



## NOTE SUR LA MÉTHODOLOGIE EN MATIÈRE D'EXPERTISE CONCERNANT LA MISE EN ÉVIDENCE DE LA CAPACITÉ CANCÉRIGÈNE

M. MOSINGER

Institut de Médecine Légale, d'Hygiène Industrielle et de Médecine  
du Travail de l'Université d'Aix-Marseille  
FRANCE

Dans un rapport présenté au 4<sup>e</sup> Congrès d'Expertise Chimique (Athènes, 1964) nous avons fait une étude des cas scientifiques et de la méthodologie à utiliser en matière d'expertise concernant l'innocuité ou la capacité cancérogène éventuelle des produits chimiques constituant des additifs à l'alimentation ou venant en contact avec l'alimentation.

Nous avons insisté sur la nécessité d'une étude histologique complète des animaux d'expérience qui sont sacrifiés deux ans après le début de l'expérimentation.

Le principe fondamental de la méthodologie consiste, en effet, à étudier comparativement, au bout de deux ans d'expérimentation: 1) la structure histologique des divers organes des animaux soumis à l'expérimentation; 2) celle des divers organes des animaux témoins placés dans les mêmes conditions ambiantielles et recevant la même alimentation de base (nourriture semi-synthétique et eau).

Les petits rongeurs utilisés dans cette expérimentation (rats, souris, hamsters), lorsqu'ils ont atteint plus de deux ans, sont des animaux âgés. Dans les conditions favorables, le rat peut atteindre et dépasser 4 ans, la souris 3 ans, le hamster 3 ans.

Or, les animaux de laboratoire présentent, comme l'homme, des phénomènes organiques de vieillissement auxquels FOLKE HENSCHEN a consacré, en 1958, une étude d'ensemble (*in* Traité de Cohrs, Jaffé et Meessen).

Certains, parmi les phénomènes observés, peuvent être considérés comme des signes de vieillissement physiologiques. C'est le cas des modifications aplasiques, testiculaires et ovariennes et des modifications antéhypophysaires corrélatives.

Mais les animaux âgés peuvent présenter, en outre, même lorsqu'ils sont placés dans de bonnes conditions d'ambiance et d'alimentation, des processus viscéraux anatomopathologiques de trois types:

- 1) Des phénomènes dégénératifs épithéliaux.
- 2) Des processus mésoenchymateux et inflammatoires
- 3) Des processus tumoraux.

Ces processus sont variables suivant les espèces et les races.

Les Laboratoires et Instituts qui s'adonnent à ces recherches ont intérêt à connaître à fond la pathologie «spontanée» des animaux de plus de deux ans de la race qu'ils utilisent et de se servir constamment de la

même race d'animaux qu'il est utile d'élever à l'Institut.

Une étude histologique approfondie permet non seulement de connaître la fréquence, dans la race employée, des divers processus pathologiques, tumoraux ou non, mais également de déceler les processus hyperplastiques prénéoplasiques dont la connaissance revêt une importance particulière.

On peut, en effet, distinguer deux types de tumeurs chez les animaux en expérience depuis deux ans :

- 1) Des tumeurs qui apparaissent avec une certaine fréquence, spontanément, dans la race connue;
- 2) Des tumeurs exceptionnelles ou encore non décrites dans cette race.

Il y a intérêt de rechercher, dans ces cas, chez l'ensemble des animaux soumis à l'expérimentation, les processus réactionnels prénéoplasiques éventuels. Lorsque de tels processus sont découverts, on doit admettre que le produit soumis à l'étude exerce une action stimulatrice sur la croissance du tissu réactionnel pouvant aboutir, chez certains animaux, à la production de tumeurs malignes.

C'est pourquoi il convient d'analyser comparativement, en détail, les processus histologiques viscéraux relevés chez les animaux témoins et les animaux sous expérience.

Nous avons pratiqué l'étude histologique détaillée de 350 rats blancs Wistar de notre élevage, âgés de plus de deux ans (175 mâles et 175 femelles) en vue de déterminer le pourcentage avec lequel certains processus viscéraux, dont la fréquence nous avait frappée et dont certains n'étaient pas signalés dans la littérature, s'observaient chez les animaux de notre race.

Dans cette étude préliminaire, nous attirons l'attention sur certains processus qui nous paraissent d'un grand intérêt.

- 1) Nous avons relevé, sur 350 animaux, 1 sarcome sous-cutané et 10 sarcomes abdominaux à localisation hépatique (7 cas), sous-gastrique (1 cas) ou mésentérique (2 cas). Il s'agissait de sarcomes fusocellulaires. Ces 11 cas correspondent à un pourcentage de 3,14%. Il peut paraître élevé. Nous pensons, cependant, qu'il est favorable, car il montre que la race que nous utilisons présente une certaine carcinoréceptivité et se prête à l'étude de la carcinogénicité.

