

Action des ultravirus sur la radio-sensibilité des cancers greffés de la souris blanche

Autor(en): **Gallico, Edoardo**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles**

Band (Jahr): **63 (1945-1948)**

Heft 267

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-273573>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Action des ultravirus sur la radio-sensibilité des cancers greffés de la souris blanche¹

PAR

Edoardo GALLICO

(Séance du 22 mai 1946)

Introduction.

L'étude du cancer soulève une infinité de problèmes qui ont, de tout temps, préoccupé l'esprit humain. Innombrables sont les efforts qui furent accomplis pour tenter d'en expliquer l'origine et la nature, pour en préciser la biologie, pour en améliorer la thérapeutique.

Les expériences que nous allons exposer relèvent de ce dernier domaine et sont destinées particulièrement à mettre en évidence des modifications éventuelles de la radiosensibilité des tissus néoplasiques.

Trois méthodes en effet peuvent, à présent, avoir la prétention de contribuer, parfois, à la guérison du cancer : l'intervention chirurgicale, la röntgenthérapie et la curiethérapie. Le mécanisme est analogue : éliminer de l'organisme (par extirpation ou destruction) la totalité des cellules néoplasiques.

La radiothérapie utilise, comme base fondamentale dans ses applications, la différence de radiosensibilité des cellules ; cette différence de radiosensibilité est due à la vulnérabilité du tissu néoplasique qui parfois est plus grande que celle des tissus sains ; cependant le terme de radiosensibilité est difficile à définir, car il s'agit d'un phénomène très relatif et

¹ Je remercie Monsieur le Professeur ROSSELET, Directeur du Centre anticancéreux romand et Professeur de Radiologie à la Faculté de Médecine de Lausanne, qui m'a inspiré ces recherches, ainsi que Monsieur le Professeur LANDAU, Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Lausanne qui a dirigé la partie histologique de cette étude. Ma gratitude est acquise à Monsieur Regamey, Dr ès Sciences, biologiste du Centre anticancéreux romand, dont l'aide et les conseils ne m'ont jamais manqué dans les manipulations compliquées et délicates exigées par ces recherches. Je remercie également M. P. Mercier, Dr ès Sciences, Chef du service des recherches expérimentales du Centre anticancéreux romand, qui a bien voulu examiner et discuter avec moi les résultats expérimentaux.

complexe. Comme nous le verrons plus loin, de nombreuses expériences ont été faites pour augmenter la radiosensibilité des tissus néoplasiques.

Si l'on ne connaît pas encore la cause du « processus cancéreux », quoique l'histogénèse d'une tumeur, simple ou compliquée, soit souvent d'une précision presque schématique ; si le « pourquoi » du début de la formation d'un néoplasme échappe au microscope, on peut affirmer que le caractère principal de la cellule tumorale est la vitalité exubérante et anarchique.

Pour tenter de modifier les propriétés physico-chimiques de la cellule cancéreuse et la rendre ainsi plus radiosensible, nous avons estimé intéressant d'étudier l'action des virus dont le caractère essentiel est le biotropisme : ceci nous a conduit à essayer l'action de ces inframicrobes qui ont la propriété de se porter électivement sur les cellules à grande régénération cellulaire ; dans ce but nous avons employé, au cours de nos expériences, le virus vaccinal.

Avant de décrire notre technique expérimentale et les résultats que nous avons obtenus, il convient d'examiner dans deux chapitres distincts les deux aspects principaux du problème qui nous préoccupe :

1. Principes généraux de la radiosensibilité et tentatives de radiosensibilisation des cancers.

Dans ce chapitre, après avoir rappelé les principes généraux de la radiosensibilité, nous mentionnons les différentes méthodes chimiques, physiques et biologiques employées en vue d'augmenter la radiosensibilité cancéreuse.

2. L'existence du biotropisme du virus vaccinal.

Nous devons contrôler ce point fondamental, base essentielle de la recherche que nous poursuivons afin de déceler l'action élective de ces inframicrobes sur la cellule cancéreuse.

I. Principes généraux de la radiosensibilité et tentatives de radiosensibilisation des cancers.

De nombreuses recherches ont été effectuées pour distinguer les causes de la radiosensibilité cellulaire : nous pouvons dire d'emblée que les unes dépendent du caractère de la cellule même, les autres du milieu où se trouvent les cellules.

Une première conclusion, ancienne et fondamentale, c'est que la radiosensibilité des cellules normales et pathologiques est différente. Les tentatives faites pour trouver une corrélation entre l'aspect morphologique des tumeurs et leur radio-

sensibilité sont de la plus grande importance. Parmi les caractéristiques morphologiques, le degré de différenciation est probablement le facteur le plus important (KNOX 1928, MAC CARTY 1937). En effet aucune tumeur n'est plus radiorésistante que le tissu dans lequel elle a pris origine et elle l'est moins dans la mesure où elle a une croissance plus rapide que ce tissu, autrement dit qu'elle est moins différenciée (CHABTREE et CRAMER 1932).

D'autres facteurs entrent en ligne de compte : les dimensions de la cellule, les dimensions et les irrégularités du noyau, l'abondance des mitoses. Les recherches qui ont été faites pour établir le rapport entre l'activité caryocinétique et la radiosensibilité sont très nombreuses et sont résumées par la loi bien connue de BERGONIÉ et TRIBONDEAU. Certains auteurs (DE NABIAS et FORESTIER, cités par ROSSELET, 1925) ont même cherché à se baser sur l'index caryocinétique (rapport entre le nombre des cellules en division et celui des cellules en repos) pour régler la durée d'une application de radium. Le fait que la mitose est la phase de plus grande sensibilité de la cellule (REGAUD 1922) a permis d'expliquer pourquoi l'irradiation fractionnée avec distribution des fractions dans un temps assez long (BORAK 1926, ALBERTI et POLITZER 1926, SNOW 1930) était généralement plus efficace; en effet le rayonnement ainsi distribué pouvait atteindre mortellement les cellules souches, les unes après les autres, à mesure que le cycle alternant de leur reproduction les faisait passer tour à tour par le stade de radiosensibilité maxima.

Mais un cancer n'est pas seulement formé de cellules constituant son parenchyme qui peut être défini par une étude histologique; le tissu de soutien du cancer, fait de tissu conjonctif, de vaisseaux et de nerfs, a aussi une très grande importance. C'est la raison pour laquelle en premier lieu RUBENS DUVAL (1923) puis DUPONT (1923), LEROUX (1923), LABORDE (1924), ULESCO-STROGANOWA (1927), et plus récemment ROUSSY (1929), FISCHER (1929), PERROT (1930), MAC CARTY (1937) et KAVEZKI (1938) ont particulièrement insisté sur le rôle du tissu conjonctif contre l'envahissement par le cancer. REGAUD (1929) par contre affirme que les modifications de la population leucocytaire et les lésions des vaisseaux et du tissu conjonctif, dans les tissus irradiés, sont inconstantes et tardives, en comparaison des lésions des cellules radiosensibles qui sont primitives et constantes; l'action cytoléthale des rayonnements est, dans le traitement des can-

cers, le phénomène essentiel. KNOX (1928), aussi, affirme que les caractères du stroma et de l'infiltration cellulaire ont une importance moindre. La conséquence logique de cette conception, puisque la radiorésistance du cancer est généralement grande, fut évidemment l'utilisation de doses de plus en plus fortes. BÉCLÈRE (1924), ROSSELET (1925) et SITTENFIELD (1934) se sont toujours opposés à cette opinion en insistant sur le rôle du terrain contre l'envahissement du cancer.

Pour mieux préciser le rôle du terrain, qu'il nous soit permis de mentionner quelques cas cliniques publiés dans la littérature.

Il est classique de dire que la radiorésistance des épithéliomas malpighiens est considérable. Ce fait tient-il à l'espèce cellulaire ou au milieu dans lequel se fait la prolifération ? LABORDE, HUGUENIN et AMAN-JEAN (1930) ont publié le cas d'une métastase, dans le cuir chevelu, d'un épithélioma glandulaire du sein, qui a donné une guérison parfaite. On connaît d'autre part la fragilité aux rayons des métastases osseuses des cancers du sein, et inversement la radiorésistance des métastases ganglionnaires des cancers de la bouche.

ROSSELET (1931) a publié le cas d'une malade chez laquelle des formations tumorales médiastinales ont réagi beaucoup plus aux radiations, malgré l'absorption d'une moins grande quantité d'énergie que des nodules tumoraux du sein placés près de l'ampoule. Dans ce cas on peut dire que tout se passe comme si la radiosensibilité était augmentée dans le « milieu médiastin » et diminuée dans le « milieu peau ». Les cellules cancéreuses émigrées de la tumeur primitive perdent donc quelquefois dans leur nouvelle localisation le caractère de radiorésistance ou de radiosensibilité qu'elles avaient primitivement.

Dans le but d'augmenter l'écart de radiosensibilité entre les tumeurs et le tissu ambiant, on a tenté de sensibiliser le tissu néoplasique seul, sans atteindre les tissus généraux; c'était supposer qu'il existait des substances capables de ne se fixer que sur la cellule cancéreuse. Ce but n'a jamais été atteint; les diverses injections que l'on a pratiquées sensibilisaient également d'autres tissus : ROSSELET (1925) mentionne les injections d'éosine (MORTEN, HILMAR, KOTHE), de choline (WERNER), de cristaux fluorescents inclus dans la paraffine (BERNABEO et FUCHS 1936), les injections de sels métalliques (BARKLA) et d'iodure de potassium (ROHRER). ROSSELET rappelle également que WINTZ a procédé au cuivrage du néoplasme par la méthode électrolytique avant de faire ses

irradiations et, dans le même ordre d'idées, DE COULON a recherché l'influence de divers cations sur la régression des tumeurs. On a utilisé aussi des injections d'acide cyanhydrique et iodo-acétique, de fluorure de sodium (CHABTREE et CRAMER 1932) et de bleu isamine (CRAMER 1932). MAISIN et PICARD (1930) ont observé que l'action des R. X. sur les tumeurs greffées est beaucoup plus efficace après injection *i. v.* d'une solution colloïdale d'uranium-thorium de HOCKING.

