

Zeitschrift: Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles
Herausgeber: Société Vaudoise des Sciences Naturelles
Band: 62 (1942-1945)
Heft: 257

Artikel: Recherches sur les corps cancérigènes : action du benzopyrène en relation avec divers états de l'organisme
Autor: Regamey, J.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-273229>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 21.12.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Recherches sur les corps cancérigènes

Action du benzopyrène en relation avec divers états de l'organisme¹

PAR

J. REGAMEY

(Séance du 14 janvier 1942.)

Sommaire: I. Introduction. — II. Technique. — III. Action du sexe sur la réceptivité au cancer du benzopyrène: a) différences entre les mâles et femelles adultes; b) différences entre les mâles et les femelles jeunes. — IV. Action de l'âge et de la puberté: a) chez les mâles; b) chez les femelles. — V. Action de la castration chez la femelle. — VI. Action de la folliculine: a) chez les mâles; b) chez les femelles. — VII. Résumé. Discussion.

I. — Introduction.

Un grand nombre d'observations montrent une parenté toujours plus étroite entre les corps cancérigènes, dérivés du benzantracène, d'une part, la cholestérine et les hormones sexuelles, d'autre part.

La cholestérine, ou ses dérivés, peut être transformée facilement en méthylcholantrène, carbure cancérigène (Barry, Cook et coll., 1935) si facilement même que cette réaction pourrait s'effectuer simplement sous l'action des rayons solaires, des rayons ultra-violetts ou du chauffage (Roffo, 1938).

Une telle réaction s'effectuant dans n'importe quelle substance riche en stérols, l'organisme pourrait, à chaque instant, entrer en contact avec ces carbures cancérigènes.

¹ Ces recherches ont pu être poursuivies grâce à une subvention fédérale, accordée par le Service fédéral de l'Hygiène publique, à Berne, et la Ligue nationale suisse contre le cancer, que je remercie vivement pour leur aide bienveillante.

Je remercie également M. le Prof. Nicod et M. le D^r Gander, de l'Institut d'Anatomie pathologique, qui ont effectué de nombreux examens histologiques et porté le diagnostic de tous les cancers observés.

D'après Roffo, 1939, ces derniers se rencontrent effectivement dans nos aliments, après le chauffage, dans le goudron de tabac, dans le goudron de café, dans les gaz d'explosion des moteurs, etc.

La tendance de la molécule des stérols à devenir une molécule du groupe cholanthrène est si manifeste que la transformation pourrait s'effectuer même dans l'organisme vivant.

On peut alors supposer l'existence des deux voies suivantes, d'utilisation de la cholestérine:

cholestérine	}	métabolisme normal = hormones sexuelles
		métabolisme altéré = corps cancérigènes.

Il faut pourtant remarquer que, si l'on peut provoquer des cancers à l'aide d'un agent chimique et répéter à volonté un phénomène qui apparaît spontanément dans la nature, on ne peut pas conclure que l'agent chimique est la cause du phénomène naturel, mais seulement qu'il pourrait l'être.

Cependant, Steiner, 1940, Kleinenberg, Neufach et Shabad, 1940, Hieger, 1940, des Ligneris, 1940, ont déjà reconnu l'existence de corps cancérigènes chez l'homme. Ces auteurs ont, en effet, extrait de l'organisme cancéreux, des substances, non encore identifiées, capables de provoquer des cancers chez l'animal.

Par ailleurs, les propriétés des corps cancérigènes et celles des hormones sexuelles sont très voisines. Le benzopyrène et le méthylcholanthrène ont, d'après Cook, Dodds, Hewett et Lawson, 1934, des propriétés oestrogènes assez marquées. Inversement, Lacassagne, 1932, puis Bonser, Stickland et Connal, 1937, ont provoqué des cancers de la mamelle, chez des souris mâles, par des injections répétées de folliculine. Cette action de l'hormone sexuelle n'est pas encore nettement expliquée; il se peut, en effet, que la folliculine, déterminant le développement de la mamelle, permette à une prédisposition héréditaire au cancer de se manifester, chez le mâle, comme chez la femelle.

Cependant, le développement de carcinomes de la mamelle chez des mâles appartenant à des lignées de souris réfractaires au cancer, comme aussi l'apparition de sarcomes au point d'injection, sont en faveur d'une action cancérigène directe de la folliculine. (Gardner, Smith, Strong et Allen, 1936. Lacassagne, 1937.)

* * *

Après avoir étudié les propriétés cancérigènes du benzopyrène, 1937, et du méthylcholanthrène, (Nicod et Regamey, 1938), il m'a paru intéressant, devant ces faits nouveaux, de rechercher dans quelle mesure les phénomènes de la sexualité modifient la réceptivité de l'organisme pour le cancer chimique.

II. — *Technique.*

Tous les animaux utilisés, 515 souris blanches, proviennent de l'élevage du Centre anticancéreux romand. Ce sont:

des adultes, de 3 mois, mâles et femelles;
des jeunes, de 1 mois environ, poids moyen 5,5 gr;
des femelles castrées;
des mâles et des femelles recevant des injections de folliculine.

Ils sont réunis, par lots de 30, dans des cages placées dans des conditions aussi semblables que possible, en particulier pour la lumière et la température. Le régime est composé de: pain humide, de blé et d'avoine, de salade et de lait.

A part deux lots, traités par un mélange de goudron et de benzopyrène (1 %), tous ces animaux ont été cancérisés par le 3: 4: benzopyrène, de la maison Hoffmann-La Roche à Bâle, dissous dans le benzène, 0,5 gr dans 100 cc, et appliqué, sur la nuque épilée de la souris, avec un pinceau imbibé de la solution; les applications sont faites 2-3 fois par semaine, jusqu'à l'apparition d'un cancer ou jusqu'à la mort de l'animal.

Le diagnostic de cancer est toujours porté après l'examen histologique d'un fragment de tumeur prélevé par une biopsie.

Une fois par semaine, on note le nombre de souris vivantes et le nombre total de papillomes et de cancers apparus.

Pour chaque groupe d'animaux, on a dessiné une courbe de mortalité, en % du nombre d'animaux mis en expérience, puis les courbes d'apparition des tumeurs bénignes et malignes en fonction du temps, en % du nombre N d'animaux vivant lors de l'apparition du premier papillome.

