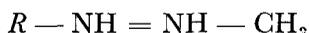


## Rôle de la Méthylhydrazine dans le Traitement de la Maladie de Hodgkin

P. Introzzi, G. Marinone

C'est à Bollag et Grünberg (1963) que vient le mérite d'avoir démontré que les composés ayant une formule générale:



(*R* représentant un radical organique variable mais particulièrement un groupement benzylique) possèdent une action cytostatique. Ces substances dérivées de l'hydrazine ont une ressemblance structurelle remarquable avec les substances alkylantes de 2<sup>ème</sup> ordre. Leur action biologique est, en effet, très semblable à celle des substances ainsi dites jonisantes ou radiomimétiques. Les dérivés de l'hydrazine sont des inhibiteurs typiques de la caryocinèse: après leur administration, le nombre des mitoses tombe, le temps intercynétique est allongé, le nombre des prophases est diminué, le nombre des métaphases, par contre, est modiquement augmenté.

Sur le plan de l'analyse chromosomique, des recherches étendues ont été accomplies par Rutishauer et Bollag (1963) et par Robustelli della Cuna *et al.* dans notre Laboratoire.<sup>1</sup> Rutishauer a montré que le nombre des chromosomes ne varie pas dans les cellules en mitose des animaux traités par la méthylhydrazine (MH). Les fractures, les translocations, les récombinations ainsi dites triradiales des chromatides sont toutefois nombreuses. Nous avons observé que la perte d'un ou de plusieurs chromosomes est un phénomène très fréquent dans les mitoses des cellules myéloïdes chez les animaux traités avec une dose létale (200 mg/kg) de MH. Ce phénomène est en rapport aux altérations des chromatides provoquées par la substance: fractures irrégulières, translocations des fragments et leur fusion, voire avec les éléments résiduels du même couple, voire avec ceux d'un couple différent de chromosomes. Un hypoploïdisme apparent peut en résulter avec des figures chromosomiques bizarres dérivées des fusions de fragments chromatiques d'origine différente (Figs. 1 et 2).

<sup>1</sup> Les recherches ont été en partie accomplies grâce à une subvention accordée par le C.N.R.

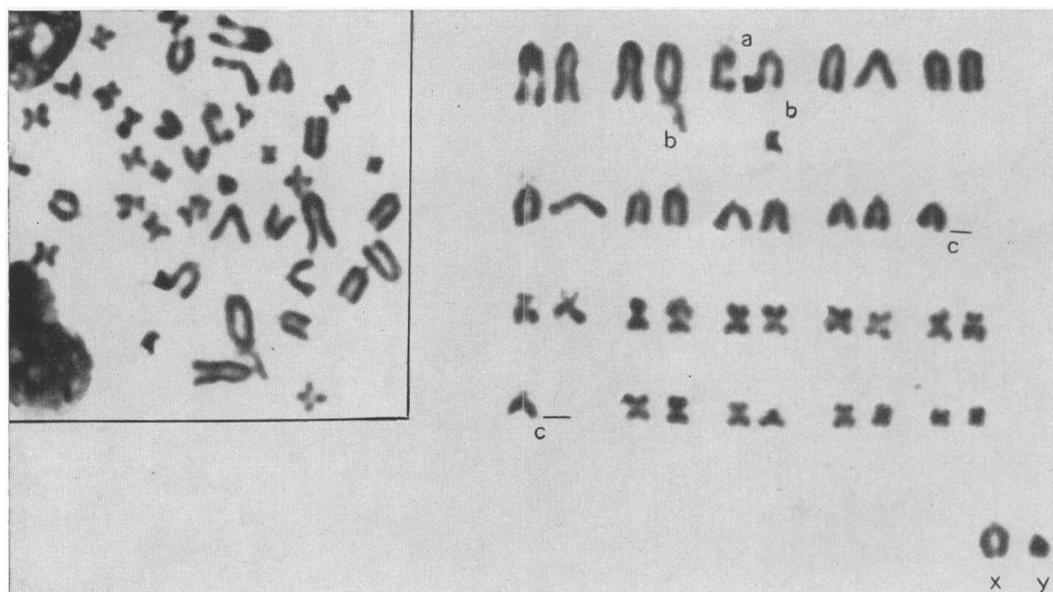


Fig. 1. Fractures chromatidiques (a), fusion irrégulière des chromatides (b), destruction de chromosomes (c) chez un animal (rat, souche Wistar) 24 heures après administration intrapéritonéale de 200 mg/kg de méthylhydrazine