LACASSAGNE (1931) a observé qu'il n'y a pas de fixation élective de radium E associé au bismuth dans les cellules cancéreuses de souris atteintes d'épithélioma spontané.

Un intéressant essai d'action spécifique sur la croissance des tumeurs a été fait par NIKOLSKI (1930) qui reprit l'observation de BELONOVSKI selon laquelle l'injection *i. v.* de mélanges de certaines substances (bleu trypan, salicylate de soude et autres) avec la pulpe de différents organes amène la localisation prépondérante des dites substances dans les organes correspondant à ceux dont la pulpe avait été utilisée. Le même chercheur fit sur des rats porteurs du carcinome de FLEXNER-JOBLING des injections intrapéritonéales de pulpe de la même tumeur, mélangée à du bleu trypan : il démontra que les mélanges colorants se fixent sur les tumeurs avec plus d'intensité que les colorants seuls. Dans une autre série on mélangea la pulpe tumorale avec du séléniat de soude, ce qui amena la disparition de plusieurs tumeurs déjà bien développées, tandis que les mêmes quantités de séléniat de soude exempt de pulpe tumorale ne produisaient pas d'effet appréciable chez les témoins.

Nous aimerions rappeler en outre que HUZITA (1938) a trouvé qu'un excès de Vit. A augmente la radiosensibilité tandis qu'une insuffisance la diminue. Un excès de Vit. D n'a pas d'effet sur la croissance des tumeurs, mais il augmente la radiosensibilité.

Ce n'est pas seulement par des moyens chimiques que l'on a tenté de sensibiliser les tissus, mais aussi par certains agents physiques : c'est ainsi que SCHWARZ (cité par FUCHS) indique un procédé de sensibilisation biologique basé sur le fait que l'hyperémie augmente la sensibilité tumorale tandis que l'anémie la diminue; mais si l'hyperémie de stase reste sans effet, l'accroissement de la circulation artérielle par contre paraît efficace.

De même, JOLY (1923) a montré que, si l'on interrompt, au moyen de plusieurs ligatures artérielles, les connexions d'un

ganglion poplité de lapin avec des tissus ambiants, il faut irradier fort longtemps avant de produire sur les follicules lymphatiques des lésions identiques à celles que réalisent si facilement les rayons X sur le ganglion poplité du côté opposé, resté intact. LIEBSNY (v. FUCHS 1936) a lui aussi fait des essais dans ce sens en traitant des néoplasmes par l'action simultanée des rayons et de la diathermie ainsi que DENIER (v. FUCHS) qui a utilisé à cet effet les infrarouges.

Selon SITTENFIELD (1928) qui s'appuie sur les travaux de RUSS et SCOTT (1922), l'augmentation de la radiosensibilité des tissus hyperémiés est due à l'accroissement de l'activité du métabolisme. En effet, la radiosensibilité des cellules serait parallèle à leur métabolisme : par exemple les leucocytes sont plus sensibles *in vivo*, quand leur métabolisme est très actif, qu'*in vitro*.

Mais ces méthodes ont été abandonnées ; certains auteurs comme LOEB et LAQUEUR (v. FUCHS 1936) prétendent même que le traitement par ondes courtes provoque la croissance accélérée des néoplasmes : FUCHS (1936) estime que cette affirmation est erronée, à la condition de faire un traitement athermique de la tumeur, en disposant les électrodes aussi loin que possible de la surface, afin d'avoir une bonne action en profondeur.

L'échec de toutes les méthodes chimiques ou physiques que nous venons de décrire est dû au fait que les substances employées n'avaient pas la propriété indispensable de se fixer électivement sur le tissu tumoral de façon à le rendre plus sensible aux radiations que le tissu ambiant : nous nous sommes demandé si ce résultat pouvait être obtenu au moyen de virus, êtres biologiques doués d'un tropisme particulier pour les cellules en voie de régénération.

II. *Le biotropisme du virus vaccinal.*

Le nombre des ultravirus pathogènes pour l'homme augmente de jour en jour. De plusieurs caractères physiques, chimiques et biologiques des ultravirus, le biotropisme reste de loin le plus important. « L'affinité pour la cellule vivante règle toute la physiologie des ultravirus » (HAUDUROY, 1941).

De nombreux exemples prouvent l'existence d'un des caractères les plus importants des ultravirus, caractère qui jusqu'ici a été assez mal mis en évidence.

Le bactériophage, dont on connaît le pouvoir de lyse sur certains microbes, n'a plus cette propriété dès que la culture

est formée de microbes morts ; les altérations des mosaïques des plantes, du tabac en particulier, ne s'observent que sur les parties jeunes.

Pour ce qui concerne le virus vaccinal, CALMETTE et GUÉRIN (1901) l'ont injecté dans les veines d'un lapin, après avoir rasé ou épilé la peau du flanc de l'animal : ils ont vu apparaître les pustules sur la peau rasée ou épilée, et là seulement ; LEVADITI (1922) par ses recherches histologiques a montré quelle était la raison réelle de cette localisation. Le rasage, les sacrifices amènent « une diapédèse première des polynucléaires évoluant en 24 ou 48 heures, suivie d'une régénération mitotique des poils consécutive à leur arrachement ». Divers auteurs, comme GINS et WEBER (1916), ne réussirent pas toujours à répéter l'expérience de CALMETTE et GUÉRIN : il est probable que la variation des résultats dépend de la virulence.

Il faut rappeler que GINS fit une expérience semblable à celle de CALMETTE et de GUÉRIN : GINS en effet scarafia la cornée de lapins, 3-7 jours après l'injection *i. v.* de virus ; il s'y développa alors une kératite vaccinale typique. Il ne réussit pas à démontrer de cette façon la présence de virus après 48 heures, ce qui est dû probablement à la mauvaise circulation dans la cornée.

L'expérience de CALMETTE et de GUÉRIN resta pendant longtemps la preuve irréfutable que le virus vaccinal était purement dermatrope : à l'appui de cette constatation, LEVADITI et NICOLAU (1923), étudiant l'affinité du virus pour les tissus de l'organisme, injectèrent du virus vaccinal dans des tumeurs de rats et de souris : ils observèrent que les tumeurs épithéliales formaient un excellent milieu pour le virus vaccinal, tandis que les tumeurs sarcomateuses le rendaient inefficace ; ils montrèrent aussi qu'à la suite d'injections *i. v.* le virus vaccinal se localisait seulement dans les tumeurs épithéliales et que la tumeur greffée vaccinée perdait son pouvoir de greffe ultérieure. Cette opinion fut rejetée par BLANC (1923), CAMINOPETROS (1923) et LEDINGHAM (1924) ; les tentatives de culture *in vitro*, par KIMURA et FUJIZAWA (1931), selon lesquels le virus croît dans des tissus d'origine purement mésodermique, prouvent de même qu'il ne s'agit nullement pour la vaccine d'un virus purement dermatrope.

En outre, on put démontrer avec certitude que le virus ne restait pas localisé au point d'inoculation, mais qu'il diffusait dans l'organisme : c'est ainsi que la généralisation après injection *i. v.* a été décelée chez les chevaux (CHAVEAU 1877),

chez les veaux (VANSELOW et FREYER) (v. GINS et WEBER), chez les lapins, les veaux et les singes (CAMUS 1916). DOUGLAS, SMITT et PRICE (1929) ont injecté à des lapins de grosses quantités de virus; ils ont vu alors apparaître dans tous les organes des lésions vaccinales déjà visibles macroscopiquement sous forme de pustules. WATANABLE (1924), LEVADITI et NICOLAU (1923) ont aussi décelé la présence de virus dans différents organes de lapins après injection *i. v.* C'est grâce à l'emploi de virus très actifs et grâce à la découverte de méthodes susceptibles d'augmenter leur virulence (OHTAWARA (1924), DURAN-REYNALS (1928), ANDERSEN (1937), que de très nombreuses communications ont été faites ces dernières années sur l'identification du virus dans les organes internes.

Si les méthodes et les expériences de nombreux auteurs prouvent que la définition initiale de LEVADITI, selon laquelle le virus vaccinal est un virus dermatrope, est désormais inacceptable, il n'en reste pas moins vrai que la propriété biotrope est toujours confirmée: jamais, en effet, un milieu synthétique non vivant n'a pu être utilisé pour l'identification du virus.

HAUDUROY (1941) et HAAGEN (1936) ont insisté sur le fait que les virus sont parfaitement cultivables: la condition *sine qua non* est que le milieu de culture soit favorable, c'est-à-dire « composé de cellules vivantes en voie de régénération ». L'obtention de virus par la culture des tissus est un exemple très démonstratif du biotropisme des virus. WOODRUFF et GOODPASTURE (1932) inoculèrent le virus de l'*Epithelioma contagiosum* à des embryons de poulet, PASCHEN de la dermo-vaccine (1936), STEVENSON et BUTLER (v. BIJL) de la neurovaccine. La méthode des cultures se perfectionna lorsque CARREL apporta sa méthode de culture des virus. PASCHEN et NAUCK (1932) obtinrent le virus vaccinal dans des cultures de tissus. De nombreux auteurs ont réussi à expérimenter le virus vaccinal soit dans des embryons de poulet, soit en suivant la méthode de CARREL: parmi les plus récents nous mentionnerons HAAGEN (1936), MOLINA (1937), GASTINEL et FASQUELLE (1939 et 1941), FELLER, ENDERS et WELLER (1940), NELSON (1940): de toutes leurs études il résulte un fait évident et certain résumé par HAAGEN (1936) dans ces mots: « Pour cultiver le virus vaccinal il faut des cellules vivantes ».

