

## REVUE DE PATHOLOGIE COMPARÉE

Pathologie expérimentale, Pathologie générale, Physiologie clinique, Physiopathologie, Hygiène

*Les auteurs sont seuls responsables des opinions émises sous leur signature.*

## PREMIÈRE PARTIE

## MEMOIRES ORIGINAUX

## La croissance du carcinome de Guérin sous l'action de champs magnétiques

par

G. DELMON et J. BIRABEN

Depuis 1958, date à laquelle le Dr GUERIN nous a obligeamment fourni un rat porteur de carcinome T8, nous avons, par passages successifs, entre-nu cette souche tumorale, que nous avons utilisée tant pour des investigations biochimiques que pour des essais thérapeutiques. C'est ainsi que nous avons étudié le comportement du T8 notamment sous l'action du cyclophosphamide, du 5 Fluorouracile, d'un époxyde...

A la suite de recherches effectuées en 1960, relatives à l'action de certains agents physiques, électromagnétiques en particulier, recherches sur lesquelles nous reviendrons plus loin, nous avons plus spécialement étudié le comportement du T8 sous l'action de champs magnétiques pulsés.

Nous y avons été particulièrement poussés après avoir pris connaissance d'un travail publié par Mc LEAN au III<sup>ème</sup> Congrès International de Biométriologie de 1963 (1).

L'auteur, qui se réfère à des recherches personnelles datant de 1959 : inhibition du carcinome mammaire chez des souris C3H sous l'action de champs magnétiques, rapporte l'action de champs magnétiques sur des malades incurables atteints de tumeurs malignes. Les patients étaient soumis à l'action d'un champ de 3 500 gauss, développé par un électro aimant aux caractéristiques suivantes : nombre de tours de spires : 56 ; inductance :  $1,7 \times 10^{-4}$  henry ; résistance : 0,03 ohm ; courant pour 15 volts : 500 ampères ; puissance pour 15 volts : 7 500 Watts ; entre-fer : 10 cm ; temps d'établissement du champ maximum : 25 millisecondes. Dans un second type d'appareil des modifications apportées ont permis d'atteindre 6 000 gauss. Le traitement était appliqué à raison de

100 impulsions d'une durée de 0,5 seconde toutes les 30 minutes pendant 3 heures.

Dans certains cas il a été possible d'observer, sous l'action de tels champs, une régression évidente de la tumeur, une amélioration significative de l'état général.

Des champs de 3 000 gauss sont sans effet.

Nous avons donc fait construire un électro aimant donnant un champ de 4 500 gauss dans un entre-fer de 7 cm, aux pôles concaves permettant de glisser un cylindre de carton contenant les rats à soumettre à l'action du champ. A titre de comparaison et par rapport à l'appareil décrit plus haut, en voici les caractéristiques principales : nombre de tours de spires : 5 500 ; inductance : 2,1 henry ; résistance : 41 ohms ; tension maximum disponible : 217 volts ; courant pour tension de 217 volts : 5,3 ampères ; puissance pour tension de 217 volts : 1 150 Watts ; champ dans l'entre-fer pour 217 volts : 4 500 gauss mesurés ; temps d'établissement du champ maximum : 200 millisecondes ; refroidissement par circulation d'eau.

Après implantation par voie sous-cutanée, selon une méthode rapportée par ailleurs, d'un greffon de tissu tumoral dans la région dorso-lombaire de femelles Wistar de 3 mois, les animaux sont séparés en deux lots, l'un constitue le lot témoin et comporte un minimum de 5 animaux. Les animaux du second lot sont soumis un par un dès le lendemain de la greffe, à l'action du champ magnétique après avoir été glissés dans un cylindre cartonné ajouré disposé dans l'entre-fer. La croissance des tumeurs est appréciée macroscopiquement au moyen de la formule de Joyet et Mer-

cier, on peut ainsi comparer l'évolution tumorale dans les deux lots.

Trois types d'expériences (\*) ont été réalisés en faisant essentiellement varier le protocole d'application du champ magnétique en fonction du nombre et de la durée des impulsions. Dans une première expérience on a donné quotidiennement une impulsion d'une seconde, toutes les cinq secondes pendant un quart d'heure matin et soir, pendant 15 jours, soit 360 impulsions par rat et par jour.

Dans une seconde et troisième expérience on a donné pendant 15 jours une impulsion de 2 secondes toutes les 5 secondes pendant 15 minutes matin et soir, soit encore 360 impulsions par rat et par jour.

