

Recherches sur la chimiothérapie anticancéreuse par un antifolique, l'A-méthoptérine. Utilisation sur l'épithélioma T 8 du rat

par Jean JACQUET

On peut dire que parmi les différents produits préconisés pour arrêter les divisions cellulaires, les antifoliques représentent une sorte de triomphe de la biochimie et des prévisions théoriques. On a, tout d'abord, constaté que certains germes (*Streptococcus fecalis*, *Lactobacillus* divers, *Propionibacterium*) avaient besoin, pour assurer leur croissance, d'un facteur spécial, assimilable à l'acide folique isolé, par ailleurs, de feuilles vertes, d'où son nom. Interprétant le fait microbiologique observé selon la notion d'isostérie et l'exemple de l'opposition sulfamide-acide para-aminobenzoïque si remarquablement mise en évidence par les travaux de TREFOUËL, NITTI et BOVET, on a pu, par des modifications très faibles de la molécule d'acide folique, obtenir toute une série de corps à effet physiologique inverse : alors que l'acide folique, par les dérivés qu'il donne dans l'organisme, dont l'acide folinique, permet la synthèse des nucléoprotides, par formation de la purine et de la thymine, les antifoliques tels l'Aminoptérine, l'Améthoptérine (méthotrexate) s'opposent à cette activité, bloquent les mitoses, arrêtent, par conséquent, les proliférations cellulaires [2] [3] [8] [16] [17]. Parmi les moins toxiques de ces corps, l'acide 4-amino-désoxy-N-10-méthyl-ptéroyl-glutamique (1) s'est avéré très efficace sur certains cancers expérimentaux de la souris et surtout sur leurs leucémies [13] [5] [15] [19], au point que les laboratoires américains qui se livrent au tri systématique des substances anticancéreuses, les prennent très souvent comme références auxquelles on compare les nouveaux antimitotiques testés [12] [6]. Son emploi en médecine humaine, d'abord limité à deux cas précis (les leucémies aiguës, les chorio-épithéliomas malins) tend à s'étendre : soit par injection locorégionale sous couvert d'une protection d'ensemble des tissus normaux

(1) Ou A-méthoptérine, ou méthotrexate (9.985 RP).

par l'acide folique [14] [21], soit par administration générale [20] [1].

Depuis quelque temps, nous étudions, dans notre laboratoire, l'épithélioma atypique T 8 isolé par GUÉRIN [7] de l'utérus d'une ratte, en 1934 et qui a, depuis, été utilisé par de nombreux savants. Nous avons, d'ailleurs, en octobre 1962, tenté, aux 9^e Journées de Pathologie Comparée de Caen, d'en dresser une monographie générale [9]. Depuis, diverses publications ont vu le jour, notamment celle de DRIESSENS et de ses collaborateurs [5] sur les conditions d'apparition des métastases. Nous avons de notre côté, apporté une contribution à l'étiologie de ce cancer, en observant au microscope électronique les particules virales, en quantités, d'ailleurs très variables, selon les prélèvements. Avec des filtrats acellulaires, obtenus après filtration des broyats de cancer T 8 sur bougies L₃, nous avons reproduit sur quelques animaux l'épithélioma ou un autre type malin [10]. Mais ce n'est point ici l'occasion de discuter de la variabilité du pouvoir tumorigène du virus.

Il s'agit, par ailleurs, d'un néoplasme nettement radiosensible : la radiothérapie de contact, utilisant une dose de 6.000 r (VON VACZY [18], ou même de 5.000 r fractionnée en 10 jours (JACQUET et Coll. [11]), entraîne la régression, dans tous les cas et la guérison complète, si l'on a la possibilité d'intervenir avant que les métastases n'aient démarré. Autrement, celles-ci continuent, pour leur propre compte, indépendamment du point de départ initial qui régresse, de toutes façons, d'une manière spectaculaire.

La bonne reproductibilité du carcinome T 8 (reprise des greffes sous-cutanées avec un succès de 89 à 91%), la constance relative de l'évolution qui tue inmanquablement le porteur si le greffon a pris et dans un délai qui ne varie guère de 45 à 60 jours, le fait qu'il s'agit d'une tumeur solide, essaimant à distance des métastases qui peuvent être nombreuses et volumineuses et produisant un amaigrissement rapide, tout cela nous a incité à tenter d'en réaliser la chimiothérapie à l'aide du méthotrexate. Au cours des essais dont il est rendu compte aujourd'hui, près de 250 rats, de souche Wistar, ont été utilisés.

