

Action pathogène des polymères bruns isolés de la fumée du tabac

Autor(en): **Neukomm, S. / Bonnet, J. / Trey, M. de**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles**

Band (Jahr): **67 (1958-1961)**

Heft 304

PDF erstellt am: **08.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-275111>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Action pathogène des polymères bruns isolés de la fumée du tabac

(Action comparée de polymères provenant de la fumée de cigarettes
traitées ou non traitées)

PAR

S. NEUKOMM, J. BONNET et M. DE TREY *

INTRODUCTION.

L'existence dans la fumée du tabac de substances polymérisées brunes a été démontrée pour la première fois en 1956 (1). Ces polymères se trouvent dans les fractions neutres, alcalines et acides (2, 3). Ils produisent une réaction néoplasique positive de l'épiderme du triton (4). Chez la souris, ils semblent agir comme des substances co-carcinogénétiques qui favorisent l'apparition des tumeurs spontanées (5, 6).

La structure chimique de ces polymères est encore hypothétique. Il semble cependant qu'ils soient formés, entre autres, à partir du pyrrol, d'aldéhydes et de cétones, ou aussi de pyrroline et de pyrrolidine (7).

Il nous a paru nécessaire d'étudier d'une façon plus approfondie leur action biologique; en particulier, nous nous sommes demandé si ces substances agissent réellement comme de vrais co-carcinogènes et si l'action « révélatrice » qu'ils ont manifestée dans notre première expérience pouvait être retrouvée dans d'autres conditions expérimentales. De plus, étant donné les modifications de la composition chimique de la fumée après action de divers solvants organiques sur le tabac (8), nous nous sommes proposé d'étudier comparativement l'action de polymères provenant de la fumée de cigarettes traitées par des solvants organiques et celle de cigarettes non traitées.

MATÉRIEL ET MÉTHODES.

Préparation de cigarettes traitées : suivant la méthode déjà décrite (8) au moyen du tétrachlorure de carbone.

Préparation des polymères de la fumée : le condensat de la fumée, obtenu dans les conditions habituelles (1), est extrait 10 fois par

* Centre anticancéreux romand (Lausanne).

environ 100 cc de benzène; le résidu est mis en solution dans l'alcool absolu (solution A). La solution benzénique est ramenée par distillation à un volume de 100 cc; on ajoute alors 600 à 800 cc d'éther de pétrole; il se forme un précipité qu'on laisse déposer pendant une nuit à la chambre froide. On redissout le précipité dans le benzène à chaud et on reprécipite les polymères; cette opération est répétée 3 fois successivement. Le précipité brun obtenu finalement est dissous dans l'alcool absolu (solution B). On réunit les solutions A et B. Par évaporation de l'alcool, on obtient une masse noirâtre de consistance solide. Cette masse représente les polymères totaux de la fumée de cigarette (alcalins, acides et neutres).

Préparation des polymères pour administration aux animaux : étant donné la consistance des polymères, nous avons imaginé de les administrer à l'animal au moyen d'un trocart sous forme de granules cylindriques pâteux préparés de la manière suivante : on dissout les polymères dans l'alcool éthylique (95 %) en prenant 10 cc d'alcool pour l'équivalent de 300 à 400 cigarettes. On ajoute alors de l'eau froide, en jets successifs, à raison de 10 vol. d'eau pour un vol. d'alcool. Les polymères précipitent et en grande partie se collent aux parois du récipient; on laisse à la chambre froide pendant 1 heure; on lave les polymères par décantations successives, jusqu'à absence de coloration de l'eau de lavage. Au moyen d'une spatule, on rassemble la masse des polymères; sous un courant d'eau froide, on malaxe la masse pour lui donner le maximum d'homogénéité. Lorsque la masse a été bien pressée, on ajoute 1/2 fois le poids des polymères en $MgSO_4$ et on mélange bien. On ajoute alors 1/4 fois le poids des polymères en huile d'arachide et on mélange bien. On laisse reposer au froid et on fractionne par pesée, pour avoir le nombre de cigarettes désiré dans un granule qui est immédiatement introduit dans un trocart. Chaque trocart est chargé d'une dose de polymères équivalente à 10 cigarettes.

Préparation des placebo pour animaux témoins : les polymères sont remplacés par de la cire d'abeille. On mélange et on fond à chaleur douce 5 g d'huile d'arachide, 10 g de $MgSO_4$ et 5 g de cire d'abeille. On charge les trocarts avec 53 mg de ce mélange. Aucune mesure de stérilisation n'a été prise pour cette préparation, de même que pour la préparation des granules de polymères précités.

Préparation de la solution huileuse de 3,4-benzopyrène : 25 mg de substances sont dissous dans l'éther éthylique chaud; on ajoute 25 cc d'huile d'arachide; on élimine l'éther sous vide; on complète la solution à 100 cc. On injecte 0,2 cc, ce qui représente 50 γ de 3,4-benzopyrène par animal.