Les courbes d'apparition des tumeurs sont des courbes en S caractéristiques dont la partie médiane est sensiblement une droite. Pour les caractériser par des chiffres, on a noté dans la tableau I:

1. le nombre d'animaux utilisés dans chaque groupe,
2. le nombre N d'animaux vivant lors de l'apparition du premier papillome,

3. la durée de l'expérience, en jours, jusqu'à la mort du dernier animal,
4. la mortalité, exprimée par le nombre de jours au bout duquel 50 % des souris sont encore vivantes,
5. le temps qui s'écoule entre le premier badigeonnage et l'apparition du premier papillome,
6. le nombre total de papillomes, en %,
7. la vitesse d'apparition des papillomes, c'est-à-dire la pente de la partie moyenne de la courbe, exprimée en papillomes % apparus en 1 jour,
8. le temps nécessaire pour l'apparition du premier cancer,
9. le nombre de cancers, en %,
10. le nombre de cancers apparaissant en 1 jour, pour 100 souris, c'est-à-dire la vitesse de la cancérisation.

Lots No.	Adultes		Jeunes		Folliculine 100 u.i.		Femelles castrées 219-289 7)
	mâles 287-300 1)	femelles 288-301 2)	mâles 327-328 3)	femelles 326-329 4)	mâles 295-319 5)	femelles 294-308 6)	
Nombre d'animaux (1	66	69	69	68	64	67	51
N. (2	65	65	41	49	63	67	46
Durée en jours (3	254	457	347	375	291	338	299
Mortalité 50% morts après (4	178	245	195	238	115	140	110
Apparition du 1er papillome (5	58	58	108	123	30	30	35
Nombre de papillomes en % (6	69	69	90	86	43	43	46
Papillome par j. pour 100 souris (7	0,8	0,3	1,1	0,9	0,3	0,2	0,9
Apparition du 1er cancer (8	126	86	178	189	107	135	147
Nombre de cancers en % (9	40	32	46	47	14	15	7
Cancer par j. pour 100 souris (10	0,5	0,2	0,5	0,5	(0,1)	(0,1)	---

Tableau I.

III. — Action du sexe sur la réceptivité au cancer du benzopyrène.

Les statistiques indiquent que le nombre des cancers est plus élevé chez la femme que chez l'homme. En Suisse, par exemple, il y a 5,9 décès par cancer chez des femmes pour

5,3 chez des hommes, sur 100 décès. (Mouvement de la population, 1930).

Si l'on rapporte les décès par cancer à la population féminine ou masculine, la différence entre les deux sexes est peu importante. Pour Welte, 1930, il y a 10,9 cas de cancer pour 10 000 hommes et 11,9 pour 10 000 femmes.

Il faut aussi remarquer que ces différences sont d'autant plus faibles que les statistiques sont plus récentes. A Zurich, la mortalité par cancer, pour 10 000 habitants, est de 10,37 chez l'homme, 12,7 chez la femme, dans la période de 1896 à 1905; ces chiffres passent à 10,25 et 10,82, pour la période de 1926-1931. (Schinz, 1933.)

Il est probable que cette différence, en faveur des hommes, est en partie artificielle; elle provient peut-être des difficultés du diagnostic des cancers internes, plus fréquents chez l'homme que chez la femme.

Les observations portant sur les animaux sont peu nombreuses, tout au moins en ce qui concerne les cancers provoqués. Les rapports de Seelig et Cooper, 1933, de Cook et Kennaway, 1937, 1938, 1940, ne signalent que très peu de travaux sur ce sujet.

Les auteurs admettent en général qu'il n'y a pas de différence entre les sexes quant au cancer provoqué ou que, s'il y en a une, elle est peu importante.

Reinhart et Candee, 1932, badigeonnant 19 mâles et 73 femelles, obtiennent des courbes de cancérisation qui diffèrent seulement par un temps de latence un peu plus long chez les mâles.

L'absence d'observations récentes dans ce domaine m'a engagé à entreprendre les expériences suivantes:

a) *Différences entre les mâles et les femelles adultes.*

66 souris mâles et 69 femelles adultes sont cancérisées, par le benzopyrène, dans les conditions décrites plus haut. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau I, colonnes 1 et 2, et dans les graphiques du tableau II.

La mortalité est faible, surtout chez les femelles. 50 % des animaux sont morts après 178 jours pour les mâles, 245 jours pour les femelles. Il y a dans les lots de femelles, des individus qui résistent très longtemps au traitement, jusqu'à 457 jours, sans faire de cancer, alors que tous les mâles sont morts après 254 jours.

Les premières tumeurs apparaissent après 58 jours dans les deux groupes; à ce moment, 65 mâles et 65 femelles sont encore en vie; parmi ceux-ci, 45 = 69 %, dans chaque lot, ont présenté des papillomes.

Il n'y a donc pas de différences quant au temps de latence et au nombre des tumeurs bénignes développées.

La survie plus longue des femelles aura, nécessairement, pour conséquence que le nombre de ces tumeurs augmentera

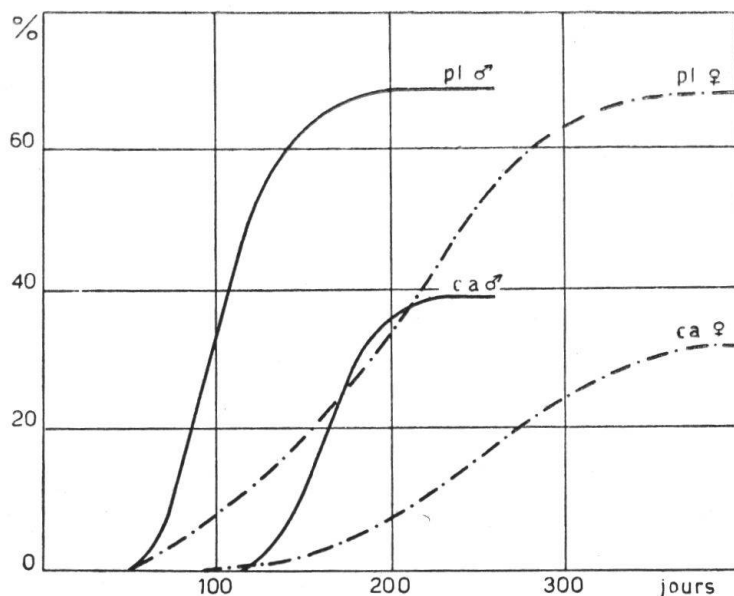


Tableau II. — Courbes d'apparition des papillomes et des cancers chez des mâles — et des femelles —. —. —. adultes.

plus lentement chez les femelles que chez les mâles. En effet, il apparaît 0,3 papillomes par jour pour 100 femelles contre 0,8 pour 100 mâles (pente de la partie moyenne des courbes).

