

Bei Tieren mit Prednisolon-Vorbehandlung oder mit einer Elektrokoagulation im hypophysennahen Bezirk des Hypothalamus konnte nur mit Pitressin eine ACTH-Sekretion ausgelöst werden.

Die Verfasser schliessen daraus, dass im Gegensatz zu Pitressin weder Serotonin noch Adrenalin einen sogenannten „Neuro-transmitter“ darstellen.

De l'action radio-protectrice exercée sur la muqueuse rectale par la cystéamine administrée par voie générale et par la cystamine administrée par voie intra-rectale

I. Introduction

R. M. GRAHAM¹ a montré qu'il existe chez la femme une relation étroite entre la radio-sensibilité de la muqueuse vaginale normale et celle d'un cancer cervico-utérin. Les travaux de MALONEY², LIMBURG *et al.*³, BESSERER et SMOLKA⁴ et RUMMEL⁵ vinrent jeter un doute sur l'exactitude de cette constatation. Néanmoins, les recherches ultérieures des GRAHAM (R. M. GRAHAM⁶, J. B. GRAHAM⁷, R. M. et J. B. GRAHAM⁸), ainsi que celles de CUYLER⁹, de SHIER¹⁰ et surtout de NIELSEN¹¹,

de KOHN¹² et de KJELLGREN¹³ confirmèrent les premiers travaux de R. M. GRAHAM. Cet auteur a en outre constaté que la testostérone augmente la radio-sensibilité de la muqueuse vaginale des femmes porteuses d'un cancer du col.

De notre côté (DARCIS¹⁴) nous avons étudié expérimentalement l'action des différents systèmes endocriniens sur la radio-sensibilité de la muqueuse vaginale de la rate et nous avons entre autres confirmé l'action radio-sensibilisatrice de la testostérone.

Il ressort clairement de ces différents travaux qu'il est dès à présent permis d'envisager, en clinique humaine, de modifier dans un sens positif ou négatif, la radio-sensibilité des tissus destinés à subir une irradiation intensive.

Dans le présent travail, nous avons tenté de déterminer le degré de la radio-protection exercée au niveau de la muqueuse rectale, irradiée par le Radium, d'une part par la cystéamine introduite dans la cavité péritonéale, d'autre part par la cystamine administrée dans la lumière du rectum.

II. Techniques et méthodes

Nous avons utilisé des rats blancs femelles de l'élevage sélectionné du C.A.C. de Liège. Le rectum des animaux (maintenus sous anesthésie générale pendant toute la durée de l'expérience) est soumis à l'action d'une tube de 50 mg de Radium, filtré par 1 mm de Platine, et laissé en place pendant 4 h.

La cystéamine a été injectée dans la cavité péritonéale, immédiatement avant le début de l'irradiation et à la

¹ R. M. GRAHAM, Surg. Gynec. Obstet. 84, 153 (1947); 84, 166 (1947).

² G. C. MALONEY, Amer. J. Obstet. Gynec. 60, 533 (1950).

³ H. LIMBURG, J. H. NAPP et V. WILBRAND, Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 723 (1952).

⁴ G. BESSERER et H. SMOLKA, Strahlentherapie 60, 533 (1952).

⁵ A. RUMMEL, Zbl. Gynäk. 75, 1541 (1953).

⁶ R. M. GRAHAM, Surg. Gynec. Obstet. 93, 767 (1951).

⁷ J. B. GRAHAM, Surg. Gynec. Obstet. 37, 331 (1953).

⁸ R. M. GRAHAM et J. B. GRAHAM, Cancer 8, 59 (1955).

⁹ W. K. CUYLER, *Proceedings of the Symposium on Exfoliative Cytology*, Oct. 23-24, 1951 (New York-American Cancer Society Inc. 1953), p. 130, Disc. p. 136.

¹⁰ C. B. SHIER, Amer. J. Obstet. Gynec. 67, 286 (1954).

¹¹ A. M. NIELSEN, Acta radiol. 37, 479 (1952).

¹² G. KOHN, Acta radiol. 41, 446 (1954).