Dans une quatrième expérience on a augmenté le champ de 5 pour cent environ ce qui a permis d'atteindre sinon de dépasser 5 000 gauss. On a donné pendant 20 jours, chaque jour et pour chaque rat, 7 fois 150 impulsions soit 1 050 impulsions d'une demi-seconde environ.

Le tableau ci-après donne les volumes en mm<sup>3</sup> des tumeurs mesurées aux 5, 9, 12, 18<sup>me</sup> jour après la greffe pour chaque expérience et en comparaison avec des témoins de chaque série.

TABLEAU I

Jours	9	12	18	
I	T	600	1 800	3 000
	X	700	2 200	2 500
II	T	1 500	3 000	4 900
	X	2 200	2 500	4 500
III	T	1 500	3 000	5 000
	X	1 250	3 000	5 200

La conclusion que l'on peut retirer de la lecture de ce tableau est que le champ magnétique de 4 500 gauss appliqué à des animaux greffés avec le carcinome T8 n'a pas eu d'action freinatrice sur la croissance de la tumeur. On peut ajouter que la dissection des animaux n'a pas permis non plus de mettre en évidence une action sur l'apparition des métastases ganglionnaires, qui surviennent en même temps aussi nombreuses que chez les témoins.

Dans la perspective d'une application des champs magnétiques pulsés au traitement des néo-

plasies cette méthode ne nous est donc pas apparue comme étant d'une grande utilité.

L'intérêt que l'on peut trouver à ces recherches est dans la possibilité de comparer entre eux les résultats obtenus avec ceux obtenus au moyen de rayonnements électromagnétiques, récemment définis (6) et dont nous avons pu dès 1960 étudier l'action sur le T8 (\*), sans en connaître l'exacte nature.

Nous avons alors soumis des rats greffés avec le T8 d'une part à l'action de Rayons X et d'autre part à l'action de rayonnements électromagnétiques émis par un appareillage expérimental dont la seule caractéristique, alors connue, résidait dans l'émission d'ondes de haute fréquence.

Pour ce faire nous avons greffé trois lots d'une vingtaine de rats chacun : un lot sert de lot témoin, le second lot est traité par les rayons X et le troisième lot soumis aux radiations électromagnétiques.

Les tumeurs ne sont traitées qu'à partir du troisième jour après la greffe, c'est-à-dire que la tumeur est alors bien constituée, en pleine phase proliférative et non pas un greffon en phase adaptative. Les tumeurs ont des dimensions de l'ordre de 7 mm, elles font saillie sous la peau et elles sont facilement repérées.

Dans le cas des rayons X elles sont largement débordées par le champ ; les animaux sont anesthésiés et complètement immobiles pendant 30 secondes que dure l'irradiation. Les agrafes encore en place ont été enlevées.

L'appareillage était un tube à 100 KV ; 2,5 mA avec une préfiltration de 0,3 mmAl ; débit 100 r en 3 secondes ; durée d'irradiation 30 secondes ; dose quotidienne : 1 000 r ; dose totale : 3 000 r en 3 jours consécutifs.

Le volume des tumeurs est rapporté dans le tableau n° II. De toute évidence la radiothérapie a ralenti la croissance tumorale surtout dans les 5 jours après l'administration des 3 000 r. Par contre dans les jours qui suivent il y a augmentation constante du volume moyen. Si bien que la phase de ralentissement ne peut être considérée que comme une rémission de courte durée.

Fait intéressant à noter, 3 animaux n'ont reçu que 2 000 r car les tumeurs qu'ils présentaient étaient pratiquement impalpables le jour de l'irradiation, les dimensions étant de l'ordre de 2 mm. Malgré leur taille très réduite ces greffes n'ont pas été stérilisées par 2 000 r. L'un des animaux présentait même une métastase axillaire très volumineuse

(\*) avec la collaboration technique de M. G. SCHREIBER.

(\*) Expériences réalisées en 1960 sur la demande de MM. PRIORE et BERLUREAU.

