

Injektion beliebiger Flüssigkeitsmengen. Offenbar saugte sich der nur in diesem Fall verwendete, zu dünne PVC-Katheter (innerer Ø 0,5 mm, äusserer Ø 1 mm) beim Anziehen des Spritzenkolbens an der Portalwand fest. Um derartige Schwierigkeiten – auch eventuell mit stärkeren Kathetern – bei chronischen Versuchen zu vermeiden, erscheint, neben einer Silikonisierung zur grösseren Sicherheit vor Blutgerinnung, eine seitliche Fensterung des in der Vene liegenden Katheterendes zweckmässig.

Eine von uns anfangs befürchtete Schädigung des von der Gefässunterbindung betroffenen Ileumstückes war nicht zu beobachten. Bei der an einem Tier zur Entfernung des Katheters unternommenen Relaparatomie zeigte der entsprechende Abschnitt keinen Unterschied in Konsistenz und Farbe zum übrigen Dünndarm. Die Blutversorgung scheint von Anastomosen übernommen zu werden.

In drei Fällen entfernten wir die Katheter ohne Eröffnung der Bauchhöhle perkutan durch langsames Herausziehen unter starkem Eindrücken der Bauchdecken. Schockreaktionen traten dabei nicht auf. Alle Versuchstiere überlebten.

Der Vorteil des beschriebenen Verfahrens gegenüber dem von A.E. DENTON und Mitarbeitern liegt in dem

technisch einfacheren, leberfernen Vorgehen, mit dem die gleichen experimentellen Ergebnisse erreicht werden können.

P. W. JUNGBLUT, BEATRIX LOHMANN,
R. SCHOBER und F. TURBA

Staatliche Milchwirtschaftliche Lehr- und Forschungsanstalt Wangen, Allgäu, den 15. Februar 1955.

Summary

A method is described for the introduction of a PVC-Catheter into the portal vein of dogs. The catheter is introduced into one of the mesenteric veins of the ileum and pushed through the vena mesenterica communis until the portal vein is reached. The catheter, the end of which is fixed to the skin on the outside, can be removed without any injury to the animal by just drawing it out through the skin. The method can be applied for taking blood at various intervals during experiments on absorption, measurement of blood pressure in the portal vein and its branches, for the injection of substances directly into the liver, etc., on unanaesthetized animals.

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

STUDIORUM PROGRESSUS

Influence de la β -mercaptoprothylamine sur la réponse de l'intestin grêle du rat à une irradiation röntgénienne localisée

Par P. DESAIVE et JOSEPHINE VARETTO-DENOËL¹

Historique de la question. On sait avec certitude que la β -mercaptoprothylamine ($\text{SH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$) étudiée par BACQ et ses collaborateurs² protège à 100% contre une dose totale de 700 r, des Souris C57 noires qui seraient à coup sûr tuées en 8 à 15 jours par cette irradiation *in toto*; on a par ailleurs de bonnes raisons de penser que cette amine si remarquable agit dans un sens analogue à celui d'autres substances, comme le cyanure de potassium et la cystéine, dont l'action protectrice – bien que moins marquée – a été connue plus tôt; et, comme le croit très justement BACQ, on est en droit d'admettre que la radioprotection réalisée par des produits tels que ceux que nous venons de citer est le résultat non pas d'une altération qualitative, mais d'une modification quantitative des effets des rayons X, à la faveur d'un phénomène de compétition à l'égard des radicaux libres.

Le mécanisme intime de la radioprotection chimique reste cependant l'objet de nombreuses et passionnantes

discussions. Pour BETZ¹ le KCN provoquerait – par voie endocrinienne – une diminution de la réaction hypophysosurrénalienne qui succède à toute irritation; pour CRONKITE, BRECHER et CHAPMAN³, la cystéine agirait en protégeant un facteur de régénération qui pourrait, d'après MAISIN et ses collaborateurs⁴, avoir le foie pour origine. GEREBTZOFF et BACQ⁴, dans un travail récent qu'ils ont eu l'amabilité de nous communiquer avant sa publication, ont étudié le comportement histologique du foie, de la rate, du thymus et de l'intestin grêle chez des Souris irradiées *in toto* à 700 r, avec ou sans protection et ont constaté que l'amino protège le foie, accélère la régénération de la rate et peut être du thymus; quant à l'intestin, ils n'y trouvent, après 6 h, aucune différence entre les témoins irradiés et les protégés (respectivement 45 et 44 mitoses par champ en moyenne) mais observent, après 4 jours, une régénération plus sérieuse chez les protégés (83 mitoses par champ contre 61 chez les non-protégés); GEREBTZOFF et BACQ tirent de leur expérience la conclusion que la β -mercaptoprothylamine exerce avant tout ses effets dans le sens d'une réparation plus hâtive des tissus irradiés et estiment eux aussi que la substance qui aide à cette régénération siège vraisemblablement dans le foie. Tout récemment, STRAUBE et PATT⁵ ont confirmé les effets remarquables de la

¹ H. BETZ, C. r. Soc. biol. 144, 593 (1950).

