulu voir quel serait le résultat d'injection intrapéritonéale de moelle homologue de jeunes rats, de 5 à 6 semaines, mise en suspension dans du sérum physiologique chez des animaux ayant reçu une injection de MEA avant l'administration d'une dose de 850 r; chaque animal reçoit la moelle des fémurs, des tibias et des humérus d'un jeune rat (27, 25). Voici les résultats de cette expérience (tableau 3). Les courbes de poids de ces animaux sont représentées dans la fig. 6. Elles montrent que non seulement du point de vue survie, mais également du point de vue pondéral, l'injection de moelle équivaut à la protection mécanique de moelle osseuse associée à l'injection de MEA avant l'irradiation. Cette expérience est donc démonstrative.

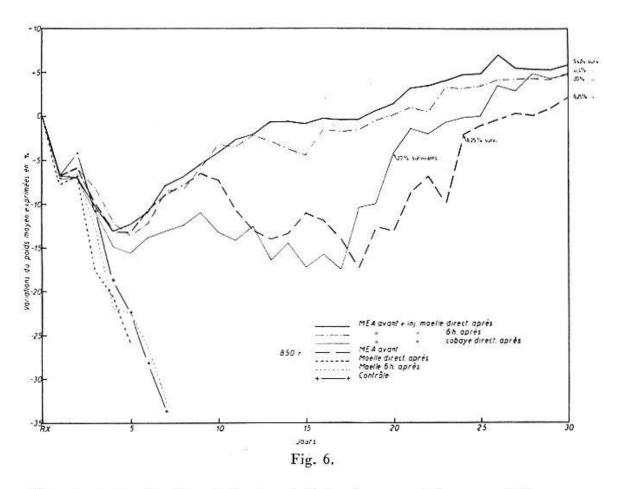
Tableau 3

Dose de rayons X adminis- trée r	Nom- bre de rats	Conditions expérimentales	Animaux diar- rhéiques %	Moyenne des maximum de perte de poids en % de la moyenne des poids initiaux	Nombre de rats en vie après 30 jours
850	59	MEA avant + inj. moelle directement après	23,38	13,1	32 (54,2%)
850	10	Inj. moelle directe- ment après	100	24,4	0 (après 6 j.)
850	80	MEA avant	23,8	13,2	5 (6,25%)
850	40	Contrôle	100	33,5	0 (après 8 j.)

Nous avons remplacé l'injection de moelle homologue par l'injection de moelle hétérologue de cobaye (25), de bœuf ou d'agneau, toujours en suspension dans le sérum physiologique; les résultats ont été pratiquement nuls. Si nous disons pratiquement nuls et non nuls, c'est parce que dans certaines séries expérimentales, de légères différences de l'ordre de 10% de survie ont pu être observées.

Nous avons ensuite étudié l'influence du temps écoulé après l'irradiation dans le succès des injections de moelle homologue. Les injections faites 6 heures après l'irradiation donnent 41,4% après 30 jours (25), donc pratiquement les mêmes résultats que les injections faites immédiatement après. Les injections faites après 24 heures sont nettement moins efficaces et n'assurent plus qu'une survie de l'ordre de 30% (25). Nous avons étudié aussi l'influence de la conservation de la moelle en glacière ou à —40° durant 18 heures (25). Les résultats ne sont pas encourageants. Il semble que pour être efficaces, ces procédés de conservation doivent arriver à protéger la vie des cellules.

Nous avons été ainsi amenés à étudier l'influence de l'injection d'homogénats et d'extraits de moelle réalisée dans diverses conditions. Tout d'abord, il est particulièrement intéressant de noter que ces résultats



obtenus avec des homogénats réalisés dans certaines conditions, par exemple, en suspension dans une solution de sucrose – sel, milieu décrit par Cole et collab. (37), semblent meilleurs que ceux obtenus en injectant simplement de la moelle mise en suspension dans du sérum physiologique. Les conditions d'homogénéisation jouent également un rôle important. Les meilleurs résultats sont obtenus après une homogénéisation au tube de Potter de courte durée. Dans ces conditions, nous obtenons jusqu'à 80% de survies après 30 jours. Quand les durées d'homogénéisation augmentent, les résultats deviennent moins bons ou même nuls. Ces résultats nuls surviennent après des homogénéisations de durées variables d'après les tubes de Potter utilisés ou la façon de pottériser; quoi qu'il en soit, les résultats sont toujours nuls quand la moelle acquiert un aspect gluant et visqueux. Brown et collab. (38) ont signalé également tout récemment que la moelle osseuse rendue visqueuse par pottérisation était totalement inactive.