Des constatations assez semblables peuvent être faites à propos des tumeurs malignes.

Le temps de latence, plus court chez les femelles, 86 jours, que chez les mâles, 126 jours, n'est pas une différence essentielle; les courbes du tableau II montrent en effet que les premières tumeurs apparaissent, en moyenne, en même temps dans les deux sexes.

Il n'y a pas non plus de différences importantes quant au nombre total de cancers qui est à peine plus petit chez les femelles, 32 %, que chez les mâles, 40 %.

Une différence notable concerne alors la vitesse d'appari-

tion des tumeurs qui passe de 0,2 cancer par jour pour 100 femelles à 0,5 pour 100 mâles.

Ces expériences, répétées sur 30 mâles et 30 femelles, traités, dans les mêmes conditions, par un mélange de goudron et de benzopyrène (1 %), ont donné des résultats exactement comparables réunis dans le tableau III. Tous ces chiffres indiquent clairement que les femelles adultes montrent, par rapport aux mâles, une certaine résistance à la cancérisation par le benzopyrène. Cette résistance se manifeste par un nombre de tumeurs à peine plus faible, et surtout par une survie prolongée et une vitesse de cancérisation 2 à 3 fois plus lente chez la femelle.

	Nombre d'animaux	N.	Durée	1er pl.	Nombre de pl. %	Papillome par jour	1er ca.	Nombre de ca. %	Cancer par jour
Mâles lot 175	30	23	216	111	44	1,7	139	26	0,5
Femelles lot 174	30	30	377	111	73	0,6	153	27	0,2

Tableau III. — Action d'un mélange de goudron et de benzopyrène, 1 %, sur des mâles et des femelles adultes.

Le benzopyrène produit à la longue les mêmes effets chez les femelles que chez les mâles; les femelles résistant beaucoup plus longtemps à son action cancérigène.

b) *Différences entre les mâles et les femelles jeunes.*

Il est intéressant de constater que les différences relevées plus haut, entre les adultes, disparaissent si le badigeonnage est entrepris peu après la naissance.

J'ai badigeonné, toujours dans les mêmes conditions, 69 mâles et 68 femelles, âgés de 1 mois environ et pesant de 5 à 6 gr.

Les chiffres du tableau I, colonnes 3 et 4, et les courbes du tableau IV montrent que les mâles et les femelles se comportent à peu près de la même façon.

L'expérience a duré presque le même temps dans les deux groupes, 347 jours et 375 jours, la mortalité est sensiblement la même puisque 50 % des animaux sont morts en 195 ou 238 jours.

Les premiers papillomes apparaissent après 108 et 123 jours, leur nombre étant à la fin de l'expérience de 90 et

86 % et la vitesse d'apparition de 1,1 et 0,9 papillomes par jour pour 100 souris.

Les différences concernant les tumeurs malignes sont encore plus faibles : temps de latence 178 et 189 jours, total des tumeurs 46 et 47 %, rapidité de la cancérisation 0,5 et 0,5 cancer par jour pour 100 souris.

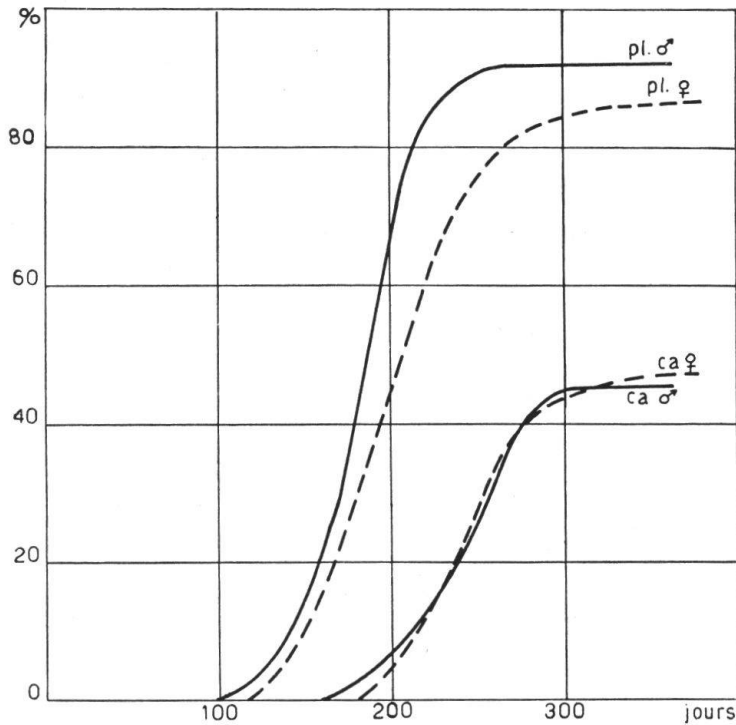


Tableau IV. — Action du benzopyrène, 0,5 %, sur les mâles ————— et sur les femelles jeunes - - - - -

Lorsque le traitement est commencé sur des animaux très jeunes, on n'observe aucune différence dans la cancérisation, entre mâles et femelles. Ces dernières manifestent peut-être une résistance un peu plus grande que les mâles à l'action du benzopyrène, visible seulement dans le développement des tumeurs bénignes.

IV. — Action de l'âge et de la puberté sur la réceptivité au cancer du benzopyrène.

Dans l'espèce humaine, le cancer n'est pas rare chez les jeunes. De nombreux auteurs ont signalé des cas de carcinomes ou de sarcomes, du foie, de l'estomac, de l'intestin, du

vagin, des os, etc., chez des enfants et même chez des nourrissons. (Raymond, 1928, Taillens, 1932, Welte, 1930, Mertens, 1927, etc.)