² E. P. CRONKITE, G. BRECHER et W. H. CHAPMAN, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 396 (1951).

³ J. H. MAISIN, G. LAMBERT, M. MANDART et H. MAISIN, Nature 171, 971 (1953).

⁴ M. A. GEREBTZOFF et Z. M. BACQ, *Examen histopathologique de Souris irradiées après Cystéamine* (sous presse).

⁵ R. L. STRAUBE et H. M. PATT, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 84, 702 (1953).

¹ Université de Liège (Travail du Centre anticancéreux de l'Université de Liège et du Centre national belge pour l'étude de la croissance normale et pathologique).

² Z. M. BACQ, G. DECHAMPS, P. FISCHER, A. HERVE, H. LE BIHAN, J. LECOMTE, M. PIROTE et P. RAYET, Science 117, 633 (1953).

cystéinamine qui est équimoléculairement 5 fois supérieure à la cystéine. Enfin, PATT, VOGEL et CLARK¹ ont pu démontrer que l'action protectrice de la cystéine varie en sens inverse de la densité ionique, phénomène qui est comparable à ce qui a été noté sous l'influence de l'oxygène.

Pour notre part, et en nous basant exclusivement sur des irradiations localisées à certains organes, nous pensons qu'il ne faut pas trop rapidement dénier au radioprotecteur un effet direct absolu. Dans un tissu irradié, les éléments génératrices – follicules primordiaux dans le cortex ovarien, spermatogonies dans l'épithélium testiculaire, cellules des cryptes dans l'intestin grêle, cellules basales dans l'épiderme – sont de loin les plus intéressants : si la dose de rayons X donnée – *in loco* ou *in toto* – n'atteint pas le seuil (variable d'un tissu à l'autre et peut-être d'un animal à l'autre) à partir duquel la destruction est totale et ne peut être sauvée par aucun protecteur (par exemple 3000 r pour l'ovaire irradié de Lapine [DESAIVE²], 900 r pour l'ovaire de Souris irradié en totalité [DESAIVE, BACQ et HERVE³]), un certain nombre de ces cellules résistent et constituent le système organique dont elles représentent la source de renouvellement ; en irradiation simple, ce nombre est fixé par le hasard, en application de la théorie des cibles, ou par des conditions métaboliques déterminées (c'est le cas notamment pour le follicule primordial de l'ovaire) ; en irradiation précédée de l'introduction d'un protecteur chimique, cette quantité peut, à notre avis, être d'emblée plus élevée. Pour quelle raison ? Nous n'en savons encore rien, mais il serait prématuré d'écartier cette influence locale au profit exclusif d'une action favorisant la régénération. D'ailleurs, il a été démontré à plusieurs reprises que les radioprotecteurs exercent une influence directe sur le comportement de certaines cellules. S. CHEVREMONT, COMHAIRE et M. CHEVREMONT notamment⁴ ont montré que la β -mercaptoprothylamine inhibe la croissance des cultures de tissus en altérant la cytodièse (par une action que ces auteurs localisent au cytoplasme et, à un degré moindre, au chondriome) et en troubant la migration des cellules en intercinèse.

La β -mercaptoprothylamine est donc capable d'apporter à la structure cytoplasmique des cellules en intercinèse ou en cinèse d'importantes modifications. Celles-ci sont-elles de nature à modifier l'effet direct ou indirect des photons X sur la cellule considérée ? La question reste ouverte. Certes, quelques expériences s'opposent apparemment à cette conception de l'action protectrice localisée de la cystéamine. KAPLAN et LYON⁵ n'ont pu empêcher par la cystéamine les effets mutagènes des rayons X sur la Drosophile ; craignant que cet échec ne soit dû à la rapide destruction de l'aminoacide par les humeurs de cet insecte, ces auteurs ont alors étudié, chez la Souris, les effets de la cystéamine sur l'induction du facteur léthal dominant par irradiation à 500 r des testicules, et ils n'ont observé aucune différence entre les mâles témoins et les protégés quant aux modifications apportées par les rayons X à leur fertilité, et quant à l'état histologique – au 40^e jour – des testicules histologiquement examinés. Mais nous avons déjà fait observer que l'action protectrice locale de la β -mercaptoprothylamine ne peut

être qu'immédiate, qu'elle est rapidement camouflée par l'intensité des processus régénératifs qui, bien que plus intenses et plus précoces chez les protégés, restent suffisamment élevés chez les non-protégés pour que, du seul point de vue fonctionnel, aucune différence ne puisse être surprise, après un certain temps, entre protégés et non-protégés. Cette manière de voir est clairement démontrée par nos expériences sur le testicule de Souris, et par celles de HERVE et NEUKOMM¹ sur la tumeur de CASPARI de la Souris ; il n'y a guère que l'ovaire – dont l'appareil folliculaire est régénéré par un ensemble de follicules primordiaux dont le nombre ne varie habituellement plus chez l'adulte – qui puisse, par la démonstration de l'élévation – sous l'influence de la cystéamine – du seuil de destruction de ces organites, apporter la preuve formelle de l'action protectrice génitale de cette substance (DESAIVE²).