TABLEAU II  
Volumes en mm<sup>3</sup> des greffons de T8 comparativement soumis à l'action de Rayons X  
et champs électromagnétiques  
Jours après la greffe

Jours .....	14	16	17	18	20	21	25	27	28	33
Témoins .....		196	1 436				6 292		18 600	
R. X. ....	90		330	688		550	850		1 190	1 300
Rt él. magn. .	144				90	200	445	495		500

4 jours au moins avant l'apparition des métastases chez les témoins. Cet animal faisait d'ailleurs partie d'un groupe de 5 animaux qui ont présenté une généralisation extrêmement rapide, plus précoce que celle des témoins. Quant à l'état général il se révèle altéré une semaine environ après l'application des rayons : les animaux mangent peu, le poil est hérissé ; au niveau du champ d'application on observe chez tous les animaux, au minimum une radioépithélite ou très souvent radio-dermite suivie de radio-nécrose.

Dans le cas des champs électromagnétiques les animaux étaient plongés un par un ou parfois en groupes dans le faisceau d'une antenne d'une section de 25 cm environ. Les applications, d'une durée moyenne de 15 à 20 minutes, étaient renouvelées deux fois par jour, matin et soir. Ce schéma a, au cours d'autres expériences, subi quelques modifications, qui seront rapportées plus loin.

La lecture du tableau II nous montre que dans cette expérience la croissance du T8 a été considérablement ralentie sans toutefois être complètement inhibée. Le volume moyen en fin d'expérience, plus d'un mois après la greffe, est le 1/3 de celui des animaux traités avec les rayons X. Toute comparaison à ce stade avec le lot témoin serait sans signification car dans les témoins des décès ont considérablement diminué le nombre des animaux en expérience. Par contre après traitement par champs électromagnétiques, même limité dans le temps, la durée de survie a été multipliée au moins par trois et on a été frappé par le bon état général des animaux. Autre constatation : des métastases ganglionnaires ont été rarement observées.

Par la suite d'autres expériences ont été entreprises. Dans les unes on a traité les animaux dès le premier septennaire après la greffe. Aucune tumeur n'a poursuivi sa croissance. La dissection et l'examen histologique des greffons implantés nous ayant permis de conclure à la persistance de cellules vivantes au sein des greffons, ceux-ci ont été

réimplantés sur des animaux sains et qui n'ont été soumis à aucun traitement. Aucun de ces implants n'a poursuivi une croissance tumorale tout se passant comme si la spécificité néoplasique des tissus avait été effacée.

Au cours d'autres expériences les animaux greffés ont été plus tardivement traités mais en contre-partie les durées d'exposition ont été augmentées. C'est alors que nous avons pu constater une inhibition complète de la croissance tumorale, inhibition se poursuivant au-delà de trois mois même sans irradiation.

### CONCLUSIONS

De cette étude comparative nous avons retenu :

- 1° la sensibilité nulle du T8 à un champ magnétique pulsé de 4 500 gauss ;
- 2° la radiosensibilité relative aux rayons X ;
- 3° la grande sensibilité du T8 à certaines ondes électromagnétiques.

Ces conclusions amènent certaines remarques :

La première concerne la sensibilité du T8 aux rayons X. JACQUER et coll. (2), les seuls avec une équipe hongroise à s'être penchés sur ce problème, concluent à une radiosensibilisation avec possibilité de guérison apparente dans un grand nombre de cas (24 %). Ces auteurs semblent toutefois avoir irradié leurs animaux peu de temps après la greffe ; il se peut donc que les greffons aient été irradiés au moment où ils effectuent leur nidation. Nos propres résultats nous conduisent à penser que si le T8 est radiosensible il est très difficilement radiocurable.

La seconde de ces remarques concerne l'action des ondes électromagnétiques modulées. Les propriétés antimitotiques des ondes courtes ont été soupçonnées il y a une trentaine d'années. LAKHOVSKY (5) avait conçu, selon les techniques alors disponibles, un « radio cellulo oscillateur »

émettant des ondes amorties simultanément sur plusieurs fréquences. Peu après, DENIER (4) utilisait un émetteur fournissant des ondes entretenues sur 80 cm. Nous dirons pour mémoire que nous avons pu réaliser quelques expériences soit avec un radio cellule oscillateur, soit avec un émetteur à ondes courtes dissipant 20 Watts à l'antenne sur 80 cm, sans enregistrer de résultats statistiquement valables concernant un ralentissement dans la croissance du T8. Des essais comparatifs sont encore possibles avec d'autres émetteurs, qui permettraient de faire ressortir, si possible, l'originalité de certains montages émetteurs. Seuls, en effet, certains dispositifs associant champs magnétiques et ondes à haute fréquence (6), semblent à l'heure actuelle révéler des propriétés thérapeutiques, sur de petits animaux et dans des conditions expérimentales telles qu'il est encore délicat de généraliser les conclusions. Nous noterons toutefois que les résultats des recherches que nous avons poursuivies il y a cinq ans avec un appareillage identique à celui utilisé par RIVIERE et coll. ont été récemment controuvés et le domaine des investigations élargi (6), (7).

