

INFLUENCE DE LA DURÉE D'IRRADIATION  
SUR LES EFFETS DÉTERMINÉS DANS LE TESTICULE PAR LE RADIUM,

par CL. REGAUD.

La dose en radiothérapie peut être considérée comme le produit de l'intensité du rayonnement par la durée de l'irradiation. On peut, sans changer la dose, augmenter le temps d'irradiation, à la condition de diminuer dans une proportion convenable l'intensité, et réciproquement. On s'accorde à penser que les effets biologiques ne sont pas indifférents aux variations du temps et de l'intensité. Mais les quelques faits expérimentaux publiés sur ce sujet, à ma connaissance, ne sont pas assez concluants pour fournir une solution au problème. Toutefois, en matière de radiothérapie des cancers, l'opinion tend à prévaloir que plus l'irradiation est forte et brève, plus elle est efficace.

J'ai abordé cette question, en 1919 (1), en prenant comme objet d'étude le testicule du Bélier adulte et, comme agent de rayonnement, l'émanation du radium.

La glande germinale des Mammifères à spermatogénèse continue constitue un test d'une grande précision pour l'étude des effets biologiques des radiations X et  $\gamma$ . Nous avons montré, M. Blanc et moi (1906), que les rayons X atteignent électivement les spermatogonies. Les recherches, que j'ai faites en collaboration avec Dominici en 1912 (et qui sont restées inédites), n'ont fait ressortir, en ce qui concerne le testicule, aucune différence d'action entre les rayons  $\gamma$  et les rayons X convenablement filtrés.

De la mort des spermatogonies résulte : 1° leur disparition, constatable (par une recherche histologique délicate, il est vrai) après un ou deux jours de survie ; 2° le dépeuplement ultérieur partiel ou total des tubes séminaux en cellules de la lignée spermatique, phénomène très facile à apprécier. Si les spermatogonies ont été toutes tuées, la disparition des cellules de la lignée spermatique est complète après une survie de 4 semaines ; elle est définitive ; elle se traduit extérieurement par une diminution considérable du volume et du poids du testicule, et, sur les coupes histologiques, par l'image bien connue des tubes aspermatogènes. Si des spermatogonies ont été épargnées, il se fait, dans le courant

(1) Je n'ai pas fait connaître plus tôt mes expériences (sauf dans les leçons que j'ai eu l'occasion de faire) parce que j'espérais les reprendre pour les compléter. Cela ne m'a pas encore été possible. Je les publie aujourd'hui (malgré qu'elles appellent des compléments importants) parce qu'elles ont été le point de départ de progrès thérapeutiques aujourd'hui réalisés, et parce que ceux-ci, en retour, en ont confirmé la valeur.

des deuxième et troisième mois, un repeuplement des tubes séminaux d'autant plus clairsemé que le nombre des spermatogonies survivantes était plus petit. Le choix du Bélier, de préférence à un animal plus petit, est légitimé par la grosseur de son testicule : grosseur qui rend négligeable le petit traumatisme résultant de l'introduction et de l'ablation d'une aiguille radio-active.

J'ai préféré le radium (ou son émanation) aux rayons X, parce qu'il permet beaucoup plus aisément que ces derniers un dosage rigoureusement exact du rayonnement et surtout parce qu'il se prête à une application continue de faible intensité. J'ai utilisé une aiguille de platine, creuse, ayant 1 mm. d'épaisseur de paroi et 1 mm. de calibre intérieur, munie d'une pointe pleine, et, à l'extrémité opposée, d'un bouchon à vis percé d'un chas. Dans cette aiguille, j'introduisais un tube de verre capillaire de 15 mm. de longueur, contenant une certaine quantité d'émanation du radium très exactement mesurée. L'aiguille, munie d'un fil en argent, était stérilisée et introduite aseptiquement, par une petite incision des bourses, dans l'un des testicules du Bélier, de manière que le foyer occupe à peu près le milieu de l'organe, suivant son grand axe. Après une certaine durée d'irradiation, l'aiguille était retirée. Le testicule irradié était finalement enlevé après une survie de 30-50 jours.

Au moment de la première opération, l'autre testicule avait été enlevé pour servir de pièce normale de comparaison, sauf chez le Bélier 4. On s'est ainsi assuré, par l'examen des testicules non irradiés et des épидидymes, que les animaux étaient en activité spermatogénique.