Tel qu'il se présente à l'heure actuelle, le problème que pose la définition du mécanisme de la radioprotection est loin d'être résolu. C'est la raison pour laquelle nous avons cru utile d'apporter au débat le résultat d'une étude récente que nous avons faite³ sur les effets que le radioprotecteur très puissant qu'est la β -mercaptoprothylamine, si parfaitement mise au point par BACQ et ses collaborateurs et synthétisée par la firme belge Labaz, exerce à l'égard d'une irradiation röntgénienne portant directement sur des éléments génératrices au moins aussi sensibles que les spermatogonies et les follicules primordiaux, à savoir les cellules des cryptes de l'intestin supérieur du Rat, dont nous allons, au préalable, rappeler les caractères radiobiologiques.

Radiobiologie de l'intestin grêle. L'intestin grêle est extrêmement radiosensible. Les lésions radiologiques de cet organe se marquent au niveau de ses éléments lymphoïdes (HEINECKE⁴) et de ses formations glandulaires épithéliales (REGAUD, NOGIER et LACASSAGNE⁵). Une description détaillée de ces altérations intestinales a été donnée par ENGELSTAD⁶ et reprise avec des considérations personnelles et une importante bibliographie par FRIEDMAN⁷ qui a, en outre, consacré aux modifications apportées par les rayons X à la dynamique de la muqueuse intestinale d'intéressants travaux, soit seul⁸, soit en collaboration avec WEBBER et CRAIG⁹.

Les radiolésions épithéliales du grêle, dont nous empruntons la description aux mémoires de FRIEDMAN, consistent en premier lieu en un œdème cellulaire précoce suivi de phénomènes dégénératifs, combinés à une hyperémie du stroma, à des hémorragies et à des infiltrations leucocytaires. Ces dernières altérations comprennent, dans l'ordre des gravités croissantes : œdème, gonflement et vacuolisation du noyau et du cytoplasme des cellules bordantes, désintégration cellulaire avec picnose ou caryorrhexis, cytolysé ou nécrose, et enfin, atrophie définitive de la muqueuse. Habituellement s'installe une hypersécrétion mucigène avec augmentation de volume

¹ A. HERVE et S. NEUKOMM, Commun. 7^e Congr. internat. Radiol. Copenhague 1953.

² P. DESAIVE, Communication 7^e Congr. internat. Radiol., Copenhague 1953, Acta Radiologica 41, 545 (1954).

³ P. DESAIVE, Z. BACQ et A. HERVE, J. belge Radiol. 36, 505 (1953).

⁴ H. HEINECKE, Münch. Med. Wschr. 51, 785 (1904).

⁵ CL. REGAUD, TH. NOGIER et A. LACASSAGNE, Arch. Electr. Med. 20, 321 (1912).

⁶ R. B. ENGELSTAD, Strahlentherapie 53, 139 (1935); Amer. J. Röntgenol. 40, 243 (1938).

⁷ N. B. FRIEDMAN, Arch. Pathology 34, 749 (1942).

⁸ N. B. FRIEDMAN, J. Exper. Med. 81, 558 (1945).

⁹ B. WEBBER, B. R. CRAIG et N. B. FRIEDMAN, Cancer 4, 1250 (1951).

¹ H. M. PATT, H. H. VOGEL et J. W. CLARK, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 84, 193 (1953).

² P. DESAIVE, Communication 7^e Congr. internat. Radiol., Copenhague 1953, Acta Radiologica 41, 545 (1954).

³ P. DESAIVE, Z. M. BACQ et A. HERVE, Science 117, 633 (1953).

⁴ S. CHEVREMONT, S. COMHAIRE et M. CHEVREMONT, Arch. Biol. 64, 399 (1953).

⁵ W. D. KAPLAN et MARY F. LYON, Science 118, 776, 777 (1953).

des cellules en gobelet; mais à dose plus élevée, ces cellules disparaissent. Les éléments de réparation, qui occupent les cryptes, cessent rapidement de se diviser; mais les mitoses réapparaissent après quelques jours, plus nombreuses d'après CHROM, altérées d'après LAZARUS-BARLOW et d'après DAWSON. DUSTIN¹ a observé dans l'intestin irradié des inclusions cellulaires fortement colorées par l'hématoxyline ferrique, qui cessent d'être visibles dès le retour des divisions mitotiques normales.

ENGELSTAD d'une part, WARREN et FRIEDMAN² d'autre part, ont noté des formations anormales consistant en cellules cubiques souvent en mitoses, cellules géantes et en syncytia, qu'ils admettent être de signification régénérative et qui sont peut-être comparables aux cellules géantes que KINDRED³ a décrites dans les testicules, et nous mêmes⁴ dans les ovaires d'animaux traités par les ypérites à l'azote.

