



PROCESSUS CIRRHOGÈNE PRÉCANCÉREUX ET HÉPATOME EXPÉRIMENTAL OBTENU PAR LE P-DIMÉTHYLAMINE AZOBENZÈNE (JAUNE DE BEURRE)

ANTONIO CANTERO

MONTRÉAL

INTRODUCTION

Dans leur ensemble, les résultats des recherches consacrées à la cytogénèse du cancer, imposent certaines conclusions que voici:

1) Des anomalies cellulaires du genre que l'on rencontre fréquemment dans le cancer, apparaissent dans les tissus soumis à l'action des principes cancerigènes, avant l'éclosion tumorale.

2) La cancerogénèse cellulaire n'est pas un phénomène qui apparaît brusquement, elle s'accomplit par stades progressifs; réaction inflammatoire, hyperplasie, tumeur bénigne et enfin, tumeur maligne.

3) Dans un organe que l'on soumet à l'influence d'un agent cancerigène, la cancerisation ne se produit pas en un point unique mais par foyers multiples.

Les trois constatations ci-dessus s'opposent à la conception mutationniste, dans son sens étroit.

Il vaut mieux admettre que l'agent cancerigène perturbe les ergones cellulaires qui règlent la protéosynthèse et la multiplication des molécules protéiques.

Il est vrai que la loi de l'irréversibilité dans la cancerisation s'accorde avec la conception mutationniste mais celle-ci ne suffit pas et ne peut pas se maintenir intégralement parce que l'administration d'ergones parvient à arrêter la transformation néoplasique.

Cette action inhibitrice apporte un gros argument au concept du déséquilibre ergonal intracellulaire.

De même que l'énergétique cellulaire normale dépend, en grande partie, d'ergones d'origine extra-cellulaire qui s'accumulent dans la cellule, se montrent nécessaires à son métabolisme (acide ascorbique) ou agissent sur certains constituants cellulaires (hormones), des matériaux indispensables à l'édification des ergones cellulaires et des substances non ergonales, de même l'énergétique de la cellule cancéreuse est influençable, d'une manière plus ou moins spécifique.

Cette dépendance de la cellule cancéreuse et du milieu extra-cellulaire apparaît aussi lorsqu'on étudie le tissu cancéreux dans son entier et non plus dans des cellules individuelles.

Aussi, les rapports entre le stroma et les cellules épithéliomateuses, entre les cellules des tumeurs conjonctives et les substances environnantes méritent revision.

Il semble bien que le problème de base en cancerogénèse trouvera sa solution non dans la morphologie des cellules mais dans des influences bio et physico-chimiques. Il faut aussi comprendre pourquoi des cellules à caractère néoplasique n'aboutissent pas à la formation de tumeur sans certaines conditions tissulaires.

Des lésions dites précancéreuses contribueront à démontrer si la cancerisation cellulaire est due à la création

d'une nouvelle lignée de cellules par transformation chimique d'un gène héréditaire en un gène à pontentiel néoplasique ou, au contraire, si la transformation cancéreuse ne doit pas être considérée comme le résultat d'un processus à stades progressifs à partir de l'hyperplasie simple.

Nos expériences personnelles tendent à démontrer que les deux théories peuvent se concilier, du fait que l'anoxie cellulaire de même que l'asphyxie tissulaire s'établit brusquement et détermine des changements nucléaires, tels qu'on les observe au début de la cancérisation.

Le cancer expérimental du foie chez le rat est la conséquence ultime d'une suite d'évènements: 1) Apport au parenchyme hépatique en quantité suffisante d'un composé doué de propriétés cancérogènes; 2) Perturbation du métabolisme cellulaire; 3) Détoxification (déamination) par les cellules hépatiques; 4) Transformation des ergones naturelles de la cellule en principes carcinogènes; 5) Réactions défensives déterminées par certaines ergones, hormones et vitamines et grâce auxquelles, la cellule même cancéreuse ne jouit pas d'une activité prolifératrice illimitée; 6) Enfin, apparition et développement d'une tumeur.

Que l'état néoplasique résulte d'une mutation cellulaire brusque ou d'une évolution progressive, il faudra pour aborder le problème, connaître toutes les propriétés du tissu normal au voisinage du cancer et les comparer aux portions cancérisées de ce même tissu.

Dans mon laboratoire, à l'Université de Montréal, j'ai étudié les lésions précancéreuses dans le foie de rat soumis à des régimes d'une part carencés en vitamines du Complexe B (Riboflavine) et en protéines, d'autre part contenant un composé cycloazoté dérivé de

l'azobenzène et connu comme fortement cancérogène, le paradiméthylamine azobenzène encore nommé jaune de beurre.

Tels sont les aspects particuliers du processus cirrhogène et de son influence sur la production du cholangiome et de l'hépatome malin que je veux tenter de démontrer par les faits expérimentaux ci-dessous.

Protocole Expérimental

Des rats blancs Wistar, pesant 150 grammes, mâles et femelles, dont l'élevage se fait dans mon laboratoire, furent soumis, soit à un régime à base de riz cuit décortiqué ou à un régime synthétique (régime 33) reconnus comme étant déficient en Riboflavine (Vit. B2).

Le p-diméthylaminobenzène (jaune de beurre) se trouve intégré dans tous les régimes à une concentration de 3% et constituant 0.06% du total de la ration. La quantité de jaune de beurre inclus dans le régime de chaque rat atteint au bout de 100 jours 265 mgrs et le total de jaune de beurre à 300 jours par rat, lorsque les expériences sont terminées, s'élève jusqu'à 470 mgrs. Les régimes synthétiques de base (33 modifié) ou les régimes naturels comme le riz cuit et décortiqué se complètent par extrait éthéré de levure 0,25%, levure de bière total 15%, cystine 0,5%, méthionine et Riboflavine 15%.

L'action inhibitrice que les vitamines du complexe B et les protéines, après 300 jours, exercent sur le cancer hépatique expérimental est de 46% pour l'extrait éthéré de levure, de 100% pour la levure complète à 15%, de 86% pour la caséine et Riboflavine combinées, de 26% pour Riboflavine seule et de 15% pour caséine seule.

Les expériences se terminent au 300 ième jour. Les animaux sont immé-

diatement sacrifiés et le relevé de la transformation tumorale est aussitôt effectué. A interval de tentre jours, la biopsie du foie permet l'étude histopatologique et des mesures manométriques du métabolisme cellulaire. Le tissu hépatique broyé et homogénéisé, d'après la technique décrite par Potter et Eveljhem ainsi que les coupes de tissu sont étudiée d'après la méthode de Warburg.

La détermination de l'O₂ et la glycolyse se fait au moyen de l'appareil de Warburg à cupule unique. Le milieu est du Ringer avec 0.2 % de glucose ou du Krebs-Ringer tamponé au phosphate à un pH 7.4 — La température est constante à 38°5.

Le cytochrome C, fut préparé de coeurs de boeuf frais d'après la méthode de Keilin et Hartree. Pour la détermination polarographique, une quantité de cytochrome C pur provenant du stock de Thorell de Stockholm, nous fut gracieusement mis à notre disposition par C. Carruthers, du Bernard Free Skin and Cancer Hospital, de St. Louis.

Le cytochrome C dans le foie, fut déterminé par la méthode manométrique de Stotz, ainsi que par la méthode polarographique de Carruthers. L'extraction initiale du pigment, se faisant d'après le procédé de Rosenthal et Drabkin.

Le dosage de la cystine dans le serum et le sang total après dénatura-tion, tel qu'indiqué par Bridcka est déterminé par l'étude de l'onde catalytique au moyen de l'électrode de mercure (polarographe Herovynsky).

Pour le glycogène dans le foie, nous avons adopté la micro-modification de Somogyi de la méthode Shaeffer et Termann. L'extraction du glycogène du tissu hépatique se fait d'après le procédé préconisé par Higgins et Anderson. La détermination de l'acide lactique dans le tissu hépatique se fait en

congelant "in situ" avec l'air liquide ou bien en transportant le tissu dans un broyeur spécial réfrigéré à la neige carbonique. L'appareil de micro-distillation, de fabrication totalement en verre de Lenhartz et appliquant la méthode de Winniche, fut rigoureusement suivi.

L'acide ascorbique fut étudié par méthode spectrophotométrique, tel que décrite par Bessy, mais subséquemment, nous avons apporté les modifications, tel qu'indiquées par Carruthers.

L'activité de la catalase fut étudiée par la méthode de Kuicken & Wu.

Le dosage de la Riboflavine dans le foie fut déterminé par la méthode fluorophotométrique.

L'apparition du cancer hépatique, par administration buccale de p-diméthylaminozobenzène que nous avons étudié chez le rat, semble dépendre effectivement du degré de processus cirrhogène initial. Cette opinion semble être à l'encontre de l'opinion d'autres chercheurs. Les rapports ne sont pas d'accord à savoir que les modifications et contrôle du degré d'intensité ou la prévention même du processus cirrhogène, puissent retarder ou diminuer l'incidence de cancer hépatique. Que se processus peut être influencé soit par des régimes carencés en vitamine du complexe B, ou que la cirrhose hépatique se trouve modifiée soit par la cystine, choline ou méthionine, il n'est pas quand même vrai, que ces modifications restent avec peu ou pas d'effet définitif sur l'incidence du processus de cholangiome ou d'hépatome. Nous verrons aussi plus loin, comment les corps aminoacides essentiels, dont l'organisme ne peut pas assurer la synthèse qui présente dans sa molécule un atome de soufre qui intervient dans les réactions de transsulfuration. En plus son groupement méthyle lui confère par sa la-

bilité une importance encore plus grande en faisant un des facteurs essentiels des réactions de transmethylation, ces dernières jouant un rôle primordial dans de nombreuses synthèses du métabolisme intercellulaire (choline, creatinine).