Le liquide surnageant a une activité variable, qui va de pratiquement 0% de survie à 25% de survie. Nous pensons que ces différences sont dues à des défauts de technique. Quand le décantage du liquide et la centrifugation ont été faits de façon correcte, c'est-à-dire, au point de ne plus contenir aucune cellule, il semble bien que le liquide surnageant soit dénué de toute activité.

Nous avons procédé par ailleurs à l'examen de nombreux frottis ou culots de centrifugation de nos homogénats de moelle, qui nous donnent systématiquement des résultats positifs dont les meilleurs, comme nous l'avons vu, sont de l'ordre de 80% de survies. Il est évident qu'après homogénéisation, un certain nombre de cellules sont détruites et que ce nombre va en augmentant au fur et à mesure que la durée d'homogénéisation augmente. Quand l'homogénéisation est de courte durée (40 sec.), il est incontestable que la majorité des cellules ne sont pas détruites et le nombre de noyaux nus est peu considérable. Après un nombre important d'essais, il nous paraît que lorsque la majorité des cellules sont détruites au point de ne plus avoir que des noyaux nus ou morcelés, les résultats sont piètres ou nuls. Toutefois, de plus amples recherches sont encore nécessaires pour pouvoir affirmer que les noyaux nus dépouillés de leur cytoplasme sont oui ou non actifs. Un fait troublant à première vue est celui de l'amélioration des résultats après homogénéisation, comparativement à ceux obtenus par injection de suspension de moelle. Toutefois, nous pensons que ces résultats sont explicables du fait que l'homogénéisation, en assurant une dispersion homogène des cellules, offre de meilleures chances de régularité dans les résultats.

Nous avons cherché soigneusement à connaître le sort de ces homogénats injectés: sont-ils suivis de greffes positives ou bien les cellules sont-elles lysées après l'injection, les produits de lyses devant, dès lors, être considérés comme la raison des résultats obtenus, résultats qui dès lors seraient dus à une stimulation des cellules mères de l'hôte irradié par les facteurs libérés au cours de ces lyses?

Nous avons recherché chez nos rats ces greffons microscopiques signalés par E. Lorenz (34) dans le péritoine du cobaye, mais sans pouvoir les retrouver (25). Dernièrement, nous les avons cependant trouvés en remplaçant les homogénats de moelle par des homogénats de rate rendue myélopoïétique grâce à l'administration à l'animal donneur d'une irradiation totale importante avant de le splénectomiser. Ces rates provenant d'animaux ainsi traités sont intensément érytro- et myélopoïétiques. Les injections de leurs homogénats nous ont permis d'observer leur localisation au niveau du péritoine, dans les jours qui suivent cette injection. Dès le lendemain du jour de l'injection, la majorité de la fraction solide de ces homogénats est collectée au niveau du grand tablier épiploïque sous forme de centaines de petits points sombres enclavés dans cet organe. Dans les jours qui suivent immédiatement cette injection, nous avons retrouvé systématiquement ces points au niveau du grand tablier épiploïque. Ces points se sont révélés être microscopiquement de véritables petits greffons spléniques. Encouragés par ces résultats, nous avons repris alors la recherche des greffes de moelle dans le grand tablier épiploïque, qui semblait jouer un rôle essentiel dans la fixation des homogénats. Cette recherche systématique nous a permis de mettre en évidence, mais uniquement au microscope, l'existence de greffes médullaires au niveau du grand tablier épiploïque. Dans ces conditions, nous pensons qu'il est difficile d'affirmer que les résultats obtenus au cours de nos travaux sont dus à la libération de facteurs ou à l'existence de facteurs dans les homogénats de moelle. Il semble plus logique d'admettre que même dans les cas où nous ne découvrons pas de greffes positives, celles-ci existent quandmême à l'état microscopique et sont de ce fait difficilement décelables.

Faut-il affirmer dès lors l'inexistence de facteurs gouvernant la régénération médullaire aux dépens de cellules-souches du réticulo-endothélium? Nous pensons que l'existence de tels facteurs jusqu'ici n'a été démontrée avec certitude par personne, sans que nous soyons autorisés pour cela à nier systématiquement leur existence.

Nous avons jusqu'ici recherché vainement leur présence dans la moelle rouge. Nous avons aussi recherché leur présence dans la moelle jaune. Ces recherches sont encore en cours. Certains résultats faiblement positifs obtenus par l'injection de certains extraits acétoniques nous incitent à continuer nos recherches. Dans l'état actuel de celles-ci, il nous est complètement impossible de prendre objectivement position.

