

ANALYSES ACOUSTIQUES D'AUDITION.

A. — Condition d'audition n° 1.

Le candidat ne doit pas avoir une perte d'audition, de l'une ou de l'autre oreille, supérieure à 30 décibels pour l'une quelconque des trois fréquences 500, 1 000 ou 2 000 cycles/seconde, et à 40 décibels pour la fréquence de 3 000 cycles/seconde.

B. — Condition d'audition n° 2.

Le candidat ne doit pas avoir une perte d'audition, de l'une ou de l'autre oreille, supérieure à 30 décibels pour l'une quelconque des fréquences 500, 1 000 ou 2 000 cycles/seconde, et à 60 décibels pour la fréquence de 3 000 cycles/seconde.

C. — Condition d'audition n° 3.

Le candidat ne doit pas avoir une perte d'audition, pour l'une ou l'autre oreille, supérieure à 40 décibels pour l'une quelconque des trois fréquences 500, 1 000 ou 2 000 cycles/seconde.

D. — Condition d'audition n° 4.

Le candidat doit être capable d'entendre la voix de conversation, en utilisant ses deux oreilles et en tournant le dos à l'examinateur, à une distance de 2,50 m de ce dernier.

OBSERVATIONS. — Provisoirement, jusqu'à généralisation de la mesure de l'audition par les méthodes audiométriques, les conditions suivantes pourront être substituées à celles prévues :

Condition d'audition n° 1 : voix chuchotée entendue à 2,50 m pour chaque oreille.

Condition d'audition n° 2 : voix chuchotée entendue à 2 m pour chaque oreille.

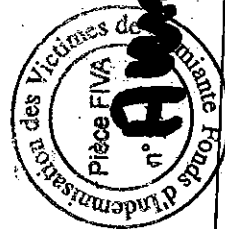
Condition d'audition n° 3 : voix chuchotée entendue à 1 m pour chaque oreille.

(J. O., 23 juin 1954.)

AGRICULTURE (Accidents de travail).

Loi du 15 septembre 1954 précisant la définition des accidents de travail en agriculture.

ARTICLE UNIQUE. — Dans les professions agricoles et forestières, est considéré comme un accident de travail l'accident survenu à un travailleur ayant la qualité de salarié au regard de la législation des assurances sociales pendant le trajet de la résidence au lieu de travail, motif écarté par l'intérêt personnel ou indépendant de l'emploi.
(J. O., 10 septembre 1954.)



Le Gérant : G. MASSON.

9-1954. — Impr. Maime, Tours (France).
Dépôt légal : 4^e trimestre 1954; — N° d'ordre 1.013, Masson et Co., Éditeurs, Paris.

SOCIÉTÉ DE MÉDECINE ET D'HYGIÈNE DU TRAVAIL

Séance solennelle du X^e Anniversaire de la Société
(1944-1954).

21 Octobre 1954

RAPPORT

LES SUBSTANCES CHIMIQUES, AGENTS DE CANCERS PROFESSIONNELS
Par M. René TRUHAUT
(Paris).

Plan du Rapport.

I. — HISTOIRE DE LA DÉCOUVERTE DE L'ACTION CANCÉRIGÈNE D'AGENTS CHIMIQUES.

- A. — Observations cliniques.
- B. — Dénominations expérimentales.

II. — CLASSIFICATION ET ÉTUDE SOMMAIRE DES COMPOSÉS TOUVAUT ÊTRE À L'ORIGINE DES CANCERS PROFESSIONNELS.

- A. — Dérivés aminés
 - a) Produits tertiaires.
 - b) Dérivés aromatiques.
 - c) Chromanes.
 - d) Dérivés du nickel.
 - e) Dérivés du cobalt.
 - f) Dérivés du glucinium.
 - g) Amiante.
- B. — Dérivés organiques.

- I. — Dérivés non azotés.
 - a) Hydrocarbures aromatiques polycycliques (anthracène, pétroles sucs, sucs de carbone...).
 - b) Composés à fonction quinuone.
 - c) Composés divers.
 - 1) Epoxyles.
 - 2) Dérivés du xylène.

Aven. Mal. Prop., t. 15, N° 6, 1954.

Une autre utilisation des huiles lourdes de pétrole a été démontrée très dangereuse du point de vue qui nous occupe.

Par chauffage à haute température et en présence d'un mélange de silice et d'alumine comme catalyseur, ces huiles condensent, par cracking, à des combustibles liquides, utilisés industriellement en particulier aux U. S. A. Par expérimentation sur diverses espèces animales (souris, lapin...), Smith, Sunderland et Sughura [228] ont mis en évidence l'activité cancérigène de ces produits et souligné les dangers de leur utilisation, aussi bien chez les ouvriers affectés à leur fabrication que chez ceux qui les brûlent à les utiliser. Smith et ses collaborateurs [228] ont démontré que ces composés, les sables étaient de nature aromatique et se trouvaient concentrés dans les fractions distillant vers 370°, fractions représentant le 1/20^e environ des produits de cracking. La conclusion pratique de leur travail a été l'élimination de ces fractions nocives. Des problèmes du même genre se sont posés avec certains pétroles bruts, en particulier ceux de Pennsylvanie, dont il faut éliminer, par refroidissement et filtration continue, des composés à constance cirreuse (craze pressing process). Ceux-ci s'étaient révélés cancérigènes, il convenait de mettre en œuvre des mesures de protection pour les ouvriers chargés d'appliquer le procédé.