¹³ O. KJELLGREN, *Second Annual Meeting of the Inter-Society Cytology Council* (Boston 1954), p. 77.

¹⁴ L. DARCIS, P. HOTTERBEEX et C. ONKELINX, Exper. 12, 286 (1956). – L. DARCIS, C. ONKELINX et P. HOTTERBEEX, Ann. Endocr., Paris 17, 302 (1956). – L. DARCIS, Ann. Endocr., Paris 17, 462 (1956); *Influence des glandes endocrines sur la sensibilité de la muqueuse vaginale de la rate aux radiations* (Ed. Derouaux, Liège 1956); Ann. Endocr., Paris (sous presse). – L. DARCIS et P. HOTTERBEEX (en préparation).



Fig. 1: Frottis rectal normal

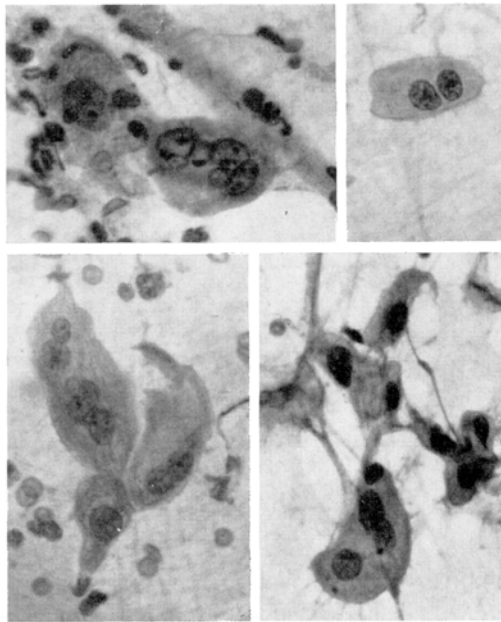


Fig. 2-5: Frottis rectal après irradiation locale

dose de 15 mg. La cystamine a été introduite dans le rectum au moyen d'un petit «Baxter» relié à un fin tube de polytène; nous employons 50 cm³ d'une solution de cystamine à 1%; l'irrigation rectale commence 30 min avant le début de l'irradiation et se poursuit pendant une bonne partie de la durée de celle-ci. Deux agrafes de Michel ferment l'anus pour maintenir en place radium et catheter.

La cytologie rectale a été étudiée sur frottis, de la manière utilisée par nous-mêmes pour la cytologie vaginale et décrite dans nos travaux antérieurs (DAR-CIS¹⁴).

Les prélèvements sont colorés par la méthode de PAPANICOLAOU. Les cellules rectales se présentent sous la forme de cellules ovales, parfois polyédriques ou fusiformes; leur noyau est ovale ou arrondi, souvent excentrique, leur diamètre maximum oscille entre 6,5 μ et 34 μ . Leur protoplasme est basophile, assez homogène, parfois parsemé de fines vacuoles; les limites cellulaires sont nettes; rarement, les cellules renferment deux noyaux. Le plus souvent, les cellules rectales sont isolées, il arrive cependant qu'elles soient groupées en amas (Fig. 1).

Tableau I
Pourcentages de cellules rectales radio-lésées dans les jours qui suivent une irradiation intra-rectale pendant 4 h

Jours	Rats													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	—	—	—	—	—	—	4	—	—	3	7	—	—	—
2	—	—	—	—	—	12	—	—	5	—	—	4	5	8
3	10	22	—	—	—	22	19	30	12	—	12	8	10	12
4	—	—	16	29	16	27	18	21	24	22	15	32	20	19
5	6	18	10	33	24	—	20	24	33	40	20	26	15	25
6	12	20	18	24	24	10	7	16	18	12	10	9	25	14
7	21	24	20	24	19	10	5	13	13	4	0	12	18	9
8	24	12	18	22	—	—	8	10	10	0	—	5	8	7
9	—	10	—	—	15	—	5	16	—	5	10	—	0	0
10	—	—	5	18	10	—	—	15	—	—	—	0	—	8
11	—	—	0	6	9	7	—	9	0	—	—	3	5	—
12	10	6	0	—	5	14	0	—	5	—	0	—	—	—
13	—	—	—	—	—	9	—	—	—	—	—	—	—	—

