

CANCÉROLOGIE. — *Nouvelles recherches effectuées chez des rats porteurs d'un lymphosarcome lymphoblastique soumis à l'action d'ondes électromagnétiques associées à des champs magnétiques.* Note (*) de MM. MARCEL-RENÉ RIVIÈRE et MAURICE GUÉRIN, présentée par M. Robert Courrier.

Expérimentant avec un nouvel appareil générateur d'ondes électromagnétiques et de champs magnétiques modulés construit sur le modèle de celui précédemment utilisé, les auteurs retrouvent des résultats comparables. En effet, des rats porteurs du lymphosarcome lymphoblastique 347, soumis à l'action de cet appareil, présentent un processus de régression de leur tumeur dans un pourcentage considérable de cas, lorsque le traitement est conduit de manière satisfaisante. Quand le traitement est insuffisant, les animaux montrent cependant un temps de survie appréciable, significativement valable comparé aux témoins. Les rats cliniquement guéris manifestent encore, plusieurs mois après, des phénomènes d'immunisation spécifique, objectivés biologiquement par la résorption d'une seconde greffe isologue de la même tumeur, mais succombent, par contre, à l'implantation d'une tumeur homologue de type histologique différent.

Dans une Note précédente (¹), nous avons montré que des rats implantés avec le lymphosarcome lymphoblastique 347 et soumis à l'action de champs électromagnétiques présentent, lorsque le traitement est conduit à des doses appropriées, une régression des tumeurs et des métastases ganglionnaires, ainsi que la disparition du syndrome leucémique qui accompagne ces greffes.

Nous avons voulu savoir si ces animaux s'avéraient réfractaires à une nouvelle greffe, afin de mettre en évidence des phénomènes immunitaires.

Pour cela, nous nous sommes adressés à un certain nombre de rats, 18 en tout, qui avaient été traités avec succès après une première greffe isologue du lymphosarcome, comme nous l'avons indiqué antérieurement (¹), et dont aucun n'avait présenté de récurrence.

Une deuxième greffe de ce lymphosarcome est pratiquée chez ces animaux, de la même manière que la première, par implantation d'un fragment tumoral dans la région sous-cutanée dorsale, soit deux mois, soit six mois après l'arrêt du traitement. La tumeur ne se développe chez aucun d'entre eux.

Du reste, des greffes successives, réalisées jusqu'au 10^e mois après la fin du traitement, se caractérisent aussi par la résorption de la tumeur.

Pour toutes ces séries, les animaux témoins greffés avec le lymphosarcome meurent régulièrement dans les trois semaines qui suivent.

En vue de compléter cette étude, nous nous sommes adressés à une tumeur d'un type histologique différent, en l'occurrence l'épithélioma T8 (²). Cette tumeur homologue, implantée sur huit des rats qui ont vu régresser les greffes de lymphosarcome, pousse normalement et tue les animaux en un mois environ, dans un délai identique à celui des témoins.

Il s'agit donc bien d'une immunité spécifique acquise vis-à-vis du lymphosarcome lymphoblastique 347. Ces phénomènes immunitaires entrent

dans le cadre des faits aujourd'hui bien connus et consignés dans de nombreuses publications (³).

Pour vérifier les résultats obtenus sur ce lymphosarcome, nous avons utilisé un nouvel appareil, construit sur le modèle de celui précédemment employé (⁴). Cet appareil est un générateur d'ondes électromagnétiques et de champs magnétiques modulés à partir : d'un tube à décharge contenant un gaz rare, muni d'une cathode et d'une anode de formes particulières; d'excitateurs à champs électriques continus et à champs électriques alternatifs haute fréquence et très haute fréquence; de champs magnétiques axiaux et transverses créés à partir d'un modulateur à fréquence variable et d'une source de courant continu de moyenne puissance.

Les animaux sont placés dans deux bacs en verre. Ces bacs sont disposés sur deux plateaux situés à des distances plus ou moins grandes de la face inférieure du générateur. Au niveau du premier plateau, l'intensité maximale du champ magnétique axial modulé à la hauteur des animaux traités est de l'ordre de 870 Gs. Au niveau du deuxième plateau, l'intensité du champ magnétique est de l'ordre de 600 Gs. La fréquence des pulsations du champ magnétique est comprise entre 0,5 et 2 Hz.

