

## Inhibition de la cancérogenèse spontanée chez les souris R III et AkR par des implants de tissus cancéreux modifiés

Lorsqu'une tumeur est greffée sur un animal homologue, le développement tumoral est en général inconstant; lorsque cette même tumeur prolifère, pour régresser par la suite, l'animal porteur devient partiellement ou totalement réfractaire à une greffe ultérieure avec ce cancer. Ces faits sont connus depuis fort longtemps. On en trouvera la bibliographie dans la thèse de LUCHINSKY<sup>1</sup>.

L'un de nous<sup>2,3</sup> et FISCHER et LUCHINSKY<sup>4</sup> ont démontré que si l'on implante à des souris des fragments d'une tumeur ayant auparavant séjourné plusieurs heures sous la peau d'un lapin, on protège ces mêmes souris contre le développement de greffes virulentes de tumeurs identiques. Le déterminisme de ces expériences fut contrôlé dans de nombreuses séries; les résultats en seront publiés ultérieurement<sup>5</sup>.

Il nous sembla dès lors intéressant d'entreprendre l'étude de la cancérogenèse dans des conditions similaires, non pas avec des tumeurs greffées mais avec des cancers spontanés.

**Méthodes et matériel.** Nos expériences furent poursuivies avec des souris R III et AkR.

**1<sup>o</sup> Préparation des implants.** La technique de préparation des implants fut la suivante: On préleva stérilement chez une souris atteinte d'un cancer spontané la plus grande quantité possible de tissu néoplasique, tumeur mammaire dans le cas des R III ou ganglions et thymus dans le cas des AkR. Immédiatement après le prélèvement on implanta ces tissus sous la peau de lapins adultes de 2 kg en moyenne, en bonne santé apparente. On espéra ainsi atteindre les cellules cancéreuses par leur passage sur l'animal hétérologue et inhiber ces tissus par l'action d'anticorps provenant de lapins, animaux chez lesquels on n'observe pratiquement jamais ni tumeurs mammaires ni leucémies spontanées. En d'autres termes, on espéra bloquer le pouvoir prolifératif des cellules cancéreuses, tout en leur conservant leur qualités antigéniques.

**2<sup>o</sup> Souris R III.** Cent femelles R III, initialement âgées de 60 jours environ, servirent dans ces expériences. Ces animaux appartiennent à une lignée connue pour la haute incidence des tumeurs mammaires spontanées. Cette incidence varie toutefois selon le passé génital des femelles: elle va de 39% après une latence de 360 jours en moyenne chez les vierges et atteint 89%, après une latence de 250 jours, chez celles ayant eu de nombreuses portées sans allaiter leur progéniture (reproduction continue). Afin de nuancer les résultats, on a utilisé dans ces expériences des femelles qui eurent une seule portée sans l'allaiter. Dans ces conditions, les femelles de notre sous-lignée développent dans 50 à 55% des cas des tumeurs mammaires, après 300 jours environ.

Des 100 femelles 50 servirent de témoins et les autres reçurent à l'âge de 3 mois environ en implantation sous-cutanée 1-2 mm<sup>3</sup> d'un fragment de tumeur mammaire isologue, ayant séjourné 24 h dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un lapin.

**3<sup>o</sup> Souris AkR.** 350 femelles vierges AkR (dont 291 témoins) servirent à ces expériences. Chez ces femelles la fréquence des leucoses lymphoïdes spontanées est de 85% environ, après une latence moyenne de 214 jours.

<sup>1</sup> H. LUCHINSKY, Thèse Fac. Méd. Genève (1936), N° 1571.

<sup>2</sup> R. FISCHER, Rev. méd. Suisse rom. 56, 32 (1936).

<sup>3</sup> R. FISCHER, Rev. méd. Suisse rom. 79, 250 (1958).

<sup>4</sup> R. FISCHER et H. LUCHINSKY, C. R. Soc. Biol. 122, 764 (1936).

<sup>5</sup> R. FISCHER et V. GLARNER, Résultats inédits.

Des 59 femelles inoculées vers l'âge de 60 jours avec les tissus leucosiques ayant séjourné pendant 24 h sous la peau des lapins, cinq furent éliminées, en raison de maladies intercurrentes nécessitant leur sacrifice quelques semaines après le début de l'expérience. Une partie des souris reçurent un mois après le premier implant un second, destiné à renforcer l'action protectrice.

