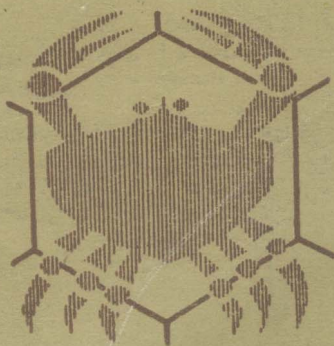


CANCÉRISATION
PAR LES
SUBSTANCES CHIMIQUES
ET
STRUCTURE MOLÉCULAIRE

Alberte PULLMAN & Bernard PULLMAN

PRÉFACE
DU PROFESSEUR A. LACASSAGNE



ALBERTE PULLMAN
MAÎTRE DE RECHERCHES
AU CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

et

BERNARD PULLMAN
MAÎTRE DE CONFÉRENCES
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE PARIS

CANCÉRISATION
PAR LES
SUBSTANCES CHIMIQUES
ET
STRUCTURE MOLÉCULAIRE

PRÉFACE

du Professeur **A. LACASSAGNE**
MEMBRE DE L'INSTITUT

MASSON ET C^o, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1955

*Tous droits d'adaptation,
de traduction et de reproduction,
par tous procédés, y compris
la photographie et les microfilms,
= réservés pour tous pays =*

*Copyright 1955 by Masson et C^{ie}
(Printed in France).*

PRÉFACE

LA COMPRÉHENSION DU MÉCANISME de la cancérisation cellulaire représentée, aux yeux de maints spécialistes, l'objectif principal des recherches en cancérologie, la clef devant permettre d'ouvrir l'accès à la connaissance de la vraie nature de la maladie. Le problème peut s'énoncer ainsi : pourquoi et comment une cellule d'un organisme vivant subit-elle une altération de son fonctionnement physiologique qui aboutit à l'acquisition de certains caractères nouveaux, transmissibles aux cellules-filles ?

On sait que ces caractères nouveaux consistent essentiellement en une accélération de la croissance et, conséquemment, une augmentation du taux des divisions. Un tissu pathologique prendra alors naissance à partir de la cellule devenue normale, et menacera d'envahir tout l'organisme par sa prolifération incessante. Désormais, tout se passe comme si les cellules cancérisées étaient incapables d'obéir aux influences régulatrices (probablement neuro-hormonales) qui commandent le rythme des divisions chez les cellules de même espèce, mais non cancéreuses.

Un pas considérable a été réalisé lorsque, guidé par l'observation de tumeurs survenant comme des accidents ou des maladies professionnelles, on reconnut certains facteurs étiologiques au moyen desquels il devint facile de provoquer expérimentalement, à volonté peut-on dire, des tumeurs malignes chez l'animal. Parmi les agents de cancérisation, les deux plus anciennement connus et les plus fidèles sont : certaines radiations ; certaines substances chimiques. Ces « cancérogènes » sont devenus des moyens expérimentaux largement utilisés depuis une trentaine d'années.

Au Laboratoire de radiobiologie de l'Institut du Radium, il était naturel que l'on s'adressât aux radiations ionisantes pour aborder le problème de la cancérisation expérimentale.

L'étude des effets produits par ces rayonnements sur des cellules vivantes très diverses conduisit à admettre que chacun des principaux types de radiolésions (qui se retrouvent sensiblement les mêmes quel que soit l'objet biologique utilisé) correspondrait à l'atteinte d'un organe particulier de la cellule, à une « cible » spéciale. Par analogie, on imagina que la cancérisation (autre type de radiolésion) pourrait être la conséquence de l'altération d'une formation cytologique supposée qui, réceptrice des stimulus extracellulaires, commanderait la mise en marche de la division. Mais, avant de se poser la question du siège de cette fonction, il importait de rechercher si des arguments expérimentaux pouvaient être trouvés en faveur de l'hypothèse.

Faute d'avoir pu concevoir un moyen d'y parvenir directement avec les radiations, on se résolut à rechercher cette vérification par le truchement de la chimiocarcinogénèse. On partit de l'idée que les molécules chimiques cancérigènes (qui sont des toxiques) doivent agir comme les radiations; en se fixant sur la formation servant de régulateur des divisions cellulaires, elles en entraîneraient la désintégration.