Le lymphosarcome lymphoblastique 347 utilisé au cours de ces expériences est une tumeur apparue spontanément chez un rat Wistar de lignée pure, transplantée depuis lors uniquement sur des animaux de cette même souche. L'étude anatomo-pathologique et le comportement biologique de cette tumeur ont été précisés (⁵).

Dans une première série d'expériences, les greffes du lymphosarcome sont effectuées sur 36 rats mâles âgés de deux mois et demi. Le traitement débute 7 jours après l'implantation de la tumeur.

Les animaux sont scindés en trois groupes.

Dans le premier groupe comprenant 12 rats, les animaux sont exposés quotidiennement en général durant 2 h sous l'appareil. Six des rats sont placés au niveau du premier plateau; les six autres sont disposés au niveau du second plateau. Dans le deuxième groupe, comprenant également 12 rats, scindés de la même manière, les animaux sont exposés quotidiennement en général durant 3 h sous l'appareil. Les 12 rats composant le troisième groupe sont des animaux ne subissant aucun traitement et qui servent de témoins.

Le traitement des deux premiers groupes est poursuivi pendant une période de 20 jours. Les séances quotidiennes respectives sont de 2 h et de 3 h comme nous l'avons indiqué, sauf le 6^e et le 7^e jour de traitement au cours desquels les animaux bénéficient d'une heure supplémentaire d'exposition pour chacun des groupes.

Les rats témoins greffés avec le lymphosarcome meurent entre le 11^e et le 16^e jour qui suivent la greffe, la moyenne de survie de ces animaux étant de 14 jours.

Pour leur part, les 24 rats greffés avec le lymphosarcome et traités selon les modalités expérimentales indiquées voient les tumeurs sous-cutanées et les métastases ganglionnaires disparaître progressivement en quelques semaines. L'état général de ces animaux redevient satisfaisant. On retrouve donc avec ce nouvel appareil des résultats comparables à ceux obtenus avec l'appareil utilisé antérieurement.

Deux mois après l'arrêt du traitement, aucune récurrence n'étant intervenue, les animaux ont été réinoculés avec ce même lymphosarcome. Chez ces rats, on assiste à la résorption de la greffe. On constate à nouveau avec les rats traités au moyen de cet appareil les observations décrites au début de cette Note chez les animaux traités avec le premier. Les réactions qui se manifestent au niveau du greffon tumoral et de divers organes au cours de ce phénomène de régression feront par ailleurs l'objet d'une étude morphologique.

Dans une seconde série d'expériences, les greffes du lymphosarcome sont effectuées sur 36 rats mâles âgés de deux mois et demi. Le traitement débute 7 jours après l'implantation de la tumeur. Les conditions de greffe sont donc identiques à celles de la première série d'expériences. Par contre les conditions de traitement diffèrent par suite des changements apportés dans les données physiques. En effet, l'intensité du champ magnétique axial est abaissée. Elle n'est plus que de l'ordre de 650 Gs au niveau du premier plateau et de 420 Gs au niveau du deuxième plateau. De plus, par suite d'incidents techniques, le traitement des animaux n'a pu être poursuivi que pendant une période de 9 jours. La durée totale d'exposition est donc très considérablement raccourcie.

Dans le premier groupe, comprenant 12 rats, les animaux sont exposés quotidiennement durant 2 h sous l'appareil. Six des rats sont placés au niveau du premier plateau; les six autres au niveau du second. Dans le deuxième groupe, comprenant également 12 rats, les animaux sont exposés quotidiennement durant 3 h sous l'appareil. Là aussi, six des rats sont placés au niveau du premier plateau et les six autres au niveau du second. Les 12 rats formant le troisième groupe servent de témoins.

Les rats témoins greffés avec le lymphosarcome meurent entre le 14^e et le 17^e jour qui suivent la greffe, la moyenne de survie de ces animaux étant de 15,1 jours.

