

Corps chimiques et propriétés cancérigènes

Autor(en): **Regamey, J.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **59 (1936-1937)**

Heft 244

PDF erstellt am: **19.04.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-272493>

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.

Corps chimiques et propriétés cancérigènes

PAR

J. REGAMEY

(Séance du 20 janvier, 1937.)

Résumé. — 540 souris ont servi à déterminer le pouvoir cancérigène du goudron de houille, du benzopyrène et du méthylcholanthrène, par des badigeonnages de la peau. Ce dernier produit utilisé encore en injections sous-cutanées et intrapéritonéales, provoque des cancers chez plus de 50 % des animaux. Il est possible que, dans certains états pathologiques, des corps cancérigènes de cette nature prennent naissance dans l'organisme.

Nous connaissons actuellement plusieurs dizaines de produits chimiques, de constitution bien établie et capables de provoquer des cancers chez l'animal, souvent avec une grande intensité. Si l'on met à part un petit groupe disparate et peu important (triphénylbenzène, tétraphénylméthane, ortho-aminoazotoluol), les autres forment une famille très intéressante; ce sont des carbures d'hydrogène à noyaux benzéniques accolés. Outre quelques propriétés physiques communes (spectre de fluorescence), ils possèdent tous cette particularité d'avoir, dans leur molécule, le squelette du phénanthrène; mieux que cela, la plupart d'entre eux sont des dérivés du benzanthrène. (Fig. 1.)

L'homogénéité de ce groupe est telle qu'on peut supposer que la propriété cancérigène est liée à une structure moléculaire déterminée. Quelques auteurs se sont même attachés à rechercher dans l'organisme vivant les corps possédant cette structure ou susceptibles de former des dérivés qui la possèdent. On constate ainsi que les stérols et plus spécialement le cholestérol et ses dérivés (acides biliaires, hormones sexuelles) constituent une famille très voisine des corps cancérigènes et, grâce entre autres aux travaux de Cook et de ses collaborateurs, le passage d'un groupe à l'autre est maintenant établi, *in vitro* tout au moins. Partant d'un dérivé du cholestérol, l'acide désoxycholique de la bile, Cook a pu obtenir le méthylcholanthrène par des réactions relativement simples et qui pourraient être réalisées par l'organisme.

La dégradation du cholestérol (fig. 1) conduit donc d'une part, dans l'organisme, aux hormones sexuelles (folliculine) à propriétés oestrogènes, d'autre part, en laboratoire, aux dérivés du cholanthrène à propriétés cancérigènes. Or, pouvoir cancérigène et pouvoir oestrogène sont très proches l'un de l'autre; tous deux s'exercent sur des processus de croissance; par

