

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
RÉUNIES

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

Siège Social et Secrétariat Général : 33, rue Bossuet, Lyon (6^{me})Trésorier : M. A. PONCHON, 36, rue Malesherbes, Lyon (6^e)

ABONNEMENT ANNUEL C. C. P. Lyon 101-93	France et Colonies Françaises	100 francs
	Etranger	100 —

ACTION D'EXTRAITS DE PUPES DE DROSOPHILE SUR L'ÉVOLUTION DE L'ADÉNOCARCINOME MAMMAIRE SPONTANÉ DE LA SOURIS

Par Violaine WAUTIER et Jacques WAUTIER

L'étude critique des cas de tumeurs spontanées connus chez les Invertébrés (WAUTIER 1953; WAUTIER et WAUTIER 1953, 1955) nous a montré que ces proliférations sont très rares, la plupart se rencontrant dans la seule classe des Insectes. C'est chez quelques Ephéméroptères et chez la *Drosophile* que l'on trouve les tumeurs les plus fréquentes et aussi celles qui, par certains caractères, semblent se rapprocher le plus des véritables tumeurs malignes.

Or il est remarquable que ces tumeurs qui se développent chez les larves, cessent de croître, régressent et même parfois disparaissent complètement lors de la métamorphose. Dès 1924, I. T. WILSON remarquait ce phénomène chez la *Drosophile*. Plus récemment, RUSSZ (1940) affirme que toutes les tumeurs de cette mouche sont bénignes et se demande si ce n'est pas la pupaison qui les empêche de devenir malignes. Rappelons qu'il n'est pas normal qu'au cours de la métamorphose le tissu tumoral soit détruit comme les autres tissus de la larve, puisque ces tumeurs proviennent des disques imaginaires. Aussi WILSON avait-il suggéré que la pupa produit peut-être quelque substance chimique qui agirait sur ce tissu particulier qu'est le tissu tumoral.

Si l'on suppose qu'il peut exister, dans la pupa de la *Drosophile*, une substance capable de faire disparaître les tumeurs de cet Insecte, on peut se demander si une telle substance aurait une action sur les tumeurs malignes des Vertébrés.



C'est pour tenter de vérifier cette possibilité que nous avons soumis à des traitements à base de pupes de *Drosophile* des souris affectées d'adénocarcinome mammaire spontané.

Ces souris appartiennent à la sous-lignée L/Wt que nous entretenons au laboratoire depuis plusieurs années. Nous avons publié précédemment (WAUTIER et WAUTIER, 1956) les données numériques relatives aux tumeurs de cette souche lorsque les animaux n'ont subi aucun traitement. Ces animaux nous serviront de témoins.

Nous présentons aujourd'hui les résultats d'une première série expérimentale au cours de laquelle six souris porteuses de tumeurs ont été soumises à des injections d'extrait total de pupes¹.

Les pupes, provenant de nos élevages de *Drosophila melanogaster* Meig. de la lignée sauvage Oregon R, sont écrasées dans un mortier avec un peu de sable de Fontainebleau additionné de 1 cm³ par souris d'une solution de Tyrode non glucosé. Le broyat est filtré sur plaque de verre fritté Pyrex n° 111. Chaque centimètre cube de Tyrode initial conduit à 0,5 cm³ d'extrait total filtré.

Les souris ont subi, chaque semaine, après une rapide anesthésie à l'éther, une injection sous-cutanée, au flanc, de 0,5 cm³ de filtrat. Lors

1. Octobre 1962 à Mars 1963.

des premières injections, nous avons compté 5 pupes par souris ; puis ce nombre a été progressivement porté à 20. La mensuration des tumeurs était faite, avant chaque injection, au moyen d'un pied à coulisse.

Nous envisagerons l'influence de ce traitement sur la durée d'évolution du cancer, puis sur la croissance des tumeurs.

I. — INFLUENCE DES EXTRAITS SUR LA DURÉE D'ÉVOLUTION.

La durée d'évolution est le laps de temps qui s'écoule entre l'observation de la première tumeur et la mort de la souris.