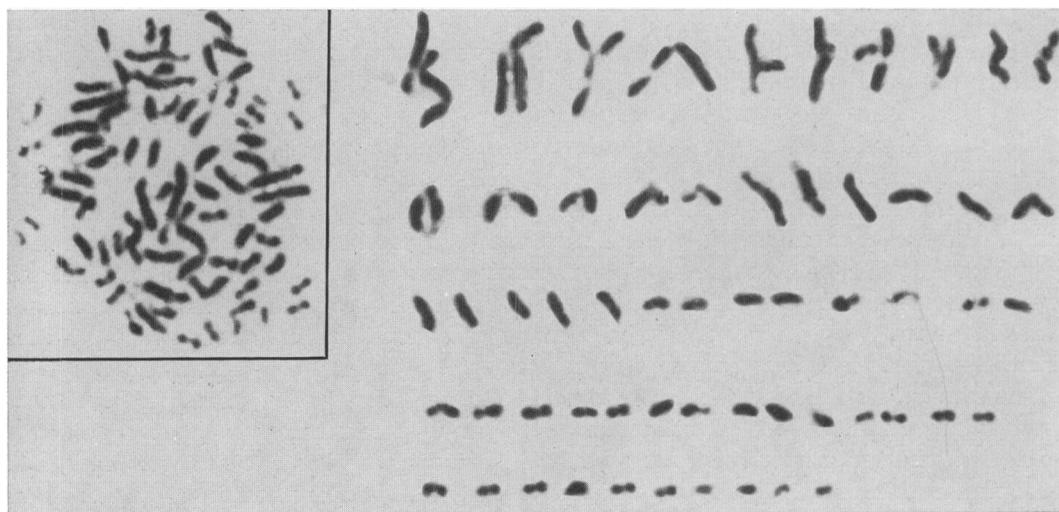


Fig. 2. Fractures chromatidiques, fusions irrégulières de chromatides (formation de figures ainsi dites triradiales) chez un rat Wistar, 18 heures après administration intrapéritonéale de méthylhydrazine (200 mg/kg). Les paires des chromosomes ne sont plus reconnaissables

Les ainsi dites récombinaisons triradiales que Rutishauer *et al.* ont montré dans les chromosomes des cellules de tumeur ascitique chez les animaux traités par MH, ne représentent probablement qu'une expression fortuite de l'altération provoquée par le médicament sur les chromatides. Ces altérations chromatidiques grossières sont évidemment léthales. Elles montrent toutefois le mécanisme de l'action cellulaire de la MH: aux doses léthales elle provoque une altération non spécifique de la molécule de l'ADN, analogue à celles provoquées par les radiations et les substances jonisantes, ou les substances mitoinhibitrices en général. Il paraît probable que les altérations provoquées sur des lignées cellulaires par des doses bien plus faibles de MH puissent intéresser des points isolés des chromatides, ne pas être léthales, et provoquer, pourtant, des véritables mutations cellulaires (possibilité d'une action mutagène de la MH, analogue à celle des Rayons X?).

Afin de compléter nos connaissances sur le mécanisme d'action cellulaire des dérivés de l'hydrazine, Casertano *et al.* (1966) dans notre Laboratoire, ont montré qu'une autre particularité cytologique, typique des « zones germinatives » (Dustin A.P.) des animaux traités par des substances radiomimétiques, peut caractériser la moëlle osseuse des animaux traités avec des doses surléthales de MH. C'est la présence dans ce tissu de cellules myéloïdes géantes que dès 1949 Baserga et Marinone ont décrites sous le nom de *cellules mégamyéloïdes*. Les cellules mégamyéloïdes par MH (Fig. 3) sont des éléments voire type souche, voire érythroblastiques, voire granuloblastiques à grande taille, cytoplasme très large, noyau gigantesque, parfois rond, parfois polylobé, avec nucléoles hypertrophiées. Leur signification est encore discutée. Gunz, Baserga *et al.* etc. les considèrent des éléments polyploïdes, dérivés peut-être d'une lésion