Mais ces cas ne représentent qu'une très petite fraction du nombre total des cancers et on sait, depuis longtemps, que la mortalité cancéreuse commence pratiquement après 30 ans et augmente régulièrement jusqu'à 60 ans ou 80 ans suivant les auteurs. (Abricosoff, 1928, Lumière, 1939.)

Les rapports, déjà cités, de Seelig et Cooper, de Cook et Kennaway, ne donnent pas d'indications sur la réceptivité au cancer chimique des jeunes animaux. Il me paraît donc intéressant de tirer encore quelques observations des expériences précédentes.

a) *Différences entre les mâles adultes et les mâles jeunes.*

J'ai utilisé pour établir ces différences les mêmes animaux que précédemment, c'est-à-dire 66 mâles adultes et 69 mâles jeunes. La comparaison des chiffres des colonnes 1 et 3 du tableau I et celle des courbes du tableau V montre que les jeunes résistent plus longtemps au traitement que les adultes,

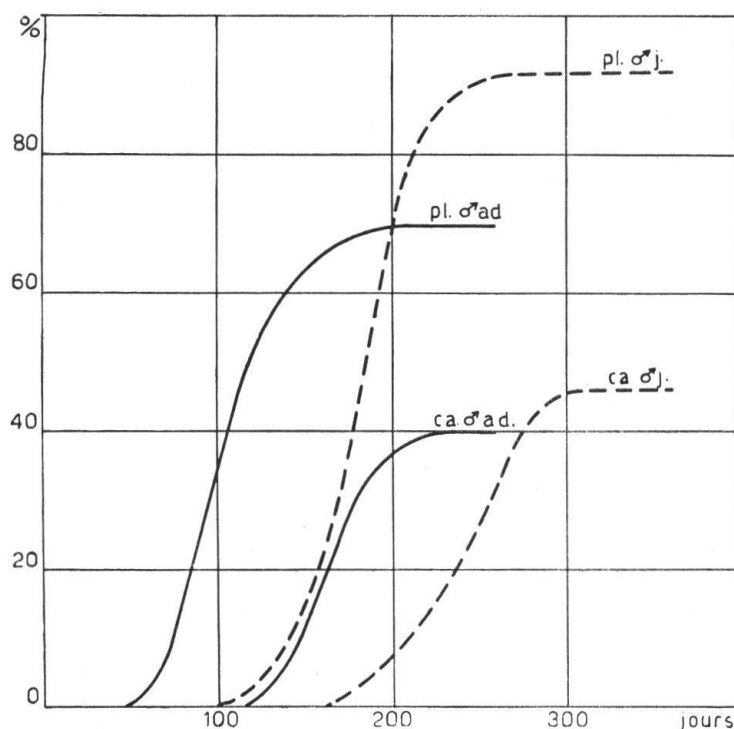


Tableau V. — Différence de réceptivité pour le cancer du benzopyrène, entre mâles adultes — et mâles jeunes — — —

347 jours au lieu de 254; il faut de plus, 195 jours chez les jeunes, contre 178 chez les adultes, pour que la mortalité atteigne le 50 % des animaux.

Les papillomes apparaissent 50 jours plus tard chez les jeunes que chez les adultes (108 et 58 jours); leur nombre augmente un peu plus rapidement chez les jeunes, 1,1 papillome par jour pour 100 souris, au lieu de 0,8, et le total des tumeurs bénignes est sensiblement plus élevé, 90 % au lieu de 69 %.

Les tumeurs malignes apparaissent avec la même rapidité, 0,5 cancer par jour pour 100 souris, et sensiblement en même nombre, 40 et 46 % dans les deux groupes.

Par contre, on observe aussi un temps de latence de 50 jours plus long chez les jeunes, 178 jours au lieu de 126.

Le tableau V montre nettement que les courbes d'apparition des tumeurs, chez les mâles jeunes et adultes, sont parallèles, surtout les courbes de cancérisation. La seule différence essentielle est que les courbes établies pour les jeunes sont reportées 50 jours plus loin.

b) *Différences entre les femelles adultes et les femelles jeunes.*

Ces différences s'établissent nettement par la comparaison des chiffres des colonnes 2 et 4 du tableau I.

Il en résulte que les premières tumeurs apparaissent beaucoup plus tard chez les jeunes, 123 jours pour les papillomes au lieu de 58, et 189 au lieu de 86 pour les cancers.

Par contre, le nombre des tumeurs est sensiblement plus élevé chez les jeunes que chez les adultes, papillomes 86 % au lieu de 69 %, cancers 47 % au lieu de 32 %; en outre le nombre des tumeurs augmente environ 3 fois plus vite chez les jeunes que chez les adultes: 0,9 papillomes par jour pour 100 souris chez les jeunes, 0,3 chez les adultes et 0,5 et 0,2 pour les cancers.

La résistance au cancer observée chez les femelles adultes n'existe donc pas chez les jeunes. Le badigeonnage par le benzopyrène, avant la puberté, détruit cette résistance des femelles ou l'empêche d'apparaître et les jeunes femelles se comportent exactement comme les jeunes mâles, ou encore comme les mâles adultes, avec un simple décalage dans le temps.

V. — *Action de la castration des femelles sur la réceptivité au cancer du benzopyrène.*

Les travaux sur ce sujet sont nombreux; ils ont porté le plus souvent sur des mâles. Woglom, 1940, dans une revue de la question, montre que les résultats obtenus par 17 auteurs sont contradictoires; il en conclut que les gonades ne jouent vraisemblablement pas de rôle dans la cancérisation; ses conclusions sont encore démontrées par ses propres recherches, faites sur 260 mâles castrés ou non, chez lesquels il a provoqué des sarcomes avec le méthylcholanthrène.

51 femelles, castrées à l'âge adulte, ont été badigeonnées avec une solution de benzopyrène, comme les lots précédents.

L'extirpation des ovaires est faite, après narcose à l'éther, par une seule ouverture de la peau, pratiquée sur la ligne médio-dorsale dans la région lombaire.

La mortalité post-opératoire est nulle. Le badigeonnage de la peau a commencé 3 mois après la castration pour le lot N° 289 (20 souris) et 1 an après pour les 31 souris du lot N° 219.