Nous avons noté d'une manière assez générale que des foies ne paraissant présenter un processus cirrhogène révèlent par contre des lésions de cirrhose fort avancée si l'on emploie une technique de coloration spéciale (méthode de Laidlow) mettant en évidence un tissu conjonctif intralobulaire abondant, indice du processus cirrhogène. (Fig. 1, 2 e 3).



Fig. 1 — Rat x-10-3-Coloration Laidlow pour Reticulum. Diète: Régime 33 & cystine et jaune de beurre.

Malgré la difficulté à déterminer la cirrhose et d'établir son rôle dans l'incidence du cancer hépatique, nos recherches, nous indiquent que les lésions qui paraissent minimales à l'examen histopathologique, sont par contre des lésions précancéreuses précoces.

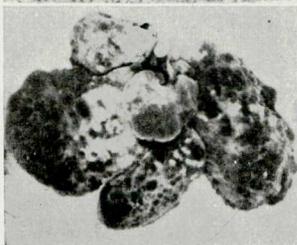
Il sera donc d'une importance primordial de pouvoir préciser le stage où



Fig. 2 — Rat B. 6 — Cirrhose avancée à 110 jours. Reticulum intralobulaire. Encerclement de cellules hépatiques-cirrhose irréversible. Anoxie cellulaire.



Fig. 3 — Rat F-3 Régime 33 & cystine & jaune de beurre. Reticulum encerclant îlots du parenchyme hépatique - Stage avancée de cirrhose. Début d'anoxie résultant en asphyxie tissulaire à 120 jours



le processus cirrhogène peut être considéré comme néoplasique et quels sont les caractéristiques tant histologiques que biochimiques de ce processus cirrhogène précancéreux.

Caractères Histopathologiques du Processus Cirrhogène

Le p-diméthylaminoazobenzène (jaune de beurre) produit après 120 jours par administration buccale, au niveau du foie, une cirrhose que se distingue par un processus hyperplasique, adénomateux et dilatation des canaux biliaires (Fig. n.º 4, 5 e 6).

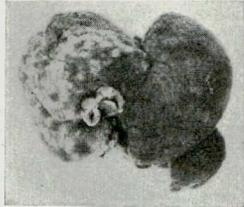
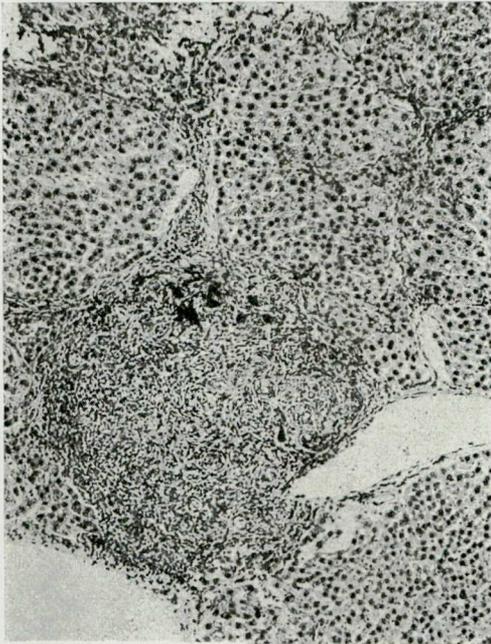


Fig. 4 — Rat 10-6
Fibrose avançada
avec prolifération
adénomateuse et hyperplasie des canaux biliaires.

La structure normale se trouve substituée par des noyaux de proliférations parenchymateuses et par des travées de tissu granuleux. Au point histologique il est impossible de reconnaître



Fig. 5 — Cirrhose de 90 jours. Dilatation légère des canaux biliaires. Légère hyperplasie.

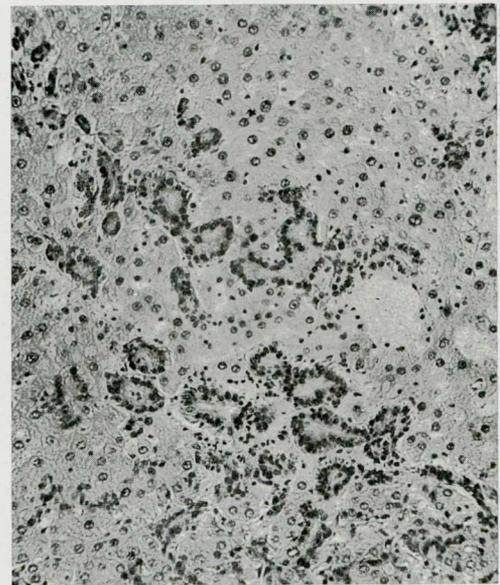


Fig. 6 — Rat 303 — Hyperplasie et Adénomatose biliaire. Régime à 120 jours.

à ce processus un caractère néoplasique. La dédifférenciation est fort poussée avec absence d'entassement cellulaire. L'atrophie et la fibrose pro-

gressent. Il n'y a pas de métastases et les greffes dans la chambre antérieure du rat, ou du lapin, restent sans résultat. (fig. 7).

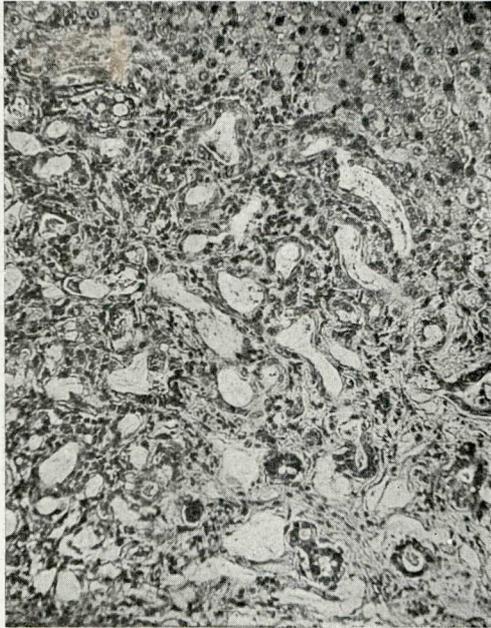


Fig. 7 — Rat 2-10 — Dilatation plus marquée des canaux biliaires avec entassement des cellules au début. Adénomatoses biliaires avancées — 130 Irreversible-métabolisme cellulaire caractéristique de néoplasie.

Cependant, après 120 ou 150 jours en supprimant du régime l'agent cancérogène, l'incidence du cancer hépatique, cholangiome ou hépatomes malins, est de 89,3 % à 300 jours de régime, complété ou non, par la Riboflavine (15 %), caseine (15 %), Cystine (0,5%), extrait de levure (15%) ou de méthionine (0,5%) reste sans effet sur l'apparition du cancer hépatique.

En supprimant antérieurement à 120 jours le composé cycloazoté du régime, soit avant l'apparition du processus hyperplasique, l'incidence tumorale à 300 jours, est de 2 % pour 90 jours et de 5,7 % pour 100 jours de régime (tableau n.º 1).

L'époque décisive initiale d'une tumeur hépatique est entre 110 et 120 jours. Au point de vue histologique, à 120 jours ce qui paraît comme un processus bénin, a déjà subi des changements néoplasiques. Le comportement d'un métabolisme cellulaire et d'une enzymatologie similaire pour tissu cancéreux, ainsi que l'incidence tumorale à 300 jours en sont la preuve.

TABLE I

Durée du Régime en Jours	Lesions Hepatiques	Incidence Tumorale a 300 jours.
30	Hépatite Toxique	0
60	Cirrhose au début	0
90	Cirrhose avancée	2 %
100	Cirrhose — Fibrose plus intense	5,7 %
120	Hyperplasie Adénomateuse Adénofibrose	37,9 %
130	Hyperplasie et Prolifération des canaux biliaires, Cholangiofibrose.	81,4 %
Après 150	Cholangiome ou Hépatome	89,3 %



La cirrhose hépatique que présentent les rats à 100 et 110 jours et à 120 jours de régimes est la même. Il y a légère hyperplasie adénomateuse de tissu conjonctif fibreux et infiltration lymphatique. Un régime riche en vitamine du complexe B, et les substances lipotropiques, peuvent modifier et prévenir même le processus cirrhogène. Il est réversible.

Par contre, ce processus même cirrhogène après 120 jours, n'est pas modifiable ni contrôlable par un régime riche en vitamine du complexe B (levure, foie) et à substances lipotropiques. Il est irréversible et révèle déjà un caractère de malignité. (Fig. 8 e 9).