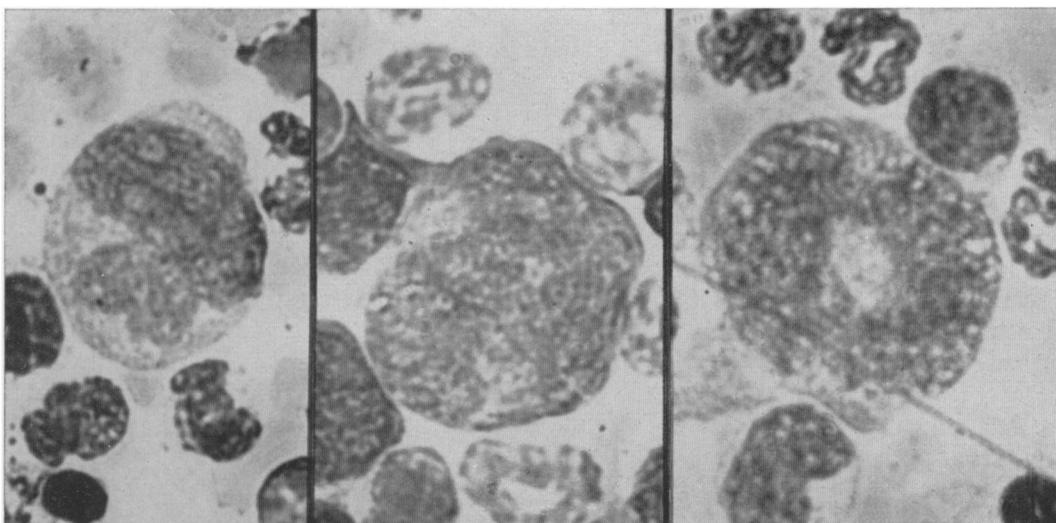


Fig. 3. Cellules mégamyéloïdes dans la moëlle osseuse d'un rat (souche Wistar) 8 heures après l'injection intrapéritonéale de 200 mg/kg de méthylhydrazine

fonctionnelle de la cytodierèse à la suite de l'action des radiations jonisantes ou des substances radiomimétiques; d'autres les considèrent à nombre chromosomique normal. En particulier, le polyploidisme des cellules géantes provoquées par la MH paraît certain (Casertano *et al.*). Dans nos études plus récentes, même en étant cer-

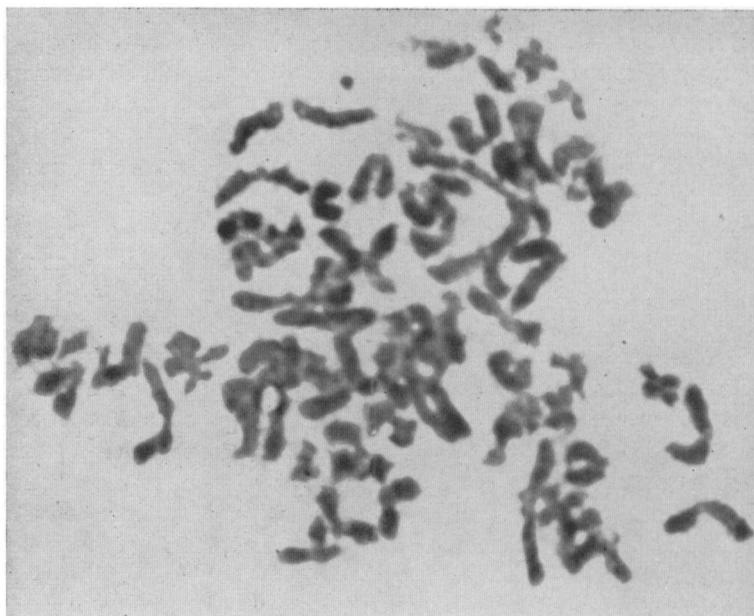


Fig. 4. Mitose hyperploïde dans la moelle osseuse d'un rat souche Wistar, 24 heures après l'injection intrapéritonéale de 200 mg/kg de méthylhydrazine

tainement exceptionnelles les mitoses de ces cellules géantes, nous même avons observé des rares images d'hyperploïdie parmi les cellules myéloïdes des animaux traités par la MH (Fig. 4).

Une confirmation ultérieure de l'analogie entre l'action cytocide de la MH et celle des substances alkylantes est apportée par l'étude des modifications des cellules germinales. Dans certains tubules germinaux des animaux traités le nombre des spermatogonies est très réduit (Fig. 5); dans d'autres ils disparaissent complètement; la taille des spermatocytes de I<sup>er</sup> et de II<sup>ème</sup> ordre est augmenté; les spermatozoïdes montrent des altérations graves: il n'est pas rare d'observer des éléments à deux-quatre noyaux, qui révèlent des altérations profondes de la méiose.