Ces deux groupes d'animaux se sont comportés, par la suite, de la même façon. Ils ont été réunis pour établir les chiffres de la colonne 7 du tableau I et les courbes du tableau VI.

On constate immédiatement que la mortalité est très forte chez les castrats; 50 % des animaux sont morts après 110 jours alors qu'il en faut 245 pour les femelles normales.

Cette mortalité n'est pas due à l'opération proprement dite puisqu'un temps suffisant, 3 mois à 1 an, sépare celle-ci du premier badigeonnage.

Les femelles castrées ne résistent pas au traitement par le benzopyrène. Il s'ensuit que la courbe d'apparition des tumeurs malignes est inutilisable. Le petit nombre de cancers observés, 7 %, ne signifie pas que la castration rend la femelle résistante au cancer; en effet, après 245 jours, temps qui correspond à la partie moyenne de la courbe de cancérisation chez la femelle normale, il n'y a plus que 10 % d'animaux vivants chez les femelles castrées. Ces dernières ne vivent pas assez longtemps pour que les cancers puissent apparaître normalement.

La courbe d'apparition des papillomes est plus intéressante,

tableau VI. Elle montre, dans sa première partie, un redressement caractéristique, semblable à la courbe des mâles, avec une pente de 0,9 papillome par jour pour 100 souris (0,8 pour les mâles, 0,3 pour les femelles normales). Malheureusement, elle s'arrête brusquement après 150 jours.

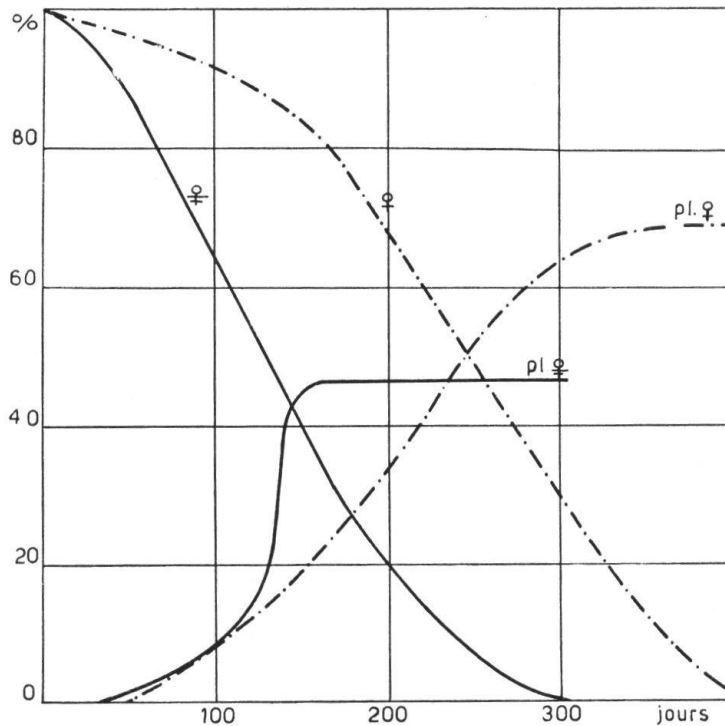


Tableau VI. — Courbes de mortalité et courbes d'apparition des papillomes chez des femelles $\text{---}\cdot\text{---}$ et chez des femelles castrées --- Benzopyrène 0,5 %.

On serait tenté de croire, d'après cela, que sous l'influence de la castration, la femelle tend à se comporter comme le mâle. Il est cependant difficile d'affirmer cette conclusion puisque la seconde partie de la courbe fait défaut; d'autre part, des observations faites sur des papillomes ne sont pas nécessairement valables pour des cancers.

VI. — *Action de la folliculine sur la réceptivité au cancer du benzopyrène*¹.

a) *Chez le mâle.*

64 mâles, adultes, ont reçu des injections sous-cutanées de folliculine, en solution huileuse, à raison de 100 u. i. par injection¹. Chaque animal a reçu 500 à 1300 u. i. suivant la durée de vie. De plus, la peau de la nuque était badigeonnée avec la solution de benzopyrène, d'après la technique décrite précédemment.

Les résultats, voir colonne 5 du tableau I et tableau VII, indiquent une mortalité plus grande chez les animaux ainsi traités. Il suffit de 115 jours, au lieu de 178 chez les mâles normaux, pour réduire le nombre des animaux de 50 %. Les temps d'apparition des premières tumeurs sont peu diminués, papillomes 30 jours au lieu de 58, cancers 107 jours au lieu de 126. Le nombre des tumeurs observées est aussi plus petit que chez des mâles normaux; il passe de 69 à 43 % pour les papillomes et de 40 à 14 % pour les cancers. Il est probable que ce dernier chiffre, très bas, est dû à la disparition prématurée d'une partie des animaux, du fait de la grande mortalité. Enfin l'injection de folliculine diminue la vitesse d'apparition des papillomes qui passe de 0,8 à 0,3 papillome par jour pour 100 souris. Il en est de même pour les cancers; mais la pente de la partie moyenne de la courbe est difficile à déterminer du fait du petit nombre de tumeurs.

Le tableau VII montre que la folliculine a eu, dans ces expériences, une action inhibitrice sur l'apparition des tumeurs; sous son influence, les mâles tendent à se comporter comme des femelles.

La mortalité exagérée est due probablement aux traumatismes produits lors des injections et observés dans des expériences antérieures déjà. Malgré les précautions d'usage, les animaux ressentent les effets des piqûres fréquemment répétées et la mortalité plus grande entraîne des perturbations dans la partie terminale des courbes de cancérisation.

