

COMMUNICATION

Contribution de la cancérologie comparée à l'étiologie des cancers du foie

Ch. LOMBARD

Si la Cancérologie comparée apporte une contribution précieuse à l'étiologie du cancer du poumon, son apport n'est pas moindre en ce qui concerne l'hépatocarcinisation.

On sait depuis bien longtemps que le cancer du foie se rencontre dans toutes les espèces animales, domestiques ou sauvages, chez les mammifères comme chez les oiseaux, les poissons, les reptiles, les amphibiens. Mais c'est dans l'ordre des mammifères, le bœuf en Ecosse, le mouton tant aux Etats-Unis qu'en Allemagne, le rat expérimentalement, dans celui des poissons, la truite d'élevage aussi bien en Europe qu'en Amérique, le « white sucker *Catostomus commersoni* du Deep Creek Lake » au Maryland, qui méritent, à cause de leur sensibilité, de retenir plus particulièrement l'attention.

Pour le bœuf, TROTTER (1911), note, à Glasgow, que la proportion des cancers du foie représente 74 p. 100 du total des cancers. Pour le mouton, BRANDLY et MIGAKI (1963) aux Etats-Unis, TAMASCHKE (1951-1952), en Allemagne, estiment que le taux des tumeurs hépatiques égale pour les premiers, 15 p. 100, pour le deuxième, 30 p. 100 de l'ensemble des tumeurs. Chez la truite d'élevage *Salmo irideus* dont l'âge dépasse 3 ans, plus de 50 p. 100 des géniteurs des 2 sexes peuvent être atteints ; chez les *Catostomus* âgés, 25 p. 100. Pourcentage qui l'emporte de loin sur la plus haute fréquence de cancer hépatique signalée chez l'homme, soit 227 cas pour 100.000 personnes en Mozambique (HIGGINSON, 1963).

Les raisons sont d'ordre fort divers.

Le rôle de l'hérédité ressort du fait que les truites d'élevage des deux continents sont presque toutes des truites arc-en-ciel descendant

par croisements consanguins des mêmes premiers géniteurs américains. Ceux-ci, provenant d'une rivière de l'Etat de Washington, furent exportés en Europe vers 1925 (CUDKOWICZ et SCOLARI, 1955). Le rôle de l'hérédité n'apparaît pas moindre dans le déterminisme de l'hépatome malin des canes Khaki (CAMPBELL, 1949).

Le parasitisme des voies biliaires, banal chez les bovidés, les ovins, le lapin couramment infestés, les ruminants par 2 douves : *Fasciola hepatica* et *Dicrocoelium dendriticum*, le lapin par une coccidie : *Eimeria stiedai*, entraîne une réaction adénomateuse des voies biliaires. Et s'il n'est pas prouvé que ces douves et coccidie provoquent la cancérisation, on n'en saurait dire autant pour *Opistorchis felinus* chez le chat (HOOGLAND, 1929) et le chien (HOOGLAND, 1932). BEZUGLOV (1957) note même, à Leningrad, la fréquence des néoplasmes des voies biliaires chez les chats ainsi parasités. *Clonorchis sinensis* cancérise semblablement, spontanément et expérimentalement l'épithélium des voies biliaires du chat (CHANG, 1964). Il y a donc, avec le parasitisme, un facteur que l'on ne saurait négliger.

Le rôle de l'alimentation est spectaculaire. Les carences alimentaires représentent quasiment une condition *sine qua non* pour la réussite de l'aminocancérisation du foie du rat et de la souris. Fait à rapprocher de l'importance attachée aux facteurs nutritionnels dans l'étiologie de l'hépatocarcinome de l'homme. Les végétaux riches en acide tannique (KORPASSY et MOSONYI, 1950), certains alcaloïdes de plantes appartenant aux genres *Crotalaria*, *Capsicum*, *Senecio*, *Heliotropium* cancérisent le foie du rat, l'acide tannique au surplus, celui de la souris, les alcaloïdes de *Senecio jacobaea*, celui du lapin. Et l'on peut se demander si la distribution géographique de ces plantes n'explique pas pour une part celle du cancer du foie chez les ruminants, daim y compris. Elle explique en tout cas, avec l'utilisation médicale et rituelle d'infusion de *Senecio jacobaea* et des *Crotalaria* par les Bantous d'Afrique du Sud, l'usage fort répandu des piments par les populations de certaines régions d'Extrême-Orient, d'Océanie, d'Afrique de l'Ouest, la fréquence du cancer du foie de l'homme en ces diverses contrées.

Chez la truite d'élevage, il y a corrélation entre l'alimentation industrielle à base d'huiles de poisson, de graines de coton, d'hydrates de carbone, entraînant une augmentation rapide du poids et l'hépatome. Il en résulte, en effet, des lésions dégénératives de la cellule hépatique et, comme dans la cancérisation expérimentale du foie du rat, c'est à partir des foyers régénératifs et

hyperplasiques que s'effectue la cancérisation (GHITTINO et CERATTO, 1961). L'alimentation riche en acides gras non saturés jouerait un rôle particulièrement néfaste.