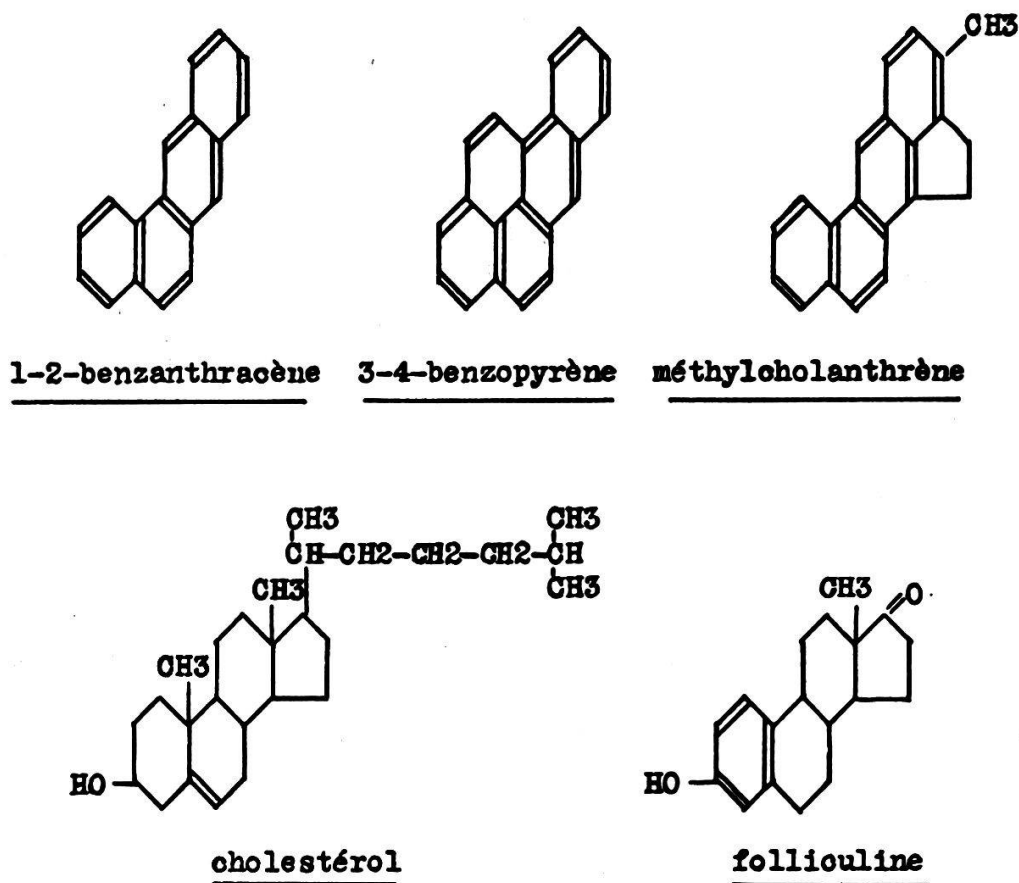


FIG. 1.

ailleurs, ces deux groupes de corps ont nombre de points communs: formules de constitution peu différentes, certains carbures benzéniques, le benzopyrène entre autres, sont capables de déclancher l'oestrus chez la femelle castrée et vice versa; la folliculine, d'après les travaux de Lacassagne, a provoqué expérimentalement des cancers des mamelles.

Le parallélisme entre ces deux voies d'utilisation du cholestérol est si grand qu'il est possible qu'elles existent toutes deux dans la nature; on peut supposer que certains organismes et certains individus sont capables de réaliser la synthèse de corps cancérigènes probablement au cours d'un métabolisme pathologique des stérols.

Si une telle hypothèse se vérifie, elle conduira peut-être à la découverte de l'un des processus de formation du cancer.

En 1935 et 1936, j'ai utilisé deux corps cancérigènes parmi les plus actifs: le benzopyrène et le méthylcholanthrène, et comparé leurs propriétés à celles du goudron de houille.

Les animaux d'expérience sont des souris mâles provenant

Lots No.	N	Apparition du		Nombre de	
		1er Pl.	1er Ca.	Pl. %	Ca. %
<u>Goudron de houille</u>					
157	24	61	166	58	4
159	25	105	175	56	12
166	22	77	273	73	5
169	26	125	188	42	15
190	23	91	161	52	13
208	20	73	171	65	10
moy	23	89	189	57,7	9,8
<u>Goudron + 1% benzopyrène</u>					
173	19	111	132	84	15
174	23	111	139	44	26
181	18	98	126	56	22
189	27	98	126	74	15
207	18	76	132	86	17
moy	21	99	131	68,8	19,0
<u>Benzopyrène 0,3% dans benzène</u>					
212	26	61	103	58	15
221	30	69	132	83	30
229	11	82	117	55	27
moy	22	71	117	65,3	24,0
<u>Méthylcholanthrène 0,3% dans benzène</u>					
211	30	75	117	83	20
222	30	27	83	60	13
228	28	33	89	36	11
moy	29	45	96	59,7	14,7
<u>Méthylcholanthrène 2 mgr. sous-cut.</u>					
242	22	--	109	--	59

FIG. 2.

de l'élevage établi à Lausanne par A. de Coulon. Ils sont répartis en lots de 30 et soumis simultanément au même traitement. La nourriture consiste en pain mouillé, graines et salade. Les applications sur la nuque épilée sont faites au pinceau pour le goudron et à la pipette pour les autres substances préalablement dissoutes dans le benzène; elles ont lieu