II. Irradiation totale et cancer expérimental

On vient de voir que l'on peut protéger des animaux irradiés totalement et les faire survivre à une dose qui, par ailleurs, serait 100% mortelle. Rappelons que si ces animaux n'avaient pas subi au préalable, soit une protection chimique avant l'irradiation, soit une protection mécanique pendant l'irradiation, soit une combinaison de ces deux types de protection, ils seraient tous morts dans les 15 jours après l'irradiation. Nous les avons donc conservés jusqu'à leur mort naturelle. En ce faisant, nous voulions voir si la longévité de ces animaux ne serait pas raccourcie par l'irradiation et aussi connaître les principales causes de mort de ces animaux. Disons d'abord qu'un grand nombre d'entre eux peut survivre longtemps après une irradiation totale, 12 à 15 mois ou même plus encore; nous ne pouvons cependant pas encore dire exactement dans quelle mesure la longévité de ces animaux est altérée. Les causes de mort sont variées; un grand nombre d'animaux succombent à cette bronchiectasie endémique, maladie si fréquente chez le rat. Mais ce qui nous a surpris (39), c'est le nombre élevé d'animaux qui succombent des

suites d'un cancer. Ces cancers peuvent survenir relativement tôt après l'irradiation, 6 mois par exemple. Ils peuvent survenir après des doses relativement peu élevées de rayons, telles que 550 r. Il n'est pas fait mention de ces derniers dans cette publication. Ces doses sont surprenantes par leur niveau peu élevé.

On sait depuis les expériences principales de Marie, Clunet et Raulot-Lapointe (41) que les rayons X sont cancérigènes pour les animaux d'expérience, seulement les doses utilisées ont toujours été importantes et lésionnelles pour la peau. B. Bloch (42) dans ses expériences sur lapins aurait dû délivrer plusieurs dizaines de milliers de r au cours de plusieurs mois d'expérimentation pour cancériser les oreilles de ces animaux. Les cancers humains accidentels survenus chez des ouvriers manipulant les rayons ou chez les radiologues, sont toujours apparus au niveau d'une peau profondément modifiée par les irradiations et souffrant de signes évidents de dermoépidermite chronique.

On connaissait néanmoins une autre variété de cancers. Ce sont ceux provoqués par Furth (43) chez la souris au niveau des ovaires après irradiation de l'abdomen, localisée à hauteur des ovaires à l'aide d'une dose stérilisante de rayons (500 à 700 r). Il s'agit ici généralement de lutéomes, probablement induits par l'hypertrophie du lobe antérieur de l'hypophyse faisant suite à cette castration, et donc d'une variété de néoplasme à base étiologique endocrinienne. L'augmentation du taux des leucémies chez des souris appartenant à des races prédisposées et irradiées avec des doses modérées de rayons est aussi bien connue (44). Les radiologues sont également plus sujets aux leucémies que les individus non soumis aux effets des radiations (45). Enfin, une variété curieuse de sarcomes a été obtenue par Lacassagne et Vincent (46), avec des doses aussi faibles que 500 r, en irradiant des lapins souffrant d'abcès provoqués par des streptobacillus caviae.

Au cours de nos études, nous avons suivi le sort d'un nombre important d'animaux ayant échappé à la mort, après irradiation totale avec des doses variées de rayons grâce à une protection mécanique de l'une ou l'autre portion limitée de leur organisme, combinée ou non à une protection chimique à l'aide de mercaptoéthylamine. Les animaux appartenant à ces séries sont des rats provenant d'une souche pure qui, jusqu'ici, n'a jamais présenté de cancers spontanés.

Nous avons ainsi observé 237 rats pendant des périodes allant de 7 à 19 mois après une irradiation unique et totale de 700 ou 850 r. Sur les 203 décès survenus au cours de cette période d'observation, nous avons relevé 16 néoplasmes malins. Parmi ces animaux, 82 ont échappé à la mort grâce à une protection de 4 cm² ou de 8 cm² de la région thoracique

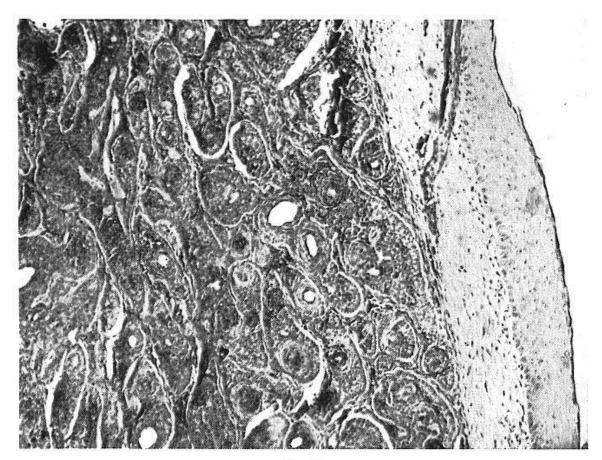
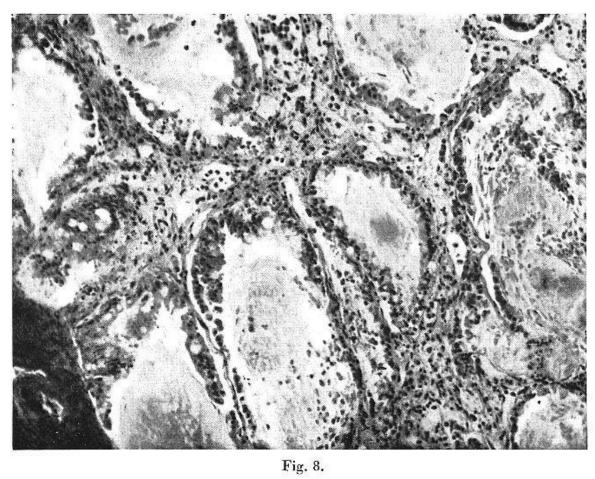