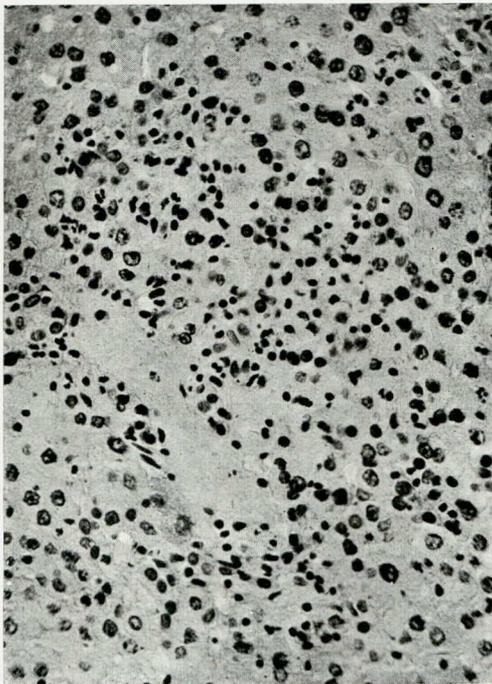


Fig. 8 — Rat 1-12 — Hépatite toxique Kystes hémorragiques. Peu de tissu fibreux à 40 jours. Régime carencé en complexe B.

Cette cirrhose, en greffon, dans la chambre antérieure du rat, révèle une prolifération autonome qui remplit rapidement tout l'espace par un proces-

sus hyperplasique que s'est transformé en tissu hépatique malin.

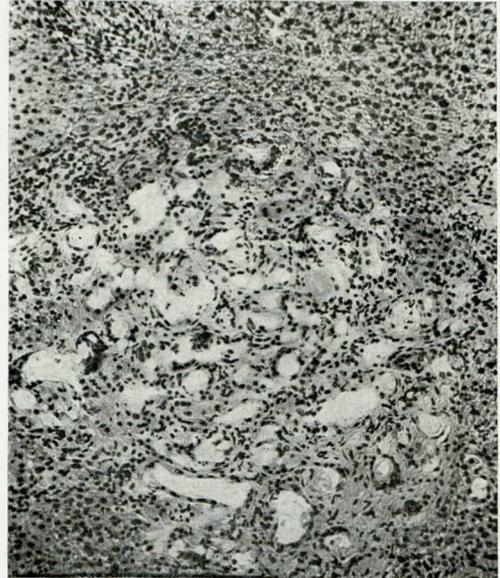


Fig. 9 — Rat 1-12 à 120 jours. Hyperplasie adénomateuse biliaire. Stage précancéreux d'après métabolisme cellulaire. Comparez avec Fig. 8.

Métabolisme Cellulaire: Organisation des Complexes Enzymatiques. Déterminations Manométriques. Marche de l'oxygène.

Les mesures manométriques du métabolisme cellulaire nous permettent de reconnaître les deux processus. Pour toute utilité pratique, la cirrhose hépatique irréversible et la cirrhose hépatique précancéreuse se confondent. Pouvoir préciser le moment où les altérations du métabolisme cellulaire apparaissent au cours de développement de la tumeur, et en indiquer leur apparition brusque ou progressive, serait d'importance primordiale dans l'étude des lésions précancéreuses.

Le métabolisme global dans la cirrhose hépatique irréversible indique déjà les modifications d'un tissu hépatique normal, en voie de cancérisation.



Ces modifications, précèdent même de plusieurs jours, les constatations histologiques.

L'étude de la combustion oxydative et du quotient respiratoire du tissu hépatique en présence des substrats (succinate et p-phenylendiamine), l'augmentation appréciable de la glycolyse anaerobie dans la cirrhose hépatique précancéreuse, la modification progressive des complexes enzymatiques surtout de l'activité du système au cytochrome (cytochrome C et Cytochrome oxidase et catalase) et la détermination de l'acide ascorbique indiquent que les modifications sont profondes et intimement liées à l'énergétique cellulaire qui se transforme en énergétique cellulaire viciée.

Nous constatons qu'une glycolyse anaerobie de 1 à 4.9 et que nous jugeons comme dans les limites normales du métabolisme glycolytique de tissu

hépatique, même au stade précancéreux, indique en plus qu'il faudra attacher une plus grande valeur à l'état de capacité glycolytique du tissu hépatique obtenu en présence des substrats (succinate et p-phenylendiamine).

Seules les constatations de la glycolyse anaerobie ne suffisent pas pour juger le processus cirrhogène irréversible, comme étant précancéreux (néoplasique).

La combustion oxydative du tissu hépatique de rats après un régime de 200 jours, carencé en Vitamine B complexe avec p-diméthylaminobenzène, est de 4.8 à 14.1 — QO^2 .

La glycolyse anaerobie est de 3.3 à 7.1 jusqu'à 120 jours. Après cette période, elle atteint 11.5 à 120 jours et ce taux est maintenu durant toute la phase de cancérisation (apparition de hépatome malin). Voir table II et III.

TABLE II — OXYGEN CONSUMPTION FOR RAT AFTER FEEDING BUTIER YELLOW AND BASIC DIET WITH OR WITHOUT SUPLEMENTS DURING 200 DAYS

Note: Average for 6 manometric readings at 30 day periods.

Days

Group N.º	30	60	90	120	150	180	200
1	6.5	41.1	5	5.5	7.5	11.7	13
2	9.		4.6	9.4	7.1	6.	11
3	7.3	5.3	4.8	4.5	12.2	18.6	
4	4.8	6.8	9.2	6.2	7.7	10.1	10
5	10.1		6	12.8	9.1	7.3	5.7
6	6.8	11.4	6.2	8.8	6.4	10.2	14.1

Experiments: one hour — results calculated to dry weight



TABLE III — ANAEROBIC GLYCOLYSIS
Days

Group N.º	30	60	90	120	150	180	200
1	3.8	2.1	1.5	3.8	5.7	4.8	7.9
2	3.1	1.7	3.	7.3			
3	5.4	2.1	1.8	4.1	6.2	7.7	7.2
4	2.6	1.8	2.5	7.1	5.9	11.5	10.2
5	3.3		2.3	6.1	10.1	9.5	8.2

La glycolyse anaerobie pour foie cirrhotique régénéré après hépatectomie partielle (75 %) se rapproche plu-

tôt de la glycolyse anerobie pour tissu embryonnaire que de tissu hépatique normal régénéré.

TABLE IV

OXYGEN CONSUMPTION & ANAEROBIC GLYCOLYSIS IN REGENERATING (NORMAL RAT) AND REGENERATING CIRRHOTIC (IRREVERSIBLE CIRRHOSIS, 120 DAYS OF BUTTER YELLOW FEEDING.)

REGENERATING NORMAL LIVER			REGENERATING CIRRHOTIC LIVER		
QO ₂ Values Days			QO ₂ Values Days		
2	8	16	2	8	16
9.7	4.5	5.1	17.1	12	11.9. (Grp.1)
7.1	5.4	5.2	11.1	7.4	8.3 (" 3)
			13.8	9.5	6.3 (" 6)
NORMAL LIVER ANAEROBIC GLYCOLYSIS Days			CIRRHOTIC LIVER ANAEROBIC GLYCOLYSIS Days		
2	8	16	2	8	16
2.1	1.8	2.7	10.	8.9	8.1
3.2	2.1	2.8	13.1	11.8	9.5
.7	1.9	2.2	12.5	9.1	7.6

Ce rapport élevé de la glycolyse anaérobie indique déjà une lésion précancéreuse qui se trouve confirmée lorsque la confrontation avec l'hépatome malin se fait par l'examen des résultats et la réponse du système succino-désydrase (en totalité).

Nous avons étudié le système d'enzyme global ainsi que les constituants individuels de ce système, tel que la succino-désydrase, le cytochrome oxydase, le cytochrome C et la catalase (tables V et VI. Ceci nous a permis

breux et divers types de ferment oxydants (desydrases, oxidases, peroxidases, catalases, etc.), agents cofermementaires correspondants; on commence à avoir une vue d'ensemble de leur participation à un mécanisme fondamental commun, celui des oxydations et réductions cellulaires. Nous verrons plus loin (riboflavine et catalase comparée) qu'un autre mécanisme oxydatique plus lent est celui des transporteurs d'hydrogène, autoxydables de l'air, du type de la flavine.

C'est à la lumière de ces données que nous avons étudié le métabolisme de la cellule hépatique, en voie de cancérisation (rapport soumis au Conseil National des Recherches, Ottawa).

Le comportement oxydatif en présence des substrats du succinate de soude ou de p-phenylendiamine entre 120 jours, lors que l'examen histopathologique révèle l'hyperplasie nodulaire à hyperplasie adenomateuse a v a n c é e, mais pas de néoplasie franche (voir fig. n.º 10) signifie d'après les mesures manométriques cellulaires; le début d'une diminution progressive dans l'activité du système au cytochrome jusqu'au stage de cancer hépatique (vois table IVa).

Nos expériences personnelles démontrent que le tissu hépatique cirrhotique à 120 jours indique qu'il n'y a qu'une légère augmentation dans la glycolyse anaérobie, mais que la poussée d'oxygène est sensiblement diminuée en présence des substrats du succinate et de la phenylendiamine.