Tableau II
Pourcentages de cellules vaginales radio-lésées dans les jours qui suivent une irradiation intra-rectale pendant 4 h

Jours	Rats														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	2	—	—	4	—	—	4	2	3	C	—	0	—	4	3
2	6	4	—	5	4	5	5	2	4	C	5	C	2	—	5
3	9	—	5	8	C	—	9	C	10	8	6	C	C	5	9
4	13	—	C	18	12	18	—	C	C	13	—	10	17	12	—
5	25	18	C	—	—	19	21	17	C	—	26	21	28	15	37
6	20	22	—	—	25	8	11	8	13	C	—	15	36	29	32
7	13	16	26	21	C	C	—	10	4	22	16	12	27	15	22
8	15	10	19	16	—	5	12	—	—	19	—	9	26	11	16
9	9	—	18	12	7	3	9	11	3	13	—	11	17	8	13
10	8	7	13	14	5	—	8	9	1	—	10	7	12	—	10
11	9	—	8	9	—	—	6	5	2	—	7	5	9	3	8
12	5	—	5	—	—	4	4	—	—	5	—	2	10	2	5
13	—	—	—	—	—	4	2	4	—	—	—	—	—	—	—

Tableau III
Pourcentages de cellules rectales radio-lésées dans les jours qui suivent une irradiation intra-rectale pendant 4 h et après injection intrapéritonéale de cystéamine

Jours	Rats										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	—	5	0	0	—	—	—	—	—	—	—
2	4	8	18	6	—	6	—	—	14	5	0
3	10	6	15	20	10	12	14	6	12	12	12
4	16	14	12	8	21	20	22	26	18	24	6
5	8	4	10	6	10	10	15	6	10	8	4
6	6	3	9	3	7	9	8	4	10	10	—
7	8	8	10	6	—	0	3	0	3	5	0
8	5	5	9	3	5	5	3	—	0	5	2
9	0	6	7	0	—	3	4	—	—	8	0
10	4	5	3	4	—	—	2	—	5	6	—
11	5	0	—	3	0	—	0	—	0	4	—
12	—	—	—	0	—	5	—	—	—	—	—

Après l'irradiation, *apparaissent dans les frottis des cellules radio-lésées*. Nous considérons comme cellule radio-lésée toute cellule nucléée dont le plus grand diamètre dépasse $34\ \mu$ ou qui renferme au moins deux noyaux. La fréquence de semblables cellules dans un frottis normal ne dépasse jamais 7% (Fig. 2 à 5).

Pour chacun des 12 jours qui suivent l'irradiation, nous avons prélevé un frottis vaginal et un frottis rectal et ramené à cent cellules le pourcentage des éléments radio-lésés.

III. Résultats

Nos résultats sont présentés sur les tableaux ci-joints. Ils peuvent être résumés comme suit:

A. Après une irradiation intra-rectale de 4 h sans protection chimique la moyenne des pourcentages maxima de cellules radio-lésées est:

 dans le rectum: $26,9 \pm 1,6\%$ (14 rats) (Tableau I);
 dans le vagin: $24 \pm 1,7\%$ (15 rats) (Tableau II).

B. Après une irradiation intra-rectale de 4 h, consécutive à l'injection intra-péritonéale de cystéamine (15 mg),

Tableau IV
Pourcentages de cellules vaginales radio-lésées dans les jours qui suivent une irradiation intra-rectale pendant 4 h et après injection intra-péritonéale de cystéamine

Jours	Rats											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	0	—	2	—	4	3	3	2	—	—	—	—
2	—	9	—	C	7	5	7	8	0	2	C	0
3	6	7	7	C	9	10	9	14	3	5	C	4
4	9	16	12	C	C	16	10	15	4	7	8	7
5	C	26	15	24	C	14	C	C	8	10	11	8
6	C	20	21	13	14	C	19	20	16	13	17	5 (c)
7	12	14	17	8	6	9	13	14	C	15	9	C
8	5	12	12	6	6	6	9	12	19	11	10	6
9	4	9	8	3	C	5	C	—	18	6	7	5
10	C	5	7	—	1	C	3	6	15	C	4	3
11	1	6	5	3	0	C	2	3	11	4	5	1
12	—	2	1	0	0	2	0	—	7	1	2	3

