

BULLETIN MENSUEL

DE LA

SOCIÉTÉ LINNÉENNE DE LYON

FONDÉE EN 1822

RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE PAR DÉCRET DU 9 AOÛT 1937

des SOCIÉTÉS BOTANIQUE DE LYON, D'ANTHROPOLOGIE ET DE BIOLOGIE DE LYON
REUNIES

et de leurs GROUPES RÉGIONAUX : ROANNE, BOURGOIN, VALENCE, ANNECY, etc.

Siège Social et Secrétariat Général : 33, rue Bossuet, Lyon (6^{me})Trésorier : M. A. PONCHON, 30, rue Malesherbes, Lyon (6^e)

ABONNEMENT ANNUEL	France et Colonies-Françaises	500 francs
C. C. P. Lyon 101-98	Etranger	600 —

DONNÉES NUMÉRIQUES SUR L'ADÉNOCARCINOME MAMMAIRE SPONTANÉ CHEZ LES SOURIS DE LA LIGNÉE L/Wt

par Violaine WAUTIER et Jacques WAUTIER

Depuis décembre 1948, nous entretenons au Laboratoire de Zoologie de la Faculté des Sciences de Lyon deux lignées de souris à adénocarcinome mammaire spontané. Celle que nous présentons aujourd'hui est une branche de la lignée L (¹), l'une des nombreuses lignées sélectionnées à l'Institut du Radium de Paris par DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA et ses collaborateurs. Conformément aux règles arrêtées par « The Committee on standardized nomenclature for inbred strains of mice » (1952), nous désignerons cette sous-lignée par L/Wt. Les géniteurs qui sont à l'origine de notre souche nous ont été aimablement offerts par Madame DOBROVOLSKAÏA : ce sont un mâle, n° 69.257, né le 4 août 1948 et deux femelles, n° 69.449 et 69.453, nées le 23 août 1948. A cette époque, il s'agissait d'une lignée récemment isolée. Mais, dès 1950, DOBROVOLSKAÏA et RUDALI pouvaient affirmer : la lignée L « est actuellement celle qui présente, dans notre élevage, le plus de cancers spontanés ».

D'autres branches de cette même lignée L existent aussi en Italie, au Centre du Cancer de Busto Arsizio (BONDIOLI, DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA, PATELLANI et PROTTI, 1950 ; BIANCHI et AVANZINI, 1951) et à Rome, au Centre pour l'étude de la Physiopathologie (DANN, 1953).

Nous publierons ultérieurement les résultats de divers traitements qui ont été appliqués à nos souris tumorales. Dans ce premier travail nous indiquerons seulement les caractéristiques de la lignée L dans les conditions de notre élevage.

LES CONDITIONS D'ELEVAGE.

Nous utilisons de nombreuses petites cages en bois et grillage contenant un nombre réduit de souris dont la date de naissance est connue et que l'on peut suivre individuellement jusqu'à leur mort.

Les jeunes femelles sœurs, âgées d'environ trois semaines, sont isolées de leurs parents et installées dans une nouvelle cage, seules, ou bien en compagnie d'un ou deux frères (un mâle pour deux ou trois femelles). Parfois les femelles et quelques mâles issus de deux sœurs et ayant sensiblement le même âge sont réunis dans une même cage.

Les femelles ainsi mises au vieillissement forment donc deux groupes, les unes demeurant vierges jusqu'à leur mort, les autres ayant une ou plusieurs portées.

Chaque cage est divisée en deux compartiments ; celui du fond, garni de coton cardé, sert de nid ; l'autre, sur le devant, reçoit les aliments.

Par ailleurs, une vaste cage commune contient une réserve comportant des mâles, des femelles et des jeunes. Mais cette population « de secours », outre qu'elle est constituée d'animaux sans état civil, est

1. Syn. : 50.

notablement moins prospère. La vie par familles isolées ou par familles réunies en très petit nombre produit des individus beaucoup plus vigoureux. La population de la grande cage de réserve est donc éliminée de temps en temps et remplacée par un groupe de frères et sœurs issus d'une cage familiale.