III. Technique expérimentale.

Nos recherches ont porté sur des souris auxquelles nous avons greffé l'adénocarcinome de la mamelle de la souris, souche Caspari.

Les premiers faits positifs et indiscutables de reproduction expérimentale de cancer par greffe furent obtenus par HANAU (1899) et MORAN (1891) : depuis, la technique a été perfectionnée et la méthode de la greffe a permis de nombreuses recherches en cancérologie.

Pour nos expériences nous avons utilisé la méthode de la greffe avec le trocart. Si la greffe a réussi, on palpe nettement au bout de 7 à 10 jours un petit grain, qui augmente progressivement de volume, jusqu'à prendre approximativement les dimensions de l'abdomen de la souris. La survie des animaux, dès le jour de la greffe, est en moyenne de 30-40 jours.

L'accroissement de la tumeur varie sensiblement d'un animal à l'autre, ce qui oblige l'expérimentateur à utiliser un nombre assez considérable d'animaux pour pouvoir comparer des moyennes. Nous avons suivi pour la mensuration des tumeurs la méthode mise au point par JOYET et MERCIER (1940) : on apprécie leur accroissement en assimilant leur forme à celle d'un ellipsoïde de révolution autour de son grand axe. Deux dimensions principales a et b (le petit et le grand axe) sont mesurées à l'aide d'un pied à coulisse. Le volume d'une tumeur est alors donné par la formule

$$K \cdot \frac{\pi}{6} a^2 b$$

K étant un facteur correctif qui tient compte du fait que les tumeurs ne sont pas des ellipsoïdes parfaits.

Naturellement, une telle méthode n'est pas applicable à la comparaison de volumes individuels, mais seulement de volumes moyens de groupes suffisamment grands de tumeurs, afin que les accidents fortuits de forme s'éliminent par la loi des grands nombres. JOYET et MERCIER ont montré, en tenant compte des écarts observés dans la densité, que leur formule donne le volume moyen d'une trentaine de tumeurs à $\pm 10\%$ près. Ce résultat est équivalent à celui de N. DOBROVOLSKAÏA-ZAVADASKAÏA (1939) et de I. NEKHOROCHEFF (1939) qui mesurent le volume par le produit de trois dimensions de la tumeur (méthode de SCHREK).

Comme virus nous avons utilisé de la vaccine (vaccin-antivariolique) qui nous a été fourni par l'Institut Sérothérapique et Vaccinal de Berne : ce virus est conservé dans de la glycérine. Pour l'injection aux tumeurs, nous nous sommes servi de ce produit dilué 10 fois et, au moyen d'une seringue à tuberculine, nous avons injecté 0,3 cc. de cette solution.

Pour chercher la présence de virus dans la tumeur, nous avons utilisé deux méthodes : la coloration des corpuscules de GUARNIERI (1892) et de PASCHEN (1936) au Giemsa, et la réaction biologique sur la peau du lapin, mise au point par SAITO et YOSHINOSUKE SAKURANE (1935). On sait en effet que le lapin est l'animal de choix pour expérimenter la vaccine. L'inoculation peut se faire par toutes les voies, mais habituellement on inocule la peau du flanc rasée et légèrement scarifiée. L'inoculation de la peau amène la formation de pustules semblables à celles de la génisse ; elles se recouvrent rapidement d'une croûte.

Pour les irradiations par les R. X., nous avons employé l'appareil pour radiothérapie de contact du Service universitaire radiologique (60 KV, 6 mA, distance anticathode-peau 5 cm, durée 5 min., dose par séance 1000 r). Des irradiations de 1000 r se succèdent à quelques jours d'intervalle, jusqu'à une dose totale de 5-7000 r. Pour éviter les effets nocifs de ces fortes doses sur les humeurs et sur les organes vitaux de l'animal, nous avons pris soin de bien centrer les tumeurs par un localisateur, et nous avons de plus enveloppé le corps des souris dans un tube de plomb qui, autant que possible, ne laissait, de visible et de vulnérable, que la tumeur.

IV. Résultats.

Dans une expérience préliminaire, nous avons utilisé 3 lots de 10 souris greffées. Dès que les tumeurs eurent environ le volume d'une noisette, nous avons irradié les tumeurs du 1^{er} lot en 5 séances de 1000 r chacune. Nous avons injecté le virus dans les tumeurs du 2^e lot et ensuite nous les avons irradiées dans les mêmes conditions que celles du 1^{er} lot. Enfin, nous avons seulement injecté le virus dans les tumeurs du 3^e lot, sans irradier.

Nous avons alors pu observer que les tumeurs du 1^{er} lot continuaient à croître avec la même vitesse — ce qui s'explique par le fait que la dose de 5000 r était insuffisante — et que le développement des tumeurs du 2^e groupe était à peu près identique à celui des tumeurs du 1^{er} ; par contre les tumeurs du 3^e groupe, dans lesquelles nous avons injecté le virus, avaient un développement ralenti uniformément et régulièrement par rapport aux précédentes.

En outre, 16 jours après l'injection, nous avons soumis une tumeur du 2^e et une tumeur du 3^e lot au test de SAITO et YOSHINOSUKE SAKURANE chez le lapin, pour déceler le virus. La réaction ne s'est révélée positive par l'infiltration et l'éry-

thème que pour la tumeur du 3^e lot. Un frottis de cette même tumeur coloré au Giemsa nous a permis de mettre en évidence des corpuscules de GUARNIERI.

Ces résultats expérimentaux nous ont conduit aux conclusions suivantes :

a) Le virus se trouvant dans les tumeurs irradiées est tué par les irradiations de R. X. De même BRUYNOGHE (1925) a montré que la vaccine est détruite lorsqu'elle est soumise à l'action du radium et qu'elle n'agit par conséquent plus sur les lapins;

b) le virus ralentit l'accroissement de la tumeur;

c) la tumeur est très peu radiosensible.

SAMSSONOW (1932) de son côté a trouvé que les tumeurs de la mamelle de la souris ne présentent qu'une très faible radiosensibilité; néanmoins, il a réussi à faire disparaître des tumeurs en appliquant des doses de 9600 r. Il a noté une grande variabilité dans la radiosensibilité des tumeurs suivant les animaux.

Le but de nos expériences, qui était de sensibiliser la tumeur aux R. X., se révéla donc impossible à atteindre car les radiations tuent le virus; mais en revanche nous avons pu constater un fait nouveau : l'action du virus qui ralentit l'accroissement de la tumeur.

Ayant abouti à ces conclusions, nous avons tenté de déterminer quelle serait l'évolution des tumeurs si l'on injectait le virus périodiquement, et immédiatement après chaque irradiation, afin qu'il ne soit pas détruit.

Dans ce but, nous avons greffé 4 lots de 50 souris chacun : le 1^{er} lot était celui des témoins; tous les 2 jours nous avons irradié le 2^e lot (R. X. seuls) avec 1000 r jusqu'à la dose totale de 7000 r; le jour où nous avons commencé les irradiations du 2^e lot, nous avons injecté le virus dans les tumeurs du 3^e lot (virus seul) en répétant l'opération 5 jours après pour être sûr que la tumeur était bien injectée de virus; nous avons enfin irradié les tumeurs du 4^e lot (R. X. + virus) dans les mêmes conditions que celles du 2^e, mais en injectant le virus immédiatement après chaque séance.

Les mesures des volumes ont été entreprises dès qu'il y eut possibilité pratique d'évaluer les dimensions des tumeurs, soit environ 10 jours après la greffe. L'origine du graphique suivant correspond à l'époque de la greffe.

Si nous examinons le graphique Fig. 1, nous en pouvons tirer les conclusions suivantes :

a) Le virus ralentit régulièrement l'accroissement de la tu-

meur : ainsi, 30 jours après la greffe, le volume des tumeurs des témoins est en moyenne de 4950 mm³ et celui des tumeurs auxquelles on a injecté le virus de 1950 mm³;

b) la tumeur irradiée commence à régresser pour une dose supérieure à 5000 r environ sans parvenir cependant à une destruction complète, la dose totale étant 7000 r ;

c) La régression de la tumeur est légèrement plus accentuée pour le groupe qui a reçu le virus immédiatement après les

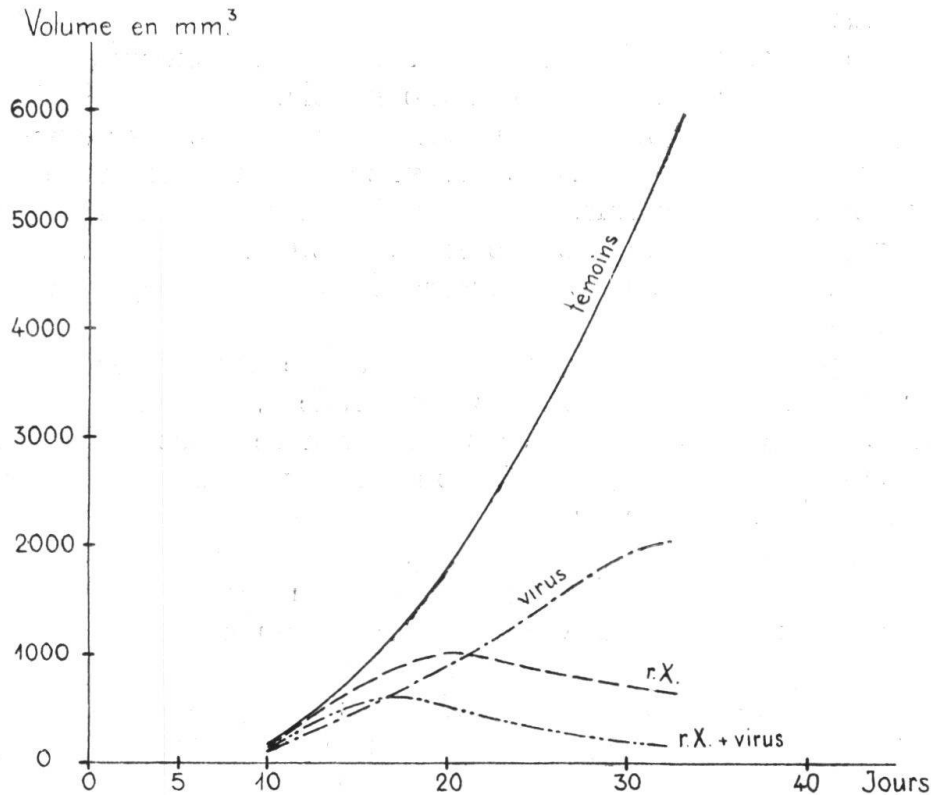


FIG. 1. — Volume moyen des tumeurs en fonction du temps.