L'expérience qui paraissait devoir être démonstrative fut entreprise en 1942; elle consistait à employer, comme antagoniste d'un corps cancérigène, les molécules d'un autre corps chimiquement voisin, mais inactif. La fixation d'un certain nombre de molécules de ce deuxième corps devait, en empêchant celle d'un certain nombre de molécules cancérigènes, retarder la cancérisation. Ce résultat prévu fut en effet obtenu (LACASSAGNE, BUU-HOÏ et CAGNANT, 1944).

En 1943, j'avais eu l'attention attirée par la brève analyse d'un travail d'Otto Schmidt paru en 1941, prétendant fournir l'explication du mécanisme d'action des substances cancérigènes. La concentration d'électrons mobiles en un point particulier de leur molécule catalyserait dans la cellule une réaction chimique, conduisant à la cancérisation considérée comme une mutation.

Intrigué par cette théorie dont je ne pouvais apprécier le bien-fondé puisqu'elle reposait sur des calculs de mécanique ondulatoire, je demandai à R. DAUDEL de prendre connaissance des mémoires originaux. Il s'agissait d'une application purement spéculative au cancer de nouvelles conceptions de chimie théorique; mais qui, si on la pouvait vérifier expérimentalement, devait ajouter du poids à l'explication que nous avions donnée des premiers résultats de nos recherches en cours. Aussi nous y fîmes allusion lorsque nous eûmes à publier de nouveaux cas probants d'antagonismes entre hydrocarbures polycycliques d'inégale activité cancérigène (LACASSAGNE, BUU-HOÏ, DAUDEL et RUDALI, 1944).

Cependant, je ne me doutais pas de l'énormité du travail que représentait la tâche dont je demandais à R. DAUDEL de se charger. Dans mon ignorance mathématique, je ne me rendais pas compte de ce que représentait la quantité de calculs difficiles destinés à chiffrer la valeur respective de chacun des indices devant permettre d'aboutir à la probabilité de localisation de chaque électron mobile d'une molécule aussi compliquée que celle d'un hydrocarbure à 4 ou 5 cycles benzéniques.

Néanmoins, R. DAUDEL se mit à l'étude du problème. J'eus bientôt la possibilité de lui adjoindre une mathématicienne spécialisée, M^{lle} BUCHER. Celle-ci, devenue M^{me} PULLMAN, allait faire accomplir à la question un pas important.

Avec la méthode et la patience d'un linguiste s'efforçant d'arracher à des caractères graphiques le secret d'un idiome disparu, elle rechercha par ses calculs une variable commune dans les molécules des principaux hydrocarbures polycycliques dont le degré d'activité cancérigène était expérimenta-

lement établi. Elle fut ainsi conduite à reconnaître une relation quantitative entre cette propriété biologique et la charge électronique localisée dans la région mésophénanthrénique, sur la double liaison et les deux carbones adjacents. Dans ses publications de 1945, elle dénomma cette zone « la région K ». Ainsi paraissait découvert sur la molécule le siège topographique où, en cas de densité électronique dépassant un certain seuil, des réactions d'addition seraient susceptibles de se produire, permettant au cancérogène de se fixer sur un substrat de la cellule.

Un premier fil conducteur était trouvé, qui fut l'origine des nombreuses recherches auxquelles A. et B. PULLMAN se sont consacrés depuis. L'influence des substituants (en particulier du radical méthyle) qui invertissent parfois totalement l'activité cancérogène selon la position qu'ils occupent sur la molécule, fut interprétée : par transfert des charges évaluées par le calcul, ils dépriment ou exhaussent la concentration des électrons sur la région K. A cause des positions préférentielles au niveau desquelles se produisent certaines réactions chimiques, il convenait d'y trouver les conditions électroniques qui en font des centres secondaires de réactivité : ce furent la « région L » mésoanthracénique ; puis la « région M » correspondant à des carbones sur lesquels se font les hydroxylations qui président aux premières transformations métaboliques du cancérogène. Enfin un gros effort fut fait pour étendre la théorie à d'autres groupes chimiques dans lesquels se rencontrent des substances cancérogènes : sur les molécules de ces dernières, des régions de forte concentration électronique furent reconnues analogues de la région K. En une dizaine d'années, des assises mathématiques sérieuses étaient édifiées, qui manquaient à la théorie de Schmidt ; la valeur explicative de celle-ci se précisait.