*
**

L'alimentation est uniquement constituée par des produits naturels. Chaque semaine, il y a deux distributions de graines (avoine) à l'occasion desquelles les cages sont nettoyées ; deux distributions de carottes ; deux distributions de salade verte et d'un mélange de lait en poudre entier et de levure de boulanger. Ces distributions, alternant, s'étalent sur les six jours de la semaine. Il y a toujours dans les cages, un excès de pain dur. L'eau, enfin, est fournie par un erlenmeyer portant une tubulure latérale à laquelle les souris viennent boire.

*
**

La reproduction est active : pendant plusieurs mois successifs, on observe une portée de 6 à 9 petits pratiquement chaque mois. Après quelques portées les mâles sont éliminés, tandis que de nouveaux couples de jeunes sont constitués.

La mortalité durant les premiers mois est très faible : quelques femelles sont mortes lors de leur première portée. Signalons aussi que deux femelles furent atteintes d'ectromélie, l'une en avril 1949, l'autre en octobre 1951.

Du 14 décembre 1948 au 10 septembre 1955, sur 62 femelles qui, ayant reçu l'alimentation décrite plus haut et n'ayant subi aucun traitement préventif, n'ont pas été affectées d'un cancer, la mort est survenue :

— à moins de 6 mois	chez 3 (dont 0 vierge)
— entre 6 mois et 1 an	» 12 (dont 1 vierge)
— entre 1 an et 18 mois	» 21 (dont 6 vierges)
— entre 18 mois et 2 ans	» 19 (dont 9 vierges)
— entre 2 ans et 2 ans 1/2	» 5 (dont 3 vierges)
— à plus de 2 ans 1/2	» 2 (dont 2 vierges).

La longévité moyenne, pour ces souris qui n'ont pas eu de cancer, est de 16,5 mois. Les femelles vierges vivent un peu plus longtemps (moyenne : 20,9 mois) que les femelles reproductrices (moyenne : 14,2 mois).

LES TUMEURS.

Pourcentage de cancers.

Du 14 décembre 1948 au 10 septembre 1955, 130 souris ont été affectées de tumeurs sur les 192 femelles qui, n'ayant subi aucun traitement préventif, sont mortes naturellement. Pour ces six années, l'incidence des femelles cancéreuses fut donc de 67,7 %. Mais la proportion ne s'est pas maintenue constante durant cette période :

— du 14 décembre 1948 au 24 janvier 1952, nous avons compté 47 souris cancéreuses sur un total de 68 (69,1 %),

— du 24 janvier 1952 au 12 septembre 1953, 53 souris cancéreuses sur un total de 85 (62,3 %),

— du 12 septembre 1953 au 10 septembre 1955, diverses expériences ayant été entreprises, nous n'avons gardé que 39 souris témoins dont 30 ont développé des tumeurs (76,9 %).

Des variations périodiques encore plus importantes (de 42 % à 69 %) ont été observées par DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA et ADAMOVA (1939), lors de leur étude de la lignée R III portant sur 8 années ; et ces auteurs concluent : « le pourcentage de cancers dans une lignée ne peut pas être considéré comme établi une fois pour toutes ; une nouvelle vérification est nécessaire chaque fois que l'on veut avoir une base solide pour la comparaison des résultats obtenus ».

L'incidence des tumeurs spontanées étudiées chez les souris de cette même lignée L, mais dans les divers élevages, présente des différences notables : de 79 % (BIANCHI et AVANZINI) à 52,27 % (DANN).

Divers auteurs : FULLER, BROWN et MILLS (1941), WALLACE, WALLACE et MILLS (1944), MILLS (1945) ont mis en évidence une influence de la température sur les tumeurs héréditaires de la souris. C'est ainsi que selon MILLS (1945) : « les deux lignées dba et C3H ont montré un abaissement significatif de l'incidence des tumeurs spontanées de la mamelle si elles sont élevées à 90° F, par rapport à celles élevées à 70° F ». Il s'agit de souris maintenues à température sensiblement constante, soit à 32° C, soit à 21° C.

Dans le cas de notre élevage, nous ne connaissons pas l'action que pourrait avoir une température constante sur les souris de notre lignée : les animaux sont, en effet, tous réunis dans une petite pièce dont la température, maintenue par chauffage l'hiver aux environs de 18° C, peut, en été, s'élever certains jours jusqu'à 32°. Toutefois, si l'on considère le nombre des tumeurs apparues aux divers mois de l'année, on voit que ce nombre est plus élevé durant les mois d'été (38 pour juin, juillet et août) qu'en hiver (30 pour décembre, janvier et février). L'écart est de 26,6 %.