Notre façon de procéder a toujours été la même et fait intervenir certaines précautions qui nous paraissent importantes : un greffon d'1 mm de côté environ découpé dans une métastase ganglionnaire non nécrosée, est placé sous la peau du dos d'un rat neuf, préalablement pesé ; on note ensuite, le jour d'apparition en place d'une tumeur sous-cutanée, palpable, puis son augmentation de longueur et largeur mesurées en mm. Les métastases des ganglions superficiels sont recherchées et suivies. Quand l'animal meurt ou, si possible,

est sacrifié au cours de son agonie, l'autopsie permet de connaître la taille atteinte par la tumeur et son poids, la répartition, la taille, le poids des métastases.

Pendant toute l'expérience, les animaux sont pesés régulièrement, le dernier renseignement de cet ordre étant obtenu après la mort.

Il est très fréquent de constater qu'avec l'épithélioma T 8, il y a une sorte d'équilibre entre la tumeur primitive et ses points d'essaimage lymphoïdes (les plus fréquents de beaucoup) ou viscéraux. Il serait donc aberrant de juger de l'efficacité partielle d'un traitement, qui n'a pu empêcher la mort, rien que par des mesures linéaires sur le néoplasme greffé. Le bilan d'ensemble est nécessaire : nous avons appelé « tissus visiblement cancéreux » la somme de la tumeur de greffe, plus ou moins considérablement développée et de tous les tissus métastatiques.

Un exemple très clair, entre de multiples autres, peut être tiré du tableau I : les témoins y ont des tumeurs très grosses, d'un poids moyen de 100,5 g, le deuxième lot (traité par le méthotrexate) en a de plus petites, d'un poids moyen de 66,6 g. Si l'on se contentait de cette mesure, comme le font certaines publications, on se tromperait lourdement, car les témoins ont très peu de tissus métastatiques (10,2 g), alors que le lot traité en a plus (37,4 g) ; au total, on s'aperçoit que le médicament n'a presque rien fait gagner : 110,7 g d'un côté, 104 g de l'autre, la durée de vie étant identique.

Il ne faut, en effet, jamais considérer la tumeur sans tenir compte du nombre de jours vécus par le sujet, la croissance du néoplasme suivant une courbe qui ne s'infléchit guère qu'à la fin, lorsque la nécrose prend une grande importance en zone centrale. Sinon, on attribuerait des succès partiels à des médicaments qui n'ont pour effet que d'être légèrement toxiques et d'abrèger les jours des animaux. C'est ainsi que dans le tableau II, la multiplication des thérapeutiques n'apparaît guère satisfaisante (7^e colonne), car les tissus épithéliomateux pèsent 35,9 g, mais les animaux ne vivent que 28 jours après le développement du cancer, tandis que ceux traités par le méthotrexate et 2.000 r de rayons X ont, bien sûr, 41,7 g de tissus malins, soit 5,8 g de plus en moyenne, mais c'est 42 jours qu'ils ont vécu (5^e colonne). On peut même se demander logiquement parfois, si une substance légèrement active n'aboutit pas justement à former des tumeurs plus grosses, uniquement parce qu'elle permet aux rats de résister mieux au processus cancéreux, et de supporter l'évolution maligne pendant une vie plus longue.

Dans l'estimation de la durée, il faut différencier le temps de survie après le jour de mise en place du greffon et le temps qui s'é-

TABLEAU I

	Témoins	Administration précoce du méthotrexate seul	Administration tardive du méthotrexate seul	Radiothérapie 2.000 r seule	Administration précoce et radiothérapie 2.000 r	Administration tardive et radiothérapie 2.000 r
Nombre d'animaux mis en expérience.....	10	16	10	10	5	10
Nombre d'animaux cancéreux obtenus	10	12	8	9	5	9
Pourcentage de cancérisation	100	75	80	90	100	90
Poids moyen des animaux du lot au début des essais, en g.....	207	211,3	181,7	193,2	207,5	190
Poids moyen des animaux au moment de la mort, en g.....	251,3	238,8	210,5	201,9	219,9	198,5
Amaigrissement moyen du corps des rats, en g.	66,4	76,5	65,9	78,1	50	43,4
Pourcentage d'amaigrissement par rapport au poids de départ	32,07	36,20	35,2	40,42	24	22,8
Nombre moyen de jours vécus depuis la greffe.	54	46	48	49	38	50
Nombre moyen de jours vécus depuis le début des tumeurs	34	33	37	38	27	32
Poids moyen de la tumeur de greffe au moment de la mort, en g.	100,5	66,6	94,7	84	42,3	51,9
Pourcentage de la tumeur par rapport au poids du corps.....	40	27,9	45	41,6	19,2	26,4
Poids moyen des métastases visibles, en g....	10,2	37,4	2,9	2,8	20,1	12,9
Poids des tissus apparemment cancéreux, en g	110,7	104	97,6	86,8	62,4	64,8
Pourcentage des tissus apparemment cancéreux par rapport au poids du corps	44,05	43,5	43	43	28,4	32,6
Dose totale moyenne de méthotrexate utilisée en mg par kg.....	néant	4,6	3,7	néant	3,8	3,2

coule après l'apparition d'une tumeur nettement palpable. Presque toujours, en effet, la période de latence est constante, mais il arrive aussi, quelquefois, que le démarrage de certaines tuméfactions soit exceptionnellement lent, d'où la nécessité d'en tenir compte.