irradiations que pour les tumeurs qui n'ont été qu'irradiées : ainsi, 30 jours après la greffe, le volume des tumeurs irradiées est en moyenne de 700 mm³ et celui des tumeurs irradiées et injectées de virus de 190 mm³. L'écart entre ces deux valeurs est supérieur au double de la somme des erreurs à craindre sur la moyenne arithmétique de chaque groupe, ce qui nous autorise à conclure que l'action du virus contribue à freiner la croissance des tumeurs, concurremment avec celle des R. X. Il est possible, toutefois, que les injections répétées, par leur action mécanique, entrent pour une part dans cette accentuation du ralentissement.

Nous avons aussi suivi la survie des animaux de cette série après les différents traitements. La survie est comptée à partir du commencement des mesures des volumes (l'origine de la Fig. 2 correspondant à l'abscisse 10 de la Fig. 1).

Si l'on compare les différents groupes, nous voyons que les témoins présentent la plus faible survie et que la mortalité des animaux auxquels on a injecté le virus est forte au début : en effet, nous ne devons pas oublier que la constitution particulière de ces animaux les rend très sensibles à toutes les interventions, si délicates soient-elles.

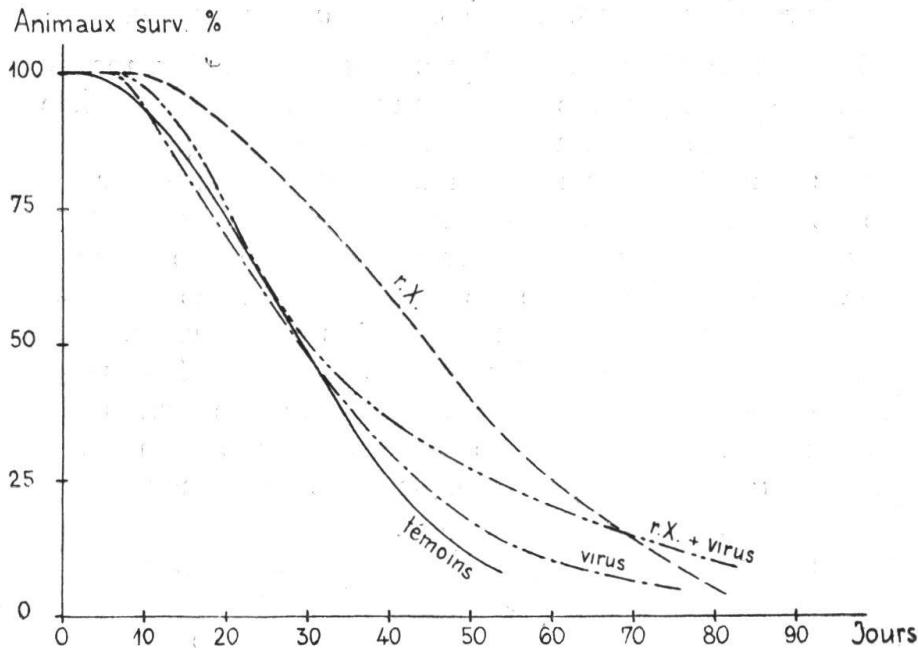


FIG. 2. — Survie des animaux.

Nous constatons qu'au début du traitement le groupe soumis aux R. X. seuls présente la plus faible mortalité.

La survie des animaux soumis à l'action des R. X. + virus, comparée à celle des autres groupes, s'améliore à mesure que le temps s'écoule et finit par dépasser celle du groupe soumis à l'action des R. X. seuls.

Vers la fin de cette dernière expérience nous avons cherché à mettre en évidence l'existence du virus dans la tumeur par la méthode de SAITO YOSHINOSUKE SAKURANE (1935). Nous avons utilisé à cet effet 2 lapins dont nous avons rasé les flancs. Chez le premier, nous avons scarifié légèrement la place en trois endroits : sur le flanc gauche et la partie antérieure et postérieure du flanc droit. Nous avons ensuite frotté

le flanc gauche avec une émulsion de tumeur simple, la partie droite postérieure avec une émulsion de tumeur qui avait reçu du virus 20 jours auparavant. Ce n'est qu'à cet endroit que la réaction s'est montrée par la suite positive.

Nous avons répété les mêmes opérations sur le 2^e lapin : mais nous avons seulement scarifié le flanc gauche et frotté le flanc droit avec du virus. La réaction positive que nous avons pu constater dans ce cas était tout à fait analogue à celle que nous avons constatée sur la partie postérieure droite du 1^{er} lapin.

Appendice : examen histologique des tumeurs.

Les caractères morphologiques des cellules tumorales ont toujours une très grande importance, bien qu'il n'existe pas de caractéristique certaine de la cellule maligne et que le diagnostic morphologique de malignité soit basé sur un ensemble de particularités. C'est pourquoi nous avons voulu étudier les modifications de volume, de forme, de structure et de disposition architecturale de l'adénocarcinome chez la souris après l'avoir soumis aux différents traitements. Dans ce but nous avons greffé 4 groupes de souris (Témoins — R. X. — Virus — R. X. + Virus) et, à des intervalles de quelques jours, nous avons tué une souris de chaque groupe afin de suivre morphologiquement le développement de la tumeur.

Au cours de notre étude, nous avons employé le mélange érythrosine-orange G (v. ROMEIS 1932) (pour préparer ce mélange on filtre 10 cc. d'une solution aqueuse concentrée d'orange G, on dilue avec l'eau distillée à moitié et on ajoute 2 cc. d'une solution alcoolique concentrée d'érythrosine). Les noyaux ont été colorés à l'hémalum.

Témoin.

L'évolution histologique des cellules greffées a été étudiée par JENSEN (1903), BORELL (1905), LEO LOEB (1907), MURRAY (1908), BASHFORD (1910), HAALAND (1911), et d'autres auteurs et récemment par HÖRNER (1936).

2 jours après la greffe, nous avons tué la première souris du groupe des témoins (Fig. 3) : à ce moment, les masses carcinomateuses qui s'étaient développées aux dépens des quelques cellules greffées, formaient des îlots qui plongeaient dans des masses de fibrine infiltrée, de polynucléaires et de lymphocytes. Si la greffe a bien réussi techniquement, ces nodules se trouvent topographiquement entre les muscles de la paroi thoracique et le péritoine pariétal. Nous pouvons confirmer l'obser-

vation de HÖRNER : la pénétration des leucocytes n'entrave pas le développement du greffon et, quand le greffon est entièrement envahi par les leucocytes, il faut admettre une infection du tissu greffé.

Les cellules du greffon montrent parfois des lésions plus ou moins marquées (pycnose du noyau p. ex.) mais il reste des cellules fertiles en nombre variable. Il existe toujours une adénopathie dans laquelle on voit des signes d'inflammation banale et des cellules carcinomateuses qu'on reconnaît à leur volume considérable et à leur couleur foncée. Les éléments

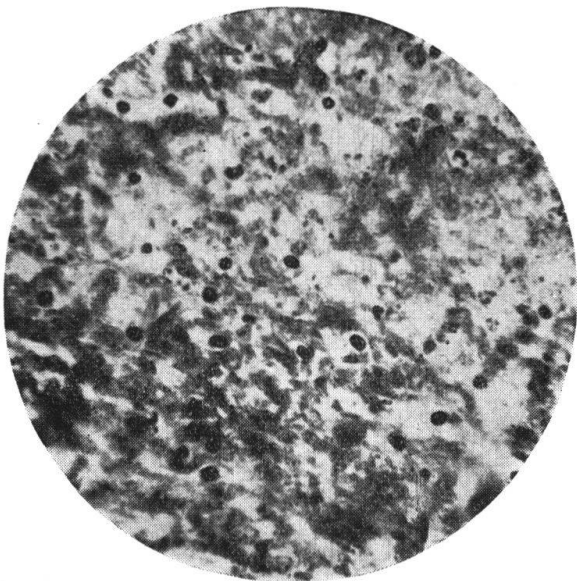


FIG. 3. — Cellules tumorales 48 h. après la greffe. 800 \times . H&E.

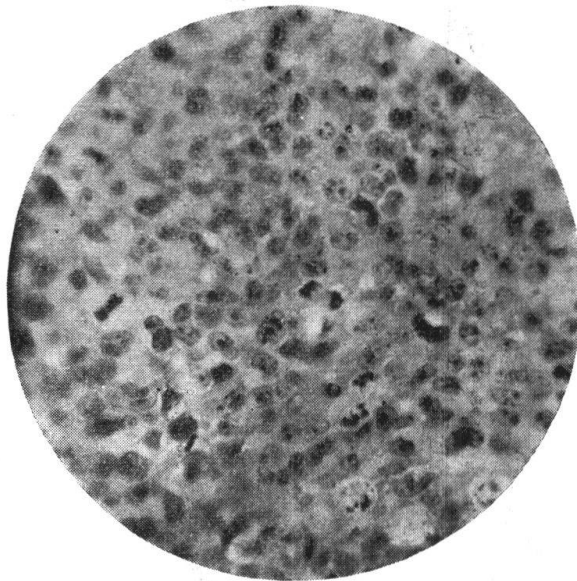


FIG. 4. — Caractère trabéculaire du cancer de la mamelle de la souris. 800 \times . H&E.

cellulaires, aux stades de désintégration, que KUSCHFELDT (1937) décrit et attribue à l'action lytique du tissu ganglionnaire sur les cellules néoplasiques, sont peu nombreux.