Si nous acceptons les différences quantitatives qui se font sentir dans la capacité oxydative existant entre le tissu normal et le tissu néoplasique et si nous considérons les effets sur la cinétique enzymatique comme indice de néoformation, la cirrhose qui apparaît à 120 jours au niveau du foie, indiquerait bien un processus précancéreux

TABLE V
CYTOCHROME C CONTENT OF NORMAL RAT LIVER

RAT GROUP NO.	MANOMETRIC	POLAROGRA.	DIETS
1	218	195	CHECKERS - FOR CHOW
2	220	200	COOKED-POLISHED RICE
3	283	250	DIET 33
4	258	207	DIET 33 + METHIONINE
5	210	231	DIET 33 + CYSTINE

* CYTOCHROME C - IN μ G. PER GRAM OF DRIED TISSUE
3 DETERMINATIONS FOR EACH GROUP

TABLE VI
CYTOCHROME C* CONTENT OF RAT LIVER
VITAMIN B COMPLEX DEFICIENT DIET AND AZO DYE AT...

GROUP NO.	120 DAYS HYPERPLASIA		150 DAYS ADVANCED ADENOMATOSIS		200 DAYS HEPATOMA		300 DAYS HEPATOMA	
	MANOMET.	POLAROG.	MANOMET.	POLAROG.	MANOMET.	POLAROG.	MANOMET.	POLAROG.
1 (RICE)	160	185	87	102	27	26	22	28
2 (RICE)	181	120	91	77	21	29	31	20
3 (DIET 33)	105	163	103	91	24	38	31	36
4 (DIET 33)	132	117	101	98	22	23	18	29
5 (DIET 33)	215	183	106	110	39	45	27	24

* CYTOCHROME C - μ G. PER GRAM OF DRIED TISSUE

de nous rendre compte du rôle du fer dans les phénomènes diastatiques et en particulier de l'activité de la catalase et de la peroxydase.

Il existent de multiples mécanismes distincts. Le plus important d'entre eux est le système au fer (cytochrome oxydase). Ce système est le plus efficace, le plus répandu dans les organismes vivant en aérobie obligatoire; il paraît bien constituer le mécanisme oxydasique privilégié.

On commence donc à saisir actuellement une coordination entre de nom-

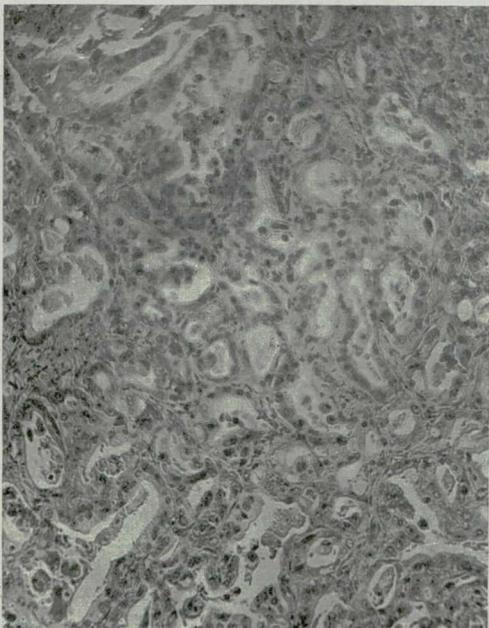


Fig. 10 — Rat 1-10 à 130 jours. Dilatation des canaux biliaires. Entassement cellulaire. Néof ormation au début. Cholangiome.

dont la glycolyse anaerobie élevée qui serait en somme liée à l'intensification de la prolifération cellulaire (adenomatose biliaire, fig. 11) et la combustion oxydative ralentie en présence de succinate et à la paraphenylendiamine à l'épuisement progressif du système au cytochrome (Voir table V et VI).

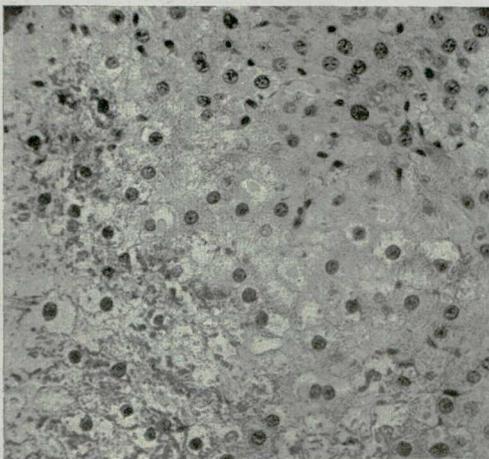


Fig. 11 — Rat 8-6 — Après 60 jours de régime 33. Hépatite toxique. Pyknose.

Il y a une forte présomption qu'entre 110 et 120 jours les résultats biochimiques indiquent déjà la néoformation bien que l'examen histologique affirme la présence d'une cirrhose et non d'un *cancer hépatique*.

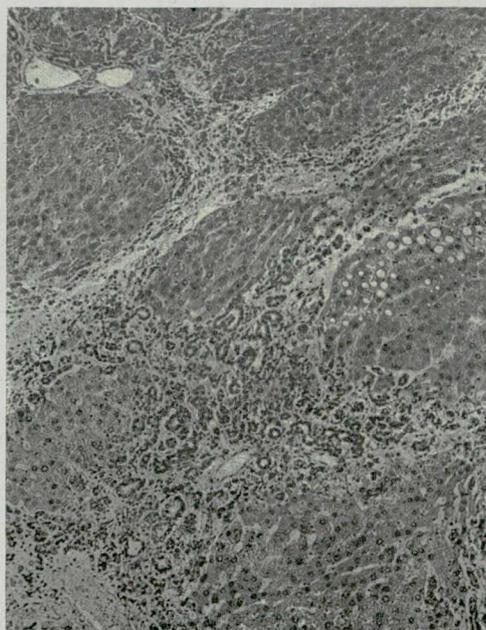


Fig. 12 — Rat A-8-6 à 120 jours. Fibrose marquée. Hyperplasie des canaux biliaires. Cirrhose irréversible.

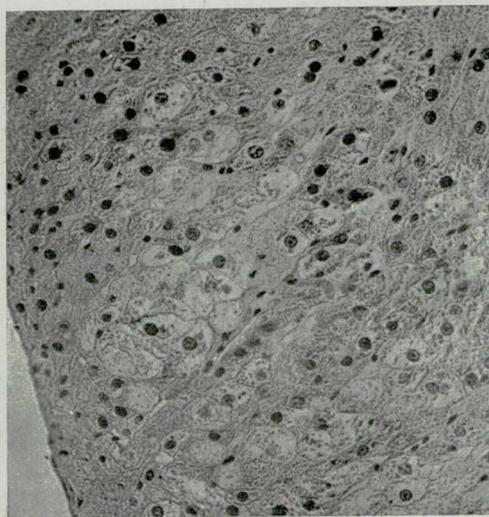


Fig. 13 — Rat A-2-1 à 45 jours. Hépatite toxique.

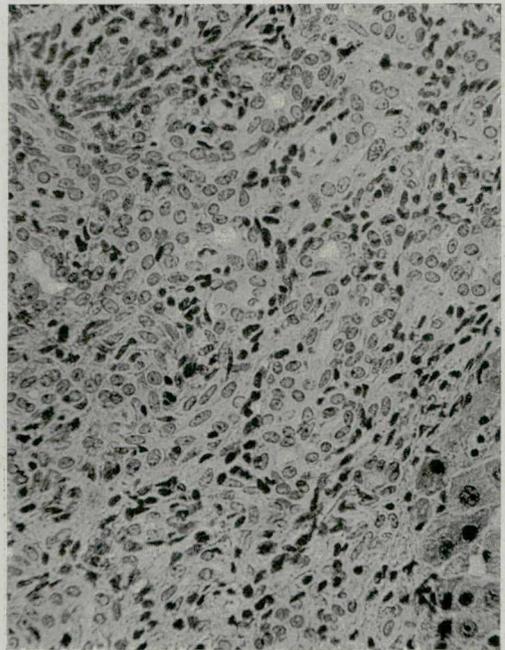
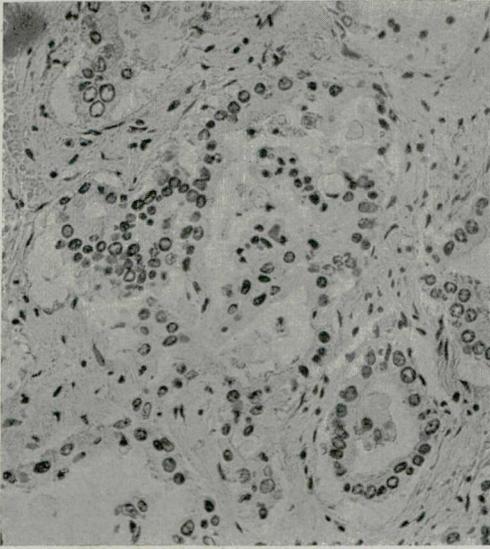


Fig. 15 — Rat A-2-1 à 120 jours. Fibrose avancée. Evolution à formation de canaux biliaires rudimentaires



Fig. 14 — Rat B-5 à 165 jours. Cellules épithéliales tendant à s'entasser dans les canaux. Dilatation exagérée et kyste. (Cholangiome).