Étant donné le développement mondial de l'industrie des pétroles naturels ou synthétiques, on conçoit l'importance primordiale de tels problèmes en hygiène industrielle.

À côté des huiles de pétrole proprement dites, il faut encore citer, comme huiles minérales dangereuses, les huiles obtenues par distillation sèche de schistes bitumineux [28, 14, 113], par exemple les huiles extraites des schistes deessais, que Bell [11] a démontré, il y a bien longtemps, être à l'origine de cancers cutanés professionnels. C'était d'ailleurs le plus souvent des huiles de schistes qui servaient au graissage des métiers à tisser dont nous avons parlé plus haut à propos des cancers cutanés chez les filateurs de coton.

II. --- DÉMONSTRATIONS EXPÉRIMENTALES.

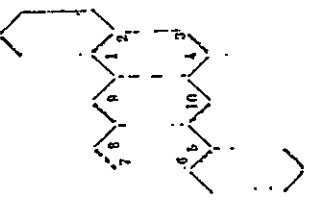
Les observations cliniques conduisirent tout naturellement à essayer de provoquer expérimentalement le cancer chez l'animal en utilisant des matériaux chimiques et, en particulier, les goudrons.

Divers chercheurs échouèrent, soit qu'ils aient employé un goudron linéaire, car tous les goudrons ne sont pas cancérigènes, soit qu'ils aient expérimenté sur des espèces animales peu réceptives, soit enfin qu'ils n'aient pas suffisamment prolongé leurs expériences. C'est seulement en 1915, 140 ans après l'observation de Percival Pott, que deux biologistes japonais : Yamagawa et Ichikawa [270], réussirent, par des injections répétées avec du goudron (2 à 3 fois par semaine pendant plusieurs mois) de la face interne de l'oreille du lapin, à obtenir comme animal d'expérience, à obtenir des cancers cutanés. Leurs résultats furent confirmés et étendus à d'autres espèces animales, in souris en particulier, d'abord par leur compatriote Taniuchi en 1918 [248], puis par Fibiger et Bang en 1920 [83]. L'application répétée de goudrons convenablement choisis sur la peau des animaux devint ainsi très rapidement une méthode pratique et sûre de cancérisation expérimentale utilisé par tous les laboratoires s'occupant de cancérologie.

Mais les goudrons sont, ainsi d'ailleurs que les huiles minérales lourdes dont fut postérieurement démontrée l'activité cancérigène (Leitch et Kennaway, 1921), des substances extrêmement complexes, et il restait à en isoler et à identifier la ou les substances responsables de l'activité cancérigène. Ce problème extrêmement ardu donna lieu à de très nombreuses recherches, surtout de la part des chercheurs de l'École anglaise : Kennaway, Cook, Hewett, Hieger et Aynward. On constata d'abord que les goudrons cancérigènes pouvaient être obtenus à partir de produits contenant seulement du carbone et de l'hydrogène. On fut ainsi amené à penser que les principes actifs se rattachaient au groupe chimique des hydrocarbures. Puis on découvrit que les principes actifs présentaient un spectre de fluorescence typique (lrais bandes

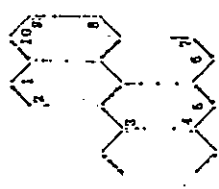
à concentrer les agents actifs et, par ailleurs, orienta les recherches expérimentales vers des hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Effectivement, en 1930, Kennaway et Hieger [136] démontrèrent l'activité cancérigène du dimbenzo-1.2.5.6-anthracène, hydrocarbure aromatique à cinq cycles préparé l'année précédente par Clark.



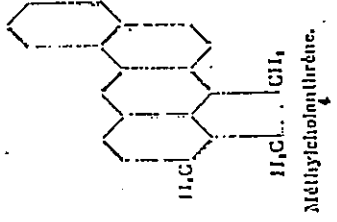
Dimbenzo-1.2.5.6-anthracène.

3 ans plus tard, Kennaway, Cook et leurs collaborateurs isolèrent du goudron un composé chimique défini doué d'une haute activité cancérigène le benzo-3.4-pyrène. Il s'agissait à nouveau d'un hydrocarbure aromatique pentacyclique et, dans le même



Benzo-3.4-pyrène.

groupe chimique, toute une série de composés obtenus synthétiquement s'avèrent cancérigènes. Nous citerons en particulier le méthylcholanthrène synthétisé en 1933



Méthylcholanthrène.

et démontré net en 1934. On crut, à cette époque, que l'activité cancérigène était liée de façon très étroite à la structure chimique. De fait, des modifications structurales effectuées sur une molécule netive entraînèrent une baisse ou même une suppression

totalité de l'activité. Mais on découvre ensuite que le pouvoir cancérogène n'était pas l'apport exclusif des composés du groupe des hydrocarbures aromatiques linéairement condensés ; non seulement des hydrocarbures plus simples que ceux déjà cités, mais encore des substances se rattachant à des séries chimiques très différentes se révèlent cancérogènes. Dans la liste des facteurs chimiques de cancérisation comprennent à l'heure actuelle plusieurs centaines de représentants (cf. Hartwell [107]) et qui n'est certainement pas close, figurent même toute une série de dérivés minéraux.

II. — CLASSIFICATION ET ÉTUDE SOMMAIRE DES COMPOSÉS POUVAANT ÊTRE À L'ORIGINE DES CANCERS PROFESSIONNELS.

On peut très simplement les répartir en deux classes suivant qu'ils sont de nature minérale ou organique.