Animaux : souris femelles de souche pure (souche E) de notre propre élevage, nées le 15 juillet 1958 (\pm 3 jours).

EXPÉRIMENTATION.

Des tests de toxicité ont été faits en vue de déterminer la dose de polymères supportée à long terme par les animaux. Ces tests ont montré que l'équivalent de 10 cigarettes non traitées était

parfaitement inoffensif. Divers essais ont permis par ailleurs de déterminer la composition du placebo et la dose supportée par nos animaux.

En vue d'étudier l'action co-cancérogène des polymères d'une part sur les tumeurs provoquées et d'autre part sur les tumeurs spontanées de nos animaux, nous avons constitué 3 séries de 2 expériences, soit les expériences suivantes :

- 1° injection *intra-péritonéale* de polymères traités et injection *sous-cutanée* de benzopyrène;
- 2° injection *intra-péritonéale* de polymères traités;
- 3° injection *intra-péritonéale* de polymères non traités et injection *sous-cutanée* de benzopyrène;
- 4° injection *intra-péritonéale* de polymères non traités;
- 5° injection *intra-péritonéale* de placebo et injection *sous-cutanée* de benzopyrène;
- 6° injection *intra-péritonéale* de placebo.

Chaque expérience comporte 40 animaux répartis en 2 lots. Chaque animal qui meurt est autopsié; on prélève systématiquement pour examen histologique les organes suivants : foie, rate, poumons, cœur et rein, ainsi que toute lésion apparente, en particulier ganglions lymphatiques tuméfiés, tumeurs, kystes, etc.

Les injections *intra-péritonéales* ont été faites du 12 au 15 novembre 1958, alors que les injections *sous-cutanées* de benzopyrène ont été faites le 17 novembre 1958.

RÉSULTATS.

Les résultats obtenus peuvent être décrits séparément de la manière suivante : action co-cancérogène sur les tumeurs provoquées, action co-cancérogène sur les tumeurs spontanées (leucémies, tumeurs mammaires et kystes ovariens), action toxique générale (courbes de mortalité), action toxique sur certains organes (cœur, rate, foie).

a) *Action co-cancérogène sur tumeurs provoquées.* — Il s'agit ici de considérer l'action des polymères injectés *dans le péritoine* sur la formation des sarcomes fibroblastiques qui sont apparus *au point d'injection sous-cutané* du benzopyrène. Remarquons d'emblée qu'il n'est apparu aucun sarcome *sous-cutané* dans les lots n'ayant pas reçu de benzopyrène. On a d'une part calculé l'incidence totale des sarcomes par rapport aux animaux ayant été autopsiés, et d'autre part déterminé l'âge au moment de l'apparition de la première tumeur. Il nous a paru utile de calculer aussi l'âge moyen entre l'apparition de la 1^{re} et de la 2^e tumeur (tableau I).

TABLEAU I.
Sarcomes fibroblastiques provoqués.

Expér.	Nb. anim.	Nb. tum.	%	1 ^{re} tum.*	1-2 ^e tum.*
1	34	7	20,5	230	242
3	31	10	32,1	237	254
5	37	8	20,6	313	314

* On donne dans ces deux colonnes de chiffres l'âge de l'animal en jours au moment de la détection de la 1^{re} tumeur et l'âge moyen entre la détection de la 1^{re} et de la 2^e tumeur.

Etant donné que l'injection du benzopyrène a été faite à l'âge de 122 jours, le temps de latence réel pour ces tumeurs a été respectivement de 120 jours, 132 jours et 192 jours. Ces résultats montrent que la présence de polymères dans le péritoine raccourcit le temps de latence des tumeurs provoquées. La réduction du temps de latence est la même pour les polymères traités et non-traités. Par ailleurs, il apparaît nettement que l'incidence des tumeurs provoquées est plus grande lorsque les polymères proviennent de tabac non traité. La courbe d'apparition des tumeurs souligne l'effet des polymères sur la latence des sarcomes provoqués (fig. 1).

b) *Action co-cancérigène sur tumeurs spontanées.* — Il faut considérer ici séparément les résultats concernant les leucémies, les tumeurs mammaires et les kystes ovariens.

Les *leucémies* comprennent toutes les lésions néoplasiques du système hémato- et lymphopoiétique, c'est-à-dire les leucémies myéloïdes et lymphatiques de même que les leucémies à blastes (myélo- et lymphoblastes), dont le diagnostic cytologique est assez souvent difficile. Comme pour les sarcomes fibroblastiques, on considère d'une part l'incidence totale, et d'autre part la latence d'apparition des tumeurs (tableau II).

TABLEAU II.
Leucémies spontanées.