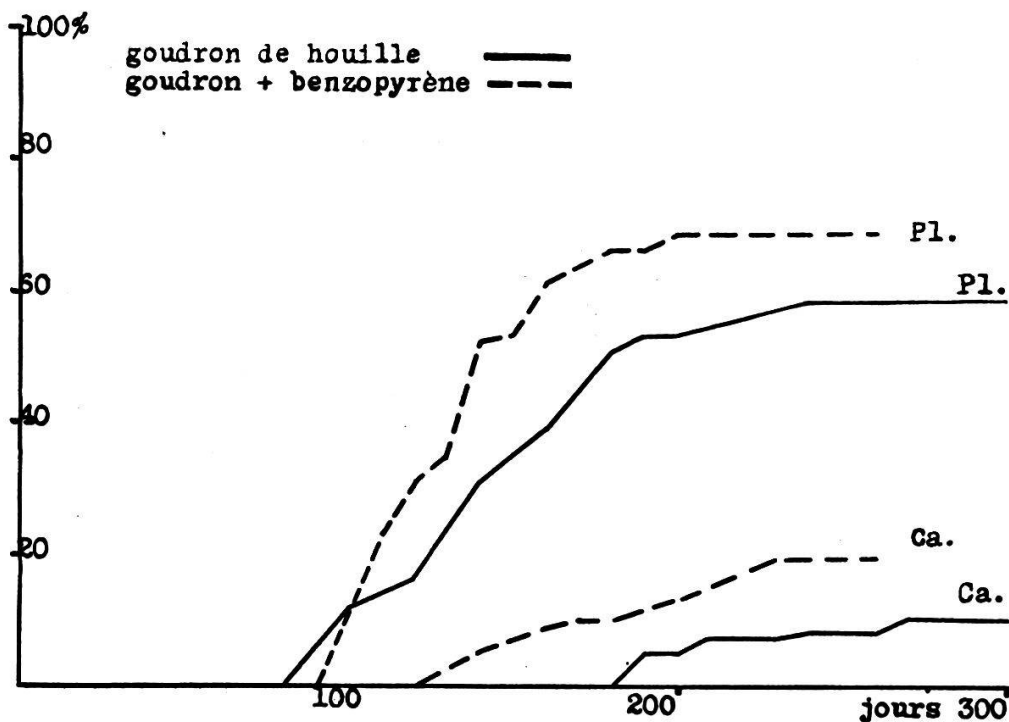


FIG. 3. — Courbes d'apparition des papillomes (Pl.) et des cancers (Ca.) chez des souris badigeonnées avec du goudron de houille —, lots 157, 159, 166, 169, 190 et 208 réunis, et avec du goudron de houille additionné de 1% de benzopyrène - - -, lots 173, 174, 181, 189 et 207 réunis.

2 et 3 fois chaque semaine, exactement 5 fois en 14 jours et sont poursuivies jusqu'à l'apparition d'un cancer. La réaction de la peau est bien connue et chaque semaine on note le nombre des papillomes (Pl.) et le nombre des cancers (Ca.). Les résultats de ces observations sont résumés pour chaque lot dans le tableau de la figure 2. Ce tableau donne, outre le nombre maximum de tumeurs développées (en %), le nombre de jours écoulés entre le premier badigeonnage et l'apparition de la première tumeur bénigne (Pl.) ou maligne (Ca.). Le calcul des pourcentages de tumeurs est établi non pas par rapport au nombre de souris traitées (30 par lot), mais par rapport au nombre N d'animaux vivants lors de l'apparition du premier papillome; l'utilisation de ce nombre de base N se

révèle avantageuse, ainsi que l'ont montré Vlès et A. de Coulon.

Enfin les résultats des lots soumis au même traitement sont réunis dans les figures 3 et 4; ces courbes d'apparition des tumeurs en fonction du temps sont une image de la cancérisation et permettent de comparer immédiatement les propriétés des substances utilisées.