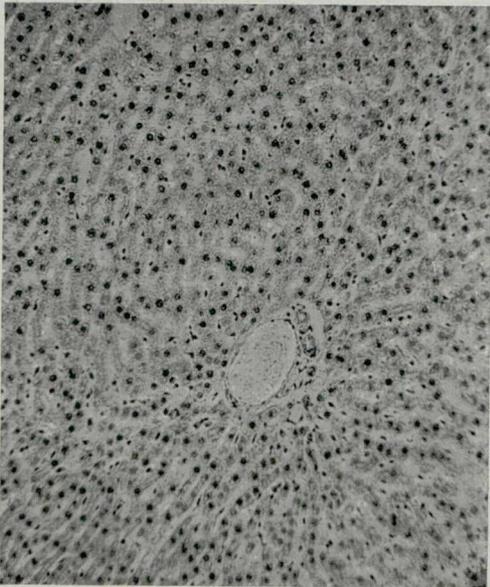


Fig. 17 — Rat 7-6 — Régime carencé. Riz décortiqué, jaune de beurre.

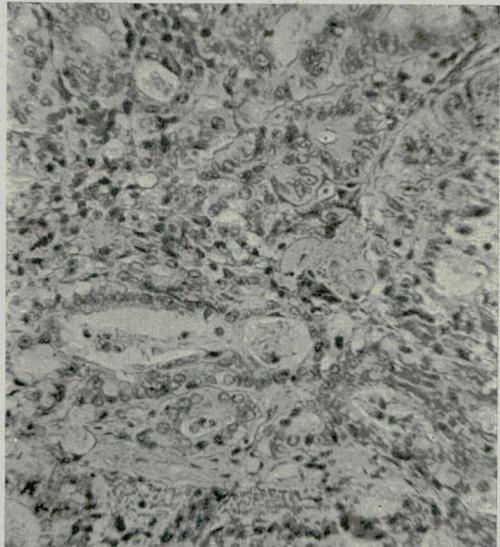


Fig. 16 — Rat A-2-1 à 150 jours. Canaux biliaires dilatés. Entassements cellulaires. Hyperplasie avec néoformation. Cholangiome au début. Comparer avec fig. 15.

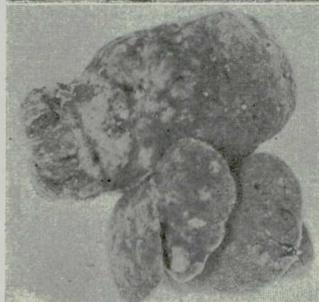
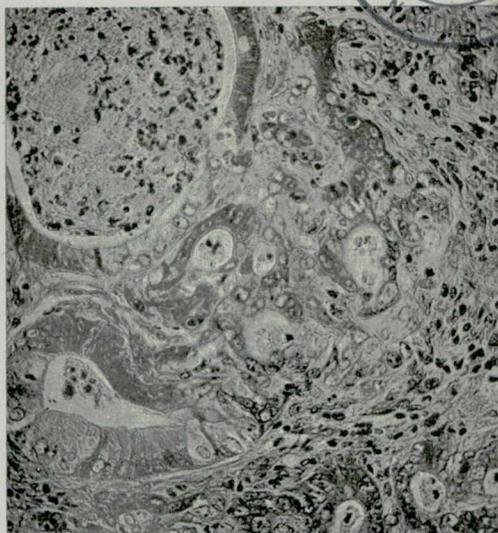
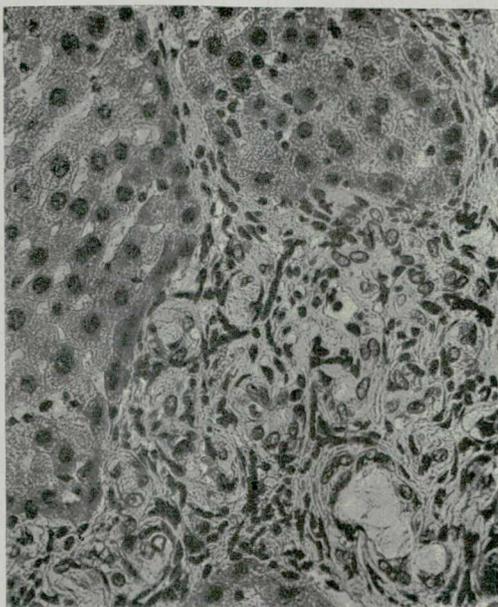


Fig. 18 — Rat A-3-5 — Prolifération. Hyperplasie adénomateuse. Cholangiobrose (début.)



Fig. 19 — Rat 1-5. Régime 33 à 185 jours. Prolifération, dilatation des canaux biliaires. Entassement des cellules. Cancer des canaux biliaires.

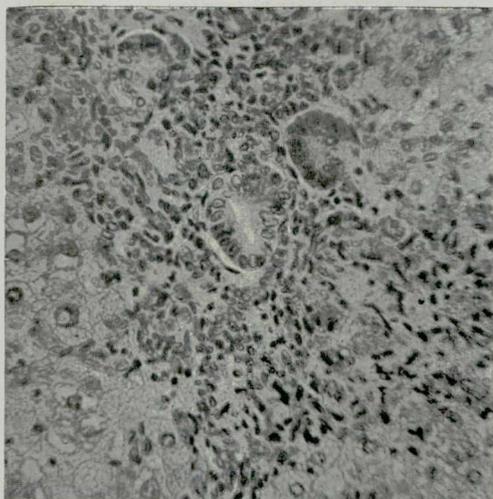


Fig. 20 — Rat H-6-2 à 125 jours. Entassement des cellules. Hyperplasie et néofomation au début.



Fig. 21 — Rat G. F. à 215 jours. Régime carancé en complexe B. Structure hépatique remplacée par través fibreux. Kystes énormes. Cancer mixte du foie.

Metabolisme du Tissu Cancéreux et Pré-cancéreux — a) Métabolisme Glucidique.

Plusieurs chercheurs ont rapporté une augmentation dans la glycolyse aérobie et anaérobie un peu avant le début de la cancérisation. Il se peut que des changements des complexes enzymatiques caractéristiques tissulaires, peuvent initier des transformations néoplasiques et préneoplasiques et devancer considérablement l'apparition des lésions néoplasiques, reconnues à l'examen microscopique.

Le métabolisme du tissu cancéreux se distingue par la présence d'une glycolyse anaérobie, c'est-à-dire de la dégradation fermentative, en acide lactique, du glucose, même en présence d'un excès d'oxygène, alors que dans les tissus normaux, le glucose subit, dans les mêmes conditions, une combustion non lactique avec combustion oxydative de l'acide avec déjà formée, l'énergie libérée permettant une resynthèse de l'acide restant en glycogène (prédominance de la respiration sur la glycolyse).

Pour Warburg, la cellule obtient son énergie à partir du glucose par deux réactions fondamentales: la respiration et la glycolyse. En général, en présence d'oxygène, la respiration l'emporte de beaucoup sur la glycolyse pour les tissus nouveaux. Pour les tissus embryonnaires ou jeunes, la glycolyse est forte, mais la respiration reste aussi forte. Ce qui, pour Warburg, caractériserait la cellule cancéreuse, c'est que par suite d'un déficit initial en O_2 , certaines cellules prendraient le type respiratoire embryonnaire, sur le métabolisme des glucides, se ferait surtout par glycolyse, même en présence de O_2 . Dans le tissu tumoral, la respiration serait fortement diminuée tandis que la glycolyse est considérablement accrue.

Le taux de glycogène et d'acide lactique de la cirrhose hépatique précancéreuse, doit nous indiquer en quelle manière le métabolisme des glucides se trouve vicié par un tissu en voie de cancérisation.

Cette augmentation de glycolyse anaérobie constatée dans la cirrhose précancéreuse fut étudiée en relation du glycogène et de l'acide lactique dans le foie des rats, sous régime carencé en vitamine et contenant le cancérogène.

Taux du glycogène et d'acide lactique

Le glycogène dans le tissu hépatique est déterminé par une modification apportée par Shaeffer & Hermann, à la méthode Somogyi. L'extraction du glycogène se fait suivant le procédé décrit par Higgins et Anderson.

Pour les déterminations de l'acide lactique le foie est congelé in situ en plongeant le rat dans l'air liquide ou le foie est rapidement enlevé et transporté dans un broyeur, réfrigéré à la neige carbonique. La microdistillation se fait par l'appareil de Lendartz, où l'on a éliminé toute connexion en caoutchouc et la détermination se fait d'après le procédé décrit par Winniche.

Les déterminations d'acide lactique et de glycogène furent faites sur le foie de 50 rats normaux pesant en moyenne 100 grammes. Toutes les déterminations eurent lieu 12 heures après un jeûne rigoureux. Les déterminations de glycogène et d'acide lactique et les mesures de respiration cellulaire suivant la technique de Warburg, son faites simultanément.

Les résultats obtenus pour des tissus hépatiques normaux se sont révélés suffisamment constants. Ces résultats diffèrent sensiblement pour le tissu hépatique avec cirrhose ou cancer hé-

patique, chez les rats soumis à un régime (Table VII et VIII).

Notons qu'il y a augmentation très appréciable de l'acide lactique au stage de cirrhose et d'hépatome. La concentration de glycogène par contre, se trouve sensiblement diminuée.