Toutefois, la nature des arguments apportés, tirés d'un domaine étranger (pour ne pas dire impénétrable) à la plupart des biologistes, exigeait d'eux une sorte d'acte de foi. Mais bientôt, se manifestèrent des recoupements de différentes sortes. Des auteurs étrangers, utilisant une autre méthode de calcul, celle des orbitales moléculaires, aboutissaient à des résultats concordants. Des biochimistes exploraient les points de réactivité particulière des molécules en les soumettant à certains réactifs appropriés ; ils confirmaient les qualités « cancérogénophores » de la zone K et le rôle important des zones L et M. D'autre part, en 1948, ayant soumis au calcul des théoriciens les formules d'une quinzaine de composés nouveaux en préparation au Laboratoire, l'ordre d'activité cancérogène qui me fut indiqué concordait à peu près avec celui qui fut ultérieurement établi par l'expérimentation sur l'animal. Ces différentes épreuves concouraient donc à donner une certaine vraisemblance à la théorie d'Otto Schmidt.

En dépit de ces présages favorables, on remarquera la prudence avec laquelle A. et B. PULLMAN présentent les conclusions générales de l'exposé et les résultats de leurs propres recherches.

Personnellement, mon incompetence mathématique m'autorise à moins

de réserves ; car, dans le domaine biologique, on est bien souvent contraint de se satisfaire de solutions conjecturales. Aussi m'apparaît-il que la théorie électronique de l'action cancérogène des agents chimiques se présente aujourd'hui comme la plus cohérente de celles proposées jusqu'ici. Elle confirme et explique la fixation de molécules actives sur un substrat intracellulaire, démontrée récemment par des chercheurs américains qui ont mis en évidence la formation de complexes protéines-cancérogènes chimiques. Cette fixation se présente comme l'amorce de la chaîne des réactions qui pourraient avoir pour terme la suppression fonctionnelle d'un organe régulateur de la division cellulaire.

Certes, maints problèmes fondamentaux ne se trouvent pas résolus. Quel est ce substratum biologique ? Quelles réactions secondaires en entraînent l'altération ?

Si, d'une part, les résultats fournis par le développement de la théorie ont justifié mon interprétation initiale du phénomène d'antagonisme des hydrocarbures d'inégal pouvoir cancérogène (qui fut le point de départ des recherches), en outre ils m'ont fourni la satisfaction de voir que les équipes de théoriciens constituées pour cela à l'Institut du Radium ont brillamment contribué à faire progresser la question de la cancérisation chimique.

Toutefois, mes efforts pour maintenir un groupement de travailleurs (chimistes organiciens, biologistes, théoriciens, etc.) aptes à étudier les différents aspects des problèmes auraient été vains, s'ils n'avaient pas été soutenus par le Centre National de la Recherche Scientifique qui m'a accordé les collaborateurs demandés, et par le Public Health Service des U. S. A. qui a généreusement subventionné cette recherche.

Le volume rédigé par A. et B. PULLMAN représente une mise au point actuelle d'une question qui est probablement appelée à se modifier encore dans l'avenir. Les auteurs s'étaient donné comme objectif de la présenter sous une forme intelligible aux biologistes cancérologues. Ils sont parvenus à exposer un problème particulièrement spécial et difficile, avec une clarté qui n'exclut pas la précision (en l'absence cependant de tout développement mathématique). On ne saurait assez les féliciter de leur réussite.

A. LACASSAGNE.

INTRODUCTION

UN TRENTAINE D'ANNÉES SE SONT ÉCOULÉES depuis le jour où l'on a pu mettre en évidence la possibilité d'une production expérimentale du cancer à l'aide de substances chimiques de structure définie. Durant cette trentaine d'années ce domaine de recherches a connu un développement prodigieux. La dernière édition du Recueil de Hartwell, qui contient une liste de tous les composés étudiés jusqu'à 1951 au point de vue de leur activité cancérogène, cite les noms de 1 329 substances dont 322 se sont avérées actives. Plus de 3 000 publications leur ont été consacrées et qui viennent de tous les pays du monde.