Expér.	Nb. anim.	Nb. tum.	%	1 ^{re} tum.	1-2 ^e tum.
1	27 *	4	14,8	183	308
2	33	10	30,0	560	560
3	21 *	5	23,8	377	398
4	36	7	19,4	343	354
5	29 *	4	13,8	593	593
6	33	8	24,1	517	540

* Le calcul de l'incidence tumorale est fait sur le nombre des animaux autopsiés, diminué du nombre des animaux morts de leur sarcome fibroblastique provoqué; on peut remarquer en effet que tous les animaux, à l'exception d'un seul (exp. 1), sont morts de leucémies à un âge plus avancé que les animaux morts de sarcomes provoqués.

Ces résultats montrent tout d'abord une certaine fluctuation non systématique de l'incidence tumorale autour de la moyenne de 20,9 %; il est en conséquence difficile de tirer une conclusion valable de ce critère. Par contre, il apparaît nettement que les animaux des expériences 1, 3 et 4 ont développé leurs leucémies beaucoup plus tôt que ceux des expériences 2, 5 et 6. En moyenne, l'âge d'apparition des leucémies du premier groupe est de 353 jours environ, celui du deuxième groupe de 564 jours, soit une différence de 211 jours. Ces observations sont confirmées par les courbes d'apparition des leucémies (fig. 1).

Les *tumeurs mammaires* présentent une certaine variabilité morphologique, les unes étant formées de cordons épithéliaux assez denses, alors que les autres ont gardé la structure glanduliforme de l'organe. Ces tumeurs font assez fréquemment des métastases pulmonaires. L'incidence et la latence tumorales sont données dans le tableau III.

TABLEAU III.

Tumeurs mammaires spontanées.

Expér.	Nb. anim.	Nb. tum.	%	1 ^{re} tum.	1-2 ^e tum.
1	27 *	7	25,9	481	488
2	33	7	21,2	566	576
3	21 *	1	4,7	496	496
4	36	4	11,1	524	610
5	29 *	5	17,2	343	436
6	33	7	21,2	581	581

* Voir explications tableau II.

Deux remarques importantes doivent être faites concernant ces résultats. La première est que l'incidence tumorale est nettement diminuée pour les animaux ayant reçu les polymères non-traités; corrélativement, la latence des deux expériences en question (3 et 4) est plus longue que pour les autres.

La deuxième remarque se rapporte à la latence qui est toujours *plus longue lorsqu'il n'y a pas de benzopyrène*. En moyenne, la latence d'apparition des tumeurs mammaires chez les animaux ne recevant pas de benzopyrène est de 589 jours environ, alors qu'elle est de 473 jours chez les animaux injectés avec le benzopyrène. (différence de 116 jours). Les courbes d'apparition individuelle des tumeurs mammaires sont données dans la figure 1.

Les *kystes ovariens* apparaissent dans cette souche avec une incidence de 12-13 % (tableau IV).

Le seul fait qui ressort clairement des chiffres du tableau IV est la diminution importante de l'incidence des kystes ovariens chez

TABLEAU IV.

Kystes ovariens spontanés.

Expér.	Nb. anim.	Nb. tum.	%	1 ^{re} tum.	1-2 ^e tum.
1	27 *	4	14,8	481	590
2	33	4	12,1	552	595
3	21 *	0	0	∞	∞
4	36	2	5,6	636	711
5	29 *	3	10,3	689	711
6	33	5	15,1	492	520

* Voir explication tableau II.

les animaux recevant des polymères non-traités (expér. 3 et 4). Les courbes d'apparition individuelle des kystes ovariens sont données dans la fig. 1.

c) *Action toxique générale.* — Cette action peut être appréciée en considérant les courbes de mortalité de chaque expérience (fig. 2). Par interpolation graphique, on établit les chiffres du tableau V, d'où il ressort nettement que la survie des lots d'animaux traités par du benzopyrène est plus courte que celle des animaux ne recevant pas de benzopyrène; de plus, les animaux recevant les polymères non-traités ont une survie plus courte que ceux recevant les polymères traités, ces derniers ayant aussi une survie plus courte que ceux recevant le placebo.

TABLEAU V.

Mortalité du 50 % des animaux.

Expérience	Age (jours)
1	580
2	655
3	470
4	605
5	630
6	675

d) *Action pathogène sur divers organes.* — Nous avons recherché systématiquement les lésions qui semblent être les plus fréquentes au niveau du cœur, du foie et de la rate.

1° Au niveau du cœur, il s'agit essentiellement de la fibrose correspondant à ce que l'on est convenu d'appeler chez l'homme la *myodegeneratio cordis*.