En ce qui concerne plus spécialement la dynamique des cellules cryptiques, FRIEDMAN a observé que les rayons X, de même que les dérivés ypéritiques, suppriment la division cellulaire de restauration et sa conséquence immédiate, à savoir: la migration des cellules jeunes des cryptes vers les villosités; mais ces photons ne peuvent en arrêter la différentiation, de sorte que tout de suite après l'irradiation, les éléments génératrices des cryptes évoluent sur place vers la constitution de cellules en gobelet, et donnent ainsi aux culs-de-sac muqueux un aspect secrétatoire que seul montre, dans des conditions normales, l'épithélium des villosités proprement dites.

Ces caractères radiobiologiques de l'intestin grêle proximal nous ont paru de nature à nous permettre de compléter nos observations sur les conséquences de l'introduction d'un radioprotecteur chimique tel que la cystéamine chez des Rats irradiés au niveau exclusif de l'étage supérieur de l'abdomen.

Matériel et techniques. Nous avons utilisé des Rats blancs provenant de notre élevage du Centre anticancéreux de Liège. Tous les animaux traités, d'un poids de 175 à 225 g, ont été préalablement anesthésiés par une faible dose intra-péritonéale de Nembutal. L'irradiation a été pratiquée au moyen d'un Stabilivolt Siemens, avec les constantes suivantes:

Tension: 180 kV

Intensité: 20 mA

Filtration: $\frac{1}{2}$ mm, cuivre

Distance focale: 50 cm

Dose: 500 r (mesurée à la peau au moyen d'un dosimètre de HAMMER).

Le champ d'irradiation a été dessiné de manière à intéresser uniquement la région duodéno-jéjunale, le reste de l'animal, fixé sur le dos, étant protégé par des caches de plomb.

Le radioprotecteur chimique utilisé: la β -mercaptopropylamine (1573 Labaz) a été injecté à la dose de 15 mg dans la cavité péritonéale, une minute avant le début de l'irradiation.

Pour éviter la cause d'erreur qu'introduiraient, dans la comparaison entre animal irradié et animal irradié après protection, de faibles différences de doses dues à des modifications accidentnelles (de toute manière très réduites) des caractères physiques des irradiations pratiques,

nous avons, de manière systématique, irradié simultanément le témoin et le protégé, attachés tous deux sur le même support, l'axe du faisceau radiant étant normal à l'espace virtuel séparant les deux animaux.

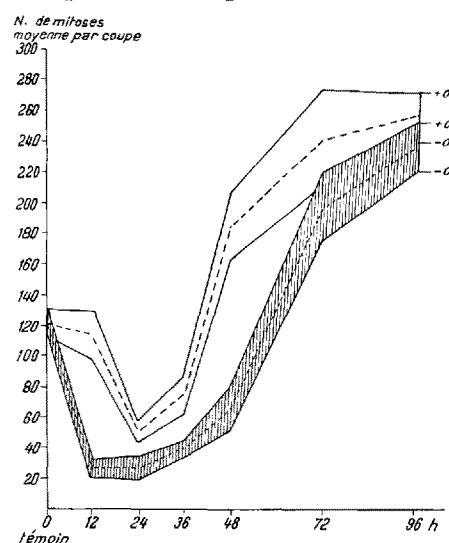


Fig. 1. Evolution des mitoses intestinales après irradiation locale, avec (+ - - +) ou sans (o.....o) protection par la β -mercaptopropylamine (les traits pleins enveloppant les deux courbes correspondent aux limites inférieures et supérieures des σ).

Nous avons sacrifié les rats après 12, 24, 36, 48, 72 et 96 h, en partant de la notion établie par nos prédécesseurs et notamment par FRIEDMAN, d'après laquelle à la dose de 500 r, le nombre des mitoses tombe presque à zéro après 24 h, mais reprend un taux normal ou même supérieur à la normale à partir de la 72^e h.

Dans chacune de nos six séries chronologiques, nous avons irradié trois paires de Rats (les paires étant de même sexe et comprenant toujours un témoin et un protégé), et portant les indications suivantes:

12 h (1), 12 h (3), 12 h (5) pour les témoins,
12 h (2), 12 h (4), 12 h (6) pour les protégés,

la même numération étant adoptée pour les autres séries: 24, 36, 48, 72 et 96 h.

Sacrifiés simultanément au Nembutal, au moment choisi, les différentes paires de Rats ont été soigneusement autopsiées; sur chaque animal nous avons prélevé la rate, le foie, 1 testicule ou 1 ovaire, une surrénale, et quatre fragments de la portion terminale du duodénum.

L'intestin a été fixé au Bouin, inclus dans la paraffine, débité en coupes de 4 μ et coloré par l'hématoxyline ferrique après mordançage dans l'alun de fer; la différentiation a été poussée très loin de manière à mettre parfaitement en évidence les images mitotiques.

Dans chaque paire d'intestins - témoin irradié et irradié après protection - nous avons choisi des coupes de dimensions aussi voisines que possible et nous avons compté les mitoses présentes dans ces coupes; il nous a paru que cette manière de procéder était supérieure à celle qui consiste à numériser les mitoses par groupes de 1000 cellules épithéliales cryptiques, en raison tout spécialement de la faible quantité de cellules en division et de l'irrégularité de leur répartition dans les séries de 12 et de 24 h.

