

toxilin Eosin. Body and thymus weight were obtained in every animal.

**Results.** The result of skin grafts survival are summarized in the Table. A delay in skin allograft rejection with respect to a group of 44 untreated controls was only obtained in the following conditions: 1 rat out of 4 implanted with 5 fetal adrenal glands (rejection time: 38 days). 8 rats out of 18 implanted with 10 fetal adrenal glands (mean rejection time  $67.1 \pm \text{S.E. } 3.2$  days). 1 rat out of 26 implanted with 2-4 adult adrenal glands (rejection time: 58 days). 1 rat out of 5 daily injected with  $30 \mu\text{g}$  of  $16\beta$ -methyl prednisone (rejection time 63 days). 2 rats out of 7 daily injected with  $40 \mu\text{g}$  of  $16\beta$ -methyl prednisone (rejection time: 57-69 days, other 2 died during treatment).

The rejection time was not affected by lower doses of  $16\beta$ -methyl prednisone. The animals treated with the higher doses of  $16\beta$ -methyl prednisone were very wasted and showed growth impairment.

In the histological studies of the fate of the implanted adrenal glands it was possible to recognize only 2 glands per area examined in 3 animals out of 7 that had received 10 fetal adrenal glands. The possibility that the glands could have slide under the skin away from the site of implantation cannot be excluded. It was not possible to recognize any viable gland in 8 animals that had received 2 adult glands each.

The thymus of rats grafted with fetal or adult adrenal glands did not show histological changes. In the rats treated with  $30 \mu\text{g}$  of  $16\beta$ -methyl prednisone it was found a great lymphoid depopulation and numerous images of picnotic nuclei. There were no differences in thymus relative weight (thymus wt./body wt.) between controls and rats grafted with fetal or adult adrenal glands. On the contrary, the thymus weight of the animals treated with  $30 \mu\text{g}$  of  $16\beta$ -methyl prednisone, showed a significant diminution (Student's *t*-test,  $p < 0.001$ ; Figure).

**Discussion.** From these data it could be concluded that the implantation of fetal adrenal glands can delay the rejection of skin allografts in the rat, and that the corticosteroid doses necessary to obtain an effect similar to that determined by the fetal adrenal glands are high.

The animals treated with these doses were very wasted (2 animals given  $40 \mu\text{g}$  of  $16\beta$ -methyl prednisone died during treatment). It was observed that the administration of the corticosteroids induced a marked reduction of thymus weight, while in the animals grafted with fetal adrenals there was not such reduction. If the thymolytic effect is taken as an indirect estimation of the glucocorticosteroids level in blood, these facts suggest that the glucocorticosteroids might not be responsible for the delay in the immunological rejection induced by fetal adrenal glands. Furthermore it is rather unlikely that in hosts receiving a gland, which have their own adrenal glands, the corticosteroid level would rise so much, being submitted to regulation by a feed-back mechanism<sup>11</sup>.

The ability of fetal adrenal gland to delay the rejection of skin grafts might be related to its histological appearance, different from that of adult adrenals<sup>12, 13</sup>.

**Resumen.** Se ha observado en este trabajo que el injerto de suprarrenales de fetos en ratas de 6 días de edad determina aumento del tiempo de supervivencia de aloinjertos de piel realizados al 10° día de vida en relación a los testigos y a ratas injertadas con suprarrenales de adulto. Un efecto similar se observó cuando se administró diariamente a partir del 6° día de vida  $16\beta$ -metil prednisona en dosis altas que producían gran trastorno del crecimiento, evidente disminución de peso del timo y en algunos casos muerte del animal.

H. O. BESEDOVSKY<sup>14</sup>

Facultad de Ciencias Medicas,  
Departamento de Fisiología, Santa Fé 3100,  
Rosario (Argentina), 25 November 1970.

<sup>11</sup> A. JOST, *The Pituitary Gland* (Butterworth, London 1966), vol. 2, p. 299.

<sup>12</sup> A. W. VAN DORP and H. W. DEANE, *Anat. Rec.* 107, 265 (1950).

<sup>13</sup> J. T. LANMAN, *Endocrinology* 61, 684 (1957).

<sup>14</sup> Fellow of the Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (Argentina).