La découverte de la possibilité d'une induction expérimentale du cancer a suscité de grands espoirs. En effet il paraissait naturel de supposer qu'une telle expérimentation devrait conduire assez rapidement à une élucidation du mécanisme de la cancérisation et par conséquent ouvrir peut-être des voies à une thérapeutique appropriée. Malheureusement il n'en a pas été ainsi et malgré un prodigieux déploiement de méthodes chimiques et physicochimiques, le mécanisme de la cancérisation par les substances chimiques reste, aujourd'hui encore, un mystère.

Un des problèmes principaux qui se posent dans les recherches qui ont pour objet la solution de ce mystère est l'établissement d'une relation ou de relations entre l'activité cancérogène des molécules et leur structure. En effet, l'activité est extrêmement sensible à des modifications, même très limitées, de la structure moléculaire. Le problème relève de toute évidence de la configuration intime de ces composés. Or, bien que cette configuration puisse être atteinte dans une certaine mesure par toute une série de techniques expérimentales et bien que celles-ci aient été largement employées dans ce but, aucun résultat satisfaisant n'a pu être obtenu de cette façon pendant longtemps.

A partir de l'année 1940 une technique nouvelle a été appliquée à l'examen de ce problème. Cette technique est basée sur l'étude théorique de la structure des molécules cancérogènes à l'aide de procédés mathématiques issus de la mécanique ondulatoire. L'appel à de tels procédés peut paraître surprenant à première vue, mais seulement à première vue. En effet, il est bien établi aujourd'hui que les méthodes de la mécanique ondulatoire offrent un moyen extrêmement puissant pour l'élucidation de la structure fine, « structure électronique » des molécules. Une science nouvelle, la chimie théorique, s'est fondée et a vite connu un développe-

ment important, science dont l'objet consiste justement en une étude approfondie de la structure moléculaire à l'aide de ces méthodes.

L'application de la chimie théorique à l'étude du problème de la relation entre la structure électronique et le pouvoir cancérogène des molécules a indiscutablement ouvert une époque nouvelle dans le développement de ce problème. Non seulement des relations relativement satisfaisantes (bien que loin de l'être encore complètement) ont pu être établies, pour la première fois, entre certaines caractéristiques précises de la structure moléculaire et l'activité pathogénique, mais un grand nombre de résultats expérimentaux les plus divers, dont la relation exacte avec ce problème n'apparaissait pas clairement auparavant, ont reçu une interprétation et acquis une signification nouvelle. De plus, les recherches théoriques ont eu une influence profonde sur la marche même des travaux expérimentaux : elles en ont guidé certains, suscité d'autres. Dans l'ensemble, l'utilisation de la chimie théorique a fait faire au problème de la relation entre la structure moléculaire et l'activité cancérogène des substances chimiques des progrès certains.

Le but de ce livre est de décrire l'état actuel des résultats obtenus dans ce domaine, étant bien entendu qu'il s'agit là à la fois des résultats théoriques et de leur corrélation avec les divers résultats expérimentaux disponibles. Les deux s'enchevêtrent d'ailleurs tellement qu'il n'est guère possible de les considérer longtemps séparément.

Une des questions les plus difficiles qui se soient posées à nous lors de la rédaction de cet ouvrage a eu trait à la présentation des conceptions mathématiques qui sont à la base de l'étude du problème du cancer par la chimie théorique. En effet, trois possibilités s'offraient à nous. En premier lieu, décrire ces procédés d'une façon détaillée et complète. Dans l'absolu c'est probablement la meilleure façon de faire. En pratique, il nous est vite apparu qu'en procédant ainsi nous risquions de passer à côté du but que nous nous sommes proposé. En effet, le problème du cancer intéresse des savants provenant des disciplines les plus diverses, chimistes organiciens, biochimistes, physicochimistes, médecins, pharmaciens, etc. et il était dans notre intention première que cet ouvrage leur soit utile à tous. Or une description détaillée des procédés de la chimie théorique comporterait des développements mathématiques tout à fait incompatibles avec cette intention. Il fallait donc renoncer à une ambition aussi vaste.