TABLE VII
TAUX DE GLYCOGENE ET ACIDE LACTIQUE DANS LE FOIE NORMAL - CIRRHOSE - CANCER HEPATIQUE

NO. RATS	NORMAL			CIRRHOSE - ADENOMATEUSE			HEPATOME EN TRANSITION		
	Q ¹⁰⁰ CO ₂	ACIDE LACTIQUE	GLYCOGENE	Q ¹⁰⁰ CO ₂	ACIDE LACTIQUE	GLYCOGENE	Q ¹⁰⁰ CO ₂	ACIDE LACTIQUE	GLYCOGENE
1	14	251	25,44 ₆	0,5	251	18,17 ₂	11,5	470	2700
2	16	232	27,06 ₇	7,1	385	29,30 ₄			
3	17	215	35,10 ₃	7,4	311	11,76 ₀	13,6	532	3900

NOTE: ACIDE LACTIQUE ET GLYCOGENE - EN µMOLES PAR 100 CMS.

TABLE VIII
MESURES AU POLAROGRAPHE D'ONDES CATALITQUES DE CYSTINE DANS SERUM... a) NORMAL b) DE RATS AVEC CIRRHOSE AVANCE c) DE RATS AVEC HEPATOMIE

DENATURATION ALKALINE TEMP 25°C - OPTIMUM A 15 MINUTES			DENATURATION A PEPSIN CHAUFFEE A 40°C - 30 MINUTES		
SERUM NORMAL	CIRRHOSE AVANCE	CANCER HEPATIQUE	SERUM NORMAL	CIRRHOSE AVANCE	CANCER HEPATIQUE
21	27	20	37	39	30
37	21	31	31	27	37
28	25	26	31	24	31
35	30	31	36	32	31
27	22	31	33	30	38

TEMPS: CHUTE DE GOUTTE DE MERCURE - 3 SEC. ONDES COBALT, 12 MM. - SENSIBILITE GALVANOMETRE, 200

Ni le jeûne prolongé, ni la composition des régimes semblent affecter le taux d'acide lactique du tissu hépatique.

Dans l'hépatome expérimental le taux d'acide lactique est 4 fois plus élevé que dans tissu hépatique normal.

Ces données appuient l'affirmation de Warburg, concernant l'augmentation de la glycolyse dans le métabolisme des tumeurs.

En d'autres mots l'organisation des intermédiaires, rassemble beaucoup à ce que l'on rencontre dans des tissu différenciés, tel le rein, ou le mécanisme de phosphosylation, est opérant.

Notons aussi que la différence marquée dans le taux de glycogène existant entre tumeur spontanée ou de la tumeur greffée (cette dernière contenant qu'une trace négligeable de gly-

cogène), résulte du fait que la tumeur spontanée n'est pas formée de cellules tumorales pures, mais se compose en plus d'un tissu de granulation.

La glycolyse anaérobie élevée dépend non pas de l'alimentation, mais du métabolisme cellulaire anormal, faisant son apparition à la phase cirrrose avec d'hyperplasie adénomateuse.

L'acide lactique et le taux de glycogène du tissu hépatique, au stage de cirrrose avancée et d'hépatome différent appréciablement des taux pour un tissu hépatique normal (Table VII). Ces résultats indiquent en plus que la glycolyse anaérobie augmente et va de pair avec le processus cirrhogène et l'augmentation de l'acide lactique. Le glycogène, par contre, diminue progressivement avec le même processus, mais avec l'apparition de l'hépatome, le taux glycogène varie de 28 à 9 mlgm. par grammes de poids humide indiquant que le glycogène peut être sensiblement diminué dans de tissu cancéreux, mais il n'influe que très peu ou pas dans le glycolyse anaérobie élevée qui semble caractériser certains tissus tumoraux. Par suite d'un déficit initial en O₂, les cellules prendraient le type respiratoire embryonnaire, puis le métabolisme des glucides se ferait surtout par glycolyse, même en présence d'O₂. Dans le tissu tumoral dont la respiration est fortement diminuée, tandis que la glycolyse est considérablement accrue, le tissu cancéreux ne glycolyserait pas le glycogène.

Mécanisme des Réactions d'oxydations: L'acide ascorbique dans foie avec cirrrose avancée et hépatome malin.

Les fonctions biologiques de l'acide ascorbique localisée dans la cellule sont multiples. Avec les déshydrases, il cons-

TABLE VII

At 120 days — Nodular Hyperplasia — aMked

	Without Substrate	Succinate 0.02M	P-Phenylene-diamine
Group 1	5.5	8.8	9.3
Group 2	9.4	11.	7.6
Group 3	4.5	7.5	5.1
Group 4	6.2	9.1	11.2
Group 5	12.8	13.7	9.5
Group 6	8.8	11.9	9.1

At 150 days — Advanced Adenomatosis Early Signs of Malignancy

	Without Substrate	Succinate 0.02M	P-Phenylene-diamine
Group 1	6.	6	4.1
Group 2	7.1	8.1	6.
Group 3	12.2	12.8	9.5
Group 4	7.7	6.1	6.
Group 5	9.1	8.3	7.9
Group 6	6.4	4.7	5.

At 200 days — Large Hepatoma — Cholangioma & Numerous Cysts

	Without Substrate	Succinate 0.02M	P-Phenylene-diamine
Group 1	13.	8.5	1.7
Group 3	11.	14.9	6.2
Group 4	10.	13.9	9.1
Group 5	5.7	6.	4.
Group 6	14.1	12.2	5.3

titue un système respiratoire cellulaire; il active certains ferments. Il intervient dans le métabolisme des glucides et la synthèse de certains hormones. Aussi son rôle dans la cancérisation doit être important, mais jusqu'à date les recherches sont relativement contradictoires.

Il nous a apparu donc comme important que dans cette recherche du

processus cirrhogène, de noter comment les réactions d'oxydation se comportent en tissu hépatique en voie de cancérisation et quel serait le rôle joué par l'acide ascorbique.

La détermination d'acide ascorbique s'est fait d'après la méthode spectrophotométrique, tel que préconisé par Carruthers. Nous constatons que le foie de rat normal donne un taux d'a-

cide ascorbique qui varie de 12 à 24 mgms. par 100 grms. de poids humide.

Le tissu hépatique normal *régénéré* (après hépatectomie partielle) donne le taux suivant:

à 4 jours après hépatectomie	— 16.9 mgms.
10 jours après hépatectomie	— 21.6 "
16 jours après hépatectomie	— 21.3 "

Par contre, si l'on compare ces résultats avec le taux ascorbique dans la cirrhose hépatique (dite précancéreuse) régénérée après hépatectomie partielle, l'on constate que le taux d'acide ascorbique, dans la cirrhose précancéreuse régénérée, 4, 10 et 16 jours après hépatectomie est déjà sensiblement abaissé. Il ne semble pas y avoir après la 10^{ième} journée, comme cela se produit chez le tissu hépatique normal régénéré, la tendance à atteindre le niveau d'acide ascorbique d'avant l'hépatectomie. Le taux optimum qu'atteint l'acide ascorbique est entre la 16 et 25^{ième} journée après hépatectomie. Le taux minimum d'acide ascorbique peut être de 6 mgms. pour 100 gms. à la 4^{ième} journée après l'hépatectomie partielle; atteindra 14 mgms. pour 100 gms. après la 6^{ième} journée. Le foie normal, par contre régénéré, peut atteindre après 6 jours, 200 mgms.

Ces résultats semblent indiquer que chez le rat, le mécanisme de synthèse de l'acide ascorbique dans le foie se trouve dérégulé par le processus cirrhogène et que le taux d'acide ascorbique dans le tissu hépatique cancérisé est sensiblement moindre que dans le tissu hépatique normal ou avec cirrhose.

Dans un groupe d'expériences entreprises pour l'étude de l'action de la colchicine sur le taux de l'acide ascor-

bique, nous avons pu noter en effet, qu'en plus de l'effet nécosant de l'hépatome, il y a diminution marquée de l'acide ascorbique dans la cirrhose précancéreuse (non inclus dans ce rapport).

Métabolisme des Proteides — Les corps Sulphydrylés.

Dans les régimes nous reconnaissons que la caseine est l'un des facteurs de protection contre le cancer azoïque. Cette protection semble due aux composés sulfurés. Et l'on connaît depuis longtemps l'action de croissance exercée par les corps sulphydrylés, constituant des systèmes oxydo reducteurs, souvent associés au système acide ascorbique réduit acide ascorbique oxydé. Ces composés, parmi lesquels le glutathion et la cysteine-cystine, sont les plus importants, agissent en tant qu'activateurs inhibiteurs d'autres ergones (diastases, Vitamines, hormones).

Ainsi, les corps sulphydryles interviennent dans le développement embryonnaire et la croissance normale post natale et influencent la croissance des cultures de tissus.

En vue de ce fait, que les composés sulfurés occupent une part très importante dans la protéinosynthèse intracellulaire et que des expériences indiquent que les substances cancérogènes probablement s'attaquent de préférence (avec selectivité) au groupement S-H des enzymes cellulaires et enfin puisque nous avons noté que la carence en riboflavine, va de paire avec une diminution de l'activité enzymatique du système succino-déhydrogénase dans le tissu hépatique, nous nous sommes proposés dans une série de recherches de démontrer au moyen de la méthode polarographique, si le point focal d'attaque du carcinogène (jaune de beurre) dans les cellules hépatiques

est bien le groupe sulphydryle des protéines cellulaires.