Tableau V
Pourcentages de cellules rectales altérées dans les jours qui suivent une irradiation intra-rectale de 4 h combinée à une irrigation intra-rectale de cystamine

Jours	Rats										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	—	—	—	—	—	4	5	—	0	5	6
2	—	—	12	4	6	3	10	5	5	15	—
3	12	25	10	12	16	8	8	13	14	4	15
4	15	12	13	5	8	13	12	7	6	9	18
5	3	10	8	8	4	8	20	—	0	—	9
6	4	6	6	—	5	9	7	0	0	0	10
7	0	3	4	5	—	3	4	—	5	0	4
8	0	—	5	6	5	0	0	—	7	3	5
9	—	0	5	2	0	2	0	—	—	—	0
10	3	6	—	0	3	—	4	9	5	—	—
11	—	2	0	—	—	—	6	—	—	0	—
12	6	—	0	0	0	—	—	—	—	—	—

Tableau VI
Pourcentages de cellules vaginales altérées dans les jours qui suivent une irradiation intra-rectale de 4 h, combinée à une irrigation intra-rectale de cystamine

Jours	Rats									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	—	—	1	—	2	4	3	0	C	0
2	2	3	0	2	4 (C)	5	5	—	2	—
3	3	6	6	0	7	9	8	C	4	C
4	C	C	9	C	C	17	9	C	C	5 (C)
5	C	7	—	14 (C)	17	24	C	25	C	10 (C)
6	32	23	16	33	C	30	C	28	27	33
7	27	14	20	25	9	21	24	14	9	28
8	—	9	11	19	C	15	11	9	7	17
9	13	8	7	13	C	8	6	7	C	12
10	4	5	C	10	—	5	4	3	—	9
11	5	6	4	—	—	—	—	4	5	—
12	3	—	1	5	—	—	—	—	2	—

la moyenne des pourcentages maxima de cellules radio-lésées est:

dans le rectum: $19,2 \pm 1,25\%$ (11 rats) (Tableau III);
dans le vagin: $17,2 \pm 1,45\%$ (12 rats) (Tableau IV).

Nous constatons donc une protection à la fois de la muqueuse rectale et de la muqueuse vaginale (radio-protection globale, non spécifique).

C. Après une irradiation intra-rectale de 4 h combinée à une irrigation intra-rectale de cystamine, la moyenne des pourcentages maxima de cellules radio-lésées est:

dans le rectum: $15,8 \pm 1,15\%$ (11 rats) (Tableau V);
dans le vagin: $26,7 \pm 1,80\%$ (10 rats) (Tableau VI).

Il résulte de ces dernières observations que la muqueuse rectale est électivement protégée par la cystamine administrée localement. En effet, si cette protection était due à une résorption de la cystamine dans le torrent circulatoire, le vagin serait lui aussi protégé comme nous l'avons montré en B; ce n'est pas le cas.

Nous pouvons donc conclure que la cystamine est capable d'exercer un effet protecteur local.

IV. Conclusions

Le fait que la cystamine, en application locale, protège le rectum contre une irradiation sans exercer une action d'intensité comparable sur la muqueuse vaginale voisine permet d'envisager pour l'avenir des applications intéressantes, à la radiothérapie des cancers, de certains protecteurs chimiques.

Il est clair que s'il est possible d'accroître la dose-tumeur dans le traitement du cancer du col en évitant, grâce à ces radio-protecteurs introduits sur place, de léser gravement la vessie ou le rectum, un des gros ennemis de la curiethérapie du cancer cervico-utérin sera supprimé ou atténué.

Il ne fait pas de doute pour nous que des techniques de ce genre peuvent être étendues dans d'autres régions du corps, comme le cou, par exemple.