Fig. 7.



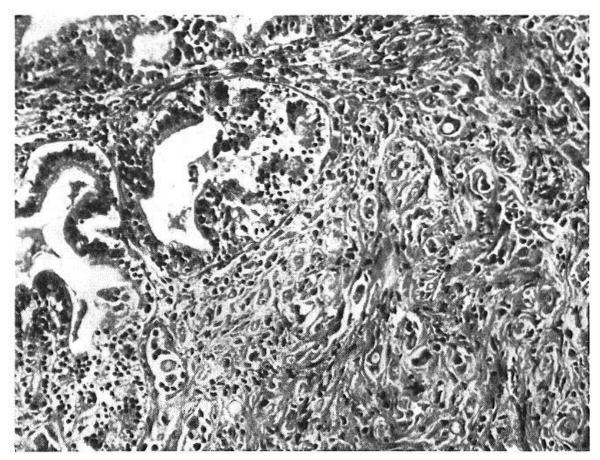


Fig. 9.

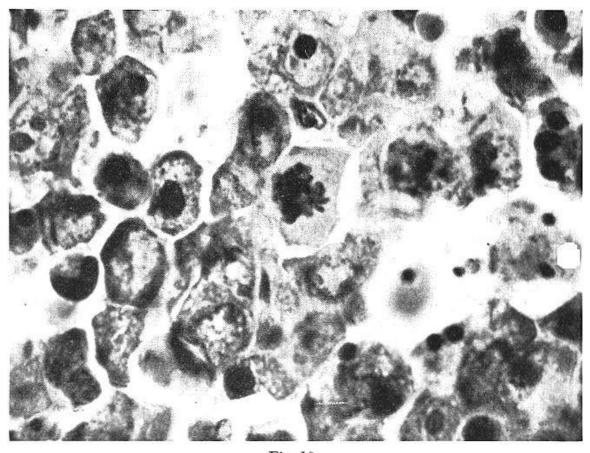


Fig. 10.

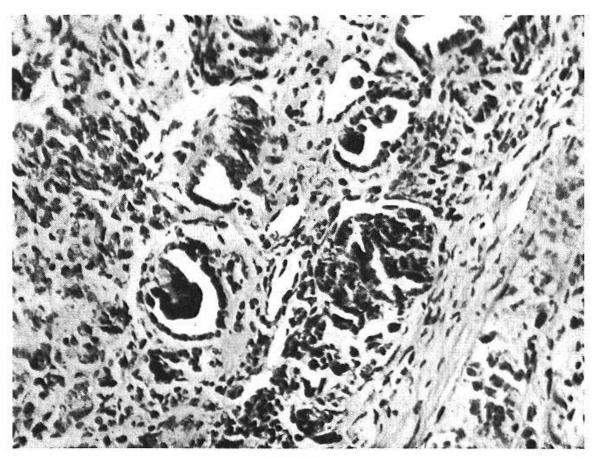


Fig. 11.

à l'aide d'une plaque de plomb de ½ cm d'épaisseur associée ou non à l'injection de MEA. La dose reçue a été de 700 r. Sur ces 82 rats, 10 ont présenté un cancer, ce qui fait un pourcentage de 14,6%, chiffre considérable si l'on songe que les animaux témoins ne font pas de cancer et que dans ce groupe nous comptons encore 19 survivants. Tous ces cancers sont apparus entre le 8e et 16e mois après l'irradiation.

Parmi 54 rats ayant survécu grâce à une protection intestinale combinée à une protection de moelle sur une surface de 4 cm² ou de 8 cm², 2 ont présenté un cancer, soit 3,7%, et dans ce groupe, nous n'avons plus que 4 survivants.

Parmi 45 rats ayant survécu grâce à une protection de 4 cm² ou de 8 cm² de la région hépatique combinée à une injection préalable de MEA, un animal seulement a présenté un cancer, soit 2,2%, 7 animaux de ce groupe survivent encore à ce jour.