La réaction du groupe sulphydrylé cystéine-cystine, dans les différentes fractions du serum fut étudiée au moyen de l'électrode de mercure — (polarographe). Nos travaux furent effectués au moyen du polarographe enrégistré (Hewvysky.)

L'effet polarographique fut décrit en 1930, consistant d'une onde type, au voltage 1.6 sur un courant voltage d'une solution de chlorure d'ammonium, contenant des traces de protéine. Cet effet fut démontré comme étant causé par l'évolution électrolytique de l'hydrogène catalysé par la présence de protéines à l'interphase de la cathode.

Plus tard Hyrogysky, par ces recherches démontrera que les protéines contenant du soufre sont la cause dans ces solutions d'une onde nouvelle à un plus faible voltage (4), cet effet, est causé par le groupe sulphydryl et le groupe disulphydrique, de protéine. Cette conclusion est appuyée par le simple fait que les thio-acides simples comme l'acide thio-glycolic, cystéine ou cystine glycine ou leur forme di-sulphydrique produisent un effet polarographique catalytique semblable, mais ceci seulement en présence de sels bivalents de cobalt, tandis que les polypeptides et protéines plus complexes, donnent l'effet même en présence de sels trivalents.

En 1936 Bridcka prenant, connaissance des travaux de Purr et Russel notait que le serum des cancéreux présentait des réactions biologiques moins actives que le sang normal. Enfin, Waldnuditiz-Leitz et ses collaborateurs appliquèrent cette méthode au diagnostic du cancer et expriment l'opinion que l'activité diminuée de serum des cancéreux est causée par la diminution d'activité des groupes sulphylyl dans la protéine du serum sanguin.

Nous avons repris en présence de ces données sur les rats, à différentes phases de lésions hépatiques de l'hépatite aigue, jusqu'à l'hépatome malin.

L'étude polarographique fut poursuivie sur des serums de rats soumis à des régimes variés contenant l'agent cancérogène. Nous avons en vue la détermination de la concentration de la cystine et aussi à la recherche d'indices précoces des variantes qui pourraient faire leur apparition brusquement dans le groupe sulphydryl des contenants sanguins, pendant la période de transition d'un tissu hépatique du stage précancéreux au stage néoplasique. (Table VIII-A).

EXP NO.	RAT NO.	DIET	POLAROGRAPHIC DETERMIN ¹						CYTOC. C ²	PATHOLOG. FINDINGS		
			CYSTINE IN SER.		SPLIT PROD ³ IN SERUM		HEMOL. N. HEM.	NON-HEMOL. ALCO.			HEMOL. N. HEM. ALCO.	HEMOL. N. HEM. ALCO.
			HEMOL. N. HEM. CONC.	HEMOL. N. HEM. CONC.	HEMOL. N. HEM. ALCO.	HEMOL. N. HEM. ALCO.						
6	B-1	REG. 33	1.77 _p	1.86 _o					16.	BILIARY ADENOMATOSIS		
8	E-1	" "	2.40 _o	2.09 _o					22.	MODERATE CIRRHOSIS		
15	F-1	" "	1.44 _o				33.3	33.5	19.5	NORMAL LIVER		
20	L-1	" "	1.19 _o		35.	33.6						
4	D-2	REG. 33	1.36 _o						23.	TONIC HEPATITIS		
11	J-2	" "	1.53 _o		31.5				8.	BILIARY ADENOMATOSIS		
7	J-3	REG. 33	2.21 _o						12.	ADENOMATOSIS		
17	J-4	REG. 33	1.59 _o				33.8		11.5	TONIC HEPATITIS		
12	L-4	" "	1.61 _o	1.48 _o			31.6	32.6	30.	MODERATE CIRRHOSIS		
14	F-5	REG. 33	1.82 _o		56.	34.9			30.	MODERATE CIRRHOSIS		
5	G-5	" "	1.82 _o							NORMAL LIVER		
2	K-5	" "	2.40 _o						25.	MODERATE CIRRHOSIS		
13	L-5	" "	1.57 _o				33.4	33.1	13.5	BILIARY ADENOMATOSIS		
19	G-6	REG. 33	2.40 _o		32.	32.			27.	NORMAL		
16	I-6	" "	1.29 _o				32.		27.	NORMAL		
1	L-6	" "							16.	BILIARY ADENOMATOSIS		
18	A-8	CONTROL	1.44 _o		27.	31.			12.	BILIARY ADENOMATOSIS		
9	D-8	" "	2.83 _o						12.	ADVANCED CIRRHOSIS HYPERPLESIA		
21	F-8	" "	1.10.				30.	34.				
10	I-8	" "	1.55 _o						31.	NORMAL		
3	J-8	" "	0.91 _o						20.	NORMAL		
22	L-8	" "	1.10.				28.	24.				

Nous avons employé exclusivement la méthode de dénaturation à la pepsine acidulée.

La détermination de concentration de la cystine se fait en mesurant la hauteur de l'onde catalytique que produit la cystine.

Notons ici que les éléments cellulaires ainsi que le serum donnent des

ondes catalytique qui sont similaires. La quantité de cystine, varie peu dans les deux éléments.

L'étude des ondes catalytiques de cystine du serum de rats normaux et à 120 jours où il y a déjà une cirrhose avancée qui indique la hauteur d'onde varie peu, mais au stage d'hépatome, les ondes catalytiques de cystine sont diminuées appréciablement indiquant une faible concentration de cystine dans le serum. (Table VIII).

Nous avons aussi étudié la méthode polarographique des proteines dans le serum. Mais cette méthode ne nous paraît pas suffisamment sûre, puisque elle ne permet pas de distinguer l'état précancéreux et l'état de cancer.

Le filtrat de serum, traité à l'acide sulphosalicylique à 25 % fut aussi étudié chez le rat normal avec cirrhose et avec hépatome. Il est à se demander cependant si la faible augmentation du groupe sulphydryl, tel qu'indiqué dans l'hépatome, justifie une conclusion qu'il y a diminution dans certains composés sulphydrylés, dans le sang de cancéreux, causé probablement par une destruction des petits fragments protéiniques qui résultent de la distinction et laissés dans l'acide sulphosalicylique.

Seul, une étude des petits fragments protéiniques qui résultent de la destruction avec l'acide sulphosalicylique pourrait aider à répondre à cette importante question.

Nous notons que le jeûne durant 12 à 72 heures, semblait affecter sensiblement l'onde produite par la cystine et qui augmente en proportion de la période du jeûne. Cependant, les régimes même riches en composé sulphydrylés (methionine, cystine, choline), restent sans effet sur l'onde catalytique de la cystine.

La méthionine en plus, n'affecte le courant voltage de la cystine, seule-

ment si la concentration de méthionine en solution se trouve trop élevée.

Dans notre étude du blockage du système succino-oxidase, nous avons noté qu'une concentration ($5 \times 10^{-4} M$) agit comme un léger inhibiteur du tissu hépatique pour le système succino-oxidase, mais à cette concentration le système cytochrome oxydase ne se trouvant pas affecté.

Au moyen de la méthode polarographique, nous avons réétudié l'activité du système cytochrome dans le tissu hépatique normal, tissu cirrhotique régénéré et tissu hépatique cancérisé (cholangiome ou hépatome).

Des multiples mécanismes oxydiques, le plus import d'entre eux est le système au fer (cytochrome et cytochrome oxidase), ainsi que la catalase.

Le cytochrome C, par méthode polarographique, ainsi que par la méthode manométrique, indique que le contenu de cytochrome C, dans le foie normal, ainsi que foie avec cirrhose et régénéré, sont presque similaires, mais il y a cependant une diminution appréciable dans le taux de cytochrome C longtemps avant l'apparition de l'hépatome (Voir Figures n.º 22, 23 e 24 e table IX).

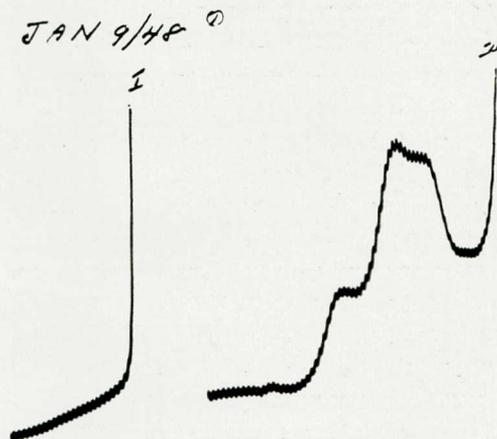


Fig. 22 — I — Onde de cobalt. II — Onde catalytique. Cytochrome-C (pur-Thorell).

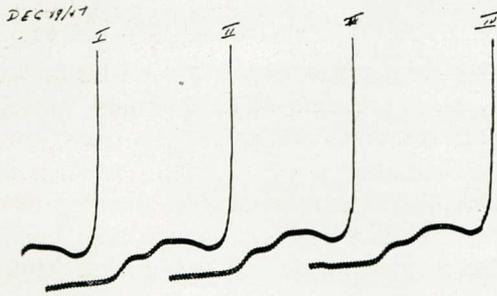


Fig. 23 — Polarogrames — II. III. IV. Onde Catalytique abaissée. Faible concentration du Cytochrome C. Rats — au régime — 200 jours (Hepatomes).