- 2) Nous avons relevé, chez 231 animaux (66%) un processus de bronchopneumopathie chronique fort peu étudié dans la littérature et qui est d'intensité très variable. Il consiste en bronchite, bronchiectasie, emphysème et réaction hyperplasique réticulo-cytaire péribronchique. Ce processus a été relevé également, suivant les renseignements que nous avons obtenus, dans d'autres élevages européens (Suisse, Italie, Allemagne). Ce qui nous paraît d'un particulier intérêt, c'est que cette bronchopneumopathie peut se canceriser. Nous avons relevé, effectivement, sur les 350 animaux, dans 0,85% des cas, des carcinomes pulmonaires greffés sur la bronchopneumopathie chronique et dans 1,14% des cas des réticulosarcomes. Nous croyons utile d'attirer l'attention sur cette complication qui, à notre connaissance, n'a pas encore été signalée dans la littérature.

Elle est d'autant plus nécessaire à connaître que les cancers pulmonaires sont rarement observés chez le rat en général. En 1958, Dobberstein et Tamaschke ne relèvent dans la littérature que deux cas.

- 3) Au niveau des testicules, nous avons relevé, chez les 175 mâles, 39 fois de l'aplasie séminipaire d'intensité variable avec, fréquemment, oedème interstitiel et hyperplasie du tissu de Leydig (11,14%). De l'hydrocèle a été relevée 2 fois (1,14%), des adénomes interstitiels chez 7 animaux (3%) Un animal présentait un interstitiome d'aspect malin (0,57%). Ces tumeurs ne sont pas signalées dans la revue de Dobberstein et Tamaschke.
- 4) Au niveau des reins, nous avons relevé des kystes rénaux isolés chez 6%, des phénomènes de néphrose microkystique chez 18% et de la néphrite interstitielle chez 3,14% des animaux. Nous avons observé chez un animal un néphroblastome malin (0,28%). Des néphroblastomes ont été décrits, antérieurement, chez le rat, par RATCLIFFE (1940). Les tumeurs de ce type sont fréquentes chez le hamster. Dans les cas de néphrose tubulo-kystique, nous n'avons pas constaté les proliférations épithéliales signalées par OPHÜLS et MCCOY (1912), qui ont relevé des processus de néphrite chronique avec kystisation chez 2% de leurs animaux.
- 5) Au niveau des ovaires et des parovaires, nous avons relevé des kystes séreux chez 18 femelles sur 175

(10,31 %). Dans aucun de ces kystes, nous n'avons relevé de papillisation, alors que SECHER (1919) a décrit, chez le rat, des cystadénomes papillifères cancérisés.

Nous n'avons pas relevé, à l'état spontané, d'adénomes analogues à ceux que nous avons constatés chez le rat soumis à l'action des substances oestrogènes et qui se développent aux dépens du rete ovaril.

Nous avons noté une hyperplasie de la glande interstitielle ovarienne chez 20 animaux femelles sur 175 (11,48 %).

- 6) Nous n'avons pas relevé de cancer de l'utérus. Nous avons observé un cas de papillomatose de la corne utérine (0,28 %), 16 cas de métrose hyperplasique (4,5 %) et 9 fois de l'endométriase interne (2,57 %). Des phénomènes de métrite ont été relevés 3 fois (0,85 %).
- 7) Nous avons relevé 3 cas de fibroadénome, un cas d'adénome pur et un cas de lipome mammaire, ce qui porte l'ensemble des tumeurs mammaires bénignes à 5 correspondant à 1,42 %. Des tumeurs mammaires bénignes ont été décrites, chez le rat, par de nombreux auteurs. Nous n'avons pas observé de carcinome mammaire dans cette série. Cependant, nous avons relevé antérieurement deux cas chez des rats traités par des substances oestrogènes.
- 8) Des adénomes hypophysaires chromophobes dont l'existence a été signalée chez le rat, par divers auteurs, ont été relevés chez 3,14 % des animaux. Lorsqu'il n'existe pas de tumeur, on relève presque constamment, chez le rat âgé, une augmentation du nombre des cellules principales.
- 9) Des médullo-surrénales (phéo-chromocytomes) ont été rencontrés chez 4 animaux (1,14 %) et des médullo-surrénales malins 2 fois (0,57 %). Ces tumeurs n'ont pas été signalées à notre connaissance, jusqu'ici.
- 10) De la papillomatose cutanée (pavillon de l'oreille) a été relevée chez 3 animaux (0,57 %). Nous n'avons pas constaté, dans cette série, d'épithéliomes cutanés alors que de telles tumeurs ont été décrites, chez le rat, par divers auteurs (LOEB, 1904; MORRIS, 1920; RATCLIFFE, 1940).