¹ J'ai utilisé la préparation «Unden», mise gracieusement à ma disposition par la maison Bayer que je remercie ici. La solution huileuse d'Unden contient 10 000 unités internationales de folliculine par cm³. J'ai dilué cette solution de 1 à 10 dans l'huile d'olive; chaque animal a reçu 0,1 cc., soit 100 u. i., à chaque injection sous-cutanée.

b) *Chez les femelles.*

Dans ce dernier lot, 67 femelles adultes cancérisées par le benzopyrène, ont reçu, en plus, des injections sous-cutanées

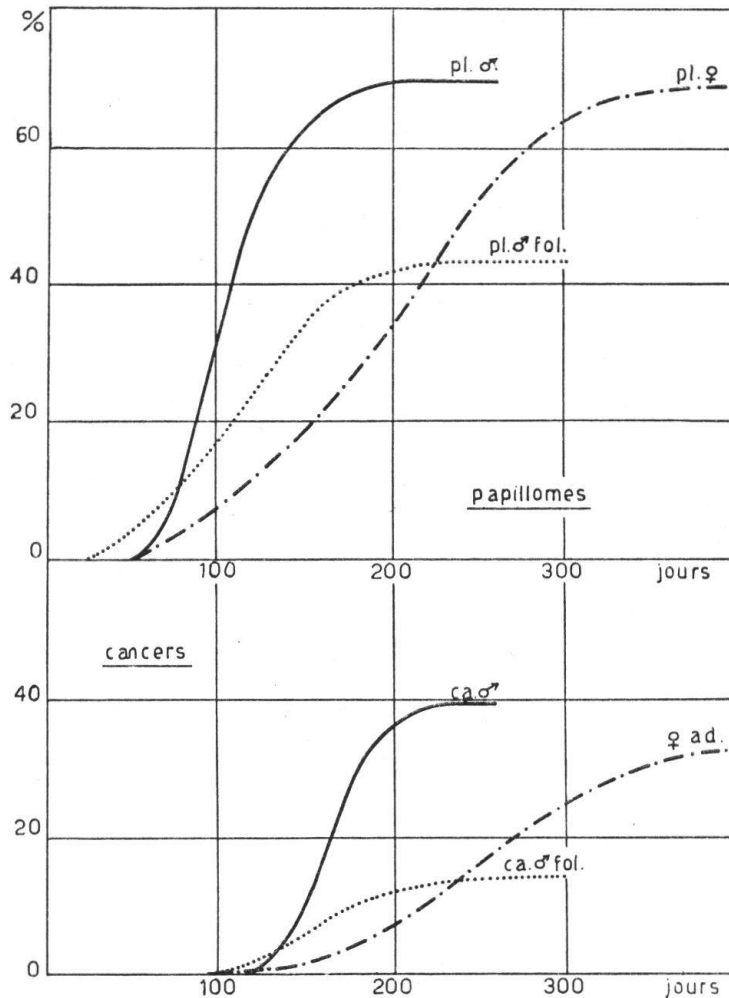


Tableau VII. — Action du benzopyrène, 0,5 %, sur des mâles adultes — des mâles folliculinisés et des femelles adultes —.

de folliculine, de la même façon que les mâles du lot précédent, soit 500 à 1300 u. i., à raison de 100 u. i. par injection.

L'effet de la folliculine est le même que pour les mâles. Il y a tout d'abord une augmentation de la mortalité par rapport aux femelles normales. Le temps nécessaire pour que

le nombre d'animaux diminue de 50 % passe de 245 jours à 140 jours. La conséquence en est la disparition prématurée d'une partie des animaux et une légère perturbation dans la portion terminale des courbes d'apparition des tumeurs. Les chiffres de la colonne 6 du tableau I montrent que la folliculine tend à inhiber le développement des tumeurs. Leur nombre en est plus petit ainsi que leur vitesse d'apparition.

VII. — *Résumé. Discussion.*

Les expériences précédentes montrent que le benzopyrène produit, à la longue, le même effet, ou à peu près, chez les mâles et chez les femelles adultes. Cependant, ces dernières résistent plus longtemps que les mâles, à l'action cancérigène, manifestant par là une certaine résistance à la cancérisation; cette résistance se révèle avant tout par une vitesse d'apparition des tumeurs 2 à 3 fois plus faible.

Lorsque le benzopyrène est appliqué sur des animaux, peu après leur naissance, ces différences entre les sexes s'effacent.

Les tumeurs apparaissent chez les jeunes, comme chez les mâles adultes, mais après un temps de latence plus long.

Ce décalage de 50 à 70 jours, entre les jeunes et les adultes, est très important, car il correspond assez bien à la différence d'âge de ces animaux. On se souvient, en effet, que les adultes sont badigeonnés à l'âge de 3 mois et les jeunes à 1 mois environ. Il en résulte que les animaux ont le même âge lorsque les premières tumeurs font leur apparition.

Il devient intéressant alors de reprendre les courbes précédentes, en comptant les jours d'observation non plus à partir du premier badigeonnage, mais à partir de la naissance des animaux. Le tableau VIII représente les mêmes courbes d'apparition des tumeurs que précédemment, mais dessinées en fonction de l'âge des animaux et non plus en fonction du temps de badigeonnage, en supposant une différence de 65 jours entre les jeunes et les adultes. On voit que ces courbes se superposent très exactement à l'exception de celles des femelles adultes.

Le benzopyrène produit donc les mêmes effets au même âge. Le badigeonnage des jeunes mâles avant la puberté est sans effet sur l'action cancérigène ultérieure.

On peut donc dire qu'il y a un âge du cancer provoqué comme il y a un âge du cancer spontané.

L'animal, au cours de sa vie, n'est pas également réceptif au cancer du benzopyrène. Il ne suffit pas que l'agent cancérigène agisse pendant un certain temps, il faut encore que