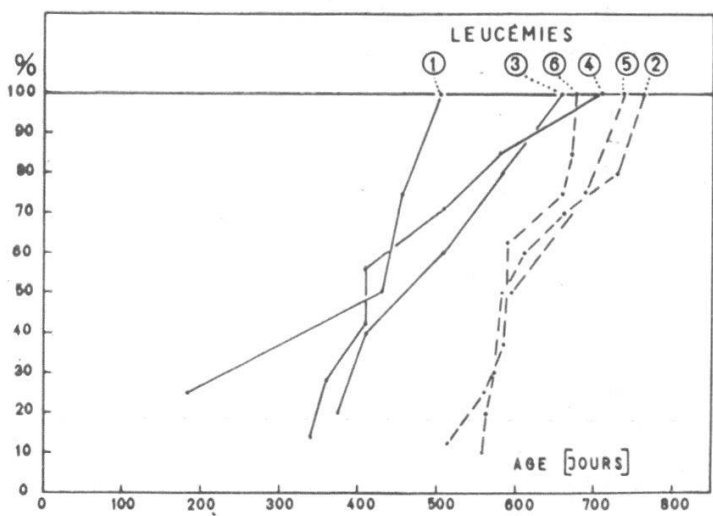
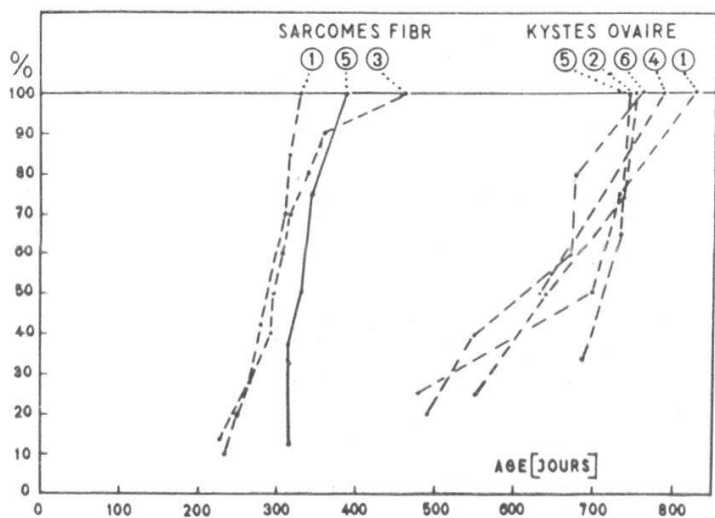
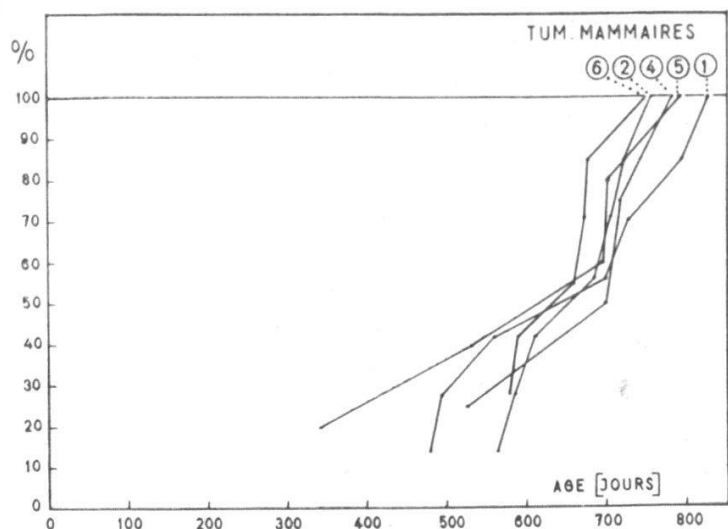


FIG. 1.