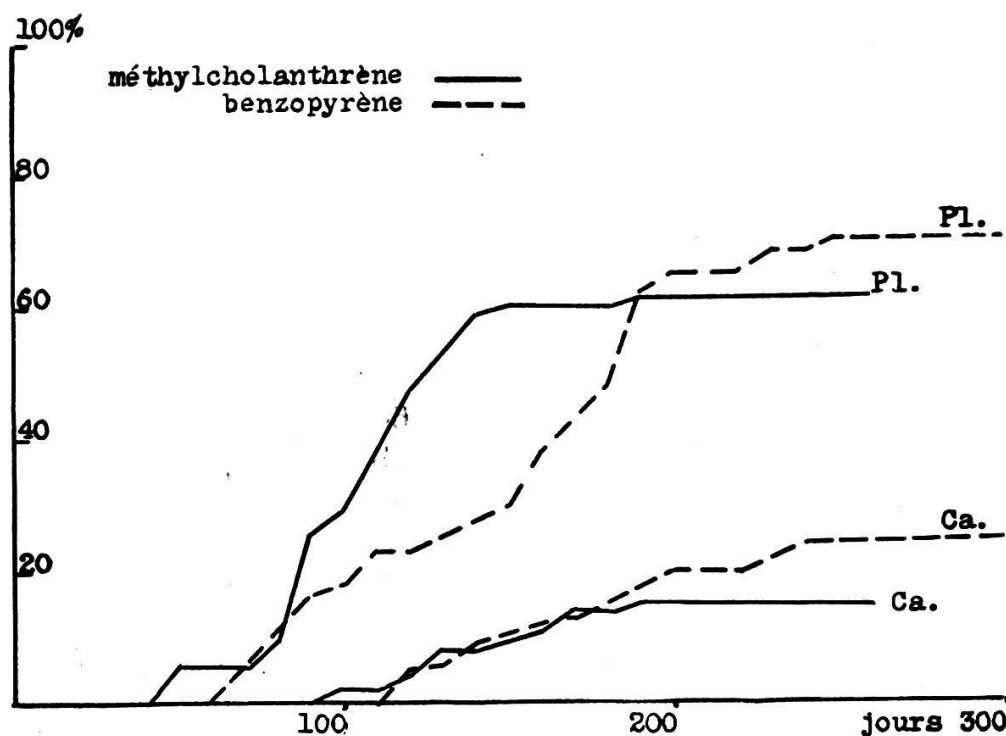


FIG. 4. — Courbes d'apparition des papillomes (Pl.) et des cancers (Ca.) chez des souris badigeonnées avec du méthylcholanthrène (0,3% dans le benzène) —, lots 211, 222 et 228 réunis et avec du benzopyrène (0,3% dans benzène) - - -, lots 212, 221 et 229 réunis.

Goudron de houille.

180 souris, réparties en 6 lots, sont badigeonnées avec du goudron de houille pur, prélevé en 1935 à l'usine à gaz de Lausanne. 140 animaux sont encore en vie lorsque le premier papillome se déclare et sur ce nombre 80, soit 57% environ, ont présenté des papillomes et 14, soit 10%, ont eu un cancer. Les premières tumeurs apparaissent au bout d'un temps moyen de 89 jours pour les papillomes et de 189 jours pour les cancers.

Ces chiffres sont inférieurs à ceux que donnent Vlès, A. de Coulon et A. Hugo pour des souris du même élevage; cela tient vraisemblablement à des différences de composition du goudron. Ces auteurs ont du reste constaté qu'un même échantillon de goudron ne donne pas les mêmes résultats en 1932

qu'en 1935, ce qui est attribué aux réactions chimiques incessantes à l'intérieur du goudron.

Benzopyrène.

Le 3-4-benzopyrène (fig. 1), hydrocarbure à 5 noyaux benzéniques accolés, existe en petite quantité dans le goudron d'où il a été extrait par Cook. Il est maintenant préparé par synthèse et existe dans le commerce à l'état cristallisé ¹.

Dans une première expérience, j'ai badigeonné 5 lots, soit 150 souris, avec le même goudron que précédemment, mais additionné de 1% de benzopyrène.

L'influence de ce mélange sur l'apparition des papillomes est presque nulle; le temps de latence s'est même allongé de 89 à 99 jours et le nombre des tumeurs a peu augmenté, en moyenne de 57,7% à 68,8%. Par contre, on relève une aggravation manifeste de la carcinogénèse; les cancers apparaissent avec une avance de près de 60 jours (de 189 à 131 jours) sur les lots précédents et le nombre de tumeurs a doublé, passant de 9,8% à 19% en moyenne.

Dans une seconde expérience comprenant 3 lots, le benzopyrène est dissous à raison de 0,3 gr. dans 100 cc. de benzène. Les temps de latence deviennent alors respectivement de 71 j. (Pl.) et de 117 j. (Ca.) en moyenne et le nombre de tumeurs est de 65,3% pour les papillomes et de 24% pour les cancers.

Cette solution, appliquée à raison de 1 goutte chaque fois, s'étend rapidement sur toute la surface de la nuque et provoque des cancers plus volumineux et plus étendus que le goudron.

Méthylcholanthrène.

La synthèse du méthylcholanthrène (fig. 1) réalisée par différents procédés et différents auteurs, Wieland et Dane, Cook et Haslewood, Fieser et Newmann, établit nettement sa formule de constitution et ses relations avec le cholane et les acides biliaires ².

Je l'ai utilisé tout d'abord dans les mêmes conditions que le benzopyrène, c'est-à-dire en solution benzénique à 0,3% et appliqué aux souris des lots 211, 222 et 228. Dans cette expérience, le méthylcholanthrène a montré des propriétés cancérigènes aussi énergiques que le benzopyrène, mais réparties

¹ J'ai utilisé le 1-2-benzopyrène de la maison Hoffmann-La Roche; ensuite d'une récente révision dans la numérotation des noyaux du pyrène, ce corps doit être désigné plutôt sous le nom de 3-4-benzopyrène.