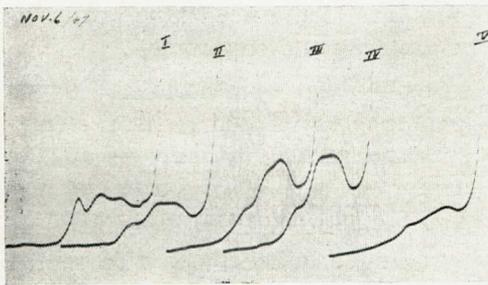
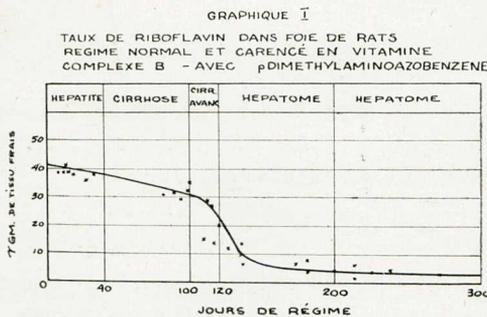


Fig. 24 — Polarogrames II et V — Onde catalytique Cytochrome C — abaissée — Rats avec Hepatomes (A-8-6. B-5). III et IV — Onde catalytique révéle. Concentration Cytochrome C plus élevée que polarogramme II et V — Cirrhose avancée.

TABLE IX
COMPARAISON - RESULTATS MANOMETRIQUES ET POLAROGRAPHIQUES POUR CYTOCHROME C DANS - TISSU HEPATIQUE NORMAL - CIRRHOSE ET CANCER HEPATIQUE

NORMAL		CIRRHOSE		CHOLANGIOME HEPATOME	
MANOMETR	POLAROG.	MANOMETR	POLAROG.	MANOMETR	POLAROG.
218	195	163	120	38	21

NOTE: MOYENNE POUR 3 DETERMINATIONS SUR CHAQUE TISSU HEPATIQUE
CYTOCHROME C - DETERMINE - RAPPORTE A MG. PAR GRAMME DE TISSU SEC.



Relation-Riboflavine et Catalase.

La catalase est un ferment hémique activant la mobilisation de l'oxygène des peroxydes. Il serait intéressant de noter quels seraient les changements dans l'activité de la catalase chez rats où l'alimentation, en plus d'être carencée en Complexe B, contient le diméthylaminoazobenzène et produisant au niveau du foie un processus cirrhogène qui peut évoluer au cancer hépatique.

Nous avons déterminé au moyen du procédé fluorophotométrique la concentration de Riboflavine dans le foie de rats soumis à une alimentation normale et nous avons constaté, comme d'autres chercheurs d'ailleurs, qu'il y a en effet une diminution sensible de la concentration de Riboflavine dans le foie avec cirrhose, ainsi qu'avant cancer hépatique.

L'activité de la catalase se trouve aussi diminuée d'une manière très appréciable dans la cirrhose avancée. La catalase diminue progressivement pour n'être que très peu active au stage d'hépatome. Nous n'avons pas pu observer le retour de l'activité de la catalase à la suite de l'excision de la tumeur, car dans nos groupes de rats porteurs d'hépatomes spontanés, il est presque impossible de faire l'excision complète de la tumeur.

Par contre, nous avons noté que chez la souris greffée avec sarcome 37 obtenu du National Institute of Cancer of America, la catalase du tissu hépatique, après l'excision de la tumeur greffée, révélait la catalase de retour à un taux d'activité sensiblement normale, pour le tissu hépatique avant la greffe.

Actuellement, nous poursuivons nos recherches qui compléteront nos données actuelles sur l'activité catalase du

tissu hépatique en voie de cancérisation.

Métabolisme des Lipides — Le cholestérol.

Puisque beaucoup de chercheurs ont maintenu que le métabolisme des lipides dans le tissu cancéreux se trouve vicié, il nous parut bon d'étudier si, dans le rat soumis à régime avec composé carcinogène, il serait possible de noter par l'étude du serum, les changements qui s'effectuent dans le métabolisme des lipides. Nous avons étudié le cholestérol libre et estérifié dans le serum d'après la micro méthode décrite par Sperry et Schonheimer.

Il y a augmentation du cholestérol libre et esterifié dans l'hépatome, ainsi qu'augmentation dans le serum de rats avec cirrhose (hyperplasique, adénomateuse).

Les rats avec hépatomes présentent

cessus de carcinogénèse de l'épiderme de la souris, nous proposons de réétudier à la lumière de ces données nouvelles, aussi par la méthode polarographique, les altération des lipides qui apparaissent dans le tissu hépatique avec cirrhose et hépatome.

De nos résultats atuels, nous ne pouvons pas affirmer si le métabolisme des lipides dans l'état précancéreux se distingue sensiblement de celui de l'état néoplasique.

TABLE X

(A) *Taux du Cholesterol Libre et Estérifié*

*Rats au régime Normal (checkers)
Poids 200 gms.*

Cholesterol Libre — varie de 10 a 30 mlgm. %.

Cholesterol Esterifié — varie de 40 a 60 mlgm. %.

(B) TAUX DU CHOLESTEROL — RAT AU REGIME 33 ET 0.02% DE JAUNE DE BEURRE

Durée du régime	Cholesterol Libre	Cholesterol Estérifié
60 jours	18 à 24 mlgm. %	40 à 77 mlgm. %
80 jours	20 à 29 mlgm. %	60 à 85 mlgm. %
120 jours	60 à 80 mlgm. %	60 à 110 mlgm. %
200 jours	45 à 90 mlgm. %	54 à 175 mlgm. % z

en plus un taux de cholestérol libre et esterifié, variant en rapport à la nature et le volume de la tumeur, ainsi qu'en rapport avec l'état de nutrition des rats.

Depuis les travaux de Carruthers, qui démontrent par la méthode polarographique, qu'il y a une altération dans la nature d'un lipide probablement associé à une protéine, durant le pro-

Conclusion

En cancerologie expérimentale, les processus cancéreux apparaissent constamment précédés de réactions hyperplasiques et tumoraux bénignes.

Nous avons démontré que les aspects considérés comme indiquant la malignité histologique peuvent précéder la cancérisation proprement dite.

En pathologie humaine cette loi évolutive est plus difficile à mettre en évidence.

L'évolution des processus cancéreux en pathologie humaine est d'appréciation souvent délicate et la préexistence de phénomènes hyperplasiques ne peut jamais être exclue.

L'on sait en outre que de nombreux cancers humains sont précédés de lésions dites précancéreuses.

D'une manière finale, tous les processus hyperplasiques peuvent subir la cancérisation avec plus ou moins de grande fréquence, suivant l'organe intensifié et la nature du processus en cause.

La malignité très variable proliférative trouverait aussi son explication dans la composition variable des principes stimulateurs et inhibiteurs du complexe en cause et dans les concentrations également variables.

En résumé, tous les processus prolifératifs bénins ou malins, méritent d'être étudiées côté à côté, et il existe aussi parenté évidente entre la croissance normale et la croissance cancéreuse.

Sans doute l'étude d'un tissu normal, en voie de néoformation (au stade précancéreux) est difficile à juger, surtout à cause des méthodes actuelles et des analyses biochimiques et physicochimiques, qui se sont révélées encore insuffisantes à préciser toutes les phases et événements dans une évolution précancéreuse et ayant lieu uniformément dans toutes les cellules et les tissus. Puisque seulement *quelques cellules* d'un tissu normal semblent subir la transformation néoplasique, il sera sûrement difficile de déterminer quelles cellules subiront la néo-transformation.

Il est difficile de ne pas accepter

une impression que la transformation néoplasique se fait d'une manière brusque et soudaine.

La combustion oxydative dans les tumeurs, telle que mise en relief par l'emploi des substrats succinates et paraphénylndiamine indique bien que la perte ou destruction d'un système d'enzyme très spécialisé est une étape essentielle avant que la conversion d'un tissu normal à un tissu malin puisse s'établir.

Dans le mécanisme de carcinogénèse ces données indiquent que la première étape dans la néoformation d'un tissu adulte c'est la perte de l'activité du système au cytochrome.

Il se peut donc que, dans un lot de tissu normal, les cellules subitement perdent une plus grande partie de leur cytochrome, ou qu'à travers une section de tissu destiné à la néoformation, que toutes les cellules subissent une diminution graduelle dans leurs comportements oxydatif.

Il s'agit en somme d'une anoxie cellulaire qui se terminera en asphyxie tissulaire et la respiration se faisant non par oxygénation mais par fermentation et apparition d'un glycolyse anaérobie.

Les examens et les études anatomopathologiques semblent plutôt confirmer cette dernière alternative.

Nous nous rendons compte cependant par nos expériences que la combustion oxydative du tissu précancéreux hépatique, en présence du substrat succinate ou paraphénylndiamine signifie seulement une réponse et non pas une mesure absolue de la concentration du Cytochrome C. Il semble cependant très important pour distinguer entre un foie cirrhotique précancéreux et une cirrhose non néoplasique.