Le deuxième procédé consisterait à donner des méthodes théoriques une description « moyenne » qui sans être trop schématique comporterait néanmoins une certaine dose de mathématiques. Après quelques tentatives de ce genre, il nous est toutefois vite apparu qu'un tel procédé serait certainement le moins réussi et risquerait de mécontenter tout le monde :

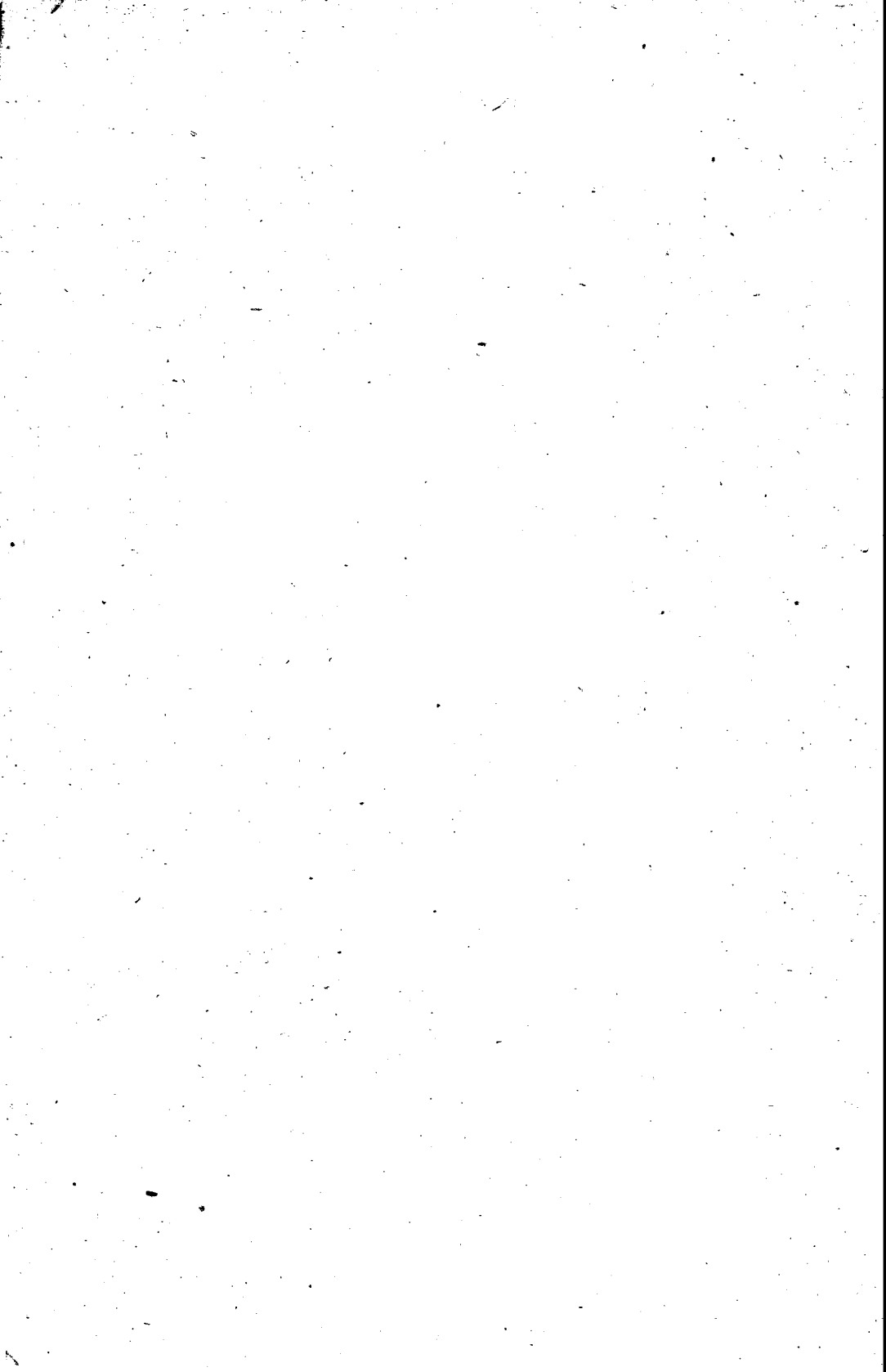
selon leur formation mathématique, les uns trouveraient cet exposé trop simple, d'autres trop difficile, etc.