## Étude de la compétition antigénique chez des souris thymectomisées à la naissance

Depuis une dizaine d'années, le thymus s'est révélé jouer un rôle important dans différents phénomènes immunitaires: hypersensibilité retardée, immunité humorale vis-à-vis de certains antigènes, tolérance immunitaire. Nous avons recherché, dans ce travail, l'intervention éventuelle de cet organe dans la compétition antigénique chez la souris. Nous avons choisi comme modèle de cette compétition, celle qui apparaît lorsque des globules rouges de mouton (GRM) sont injectés quelques jours après une immunisation par des globules rouges de cheval (GRC). Ces derniers étant pratiquement sans relation antigénique avec les GRM<sup>1</sup>.

**Matériel et technique.** Dans un premier temps nous avons déterminé quel était l'intervalle de temps entre l'injection du premier antigène (GRC) et du deuxième antigène (GRM) qui permettait d'obtenir l'inhibition maximum de la réponse primaire vis-à-vis du deuxième antigène. Dans un deuxième temps nous avons comparé l'importance de cette compétition antigénique chez des souris faussement thymectomisées ou thymectomisées à la naissance.

Dans la première série d'expériences nous avons utilisé 30 souris CF 1 âgées de 1 à 2 mois, réparties en 6 groupes de 5 animaux que nous avons immunisés par voie i.p. Un groupe témoin a reçu uniquement  $10^8$  GRM, les 5 autres lots ont été injectés d'abord avec  $10^8$  GRC puis avec  $10^8$  GRM 2, 3, 4, 5 ou 8 jours après, suivant les groupes. Ces animaux ont été sacrifiés 4 jours après l'injection des GRM et le nombre de cellules formatrices d'anticorps anti GRM de type IgM dans la rate a été déterminé par une technique des plages d'hémolyse dérivée<sup>2</sup> de celle de CUNNINGHAM et SZENBERG<sup>3</sup>.

**Résultats.** Le Tableau I indique les résultats que nous avons obtenus. Il permet de constater comme TALMAGE<sup>1</sup> l'avait signalé que l'inhibition de la réponse primaire aux GRM est maximum lorsque 4 jours séparent l'injec-

<sup>1</sup> J. RADOVICH et D. W. TALMAGE, *Science* 158, 512 (1967).

<sup>2</sup> J. C. MONIER et J. THIVOLET, *Bull. Soc. Sci. vét. Méd. comp.*, Lyon 72, 119 (1970).

<sup>3</sup> A. J. CUNNINGHAM et A. SZENBERG, *Immunology* 14, 599 (1968).

Tableau I

Témoin	2 jours	3 jours	4 jours	5 jours	8 jours	
100%	26,2%	12,1%	10,1%	19,2%	56%	$\frac{\text{N}^\circ \text{ de PH}^* \text{ chez les souris en expérience}}{\text{N}^\circ \text{ de PH chez les témoins}} \times 100$
119.500 R	31.310	14.460	12.070	22.950	66.920	N° de PH/rate

\* PH, plage d'hémolyse avec globules rouges de mouton.

Tableau II

Animaux immunisés en i.p. avec		CF 1 faussement thymectomisées	CF 1 thymectomisées à la naissance
10 <sup>8</sup> GRC au jour zéro et 10 <sup>8</sup> GRM au jour 4	PH* pour 10 <sup>6</sup> cellules spléniques	Groupe 1 78 ± 24	Groupe 2 278 ± 61
	PH par rate	11.100 ± 2.750	39.250 ± 7.350
	Log2 du titre en hémagglutinines	2	2,8
10 <sup>8</sup> GRM	PH pour 10 <sup>6</sup> cellules spléniques	Groupe 3 639 ± 34	Groupe 4 165 ± 38
	PH par rate	107.000 ± 20.000	21.800 ± 6.136
	Log2 du titre en hémagglutinines	3,5	2,8

\* PH, plage d'hémolyse avec globules rouges de mouton.

tion des GRM de celle des GRC. Aussi, avons-nous choisi dans la deuxième expérience cet intervalle de temps entre les deux injections pour étudier la compétition antigénique chez les thymectomisées.

Nous avons utilisé 40 souris CF 1 de 1 à 2 mois dont 20 ont été thymectomisées à la naissance selon la technique habituelle et 20 faussement thymectomisées. Ces animaux ont été séparés en 4 groupes de 10 souris. Le groupe 1, faussement thymectomisé, et le groupe 2, thymectomisé, ont reçu 10<sup>9</sup> GRC en i.p. puis, 4 jours après, toujours en i.p. 10<sup>8</sup> GRM. Le groupe 3, faussement thymectomisé et le groupe 4, thymectomisé, n'ont été immunisés qu'avec 10<sup>8</sup> GRM.