A. — DÉRIVÉS MINÉRAUX.

a) Produits radioactifs. — Bien que le mécanisme de leur action cancérogène se rattache à l'émission d'énergie radioactive, nous dirons quelques mots des principaux agents physiques de cancérisation, nous dirons quelques mots des principales conditions dans lesquelles les éléments radioactifs (radium, thorium, mésotorium, tantum, plutonium, ...) peuvent être à l'origine de cancers professionnels.

1° *Extraction des minerais radioactifs.* — C'est, semble-t-il, à la radioactivité qu'il faut rattacher la fréquence du cancer pulmonaire observée chez les travailleurs de certaines mines : mines de cobalt du Saxe, mines d'uranium (pechblende) de Joachimsthal (ou Jachymov) en Saxe. Ce serait là le plus anciennement connu des cancers professionnels. D'après Lavedan [151], il a été signalé dès le XVI^e siècle et décrit à l'époque sous le nom de « maladie de la mine » ou de « mal de poitrine des travailleurs de Joachimsthal ». Toutefois, c'est seulement en 1879 que Kærting et Biese [104] ont précisée les caractères cliniques, insistant sur son apparition chez des ouvriers ayant travaillé « au fond » pendant 15 à 20 ans et ayant parfois abandonné le métier depuis longtemps, et sur la constitution progressive d'un état de cachexie intense, entraînant la mort en 6 à 10 mois. Certains, comme Welger et Wagner, ont incriminé l'arsenic, d'autres le cobalt ou le chrome contenus dans les minerais, mais la plupart des auteurs admettent la radioactivité comme facteur causal, sans d'ailleurs, au moins pour certains, exclure la possibilité d'une action favorisante des éléments précités. Sur le plan expérimental, signons que Jäso et Finkal [155] ont obtenu des cancers bronchiques chez le rat, après inhalation prolongée d'oxyde de cerium radioactif.

Pour concevoir l'importance de ces constatations pour l'hygiène du travail, il suffit de se rappeler l'intérêt porté, avec l'apparition de l'ère atomique, à l'extraction des minerais radioactifs.

2° *Utilisations diverses des produits radioactifs.* — Nous mentionnerons seulement pour mémoire la manipulation des substances radioactives par le personnel affecté aux centres d'étude de l'énergie nucléaire, par les chercheurs appartenant aux disciplines les plus diverses et par le personnel médical et pharmaceutique des hôpitaux. Cette manipulation est certes de plus en plus fréquente, par suite de la diffusion croissante des emplois des radionucléides dans divers domaines, mais les mesures de protection sont bien connues et, en général, convenablement appliquées.

Nous ne ferons également que rappeler les observations de Mairland et Himphres [166] de l'apparition d'ostéosarcomes (maxillaire, fémur, astragale, ethmoïde, ...) chez les ouvriers manipulant des produits radioactifs et, en particulier, chez les ouvriers chargés d'appliquer sur les sigillates ou radrons de montres ou pendules des vernis à base de sulfure de zinc rendus luminescent par addition d'une petite quantité d'un produit radioactif (radium, mésotorium, ...). La manipulation habituelle

conditionnent la ingestion prolongée d'une petite dose journalière des éléments radioactifs, dont la parenté chimique avec le calcium explique la rétention sélective au niveau du tissu osseux, sous forme de phosphates insolubles.

Comme source d'exposition professionnelle à la radioactivité actuellement réels, nous signalerons à titre d'exemple, car il en existe certainement beaucoup d'autres à notre époque atomique, l'utilisation aux U. S. A. de polonium pour lutter, grâce à l'émission de particules α , contre la production d'électricité par frottement lors de certaines opérations industrielles, dans l'imprimerie par exemple.

Sur le plan expérimental enfin, nous rappellerons que Kueper et ses collaborateurs [123] ont pu, après implantation au niveau de la moelle du fémur ou administration intrapleurale d'une petite quantité d'uranium (50 à 300 mg), observer la production locale de sarcomes susceptibles de fournir des métastases ganglionnaires ou pulmonaires. Mais il faut souligner, avec les auteurs eux-mêmes, la possibilité du rôle de l'uranium en tant qu'élément chimique et non pas seulement comme vecteur de radionucléides.

Parmi les résultats positifs déjà obtenus avec les radio-éléments naturels, nous mentionnerons, entre autres, ceux de Dunning et collaborateurs [92] et d'Eyans et collaborateurs [76] avec le radium administré *per os* ou par voie intradermique ; ceux de Petrov et Krotkha [193], avec le même élément après implantation chez le cobaye, ceux de Koussy, Oberling et Guerin [205], avec le bioxyde de thorium injecté par voies intrapéritonéales ou sous-cutanées chez le rat blanc ; ceux de Schureh et Uehlinger [215] avec le mésotorium après implantation dans la moelle osseuse du lapin, et de Grigorieff [101] qui, après injection intraveineuse au même animal du même élément, à doses suffisamment modérées pour ne pas provoquer d'altérations sanguines, a obtenu une forte proportion d'ostéosarcomes.

Divers radio-isotopes ont été également expérimentés.

D'après Williams et collaborateurs [266], l'or radioactif Au¹⁹⁹ augmente le nombre d'écritures provoqués chez le rat par le p. diméthylaminoazobenzène, augmentation encore bien plus marquée dans le cas de son dérivé méthylylé en 3°.