Mais c'est surtout, dans le cas présent, **l'intoxication** qu'il convient d'incriminer. HALVER, JOHNSON et ASHLEY (1962) ont, en effet, isolé de cette alimentation industrielle l'*aflatoxine*, aflatoxine dont BUTLER et BARNES (1963) devaient établir, par injection ou ingestion, l'action hépatocancérogène chez le rat. Les aflatoxines représentent les toxines d'*Aspergillus flavus*, champignon polluant les arachides, le maïs, le soja, le riz, les graines de coton... surtout dans les régions tropicales et subtropicales. Elles n'agissent pas sur tous les salmonidés. La truite *Salmo trutta* et le saumon *Salvelinus fontinalis* avec la même alimentation industrielle que la truite *Salmo irideus* ne font pas d'hépatome (HALVER, 1962).

Dès 1945, NINARD et HINTERMANN laissaient présager leur rôle en constatant, au Maroc, la fréquence du cancer du foie chez les porcs nourris avec des tourteaux de karité, de coton et d'arachides. Ce que permettaient de présumer aussi les travaux de LE BRETON, FRAYSSINET et BOY (1960-1962), LANCASTER, JENKINS et PHILIP (1961), SCHÆNTAL (1961) obtenant de nombreux hépatomes chez les rats recevant, dans leur régime alimentaire, de la farine d'arachides dans la proportion de 15 à 20 p. 100.

Aspergillus flavus n'est d'ailleurs pas seul en cause. *Penicillium islandicum* agit semblablement et ses toxines, polluant le riz dans certaines régions très chaudes d'Asie, entraînent la formation d'hépatocarcinomes chez le rat et la souris dont ce riz constitue l'aliment (MIYAKA et coll., 1959 ; URAGUCHI et coll., 1961). Or, le cancer hépatique est fréquent chez les Asiatiques ingérant ce riz.

Découvertes extrêmement intéressantes qui amènent à se demander si d'autres moisissures ne joueraient pas également un rôle oncogène.

Mais il n'est pas que les toxines végétales à considérer. HALVER (1962) constate le développement d'hépatomes chez des truites ayant reçu une alimentation soumise à l'action du DDT. DAWE, STANTON et SCHWARTZ (1964) expliquent la haute fréquence des hépatomes chez les *Castostomus commersoni* du Deep Creek Lake : 1° par les *hydrocarbures cancérogènes* contenus dans les gaz d'échappement des canots automobiles parcourant le lac en grand nombre l'été, 2° par les insecticides tels que le DDT utilisés pour lutter contre les moustiques aux alentours du lac, 3° par la roténone (cyclopenténophénanthrène) employée par deux fois

en 7 ans pour empoisonner les poissons dans la partie du lac où les suckers et le bullhead furent pêchés.

Ainsi apparaît-il, à la lueur de la Pathologie comparée, qu'il en est de la cancérisation du foie comme de celle de tous les tissus et organes. L'hépatocancérisation ne reconnaît pas une étiologie simple. Nombre de facteurs entrent en jeu dans son déterminisme : hérédité, parasites, alimentation, toxines végétales et agents chimiques divers, chacun d'eux pour une part essentiellement variable suivant les espèces, les individus et les cas. On ne saurait, quel que soit le facteur envisagé, extrapoler.

Ces facteurs favorisent-ils l'intervention d'un virus comme CUDKOWICZ et SCOLARI en ont formulé l'hypothèse en ce qui concerne l'hépatome des truites ? Rien ne permet jusqu'ici de l'affirmer. Le microscope électronique ne révèle dans les cellules de l'hépatome des truites aucune particule virale (SCARPELLI, GREIDER et FRAJOLA, 1963), ce qui va de pair avec les échecs des essais de sa transmission par filtrat acellulaire. Si, par contre, FAWCETT et WILSON (1955) ont décrit des particules d'aspect viral dans les hépatomes spontanés des souris C3H, leur observation n'a pas été confirmée.

(Centre d'Etudes et de Recherches
de Cancérologie Comparée
École Nationale Vétérinaire de Toulouse)