Enfin la troisième façon de faire, à laquelle nous nous sommes finalement ralliés, consistait à ne donner des méthodes théoriques utilisées ici qu'une description simple qui, tout en restant rigoureusement correcte, soit presque totalement dépourvue de développements mathématiques. Cela nous a paru, pratiquement, le seul moyen de rendre ce livre accessible à ces vastes groupes de chercheurs différents auxquels nous le destinions. En réalité, cette solution nous a paru d'autant plus justifiée qu'un ouvrage antérieur que nous avons publié en 1952 sur *Les théories électroniques de la chimie organique* (Masson et C^{ie}, éd.) contient cette description détaillée des méthodes mathématiques de la chimie théorique auxquelles il est fait appel ici. Par conséquent, ceux qui par leur formation auraient préféré trouver dans ces pages tous les détails techniques sur les procédés de calcul utilisés pour déterminer la structure électronique des molécules cancérogènes, ou ceux que ce livre incitera à vouloir connaître ces détails, les trouveront facilement dans l'ouvrage précité.

Pour terminer, qu'il nous soit permis de remercier ici tous ceux qui, de près ou de loin, nous ont aidés de quelque façon que ce soit à la réalisation de cet ouvrage. Nos remerciements tout particuliers s'adressent, en premier lieu, à M. le Professeur A. Lacassagne qui, il y a déjà une dizaine d'années, a attiré notre attention sur ce sujet et qui depuis nous a constamment guidés dans le domaine des problèmes biologiques et ne nous a jamais ménagé son aide et ses conseils. Parallèlement, nous devons toute notre reconnaissance à M. le Professeur L. de Broglie pour l'intérêt constant qu'il a pris au développement de nos travaux théoriques.

Nous tenons également à remercier ici nos nombreux amis français et étrangers avec qui nous avons eu, à de nombreuses reprises, l'occasion de discuter de divers problèmes soulevés dans ce livre, en particulier MM. les Professeurs Badger, Boyland et Haddow ainsi que ceux qui ont bien voulu lire le manuscrit de cet ouvrage et nous ont fait part de leurs observations, en particulier le Dr Courtial, M^{me} Berthod, MM. Berthier et Lederer. Nous remercions également, pour un utile échange de correspondance, MM. les Professeurs Lucas, Nakajima et Waters.

A. P. et B. P.



CHAPITRE I

ACTIVITÉ CANCÉROGÈNE DES MOLÉCULES AROMATIQUES.

RAPPEL DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES

1. — INTRODUCTION

A part quelques rares dérivés minéraux de l'arsenic, du zinc, du nickel, du glucinium, du sélénium, etc. et diverses poussières métalliques, toutes les substances cancérogènes appartiennent à la chimie organique. Les molécules actives peuvent être divisées en trois familles principales :

1° les hydrocarbures aromatiques polybenzéniques, leurs dérivés et composés apparentés;

2° les azoïques, dérivés de l'azobenzène;

3° les stilbéniques, dérivés de l'amino-4 stilbène.

En toute rigueur il conviendrait aussi de considérer un quatrième groupe contenant des composés actifs divers tels l'amino-2 fluorène, l'uréthane, les moutardes azotés, certains stéroïdes, etc.

Parmi ces groupes principaux une place particulièrement importante revient aux molécules aromatiques polybenzéniques et cela pour plusieurs raisons. En premier lieu pour des raisons historiques, les hydrocarbures polybenzéniques ayant été les premières substances chimiques pures reconnues comme cancérogènes. En second lieu parce qu'ils constituent la famille la plus vaste et la plus variée des molécules actives dans laquelle la relation entre la structure et l'activité a été la plus étudiée au point de vue expérimental. Finalement, parce que c'est aussi la famille pour laquelle les recherches théoriques concernant la même relation, recherches mettant en jeu des procédés de calcul issus de la mécanique ondulatoire, ont été les plus développées et ont fourni les résultats les plus appréciables. Pour ces raisons nous nous occuperons essentiellement dans le présent volume de ce groupe de molécules. Néanmoins la dernière partie de l'ouvrage sera consacrée à un court exposé des résultats obtenus pour les familles de cancérogènes issus de l'azobenzène et de l'amino-4 stilbène.