Bien entendu, nous avons au préalable compté des mitoses chez un certain nombre de Rats témoins, non irradiés, de notre élevage; et le résultat moyen de ces

¹ A. P. DUSTIN, Bull. Assoc. Anatom. 28, 249 (1932).

² WARREN et N. B. FRIEDMAN, cités par FRIEDMAN, J. Exper. Med. 81, 558 (1945).

³ J. E. KINDRED, J. Exp. Zoology 121, 225 (1952).

⁴ P. DESAIVE, Communication 41^e Réun. Anatom., Gênes, avril, 1954.

dernières énumérations a servi de point de départ à nos courbes mitotiques après irradiation, avec ou sans protection.

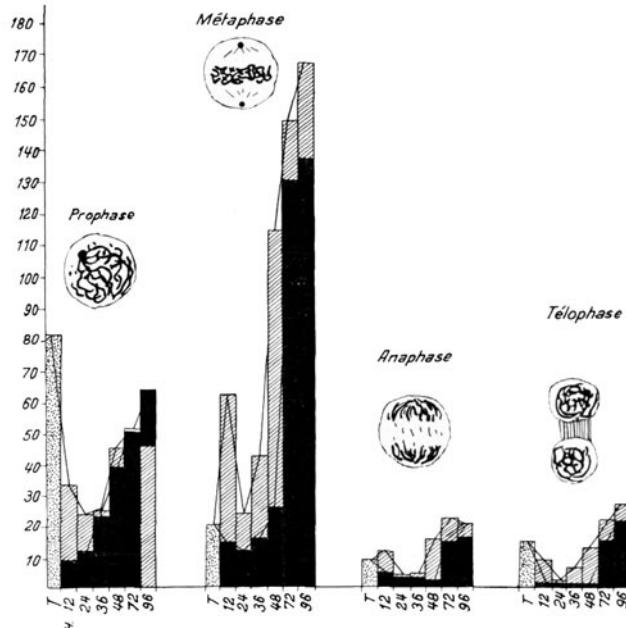


Fig. 2. Déroulement des différentes phases de la mitose après irradiation locale avec protection par la β -mercaptoprothylamine ou sans

Enfin, dans l'établissement des indices mitotiques, nous avons systématiquement calculé l'erreur statistique en utilisant la formule

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (p - q)^2}{n(n-1)}}.$$

Résultats expérimentaux. a) Calcul des nombres moyens de mitoses (nombre total et nombres des différentes phases mitotiques) par coupe de duodénum, chez des Rats non irradiés.

Pratiqués sur 8 animaux, 4 mâles et 4 femelles, ce calcul nous a donné les résultats suivants :

Table I

Classement des Rats	Nombre total des mitoses	Pro-phases	Méta-phases	Ana-phases	Télo-phases
TA 1	137	75	30	7	25
TA 2	118	68	21	11	18
TA 3	98	67	16	7	8
TA 4	97	67	11	6	13
TA 5	128	88	19	9	12
TA 6	101	73	19	6	3
TA 7	156	102	24	11	19
TA 8	148	105	18	9	16
Moyennes . .	122,87	80,62	19,7	8,25	14,25
	(= 123 ± 8,1)	(= 81)	(= 20)	(= 8)	(= 14)

Le nombre total moyen de mitoses intestinales par coupe que nous avons trouvé = $123 \pm \sigma = 8,1$, est inférieur à celui: 180 à 200 que WEBBER, CRAIG et FRIEDMAN ont signalé dans leur mémoire de 1951; cette différence tient peut être à la race de l'animal, au système d'alimentation auquel il est soumis ou à d'autres causes encore; elle a d'ailleurs peu d'importance, puisque la valeur de base que nous avons trouvée sert uniquement

de point de départ à des mesures comparatives sur animaux irradiés appartenant à la même souche.

b) Calcul du nombre total moyen et des nombres moyens de formes mitotiques par coupe de duodénum irradié, sans protection chimique ou après protection par la β -mercaptoprothylamine.

Considérons en premier lieu les nombres totaux de mitoses observées de la 12^e à la 96^e h après irradiation du duodénum, sans ou avec protection par la β -mercaptoprothylamine. Nous avons reproduit sur le schéma n° 1 les courbes des deux groupes de valeurs en tenant compte des σ en plus ou en moins; le seul examen de ces courbes suffit déjà à montrer l'influence considérable du radio-protecteur sur le déroulement des processus mitotiques après irradiation localisée de l'intestin supérieur. Considérons de plus près chacun des deux tracés.

Chez l'animal non protégé, les divisions cellulaires diminuent très rapidement dès les premières heures qui suivent l'irradiation: de 123, leur nombre tombe à 27 après 12 h et se maintient à ce taux après 24 h; à partir de la 36^e cependant, les mitoses deviennent plus nombreuses; nous en comptons 40 à la 36^e h, et 67 à la 48^e h; mais ce n'est que le 3^e jour que la régénération épithéliale se manifeste dans toute son intensité, dépasse le taux normal et accentue ce mouvement au 4^e jour.