Le pouvoir pathogène rapide de l'épithéliome T 8 est remarquable et entraîne un amaigrissement corrélatif spectaculaire des porteurs. Il nous a paru anormal, dans un cadavre où le cancer peut représenter facilement 40 % du poids, de faire intervenir celui-là dans le calcul de l'amaigrissement, en le comptant dans le corps. Nous retranchons, alors, du poids total noté au moment de la mort, tout ce qui représente les tissus cancéreux ; le reste, qui est la carcasse proprement dite du rat, servira à établir combien ce corps a perdu de poids depuis le jour de la greffe. Bien sûr, on peut critiquer ce principe ; mais comme nous avons toujours calculé de cette façon, les comparaisons d'un lot à l'autre sont acceptables.

Enfin, bien que l'on ait affaire à un processus relativement constant, il y a tout de même, des variations de l'épithélioma qui, par moments, a tendance à former des tumeurs très volumineuses (100 g et plus) tandis qu'à d'autres périodes, celles-ci paraissent plus petites (60 à 40 g). Il faut donc ne comparer que des animaux greffés avec des fragments ganglionnaires de même origine, ne pas passer sans précautions d'une expérience à l'autre et surtout, constituer des lots témoins suffisamment importants.

Sous ces réserves, on s'aperçoit que l'épithélioma T 8 permet de nombreuses conclusions et de multiples recherches.

Dans une première tentative, nous avons utilisé une posologie inspirée des renseignements fournis par nos amis JACOB et ABBA-TRUCCI, du Centre Anticancéreux de Caen, concernant l'emploi de l'A-méthoptérine chez l'homme. En distribuant 0,1 mg par kg et par jour, par voie buccale, nous obtenons un certain nombre de résultats intéressants (tableau I) et qui méritent quelques commentaires. La fourniture du médicament depuis le jour de la greffe, qui constitue une administration que nous avons appelée précoce, ne doit pas être interprétée comme empêchant une certaine proportion de greffons de prendre ; mais, c'est peut-être une question qui devrait être étudiée à nouveau.

Nous avons relevé :

a) un effet très faible de la radiothérapie à 2.000 r employée seule, mais nous avons choisi volontairement une dose nettement insuffisante, de façon à mieux apercevoir l'action possible de la substance anticancéreuse ;

b) un effet plus faible encore du méthotrexate donné seul, en administration tardive, qui présente la plus large signification, du point de vue des possibles extrapolations cliniques, où l'on ne réalisera l'administration précoce que pour la prévention post-opératoire des métastases ; avec celle-ci, nous avons, cependant, noté

TABLEAU II

	Témoins	Antibio- thérapie seule	Radio- thérapie seule à 2.000 r	Metothre- xate et ra- diothéra- pie 1000 r	Metothre- xate et ra- diothéra- pie 2000 r	Metothre- xate, anti- biothéra- pie & radio- thérapie 1000 r	Metothre- xate, anti- biothéra- pie & radio- thérapie 2000 r
Nombre d'animaux cancéreux utilisés. . . .	8	10	6	6	6	6	8
Poids moyen des animaux au moment de la greffe, en g	137,5	147	142,5	145	150	147,5	155
Amalgissement moyen du corps des rats, en g	19	18,8	24,1	23,75	23,35	35,8	49,7
Poids moyen des animaux au moment de leur mort, en g.	182,5	169	165	172,5	168,3	147,5	141,25
Pourcentage d'amaigrissement par rapport au poids initial	13,8	12,8	16,9	16,4	15,55	24,3	35,1
Nombre moyen de jours vécus depuis la greffe.	39	38	41	42	49	38	39
Nombre moyen de jours vécus depuis le départ des tumeurs.	27	28	30	35	42	29	28
Poids moyen de la tumeur principale, au moment de la mort, en g.	58,8	33,94	33,75	50,25	23	25,6	29,35
Pourcentage de poids de la tumeur par rapport au corps.	32	20	20	29,2	13,7	17	20
Poids des métastases, en g.	5,2	6,8	12,9	1	18,7	10,2	5,55
Poids des tissus visiblement cancéreux. . .	64	40,74	46,6	51,25	41,7	35,8	35,9
Pourcentage de poids des tissus visiblement cancéreux par rapport au poids du corps	35	20	28	29,7	24,8	24	20
Dose totale moyenne de methotrexate, en mg	0	0	0	3,5	4,2	2,9	2,8

des résultats intéressants, supérieurs même à la radiothérapie à 2.000 r ;

c) une action, non pas additive, mais bien potentialisatrice de la radiothérapie limitée et du médicament (dernière colonne à droite) ; cet effet est encore plus puissant en administration précoce ; mais la toxicité semble apparaître plus nettement, d'où une survie un peu raccourcie des animaux, insuffisante toutefois à expliquer, à elle seule, les progrès enregistrés (5^e colonne).