Gorbunov [99] a obtenu des tumeurs hypophysaires chez la souris après administration sous-cutanée de fortes doses d'iode radioactif I¹³¹. Le caractère malin de tumeurs obtenues au niveau du même organe avec le même agent a été vérifié par Firth et Burnet [89]. Des tumeurs de la thyroïde ont été obtenues par Domnaci [52] chez le rat après injection intrapéritonéale d'I¹³¹, mais les animaux recevaient en outre du méthylthiouurée et de l'acétylaminoo-2-fluorée dans leur eau de boisson. En revanche, dans les expériences de Goldberg et Chalkoff [95] sur la même espèce animale, c'est seulement l'I¹³¹, et encore après une injection intra-péritonéale unique d'une dose suffisante, qui pouvait être incriminée.

Quant au radionucléide I¹³¹, il s'est révélé, dans les expériences de Bruce et collaborateurs [20], posséder une activité cancérogène tout à fait comparable à celle des rayons X ; administré à fortes doses au rat par Kolelsky et collaborateurs [145], il a permis d'obtenir des ostéosarcomes et divers tumeurs.

b) *Dérivés arséniques (1).* — Le rôle cancérogène des dérivés de l'arsenic est connu de longue date. Dès 1820 en effet, Paris signalait la production de cancers cutanés localisés surtout au scrotum, à la suite de contacts répétés avec des minerais arseniciés, chez des ouvriers de certaines fonderies d'étain de Cornwall et du Pays de Galles. Suivirent toute une série d'observations, en général de cancers cutanés, dans lesquelles l'arsenic était incriminé comme agent causal, et en particulier celles de Hutchinson [131] en 1837-1838, et plus récemment celles de Montgomery et ses collaborateurs [174], de Goeckermann et Wilhelm [94], de Hauser et Simon [105], de Arguello et ses collaborateurs [4 bis] et de Butzinger [33]. Étant donné la volatilité de certains composés arséniques, particulièrement de l'anhydride arsénieux, on pouvait craindre la production d'effets cancérogènes également au niveau des voies aériennes supérieures et tout spécialement des poumons. Des observations dans ce sens ont été réalisées, entre autres, par Goeckermann et Wilhelm [94], Merewether [168], Currie [47], Neuhauer [180], Hill et Fanning [113], Perry et collaborateurs [102] et, en France, Derobert et Flandrege [50].

(1) A propos de l'activité cancérogène de l'arsenic, nous consacrons très vivement aux lec-

D'après Hueper [124], on a observé une fréquence insolite des cancers pulmonaires chez les ouvriers affectés à l'extraction des minerais de cuivre arsenifères de l'état de Montana, aux États-Unis.

Il est, en outre, admis classiquement que la morbidity cancéreuse est plus élevée chez les asencophaques de Syrie que dans les régions voisines du Tyrol; les individus y sont, en outre, frappés plus jeunes (Oppenheilm [187]).

Arguello et ses collaborateurs [4 bis] ont, par ailleurs, signalé la fréquence relative des cancers cutanés dans la province de Cordoba, en Argentine, où les eaux d'alimentation seraient spécialement riches en arsenic. Les dérivés arsenicaux pourraient donc, à doses d'intoxication chronique, exercer leurs effets cancérogènes également après administration per os. D'ailleurs, d'après Hueper, la grande majorité des cas de cancers arsenicaux observés en clinique humaine sont des cancers cutanés imputables à un usage prolongé par voie interne de médications arsenicales. A cet égard, les observations récentes de Sommers et Minc Minus [229], sont très significatives. Il faut bien souligner que l'action cancérogène de l'arsenic peut alors se manifester, non seulement au niveau de la peau qui constitue d'ailleurs une voie d'élimination du métaltoïde, mais encore au niveau d'autres organes et en particulier du poumon.

On a évidemment essayé de reproduire expérimentalement le cancer arsenical. Des résultats positifs ont été obtenus par divers auteurs [107], mais le pourcentage de tumeurs ainsi provoquées à toujours été très faible. C'est ainsi que Lefsch et Kenenway [1922], après investigations de la peau de la souris avec une solution alcoolique d'arsénite de potassium, 3 fois par semaine pendant plusieurs mois, n'ont observé qu'un seul épithélioma pour plus de 100 animaux expérimentés. De même, Kuposa [199], après applications journalières pendant plus de 2 mois sur la peau de 10 lapins, d'une pommade renfermant 10 p. 100 d'anhydride arsénieux, n'a vu apparaître, à côté de trois papillomes, qu'un seul épithélioma. D'autres chercheurs ont administré des dérivés arsenicaux (anhydride arsénieux, arsénites de sodium ou de potassium) en injections. Parmi les résultats positifs, il faut citer l'obtention de sarcomes chez la poule (4 cas sur 5) par Carrel (1925-1926) et chez le lapin (1 cas sur 2) par Cholewa (1925). En outre, au cours d'une expérimentation portant sur 10 rats soumis pendant plus de 2 ans à des injections hebdomadaires (1 cm³) d'une suspension d'arsénite de potassium à 0, 0173 p. 100 dans l'huile d'olive, Burrows et collaborateurs (1930) ont vu apparaître une tumeur chez l'un des animaux. Il faut ajouter à ces observations celles de tumeurs consécutives à l'administration prolongée per os d'arsénite de potassium chez le rat (Askenazy, 1926) ou la souris (Cholewa, 1925).