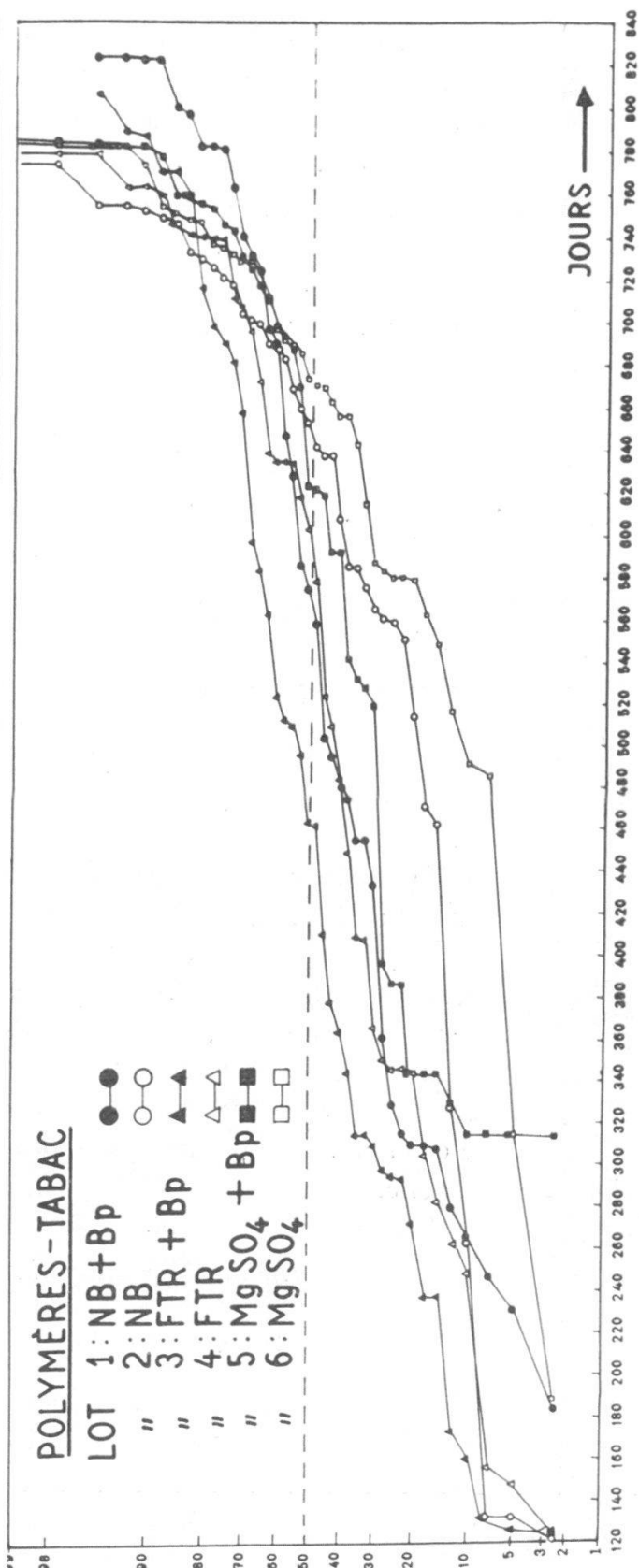


FIG. 2.

2° Au niveau du *foie*, plusieurs types de lésions ont été notées; il s'agit de dégénérescence vacuolaire ou d'amyloïdose avec et sans cirrhose, avec ou sans infiltration leucocytaire. L'amyloïdose hépatique est chez la souris beaucoup moins fréquente que l'amyloïdose splénique.

3° Au niveau de la *rate*, nous avons établi la fréquence de l'amyloïdose dans chaque expérience.

L'incidence de ces trois groupes de lésions, calculée sur le nombre d'organes effectivement examinés, est donnée dans le tableau VI.

TABLEAU VI.

Incidence de diverses lésions (cœur, foie, rate).

Expér.	Fibrose cardiaque		Lésions hépatiques		Amyloïdose splénique	
	Nb.	%	Nb.	%	Nb.	%
1	6/26	23,0	10/34	29,4	4/31	12,9
2	5/21	23,8	4/26	15,3	2/27	7,4
3	7/23	30,4	8/28	28,5	3/28	10,7
4	7/25	28,0	14/32	43,7	20/31	32,1
5	6/32	18,7	3/30	10,0	4/30	13,3
6	4/27	14,8	5/29	17,2	5/29	17,2

Ce tableau démontre que les polymères non-traités donnent le plus grand nombre de lésions dans chacun des organes considérés; les polymères traités ont une action pathogène moindre, mais plus forte cependant que celle des témoins, ainsi qu'il ressort très nettement de la moyenne des expériences 1 et 2, 3 et 4, 5 et 6 (tableau VII). Ce calcul de la moyenne est justifié par le fait que la présence ou l'absence de benzopyrène ne paraît jouer aucun rôle déterminant dans l'incidence des lésions de chaque expérience individuelle.

TABLEAU VII.

Incidence % de diverses lésions (moyennes):

Expér.	Fibrose cardiaque	Lésions hépatiques	Amyloïdose splénique
1 et 2	23,4	22,3	10,1
3 et 4	29,2	36,1	21,4
5 et 6	16,7	13,6	15,2

DISCUSSION.

a) *Action co-cancérigène sur tumeurs provoquées.* — Il semble que l'expérience ait répondu de façon suffisamment nette à cette question pour que l'on puisse admettre sans autres commentaires

que les polymères de la fumée du tabac, qu'ils proviennent de cigarettes traitées ou non-traitées, exercent une action co-cancérogène. Cette action conduit dans les conditions de notre expérimentation, à un raccourcissement de 35 % environ du temps de latence nécessaire pour faire des sarcomes fibroblastiques. Le fait que les polymères non-traités donnent de plus une augmentation du nombre des sarcomes (12 % par rapport aux témoins et aux polymères traités), pourrait être interprété en admettant qu'ils sont chimiquement différents des polymères provenant de cigarettes traitées; il n'est pas évident qu'ils possèdent par eux-mêmes un certain pouvoir cancérogène, car l'action qu'ils exercent ici est une action réalisatrice à distance, sur une tumeur ayant par ailleurs nécessité localement l'action initiatrice du benzopyrène. Les polymères non-traités sont donc des co-cancérogènes plus puissants que les polymères traités, vraisemblablement parce qu'ils possèdent une structure chimique différente.