Un deuxième essai (tableau II) confirmait nos premiers résultats et montrait la difficulté d'adjoindre une troisième thérapeutique, sous forme d'un antibiotique nouveau, étudié actuellement à mon laboratoire et produit par une souche asporogène de *Bacillus polymyxa* isolée d'un sol d'Afrique par M. KAUFFMANN, et qui, employée seule, nous avait montré une certaine action anticancéreuse [9]. On ne réussit guère, alors, à obtenir une amélioration sensible et encore au prix d'un raccourcissement de la vie et d'un amaigrissement nettement accru des patients (voir colonne 7, par rapport à la colonne 5).

On peut donc se demander si la posologie adoptée est vraiment correcte, le clinicien étant obligé à une certaine prudence, à laquelle nous ne sommes pas tenus, d'où la mise en œuvre par nous de divers essais de fractionnement aboutissant tous à une dose totale de 12 mg/kg (tableaux III et IV). On y remarque toujours l'effet certain de l'antifolique et sa toxicité, les lots qui reçoivent de faibles doses (0,16 mg par rat) se comportant le mieux, en ce qui concerne l'engraissement. Les tentatives d'emploi de doses brutales, mais courtes, même avec radiothérapie partielle, sont insuffisantes pour arrêter la tumeur. Au premier abord, on pourrait avoir l'impression que les rayons donnent des cancers plus gros que le méthotrexate seul (tableau IV) ; en fait, c'est simplement l'effet de la plus grande survie obtenue (51 et 52 jours, au lieu de 24 et 28). La posologie à 0,3 mg par rat pendant 8 jours a, sur un rat, donné une disparition totale de la tumeur qui atteignit $3,5 \times 2$ cm. Il ne s'agissait pas, cependant, d'une guérison vraie, car au bout de 108 jours, le rat a succombé, et l'autopsie a montré l'existence d'une masse abdominale de $5 \times 4,7$ cm (englobant le pancréas et reliant le caecum aux reins et à la rate elle-même très fortement hypertrophiée) et d'une hypertrophie ganglionnaire ($2,5 \times 1,7$ cm) à l'entrée de la poitrine. Les coupes y ont montré la structure de l'épithélioma T 8 typique. Des greffons repassés à 5 rats neufs ont établi qu'il n'y avait eu aucune atténuation de virulence par l'A-méthoptérine. Avec la posologie 0,4 mg par jour pendant 6 jours,

TABLEAU III

	Témoins	0,16 mg par rat pendant 15 jours	0,3 mg par rat pendant 8 jours	0,4 mg par rat pendant 6 jours	1,2 mg par rat pendant 2 jours	Observa- tions
Nombre d'animaux	5	5	5	5	5	—
Poids moyen des rats à la greffe, en g	180	180	251	200	143	
Poids moyen des rats à leur mort, en g	195	251	220	167,5	228	
Amaigrissement du corps, en g . . .	1,3	engraissement de 13,4	65,8	48,1	11	
Pourcentage d'amaigrissement par rapport au poids initial	1,08	— 7,44	26,2	24,05	7,7	
Nombre moyen de jours vécus depuis la greffe	33	55	44	43	50	
Nombre moyen de jours vécus depuis le début des tumeurs	24	45	33	34	41	
Poids de la tumeur principale en g	70	46,3	30,1	4,42	90,4	
Pourcentage de poids par rapport au corps	35,8	17,3	13,7	2,6	39,6	
Poids des métastases	6,28	14,3	4,7	11,2	5,6	
Poids des tissus visiblement can- céreux, en g	76,3	60,6	34,8	15,6	96	
Pourcentage de tissus visiblement cancéreux par rapport au poids du corps	38,6	24,4	15,7	9,31	42,1	
Dose totale de méthotrexate en mg	0	12	12	12	12	