Chez le Rat protégé, la chute des mitoses est nettement plus lente: il en reste environ 115 à la 12^e heure, et beaucoup moins intense, puisqu'après 24 h nous en comptons 51; de plus, la régénération, sans que nous puissions affirmer qu'elle soit plus précoce — puisque c'est également à la 36^e h que les Rats de ce groupe montrent un premier relèvement de leur courbe mitotique — est d'emblée plus importante, les duodénum prélevés après 48 h permettant déjà de compter un nombre de divisions nettement supérieur à la normale. A partir du 3^e jour, la différence s'atténue entre les deux courbes, qui deviennent statistiquement identiques à la 96^e h, comme l'indique clairement sur le schéma, la confusion du σ inférieur de la courbe avec protection et du σ supérieur de la courbe sans protection.

En conclusion, il nous est permis d'écrire que la β -mercaptoprothylamine radioprotège immédiatement un certain nombre de cellules en mitose et, en outre, favorise, accélère et accentue la régénération de l'épithélium intestinal.

Examinons de plus près l'évolution des mitoses et comparons chez l'animal irradié et chez l'animal irradié après protection la valeur relative des quatre phases classiques de la division cellulaire. Nous avons représenté sur le schéma n° 2 le comportement de chacune de ces phases de la 12^e à la 96^e h après l'irradiation; les temps sont en abscisses et les nombres de prophases, métaphases, anaphases et télophases en ordonnées; les rectangles sombres correspondent aux duodénum irradiés sans protection; les rectangles hachurés schématisent le nombre de ces images observées en supplément dans les intestins irradiés après protection: En effet, sauf dans un seul cas à savoir les nombres de prophases à la 96^e h —, le duodénum protégé contient à tout instant, par rapport au duodénum non protégé, un nombre plus considérable de figures mitotiques, quel que soit le stade considéré. A noter que les rectangles en pointillé donnent les nombres observés dans un intestin non irradié.

Nous avons constaté ce qui suit:

1^o Le nombre des prophases décroît rapidement (et plus rapidement pour l'intestin non protégé) jusqu'à la 24^e h; puis il augmente régulièrement mais n'a pas, à la 96^e h, reproduit la valeur du témoin.

2^o Les métaphases se comportent différemment dans l'intestin irradié témoin et dans l'intestin protégé; dans le premier, la chute initiale, dès la 12^e h, en dessous du

Tableau II

Rats non protégés					Rats protégés						
Nombres	Totaux	Pro-phases	Méta-phases	Ana-phases	Télo-phases	Nombres	Totaux	Pro-phases	Méta-phases	Ana-phases	Télo-phases
1 ^{re} série après 12 h						Rats					
Rats						12 (2)	115 ± 15,5	32,5	63	11	7
12 (1)	27 ± 6,6	7	14,5	4,5	1	12 (4)					
12 (3)						12 (6)					
12 (5)											
2 ^e série après 24 h						Rats					
Rats						24 (2)	51 ± 7,2	22	23	4	2
24 (1)	26 ± 7,83	11	11	3	1	24 (4)					
24 (3)						24 (6)					
24 (5)											
3 ^e série après 36 h						Rats					
Rats						36 (2)	75 ± 12,6	22,5	43	4,5	5
36 (1)	40 ± 5,3	21	15	3	1	36 (4)					
36 (3)						36 (6)					
36 (5)											
4 ^e série après 48 h						Rats					
Rats						48 (2)	186 ± 22	45	114	15	12
48 (1)	67 ± 14,3	39	25	2	1	48 (4)					
48 (3)						48 (6)					
48 (5)											
5 ^e série après 72 h						Rats					
Rats						72 (2)	245,5 ± 32,5	51	149,5	23	22
72 (1)	199 ± 22,4	50	120	14	15	72 (4)					
72 (3)						72 (6)					
72 (5)											
6 ^e série après 96 h						Rats					
Rats						96 (2)	258 ± 13,7	45	167	20	26
96 (1)	237 ± 12	63	136	16	21	96 (4)					
96 (3)						96 (6)					
96 (5)											

niveau normal, est suivie, à partir de la 36^e h, d'une élévation si considérable, que le nombre observé dépasse de loin le nombre témoin. Chez le deuxième, le nombre de métaphases ne descend jamais en dessous de la valeur de départ; au contraire, il s'élève notablement à la 12^e h, diminue légèrement à la 24^e, puis s'accroît à nouveau pour devenir à la 96^e h 8 fois supérieur à la normale.

Tout se passe donc comme si l'irradiation avait pour conséquence de stopper les métaphases pendant un temps assez long pour que, dès la reprise des divisions normales des cellules épargnées par l'irradiation (cellules nettement plus nombreuses chez l'animal protégé), les métaphases nouvelles et normales rejoignent les métaphases bloquées et anormales et donnent ainsi l'impression – purement fictive – d'un accroissement absolu du nombre de ces figures mitotiques. Il est vraisemblable que ce phénomène, qui accentue nettement le radio-protecteur employé, est lié à des altérations du chondriome ou du cytoplasme, qui se manifestent surtout à la métaphase.