b) *Action co-cancérogène sur tumeurs spontanées.* — Il faut discuter ici séparément d'une part les leucémies, et d'autre part les tumeurs mammaires et les kystes ovariens.

Les polymères non-traités exercent indéniablement une action co-cancérogène sur les leucémies qui apparaissent « spontanément » dans notre souche d'animaux (expériences 3 et 4). Par contre, les polymères traités n'ont pas cette activité (expérience 2), à moins d'être administrés à des animaux ayant reçu par ailleurs du benzopyrène (expérience 1). En termes d'activité biologique sur la latence des leucémies, on peut donc dire que

polymères « traités » + benzopyrène = polymères « non-traités ».

Cette équation nous permet de faire trois remarques importantes : 1° le benzopyrène administré par la voie sous-cutanée exerce une certaine action à distance; 2° les polymères « traités » sont vraisemblablement différents chimiquement des polymères « non-traités »; 3° les polymères « traités » ou « non-traités » agissent à distance sur l'ensemble des organes.

En ce qui concerne l'action des polymères sur l'apparition des tumeurs mammaires, on constate tout d'abord une diminution du nombre des tumeurs chez les animaux recevant les polymères « non-traités ». Il semble que ceux-ci possèdent, vis-à-vis des tumeurs mammaires, un pouvoir inhibiteur que ne possèdent pas les polymères « traités ». Cette inhibition de l'apparition des tumeurs mammaires est aussi apparente lorsque l'on considère l'âge d'apparition des deux premières tumeurs, qui est légèrement plus tardif que dans les autres expériences. Il y a un grand intérêt à reprendre une telle expérience en vue de confirmer ou d'infirmer cette première

constatation. On doit encore noter ici que l'action « spécifique » des polymères non-traités vis-à-vis des tumeurs mammaires, parle en faveur de l'idée que ces produits sont différents chimiquement des polymères « traités ».

À considérer simultanément les deux critères incidence et latence des tumeurs mammaires, on peut dire que les polymères « traités » ne sont pas co-cancérigènes. Au contraire, l'ensemble des résultats en question prouve que c'est le benzopyrène qui raccourcit la latence de ce type de tumeurs. Nous retrouvons donc une fois de plus le fait que le benzopyrène administré sous la peau est capable d'exercer à distance une action biologique, en l'occurrence un raccourcissement du temps de latence. On confirme donc ici les conclusions de nombreux chercheurs quant au rôle des hydrocarbures aromatiques cancérigènes dans l'étiologie du cancer mammaire (revues générales de ces travaux dans 9, 10, 11, 12, 13).

L'action des polymères sur les kystes ovariens est comparable à celle qu'ils exercent sur les tumeurs mammaires : seuls les polymères « non-traités » provoquent une inhibition du développement de ces tumeurs bénignes. Ce fait est intéressant si l'on se rappelle qu'il s'agit, comme dans le cas des tumeurs mammaires, de tumeurs du système endocrinien, plus particulièrement de la sphère génitale.

c) *Action toxique générale* — Cette action des polymères, mesurée par la survie du 50 % des animaux, est aggravée par la présence de benzopyrène, même dans le cas des témoins recevant le placebo. Il est par ailleurs remarquable de constater que les polymères « non-traités » sont plus toxiques que les polymères « traités », ce qui représente un nouvel argument en faveur de la différence chimique entre ces deux groupes de substances.

d) *Action pathogène sur divers organes*. — Cette action explique en partie l'action toxique générale, car nous constatons que les polymères « non-traités » font nettement plus de lésions que les polymères « traités ». Par ailleurs, il est très remarquable que les polymères « non-traités » paraissent provoquer environ deux fois plus de fibroses cardiaques, de lésions hépatiques et d'amyloïdoses spléniques qu'il n'en existe spontanément.

Concernant la fibrose cardiaque, sa relation possible avec les polymères de la fumée du tabac est un fait qui mérite beaucoup d'attention, car jusqu'ici, c'est essentiellement à la nicotine et ses dérivés que l'action cardiaque de la fumée de cigarettes a été attribuée.