56 rats parmi ceux que nous avons suivis ne sont pas mentionnés cidessus. Ces animaux font partie de diverses séries d'animaux protégés dont un trop petit nombre a survécu dans chaque série. Parmi ces animaux, 2 ont présenté un cancer et tous deux n'avaient eu, au cours de leur irradiation, qu'une protection mécanique de moelle osseuse. La MEA ne semble pas éviter l'apparition des cancers.

Il est curieux de noter cette différence d'incidence parmi les animaux des divers groupes. Toutefois, les différences sont telles que nous avons réirradié de grandes séries d'animaux dans les mêmes conditions pour voir si les différences observées sont réelles et dues au genre de protection ayant permis la survie, ce qui indiquerait l'existence d'un mécanisme physiologique de protection contre ce genre de néoplasmes considérés comme la conséquence d'une mutation somatique. Il est intéressant aussi de noter que les néoplasmes que nous avons observés sont des tumeurs très malignes, présentant souvent des métastases multiples et qu'ils appartiennent aux variétés les plus diverses telles que épithélioma pilaire (fig. 7), épithélioma colloïde de l'intestin ou de l'estomac (fig. 8), épithélioma de la prostate (fig. 9), épithélioma du rein, myélomes (fig. 10), sarcome de la plèvre, cancer de la glande interstitielle du testicule et léiomyosarcome de l'estomac. Un des épithéliomas du rein appartient à la catégorie des blastomes rénaux, type tumeur de Wilms (fig. 11).

Nous pensons que l'apparition de néoplasmes en nombre élevé parmi des animaux irradiés in toto constitue une méthode d'étude de valeur en cancérologie, susceptible de mener à des recherches intéressantes dans le domaine de la physiopathologie des néoplasmes.

Résumé

En se servant de la méthode de l'irradiation totale, les auteurs étudient le mécanisme de mort et le mécanisme de protection contre les radiolésions ainsi que leur réparation. Ils s'attachent plus particulièrement à étudier certains aspects de la protection mécanique, de la protection chimique et la combinaison de ces deux types de protection chez les rats. La meilleure protection mécanique est offerte par la protection conjointe d'anses intestinales et de moelle osseuse. Ils mettent ainsi en évidence deux syndromes qui font suite aux irradiations, le syndrome digestif qui est le premier en date et le syndrome médullaire. L'un comme l'autre sont accompagnés de pertes pondérales caractéristiques. On peut supprimer le syndrome digestif en injectant de la mercaptoéthylamine (MEA), ce protecteur chimique agit encore à des doses de 850 r. La MEA ne supprime le syndrome médullaire qu'à des doses inférieures à 500 r. Les auteurs montrent en injectant du Fe59 l'action de la MEA sur l'érythropoïèse. Pour supprimer le syndrome médullaire survenant après injection de MEA après des doses de RX plus importantes, il faut protéger ou injecter de la moelle osseuse.

Sous quelle forme doit être injectée cette moelle? Dans l'état actuel de leurs recherches, les auteurs pensent que la présence de cellules médullaires homologues est indispensable pour obtenir une survie intéressante. Leurs résultats ne permettent pourtant pas encore d'écarter toute possibilité d'existence de facteurs.

Finalement ils étudient le taux d'apparition de cancers dans leurs divers groupes expérimentaux. Les animaux dont une partie de la région abdominale a été protégée, présentent beaucoup moins de cancers. La MEA n'empêche pas l'apparition de cancers. Ces cancers sont de types très variés.

Zusammenfassung

Mit Hilfe der totalen Bestrahlung des Körpers untersuchen die Autoren die zum Tode führenden Vorgänge der Strahlenschädigungen sowie den Mechanismus des Strahlenschutzes und die Wiederherstellung der geschädigten Organe. Sie befassen sich vor allem mit gewissen Aspekten mechanischer und chemischer Schutzwirkung und mit der Kombination beider Typen von Schutzmaßnahmen bei der Ratte. Den besten mechanischen Schutz bietet die gemeinsame Abschirmung sowohl der Darmschlingen als auch des Knochenmarkes. Die Autoren zeigen damit zwei Syndrome auf, welche die Folge von Strahleneinwirkungen darstellen: das Verdauungssyndrom, das zeitlich zuerst auftritt, und das Knochenmarksyndrom. Beide sind durch einen charakteristischen Gewichtsverlust gekennzeichnet.

Das Verdauungssyndrom kann durch Injektion von Mercaptoäthylamin (MEA) unterdrückt werden. Dieser chemische Schutzstoff ist auch bei Dosen von 850 r noch wirksam. Die Entstehung eines Knochenmarksyndroms vermag das MEA nur bei Strahlendosen von unter 500 r zu verhindern. Durch Injektion von Fe⁵⁹ zeigen die Autoren sodann die Wirkung des MEA auf die Erythrocytenbildung. Um das Knochenmarksyndrom zu bekämpfen, das bei höheren Strahlendosen trotz Injektion von MEA zur Entwicklung gelangt, muß entweder ein Teil des Knochenmarkes während der Strahleneinwirkung geschützt oder nach der Bestrahlung ein Homogenat homologen Knochenmarkes injiziert werden.