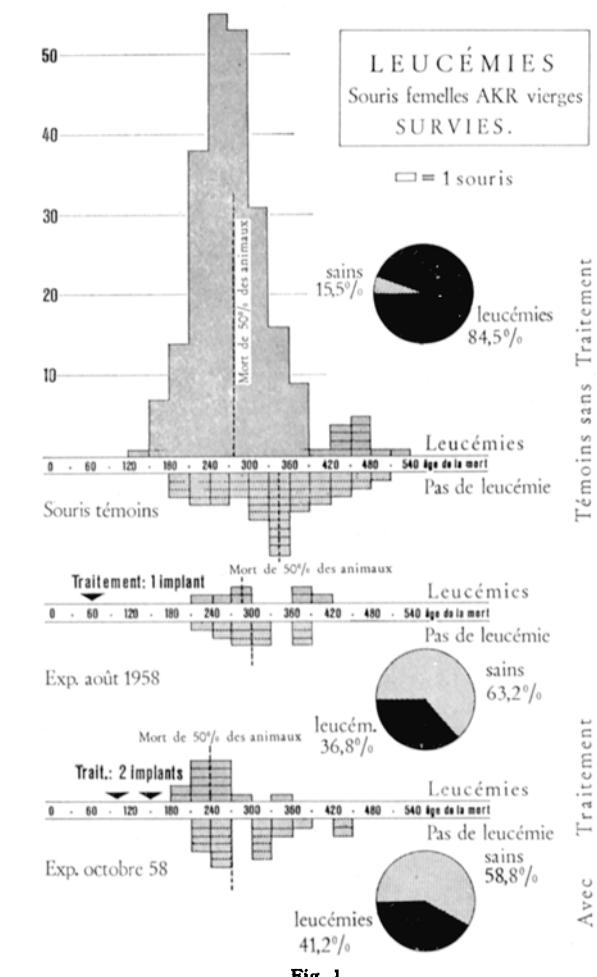


Fig. 1

Il est à noter que tous ces animaux ont parfaitement bien supporté le traitement et ne présentèrent au cours des jours ou des semaines suivant les implantations aucune tumeur locale. Chez quelques-uns on observa pendant une dizaine de jours, soit une petite induration, soit un petit abcès à l'emplacement du greffon, mais qui se résorbèrent rapidement sans laisser de traces.

### Résultats

**1<sup>o</sup> Carcinogenèse mammaire.** Des 100 souris initialement considérées, on dut éliminer un certain nombre, soit en raison de leur stérilité, soit du fait d'une maladie intercurrente.

De cette sorte, nous n'avons considéré parmi les témoins, que 39 femelles statistiquement valables. Parmi les traitées, 20 durent être éliminées pour des raisons identiques. Le calcul statistique (Tableau) donne l'ensemble de nos résultats. Il montre que le traitement administré a non seulement empêché la carcinogenèse chez la plupart des souris, mais a également retardé l'apparition de ces quelques tumeurs.

**2<sup>o</sup> Leucémogenèse.** La Figure 1 résume l'ensemble des résultats de ces expériences. Il montre que l'implantation

de tissus leucosiques, rendus non-pathogènes par un séjour dans l'organisme du lapin a notablement inhibé la leucémogenèse spontanée chez ces animaux.

Tableau  
Critère du  $\chi^2$   
Cancer (mai 1958)

	Non traités	Traités	
Tumeurs . . . . .	20	7	27
Pas de tumeurs . . . . .	19	23	42
Total . . . . .	39	30	69

$\chi^2$  corrigé = 4,449\*.  $\chi^2$  non corrigé = 5,561\*.