TABLEAU IV

	1 ^{er} essai				2 ^e essai		
	Témoins	0,6 mg par jour et par rat pendant 4 jours	1,2 mg par jour et par rat pendant 2 jours	1,2 mg par jour et par rat ; radio- thérapie : 2.000 r	Témoins	1,2 mg par jour et par rat pendant 2 jours	1,2 mg par jour et par rat pendant 2 jours radiothéra- pie : 2.000 r le 2 ^e jour
Nombre d'animaux.....	6	6	6	6	6	6	6
Poids moyen des rats au moment de la greffe	183,7	182,5	172,5	195	250	237,5	240
Poids moyen des rats à leur mort.	236,2	148,7	155	220	227,5	240	262,5
Amaigrissement moyen du corps du rat, en g	50,6	38,9	50,8	71,3	87,5	27,5	35,2
Pourcentage d'amaigrissement par rapport au poids initial.....	27,5	21,3	29,3	36,5	35	11,6	14,7
Nombre moyen de jours vécus depuis la greffe	36	27	34	62	46	39	63
Nombre moyen de jours vécus depuis le début des tumeurs.....	28	17	24	52	33	28	51
Poids de la tumeur principale en g	103,1	5,1	38,1	34,9	58	27,7	51
Pourcentage de la tumeur par rap- port au poids du corps.....	43,7	3,4	24,6	11,3	25,5	11,5	19,4
Poids des métastases, en g.....	6,9	0	0,6	71,4	6,8	2,3	6,8
Poids des tissus visiblement can- céreux	110	5,1	38,7	96,3	64,8	30	57,8
Pourcentage des tissus apparem- ment cancéreux par rapport au poids du corps	46,6	3,4	23	43,8	28,5	12,5	22,01
Dose totale de méthotrexate en mg par kg de rat.....	0	12	12	12	0	12	12

un rat a vu sa tumeur sous-cutanée s'effacer complètement (elle atteignit seulement $0,8 \times 0,8$ cm). Nous ne pouvons encore affirmer qu'il est définitivement guéri, car les délais ne sont aujourd'hui que de 140 jours.

Toujours pour explorer les posologies possibles, nous avons tenté de modifier les doses totales (soit vers de très faibles administrations, soit vers de plus fortes) (tableau V). Nous retrouvons constamment l'efficacité, au moins partielle de l'A-méthoptérine, remarquable à dose suffisante, sur la formation des métastases. Il ne semble, cependant, pas intéressant de dépasser, ni même d'atteindre 12 mg par kg pour le traitement total.

Enfin, dans un dernier essai, nous sommes arrivé à une posologie intermédiaire entre celle du début de nos recherches, trop basse, ne donnant que des effets faibles et celle qui aboutit à une dose totale de 12 mg par kg. Les animaux ont ainsi absorbé 0,4 mg par kg pendant 14 jours, puis 0,2 mg par kg pendant 7 jours (dose totale 7 mg/kg) (tableau VI). L'action antimétatique du méthotrexate risquant de se prolonger après l'administration et d'atteindre les tissus à division fréquente, tels l'épithélium intestinal ou la moëlle, nous injectons, après régression des tumeurs, de l'acide folinique.

Cette fois, les réponses ont été plus remarquables :

a) Avec la radiothérapie (à 2.000 r), associée au méthotrexate, nous obtînmes une régression totale de la tumeur établie (qui atteint $4 \times 3,8$ cm) et une guérison complète d'un rat. Un autre animal du même lot montrait, à l'autopsie, des zones blanches étendues du poumon et de la rate, d'ailleurs très hypertrophiée, rappelant des infarcti et séparées du tissu normal par un liseré rosé de 1 mm environ. Sur les coupes, les parties blanches étaient entièrement nécrosées ; quant au reste des viscères ci-dessus, il ne montrait aucune cellule cancéreuse. Il s'agissait seulement d'une importante réaction érythro-myéloïde.

Devant de telles lésions d'infarctus, produites par l'antifolique, au moins sur un terrain prédisposé, on peut se demander si l'administration d'acide folique ne serait un moyen de guérir, ou au moins prévenir les accidents d'infarctus. Mais il faut être très prudent et nous nous garderons d'apporter des conclusions avant une nouvelle expérimentation.

b) Les résultats les meilleurs ont été obtenus avec le méthotrexate seul, sans radiothérapie, où 3 rats sur 9 ont été complètement guéris de leur épithélioma T 8. Les tumeurs sous-cutanées parvinrent respectivement à $2,8 \times 2,5$ cm, $1,8 \times 1,8$ cm et