Tous ces animaux sont sacrifiés 4 jours après l'injection des GRM et le nombre de cellules sécrétant des anticorps anti GRM de type IgM recherché comme précédemment.

De plus, au moment du sacrifice le sérum de ces souris est prélevé et les agglutinines anti GRM titrées par une microméthode, les chiffres trouvés sont exprimés en Log. 2 du titre.

Les résultats sont rapportés dans le Tableau II et l'on peut ainsi noter d'une part, que chez les souris faussement thymectomisées il y a une très importante inhibition de la réponse primaire vis-à-vis des GRM lorsque des GRC sont préalablement injectées; d'autre part que chez les thymectomisées cette inhibition n'existe pas et même que la réponse est légèrement supérieure lorsqu'une immunisation contre les GRC a précédé l'injection des GRM.

**Discussion.** Comment peut-on expliquer cette constatation à la lumière des deux hypothèses principales sur la compétition antigénique?

Dans la première théorie on admet que la compétition a lieu au niveau cellulaire: soit au niveau du système réticulo endothélial (SRE) par un blocage déterminé par l'injection du premier antigène, analogue à celui obtenu par l'administration de carbone colloïdal, soit au niveau des cellules immunologiquement compétentes.

La disparition du phénomène de compétition antigénique chez les animaux thymectomisés n'est pas en

désaccord avec la possibilité que cette compétition se passe au niveau des éléments du SRE. En effet, le SRE des animaux thymectomisés à la naissance présente une augmentation de son activité<sup>4,5</sup> qui le rendra plus difficile à bloquer que celui des souris normales. Ce seul mécanisme n'est sans doute pas suffisant pour expliquer la complète suppression de la compétition antigénique chez les animaux thymiprives et il faut faire appel à d'autres explications. Nos résultats semblent pouvoir être rapprochés de ceux de DUKOR et DIETRICH<sup>6</sup>. Ces auteurs signalent une absence de compétition antigénique quand les animaux reçoivent 24 h après l'administration du premier antigène une injection de cyclophosphamide. Ce traitement entraîne une diminution de la prolifération cellulaire qui normalement succède à l'injection de ce premier antigène. Or, de la même façon, après thymectomie il y a bien moins de mitoses après stimulation antigénique<sup>7,8</sup>. On peut alors penser que la compétition antigénique est due à l'utilisation d'un facteur indispensable (cellules, substances chimiques) lors de la prolifération des cellules thymodépendantes, induite par le premier antigène qui manquera lors de l'injection du second antigène. Par contre, en l'absence d'une multiplication importante au moment de l'administration du premier antigène il n'y aura qu'une consommation partielle du facteur indispensable dont une partie sera disponible lors de l'injection du second antigène.

La deuxième hypothèse sur la compétition antigénique pourrait aussi cadrer avec nos résultats. Elle fait intervenir un facteur humoral élaboré au cours de la stimulation antigénique et qui, lorsqu'il atteint un taux suffisant, peut stopper une réaction immunitaire. On peut imaginer que chez le thymectomisé ce facteur est produit en quantité faible et que ce sont, peut-être, les cellules thymodépendantes qui le produisent. Nos résultats ne peuvent évidemment permettre de choisir entre ces deux possibilités.

**Summary.** The injection of horse red blood cells into the mouse 4 days before immunization with sheep red blood cells produces an inhibition of the primary response against sheep red blood cells. If the animal is thymectomized at birth, this antigenic competition does not occur. These findings do not permit a choice between the two hypotheses about antigenic competition.

J. C. MONIER et D. SALUSSOLA

Laboratoire d'Hygiène, Faculté de Médecine de Lyon,  
8, avenue Rockefeller, Lyon 8<sup>e</sup> (France), 13 novembre 1970.

<sup>4</sup> A. CORSI et G. V. GIUSTI, *Nature*, Lond. 213, 618 (1967).

<sup>5</sup> J. F. A. P. MILLER et J. G. HOWARD, *J. Reticuloendoth. Soc.* 1, 369 (1964).

<sup>6</sup> P. DUKOR et F. M. DIETRICH, *J. Immun.* 105, 118 (1970).

<sup>7</sup> H. J. MEUWISSEN, P. A. VAN ALTEN et R. A. GOOD, *Transplantation* 7, 1 (1969).

<sup>8</sup> J. C. MONIER, *Experientia* 25, 1185 (1969).