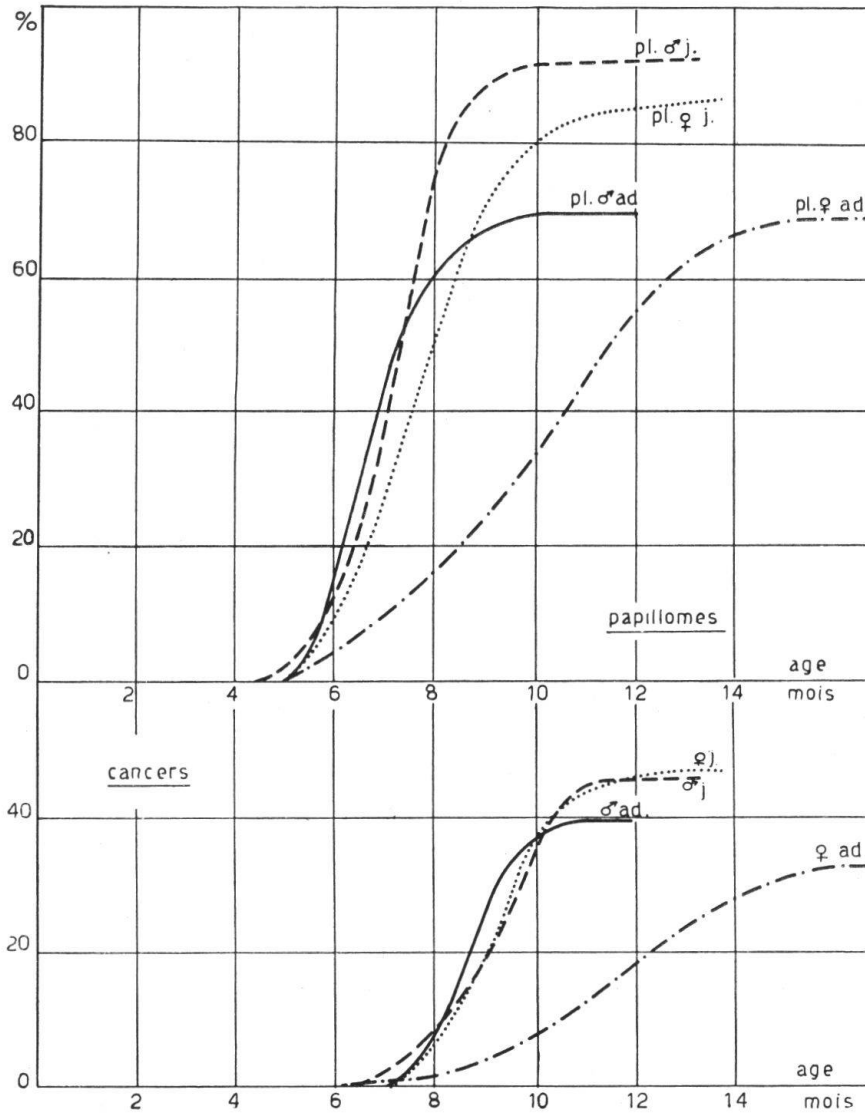


Tableau VIII. — Courbes d'apparition des papillomes et des cancers, en fonction de l'âge, chez des mâles adultes _____, des femelles adultes —.—.—., des mâles jeunes — — — — et des femelles jeunes Benzopyrène, 0,5 %.

l'organisme ait un âge déterminé pour que ses cellules soient susceptibles d'être cancérisées. Cette susceptibilité au cancer semble donc liée à un certain état de vieillissement, d'usure du protoplasme.

Chez la femelle, le badigeonnage, avant la puberté, aboutit, de plus, à la disparition de la résistance manifestée par la femelle adulte.

Il est permis de supposer que ces variations de réceptivité de l'organisme pour le cancer du benzopyrène sont de nature hormonale et dépendent en particulier des phénomènes de la puberté.

Les expériences suivantes confirment provisoirement cette façon de penser.

La castration de la femelle semble entraîner une augmentation de la réceptivité au cancer. Les femelles castrées tendent à se comporter comme des mâles. Il est difficile d'être affirmatif sur ce point puisque le traitement par le benzopyrène a entraîné une mortalité importante chez les castrats; nombre d'animaux sont morts, de ce fait, avant d'avoir pu développer un cancer.

La folliculine, dans les conditions où elle a été utilisée, a provoqué une inhibition manifeste des tumeurs. Son action tend à ramener la cancérisation chez les mâles au type femelle. Le tableau VII montre nettement que la courbe d'apparition des tumeurs chez les mâles folliculinisés se place entre celle des mâles et celle des femelles.

Ces résultats ne s'accordent pas avec les propriétés cancérigènes reconnues à la folliculine par de nombreux auteurs. (Lacassagne, 1939.)

Il faut remarquer, à ce propos, que la plupart de ces auteurs ont employé la folliculine seule, dans l'intention de provoquer des cancers spontanés ou des sarcomes. Les doses utilisées sont en général considérables: Lipschütz et Iglesias, 1938, plusieurs mgr chez le cobaye; Zondeck, 1938, jusqu'à 1 600 000 u. chez le rat, etc.

D'autre part, si la folliculine provoque incontestablement des sarcomes, son action sur le carcinome de la mamelle chez le mâle n'est pas complètement élucidée.

Enfin Gilmour indique que l'oestrone accélère le développement des tumeurs du benzopyrène et Carranza, 1929, qu'elle inhibe la croissance des tumeurs greffées du rat.

Dans une expérience, non rapportée ici, des souris ont reçu 10 u. i. de folliculine à chaque injection au lieu de 100 u. i. On a observé encore une inhibition des tumeurs du benzopyrène, mais beaucoup plus faible.

Il est très probable que les divergences observées sont dues

aux conditions et aux doses utilisées qui varient considérablement suivant les cas.

Quoiqu'il en soit, les résultats rapportés ci-dessus montrent que les différences de réceptivité de l'organisme pour le cancer chimique, sont en relation étroite avec les phénomènes de la sexualité et dépendent, dans une certaine mesure, de conditions hormonales.

(Travail du Centre anticancéreux romand, Lausanne.)

Bibliographie.