Nous avons observé, sur la préparation, à 6 jours de la greffe, que la tumeur forme une masse unique, compacte, bien vascularisée, parcourue par quelques travées vasculo-conjonctives.

Contrairement à l'opinion classique, NICOD (1936) estime que les cancers spontanés de la souris ne sont pas identiques les uns aux autres. Il propose une classification où il distingue les épithéliomas fondamentaux glandulaires et atypiques et les épithéliomas évolutifs. Ainsi, en dehors de la tumeur mixte, du squirrhe vrai et surtout de l'épithélioma endocri-

nien muqueux, on peut dire que l'on constate chez la souris la plupart des types du cancer mammaire observés chez la femme. Toutes les tumeurs que nous avons étudiées avaient le caractère d'épithéliomas fondamentaux atypiques souvent alvéolaires mais surtout trabéculaires (Fig. 4); les cellules épithéliales y prolifèrent, oubliant en quelque sorte qu'elles sont d'origine glandulaire et qu'elles doivent tapisser des cavités sécrétoires: elles se disposent alors en travées solides et en cordons infiltrants dans lesquels on remarque souvent des traces de leur fonction initiale sous forme d'ébauches de cavités nettement isolées en pleines plages solides.

Le noyau des cellules frappe par l'exagération de son volume; il a parfois des dimensions doubles ou triples de celui d'une cellule normale. Nous voudrions mentionner que l'augmentation du volume nucléaire qu'EHRLICH a constatée dans toutes les tumeurs malignes qu'il a examinées l'a amené à émettre l'hypothèse que ce serait là le caractère morphologique spécifique de la cellule cancéreuse. SCHAIRER (1935) au contraire affirme que l'étude des variations, dans la forme et le volume des noyaux des cellules néoplasiques, ne permet pas d'affirmer leur nature maligne. HEINKELE (1936) se rallie à la même conclusion, après avoir étudié les noyaux des tumeurs mammaires de la souris.

La chromatine se dispose d'une façon très variable: elle est extrêmement avide de colorants basiques. Des formations nucléaires acidophiles, parfois volumineuses, apparaissent sous forme d'un gros nucléole isolé; souvent aussi elles se répartissent en une multitude de grains irrégulièrement placés au sein de la chromatine. Le protoplasme est assez pauvre en inclusions.

La division directe est fréquente: elle se fait soit par étirement, soit par clivage du noyau. Mais le nombre de divisions indirectes est surtout frappant: les bipolaires avec chromosomes disposés en anses régulières et symétriques par rapport à la plaque équatoriale sont assez courantes. Elles alternent avec des mitoses légèrement modifiées; les mitoses atypiques sont rares.

La vascularisation de la tumeur est irrégulière; les troncs vasculaires ne dépassent guère le calibre des artérioles; leur type histologique se rapproche de celui des capillaires.

L'adénopathie a tendance à régresser; elle est peu à peu englobée par la tumeur principale.

La tumeur continue à grossir, et vers le 12-15^e jour commence à apparaître une capsule fibreuse qui tend à entou-

rer la tumeur : cette capsule est formée de minces et fins fibroblastes provenant du tissu conjonctif lâche.

Vers le 20^e jour, tandis qu'on observe toujours des masses carcinomateuses solides à la périphérie de la tumeur, apparaissent, vers le centre, des amas de cellules dégénérées dont on peut reconnaître encore avec difficulté les limites cellulaires ; mais dans la plus grande partie de ces éléments, les noyaux ne se colorent plus ; ou bien on n'y observe que des débris cellulaires. Il s'agit là d'une nécrose aseptique attribuée par NICOD à des ruptures de vaisseaux plus ou moins dilatés. On sait d'ailleurs que ces désordres évolutifs ne suffisent ordinairement pas à entraver la marche du néoplasme, car ses îlots actifs s'étendent à la périphérie, en dépit des lésions dégénératives des zones centrales.

Les mêmes principes d'évolution de la tumeur dominent la formation jusqu'au 30-40^e jour, moment où l'animal meurt en général.

Rayons X.

La sensibilité des tissus aux radiations est un phénomène très compliqué et depuis fort longtemps les chercheurs ont essayé de connaître morphologiquement les caractères qui rendent une cellule radiosensible : nous pouvons dire d'emblée qu'il subsiste encore beaucoup d'incertitude à ce sujet parce qu'on ne connaît pas le mécanisme d'action des rayons sur la matière vivante : peut-être la physico-chimie parviendra-t-elle à expliquer ce phénomène dont l'histologie expérimentale n'a pas encore pu découvrir les causes profondes.

Pourtant, certains faits sont bien établis : la division cellulaire représente le moment de la plus grande vulnérabilité.

G. BOHN (1903), après des recherches sur l'action du radium sur les animaux en voie de croissance, est arrivé à cette conclusion : « tout porte à croire que les rayons de radium agissent sur la chromatine ».

REGAUD et BLANC (1906) ont constaté que « vis-à-vis des R. X., comme vis-à-vis des autres causes perturbatrices, la caryocinèse est un moment de moindre résistance des cellules ». De même DUSTIN (1929) affirme que « le noyau cellulaire passe par une phase d'hypersensibilité aux rayons caryoclasiques chaque fois qu'il est à la veille d'une condensation de la chromatine (mitose ou pycnose) ». Les recherches faites sur les modifications histologiques des tumeurs irradiées sont très nombreuses. Les travaux de LACASSAGNE et MONOD (1922), qui résument les travaux d'autres éminents chercheurs comme PER-

THES (1904), DOMINICI (1907), et ceux plus récents de REGAUD (1923), MATRAS (1929), SEULBERGER, SCHMIDT, KROENING (1929), CHEVAL et DUSTIN (1931), ont montré que le rayonnement déclenche les modifications nucléaires suivantes :

a) diminution des caryocinèses normales, les divisions subissant la désintégration pycnotique;

b) élévation des mitoses atypiques (pluricentriques, hyperchromatiques, asymétriques, chromosomes aberrants);

c) les mitoses atypiques provoquent la formation de cellules monstrueuses à noyaux bourgeonnants, polylobés, annulaires, etc.

Comme pour les séries précédentes, nous avons tué des souris, au cours des irradiations successives, afin d'étudier les modes de réaction des cellules néoplasiques et du stroma conjonctivo-vasculaire sous l'influence des rayons.

Notre premier prélèvement a été fait 5 heures après la première irradiation et nous avons été frappé par l'absence presque complète de mitoses. On peut supposer deux faits : ou bien les divisions commencées au début de l'irradiation s'achèvent normalement, cependant que de nouvelles mitoses ne peuvent plus se produire; ou bien les cellules en état de division, et de ce fait particulièrement sensibles, dégénèrent. Ces interprétations sont probablement exactes l'une et l'autre. Quel que soit le mécanisme, le fait est que, 5 heures après le début de l'irradiation déjà, la tumeur ne présente plus que d'exceptionnelles caryocinèses. Cela montre que, du point de vue histologique, il n'existe pas de période de latence dans les lésions produites par les radiations. Cependant nous avons remarqué sur nos coupes que 17 heures après la première irradiation les cinèses réapparaissent déjà et deviennent de plus en plus nombreuses. De même LUDFORD, soumettant pendant une heure l'adénocarcinome mammaire de la souris à l'irradiation d'un foyer de 58 mgr. de radium, a observé une inhibition des mitoses 4 h $\frac{1}{2}$ plus tard.

Selon certains auteurs (ALBERTI et POLITZER 1923), la phase amitotique ou d'arrêt des cinèses est proportionnelle à la dose de R. X. Ce fait expérimental a été confirmé sur des tumeurs humaines par DUSTIN (1929).

Nous pouvons aussi confirmer les recherches précédentes sur les modifications histologiques aux stades plus avancés de l'irradiation. Après la phase amitotique qui, nous l'avons vu, ne dure pour ce type de tumeur et pour cette dose de R. X. que quelques heures, on voit apparaître une phase d'évolution monstrueuse des cellules, particulièrement nette vers le 4-5^e

jour, et caractérisée par l'accroissement du noyau et du cytoplasme¹, par l'augmentation du nombre de mitoses surtout atypiques, par la présence de noyaux bourgeonnants et de cellules à noyaux multiples (Fig. 5). Selon LUDFORD (1932), l'apparition de grandes cellules n'est pas un processus dégénératif, mais paraît être la conséquence d'une modification de la viscosité du protoplasme qui empêche la division cellulaire.

Nous avons observé sur nos coupes que l'irradiation par R. X. provoque aussi une forte sclérose interstitielle avec cicatrization conjonctive progressive, ce qui confirme les recherches

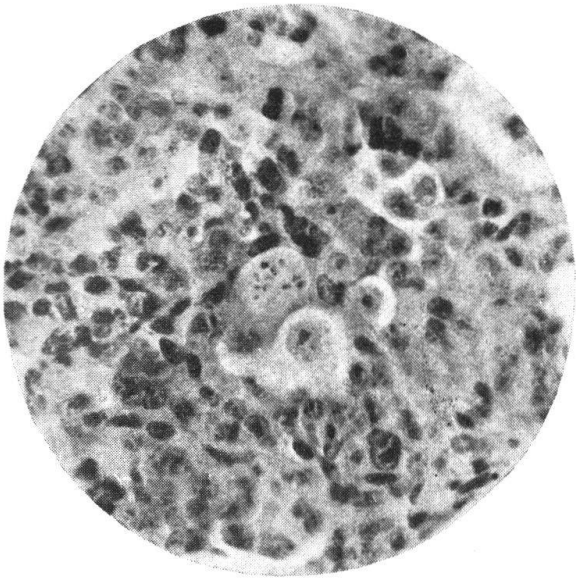


FIG. 5. — Monstruosités cellulaires après irradiation par les R. X. 800 \times . Hémalun-érythrosine.