Par ailleurs, les observations faites sur le foie et la rate ne doivent pas nous laisser indifférents et nécessitent en conséquence un contrôle approfondi.

e) *Remarques finales.* — Ces premières constatations tendent toutes à démontrer que l'action pathogène des polymères de la fumée de cigarettes est à la fois très complexe et très variée, s'exerçant à distance sur de nombreux organes et conditionnant aussi bien la formation des tumeurs provoquées que celle des tumeurs spontanées.

La présence du benzopyrène constitue généralement un facteur aggravant de l'action des polymères; cette substance exerçant aussi une action à distance indéniable, il apparaît clairement que l'absorption de la fumée de cigarette par le poumon peut entraîner des lésions au delà de cet organe.

La protection du fumeur par la prévention des lésions provoquées par l'abus du tabac ne peut en conséquence valablement être entreprise que par des moyens qui réduisent la teneur de la fumée à la fois en polymères et en hydrocarbures cancérigènes. A cet égard, les résultats du traitement du tabac par divers solvants dans des conditions bien déterminées sont très démonstratifs (14) et trouvent ici même confirmation.

CONCLUSIONS

- 1° Il existe dans la fumée du tabac des substances polymérisées qui exercent une action co-cancérigène sur les tumeurs provoquées par le benzopyrène et sur les leucémies spontanées.
- 2° Le pouvoir co-cancérigène des polymères en question peut être modifié (diminué) par traitement préalable du tabac.
- 3° Les polymères provenant de la fumée de cigarettes traitées sont vraisemblablement différents chimiquement des polymères provenant de la fumée de cigarettes non-traitées. Cette hypothèse s'appuie sur les observations suivantes :
 - a) les polymères « traités » n'augmentent pas l'incidence des tumeurs provoquées par le benzopyrène, mais raccourcissent seulement le temps de latence, alors que les polymères « non-traités » augmentent l'incidence tumorale et raccourcissent la latence;
 - b) les polymères « traités » ne raccourcissent pas la latence des leucémies spontanées en l'absence de benzopyrène, ce qui est le cas des polymères « non-traités »;
 - c) les polymères « traités » ne provoquent pas d'inhibition de la formation des tumeurs mammaires et des kystes ovariens, comme le font les polymères « non-traités »;
 - d) les polymères « traités » provoquent moins de lésions au niveau du cœur, du foie et de la rate, que les polymères « non-traités »;

- e) les polymères « traités » diminuent moins la survie des animaux que les polymères « non traités » en présence ou en l'absence de benzopyrène.
- 4° Les polymères agissent à distance probablement sur tous les organes; en particulier, ils augmentent l'incidence de la fibrose cardiaque, des lésions dégénératives ou infiltratives du foie, et de l'amyloïdose splénique.
- 5° Le benzopyrène, administré sous la peau, exerce une action cancérigène locale (formation de sarcomes fibroblastiques), et une action co-cancérigène à distance sur la glande mammaire (raccourcissement du temps de latence des tumeurs mammaires); de plus, il accentue l'action toxique générale des polymères.
- 6° Les conséquences pathologiques possibles de l'absorption abusive de fumée de tabac par le poumon, fumée qui contient à la fois des polymères « non-traités » et des hydrocarbures aromatiques cancérigènes, se trouvent ainsi précisées, de même que les conditions nécessaires à une protection efficace du fumeur.

CONCLUSIONS.

- 1° There are in tobacco smoke polymerized substances exerting a co-carcinogenic action on tumors produced by benzpyren and on spontaneous leukaemias.
- 2° The co-carcinogenic power of the concerned polymers can be modified (reduced) by previous treatment of tobacco.
- 3° Polymers produced by the smoke of treated cigarettes are most probably chemically different from the polymers produced by the smoke of non-treated cigarettes. Such a hypothesis is based on the following observations :
- a) « treated » polymers do not increase the incidence of tumors produced by benzpyren, but only shorten the duration of latence, whereas « non-treated » polymers increase the tumor incidence and shorten the latence;
- b) « treated » polymers do not shorten the latence of spontaneous leukaemias in the absence of benzpyren, which is the case for « non-treated » polymers;
- c) « treated » polymers do not produce inhibition of the formation of mammary tumors and of ovarious kysts, as « non-treated » polymers do;
- d) « treated » polymers produce less lesions of the heart, liver and spleen than « non-treated » polymers;
- e) « treated » polymers reduce in a smaller proportion the survival of animals than « non-treated » polymers in presence or in absence of benzpyren.
- 4° Polymers exert an action at distance probably on all the organs; particularly, they increase the incidence of the cardiac fibrosis, of degenerative lesions or infiltrating lesions of the liver and of the splenic amyloïdosis.