1/ *Durée moyenne.*

Cette durée, calculée sur les six animaux traités, est de 78,0 jours ; pour les témoins la durée moyenne est de 42,2 jours seulement. La durée moyenne de la survie des sujets traités est donc en augmentation de 84,8 % sur celle des témoins.

2/ *Durée individuelle en fonction de l'âge d'apparition.*

Le tableau I indique, pour chacune des six souris en expérience, la durée d'évolution en jours. Nous avons fait figurer en regard les valeurs minima, maxima et moyenne observées chez les témoins de la même classe d'âge à l'apparition.

Tableau I

Classe d'âge à l'apparition	Témoins			Sujets traités					
	Min.	Max.	Moy.	366	367	362	350	347	352
6 mois à 1 an	22	80	52,2	52	96				
1 an à 18 mois	16	81	45,9			46	134		
18 mois à 2 ans	19	64	32,8					92	48

L'examen de ce tableau montre que la durée d'évolution du cancer est, chez les souris traitées, égale ou supérieure à la durée moyenne d'évolution chez les témoins de la même classe d'âge. Elle n'a jamais été inférieure. Elle est souvent notablement plus élevée que la valeur maxima observée chez les témoins durant 7 ans.

3/ *Durée individuelle en fonction de la localisation.*

Le tableau II établit la comparaison entre la durée d'évolution, en jours, du cancer chez les animaux traités et chez les témoins dont la première tumeur présentait la même localisation.

Tableau II

Localisation de la première tumeur	Témoins			Sujets traités					
	Min.	Max.	Moy.	366	367	362	350	347	352
Cou	19	80	48,6				134		
Ceinture scapulaire	16	71	41,6	52					
Flanc	24	81	47,3			46			
Ceinture pelvienne	16	72	36,5		96			92	48

Pour la souris atteinte au cou, la durée d'évolution est supérieure à la fois à la durée moyenne et à la durée maxima des témoins.

Pour les trois souris dont la tumeur est apparue à la ceinture pelvienne, la durée d'évolution est supérieure à la durée moyenne des témoins de même localisation. Chez deux d'entre elles, cette durée est