- ABRICOSOFF. — Etude statistique sur l'accroissement du cancer avec l'âge à Paris. — *Néoplasmes*, 1928, t. 7, No 1, p. 30-34.
- BARRY, COOK, HASLEWOOD, HEWETT, HIEGER et KENNAWAY. — The production of cancer by pure hydrocarbon. — *Proc. Roy. Soc.*, 1935, t. 117, No 804.
- BONSER G.-M., STICKLAND L.-H. et CONNALL K.-I. — The carcinogenic action of oestrone. — *J. Path. and Bact.*, 1937, vol. 45, p. 709-714.
- CARRANZA F. — La acción de la foliculina sobre el desarrollo de los tumores. — *Bull. Inst. de med. exp.*, Buenos-Aires, 1929, t. V., No 21, p. 253-266.
- COOK J.-W., DODDS E.-C., HEWETT C.-L., et LAWSON W. — *Proc. Roy. Soc.*, ser. B., 1934, t. 114, p. 272.
- COOK J.-W. et KENNAWAY E.-L. — Chemical compounds as carcinogenic agents. — *Am. J. of cancer*, 1937, vol. 29, No 2, p. 219-259. — 1938, vol. 33, No 1, p. 50-97. — 1940, vol. 39, No 3, p. 381-428 et No 4, p. 521-582.
- GARDNER W.-U., SMITH G.-M., STRONG L.-C. et ALLEN E. — Development of sarcoma in male mice receiving estrogenic hormones. — *Arch. of Path.*, 1936, t. 21, No 4, p. 504-508.
- HIEGER J. — The examination of human tissue for carcinogenic factors. — *Am. J. of cancer*, 1940, vol. 39, No 4, p. 496.
- KLEINENBERG H.-E., NEUFACH S.-A., et SHABAD L.-M. — Endogenic blastogenic substances — *Am. J. of cancer*, 1940, vol. 39, No 4, p. 463.
- LACASSAGNE A. — Apparition de cancers de la mamelle chez la souris mâle, soumise à des injections de folliculine. — *C. R. Acad. Sc.*, 1932, t. 195, No 15, p. 630-632.
- Sarcomes fusocellulaires apparus chez des souris longuement traitées par des hormones oestrogènes. — *C. R. Soc. biol.*, 1937, t. 126, No 25, p. 190-192.

- Apparition d'adénocarcinomes mammaires chez des souris traitées par une substance oestrogène. — *C. R. Soc. biol.*, 1938, t. 129, No 30, p. 641.
- Statistique des sarcomes fusocellulaires observés chez des souris longtemps injectées avec des substances diverses. — *C. R. Soc. biol.*, 1939, t. 132, No 25, p. 365.
- DES LIGNERIS M.-J.-A. — The production of benign and malignant skin tumors in mice painted with bantu livers extracts. — *Am. J. of cancer*, 1940, vol. 39, p. 489.
- LIPSCHÜTZ A. et IGLESIAS R. — Multiples tumeurs utérines et extra-génitales provoquées par le benzoate d'oestradiol. — *C. R. Soc. biol.*, 1938, t. 129, No 29, p. 519.
- LIPSCHÜTZ A. et VARGAS L. — Etude comparative de l'action tumorigène de différentes substances oestrogènes. — *C. R. Soc. biol.*, 1939, t. 130, No 1, p. 9.
- LUMIÈRE A. — L'âge du cancer. — *La Presse médicale*, 31 mai 1939.
- MERTENS V.-E. — Hat das Alter wirklich mit der Entstehung der bösartiger Geschwülste ursächlich etwas zu tun? — *Med. Klin.*, 1927, t. 23, No 52, p. 1933-1935.
- Mouvement de la population en Suisse. Bureau fédéral des statistiques. Berne.
- NICOD J.-L. et REGAMEY J. — Les cancers provoqués par le méthylcholanthrène chez la souris. — *Bull. Assoc. fr. du cancer*, 1938, t. 27, No 6, p. 706-722.
- RAYMOND L. — Le cancer chez l'enfant et l'adolescent. — Thèse Bordeaux 1928.
- REGAMEY J. — Corps chimiques et propriétés cancérigènes. — *Bull. Soc. vaud. Sc. nat.*, 1937, vol. 59, No 244, p. 487-494.
- REINHARD M.-C. et CANDEE C.-F. — Influence of sex and heredity on the development of tar tumors. — *Am. J. of Ca.*, 1932, vol. 16, No 3, p. 640-644.
- ROFFO A.-H. — Formation d'ulcères et de tumeurs malignes dans l'appareil digestif par l'ingestion d'aliments riches en cholestérine irradiée. — *Bull. Inst. med. exp.*, Buenos-Aires, 1937, t. 14, No 46, p. 589-680.
- Tumeurs malignes développées dans l'appareil digestif par l'ingestion de graisses oxydées par chauffage. — *Bull. Inst. de méd. exp.*, 1938, t. 15, No 48, p. 407-541.
- Unité chimique des divers agents cancérigènes en relation avec le cancer. — *Bull. Inst. de méd. exp.*, 1938, t. 15, No 48, p. 443.
- Unité cancérigène des goudrons de divers types de tabac. — *Bull. Inst. de méd. exp.*, 1938, t. 15, No 48, p. 349-406.
- Sur l'existence des hydrocarbures dans l'air de la ville. — *Bull. Inst. de méd. exp.*, 1939, t. 16, No 51, p. 297.
- Carcinome développé dans le poumon d'un rat soumis à l'action des gaz de combustion du pétrole. — *Bull. Inst. méd. exp.*, Buenos-Aires, 1939, t. 16, No 50, p. 77.

- 1:2 benzopyrène séparé du goudron de tabac. — *Bull. Inst. méd. exp.*, Buenos-Aires, 1939, t. 16, No 50, p. 1.
 - Le goudron de café cancérigène. — *Bull. Assoc. fr. du cancer*, 1939, t. 28, No 6, p. 9.
 - Développement de tumeurs malignes, carcinomes et sarcomes par l'ingestion d'aliments. — *La lutte contre le ca.*, 1939, No 65-66.
- SCHINZ H.-R. — Krebssterblichkeit in Zurich. — *Münch. med. Woch.*, 1933, t. 80, No 17, p. 650-653.
- SEELIG M.-G. et COOPER Z.-K. — A Review of the recent literature of tar cancer. — *Am. J. of cancer*, 1933, vol. 17, No 3, p. 589-667.
- STEINER P.-E. — Tissue extract from Human sources. — *Science*, 1940, t. 92, p. 431-432.
- TAILLENS J. — Un cancer du foie chez un nourrisson. — *Rev. méd. de la Suisse romande*, 1930, t. 50, No 10, p. 607-609.
- WELTE F. — Krebsstatistik. 1924 in Bayern. — *Zeitschr. f. Krebsforsch.* 1930, t. 32, No 5, p. 566-595.
- WOGLOM W.-H. — Castration and sarcogenesis. — *Am. J. of cancer*, 1940, vol. 40, No 3, p. 321.
- ZONDEK. — Hypophyseal tumors induced by estrogenic hormone. — *Am. J. of ca.*, 1938, vol. 33, No 5, p. 555-559.
-