3^o Les anaphases se comportent sensiblement comme les métaphases: mais l'allongement apparent des durées de ces dernières a pour conséquence ce fait important que ce n'est qu'à partir de la 48^e h – dans l'intestin protégé – et même de la 72^e h – dans l'intestin non pro-

tégé – que le nombre de ces phases rejoint puis dépasse le nombre normal.

4^o Ces dernières observations s'appliquent également aux télophases, à cette différence près que, même après protection, le nombre de ces figures diminue dès la 12^e h et ne revient approximativement à la normale qu'à partir de la 72^e h.

c) *Etude cytologique des intestins irradiés sans ou après protection.* Dans le duodénum de Rat irradié à 500 r, nous avons retrouvé les images classiques décrites par nos prédecesseurs: œdème cellulaire initial, apparition de phénomènes dégénératifs cytoplasmiques et nucléaires, disparition rapide des mitoses, différentiation sur place des cellules fraîchement issues des divisions immédiatement antérieures à l'irradiation, avec, pour conséquence, la formation anormale de cellules en gobelet à l'intérieur des cryptes.

Par contre, dans le duodénum irradié après protection par la cystéinamine, la persistance des mitoses a pour conséquence le maintien partiel du processus de migration des cellules jeunes vers les villosités: le nombre des éléments en gobelet que présentent les cryptes est, dès lors, beaucoup plus réduit.

Or cette constatation est d'un intérêt considérable; elle prouve en effet que la β-mercaptopéthylamine n'agit pas uniquement en favorisant la régénération; elle exerce une

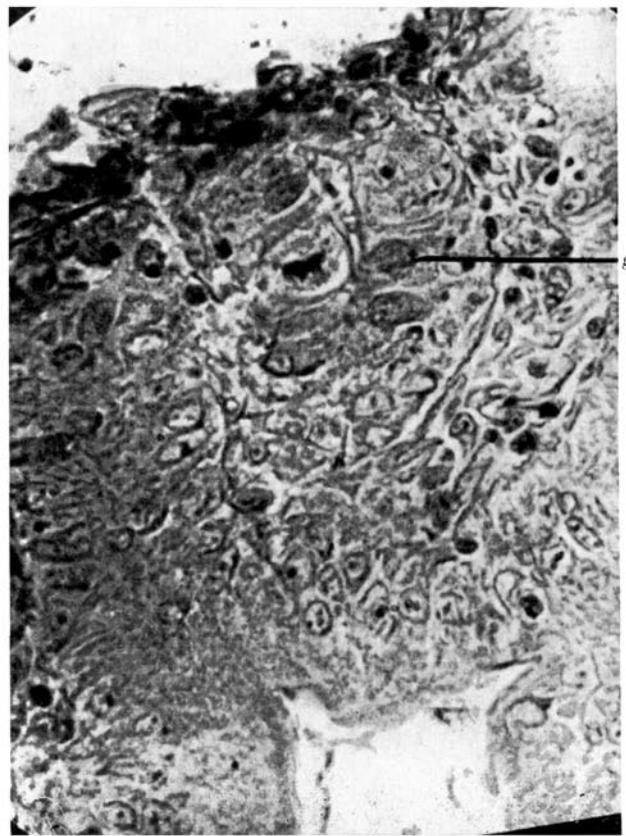


Fig. 3. Duodénum de Rat irradié (500 r). Prélèvement 24 h après l'irradiation (*g* = cellule en gobelet).

réelle action protectrice locale, puisqu'elle empêche les rayons X de bloquer les intentions mitotiques d'un certain nombre de cellules génératrices.

Bien entendu, on peut admettre que les substances qui assurent après irradiation la régénération tissulaire – autrement dit les divisions des éléments régénérants – sont également celles qui règlent la division de ces mêmes éléments dans les conditions normales: en permettant à l'organisme d'économiser ces substances, le radio-protecteur favorise à la fois la poursuite des processus normaux de division (effet immédiat) et la reprise plus précoce et plus active de la régénération (effet tardif).

Les recherches actuellement poursuivies dans le but d'élucider la nature exacte de ces substances, fourniront vraisemblablement, dans un avenir prochain, une explication satisfaisante aux phénomènes ci-dessus décrits.