Les constatations relatives aux effets cancérogènes de dérivés de l'arsenic avaient conduit certains auteurs, et en particulier Buyet et Gosse [10], à faire de ce métaltoïde, à tort d'ailleurs, l'agent responsable de l'activité cancérogène des goudrons. Elles ont une grande importance sur le plan professionnel, car l'arsenic se rencontre fréquemment dans les minerais à l'importance industrielle et, par ailleurs, ses dérivés ont de nombreux usages, non seulement dans l'industrie, mais aussi en agriculture où les arsénites de plomb et de cadmium, par exemple, sont utilisés comme parasitocides sur une large échelle. Le cadre de l'hygiène industrielle se trouve ainsi nettement dépassé. Signalons à ce sujet que Goulden et collaborateurs [97] ont dosé l'arsenic dans l'air de 5 villes d'Angleterre. Ils ont trouvé des taux compris entre 0,037 µg (7) et 0,132 µg/m³.

e) Chromates. — La fréquence accrue de cancers pulmonaires chez les travailleurs exposés à l'inhalation prolongée de poussières de chromates a été signalée en premier lieu par les auteurs allemands Pfeil [191], Alweys et collaborateurs [3] et Grass [102]. Elle a été confirmée aux États-Unis par les enquêtes successives de Mischke et Grepphus [101], Hancock [162], Bourne et Yee [22] et Baejer [5]. D'après Hancock et collaborateurs [162], la mortalité par cancer du poumon est environ 15 fois plus élevée chez les ouvriers exposés aux chromates que dans la population générale. Étant donné la diffusion des emplois des chromates dans l'industrie (chromage des métaux, fabrication des cuirs et des plaques pour photographure, oxydations en chimie organique, utilisation des chromates de zinc et de plomb comme pigments dans les peintures pour autos et avions, les linoléums, les verres et les céramiques...), il s'agit là d'un problème d'hygiène industrielle de grande actualité [227]. Jusqu'à présent, aucune constatation expérimentale relative aux chromates n'est venue, à notre connaissance confirmer les observations sur l'homme.

f) Dérivés du nickel. — Au cours de ces 20 dernières années, divers rapports médicaux, dus en particulier à Amor [4] et à Moreswether [108], ont signalé la fréquence accrue de cancers pulmonaires et surtout d'une forme particulièrement maligne de cancers des os du nez (cornets, ethmoïdes...) chez les ouvriers des usines anglaises de raffinage du nickel (Cooper [44], Stephens [234], Amor [4], Bridgic [27] et Moreswether [168]). Moreswether, par exemple, a pu relever, entre 1923 et 1947, 47 cas de cancers de la région nasale et 82 cas de cancers pulmonaires. Certains, comme Goldblatt [106], pensent que l'agent responsable pourrait bien être l'arsenic présent dans l'acide sulfureux, utilisé en général en Grande-Bretagne pour séparer le cuivre des minerais. A l'appui de cette hypothèse, Goldblatt remarque que, dans un pays comme le Canada, où les procédés d'extraction du nickel ne comportent pas un tel traitement par l'acide sulfureux, les statistiques n'avaient pas révélé de fréquence insolite de cancers nasaux ou pulmonaires. Cependant, la plupart des auteurs sont d'accord actuellement pour incriminer l'inhalation prolongée de petites doses de nickel-carbonyle sur la base de la purification la formation suivie d'une décomposition par la chaleur est à la base de la purification du métal en Grande-Bretagne (procédé Mond). Le nickel-carbonyle serait décomposé au niveau du tissu pulmonaire avec dépôt du métal sous une forme très divisée. Jusqu'au début de 1952, aucun fait expérimental n'avait pu être apporté à l'appui de cette hypothèse. L'oxyde de nickel et divers sels s'étaient, de même, dans les expériences successives de Campbell [35], l'inhalation prolongée de poussières de nickel chez la souris. Mais, tout récemment, Hueper a obtenu des résultats positifs. Administrant à des rats (70 animaux expérimentés) des suspensions de nickel en solution dans l'huile à des titres divers (43,3 à 61 p. 100 en poids) en injections dans la cavité pleurale ou dans les sinus maxillaires, il a obtenu des réactions nécrotiques chez 18 des 42 animaux morts entre 8 et 24 mois. Il a souligné le développement de tumeurs aux points d'injection, au niveau du fémur (6 cas) et de la plèvre (8 cas), les premières étant apparues au bout de 6 mois. Dans une nouvelle série d'expériences avec une préparation à base de gélatine, des sarcomes ont pu être observés après 4 mois. Signalons toutefois que, chez le lapin et le cobaye, les résultats ont été jusqu'à présent négatifs.

e) Dérivés du cobalt. — Nous avons vu que certains auteurs avaient pensé à incriminer au moins partiellement le cobalt dans l'étiologie du cancer pulmonaire des mineurs de Selmaebeg. Quelques constatations expérimentales récentes ont montré qu'effectivement cet élément pouvait, dans certaines conditions, manifester des effets cancérogènes. C'est ainsi que Thomas et Thery [239] ont montré que les masses graisseuses lombaires du lapin, surtout si elles sont devenues hyperplastiques à la suite d'un régime alimentaire déséquilibré, peuvent devenir cancéreuses (liposarcomes) sous l'action de quelques milligrammes de cobalt. Par ailleurs, Heath [109] a obtenu des cancers chez le rat par injection d'un mélange de cobalt et de sélénium de poulet.