TABLEAU V

	Témoins (1)	Doses variables - 1 ^{er} essai			2 ^e essai	
		1,2 mg par rat et par jour pendant 6 jours	1,2 mg par rat et par jour pendant 4 jours	0,6 mg par rat et par jour pendant 4 jours (1)	Témoins	0,4 mg par kg et par jour pendant 8 jours
Nombre d'animaux cancéreux ..	6	6	6	6	6	6
Poids moyen des animaux au début des essais, en g	183,7	190	191,7	182,5	228,3	229
Poids des animaux à la fin des expériences, en g	236,2	145	141,7	148,7	231,7	193
Amaigrissement moyen du corps des rats, en g	50,6	45,3	52	38,9	78,5	74,1
Pourcentage d'amaigrissement par rapport au poids de départ..	27,5	23,8	27	21,3	34,03	32,3
Nombre moyen de jours vécus depuis la greffe	36	28	28	27	36	49
Nombre moyen de jours vécus depuis le début des tumeurs....	28	16	17	17	24	37
Poids moyen de la tumeur de greffe, en g	103,1	0,3	2,0	5,1	39,5	35,2
Pourcentage de poids de la tumeur par rapport au corps.....	43,7	0,2	1,4	3,4	17,04	17,2
Métastases, en g	6,9	0	0	0	2,7	2,9
Poids total des tissus apparemment cancéreux	110	0,3	2	5,1	42,2	38,1
Pourcentage en poids des tissus apparemment cancéreux	46,6	0,2	1,4	3,4	18,2	19,7
Dose totale, en mg par kg.....	0	36	24	12	0	3,2

(1) Les mêmes que ceux du tableau IV.

TABLEAU VI

	Témoins	Radio- thérapie seule : 2.000 r	Métho- trexate seul	Métho- trexate et radio- thérapie : 2.000 r
Nombre d'animaux cancéreux utilisés	7	5	9	9
Poids moyen des animaux au début de l'expérience, en g. . .	148	143,7	144,1	145
Poids moyen des animaux à la fin de l'expérience, en g.	224	195	129,1	132,2
Amairissement moyen du corps, en g	21	38,7	34,2	42,5
Pourcentage d'amaigrissement.	14,2	26,9	23,7	29,3
Durée de vie moyenne, en jours, après la greffe	50	43	45	51
Durée de vie moyenne, en jours, après le début des tumeurs. . .	39	35	35	38
Poids moyen des tumeurs au moment de la mort, en g.	75,6	65,5	18,9	29,25
Pourcentage de poids des tu- meurs par rapport au corps. . .	33,7	33,6	14,6	14,9
Poids des métastases, en g.	21,4	24,5	0,2	0,45
Poids des tissus apparemment cancéreux	97	90	19,2	29,7
Pourcentage en poids des tissus cancéreux par rapport au corps.	43,3	42,6	14,9	22,4
Dose totale, en mg	0	0	7 mg/kg 3 rats guéris*	7 mg/kg 1 rat guéri*

* Les animaux survivants ne sont pas comptés dans la statistique.

1,2 × 1,2 cm. On peut donc se demander si, à une certaine dose, les effets toxiques des rayons et de l'antifolique ne viennent pas s'ajouter, alors qu'à doses plus faibles, ce sont leurs effets favorables qui réalisent la synergie. Il y aurait donc, en quelque sorte, une sommation totale optimale à ne pas dépasser. Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable que des essais actuels montrent que l'adjonction de 2.000 r de rayons X à l'administration d'antifolique à raison de 12 mg par kg, suivant différents fractionnements, aboutit, de toute façon, à une importante et précoce mortalité.

c) Une diminution très nette des métastases.

Nous arrivons, dans un lot particulier, à une guérison confirmée de 33 % des animaux, *confirmée*, car 15 mois se sont écoulés sans

que le cancer n'ait réapparu. Un des survivants est mort en juillet dernier, après avoir présenté une très courte diarrhée : aucune lésion macroscopique ni microscopique, pouvant faire suspecter l'épithélioma, n'a pu être aperçue. Ce n'est, certes, pas encore très brillant, mais c'est la première lueur que nous voyons au bout de l'infranchissable tunnel où nous nous sentions enfermés : je rappelle que la tumeur T 8 tue 100 % des rats-témoins, proportion établie par tous les auteurs qui l'ont utilisée et vérifiée par nous sur plus de 1.000 sujets.

En conclusion, il semble que les emplois du 9985 RP devraient être élargis considérablement, mais la posologie doit en être précisée dans chaque cas particulier. De simples tentatives concernant un cancer greffable du rat ne peuvent pas être extrapolées d'emblée.