- 11) Au niveau du tube digestif, nous avons relevé, chez un animal, une papillomatose de la première portion de l'estomac (0,28 %) et, chez un autre, un adénocarcinome du coecum (0,28 %)
- 12) Au niveau du foie, nous avons relevé, comme nous l'avons signalé plus haut, 7 cas de sarcome (2 %). Nous insisterons sur le fait que, chez trois de ces animaux, le sarcome était centré par un parasite (cysticercose). Les sarcomes hépatiques péri-parasitaires ont été décrits par une série d'auteurs, notamment BULLOCK, CURTIS et DUNNING (1912-1933) qui les ont reproduits expérimentalement. Nous avons personnellement relevé, antérieurement, chez le rat, deux cas de sarcome développé autour d'un autre parasite (*Giganthorhynchus gigas*). L'expert doit être prévenu de cette possibilité dans l'interprétation étio-pathogénique des sarcomes hépatiques qu'il peut rencontrer chez ses animaux. Nous avons observé, en outre, chez deux animaux, des adénomes hépatocellulaires sans cirrhose sous-jacente (0,57 %). Nous n'avons pas relevé d'adénome biliaire analogue à ceux décrits dans la littérature et à ceux qui peuvent être obtenus expérimentalement.
- 13) Nous avons relevé deux tumeurs thymiques du type lymphosarcome (0,57 %). Dans un cas, il existait, en outre, une hyperplasie lymphoïde diffuse.
- 14) De l'adénopathie hypertrophique pseudokystique a été constatée chez 12 animaux (3,42 %).
- 15) Des phénomènes de sinusite sphénoïdale ont été rencontrés chez 82 animaux (23,43 %). Cette affection a été accompagnée d'abcès ponto-cérébelleux chez 11 animaux (3,14 %).
- 16) Nous n'avons pas relevé, dans cette série, de tumeurs buccales, vésicales, pancréatiques, vulvaires, thyroïdiennes et osseuses analogues à celles décrites dans la littérature.

#### CONCLUSIONS

- 1) Cette statistique, basée sur une étude histologique approfondie de 350 rats âgés de plus de 2 ans, placés

dans de bonnes conditions ambiantielles et nutritives (nourriture demi-synthétique de Lacassagne) identiques à celles de nos animaux en expérience, montre qu'il existe, chez le rat âgé, une pathologie qu'il est important de connaître.

- 2) Les tumeurs malignes relevées chez ces animaux sont un sarcome sous-cutané (0,28 %), des sarcomes abdominaux notamment hépatiques (7 cas, 2 %, sous-gastrique (un cas 0,28 %) et mésentériques (2 cas, 0,75 %), des carcinomes pulmonaires (0,85 %), des réticulosarcomes pulmonaires (1,14%), un interstitiome malin pour 175 mâles (0,57 %), un néphroblastome (0,28 %), deux médullosurrénales malins (0,57 %) et un lymphosarcome du thymus (0,28 %). L'existence, chez ces animaux, de tumeurs malignes, met en évidence un certain degré de carcinosensibilité.

Celle-ci est indispensable, rappelons-le, pour qu'une race d'animaux puisse servir à l'expérimentation expertale (expérimentabilité de la race).

- 3) Certaines de ces tumeurs malignes se sont développées sur la base d'autres processus pathologiques. C'est le cas des carcinomes et des réticulosarcomes pulmonaires qui se sont greffés sur la broncho-pneumopathie chronique du rat âgé, et de certains sarcomes hépatiques apparus sur la base d'une parasitose. Cette possibilité doit être toujours présente à l'esprit des experts.
- 4) Certaines tumeurs malignes présentent une structure semblable à celle de tumeurs bénignes. C'est le cas de l'interstitiome malin du testicule où siègent également des tumeurs interstitielles bénignes et

de la tumeur maligne de la médullo-surrénale où siègent également des phéo-chromocytomes bénins. Dans ces cas, nous parlons de tumeurs malignes à base systématique. Il est vraisemblable que les cancers sont dus à la malignisation secondaire des tumeurs bénignes.

- 5) Certaines tumeurs relevées sont assez caractéristiques du rat. C'est le cas des adénomes hypophysaires qui ne s'observent jamais chez le cobaye, mais peuvent se rencontrer chez la souris, tandis que le hamster peut présenter un processus réactionnel hypophysaire particulier.

- 6) D'autres tumeurs relevées sont exceptionnelles chez le rat et plus fréquentes chez les autres rongeurs. C'est le cas des néphroblastomes, exceptionnels chez le rat et relativement fréquents chez le hamster, et des sarcomes du thymus exceptionnels chez le rat et fréquents chez la souris. Ce fait montre, une fois de plus, qu'il est nécessaire d'utiliser plusieurs espèces animales.

- 7) Certains processus réactionnels ne subissent pas, chez nos rats, de cancérisation. C'est le cas de l'adénofibrome mammaire, de la néphrose kystique, de la métrose hyperplasique et de l'endométriase utérine interne.

Dans la sinusite sphénoïdale, nous avons relevé deux fois une hyperplasie malpighienne du revêtement du sinus.

L'ensemble de ces constatations met en évidence la nécessité d'une connaissance approfondie de la pathologie spontanée des animaux âgés dans le raisonnement expertal en matière de carcinologie expérimentale.