f) Dérivés du glucinium ou béryllium. — Gardner et Ilesington [90] ont signalé, en 1946, la production de sarcomes osseux chez le lapin, après administration par voie intrayugulaire de suspensions de divers composés du glucinium (oxyde de glucinium, phosphate de glucinium, silicate de zinc et de glucinium...). Ces constatations ont été confirmées ultérieurement par Dubra et Larfen [65], Barnes [8], Nickson [181], Vorwald [255], Slisson [226], Hoggland et collaborateurs [110], Clouston et collaborateurs [41], en général sur le lapin. Les tumeurs obtenues sont, en général, très malignes et donnent des métastases pulmonaires et ganglionnaires. Cette action cancérogène du glucinium n'est peut-être pas sans rapport avec l'action inhibitrice qu'exerce ce métal à doses relativement faibles (10-4M) sur la phosphatase alcaline de diverses sources (Intestin, rein, os...) par action compétitive, sensible-t-1), avec le magnésium. Il faut noter également que l'ion glucinium précipite les acides nucléiques et peut ainsi influencer les divisions nucléaires. Rappelons que l'inhalation prolongée de petites doses de certains dérivés de glucinium (oxyde, silicate mixte de zinc et de glucinium...) provoque, chez l'homme, des lésions de granulomatose pulmonaire graves, mais sans caractère de malignité [242].

D'autre et collaborateurs [65], après avoir obtenu, chez le lapin soumis à l'inhalation prolongée d'oxyde de béryllium, un sarcome ostéogénique avec métastases

11

viscérales, et tenant compte de la teneur en béryllium du tissu osseux de l'animal intoxiqué comparativement à l'animal normal, pensent que certaines tumeurs ostéopéniques chez l'homme pourraient bien être le résultat de l'inhalaation de béryllium même en faible quantité. Tout récemment, Vorwald et coll. [255 bis], soumettant des rats à l'inhalaation très prolongée (7 heures par jour et 5 jours et demi par semaine) d'atmosphères renfermant environ 54 µg de béryllium sous forme de sulfate, ont obtenu des cancers pulmonaires, chez tous les animaux (57 sur 120) ayant survécu de 13 à 18 mois.

Personnellement, dans des expériences effectuées avec du glucinium pur injecté sous forme de suspension aqueuse de fines particules ou implanté dans divers tissus (os, testicule, rate,...) sous forme de minces lamelles, nous n'avons observé, chez le rat et chez le lapin, aucun effet cancérogène, même après un temps de latence prolongé [247].

9) Amianto. — D'après divers auteurs, et en particulier Bohme [18], Egbert et Geilger [70], Gloyne [93], Homburger [122], Kwoisch [143], Linzhuch et Weiler [154], Lynch [157] et Lynch et Smith [158], Nordmann [182], Saupé [209], Weiler [259], Welz [260] et Wood [268], l'inhalaation répétée de poussières d'amiante semble susceptible de déterminer l'apparition de cancers pulmonaires chez l'homme. D'après Kwoisch [125], il est difficile de connaître l'agent responsable, car l'amiante brut renferme diverses impuretés métalliques (nickel, cobalt, fer...). En tout cas, cette action cancérogène de l'amiante a été également mise en évidence chez l'animal, en l'espèce le souris, par Nordmann et Sorge [183].

Certains, Druckrey et Schmitt [59] par exemple, la rapportent à sa nature de macromolécule à structure cristalline. D'après eux, seuls seraient dangereux, de même d'ailleurs que dans la silicose, les dérivés de la silice qui sont à la fois des polymères et des composés à structure cristalline. Sans discuter les hypothèses émises à ce propos, nous rappellerons que Druckrey et Schmitt [59] ont effectivement obtenu un certain nombre de sarcomes à haute malignité après implantation abdominale de quartz finement pulvérisé (environ 200 mg par animal), alors qu'une expérimentation effectuée dans les mêmes conditions avec de la laine de verre leur a fourni des résultats absolument négatifs. Nous poursuivons actuellement des recherches sur le même sujet.

Nous avons volontairement laissé de côté les dérivés du zinc et du sélénium qui, sur le plan expérimental, se sont révélés capables de manifester, dans certaines conditions, une activité cancérogène, mais n'ont jamais, à notre connaissance, été signalés comme étant à l'origine de cancers professionnels. Il nous paraît cependant utile de mentionner l'obtention de tumeurs chez le coq après injection intratesticulaire de chlorure de zinc (Melnikovsky [1926] [171], Livrage [1934] [156], Bagg [1936] [9] [1937] et Gromzeva [1939] [79]) et Carleton et collaborateurs [30]), et la production de cancers du foie chez le rat après consommation prolongée d'un régime renfermant une faible concentration de sélénium (10 à 40 mg/kg.) Avec ce dernier métal, nous avons administré au même animal sous forme de dihydroxyde de bis (néclumino-4-phénylsélanium) à la dose de 0,05 p. 100 dans le régime pendant 105 jours, Seliger et collaborateurs [219] ont obtenu des adénomes multiples de la thyroïde et une hyperplasie adénomateuse du foie.

De même, dans ce domaine des cancérogènes minéraux, il faut citer les résultats obtenus, en 1942, par Schinz et Uehlinger [212], relativement à ce qu'ils ont appelé le « Nickelkrebs ».

Ces auteurs ont introduit dans le fémur de lapins, utilisés comme animaux d'expérience, des métaux ou des métalloïdes purs (chrome, cobalt, arsène...), aux doses moyennes de 0,10 g à 0,15 g. Les animaux ayant survécu plus de 3 ans ont fait des cancers (sarcomes), à point de départ tantôt pulmonaire, tantôt osseux, dans la proportion de 65 p. 100.

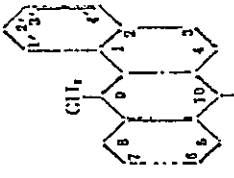
II. — DÉRIVÉS ORGANIQUES.