In welcher Form soll dieses Knochenmark verabreicht werden? Nach dem jetzigen Stand der Untersuchungen halten die Autoren die Gegenwart von homologenen Knochenmarkszellen zur Erreichung einer bemerkenswerten Überlebensdauer für unerläßlich. Ihre Ergebnisse erlauben es jedoch noch nicht, das Bestehen anderer Faktoren auszuschließen.

Endlich untersuchen die Autoren das Auftreten des Krebses in ihren verschiedenen Versuchsgruppen. Die Tiere, bei denen ein Teil des Abdomens geschützt wurde, weisen bedeutend weniger Karzinome auf. Das MEA verhindert die Entstehung des Krebses aber nicht. Es konnte eine große Variabilität der histologischen Typen beobachtet werden.

Riassunto

Servendosi del metodo dell'irradiazione totale gli autori studiano il meccanismo dell'azione deleteria dei raggi X, il meccanismo di protezione contro le lesioni da essi causate e come si possano riparare questi danni. In modo particolare si occupano dello studio di taluni aspetti della protezione meccanica e di quella chimica, come pure della combinazione di questi due tipi di protezione nei ratti. La migliore protezione meccanica è costituita dalla protezione delle anse intestinali e del midollo osseo. Mettono così in evidenza due sindromi causate dalle irradiazioni, quella digestiva, che è la prima ad apparire, e quella midollare. Ambedue le sindromi sono accompagnate da una caratteristica diminuzione di peso. Si può sopprimere la sindrome digestiva iniettando mercaptoetilamina (MEA), che agisce ancora a dosi di 850 r. La MEA sopprime la sindrome midollare soltanto a dosi inferiori a 500 r. Gli autori mostrano l'azione della MEA sull'eritropoiesi iniettando Fe⁵⁹. Per sopprimere la sindrome midollare che si riscontra nonostante l'iniezione di MEA dopo dosi più forti di raggi, bisogna proteggere una parte del midollo durante l'irradiazione o iniettare un omogenato di midollo osseo omologo dopo l'irradiazione.

Sotto quale forma deve essere iniettato questo midollo? Nello stato attuale delle loro ricerche gli autori pensano che la presenza di cellule midollari omologhe sia indispensabile, affinchè sopravvivano sufficientemente a lungo. I loro risultati tuttavia non permettono ancora di escludere con sicurezza l'esistenza di altri fattori.

Studiano infine la frequenza del cancro nei loro diversi gruppi sperimentali. Gli animali, la cui regione addominale è stata in parte protetta, presentano molto meno cancri. La MEA evidentemente non impedisce l'apparizione del cancro. Una grande variabilità del tipo istologico poteva essere osservata.

Summary

Using the method of total body irradiation, the authors studied the mechanism of death and of protection against radio-lesions, and also of their repair. They especially studied certain aspects of mechanical and chemical protection, and a combination of the two, on rats. The best mechanical protection is afforded by the simultaneous protection of the intestinal tract and the bone marrow. They also demonstrated

two syndromes which follow irradiation: the digestive syndrome, which appears first, and the medullary syndrome. Both are accompanied by characteristic losses of weight. The digestive syndrome can be suppressed by injecting mercapto-ethyl-amine (MEA), which still acts for doses of 850 r. MEA only suppresses the medullary syndrome for doses of less than 500 r. The authors show the action of MEA on erythropoiesis by injecting Fe⁵⁹. To suppress the medullary syndrome which appears after higher doses of X rays even after injection of MEA, which means a protection against death, it is necessary to inject a homogenate of homologous bone marrow after irradiation or to protect a certain area of bone marrow during irradiation.

In what form should this marrow be injected? In the present state of their research, the authors think that the presence of homologous medullary cells are indispensable to obtain a survival of any importance. Their results do not yet permit them however to discard all possibility of the existence of other factors.

Finally, they studied the level of the appearance of cancer in their different experimental groups. The animals, of which a portion of the abdominal region had been protected showed less cancer. Apparently MEA does not however prevent the appearance of cancer. A great variety of histological types were observed.