De même, les 24 rats greffés avec le lymphosarcome et traités selon les modalités expérimentales indiquées, meurent. Chez tous ces animaux, l'évolution du processus tumoral est toujours fatale. Cependant, pour chacun des lots d'animaux cette évolution est différente. En effet, si les tumeurs et les métastases ganglionnaires continuent à se développer, le temps de survie des animaux est plus ou moins important selon le traitement effectué.

Ainsi, pour les rats traités journellement pendant 2 h dans un champ magnétique de 650 Gs, la moyenne de survie est de 20,6 jours. Cette

survie est significativement valable comparée à celle des animaux témoins. Significatif à 1 ‰ ($t = 6,395 > 4,015$ pour d. d. l. 16).

Pour les rats maintenus quotidiennement deux heures dans un champ magnétique de 420 Gs, la moyenne de survie est de 18 jours. Significatif à 1 ‰ ($t = 4,879 > 4,015$ pour d. d. l. 16).

De même pour les rats placés durant un temps d'exposition quotidien de 3 h dans un champ magnétique de 650 Gs, la moyenne de survie est de 31,8 jours. Significatif à 1 ‰ ($t = 21,359 > 4,015$ pour d. d. l. 16).

Enfin, pour les rats traités 3 h par jour pendant 9 jours dans un champ magnétique de 420 Gs, la moyenne de survie est de 22,8 jours. Significatif à 1 ‰ ($t = 8,149 > 4,015$ pour d. d. l. 16).

Il apparaît, après l'exposé de ces faits expérimentaux, que la notion de dose d'irradiation nécessaire pour atteindre l'effet recherché sur les tumeurs est conditionnée par divers facteurs. Le temps d'exposition quotidien, la durée totale de cette exposition, l'intensité des champs magnétiques et celle des ondes électromagnétiques concourent à établir les conditions requises pour arriver à un seuil d'action efficace. Ce sont ces différentes composantes dont l'analyse doit être poursuivie pour essayer d'atteindre à un rendement optimal de l'appareil.

Le lymphosarcome lymphoblastique 347 du rat employé dans ces recherches semble être une tumeur favorable pour étudier l'action des ondes électromagnétiques associées à des champs magnétiques. A côté de tumeurs sensibles, d'autres tumeurs s'avèrent plus ou moins résistantes. Il existe une gamme de tumeurs expérimentales présentant des différences de sensibilité, que nous rapporterons prochainement, comme cela se rencontre, dans toutes les recherches d'ordre antitumoral.

D'où la nécessité d'augmenter la puissance de l'appareil, afin de préciser ces données.

(*) Séance du 13 juin 1966.

(¹) M.-R. RIVIÈRE, A. PRIORÉ, F. BERLUREAU, M. FOURNIER et M. GUÉRIN, *Comptes rendus*, 260, 1965, p. 2099.

(²) M. GUÉRIN et P. GUÉRIN, *Bull. Assoc. franç. ét. Cancer*, 23, 1934, p. 632.

(³) E. J. FOLEY, *Cancer Research*, 13, 1953, p. 835; P. A. GORER, *Adv. Cancer Research*, 4, 1956, p. 149; C. M. SOUTHAM, *Cancer Res.*, 20, 1960, p. 271; R. T. PREHN, *Ibid.*, 20, 1960, p. 1614; J. M. BARNOOTHY, in *Biological effects of magnetic fields*, M. F. Barnothy ed., Plenum Press, New York, 1964, p. 100.

(⁴) La construction de ce nouvel appareil a été réalisée à partir des données physiques et des plans établis par A. Prioré pour son premier appareil, par P. Ribeau, ingénieur-électronicien, R. Gousset et D. Lefort, ingénieurs.

(⁵) M.-R. RIVIÈRE, I. CHOUROULINKOV et M. GUÉRIN, *Bull. Assoc. franç. ét. Cancer*, 52, 1965, p. 145.

(Faculté de Médecine, Rennes, Ille-et-Vilaine
et Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer,
Villejuif, Val-de-Marne.)