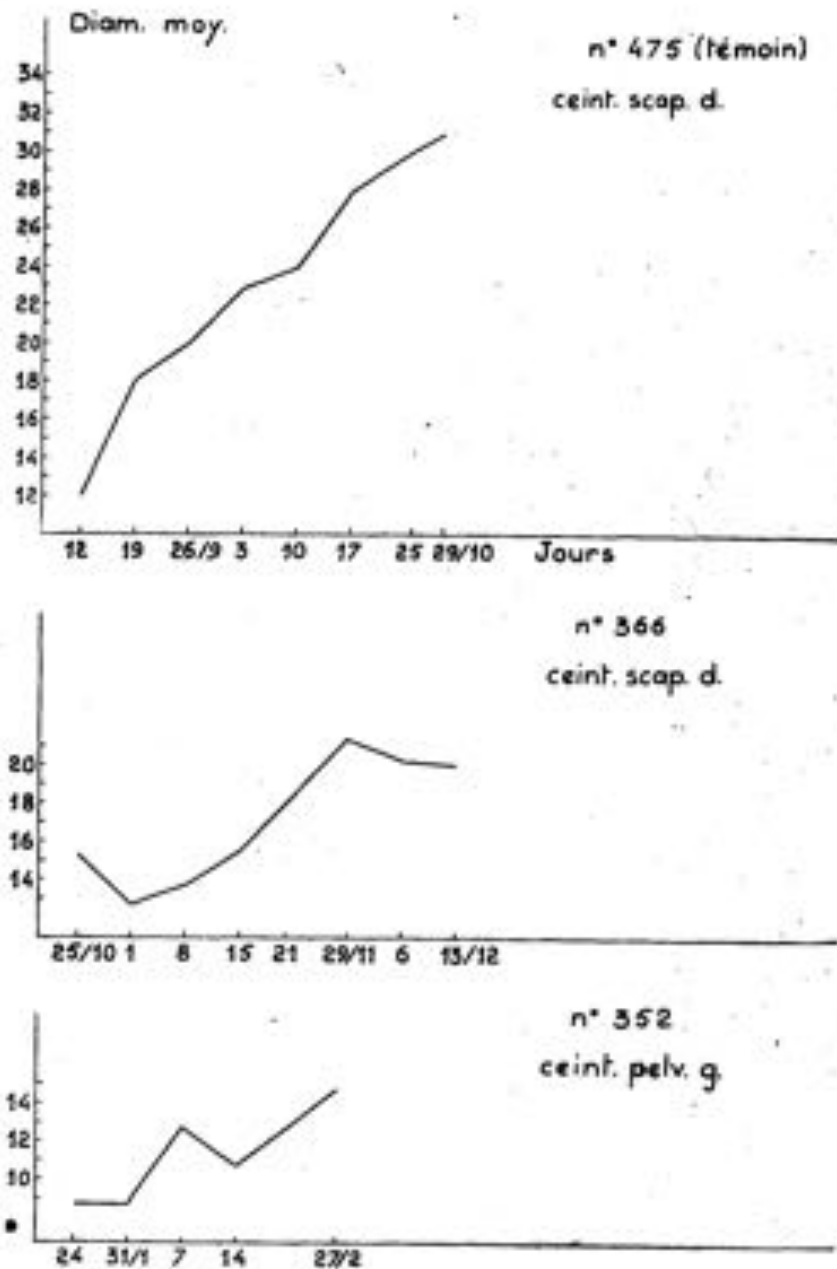


Fig. 1

en même temps supérieure à la durée maxima observée chez les témoins.

Pour la souris qui a développé sa tumeur à la ceinture scapulaire, la durée d'évolution est supérieure à la durée moyenne des témoins mais non à la durée maxima.