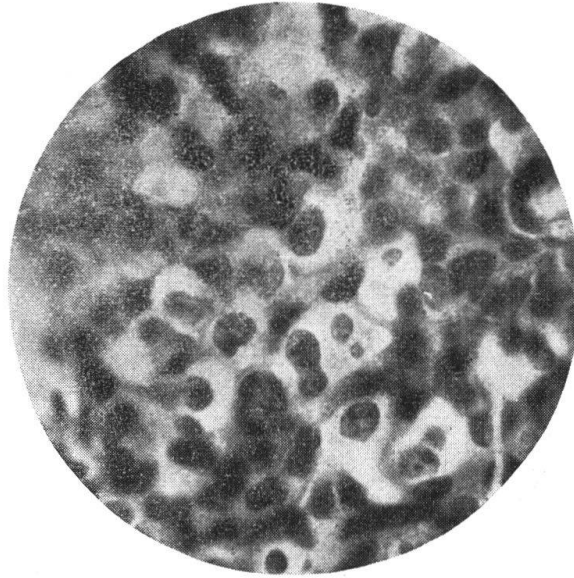


FIG. 6. — Vésiculation parenchymateuse. 1000 \times . Hémalun-érythrosine.

de RUBENS-DUVAL (1923), LABORDE (1924), ROUSSY (1929), MATRAS (1929), LEROUX (1930) : cette sclérose est l'indice d'une réaction efficace susceptible d'aboutir à la destruction ou à la modification des éléments cellulaires néoplasiques.

WICKAM (1925) a distingué des cas à évolution favorable, dans lesquels on constate à la suite de l'irradiation une destruction des cellules épithéliomateuses sans action franchement nocive sur le stroma et des cas à évolution défavorable, dans lesquels la persistance anormale de cellules épithéliomateuses s'associe à l'action destructive sur le stroma : il y aurait d'autres

¹ Attribuée par FAILLA (1937) à une différence dans la concentration ionique au travers de la paroi cellulaire.

cas dont l'évolution ne peut être prévue; ils sont caractérisés à la fois par la destruction des cellules épithéliomateuses et l'action nocive sur le stroma. Il faut donc, au cours du traitement des tumeurs par les rayonnements, tenir compte à la fois de la radiosensibilité des cellules néoplasiques et de la fragilité du stroma. Nous avons l'impression que, pour le type de tumeur étudié, la réaction du stroma conjonctivo-vasculaire est favorable: ainsi p. ex. la nécrose fibrinoïde des parois vasculaires est à peine manifeste: cependant la réaction scléreuse n'arrive pas à arrêter l'évolution des éléments néoplasiques, qui échappent à l'action des radiations.

Nous ne voudrions pas terminer ce chapitre sur les modifications histologiques à la suite de l'irradiation sans rappeler que les rayons ont certainement, à côté d'une action électivement cellulaire, une action sur le milieu et sur les humeurs dans lesquelles baignent les cellules; nous sommes persuadé que les études ultérieures révéleront des changements physico-chimiques, qui accompagnent ou même précèdent les signes morphologiques.

Virus.

L'injection intratumorale de virus a été faite environ 15 jours après la greffe.

17 heures après l'injection, la tumeur est déjà en partie nécrotique; les contours cellulaires sont peu nets et les noyaux peu colorables; on observe dans ces plages nécrosées beaucoup de débris nucléaires. Dans les îlots cancéreux non nécrosés, les travées conjonctives sont bien marquées. Le protoplasma des cellules est relativement clair: le nombre des mitoses paraît être réduit et les chromosomes sont plus volumineux. En même temps que les mitoses on voit des amitoses.

Mais ce n'est que 2 ou 3 jours après l'injection qu'on observe les modifications histologiques les plus intéressantes (Fig. 6): on voit déjà au faible grossissement que la coupe est plus transparente. Les masses nécrotiques sont très abondantes; on y trouve aussi des îlots de cellules non nécrosées, qui présentent une augmentation de volume et dont le protoplasme est beaucoup plus clair qu'au stade précédent.

Nous sommes en présence d'une vraie vésiculation parenchymateuse et plus particulièrement de l'altération ballonisante qu'UNNA (cité par DARIER) a décrite pour la première fois dans le cas du zona. Cette altération ballonisante a été observée par LEDINGHAM (1932) dans les cellules épithéliales. Elle existe également dans la varicelle, la variole et moins fréquemment l'herpès. Il est possible qu'elle caractérise les « épithélioses »

à l'ultravirus. L'altération ballonisante n'est en tout cas que le terme ultime d'une série d'altérations. L'augmentation de volume et l'aspect clair de la cellule sont les premiers symptômes de la lésion initiale. Puis le noyau lui-même s'altère et la chromatine se dissout presque entièrement. Il en reste une poussière qui va s'appliquer contre la membrane nucléaire en formant un revêtement plus ou moins épais. Dans quelques cellules, le noyau se multiplie par division directe; le cellule renferme alors deux ou trois noyaux juxtaposés dans lesquels la chromatine se dissout en grande partie et se dispose en coque, comme dans le noyau des cellules voisines qui ne s'est pas encore divisé. Les cellules multinucléées peuvent devenir

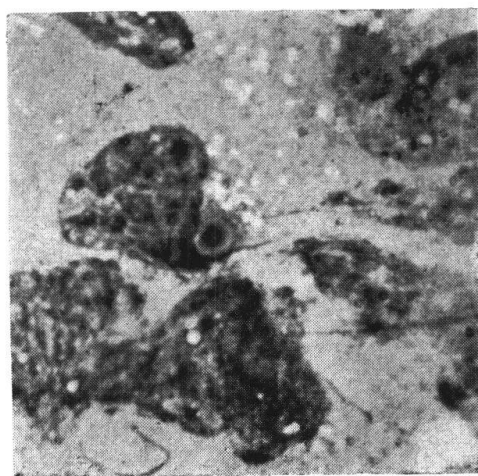


FIG. 7. — Corpuscules de Guarnieri dans les cellules tumorales.
2000 \times . Giemsa.

énormes. Toutes ces cellules tendent à se séparer les unes des autres. En se séparant, elles deviennent sphériques. Quelques-unes paraissent creuses (arrondies et vides comme des ballons, d'où le nom d'altération ballonisante donné à l'ensemble du processus).

La vésiculation paranchymateuse des cellules tumorales est une preuve histologique de la présence du virus dans les humeurs tumorales; et c'est aussi une preuve, à côté des preuves clinique et bactériologique, de la parenté entre le virus de la variole et celui de la vaccine, employé pour nos expériences.

Qu'il nous soit permis d'apporter une autre preuve histologique de la maladie que nous avons provoquée dans le tissu tumoral.

En 1892, dans un célèbre article de l'*Archivio per le scienze mediche*, GUARNIERI décrit le premier des corpuscules fortement colorables par le carmin boracique, l'hématoxyline, la safranine, le rouge de Magenta, etc., après inoculation de vac-

cine dans différents organes (muqueuse labiale et cornée de lapin). Les mêmes corpuscules ont été trouvés dans les lésions varioleuses. Ils se trouvent dans les espaces clairs du protoplasme et peuvent avoir un volume variable. Ils atteignent souvent la moitié du volume nucléaire; parfois ils sont ramenés à de très petites dimensions et deviennent comparables à des microcoques.

GUARNIERI n'a vu que très rarement ces corpuscules adhérents au noyau: dans ce cas, ils se déforment en s'adaptant à la membrane nucléaire. On sait que GUARNIERI a émis l'hypothèse qu'il s'agissait là d'un parasite vivant.

Si l'interprétation première de GUARNIERI n'est plus acceptée, il n'en reste pas moins que ces corpuscules ont toujours une grande importance tant au point de vue scientifique que dans le diagnostic.

Certains auteurs (HERBERG (1936), EYER (1937) ont montré qu'on pouvait colorer ces corpuscules par la coloration de Giemsa. En colorant des frottis de tissu tumoral, nous avons pu obtenir des corpuscules de GUARNIERI tout à fait identiques à la description classique (Fig. 7). Jamais nous n'avons trouvé ces corpuscules à l'intérieur du noyau: ils sont toujours disposés à la périphérie des cellules tumorales; selon GUARNIERI les corpuscules intranucléaires sont très rares.

Les corpuscules sont toujours entourés d'un espace clair enclavé dans le protoplasme: ils sont plus ou moins volumineux. Au cours de recherches histologiques sur l'action du virus vaccinal sur les cellules tumorales et sur les cellules du testicule du rat et des souris, LUDFORD n'a pas trouvé de corpuscules spécifiques du virus. Il a observé que le milieu de l'endroit inoculé, au bout de quelques jours, devenait nécrotique et entouré de cellules présentant une vacuolisation du cytoplasme.

La maladie que nous avons provoquée dans le tissu tumoral arrive à son maximum autour du 2-3^e jour; par la suite le processus s'apaise. C'est ainsi que l'examen du 5^e jour environ montre beaucoup de masses nécrotiques et des cellules intactes qui, presque toutes, ont perdu la structure de vésiculation parenchymateuse. Les masses hémorragiques sont abondantes; le tissu conjonctif est assez bien développé; les mitoses ne sont pas très nombreuses et, en général, typiques.

Rayons X + virus.