² Le méthylcholanthrène provenait des laboratoires Meurice de l'Union chimique belge.

un peu différemment. Le nombre de tumeurs est plus faible: papillomes 59,7% au lieu de 65,3% et cancers 14,7% au lieu de 24%; par contre, elles se sont développées plus rapidement; le premier papillome apparaît au bout de 45 jours et le premier cancer au bout de 96 jours en moyenne. Dans le lot 222, le premier papillome s'est déclaré même 27 jours et le premier cancer 83 jours après le début du badigeonnage. La souris en question avait reçu alors 30 fois une goutte de solution, ce qui représente environ 1,5 mgr. de substance active. Il est probable que des quantités beaucoup plus faibles sont encore capables de provoquer des cancers; d'autres expériences sont du reste en cours à ce sujet.

Dans l'espoir d'obtenir d'autres cancers que des épithéliomas et de mettre si possible en évidence une action générale du méthylcholanthrène, j'ai injecté cette substance de différentes manières et dans différents organes; la plupart de ces expériences ne sont pas terminées, aussi je rapporterai seulement les résultats de deux d'entre elles :

1. Le méthylcholanthrène, broyé avec de la dextrine et un peu d'eau, est moulé en bâtonnets solides puis injecté avec un trocard sous la peau du flanc. Chacune des 30 souris du lot 242 reçoit ainsi 2 mgr. de substance active en une seule injection. Le premier cancer est bien développé 109 jours plus tard; il s'agit d'une tumeur sous-cutanée à cellules fusiformes; à ce moment, 22 souris sont encore en vie et par la suite, 13 d'entre elles soit 59% sont mortes avec des cancers du même type.

2. Le méthylcholanthrène préparé de la même façon est injecté à raison de 1 mgr. dans le péritoine. 30 souris sont ainsi traitées le 16-XI-36; 5 sont encore en vie actuellement et 11 sont déjà mortes avec des tumeurs malignes à cellules fusiformes localisées sur divers organes de la cavité abdominale: estomac, intestin, rate, mésentère, diaphragme.

En comparant ces résultats avec ceux d'autres auteurs, Sannié, Oberling et Guérin, Maisin, on constate que les souris de Lausanne ont donné très peu de tumeurs. Cela peut tenir à une différence de technique ou aussi à une certaine résistance des animaux, résistance au cancer qui semble se manifester sous d'autres formes encore. Enfin, la précision du diagnostic peut aussi jouer un rôle; toutes les souris cancéreuses font l'objet d'une biopsie et le diagnostic de cancer n'est porté qu'après l'examen histologique; ceux-ci sont toujours faits par M. le professeur J.-L. Nicod, que je remercie vivement ici. Cette façon de procéder élimine nombre de cas douteux.

Quoi qu'il en soit, les résultats de ces différents lots sont comparables entre eux et on peut en conclure que le méthylcholanthrène est capable, tout comme le benzopyrène, de provoquer un nombre important de cancers chez la souris et dans un temps relativement très court. Ceci justifie l'importance biologique que l'on accorde aux dérivés du cholanthrène et j'espère avoir prochainement l'occasion de revenir plus en détails sur le rôle qualitatif et quantitatif qu'ils jouent dans la carcinogénèse expérimentale.

(Travail du Centre anti-cancéreux romand. Lausanne.)

Auteurs cités.

On trouvera un index bibliographique des travaux sur les corps cancérogènes dans :

- COOK, HASLEWOOD, HEWETT, HIEGER, KENNAWAY and MAYNEORD. — Chemical compounds as carcinogenic agents. Rapport au 2^{me} congrès international du cancer, Bruxelles 1936, t. 1.
- LACASSAGNE. — Hormones oestrogènes et adénocarcinome mammaire de la souris. *C. R. Soc. biol.*, 1936, T. 122, N° 17, p. 183.
- MAISIN et COOLEN. — Au sujet du pouvoir cancérogène du méthylcholanthrène, *C. R. Soc. biol.*, 1936, T. 123, N° 26, p. 159.
- SANNIÉ, OBERLING et GUÉRIN. — Les modalités de l'action cancérogène du 1-2-benzopyrène, *C. R. Soc. biol.*, 1935, T. 120, p. 1196.
- OBERLING, SANNIÉ et GUÉRIN. — Recherches sur l'action cancérogène du 1-2-benzopyrène, *Bull. de l'Assoc. française du cancer*, 1936, T. 25, N° 2, p. 122.
- VLÊS, F., A. DE COULON et A. UGO. — Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme: 11^{me} part. Etudes statistiques sur le cancer de goudron et les facteurs de son évolution. — 17^{me} part. Nouvelles recherches sur l'évolution statistique des cancers de goudron. — 20^{me} part. Diverses actions sur le cancer du goudron. — *Arch. de phys. biol.* 1932, T. 9, N° 3-4, p. 209; 1933, T. 10, N° 4, p. 304; 1935, T. 12, N° 2-3.
-