Remarquons que cette division du sujet en l'étude des hydrocarbures polybenzéniques d'une part et des molécules azoïques et stilbéniques d'autre part, se justifie également par les différents aspects de leur activité

cancérogène. A ce point de vue les molécules azoïques et stilbéniques ne paraissent pas être, en effet, strictement comparables aux hydrocarbures polybenzéniques (1). Ainsi ces derniers produisent essentiellement des tumeurs locales, à l'endroit de l'application du cancérogène. Ils sont capables de produire ces tumeurs dans une grande variété d'organes différents et dans plusieurs espèces d'animaux. Les composés les plus actifs de cette série sont, en plus, cancérogènes à très faible dose et produisent des tumeurs après une période de latence relativement courte. En revanche, les cancérogènes de la série des azoïques, par exemple, ont un comportement bien différent : leur action est lente, il est nécessaire d'en utiliser de fortes doses, et de plus ils ne donnent en majeure partie que des cancers du foie. De même les dérivés de l'amino-4 stilbène forment un groupe à part et produisent des tumeurs à la fois à l'endroit de leur application et à distance, tumeurs dont la distribution et la nature rappellent celles dues à ce cancérogène particulier qu'est l'acétamido-2 fluorène.

Par conséquent il paraît bien naturel à ce point de vue aussi de dissocier ces différents groupes de cancérogènes et d'examiner séparément, dans chaque groupe, la relation qui peut exister entre la structure et l'activité. Il n'est pas exclu, bien sûr, d'envisager ensuite, dans une extension d'une telle étude, de comparer entre eux et de réunir dans une théorie homogène et unique les résultats relatifs à ces groupes séparés. Tel doit être même, de toute évidence, le but ultime de la théorie, bien qu'il ne soit nullement évident, *a priori*, que ce but soit accessible, les différents groupes de cancérogènes pouvant avoir des mécanismes d'action très différents les uns des autres et mettre en jeu par conséquent des caractéristiques de structure différentes. Mais c'est néanmoins le but à poursuivre. Nous verrons d'ailleurs au cours de cet ouvrage que, bien qu'une théorie tout à fait unique susceptible d'englober toutes les molécules expérimentées paraisse difficile à établir à l'heure actuelle, des éléments communs peuvent néanmoins être dégagés qui se rapportent aux différentes familles des cancérogènes précitées.

Le présent chapitre est consacré à un rappel des principaux résultats expérimentaux relatifs à l'activité cancérogène des hydrocarbures polybenzéniques, leurs dérivés et composés apparentés. La majeure partie des données citées provient de l'excellente compilation de J. L. Hartwell (2) dans laquelle on pourra trouver toutes les références originales. Nous n'avons cité que peu de références particulières relatives à quelques résultats importants très récents, postérieurs à la publication de la deuxième édition de l'ouvrage de Hartwell. Plusieurs publications antérieures consacrées également à la description de l'ensemble des résultats expé-

(1) voir par exemple Cook (J. W.). — *J. Chem. Soc.*, 1950, 1210.

(2) HARTWELL (J. L.). — *Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity*, Federal Security Agency, National Cancer Institute, Bethesda, 2^e éd., 1951.

rimementaux concernant les hydrocarbures cancérigènes nous ont par ailleurs été d'une grande utilité. Parmi elles il nous faut signaler surtout les deux ouvrages de Lacassagne consacrés à la production du cancer par les substances chimiques (3), une revue de la question par Haddow et Kon (4) et une autre par Badger (5). Très récemment un excellent exposé a également été donné par Wolf (6). On trouvera aussi dans les références (3), (4), (5) et (6) un rappel de l'évolution historique de ces recherches expérimentales, problème auquel nous ne nous attarderons pas ici.