BIBLIOGRAPHIE

- BEZUGLOV (T. M.). — Néoplasmes chez les animaux (en russe). *Veter.* Moscou, 1957, 34, 7, 58-63.
- BRANDLY (P. J.) et MIGAKI (G.). — Types of tumours found by federal meat inspectors in an eight-year survey. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 108, 3, 872-879.
- BUTLER (W. H.) et BARNES (J. M.). — Toxic effects of groundnut meal containing aflatoxin to rats and guinea-pigs. *Brit. J. Cancer*, 1963, XVII, 4, 699-710.
- CAMPBELL (J. G.). — Spontaneous hepatocellular and cholangio-cellular in the duck. An experimental study. *Brit. J. Cancer*, 1949, 3, 198.
- CHANG (H. P.). — Primary carcinoma of bile duct of the liver of the cat (*Felis catus*) infested with *Clonorchis sinensis*. *J. Path. Bact.*, 1964, 87, 239-244.
- CUDKOWICZ (G.) et SCOLARI (C.). — Un tumore primitivo epatico a diffusione epizootica nella trota iridea di allevamento (*Salmo irideus*). *Tumori*, 1955, 41, 5, 524-537.
- DAWE (C. D.), STANTON (M. F.) et SCHWARTZ (F. J.). — Hepatic neoplasms in native bottom-feeding fish of Deep Creek Lake, Maryland. *Cancer Res.*, 1964, 24, 7, 1194-1201.

- FAWCETT (D. W.) et WILSON (J. W.). — Note on the occurrence on virus-like particles in the spontaneous hepatomas of C3H mice. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1955, 15, 1505-1512.
- GHITTINO (P.) et CERETTO (P.). — Studio istologico ed eziopatogenetico dell' epatoma della trota iridea di allevamento (*Salmo gairdnerii*). *Atti Soc. Ital. Sc. Vet.*, 1961, 15, 579-585.
- HALVER (J. E.). — Summary of research progress on trout hepatoma. In H. F. Kraybill (ed.) Office of Field Studies. *Nat. Cancer Inst.*, 1962.
- HALVER (J. E.), JOHNSON (C. L.) et ASHLEY (L. M.). — Dietary carcinogens induce fish hepatoma. *Federation Proc.*, 1962, 21, 390.
- HIGGINSON (J.). — The geographical pathology of primary liver cancer. *Cancer Res.*, 1963, 23, 1624-1633.
- HOOGLAND (H. J. M.). — Carcinom der Gallenwege bei Distomatose der Katze. *Ztschr. f. Krebsf.*, 1929, 29, 3, 239-269.
- Galgang-carcinoom na distomatose bij den hong. *Tijdschr. voor Diergeneesk.*, 1932, 59, 241-245.
- KORPASSY (B.) et MOSONYI — *Brit. J. Cancer*, 1950, 4, 411.
- LANCASTER (M. C.), JENKINS (F. P.) et PHILIP (J.). — Toxicity associated with certain samples of groundnuts. *Nature*, 1961, 192, 1095-1096.
- LE BRETON (E.), FRAYSSINET (C.) et BOY (J.). — *Congr. Intern. de Nutrition*. Washington, sept. 1960.
- Sur l'apparition d'hépatomes « spontanés » chez le rat Wistar. Rôle de la toxine de l'*Aspergillus flavus*. Intérêt en pathologie humaine et cancérologie expérimentale. *C. R. Acad. Sci.*, 1962, 255, 784-786.
- LOMBARD (Ch.). — Cancérologie comparée. Cancer spontané. Cancer expérimental, Doin ed., Paris, 1962.
- MIYAKA (M.), SAITO (M.), ENOMOTO (M.), SHIKATA (T.), ISHIKO (T.), URAGUCHI (K.), SAKAI (F.), TATSUNO (T.), TSUKIOKA (M.) et NOGUCHI (Y.). — Development of primary hepatic carcinoma in rats by long term feeding with the yellowed rice by *Penicillium islandicum* sopp, with study on influence of fungus growing rice on DAB carcinogenesis in rats-*Gann.*, 1959 (suppl.), 50, 117-118.
- NINARD (B.) et HINTERMANN (J.). — Les tumeurs de la travée hépatique chez le porc, au Maroc, de 1944 à 1945. *Bull. Inst. Hyg. Maroc*, 1945, 5, 49-57.
- SCARPELLI (D. S.), GREIDER (M. H.) et FRAJOLA (W. J.). — Observations on hepatic cell hyperplasia, adenoma, and hepatoma of rainbow trout (*Salmo gairdnerri*). *Cancer Res.*, 1963, 23, 6, 848-855.
- SCHENTAL (R.). — Liver changes and primary liver tumours in rats given toxic guinea-pig diet (MRC diet 18). *Brit. J. Cancer*, 1961, 15, 812-815.
- TAMASCHKE (Ch.). — Beiträge zur vergleichenden Onkologie der Haustiere. *Th. Doct. Vét. BERLIN*, 1951. — *Wiss. Z. Humboldt. Univ.*, 1951-1952, 1, 37, 77.
- TROTTER (A. M.). — Malignant diseases in bovines. *J. Comp. Path. et Ther.*, 1911, 24, 1, 1-20.
- URAGUCHI (K.), SAKAI (F.), TSUKIOKA (M.), NOGUCHI (Y.) et TATSUNO (T.). — Acute and chronic toxicity in mice and rats of the fungus mat of *Penicillium islandicum* sopp-added to the diet. *Jap. J. Exp. Med.*, 1961, 31, 435-461.