2 jours après le commencement du traitement, les préparations présentent de larges zones de nécrose: nous avons ob-

servé sur nos coupes les modifications dues à l'injection de virus (altération ballonisante, vésiculation parenchymateuse, cellules avec protoplasme très clair) et les modifications aux irradiations (monstruosités cellulaires, mitoses atypiques, etc). Il n'est pas étonnant qu'avec ces deux facteurs qui troublent l'eugénisme cellulaire la nécrose devienne particulièrement intense aux stades suivants : il reste cependant toujours des îlots carcinomateux.

Nous tenons à spécifier que les observations histologiques des tumeurs de ce lot ont été faites suivant le même rythme que celles des groupes précédents.

CONCLUSIONS

Toutes les méthodes chimiques ou physiques, employées jusqu'à maintenant pour augmenter la radiosensibilité des cancers, se sont montrées inefficaces et sont aujourd'hui abandonnées : la raison fondamentale de cet échec est l'utilisation de substances qui ne possèdent pas la propriété indispensable de se fixer principalement sur le parenchyme tumoral, afin de le rendre plus sensible aux radiations que le tissu ambiant : nous avons utilisé les ultravirus, dont la propriété fondamentale est le tropisme pour la matière vivante et tout particulièrement pour les cellules en voie de régénération.

Nous avons observé expérimentalement que les ultravirus sont inutilisables dans ce but, parce qu'ils sont détruits par les radiations mêmes.

Cependant nous apportons une nouvelle contribution à l'étude biologique du cancer en montrant que le virus employé dans nos expériences ralentit régulièrement l'accroissement de la tumeur greffée : cette action biologique a été montrée histologiquement par la description de la vésiculation parenchymateuse et celle des corpuscules de GUARNIERI dans les cellules tumorales.

* * *

Nous souhaitons que de nouvelles recherches soient entreprises, en utilisant un virus dont le pouvoir inhibiteur serait accru, en changeant soit la technique d'expérimentation soit le type de virus par exemple.

* * *

Travail du *Centre anticancéreux romand* (Directeur : Professeur Rosselet). Les préparations histologiques ont été contrôlées par M. le Professeur Landau.

RÉSUMÉ

L'auteur, en appliquant la propriété du biotropisme des ultravirus, démontre, par une série d'expériences, que l'injection intratumorale de virus vaccinal ralentit l'accroissement de l'adénocarcinome greffé de la mamelle de la souris. Il complète l'étude par une documentation histologique.

Riassunto.

L'autore, applicando la proprietà del biotropismo degli ultravirus, dimostra con una serie de esperienze che l'iniezione intratumorale di virus vaccinicò ritarda lo sviluppo dell'adenocarcinoma innestato della mammella del sorcio. Egli completa lo studio con una documentazione istologica.

Summary.

Applying the property of biotropism of the ultravirus, the author shows in a series of experiments that the intratumoral injection of vaccinal virus slows down the development of the inoculated adenocarcinome of the mamella of the mouse. He completes his study by a histological documentation.

Zusammenfassung.

Der Autor wendet die Eigenschaft des Biotropismus des Ultravirus an und zeigt in einer Reihe von Versuchen, dass die intratumorale Injektion des Vaccinevirus das Wachstum des übertragenen Adenocarcinoms der Mammella der Maus verlangsamt. Er vervollständigt seine Studie durch eine histologische Untersuchung.

BIBLIOGRAPHIE

Généralités.

- BAUER, K.-H. — Fortschritte der experimentellen Krebsforschung, *Arch. f. Klin. Chir.*, 1937, 189, 123-184.
- CRAMER, W. — On the aetiology of cancer of the mamma in the mouse and in man, *Amer. J. Cancer*, 1937, 30, 318-331.
- GASSUL, R. — Beitrag zur Aetiologie des Krebses, *Strahlentherapie*, 1936, 57, 20-31.
- LUMIÈRE, A. — Le cancer est-il une maladie humorale ou cellulaire ? *Bull. Assoc. franç. ét. du cancer*, 1932, 21, 579-595.
- RONDONI, P. — La specificità della cellula del cancro, *Scientia*, 1932, 51, 216-227. — La biologia della cellula del cancro, *Acc. med. Gênes*, 1934, 1, 1-18. — Il cancro. Istituzioni di patologia generale dei tumori. Casa editrice Ambrosiana, Milano, 1946.
- ROUSSY, G. — Le cancer dans l'histoire de la médecine, *Presse méd.*, 1927, 54. — L'orientation actuelle des idées sur le cancer, *Ann. méd.*, 1928, 24, 345-359 — The nature of cancer, *Rep. of the internat. Conf. on Cancer*, Londres, 1928, 14-17. — Le cancer, Masson, Paris, 1929.

Cancer de la souris.

- BELONOVSKI : cité par NIKOLSKI.
 BORREL et HAALAND. — *C. R. Soc. Biol.*, 1905, 58, 14.
 DOBROVOLSKAIA-ZAVADASKAIA, N. et KOBOZIEFF, N. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, 568-571 et 1935, 119, 83-85.
 — et NEKHOROCHEFF, I. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 697.
 HAALAND. — 4th *Scient. Rep. of the Imp. Cancer Research Fund*, 1911, 1.
 HÖRNER, O. — *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1936, 43, 377-385.
 JENSEN, C.-O. — *Centralbl. f. Bakt.*, 1903, 34, 28 et 122.
 JOYET, G. et MERCIER, P. — *Bull. Soc. vaud. Sc. nat.*, 1940, 61, 181-222.
 LOEB, L. — *Arch. f. Klin. Chir.*, 1903, 70. — III^e Congrès Amer. Assoc. f. Cancer Research, 1907.
 MORAN, H. — *C. R. Soc. Biol.*, 1891, 43, 289.
 MURRAY, I.-A. — 3th *Scient. Rep. of the Imp. Cancer Research Fund*, 1908, 69.
 NICOD, J.-L. — *Bull. Assoc. franç. ét. du cancer*, 1936, 25, 743-758.
 NIKOLSKI, J.-N. — *Voprossy Onkologii*, Kharkoff, 1930, 4, 156-158.
 REGAMEY, J. — *Bull. Soc. vaud. Sc. nat.*, 62, 1942, 119-134.
 SCHREK : cité par JOYET et MERCIER.

Radiothérapie et Radiosensibilité.

- ABRAMOVITCH, I. — *Tésissy dokladov na pervome siezdé oncologov Ukraïny*, Kiev, 1938, 171-172.
 BARKLA : cité par FUCHS.
 BECLERE, A. — *J. de radiol.*, sept. 1924. — *Acta radiol.*, Stockholm, 1926, 6, 141-146.
 BERNABEO : cité par ROSSELET.
 BORAK, J. — *Strahlentherapie*, 1932, 44, 601-654 et 1938, 61, 63-84. — *Wiener med. Wochenschr.*, 1937, 87, 736-739.
 BORREL, DE COULON et BOEZ. — *C. R. Soc. Biol.*, 25 novembre 1932.
 CHABTREE, G. et CRAMER, W. — *Proc. R. Soc. B. Londres*, 1932, 113, 226-250.
 CRAMER, H. — *Med. Klin.*, 1930, 26, 79-83.
 DENIER : cité par FUCHS.
 DUPONT et LEROUX. — *Bull. Assoc. franç. ét. du cancer*, janvier 1923.
 EWING, J. — *Radiology*, Chicago, 1927, 13, 313-318 et 1930, 14, 186-187.
 FUCHS, G. — *Strahlentherapie*, 1936, 55, 473-480.
 HILMAR : cité par ROSSELET.
 HUZITA, Y. — *Jap. J. Obst. Gyn.*, 1938, 21, 370-384.
 JOLY. — *C. R. Soc. Biol.*, 14 juin 1923.
 KNOX. — *Radiology*, St-Paul, 1928, II, 229-239.
 KOTHE : cité par ROSSELET.
 LABORDE, S. — *J. de radiol.*, juillet 1924.
 — , HUGUENIN, R. et AMAN-JEAN, F. — *Bull. Assoc. franç. ét. du cancer*, 1930, 19, 15-19.
 LACASSAGNE, A. — *Atti del VII Congr. Soc. ital. di Radiol. med.*, 1926, Naples. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, 459-461.

- LACASSAGNE, A. et MONOD, O. — *Arch. path. gén. et expér. et anat. path.*, 1922, 1.
 — et JOLY. — *C. R. Soc. Biol.*, 7 juillet 1923.
 LAQUEUR : cité par FUCHS.
 LIEBSNY : cité par FUCHS.
 LOEB : cité par FUCHS.
 MAISIN, J. et PICARD, E. — *Rev. belge Sc. méd.*, avril 1930.
 MORTEN : cité par ROSSELET.
 MOTTRAM, J.-C. — *Acta radiol.*, Stockholm, 1931, 12, 1-7.
 REGAUD. — *C. R. Soc. Biol.*, 8 avril et 13 mai 1922. — *Bruxelles médical*, 5 juillet 1923. — *J. de radiol.*, 1920 et 1923. — *Amer. J. Roentgen.*, 1929, 21, 16-23.
 ROHRER : cité par FUCHS.
 ROSSELET, A. — *Praxis* 4, 11 et 18 mai 1925. — *Actes Soc. helv. Sc. nat.* 1927, 243. — *Ann. anat. path. et anat. norm.*, nov. 1931.
 ROUSSY, LABORDE, LEROUX et PEYRE. — *Bull. Assoc. franç. ét. du cancer*, juillet 1922. — *Congrès du cancer*, Strasbourg, 1923.
 RUSS, SCOTT et CHABERS. — *The Lancet*, janvier et février 1922.
 SAMSSONOW, N. — *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1932, 36, 442-458.
 SCHWARZ : cité par FUCHS.
 SITTENFIELD, M. — *Amer. J. Roentgen.*, 1928, 19, 150-156. — *Radiology*, Nouvelle-Orléans, 1934, 22, 490-492.
 SNOW, W.-B. — *Ve Congrès internat. Physioth.*, Liège, 1930, 22-25.
 WERNER : cité par ROSSELET.
 WINTZ : cité par ROSSELET.