La souris atteinte au flanc est la seule pour laquelle la durée d'évo-

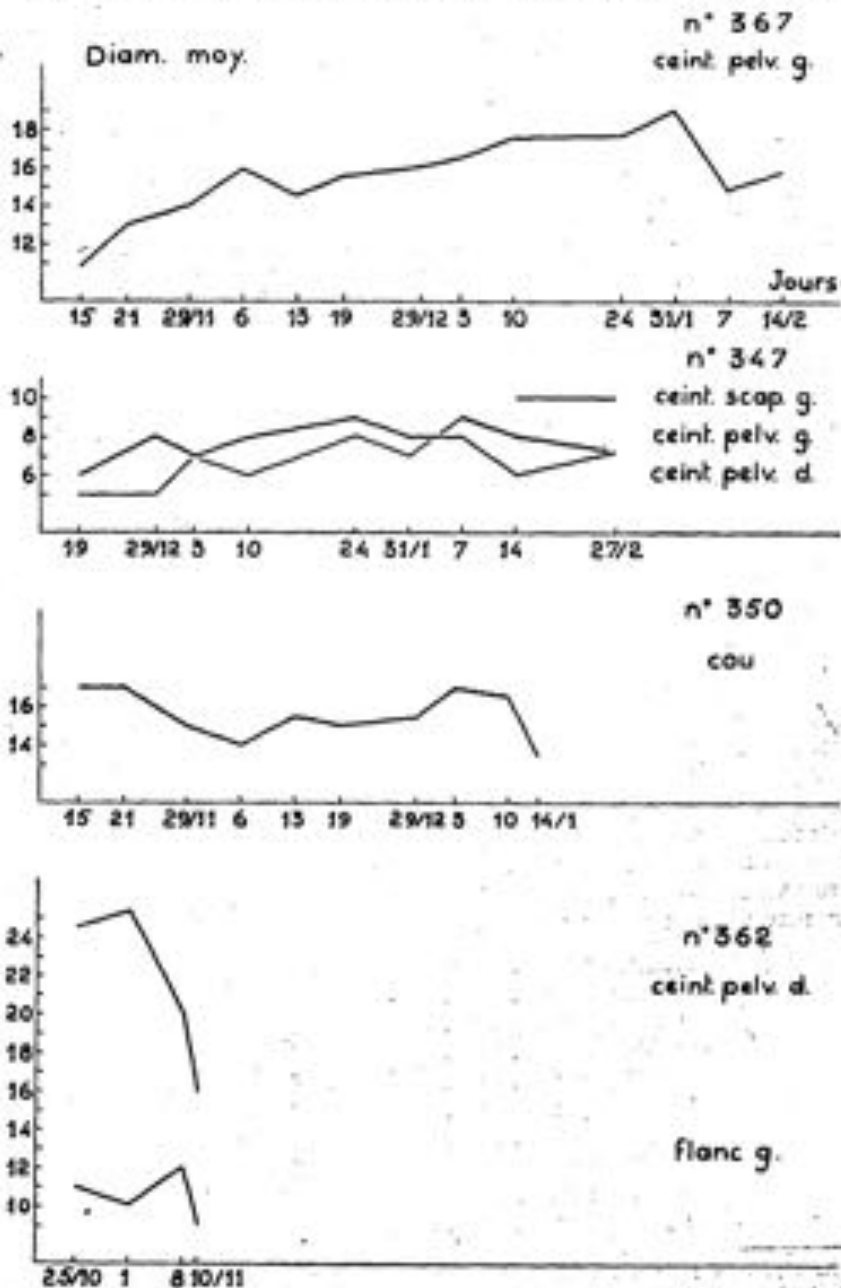


Fig. 2

lution soit très légèrement inférieure à la moyenne des témoins (46 contre 47,3).

II. — INFLUENCE DES EXTRAITS SUR LA CROISSANCE DES TUMEURS.

Les courbes d'accroissement des neuf tumeurs pendant la période de traitement sont données dans les figures 1 et 2. Nous avons reproduit, en tête, la courbe relative à une tumeur témoin (souris n° 475).

1/ Taille des tumeurs.

En dépit d'une durée de survie plus longue, le diamètre moyen¹ atteint par les tumeurs des animaux traités est inférieur à celui des tumeurs abandonnées à leur évolution naturelle. Les diamètres moyens maxima calculés sont en effet les suivants, en mm :

Témoin	347	352	350	367	366	362
30,85	10,00	14,96	16,97	18,97	21,21	25,37
	9,00					12,00
	9,00					

La moyenne est de 15,27.

Pour les animaux traités cette taille maxima se place en cours de traitement et non au terme de l'évolution tumorale, sauf pour la souris n° 352.

2/ Vitesse de croissance.

La vitesse de croissance des tumeurs est exprimée par la « constante α » de ДОБРОВОЛСКАЯ-ЗАВАДСКАЯ et НЕКОРОЧЕВ (1939 ; 1943). Ainsi que nous l'avons rappelé (Wautier et Wautier 1956), c'est tout simplement l'accroissement journalier, en millimètres, du diamètre moyen de la tumeur.

a — Valeur moyenne de l'indice α pour la durée totale de l'évolution.

Pour la première tumeur apparue chez les six souris traitées, la valeur moyenne de α est + 0,026, contre + 0,450 pour les témoins. La réduction de la vitesse moyenne de croissance est donc de 94,2 %.

Pour l'ensemble des neuf tumeurs développées au total sur les six souris, la valeur moyenne de α , devenue négative est égale à - 0,015, ce qui indique une légère décroissance tissulaire.

b — Valeur de l'indice α pour les différentes tumeurs.

Les valeurs de α , pour la tumeur de la souris témoin n° 475 et pour les tumeurs des souris traitées, sont les suivantes :

témoin : ceint. scap.dr.	+ 0,400
n° 352 : ceint. pelv. g.	+ 0,175
n° 366 : ceint. scap. dr.	+ 0,096
n° 367 : ceint. pelv. g.	+ 0,053
n° 347 : ceint. pelv. dr.	+ 0,014
ceint. pelv. g.	+ 0,028
ceint. scap. g.	0,000
n° 350 : cou	- 0,059
n° 362 : flanc g.	- 0,120
ceint. pelv. dr.	- 0,323

