

La perte de la régulation nycthémerale de l'activité proliférative et fonctionnelle du foie de rat provoque la transformation maligne des cellules précancéreuses

Hervé BARBASON

Faculté de Médecine, Université de Liège

Tout d'abord, il faut garder à l'esprit qu'au cours de l'évolution la mécanique astrale a généré des rythmes de natures et de périodes différentes qui ont été intégrés génétiquement par le monde vivant. En exemples : les rats sont nocturnes et les hommes diurnes. Rares sont les chercheurs qui tiennent compte de ces phénomènes ce qui peut les conduire à des aberrations.

La cinétique cellulaire et la cinétique de différentes enzymes hépatiques principalement celle de la cholestérol-7 alpha-hydroxylase, ont été étudiées dans le foie normal et précancéreux du rat Wistar.

Au cours de la maturation post-natale, de même qu'au cours de la régénération induite par l'hépatectomie partielle, la prolifération des hépatocytes et l'activité fonctionnelle présentent une relation d'exclusion mutuelle et un rythme nycthémeral spécifique (1)

La synthèse des enzymes responsables de l'activité fonctionnelle a lieu dans les cellules en G₀ principalement pendant la phase d'activité nocturne ; elle est d'autant plus importante que la fraction proliférative est petite. Le cycle de division cellulaire commence préférentiellement pendant la phase de repos diurne, il se poursuit par la synthèse d'ADN (maximum à 2 heures) puis par la mitose (maximum à 10 heures). Dans toutes les modalités expérimentales étudiées, les phases S, G₂ et M gardent des durées relativement constantes et la synchronisation des divisions cellulaires avec l'activité circadienne du rat est attribuée aux variations du débit de cellules entrant en cycle et à celle de la durée de la présynthèse (G₁).

Selon ces résultats, le cycle de division cellulaire et la synthèse de la cholestérol-7 alpha-hydroxylase ne se dérouleraient jamais simultanément mais, au sein d'une même cellule, ils devraient le faire successivement à des moments différents du nycthémeral : "**la cellule peut tout faire mais, jamais tout en même temps**".

Cette régulation peut être expliquée par l'action des corticoïdes surrénaliens. En effet, ils ont une double action : ils stimulent l'activité fonctionnelle dans les cellules en G₀ tandis que, dans les cellules en cycle, ils inhibent le passage G₁- S. Ainsi, la libération circadienne des corticoïdes par les surrénales qui a son acrophase vers 18 heures chez le rat, serait responsable de la synchronisation nycthémerale de la prolifération et de l'activité fonctionnelle du foie. Ces derniers phénomènes sont supprimés par la surrénalectomie.

L'ensemble des conclusions sur ce mécanisme de régulation a été testé au moyen d'un modèle de simulation programmé sur ordinateur. Dans toutes les conditions expérimentales étudiées (croissance post-natale du foie, régénération après hépatectomie partielle, surrénalectomie...), le tracé de la prolifération et de l'activité fonctionnelle correspond aux valeurs expérimentales des différents paramètres cinétiques (index mitotiques, index de marquage par la thymidine tritiée, ...).

La régulation du foie a ensuite été étudiée par les mêmes méthodes au cours de la cancérogenèse induite par une administration chronique de diéthylnitrosamine (DENA : 10 mg/kg/jour).

Au cours du premier mois de traitement de DENA, les lésions préneoplasiques sont "initiées". Mais, quand l'administration du cancérogène est arrêtée à ce stade, les lésions précancéreuses persistent jusqu'à la mort des animaux sans transformation maligne et, dans ces conditions, la régulation nycthémerale reste normale.

Quand le traitement par la DENA est prolongée pendant un second mois, les lésions préneoplasiques se développent et se "transforment" en nodules néoplasiques, précurseurs des hépatomes. Au cours de ce second stade, qui correspond à la "promotion", la régulation proliférative et fonctionnelle de l'organe se dégrade progressivement : le rythme circadien des mitoses et de l'activité des enzymes hépatiques, la réponse proliférative et fonctionnelle à l'hépatectomie partielle... disparaissent. Après l'arrêt du traitement, les cancers apparaissent d'autant plus précocement que le contrôle mitotique est plus perturbé.

Les mêmes phénomènes s'observent quand le traitement par la DENA est suivi par l'administration de "promoteurs" non cancérogènes.

Le phénobarbital, administré à long terme, provoque la promotion des lésions préalablement initiées par la DENA et perturbe le contrôle mitotique normal (induction de mitoses chroniques arythmiques). L'hépatectomie partielle des 2/3 reste sans effet quand on la pratique immédiatement après l'initiation des lésions (DENA pendant 15 jours) mais, dans ces conditions, la régénération reste normale. Par contre, la même opération accélère la cancérogenèse après des traitements de DENA plus longs (DENA pendant 6 semaines) où la réponse mitotique est inhibée et désynchronisée.

Pour élucider ce mécanisme "promoteur" nous avons comparé l'effet de la régénération de l'hépatectomie des 2/3 avec celui de 2 hépatectomies de 1/3 pratiquées à une semaine d'intervalle. Il s'agit d'animaux qui ont reçu une dose sub-cancérogène et doivent subir un traitement "promoteur" pour atteindre la malignité.

L'hépatectomie des 2/3 se manifeste par plusieurs vagues mitotiques où la majorité des cellules ne se divise qu'une seule fois et les cellules précancéreuses ne bénéficient pas d'effet "promoteur".

Mais, la première hépatectomie de 1/3 produit 2 vagues mitotiques de très faible amplitude dont la seconde comprend 50% des cellules précancéreuses qui se divisent pour la seconde fois. La seconde opération génère une seule vague de grande amplitude où 92 % des cellules se sont divisées 3 ou même 4 fois de suite. Dans ces conditions, l'incidence tumorale atteint 92% des rats.

Ces résultats confirment que l'effet "promoteur" des cellules précancéreuses doit être attribué à des mitoses successives induites par de faibles stimulations mitogènes arythmiques plutôt qu'à une stimulation aiguë et synchronisée (2).

En conclusion, la "promotion" des cellules initiées consiste essentiellement dans la perturbation de l'horloge biologique (3). Le foie est alors le siège d'une prolifération chronique désynchronisée qui favorise la croissance sélective des cellules précancéreuses dont le temps de cycle est plus court et qui s'accumuleraient jusqu'à leur transformation maligne en cancers cliniquement identifiables (4).

Références

1-Barbason H. *et al.*, Nyctohemeral Rhythms in: Progress in Liver Diseases
V, H.POPPER Ed, 136-148, 1976.

2-Barbason *et al.*, Effects of liver regeneration in hepatocarcinogenesis initiated by diethylnitrosamine
Pathologie Biologie, **55**, 168, 2007

3-Barbason H. *et al.*, Circadian disruption accelerates liver carcinogenesis
Mutation Research, **680**, 95-105, 2009.

4-Barbason H. *et al.* Importance of cell kinetics rhythmicity for the control of cell proliferation in the rat liver (review).
In Vivo **9**, 539, 1995.