- 5° Benzpyren, injected under the skin, exerts a local carcinogenic action (formation of fibroblastic sarcomas and a co-carcinogenic action at distance on the mammary gland (Shortening of the latence-time for mammary tumors); moreover, it accentuates the general toxic action of polymers.
- 6° The possible pathologic consequences of the abusive absorption of tobacco smoke by the lungs, smoke containing both «non-treated» polymers and carcinogenic aromatic hydrocarbons, are thus precised, as well as the necessary conditions to an efficient protection of the smoker.

SCHLUSSFOLGERUNGEN.

- 1° Im Tabakrauch existieren polymerisierte Substanzen, die eine co-karzinogene Wirkung auf, durch Benzpyren hervorgerufene Tumoren und spontane Leukämien haben.
- 2° Die co-karzinogene Wirkung der fraglichen Polymeren kann verändert werden (vermindert) durch vorausgehende Behandlung des Tabakes.
- 3° Die Polymeren aus nicht behandelten Zigaretten sind wahrscheinlich chemisch anders, als diejenigen aus dem Rauch von behandelten Zigaretten. Diese Hypothese findet ihre Bestätigung in folgenden Beobachtungen ;
 - a) die behandelten Polymeren erhöhen die Häufigkeit der durch Benzpyren provozierten Tumoren nicht, verkürzen aber die Latenzzeit, während die nicht behandelten Polymeren die Tumorfrequenz erhöhen und die Latenzzeit verkürzen ;
 - b) die behandelten Polymeren verkürzen die Latenzzeit der spontanen Leukämien, bei nicht Vorhandensein von Benzpyren nicht, was jedoch der Fall ist, bei nicht behandelten Polymeren ;
 - c) die behandelten Polymeren bewirken keine Inhibition der Bildung von Mammatumoren und Ovarialkysten, wie dies die nicht behandelten Polymeren tun ;
 - d) die behandelten Polymeren bilden weniger Herz, Leber und Milzschäden, als die nicht behandelten ;
 - e) die behandelten Polymeren vermindern weniger die Lebenserwartung der Tiere, als die nicht behandelten, sei es nun bei Vorhandensein oder nicht Vorhandensein von Benzpyren.
- 4° Die Polymeren wirken auf Distanz sehr wahrscheinlich auf alle Organe ; ganz speziell erhöhen sie die Häufigkeit der Herzfibrose, degenerative und infiltrative Leberschäden und die Milzamyloidose.
- 5° Benzpyren unter die Haut verabreicht, hat eine lokale karzinogene Wirkung (Fibrosarkome) und eine erweiterte co-karzinogene Wirkung auf die Mamma (Verkürzung der Latenzzeit der Mamma-Tumoren) ; im weitem erhöht es die toxische Wirkung der Polymere.
- 6° Die pathologischen Konsequenzen der übertriebenen Absorption von Tabakrauch durch die Lungen werden so präzisiert, dass der Rauch einerseits nicht behandelte Polymere und andererseits aromatische karzinogene Kohlenwasserstoffe enthält, und ebenfalls wird dadurch der Weg gewiesen, wie der Raucher wirksam geschützt werden kann.

BIBLIOGRAPHIE.

1. BONNET J. et NEUKOMM S. — *Helv. Chim. Acta* XXXIX, 1724 (1956).
2. BONNET J. et NEUKOMM S. — *Helv. Chim. Acta* XL, 113 (1956).
3. BONNET J. et NEUKOMM S. — *Helv. Chim. Acta* XL, 717 (1957).
4. NEUKOMM S. — *Oncologia* X, 137 (1957).
5. NEUKOMM S. — Proceedings of the 1st Workshop Conference on Lung Cancer. — *American Cancer Soc.* — Virginia Beach, November 7-8, 1957.
6. NEUKOMM S. — *Oncologia* XIII, 252 (1960).
7. BONNET J. et NEUKOMM S. — *Oncologia* X, 124 (1957).
8. MOURON J. C., BONNET J. et NEUKOMM S. — *Oncologia* 13, 271 (1960).
9. SHIMKIN M. B. — Hormones and Mammary Cancer in mice. — A Symposium on Mammary Tumors in Mice, edited by Foret Ray Moulton, National Cancer Institute, USA, 1945.
10. GARDNER W. U. — *Adv. Cancer Res.* I, 1^o.
11. JULL J. W. — Hormonal mechanisms in mammary carcinogenesis in Endocrine Aspects of Breast Cancer. Proceedings of a Conference held at the University of Glasgow 8-10th July 1957. Livingstone, Edimburgh, London, 1958.
12. GRAFFI A. et BIELKA H. — Probleme der Experimentellen Krebsforschung. Geest und Portig. K. G. Leipzig, 1959.
13. NOBLE R. L. et CUTS J. H. — *Cancer Res.* 19, 1125, déc. 1959.
14. NICOD J. L. — (A paraître dans la *Rev. suisse de Médecine préventive*, automne 1961).

Manuscrit reçu le 5 janvier 1961.