1. T'ang, Y. H.: Les bases expérimentales de la radiothérapie totale et subtotale. Travail de l'Institut du Cancer, Louvain. Imprimerie Médicale et Scientifique, Bruxelles, 1939, 93 p. - 2. Jacobson, L. O., Marks, E. K., Robson, M. J., Gaston, E., et Zirkle, R. E.: J. Lab. clin. Med. 34, 1538 (1949). - 3. Mandart, M., Lambert, G., et Maisin, J.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 146, 1307 (1952). - 4. Mandart, M., Lambert, G., et Maisin, J.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 146, 1305 (1952). - 5. Jacobson, L. O., Simmons, E. L., Marks, E. K., Robson, M. J., Gaston, E. O., et Bethard, W. F.: Quart. Rep., Div. of Biol. and Med. Research, A. N. L. 4451, 22 (1950). - 6. Mandart, M., Lambert, G., et Maisin, J.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 146, 1392 (1952). - 7. Van Lancker, J., et Maisin, J.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 147, 1513 (1953). - 8. Patt, H. M., Tyree, E. B., Straube, R. L., et Smith, D. E.: Science 110, 213 (1949). - 9. Patt, H. M., Smith, D. E., Tyree, E. B., et Straube, R. L.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 73, 18 (1950). - 10. Chapman, W. H., et Cronkite, E. P.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 75, 318 (1950). - 11. Bacq, Z. M., Herve, A., Lecomte, J., Fischer, P., et Blavier, J.: Arch. int. Physiol. 59, 442 (1951). - 12. Bacq, Z. M., et Herve, A.: Bull. Acad. Med. roy. Belg. 17, 13 (1952). - 13. Lambert, G., Maisin, J., et Mandart, M.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 146, 1434 (1952). - 14. Van Lancker, J., et Maisin, J.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 147, 2057 (1953). - 15. Maisin, H.: Observation 1953. Publication en cours. - 16. Maisin, H., Dunjic, A., et Maldague, P.: Observation 1954. Publication en cours. - 17. Lammerton, L. F., et Belcher, E. H.: Deuxième Symposium de Radiobiologie, Liège 1954. Butterworth's Scientific Publications, London, 1955, p. 136. - 18. Hennessy, T. G., et Folsam, F. B.: N. R. D. L. 1950 A. D. 267 B. - 19. Cronkite, E. P., Brecher, G., et Chapman, W. H.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 76, 396 (1951). - 20. Rosenthal, R. L., Goldschmidt, L., et Pickering, B. I.: Amer. J. Physiol. 166, 15 (1951). -21. Betz, H., et Fruhling, L.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 144, 1013 (1950). - 22. Maisin, H., et Fievez, C.: Deuxième Symposium de Radiobiologie, Liège 1954, Butterworth's Scientific Publications, London 1955, p. 304. - 23. Edelman, A.: Fed. Proc. 14, 42 (1955). -

24. Maisin, J., Dunjic, A., et Maisin, H.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 148, 611 (1954). - 25. Maisin, J., Maisin, H., et Dunjic, A.: Deuxième Symposium de Radiobiologie, Liége 1954, Butterworth's Scientific Publications, London 1955, p. 154. - 26. Mandart, M., Lambert, G., Maisin, H., et Maisin, J.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 146, 1647 (1952). - 27. Maisin, J., Maisin, H., et Dunjic, A.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 148, 1293 (1954). - 28. Maisin, J., Maisin, H., et Dunjic, A.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 148, 743 (1954). - 29. Maisin, H., Wolfe, R., Tobias, C. A., et Lawrence, J. H.: Observation 1953. Publication en cours. - 30. Maisin, J., van Lancker, J., Dunjic, A., Lambert, G., et Passau, L.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 147, 1517 (1952). - 31. Maisin, J., Mandart, M., Lambert, G., et Maisin, H.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 147, 362 (1953). - 32. Maisin, J., Lambert, G., Mandart, M., et Maisin, H.: Nature 171, 971 (1953). - 33. Straube, R. L., et Patt, H. M.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 84, 702 (1953). - 34. Lorenz, E., Uphoff, D., Reid, T. R., et Shelton, E.: J. Nat. Cancer Inst. 12, 197 (1951). - 35. Cole, L. J., Fishler, M. C., Ellis, M. E., et Bond, V. P.: Proc. Soc. exp. Biol. (Paris) 80, 112 (1952). - 36. Cole, L. J., et Ellis, M. E.: U. S. N. R. D. L. 370, Health and Biology, sept. 1952, 1, -37, Cole, L. J., Fishler, M. C., et Bond, V. P.: Proc. Nat. Acad. Sci.: U. S. 39, 759 (1953). - 38. Brown, M. B., Hirsch, B. B., Nagareda, C. S., Hochstetler, S. K., Faraghan, W. G., Toch, P., et Kaplan, H. S.: J. Nat. Cancer Inst. 15, 949 (1955). - 39. Maisin, J., Maldague, P., Maisin, H., et Dunjic, A.: Communication faite à la Société de Biologie du 26 mars 1954, à paraître dans C. R. Soc. Biol. - 40. Marie, P., Clunet, J., et Raulot-Lapointe, G.: Bull. Assoc. frang. Et. Cancer, 3, 404 (1910). - 41. Marie, P., Clunet, J., et Raulot-Lapointe, G.: Bull. Assoc. franç. Et. Cancer, 5, 125 (1912). - 42. Bloch, B.: Congrès Cancer Strasbourg 1923, 2, 31. - 43. Furth, J., et Butterworth, J. S.: Amer. J. Cancer 28, 66 (1936). - 44. Krebs, C., Bush, F., Rask-Nielsen, H. C., et Wagner, A.: Acta radiol. (Stockh.), Suppl. 10, 1 (1930). - 45. von Jagie, N., Schwarz, G., et von Siebenrock, L.: Berl. klin. Wschr. 48, 1220 (1911). - 46, Lacassagne, A., et Vincent, R.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 100, 249 (1929). - 47. Maisin, J., Mandart, M., et Lambert, G.: Communication faite au premier Congrès des Médecins électroradiologistes de culture latine (Bruxelles, juillet 1951) J. belge Radiol, 35, 337 (1952).