Nous ne nous attarderons pas à décrire les données expérimentales qui ont justifié l'application de la MH à la thérapie des hémopathies humaines. Après les premières épreuves, tous les chercheurs admettent aujourd'hui que l'application thérapeutique presque exclusive de la MH est la maladie de Hodgkin. Notre expérience, tirée de l'observation d'environ 30 cas personnels, ainsi que l'examen des cas décrits par

différents Auteurs (plus que 300 cas) nous confirme l'utilité de la MH dans le traitement de la maladie de Hodgkin. En effet: *a*) elle provoque des rémissions satisfaisantes et parfois complètes chez des sujets à phase très évoluée de la maladie, dans des conditions générales très graves, avec résistance presque absolue à la plupart des autres

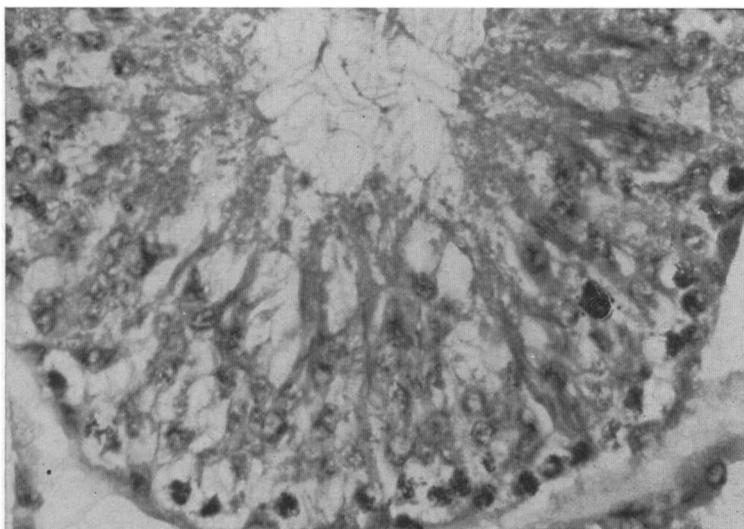


Fig. 5. Aspect histologique d'un tubule spermatique, 8 heures après l'injection intrapéritonéale de 200 mg/kg de méthylhydrazine chez un rat souche Wistar

traitements; *b*) elle peut être administrée sans risque à petites doses quotidiennes (50-100 mg) pendant des mois, lorsqu'il est nécessaire de maintenir une rémission instable de la maladie; *c*) elle possède une action antithermique remarquable: la fièvre peut tomber précocement dès les premières administrations de la substance; *d*) aucune résistance croisée s'installe entre la MH et les autres substances alkylantes.

Les indications cliniques principales de la MH seraient, donc, selon notre expérience, les suivantes: *a*) les granulomes disséminés, quelque ce soit leur phase évolutive, leur durée ou leur sensibilité à d'autres médicaments; *b*) les granulomes en rémission instable, afin de consolider la rémission avec une substance dans l'ensemble peu toxique; *c*) les granulomes aigus avec hyperpyrexie, chez lesquels la substance peut, indépendamment de toute action favorable sur la maladie, baisser remarquablement la température.

Après une expérience de plus que deux ans, nous devons dire toutefois, que tous les sujets traités ont présenté une ou plusieurs rechutes au cours du traitement: la rémission la plus prolongée étant dans notre groupe de malades, de 9 mois. Un certain rapport existe entre durée de l'administration du médicament et durée de la rémission. Chez les sujets qui ont arrêté la MH après un mois d'administration, la