Il apparaît, néanmoins, que les docteurs-vétérinaires, et spécialement les spécialistes des petits animaux, ne devraient pas rester indifférents devant l'abondance actuelle de recherches traitant de la mise au point de nouveaux antimétabolites. La masse d'expérimentation remarquable que représentent les chiens cancéreux ne doit pas être perdue. C'est une question de principe qui est posée : la parution de travaux, en ce domaine, doit largement servir la médecine humaine, où la chimiothérapie est forcément beaucoup moins souple. Il peut se faire, aussi, que la tolérance médicamenteuse du chien soit différente de celle de l'homme. De toutes façons, le prestige professionnel ne peut que gagner à entreprendre une œuvre longue et difficile, évidemment, mais qui ne sera pas toujours désespérée ; et, pour participer à la victoire finale, et en tirer le bénéfice moral, il faut, auparavant, avoir été présent au combat. En attendant, on peut espérer obtenir quelques soulagements, au moins temporaires. Il ne faut pas, en effet, se faire trop d'illusions : il y a, pour le moment, plus d'échecs à attendre que de succès. La multiplicité des produits, dont on aura un excellent aperçu par la revue qu'en a passée le Pr DEBRAY [4] aux 9^e Journées de Pathologie Comparée de Caen, en est un témoignage certain. Les formes, les types, les localisations des néoplasmes jouent sûrement un rôle, mais c'est là vérité première pour le clinicien, qui doit et sait s'y adapter.

En faveur de l'expérimentation quand même, disons, qu'il est fort possible, et même probable, que les cancers ne soient pas justiciables d'une thérapeutique univoque : leur raréfaction, tendant à la disparition progressive, ne sera pas forcément le fait d'une découverte sensationnelle unique, mais peut-être obtenue peu à peu, par une série de progrès successifs. On dira que le cancer, qui selon une cer-

taine étymologie ronge son hôte à l'instar d'un crabe, sera lui-même « grignotté » ! Notons simplement que les statistiques de l'O. M. S., comme celles des Centres Anticancéreux français (où l'on emploie couramment diverses thérapeutiques, mais où il existe des services de chimiothérapie) annoncent actuellement 30 % de guérisons. C'est donc, déjà, une affection moins meurtrière qu'autrefois.

(Laboratoire de Microbiologie
de la Faculté des Sciences de Caen).

BIBLIOGRAPHIE

1. BERNARD (J.), JACQUILLOT (C.). — *Presse Méd.*, 1963, **71**, 665.
2. BIESELE (J.). — *Mitotic poisons and the cancer problem*, 1 vol. Elsevier, éd., 1958, Amsterdam.
3. DE CLÉRY (M.). — *Biol. Méd.*, 1960, **45**, 561.
4. DEBRAY (J.). — *Rev. Path. Gén.*, 1963, **63**, 67.
5. DRIESENS (J.), CLAY (A.), VANLERENBERGHE (J.), ADENIS (L.), QUANDALLE (B.). — *Bull. Cancer*, 1963, **50**, 183.
6. GOLDIN (A.), VENDITI (J.), KLINE (J.). — *Cancer Res. (Suppl.)*, 1962, **22**, 749.
7. GUÉRIN (P. & M.). — *Bull. Cancer*, 1934, **23**, 1.
8. JACOBSON (W.). — *Biological approaches to cancer chemotherapy*, 1 vol., 1961, Academic Press, Londres et New-York, p. 149-166.
9. JACQUET (J.). — *Rev. Path. Gén.*, 1963, **63**, 401.
10. JACQUET (J.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1963, **257**, 2568.
11. JACQUET (J.), JACOB (P.), ABBATUCCI (S.), LETOURNEUR (G.). — *Bull. Cancer*, 1961, **48**, 411.
12. LEITER (J.), BARCLAY (R.), FURST (A.), GELLBORN (A.), SHIMLIN (M.). — *Cancer Res. (Suppl.)*, 1958, **18**, 1.
13. LOKEN (K.), KIM (Y.), MOSSER (D.), MARVIN (J.). — *Radiol.*, 1959, **73**, 166.
14. SULLIVAN (R.), MILLER (E.). — *Cancer*, 1959, **12**, 1948.
15. TAMOWSKI (G.), BANC (H.), CONRAD (J.), NICKSON (J.). — *Cancer Res. (Suppl.)*, 1958, **18**, 225.
16. TRUHAUT (R.). — *Actualités pharmaceutiques*, 1 vol., 5^e série, Masson éd., Paris, 1952.
17. TRUHAUT (R.). — *Biol. Méd.*, 1952, **41**, 129.
18. VAN VACZY (L.), MOLNAR (R.), CSILLAC (C.). — *Oncologia*, 1959, **12**, 215.
19. VENDITI (J.), HUMPHREYS (S.), MANTEL (N.), GOLDIN (A.). — *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, 1956, **2**, 155.
20. WRIGHT (J.). — *Ann. of Surg.*, 1959, **150**, 221.
21. WRIGHT (J.), PRIGOT (A.), WRIGHT (B.), WEINTRAUB (S.), WRIGHT (L.). — *J. N. M. Ass.*, 1951, **43**, 211.