1. Le diamètre moyen est la racine carrée du produit des deux dimensions principales de la tumeur.

Tableau III

Témoin	Nb. de pages inject.	366	367	362	347		350	362	
Ceint. scap. d.		Ceint. scap. d.	Ceint. pelv. g.	Ceint. pelv. g.	Ceint. pelv. d.	Ceint. pelv. g.	Cos.	Flanc g.	Ceint. pelv. d.
+ 0,25	5	- 0,37						- 0,14	+ 0,12
+ 0,27	5	+ 0,14						+ 0,28	- 0,77
+ 0,41	5	+ 0,26						- 1,50	(- 2,05)
+ 0,15	5	+ 0,44	+ 0,30				0,00		
+ 0,57	10	+ 0,38	+ 0,37				- 0,24		
+ 0,26	13	- 0,17	+ 0,28				- 0,15		
+ 0,21	13	- 0,02	- 0,21				+ 0,22		
	15		+ 0,15	+ 0,20			- 0,08		
	20		+ 0,14	- 0,20		0,00	+ 0,05		
	20		+ 0,09	+ 0,14		+ 0,40	+ 0,28		
	17		+ 0,14	+ 0,14		- 0,14	- 0,07		
	15		+ 0,01	+ 0,07		+ 0,14			
	15		+ 0,17	- 0,14		- 0,14			
	15		- 0,59	0,00		+ 0,28			
	20		+ 0,12	- 0,28		- 0,14			
	0			+ 0,30		- 0,07			
	20								0,00

On compte donc, pour les tumeurs traitées, 3 valeurs négatives traduisant une réduction de la masse tissulaire, 1 valeur nulle indiquant un état stationnaire, 4 valeurs positives inférieures à 0,1 et 1 seule valeur égale à 0,175. C'est encore un indice de croissance assez faible ; sur 34 tumeurs témoins, 6 seulement ont présenté des valeurs de α inférieures à 0,175 et toutes positives.

c — Variations de α au cours de l'évolution.

Les mensurations hebdomadaires des tumeurs et le calcul des α montrent que l'indice de croissance ne se maintient constant ni chez les témoins ni chez les animaux traités. Le tableau III donne le détail des valeurs de α pour le témoin n° 475 et pour les sujets mis en expérience.

L'étude de ce tableau conduit à plusieurs constatations.

1. — Pour le témoin, l'indice α demeure toujours positif (croissance continue). Les valeurs extrêmes atteintes par α au cours de l'évolution tumorale étant + 0,85 et + 0,15, l'amplitude de la variation est 0,70.

Pour les souris traitées, l'indice α varie plus largement, avec des valeurs tantôt positives (croissance) tantôt négatives (régression). Sauf pour l'animal n° 347, l'amplitude de la variation est supérieure à celle du témoin (n° 366 = 0,81 ; n° 352 = 0,84 ; n° 362 = 0,89 ; n° 367 = 0,96 ; n° 350 = 1,05 ; n° 362 = 1,78).

La figure 3 fait ressortir le déplacement de la zone de variation de α , chez les sujets traités, vers les valeurs négatives.

2. — Ce qui paraît le plus frappant dans la variation de l'indice de croissance, chez les souris traitées, c'est la succession irrégulière des valeurs de α qui passent fréquemment, d'une semaine à la suivante, d'une valeur positive exprimant un accroissement de la masse tumorale, à une valeur négative correspondant à une diminution. Ces oscillations paraissent bien traduire une sorte de lutte entre la tendance naturelle de la tumeur à s'accroître et une influence inhibitrice des extraits de pupes. Il peut arriver, chez certaines souris témoins, que l'on observe vers la fin de la vie une période caractérisée par la diminution de α qui prend quelquefois une valeur négative. Mais cette période de réduction ne