remission a duré, en moyenne, 3-5 mois (variations limites entre 2 et 6 mois); chez les sujets ayant continué l'assomption de la MH pendant plus que deux mois, les rémissions moyennes ont été de 8 mois avec des variations limites entre 7 et 9 mois. L'activité de la MH s'épuise au cours des traitements successifs: certains malades deviennent résistants dès le deuxième cours de traitement; d'autres restent plus sensibles. Il est inutile, toutefois, d'augmenter les doses chez les sujets résistants car les signes de toxicité surviennent avant que le tableau clinique de la maladie soit modifié. Parmi ces signes de toxicité, presque tous les Auteurs ont signalé les altérations digestives, les signes nerveux (les états confusionnels, les vertiges, les hallucinations, jusqu'à la véritable psychose exogène). Nous attirons l'attention, d'abord sur le « *flush syndrome* » que nous avons vu apparaître chez 6 malades à la suite du traitement par la MH, ensuite sur les *complications hépatiques*; très rares mais possibles. Garces a signalé des modifications non constantes des épreuves fonctionnelles hépatiques à la suite du traitement: nous avons observé en deux sujets sur 27, un véritable ictère avec le tableau sérologique et laparoscopique des ictères colangiostatiques, analogues aux manifestations toxy-allergiques hépatiques par arsphénamine, chlorpromazine etc. Le problème d'une possible action hépatolésive de la MH est à poser sous cette perspective: il est encore naturellement ouvert à la discussion.

A la phase de la résistance à la MH, il est obligatoire d'employer un autre antimitotique ou les rayons X. Le plus grand soin doit être suivi dans le traitement par les rayons X des sujets auparavant soumis au traitement par la MH. Nous avons administré 50 mg par jour pendant 8 mois à un malade atteint de maladie de Hodgkin. Lors d'une rechute cervicale et médiastinale insensible à la MH, nous avons appliqué les rayons X (200 r tous les deux jours). Après 4 applications sur le thorax, toux insistente, hydropneumothorax, empième pleural: l'examen radiologique décèle une fistule broncho-oesophagienne typique. La plupart des Auteurs n'admet pas que la MH exalte l'action des rayons X et notre expérience concorde avec cette observation. Il est cependant, évidemment possible la sommation de l'action de l'antimitotique et des radiations X sur les cellules normales. Dès maintenant la clinique nous conseille bien de prudence avant d'appliquer un traitement cytotatique puissant aux sujets traités depuis longtemps par la MH.

En conclusion, la MH est certainement un médicament valable dans le traitement de la maladie de Hodgkin. Même en refusant l'optimisme des premiers expérimentateurs, même en évaluant à leur juste titre les limites d'emploi de cette substance, elle reste toujours un antimitotique mineur, utile dans les granulomes qui lui sont sensibles. Dans ces cas elle peut provoquer des rémissions d'intensité imprévisible, même lorsque la plupart des traitements mitoinhibiteurs s'est montré inefficace.

## Résumé

Les Auteurs rappellent les modalités de l'action de la méthylhydrazine sur les chromosomes des cellules myéloïdes normales. Ils discutent les indications, l'activité thérapeutique et les limites de l'action de cette substance sur la Maladie de Hodgkin.

## Bibliographie

- BASERGA A., MARINONE G. (1949). Megamyeloid cells and aminopterin. *Lancet*, **257**: 1056.
- BOLLAG W., GRÜNBERG E. (1963). Tumour inhibitory effects of a new class of cytotoxic agents: methylhydrazine derivatives. *Experientia*, **19**: 129.
- CASERTANO F., ROBUSTELLI DELLA CUNA G. (1966). Sopra un carattere meno noto dell'azione della metilidrazina sulle cellule midollari: la formazione di cellule megamieloidi. *Haemat.*, **51**: 181.
- GARCÉS B., SANZ ANTON J. (1964). Accion farmacologica del citostatico Ro 4-6467. *Arch. Inst. Farmacol. Exper.*, **16**: 45.
- INTROZZI P., MARINONE G. (1966). La posizione di una metilidrazina nel trattamento del granuloma maligno dopo due anni di esperienza clinica. *Minerva Med.*, **57**: 1133.
- ROBUSTELLI DELLA CUNA G., MARINI G. *Recherches inédites*.

## SUMMARY

The Authors analyse the action of MH on the chromosomes of normal myeloid cells. They evaluate the indications, therapeutic activity and the limits of this substance on Hodgkin disease.

## RIASSUNTO

Gli AA. ricordano l'azione della metilidrazina sui cromosomi delle cellule mieloidi normali, e ne valutano le indicazioni, l'attività terapeutica ed i limiti dell'azione nel morbo di Hodgkin.

## ZUSAMMENFASSUNG

Verf. erwähnen die Wirkung des M. H. auf die Chromosomen der normalen Knochenmarkszellen und beurteilen deren Indikationen und die Grenzen der therapeutischen Wirkung bei der Hodgkinschen Krankheit.