1. — Dérivés non azolés.

a) Hydrocarbures aromatiques polycycliques. — C'est dans ce sous-groupe que se rencontrent les composés cancérogènes les plus actifs, que l'on utilise par suite le plus fréquemment pour les études de cancérisation expérimentale [241].

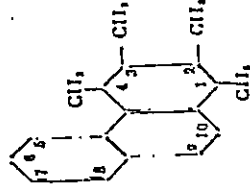
Parmi les hydrocarbures polycycliques, les plus actifs sont ceux que nous avons déjà cités, soit, dans l'ordre d'activité décroissante : le méthylcholanthrène, le benz[3,4]-pyrène et le dibenzo-1,2,5,6-anthracène. Notons que le benzo-3,4-pyrène n'a été isolé non seulement dans le goudron où il est d'ailleurs accompagné, ainsi que l'ont souligné Herenihum et Miss Schoental [1947], par d'autres composés actifs non encore identifiés, mais aussi dans les imites de schiste (Berenihum et Miss Schoental [1943] et dans la suie (Goulden et Thpler [98]). Tout récemment, Cooper et Landsey [46] l'ont même caractérisé dans les produits de combustion du papier à cigarettes.

Des hydrocarbures moins condensés peuvent posséder également une haute activité cancérogène : tel est le cas, parmi les hydrocarbures tétracycliques, du diméthyl-9,10-benzo-1,2-anthracène synthétisé par Baclmann et Chemerda [1938]; ce serait

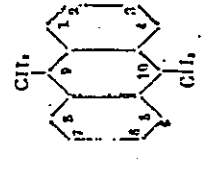


Diméthyl-9,10-benzo-1,2-anthracène.

même le plus actif de tous les composés cancérogènes connus, permettant d'obtenir chez le souris des tumeurs au bout de 35 jours seulement. Divers hydrocarbures tricycliques présentent même une certaine activité; il en est ainsi du tétraméthyl-1,2,3,4-phélanthrène préparé par Hewitt et Martin [1940] et du diméthyl-9,10-anthracène synthétisé par Kennaway et Warren [1942].



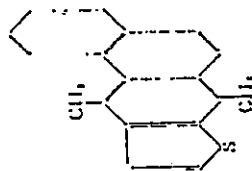
Tétraméthyl-1,2,3,4-phélanthrène.



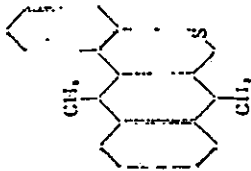
Diméthyl-9,10-anthracène.

442 SOCIÉTÉ DE MÉDECINE ET D'HYGIÈNE DU TRAVAIL

Signalons également, parmi les composés actifs, des hydrocarbures renfermant un hétérocycle soufré, tels que le *diméthyl-4,9-benzo-5,6-dithiophanthirène*, isologue thiophénique du précédent et le *diméthyl-4,7-dibenzo-2,3,5,6-tétrathianthirène*.

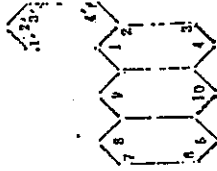


Diméthyl-4,9-benzo-5,6-dithiophanthirène.



Diméthyl-4,7-dibenzo-2,3,5,6-tétrathianthirène.

Indiquons enfin que, d'après un travail récent de Steiner et Edgcomb [233], le *benzo-1,2-anthracène*, donné comme inactif ou très peu actif par la plupart des auteurs,



Benzo-1,2-anthracène.

manifestant, dans certaines conditions, une activité cancérigène nette. Injecté à la souris par voie sous-cutanée sous forme de solution dans le tricapryllide à des doses variables, il a provoqué des sarcomes chez 11,4 à 55,9 p. 100 des animaux en des délais allant de 161 à 438 jours. D'après White et Eschenbrenner [202], injecté en mélange avec le régime, il ferait apparaître des tumeurs du foie.

Les circonstances dans lesquelles les ouvriers peuvent se trouver exposés à l'action cancérigène des hydrocarbures aromatiques polycycliques sont extrêmement nombreuses dans l'industrie, étant donné la multiplicité des emplois de la *houille*, des *goudrons* (1) et des *piétoles* ainsi que de leurs sous-produits, étant donné aussi la formation constante de produits de combustion incomplète de différentes matières : gaz naturels, charbons, combustibles liquides, etc... Parmi ces produits, figure en première

(1) Il faut bien souligner que les goudrons peuvent, non seulement provoquer des cancers cutanés, mais encore être à l'origine, par les fumées qu'ils émettent, du cancer des voies respiratoires ; l'urine ou poumon en particulier.