Septembre	8	Mars	10
Octobre	9	Avril	12
Novembre	7	Mai	6
Décembre	7	Juin	18
Janvier	12	Juillet	4
Février	11	Août	16

Age des souris à l'apparition de la tumeur.

L'âge moyen auquel la première tumeur a été observée, calculé sur 112 souris cancéreuses qui n'ont subi aucun traitement ni aucune modification de régime, est de 15,8 mois.

A Busto Arsizio, les tumeurs apparaissent entre 5 et 15 mois, avec un maximum à 9 mois (BONDIOLI, DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA, PATELLANI et PROTTI, 1950), tandis que dans la branche de cette lignée élevée par DANN (1953), l'âge moyen d'apparition est de 13 mois.

Selon MURRAY (1930) et BITTNER (1941), la virginité diminuerait le pourcentage des cancers dans les lignées prédisposées et en retarderait

la date d'apparition. C'est ainsi que dans la lignée à adénocarcinome mammaire étudiée par MURRAY (1930), le pourcentage tombe de 83 pour les femelles reproductrices à 11,5 pour les femelles vierges ; l'âge moyen d'apparition passe de 10,5 mois à 15,8 mois.

Il n'apparaît pas que les résultats de MURRAY se vérifient dans notre élevage. L'incidence des tumeurs s'élève, au contraire, de 60,6 % pour les femelles reproductrices à 73,7 % pour les femelles vierges. Mais, nous avons vu que, parmi nos souris mortes sans cancer, la longévité moyenne des vierges est notablement supérieure à celle des reproductrices : ceci explique, sans doute en partie, le pourcentage supérieur, car les chances de voir se développer un cancer augmentent avec la durée de vie de l'animal.

L'âge moyen d'apparition n'est pratiquement pas augmenté : 16,1 mois pour les vierges contre 15,6 pour les reproductrices. Cependant, quand on examine la fréquence des tumeurs aux différents âges d'apparition, on remarque que durant la première année où les cas de cancer sont peu nombreux, ils affectent moins souvent les femelles vierges. Parmi 112 souris, dont 56 étaient vierges, un cancer s'est manifesté :

— avant 6 mois	chez 0
— entre 6 mois et 1 an	» 21 (dont 7 vierges)
— entre 1 an et 18 mois	» 66 (dont 37 vierges)
— entre 18 mois et 2 ans	» 21 (dont 10 vierges)
— entre 2 ans et 2 ans 1/2	» 4 (dont 2 vierges)
— après 2 ans 1/2	» 0.

Localisation des tumeurs.

La répartition des tumeurs spontanées sur le corps de la souris est très variée.

Nous avons observé les six localisations décrites pour l'adénocarcinome mammaire des femelles de la lignée R III par DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA et ADAMOVA (1939) : nuque, cou, ceinture scapulaire, flancs, ceinture pelvienne et périnée. De plus, nous avons eu trois souris portant une tumeur à la joue et trois autres ayant une tumeur asymétrique sous l'abdomen. Enfin, l'autopsie des animaux nous a révélé dix cas de cancers qui ne s'étaient pas manifestés durant la vie : il s'agit de tumeurs multiples dont, en l'absence d'étude histologique, nous pouvons seulement dire qu'elles étaient le plus souvent dans le mésentère, parfois au niveau des reins ou bien au niveau des poumons.

Le tableau I précise la localisation de la première tumeur apparue chez les divers individus. Si l'on considère l'ensemble des souris, on constate que c'est la ceinture pelvienne qui présente le plus fort pourcentage (27,7 %) ; viennent ensuite la ceinture scapulaire (23,1 %), les flancs (19,2 %), le cou (10 %), la nuque (6,1 %), les joues (2,3 %), la face ventrale de l'abdomen (2,3 %) et enfin le périnée (1,5 %). Ce tableau montre également que les femelles vierges ont eu davantage de tumeurs au cou, aux joues, sous l'abdomen et à la ceinture pelvienne que les femelles ayant eu des portées tandis que, chez ces dernières, les tumeurs étaient plus nombreuses à la nuque, à la ceinture scapulaire, sur les flancs et au périnée.