Discussion:

- H. R. Schinz (Zürich): Votum nicht eingegangen.
- H. Ryser (Lausanne): 1. Vos données sur la rétention hépatique du fer et la protection du foie suggèrent la participation de cet organe aux troubles engendrés par l'irradiation. De leur côté, nos expériences ont montré l'existence de troubles importants au niveau des mitochondries de rats irradiés. Ne pensez-vous pas que, parallèlement à la moelle osseuse et à l'intestin, le foie joue un rôle de premier plan dans la genèse de la maladie des rayons?
- 2. La mercaptoéthylamine protège-t-elle aussi les organes génitaux et l'embryon de rat à différents stades?
- 3. Parmi les mesures de protection efficaces même après exposition aux rayons quelle est la valeur des injections d'homogénats de rate et de moelle jaune chez le rat? Avezvous obtenu des résultats avec des agents «non cellulaires»? Pillemer et collaborateurs (Science 120, 279 [1954]) signalent l'isolement d'une euglobuline, la properdine, dont l'injection 7 jours après irradiation léthale est capable de protéger l'animal.

J. Maisin (Louvain), Conclusion:

A H. Ryser (Lausanne): 1. Nous avons diverses raisons expérimentales de penser que le foie puisse jouer un rôle important dans la genèse du mal des rayons. Je tiens à en citer trois: le très haut pourcentage de survie après 850 r chez les animaux à région hépatique protégée, injectés préalablement de mercaptoéthylamine, nos recherches à l'aide du fer radioactif chez les animaux irradiés, la faible incidence cancéreuse chez les animaux qui ont survécu après protection de la région hépatique. De nouvelles recher-

ches sont nécessaires pour préciser si possible la nature de cette fonction. Dans ce sens, des travaux comme les vôtres sont particulièrement intéressants.

2. Concernant les organes génitaux, nos travaux ont porté uniquement jusqu'ici sur la protection du testicule du rat. D'après ces travaux qui seront publiés in extenso ailleurs, il ne paraît pas que la β -mercaptoéthylamine ait une influence protectrice sur le testicule. C'est peut-être une question de circulation. En effet, ayant recherché le S marqué dans les testicules de nos animaux irradiés, nous avons remarqué que la quantité présente était étonnamment faible. Nos travaux sur les ovaires ne sont pas terminés.

Concernant la protection de l'embryon, nous disposons de documents très intéressants que je n'ai pas eu le temps de présenter au cours de mon exposé. L'injection de mercaptoéthylamine protège nettement les embryons irradiés in utero, le 15e ou le 18e jour de la gestation par 300 r. Tous les embryons contrôles meurent. Un nombre très important d'embryons irradiés dans ces conditions survivent. Leur comportement et leur poids jusqu'au 120e jour après la naissance paraissent normaux. Ces recherches sont continuées dans diverses directions.

 Il m'est impossible de donner dès à présent une réponse finale à certains points de votre question.

Concernant les homogénats de rate, nous avons pu voir que des injections d'homogénats de rate chez le rat après irradiation sont absolument sans aucun effet si la dose administrée est de 100% mortelle.

Les homogénats de rate en métaplasie myéloïde, provenant d'animaux préalablement irradiés in toto par une dose subléthale de rayons, sont actifs, mais nettement moins actifs que les homogénats de moelle.

Concernant l'existence possible de facteurs non cellulaires actifs, ma réponse est difficile. Voici exactement l'état actuel de nos recherches: avec certains extraits de moelle jaune de bœuf, nous avons eu des résultats positifs. La difficulté réside dans la répétition systématique de ces résultats, qui semblent dépendre de conditions expérimentales qui jusqu'ici nous échappent. Inutile de vous dire que nous continuons à travailler activement cette question.

Nous n'avons pas travaillé avec l'euglobuline de Pillemer et collab.