Virus vaccinal.

- ANDERSEN, O. — *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, 1937, 90.
 BIJL, J.-P. — *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr.*, 52, 545-624.
 BLANC, G. et CAMINOPETROS, J. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 89, 38-40.
 BRUYNOGHE, R. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 92, 1110-1112.
 CALMETTE et GUERIN. — *Ann. Inst. Past.*, 1901, 15, 161.
 CAMUS. — *Bull. Acad. Méd.*, 1916, 76, 342.
 CHAVEAU. — *Rev. mens. méd. et chir.*, 1877, 241.
 CH'EN, W.-K. — *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, 1934, 31, 1252-1255.
 DARIER, J., CIVATTE, A., FLANDIN, C. et TZANCK, A. — *Histopathologie. Nouvelle pratique dermatologique*, 1936, 279-333. Masson, Paris.
 DOUGLAS, SMITH et PRICE. — *J. of Path. and Bact.*, 1929, 32, 99.
 DRESEL et SANDER. — *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, 1934, 81, 457.
 DURAN-REYNALS, F. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 99, 6.
 EYER, H. — *Zentralbl. f. Bakt.*, 1937, 172-180 et 187-193.
 FELLER, H.-E., ENDERS, J.-F. et WELLER, T.-H. — *J. of exper. Med.*, 1940, 72, 367-388.
 GASTINEL, P. et FASQUELLE, R. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 1554-1557 et 1941, 135, 30-32.
 GILDEMEISTER et HILGERS. — *Zentralbl. f. Bakt.*, 1930, 117, 258.
 GINS, H.-A., HACKENTHAL, H. et KAMENTZAWA, N. — *Zeitschr. f. Hyg.*, 1929, 110, 429-441.
 GINS et WEBER. — *Zeitschr. f. Hyg.*, 1916, 82, 143.

- GOODPASTURE, E.-W., WOODRUFF, A.-M. et BUDDINGH, G. *Amer. J. Path.*, 1932, 8, 271-282.
- GUARNIERI, G. — *Arch. per le Scienze med.*, 1892, 16, 404.
- HAAGEN, E. — Ueber das Verhalten des Variola-Vaccinevirus in der Gewebekultur, *Zentralbl. f. Bakt.*, 1928, 109, 31-44. — *Zentralbl. f. Bakt.*, 1933, 129, 237-254. — *Erg. Hyg.*, 1936, 18, 193-250.
- , GILDEMEISTER, E. et CRODEL, B. — *Zentralbl. f. Bakt.*, 1932, 124, 478-482.
- HASSKO, A. — *Zeitschr. f. Hyg.*, 1930, 111, 561-570.
- HAUDUROY, P. — Les ultravirus et les formes filtrantes des microbes, Masson, Paris, 1929. — *J. suisse de Méd.*, 1941, 44.
- HERBERG, K. — *Klin. Wochenschr.*, 1936 II, 1385-1389.
- HOAGLAND, C.-L., GEORGE, I., LAVIN, J., SMADEL, E., RIVERS, T.-M. — *J. of exper. med.*, 1940, 72, 139-147.
- KIMURA et FUJISAWA. — *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, 1931, 69, 437.
- LEDINGHAM, J.-C.-G. — *Brit. J. of exper. path.*, 1924, 5, 332-349. — *Brit. med. J.*, 1932, 3751, 953-957.
- LEVADITI, C. — *Bull. Acad. méd.*, 1937, 3, 118, 278-284.
- et NICOLAU, S. — *C. R. Ac. Sc.*, 1922, 174, 1649-1652. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 86, 986-989 et 1923, 89, 363. — *Ann. Inst. Past.*, 1923, 37, 443-447.
- et VOET, J. — *Presse méd.*, 1937 I, 113-117.
- LUDFORD, R.-J. — *Proc. R. Soc. B.*, Londres, 1928, 102, 406-418.
- MAITLAND, H.-B., LAING, A.-W. et LYTH, R. — *Brit. J. of exper. path.*, 1932, 13, 90-96.
- MOLINA, L. — *Boll. Ist. seroter.*, Milan, 1937, 16, 383-392.
- MUCKENFUSS, R.-S., CORDOCK, H.-A., HARTER, I.-S. — *Amer. J. of path.*, 1932, 8, 63.
- MUENSTERER, H.-O. — *Zentralbl. f. Bakt.*, 1936, 136, 177-181.
- NAUCK, E.-G. et PASCHEN, E. — *Zentralbl. f. Bakt.*, 1932, 124, 91.
- NELSON, J.-B. — *Proc. Soc. exper. biol. a. med.*, 1940, 43, 110-112.
- OHTAWARA. — *Zentralbl. f. ges. Hyg.*, 1923, 4, 149 et 1924, 6, 446.
- OLITSKY et LONG. — *J. of exper. med.*, 1929, 50, 263.
- PARKER jr, F. et NYE, R.-N. — *Amer. J. of path.*, 1925 1, 325-335.
- PASCHEN, E. — *Verh. 9. internat. Kongr. Dermat.*, 1936, 2, 225-227.
- PLOTZ, H. — *C. R. Acad. Sc.*, 1922, 174, 1265.
- SAITO, D. et YOSHINOSUKE SAKURANE. — *Jap. J. of dermat.*, 1935, 37, 142-143.
- SARIAN, J. — Thèse, Lausanne, 1940.
- SCHMIDT, W. — *Zentralbl. f. Bakt.*, 1936, 136, 260-263.
- SEIFRIED, O. — *Erg. Path.*, 1936, 31, 201-235.
- STEVENSON : cité par BIJL.
- TOGUNOWA, A. et BAIDAKOVA, Z. — *Zeitschr. f. Mikrobiol.*, 1934, 12, 320-334.
- UNNA : cité par DARIER.
- VANSELOW et FREYER : cités par GINS et WEBER.
- WATANABE. — *Arch. f. Hyg.*, 1924, 92, 359.
- WIDELock, D. — *J. of infect. Diseases*, 1938, 62, 27-35.

Histo-pathologie.

- ALBERTI, W. et POLITZER, G. — *Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsmech.* 1923, C, 83. — *Strahlentherapie*, 1926, 21, 535-549.
- BAGOZZI, U.-C. — *Tumori*, Milan, 1932, 7, 280-288.
- BASHFORD, E.-F. et collab. — *Scient. Rep. of the Imp. Cancer Research Fund., Berl. Klin. Wochenschr., Zeitschr. f. Krebsforsch.* : 1907-1910.
- BOHN, B. — *C. R. Acad. Sc.*, 27 avril et 4 mai 1903.
- DAUDET : cité par GASSUL.
- DOMINICI, H. — *Arch. d'électr. méd.*, 1907, 15, 835.
- DUSTIN, A.-P. — *Strasbourg méd.*, 1929, 79, 20 février. — *Rev. méd. de l'Est*, Nancy, 1929 1^{er} et 15 janv. et 1^{er} fév. — *Ann. et Bull. Soc. R. Sc. méd. et nat.*, Bruxelles, 1931, 3-4. — *Bull. Soc. franç. dermat. et syphilogr.*, 1932, 7, 929-946.
- et CHEVAL, M. — *Théorie et pratique de la télécuriethérapie*, Masson, Paris, 1931.
- EHRICH, W. — *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1936, 44, 308-324.
- FAILLA, G. — *Acta Unio internat. contra cancrum*, 1937, 2, 219.
- FISCHER, W. — *Zentralbl. f. Path.*, 1929, 46, 263-266.
- FORESTIER : cité par ROSSELET.
- GAMBAROW, G. — *Strahlentherapie*, 1931, 41, 531-542.
- HANAU. — *Erfolgreiche experimentelle Uebertragung von Carcinom*, *Fortschr. d. Med.*, 1899 V.
- HEINKELE, T. — *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1936, 43, 323-336.
- KAVEZKI, R. — *Tésissy dokladov na pervome siezde onkologov Oukrainy*, Kiev, 1938, 40-43.
- KUSCHFELDT, R. — *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1937, 46, 247-253.
- LEROUX, R. et PERROT, M. — *Bull. Assoc. franç. ét. cancer*, 1930, 19, 439-448.
- LUDFORD, R.-J. — *Rep. on the investig. of the Imp. Cancer Research Fund*, 1932, 10, 125-168.
- MACCARTY, W.-C. — *Amer. J. of Cancer*, New-York, 1934, 20, 403-407. — *Amer. J. Roentgen.*, Springfield, 1937, 37, 365-367.
- MANZINI, C. — *Arch. di Radioter. et Biofisica*, Bologne, 1937, 4, 24-39.
- MATRAS, A. — *Wiener Klin. Wochenschr.*, 1929, 42, 293.
- NABIAS : cité par ROSSELET.
- PERTHES. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1904, 111, 632 et 668.
- REGAUD, CL. et BLANC, J. — *C. R. Soc. Biol.*, 1906, 61, 163 et 390.
- ROMEIS, B. — *Taschenbuch der mikroskopischen Technik*, Oldenburg, München u. Berlin, 1932.
- RONDONI, P. — *Boll. Liga ital. per la lotta contro il cancro*, 1934, 8, 49-55.
- RUBENS-DUVAL. — *Congrès du Cancer*, Strasbourg, 1923.
- SEULBERGER, P., SCHMIDT, W. et KROENING, F. — *Strahlentherapie*, 1929, 31, 467-494.
- SCHAIRER, E. — *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1935, 43, 1-38.
- ULESCO-STROGANOWA, K. — *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1927, 25, 394-406.
- WICKHAM, Y.-L. — *Thèse*, Paris, 1925.