Dans les différents tableaux de ce chapitre nous avons indiqué autant que possible séparément les activités obtenues par badigeonnage sur la peau des animaux ou par injection sous-cutanée. Nous avons également indiqué, et nous touchons là à un point particulièrement délicat du problème, la grandeur relative de l'activité cancérigène des différents dérivés examinés. C'est un point délicat parce qu'il n'est guère facile d'obtenir un ordre qui satisfasse tous les biochimistes à la fois. Il n'est pas dans notre intention de reprendre ici la longue querelle sur la valeur et la signification de tels classements ni de discuter des avantages et inconvénients des différents indices qui ont été proposés pour définir l'activité expérimentale. Le problème a été discuté par Lacassagne et par Wolf dans les ouvrages précités et toutes ces difficultés y ont été signalées et analysées. Il nous a néanmoins paru certain que les personnes qui refusent d'adopter aucun de ces classements sous prétexte qu'aucun d'eux n'est parfait, commettent une erreur bien supérieure à ceux qui adoptent un classement imparfait mais indiscutablement significatif. Certes, la désignation de l'activité cancérigène expérimentale des différentes molécules par un indice numérique précis paraît encore prématurée à l'heure actuelle, mais il ne fait pas de doute qu'il est possible de diviser les molécules actives en plusieurs catégories principales correspondant à différents degrés d'activité et de distinguer ainsi entre des molécules disons faiblement actives, moyennement actives, fortement actives et très fortement actives. Il y aura naturellement des doutes parfois sur le groupe dans lequel il convient de placer certains composés, il faudra aussi préciser souvent les conditions dans lesquelles un composé est inclus dans un groupe donné, le même corps pouvant être faiblement actif dans certaines circonstances et fortement actif dans d'autres (selon le mode d'application ou le groupe d'animaux expérimentés, par exemple). Mais il est certain que sans un tel classement aucun travail constructif de corrélation entre l'activité et la structure n'est possible.

(3) LACASSAGNE (A.). — *Les cancers produits par des substances chimiques exogènes*, Hermann, éd., Paris, 1946; LACASSAGNE (A.). — *Les cancers produits par des substances chimiques endogènes*, Hermann, éd., Paris, 1948.

(4) HADDOW (A.) et KON (G. A. R.). — *Brit. Med. Bull.*, 1947, 4, 314.

(5) BADGER (G. M.). — *Brit. J. Cancer*, 1948, 2, 309.

(6) WOLF (G.). — *Chemical induction of cancer*. Cassel and Cy., Londres, 1952.

Nous avons donc adopté le classement simple précité et l'avons traduit par les notations suivantes :

Molécules inactives	—
Molécules faiblement actives.	+
Molécules moyennement actives.	++
Molécules fortement actives	+++
Molécules très fortement actives	++++

Dans le classement pratique des molécules au point de vue de la grandeur de leur activité, nous nous sommes inspirés presque complètement du travail de Badger (5) avec lequel nos propres évaluations ont presque toujours été d'accord. Les éléments essentiels pris en considération pour l'assignation de la place revenant à un composé dans ce classement sont, rappelons-le, le pourcentage d'animaux atteints d'une tumeur et la longueur du temps de latence.

Les tableaux de classement proposés dans ce chapitre ont été présentés à plusieurs cancérologues éminents, en particulier à M. Lacasagne, qui les ont trouvés acceptables.

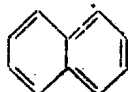
2. — LES HYDROCARBURES POLYBENZÉNIQUES NON SUBSTITUÉS

Les hydrocarbures polybenzéniques non substitués actifs sont rares.

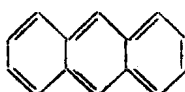
Les hydrocarbures de faibles dimensions, contenant moins de quatre noyaux benzéniques accolés (le benzène I, le naphthalène II, l'anthracène III et le phénanthrène IV), sont tous inactifs.



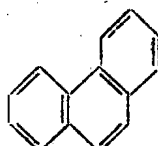
I. Benzène



II. Naphthalène



III. Anthracène



IV. Phénanthrène

Parmi les six hydrocarbures possibles à quatre noyaux benzéniques accolés (V-X) seul le benzo-3-4 phénanthrène V est franchement et certainement cancérrogène. Très récemment certains auteurs (7) ont constaté la production de tumeurs avec le benzo-1-2 anthracène VI et même, bien qu'à une échelle réduite, avec le chrysène VIII. Le cas parti-

(7) STEINER (P. E.) et FALK (H. L.). — *Cancer Res.*, 1951, 11, 56; STEINER (P. E.) et EDGCOMB (J. H.). — *Cancer Res.*, 1952, 12, 657.