Tableau I

	Nuque	Cou	Joues	Ceinture scapulaire	Flancs	Abdomen	Ceinture pelvienne	Périnée	Autopsié
vierges	1	9	3	14	9	2	20	0	3
reproductrices	7	4	0	16	16	1	16	2	7
Nb. total de souris	8	13	3	30 (13dr)	25 (12 dr)	3	36 (13dr)	2	10
%	6,1	10	2,3	23,1	19,2	2,3	27,7	1,5	7,7

Nous avons réuni, dans le tableau II, la répartition des diverses tumeurs et l'âge auquel elles ont été observées chez 122 souris. Ce tableau montre que, pour la plupart des localisations, la fréquence est maximale entre 1 an et 18 mois. Deux exceptions, cependant : les tumeurs à la nuque sont plus nombreuses avant 1 an et les tumeurs à la ceinture pelvienne ont une répartition plus équilibrée dans les trois périodes considérées entre 6 mois et 2 ans.

Tableau II

Age des souris à l'apparition de la tumeur	Nuque	Cou	Joues	Ceint. scapul.	Flancs	Abdomen	Ceint. pelv.	Périnée	Autopsie
6 mois à 1 an	5	1	0	3	4	0	8	0	1
1 an à 18 mois	2	10	3	21	16	3	9	2	4
18 mois à 2 ans	1	2	0	4	2	0	12	0	3
plus de 2 ans	0	0	0	1	1	0	2	0	2

Il arrive que, dans une même portée, certaines localisations soient plus nombreuses que d'autres : citons, par exemple, 2 sœurs sur 6, affectées d'une tumeur à la nuque ; 2 sur 5, affectées d'une tumeur au cou ; 2 sur 3, affectées d'une tumeur au flanc ; 3 sur 5, portant une tumeur à la ceinture pelvienne gauche, tandis que la 4^{me} en avait une à la ceinture pelvienne droite.

Ces faits peuvent s'interpréter par « l'existence d'un facteur localisateur constitutionnel » (DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA, 1950, p. 69 ; DOBROVOLSKAÏA et RUDALI, 1950) ; il faut noter, cependant, qu'ils ne sont pas la règle générale et que, dans d'autres portées, on observe autant de localisations différentes que de tumeurs.

Enfin, il n'est pas rare qu'une même souris présente plusieurs tumeurs, apparues successivement. Citons, par exemple : flanc gauche puis périnée ; flanc gauche puis ceinture scapulaire droite ; ceinture scapulaire droite puis gauche ; périnée puis nuque ; cou puis ceinture pelvienne gauche, puis les deux ceintures scapulaires. Si l'on considère

seulement les tumeurs externes, visibles pendant la vie, on obtient une moyenne de 1,2 tumeurs par souris ; si l'on ajoute les tumeurs internes, macroscopiques, décelées à l'autopsie, la moyenne est de 1,3 tumeurs par souris.

Evolution des tumeurs.

Durant ces six années, parmi toutes les souris cancéreuses qui n'ont subi aucun traitement, il y en a seulement deux dont les tumeurs ont regressé puis disparu.

La femelle 233, vierge, née le 26 décembre 1949, présentait le 15 août 1951, à la ceinture pelvienne gauche, une petite tumeur de 6 mm de diamètre ; le 15 septembre, la tumeur n'était plus visible, et l'autopsie, pratiquée le 16 octobre 1951, n'a pas permis d'en retrouver la moindre trace.

Chez la femelle 283, née le 1^{er} novembre 1950 et ayant eu plusieurs portées, la tumeur a été observée à la ceinture pelvienne droite ; le 10 octobre 1951, à son apparition, elle mesurait 6 × 6 mm ; le 7 décembre, 14 × 14 mm ; le 19 janvier 1952, 18 × 16 mm ; le 15 février, 18 × 16 mm ; le 7 mars, 22 × 20 mm ; le 4 avril, 6 × 6 mm ; le 23 mai, elle n'était plus visible. La mort étant survenue le 24 juin, aucune trace de tumeur ne fut décelée à l'autopsie.

A l'exception de ces deux cas qui n'ont pas été comptés dans le calcul du pourcentage de souris cancéreuses, toutes les tumeurs des souris de cette lignée, lorsqu'elles ont été abandonnées à leur évolution naturelle, ont présenté une croissance positive.