Discussion

M. DRIEUX. — Les résultats communiqués par mon excellent collègue M. JACQUET, sont extrêmement intéressants. Je voudrais cependant lui demander ce qu'il adviendrait de ce traitement s'il était appliqué à des cancers spontanés. Ne doit-on pas, en effet, tenir compte, encore de nos jours, d'une différence entre cancer spontané et cancer greffé, ce dernier ne trouvant

sans doute pas chez le porte-greffe des conditions humorales identiques à celles que trouvent les cellules même de l'organisme dans lequel elles entrent en prolifération anarchique.

De plus, peut-on, en toute sécurité, parler de guérison après les délais d'observation cités par M. JACQUET et ne doit-on pas encore redouter des récives qui, à la vérité, seraient ici particulièrement tardives.

M. L. NICOL. — Monsieur JACQUET a obtenu des filtrats de virus extraits des épithéliomas. Ce virus a-t-il pu être cultivé ?

M. JACQUET. — Je n'ai réalisé, en collaboration avec Madame STEEG, que la culture de la tumeur en milieu de Earle additionné de sérum de veau ou hydrolysât de caséine.

M. L. NICOL. — La tumeur peut se multiplier en culture, et, dans ce cas, elle contient en même temps le virus. Mais l'inoculation d'une telle culture peut être assimilée à une greffe de la tumeur. Il serait intéressant d'obtenir la culture du virus sur des cellules autres, non greffables. L'inoculation, dans ce cas, serait plus probante. Par ailleurs, l'obtention d'une telle culture ouvrirait des horizons pleins de promesses.

M. JACQUET. — C'est absolument certain, évidemment. Nous n'avons fait, jusqu'à présent, qu'un essai, d'ailleurs sans succès, sur culture de fibroblastes ou de cellules rénales du rat. De toutes façons, les travaux concernant les recherches du virus de l'épithélioma T 8, comme de nombreux cancers, paraissent bien difficiles, et il est probable que, dans la majorité des cas, au cours même des manipulations, nos méthodes détruisent la majeure partie, sinon tous les corpuscules viraux, d'ailleurs parfois extrêmement rares, eux-mêmes, dans certaines tumeurs. On peut, semble-t-il, admettre l'action tumorigène des virions comme un apport d'excitation à la division anarchique réalisé probablement par l'acide nucléique. Une fois l'ordre introduit dans la cellule, et transmis aux cellules filles en tant que composant accepté, intégré à la vie même de la cellule, à l'instar du prophage dans le cas des bactéries lysogènes, le virus peut disparaître, le caractère malin, avec toutes ses conséquences, continue. On a, par ailleurs, longtemps dit que les cancers greffés étaient très artificiels et ne ressemblaient pas du tout aux autres. En ce qui concerne l'épithélioma T 8, je pense que c'est inexact : très vite la tumeur solide s'intègre à son hôte et agit à distance par des nécrohormones, des remaniements histologiques de la substance ganglionnaire, puis, par essaimage cellulaire ; elle modifie tout l'organisme, comme un cancer spontané. Du point de vue thérapeutique, en tout cas, l'épithélioma T 8 paraît avoir bien souvent, et mieux que d'autres cancers des petits animaux, un comportement assez semblable aux cancers cliniques. Le même raisonnement de non-similarité a été fait pour les tumeurs virales, à l'époque où celles-ci étaient très rares, et perd de sa valeur au fur et à mesure où l'on découvre que des néoplasmes ordinaires sont, en fait, à ranger maintenant parmi les tuméfactions à virus cancérogènes. On se demande, même, si les virus dits étrangers au cancer ne deviendraient pas, sous certaines influences, oncogènes (cas de l'adénovirus type 12 observé par TRENTIN et Coll.).

Je crois, enfin, pouvoir affirmer la guérison de certains rats, qui sont toujours vivants 15 mois après la disparition de l'épithélioma, ce dernier tuant régulièrement les animaux non traités en 35 à 60 jours. Sur plus de 2.000 rats, je n'ai noté qu'une seule fois une exception : le porteur de tumeur n'a succombé

qu'au bout de 203 jours. Or, on demande en médecine humaine 5 ans sans récurrence pour affirmer une guérison de cancer : 15 mois de vie du rat sont au moins équivalents. Dans un lot (tableau IV) un animal « blanchi » eut une rechute : celle-ci se produisit au bout de 108 jours, ce qui laisse une marge énorme pour notre délai de 15 mois, qui va sûrement s'allonger encore, les animaux restant toujours à mon laboratoire. Par ailleurs, en juillet dernier, un des rats guéris succomba, par hasard, à une diarrhée ; l'autopsie, très soignée, ne révéla aucune tuméfaction et l'histologie des différents organes confirma l'absence totale de cellule néoplasique.