Chaque testicule, normal ou irradié, a été séparé de son épидидyme, pesé, puis coupé transversalement en deux moitiés : l'une des moitiés a été conservée comme pièce macroscopique (1), l'autre subdivisée en morceaux qui ont servi à l'étude histologique.

Voici le résumé des expériences :

Bélier 1, 68 kgr. — 13 février 1919. Emission présente : au début, 47,22 millicuries (mc.), à la fin, 34,25 mc.; dose 12,95 millicuries détruits (mcδ). Durée d'irradiation 42 heures 45 minutes. Survie du testicule irradié, 52 jours. Poids des testicules, normal, 131 gr.; irradié, 34 gr. Examen du testicule irradié : stérilisation presque complète, persistance de quelques rares spermatogonies ayant déjà fourni des auxocytes.

Bélier 2, 55 kgr. — 15 février 1919. Emission présente : au début, 33,75 mc., à la fin, 27,14 mc.; dose 6,61 mcδ. Durée d'irradiation, 29 heures.. Survie, 41 jours. Poids des testicules, nor-

(1) Ces pièces ont été montrées au cours de la communication.

mal, 133 gr.; irradié, 65 gr. Examen du testicule irradié : résultat du même ordre que pour le Bélier 1.

Bélier 3, 58 kgr. — 19 février 1919. Emanation présente : au début, 17,17 mc., à la fin, 13,68 mc.; dose 3,49 mcd en 30 heures. Survie 32 jours. Poids des testicules, normal, 213 gr.; irradié, 96 gr. Examen du testicule irradié : résultat du même ordre que pour les Béliers 1 et 2.

Bélier 4, 59 kgr. — 26 février 1919. Emanation présente : au début, 4,64 mc., à la fin, 0,03 mc.; dose 4,61 mcd en 28 jours. Survie des deux testicules, 28 jours. Poids du testicule irradié par voisinage, 65 gr.; du testicule irradié directement 46 gr. Examen du testicule irradié directement, aucune spermatogonie, *stérilisation complète et définitive*; testicule irradié par voisinage, dépeuplement temporaire. Nota : au début de l'expérience, l'exploration des testicules en place avait montré que leur volume était normal. Il n'y a aucun doute que le faible poids du testicule irradié par voisinage est dû au dépeuplement temporaire des cellules séminales, lui-même causé par la pause dans la spermatogénèse.

Bélier 7, 50 kgr. — 7 juillet 1919. Emanation présente : au début, 363,8 mc., à la fin, 348,8 mc.; dose 15 mcd en 5 heures 36 minutes. Survie, 70 jours. Poids des testicules : normal, 130 gr.; irradié, 86 gr. Examen du testicule irradié, zone de destruction massive du parenchyme autour du foyer; *pas de stérilisation* du reste de l'organe, qui est en voie de repeuplement.

*Conclusions.* Toutes conditions restant égales, sauf les doses et les facteurs de doses :

1°, Dans 3 cas, la stérilisation n'a pas été tout à fait complète par des doses d'environ 3 1/2, 6 1/2 et 13 mcd, en 30-42 heures, par un foyer unique d'émanation du radium, placé à peu près au centre du testicule. Le nombre des spermatogonies survivantes était d'ailleurs très faible et n'aurait permis qu'une restauration parcellaire de la spermatogénèse.

2°, La stérilisation a été encore moins complète, par une dose de 15 mcd en 5 heures 1/2.

3°, La stérilisation complète a été obtenue par une dose d'environ 4 1/2 mcd en 28 jours. Il est à remarquer, dans ce dernier cas, que, par le fait de la loi spéciale de décroissance de l'émanation, il a été donné 4,27 mcd pendant les deux premières semaines de l'irradiation contre 0,34 mcd seulement pendant les 2 dernières. Il est donc très probable que le même effet stérilisant aurait été obtenu avec la même quantité initiale d'émanation et par une durée de 2 semaines seulement.

4°, L'allongement du temps d'application, sans accroissement

de la dose, est donc une condition qui favorise beaucoup l'efficacité de l'irradiation. Il paraît même plus important d'augmenter la durée que d'augmenter la dose, dans les limites indiquées par ces premières expériences (1).

*(Laboratoire Pasteur de l'Institut du radium).*

(1) M. Frasey, vétérinaire chef de service à l'Institut Pasteur, a bien voulu me procurer et soigner les Béliers mis en expérience. Je l'en remercie cordialement.

---