En 1960 ces faits expérimentaux pouvaient constituer à eux seuls une étude importante et jeter les bases de recherches d'un caractère original et n'excluant pas des possibilités thérapeutiques futures en cancérologie. Il se confirme maintenant qu'une voie nouvelle s'offre aux chercheurs qui pourraient y trouver un aboutissement partiel aux efforts qu'ils déploient.

#### RESUME

Les auteurs ont soumis des rats greffés avec le carcinome de Guérin à l'action de champs magnétiques pulsés. Ils comparent les résultats obtenus avec ceux qu'ils avaient antérieurement enregistrés en soumettant des rats identiquement préparés à l'action des rayons X ou à l'action de champs électromagnétiques fournis par des champs électromagnétiques et des ondes courtes. De nouvelles recherches s'imposent.

#### RESUMEN

*El crecimiento del carcinoma de Guerin sobre la accion de los campos magnéticos.*

Los autores han sometido las ratas injertadas con el carcinoma de Guerin sobre la accion de los campos magnético pulsados.

Comparan los resultados obtenidos con los que habian enregistrado antes con ratas preparadas igualmente a la accion de los rayos X o a la accion

de campos electro magnéticos suministrados por el campo electrico magnetico y de ondas cortas.

Nuevas averiguaciones se imponen.

#### SUMMARY

*The Growth of Guérin's Carcinoma under the influence of Magnetic Fields.*

The authors placed rats, inoculated with Guérin's Carcinoma, in pulsating magnetic fields. They compare the results obtained with those previously reported when rats, similarly inoculated, were treated with X-ray or with electro-magnetic fields produced by short wave electro-magnetic radiations. Further research appears to be necessary.

#### ZUSAMENFASSUNG

*Die Zunahme des Guérin'schen Karzinomes unter der Einwirkung von Magnetfeldern.*

Die Autoren haben die Guérin'schen Karzinomgeimpften Sie der Einwirkung des pulsierten Magnetfeldes ausgesetzt. Sie vergleichen die erhaltenen Resultats mit den früher aufgezeichneten Ergebnissen, bei welchen die auf dieselbe Art volbereiteten Ratten der Einwirkung von Röntgenstrahlen oder von elektrischen Magnetfeldern, ausgesetzt wurden. Neue Versuche sind notwendig.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. MAC LEAN. — High magnetic fields in terminal. Cancer and other illnesses. III rd International Biometeorological Congress. Pau, 1963.
2. JACQUET J., JACOB P., ABBATUCCI S. et LE-TOURNEUR G. — Etude de la radiosensibilité de l'épithélioma atypique T8 de Guérin chez le rat. *Bull. du Cancer*, 1961, 48, n° 3, 411-420.
3. Von VACZY L., MOLNAR R. et CSILLAC C. — Der Einfluss der hormonale Milieuveränderung auf die Strahlen-Empfindlichkeit des Guerin-Karzinoms. *Oncologia*, 1959, 12, 215-217.
4. DENIER. — Action biologique des ondes hertziennes de 80 cm. *Bull. Soc. Electrothérapie*, 1931, 32, 191-192.
5. LAKHOVSKY G. — Radiations et ondes. S.A.C.L., éd. Paris, 1937.
6. RIVIERE M.-R., PRIORE A., BERLUREAU F., FOURNIER M. et GUERIN M. — Action de champs électromagnétiques sur les greffes de la tumeur T8 chez le rat. *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 269, 4895-4897.
7. RIVIERE M.-R., PRIORE A., BERLUREAU F., FOURNIER M., GUERIN M. — Effets de champs électromagnétiques sur un lymphosarcome lymphoblastique transplantable du rat. *C.R. Acad. Sci.*, 1965, 260, 2099-2102.

*Laboratoire d'Anatomie Pathologique expérimentale - Chaire d'Anatomie Pathologique - Faculté de Médecine, Bordeaux et Centre de Recherches Chimatologiques de Pau (Prof. ag. J. CANELLAS).*