Discussion. Des expériences que nous venons de relater, il ressort:

a) que l'intestin grêle supérieur du Rat, irradié localement à 500 r, montre 1° un abaissement dès la 12^e h du nombre total des mitoses, qui réapparaissent dès la 36^e h pour atteindre au 4^e jour une valeur supérieure à la normale; 2° un accroissement relatif considérable du nombre des métaphases, à la faveur d'un allongement de la durée de ce stade;

b) que le même intestin irradié à dose identique, mais après protection par la β -mercaptoprothylamine, montre: 1° une chute moins rapide et une reprise plus précoce et plus intense du nombre total des mitoses; 2° une accentuation si marquée de la durée des métaphases que celles-ci sont plus nombreuses, à la 12^e h, que dans l'intestin

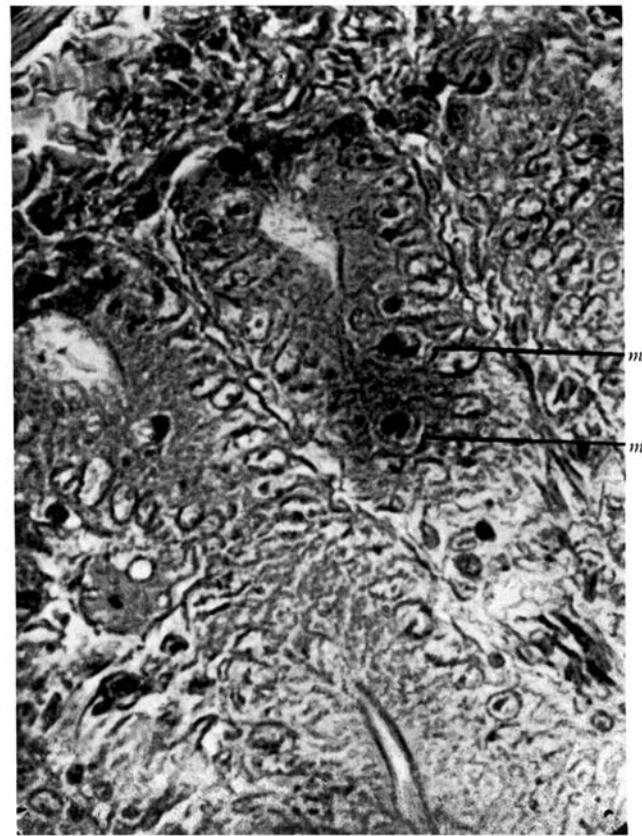


Fig. 4. Duodénum de Rat irradié (500 r). Prélèvement 24 h après l'irradiation, immédiatement précédée de l'injection intra-péritonéale de 15 mg de Beaptan (*m* = mitoses).

normal; 3° la suppression de l'une des plus nettes caractéristiques de l'irradiation, à savoir l'apparition, dans les cryptes, de cellules en gobelet à la faveur de la persistance de la différenciation coïncidant avec l'arrêt de la division.

En somme, la β -mercaptoprothylamine, injectée par voie intra-péritonéale immédiatement avant une irradiation à 500 r dirigée sur le duodénum, limite considérablement les effets des rayons X; nous retrouvons ici une action que nous avons déjà signalée au niveau des éléments génératrices de l'appareil folliculaire de la Lapine adulte et de l'épithélium séminal de la Souris, et que HERVE et NEUKOMM ont également observée après irradiation chez la Souris, de la tumeur mammaire de CASPARI.

La dissociation que nous avons faite plus haut entre l'effet immédiat, franchement radioprotecteur, de l'aminoacide considérée et l'effet plus tardif d'accentuation des processus de régénération, ne peut encore, à l'heure présente, être clairement élucidée.

Toutefois, nous ne voyons pas comment, chez l'animal irradié et protégé, il serait possible d'interpréter, autrement que par une action protectrice locale directe (c'est-à-dire dont profitent sans délai des nombres déterminés de cellules génératrices et de leurs produits immédiats), l'accroissement apparent considérable du nombre des métaphases (dont les formes, bloquées au moment de l'irradiation, sont rejoints par de nombreux éléments nouveaux qui ont sans encombre terminé leur prophase) et le maintien de la migration (supprimée chez l'animal non protégé) des cellules glandulaires jeunes, déjà différencierées, des cryptes génératrices vers les villosités.

Bien entendu, il reste dans ce domaine des points encore obscurs; nous nous efforçons, en ce moment, de rechercher notamment dans quelle mesure la cystéamine pourrait, à elle seule, altérer le rythme des cinèses intestinales, et comment réagirait à son égard l'intestin normal ou irradié *avant* l'injection intra-péritonéale de ce radioprotecteur.

Enfin, nous portons notre attention sur l'intervention de la β -mercaptopéthylamine dans l'apparition post-radiologique de mitoses atypiques.

Summary

Intra-peritoneal injections of 15 mg of β -mercaptopéthylamine in rats, with an average weight of 200 g,

protect the small intestine against a local irradiation of 500 r on the antero-upper portion of the abdomen.

This protection is proved mainly, as compared with the control, by a smaller decrease of cells still in mitosis after 12 and 24 hours and of the migrant cells in resting stage, by a greater precocity and higher quantitative value of the post-radiation normal and subnormal mitotic processes, and by variations in the mitotic formula (namely, in protected animals, a relatively high increase in the amount of metaphases).

These experiments seem to prove a certain local and immediate action of the radio-protector, whose effects are not solely limited to the preparation of the generating system of the intestine for the later complete repair of the digestive epithelium.