L. DARCIS et P. HOTTERBEEN

Centre anticancéreux près de l'Université de Liège (Belgique), le 7 juin 1957.

Summary

The authors studied the lesions observed in the rectal and vaginal smears of the rat after a local irradiation of the rectum. They observed that an injection of cystamine before the irradiation strongly diminishes the ratio of damaged rectal and vaginal cells. A local treatment with cysteamine in the rectum before and during the irradiation diminishes only the ratio of damaged rectal cells.

Laboratory Testing of Combined Diphtheria-Tetanus-Pertussis Preparations

Although the efficiency of whooping-cough vaccines has recently been proved in field trials, the problem of combined diphtheria-tetanus-pertussis preparations has been investigated very intensively (UNGAR¹, BOUSFIELD

and HOLT², BARR *et al.*³, SPILLER *et al.*⁴, SAUER and TUCKER⁵, CHEVÉ et ZOURBAS⁶).

Our plan consisted in observing in experimental animals:

- (1) the influence of the whooping-cough vaccine on the degree of immunity against diphtheria;
- (2) the influence of the whooping-cough vaccine on the degree of immunity against tetanus;
- (3) the influence of an addition of diphtheria and tetanus antigens and aluminium phosphate on the degree of immunity against whooping-cough.

Preparations employed and methods of testing.—The following preparations were used:

- (1) a combined diphtheria-tetanus purified and adsorbed toxoid (Di-Te);
- (2) a combined diphtheria-tetanus purified and adsorbed toxoid with a pertussis vaccine (Di-Te-Per);
- (3) a whooping-cough vaccine.

The composition of the various components of these preparations was as follows (per ml): Purified diphtheria toxoid 10 I.U., purified tetanus toxoid 10 I.U., 20,000 millions of pertussis germs, 10 mg of aluminium phosphate. Preservative: merthiolate 1:10,000.

To test the amount of immunity against diphtheria and tetanus, the following methods were used: one stimulans method, two stimulans method, toxic challenge method.

Results obtained.—The influence of pertussis germs added to the combined diphtheria-tetanus preparation on the degree of immunity against diphtheria is presented in Table I.

20×10^7 pertussis germs added to 1 ml of combined diphtheria-tetanus preparation had no influence on the degree of immunity against diphtheria, according to the one stimulans method, since there was no significant difference in the average amount of A.U. in the serum of the immunized guinea-pigs. The two stimulans method, however, showed a significant difference in favour of the combined diphtheria-tetanus-pertussis preparation. The results of the toxic challenge method also appeared to be in favour of the combined diphtheria-tetanus-pertussis preparation. According to this method, it appears that an addition of pertussis germs enhances the immunity against diphtheria.

The influence of pertussis germs added to the combined diphtheria-tetanus preparation on the degree of immunity against tetanus is presented in Table II.

20,000 million pertussis germs added to 1 ml of combined diphtheria-tetanus preparation did not influence the degree of immunity against tetanus. A comparison of the degree of immunity against tetanus between the guinea-pigs vaccinated with the combined diphtheria-tetanus preparation, and others vaccinated with the combined diphtheria-tetanus-pertussis preparation, showed no significant difference in the degree of immunity either by the one stimulans method, the two stimulans method or the toxic challenge method.

² G. BOUSFIELD and L. B. HOLT, *Med. Officer* 92, 289 (1954).

³ M. BARR, A. T. GLENNY, and N. R. BUTLER, *Brit. med. J.* 11, 635 (1955).

⁴ V. SPILLER, J. M. BARNES, L. B. HOLT, and D. U. CULLINGTON *Brit. med. J.* 11, 639, 663 (1955).

⁵ L. W. SAUER and W. H. TUCKER, *Amer. J. publ. Health* 44, 784 (1954).

⁶ J. CHEVÉ and J. ZOURBAS, *Atti del II. Congresso Internazionale di Standardizzazione Immunobiologica*, p. 121 (1956).

¹ J. UNGAR, *Proc. Roy. Soc. Med.* 47, 355 (1954).