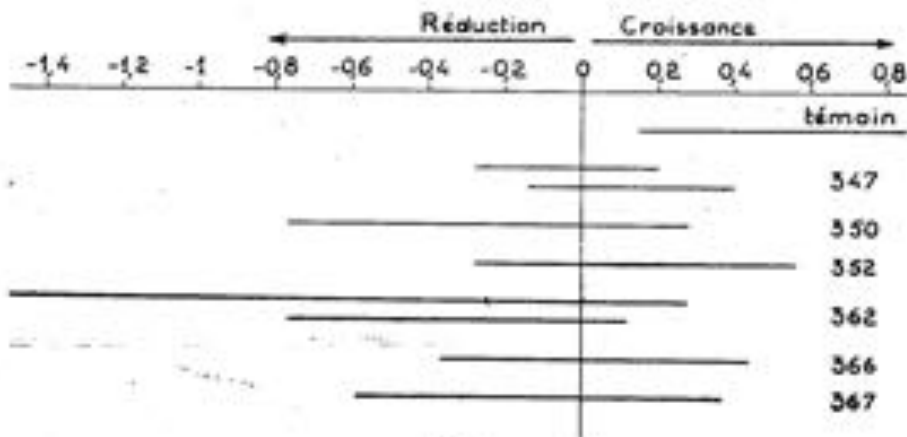


Fig. 3

de l'animal. La réduction que nous observons chez les animaux traités, où les α négatifs se situent aux moments les plus divers de l'évolution tumorale, est un phénomène absolument différent.

3. — Enfin, il semble, d'après les valeurs de α présentées par les souris n° 366 et 367, que pour des doses inférieures à 10 pupes la propriété inhibitrice des extraits ne parvienne pas à compenser la tendance des tumeurs à s'accroître normalement. A partir de 10 pupes, en dépit des oscillations manifestées par l'indice α , la tendance est au ralentissement de la croissance ou à la réduction.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.

Des extraits totaux de pupes qui renferment peut-être une substance capable d'agir sur le tissu tumoral dans le sens d'une restriction, ont été injectés à six souris de la sous-lignée L/Wt atteintes d'adénocarcinome mammaire spontané. L'évolution des tumeurs s'est effectivement trouvée modifiée.

La durée moyenne de survie est augmentée de plus de 80 %.

La durée individuelle de survie est supérieure à celle des témoins pour 5 souris sur 6.

Les dimensions atteintes par les tumeurs, au nombre de 9 en tout, sont inférieures à celles des tumeurs témoins ; en outre la taille maximale se place en cours de traitement et non au terme de l'évolution.

La valeur moyenne de l'indice de croissance est abaissé de + 0,450 chez les témoins à - 0,015, ce qui correspond à une légère décroissance tissulaire. Sur les 9 tumeurs, 3 ont des indices négatifs (réduction), 1 un indice égal à zéro (état stationnaire), 5 des indices positifs mais bien plus faibles que la normale (vitesse de croissance réduite).

Chez une même souris, on observe une succession irrégulière des valeurs de l'indice qui passe fréquemment, d'une semaine à la suivante, d'une valeur positive à une valeur négative. Ces oscillations paraissent traduire une lutte entre la tendance naturelle de la tumeur à s'accroître et une influence inhibitrice des extraits de pupes.

TRAVAUX CITES

- DOBROVOLSKAIA-ZAVARSKAIA (N.) et NIKHOROCHOFF (I.), 1939. — Essai d'une étude quantitative de la croissance de tumeurs spontanées et de tumeurs provoquées par le 1:2:3:6-dibenzanthracène chez la souris. (C. R. Soc. Biol., 130, pp. 693-696).
- DOBROVOLSKAIA-ZAVARSKAIA (N.) et NIKHOROCHOFF (I.), 1943. — La vitesse de croissance des tumeurs dépend-elle d'un facteur héréditaire ? (C. R. Ac. Sc., 316, pp. 510-513).
- RUSSEL (E. S.), 1940. — A comparison of benign and « malignant » tumors in *Drosophila melanogaster*. (J. exp. Zool., 84, pp. 363-384).
- WAUTIER (J.), 1953. — La tumorigenèse spontanée chez les Invertébrés. Sa signification. (XIV Intern. Zool. Congr. Copenhagen).
- WAUTIER (V.) et WAUTIER (J.), 1953. — Le cancer et les Invertébrés. Première partie: Réactions tumorales naturelles. (Bull. mens. Soc. Linn. Lyon, 22, pp. 67-90).
- WAUTIER (V.) et WAUTIER (J.), 1955. — Le cancer et les Invertébrés. Réactions tumorales naturelles chez des Invertébrés. (Bull. mens. Soc. Linn. Lyon, 24, pp. 214-216).
- WAUTIER (V.) et WAUTIER (J.), 1956. — Données numériques sur l'adénocarcinome