Pour suivre l'évolution de l'adénocarcinome mammaire, on peut envisager deux points de vue. On peut d'abord considérer le temps qui s'écoule depuis l'apparition de la première tumeur jusqu'à la mort de l'animal : la connaissance de la durée moyenne de la survie des souris cancéreuses permet la comparaison avec la durée de la survie de souris cancéreuses auxquels on fait subir divers traitements.

Mais il est évident que, dans un même laps de temps, chez des sujets différents, ou même chez un unique sujet, plusieurs tumeurs peuvent avoir des évolutions très différentes, certaines présentant un accroissement considérable, tandis que d'autres demeurent presque stationnaires. Il convient donc de considérer, en plus de la durée totale du cancer pour chaque souris, la vitesse de la croissance de chaque tumeur. En divisant le chiffre correspondant à l'accroissement volumétrique de la tumeur par le nombre de jours correspondant à sa durée totale, on obtient la vitesse moyenne de croissance. Mais on peut aussi considérer la vitesse de croissance spontanée d'une tumeur pendant une courte période, ce qui permet de la comparer à la vitesse de croissance de la même tumeur durant une autre période au cours de laquelle un traitement a été appliqué ; DOBROVLSKAÏA-ZAVADSKAÏA et NEKHOROCHOFF (1943) proposent cette méthode et DOBROVLSKAÏA-ZAVADSKAÏA (1950) l'utilise pour éliminer les variations individuelles de vitesse de croissance : la même tumeur d'une même souris sert ainsi successivement de témoin, puis de matériel d'expérience.

Nous présenterons les résultats obtenus dans notre élevage en considérant d'abord la durée totale de l'évolution du cancer, puis la vitesse de croissance des tumeurs.

Durée de l'évolution.

Le temps moyen qui s'écoule entre l'observation de la première tumeur et la mort naturelle de la souris cancéreuse n'ayant subi aucun traitement est de 42,2 jours. Il est intéressant de comparer ce résultat à ceux obtenus par DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA et NEKHOROCHEFF (1943) qui ont réalisé l'étude comparative de l'évolution des tumeurs spontanées de 43 lignées. Ces auteurs obtiennent, pour la lignée R II, un temps moyen de 32,3 jours et, pour la lignée II, 89, 1 jours ; entre ces deux extrêmes, la durée d'évolution moyenne est comprise en 40 et 45 jours pour les lignées VII, XIV, XVIII, XIX et XXXIII ; elle est de 49,6 jours, pour la lignée R III.

Pour sa branche de la lignée L, DANN note que les tumeurs durant deux mois et plus ne sont pas rares.

La valeur de la durée moyenne de l'évolution des tumeurs, ne donne qu'une idée assez imprécise du phénomène. Lorsqu'on envisage la durée de chacune des tumeurs pour les 59 souris n'ayant subi aucun traitement, on observe en effet des différences allant de 16 à 81 jours :

- 19 tumeurs, soit 32,2 %, ont duré de 16 à 30 jours
- 16 tumeurs, soit 27,1 %, ont duré de 31 à 45 jours
- 13 tumeurs, soit 22,1 %, ont duré de 46 à 60 jours
- 8 tumeurs, soit 13,5 %, ont duré de 61 à 75 jours
- 3 tumeurs, soit 5,1 %, ont duré de 76 à 81 jours.

Or, pour cet ensemble, divers facteurs ont varié simultanément : le fait que les souris aient eu ou non des portées, leur âge à l'apparition du cancer, la localisation des tumeurs, la température de la salle d'élevage.

Le tableau III permet de comparer des durées d'évolution chez les souris vierges et chez les souris ayant eu des portées.

Tableau III

Durée en jours	Femelles vierges nombre de tumeurs	Femelles reproductrices nombre de tumeurs
16 à 30	7	12
31 à 45	8	10
46 à 60	8	3
61 à 75	4	4
76 à 81	2	1
	sur 29 souris durée moyenne : 44,3 jours	sur 30 souris durée moyenne : 40,1 jours

Si l'on considère les durées d'évolution des tumeurs en classant les souris selon leur âge à l'apparition du cancer, on constate que la durée moyenne diminue régulièrement tandis que l'âge des souris augmente :

- moins d'un an 52,2 jours (de 22 à 80)
- entre 1 an et 18 mois 45,9 jours (de 16 à 81)
- entre 18 mois et 2 ans 32,8 jours (de 19 à 64)
- plus de 2 ans 31 jours (de 16 à 50)

(à suivre)