Leucémies (août 1958)

	Non traités	Traités	
Leucémies . . . . .	246	7	253
Pas de leucémies . . . . .	45	12	57
Total . . . . .	291	19	310

$\chi^2$  corrigé = 23,951\*\*

### CANCER MAMMAIRE SPONTANÉ Souris femelles R III

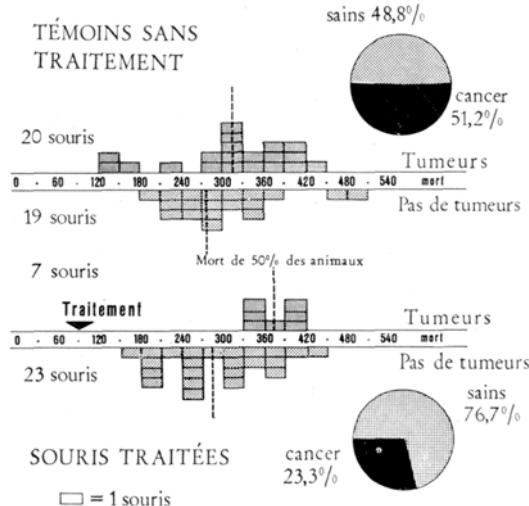


Fig. 2

Ces résultats se passent de commentaires (Figures 1 et 2) car l'inhibition est manifeste dans les deux cas étudiés. En ce qui concerne le mécanisme de cette inhibition, aucune hypothèse ne peut être proposée pour expliquer suffisamment ce phénomène, sinon le principe qui a servi de fil conducteur à ces expériences.

R. FISCHER et G. RUDALI

Centre de Transfusion Sanguine, Hôpital Cantonal, Genève et Laboratoire de Génétique, Fondation Curie, Paris, le 5 novembre 1959.

### Summary

(1) After a 24-h passage in a rabbit, fragments of spontaneous isologous mammary carcinoma were implanted under the skin of young R III females. This procedure was found to prevent the appearance of spontaneous mammary tumours in a high percentage of these animals. The subsequent appearance of carcinoma was to be observed in only 23% of treated animals as compared with 51% in controls.

(2) After a 24-h passage in a rabbit, fragments of leukotic isologous tissue, implanted subcutaneously in young AkR females, reduced subsequent spontaneous leukogenesis from 85 to 38%.

### Local Constriction and Spasm of Large Arteries Elicited by Hypothalamic Stimulation

Large and medium sized arteries are generally assumed to show only minor degrees of vascular activity, and especially to be devoid of nervous control of any importance. This may seem true during normal 'resting' conditions, but contradictory evidence has been presented<sup>1</sup>. Of the consecutive vessels of different size in a vascular loop, the large arteries may even constrict more strongly than small vessels to local stimuli<sup>2</sup>.

In this study the central nervous control of vasomotion in large arteries has been investigated. Special attention was paid to their interrelation to the cardiovascular system as a whole, and to selective vasomotor activation patterns.

*Methods.* — 96 rabbits under moderate pentobarbital or chloralose-urethane anaesthesia were used. Blood pressures were recorded with strain gauge manometers through polyethylene catheters, inserted in suitable lateral branches to the main artery studied. For example, in the hindlimb, the great saphenous artery and contralateral iliac artery were cannulated, and the 'output' pressure characteristics from the saphenous were compared with the 'input' pressure values of the iliac artery. Pulse pressures at both ends of the artery, mean pressure gradients along it, and the arterial flow through the segment, were followed. For comparison, diameter changes of the artery were observed with a dissection microscope, and venous outflow from the leg recorded. Electronic drop counters were used as flowmeters. Control experiments showed that changes in amplitude of the pressure pulse as it was transmitted along the segment, supplemented with evaluation of the other data, could provide a fair index of vasomotor reactions of the segment.

The radial artery of a forelimb, a branch of the inferior mesenteric artery in the splanchnic area, and the central ear artery were also cannulated for local pressure measurements. In addition, the electrocardiogram and heart rate were recorded.

Electrical stimulation of the forebrain, hypothalamus, and mesencephalon was performed through steel needle electrodes inserted stereotactically. Rectangular pulses, 0.5-2.0 V, 1-500/s, 1-15 ms pulses, independently variable, were used. Electrode positions were verified by the Prus-

<sup>1</sup> A. SCHRETZENMAYR, Klin. Wschr. 15, 625 (1936). — J. M. BARNES and J. TRUETA, Brit. J. Surg. 30, 74 (1942). — J. B. KINMONTH and F. A. SIMONE, Brit. J. Surg. 39, 333 (1951). — F. J. HADDY, Minnesota Med. 41, 162 (1958).

<sup>2</sup> F. J. HADDY, M. FLEISHMAN, and D. A. EMANUEL, Circ. Res. 5, 247 (1957).