liqua la suite, dont nous avons déjà indiqué le pouvoir cancérigène démontré expérimentalement par Passy [190] et dans laquelle Goudin et Tipler [98] ont pu comme nous l'avons dit, isoler du benzo-3,4-pyrène. Il est facile de comprendre que, comme dans le cas des arséniaux, la diuque dépasse ici très largement le cadre de la Médecine du Travail. Il faut en effet penser au rejet permanent de particules de suie dans l'atmosphère des cités industrielles. Il nous paraît utile de rappeler à ce sujet que Lefter et collaborateurs [153], expérimentant avec des extraits obtenus par épauvement au benzène et à l'éther de poussières récoltées dans différentes villes des États-Unis (New-York, Chicago, Pittsburg...), ont vu apparaître, chez 6 à 8 p. 100 des souris traitées, des sarcomes au point d'injection en 5 à 10 mois. Plus récemment, Kolin et collaborateurs [146] ont, après badigeonnages prolongés de souris avec un extrait benzénique des poussières du « smog » de Los Angeles, obtenu 42 p. 100 de tumeurs dont les trois quarts environ étaient malignes. Ils ont par ailleurs démontré en présence dans ces extraits de nombreux hydrocarbures polycycliques, dont le benzo-3,4-pyrène. Ce dernier avait été caractérisé 2 ans auparavant dans l'atmosphère de 8 villes anglaises. En outre, en particulier, par Waller [256], dont les résultats ont été confirmés par Cooper [145] dans le cas de l'atmosphère de Manchester. Les quantités de benzopyrène étaient ici de 15 à 30 γ /100 m³. D'après Waller, elles sont beaucoup plus fortes en hiver qu'en été, ce qui explique partiellement la suppression des pollutions attribuables aux foyers domestiques. Se basant sur ces résultats et sur ceux qu'ils avaient personnellement obtenus concernant les taux de carbone présents dans le poumon humain, Jineklock et collaborateurs [116] ont enoncé qu'un habitant d'une cité industrielle inhale en 70 ans environ 100 g de carbone (dont 90 à 99,5 p. 100 sont heureusement retenus par ses filtres des muqueuses nasales et trachéobronchiques) représentant à peu près 16 mg de benzo-3,4-pyrène et 36 mg d'arsenic. On comprend l'importance de ces constatations lorsqu'on les met en parallèle avec l'augmentation croissante de la fréquence du cancer du poumon, révélée par les statistiques, particulièrement chez les habitants des villes.

Parmi les matériaux industriels susceptibles de renfermer des hydrocarbures cancérigènes, nous dirons quelques mots des *noirs de carbone* (« carbon black »), obtenus par combustion incomplète de différents matériaux (gaz naturels, charbons, résidus d'huiles...). Ces produits, qui sont de véritables suies, ont des applications industrielles très variées. Ils entrent en particulier dans la composition des encres d'imprimerie, et de certaines peintures et laques; ils servent comme isolants thermiques et aussi comme pigments, en particulier pour le béton, le ciment, le papier et surtout le caoutchouc; ce dernier usage consommant environ 80 p. 100 de la production. L'attention des hygiénistes et des cancérologues a d'ailleurs été attirée sur les noirs de carbone par la démonstration qu'ont donnée Falk et collaborateurs [80-81 et 82] des effets cancérigènes exercés chez la souris, après badigeonnages ou injections sous-cutanées, par un extrait benzénique de caoutchouc industriel. Comme les extraits obtenus du benzo-3,4-pyrène dans les liqueurs d'épauvement du caoutchouc industriel (pneumatiques, boueons de laboratoire...) par l'éther et le méthanol. Postérieurement, Yan Fanni et Malette [255] ont obtenu des excroissances cutanées chez la souris après badigeonnages prolongés avec des solutions acétoniques d'extraits de noirs de carbone commerciaux. Cependant, d'après Ingalls [139], on n'observerait pas d'augmentation de la mortalité par cancer chez les ouvriers affectés à la fabrication de ces produits.

b) Composés à fonction quinone. — Certaines quinones seraient cancérigènes. C'est ainsi que, d'après Takizawa [231], dont les résultats n'ont toutefois pas été confirmés ni par Kenway [135], ni par Jutenandt [32], la *p-benzoquinone* et l'*ac-naphthoquinone* provoquent, chez la souris, après badigeonnages cutanés, la formation d'épithéliomas.

Nous reparlerons d'ailleurs des composés quinoniques à propos des cancérogènes azotés. Rappelons seulement ici que, par suite de l'emploi en agriculture comme fongicides de certains dérivés quinoniques et en particulier de la tétrachloro-2,3,5,6-benzoquinone (spirogon) et de la dichloro-2,3,5,6-tétrachloro-1,4, (pitygon), les travailleurs ruraux peuvent se trouver exposés à leur action.

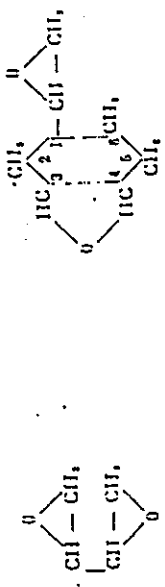
444 SOCIÉTÉ DE MÉDECINE ET D'HYGIÈNE DU TRAVAIL

c) Composés divoies.

Bis-époxydes. — Certains composés, présentent dans leur molécule deux groupes époxydes, manifestent des propriétés cancérogènes. Il en est ainsi, par exemple,



d'après Mendry et collaborateurs [115], du butadiène-bis-époxyde, dit vinyl-1-époxy-2ène-3,4-bis-époxyde.

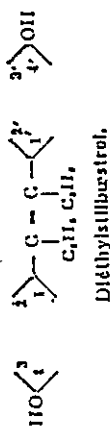


Butadiène bis-époxyde.

Vinyl-1-cyclohexène-3,4-bis-époxyde.

Or, de telles substances peuvent se former dans l'action de l'ozone, produit par réaction photochimique à partir de l'oxygène de l'air, sur les hydrocarbures à liaisons éthyléniques que renferment certaines essences de pétrole.

Dérivés du stilbène. — Certains dérivés du stilbène, ou diphenyléthylène, manifestent, dans certaines conditions, des propriétés cancérogènes. Il en est ainsi par exemple du didiéthylstilbestrol qui, comme l'ont montré les belles recherches de I. Marcus



Didiéthylstilbestrol.

signe [147], peut permettre d'obtenir, dans certaines conditions, des épithéliomas mammaires chez la souris. A vrai dire, cette activité prouve bien liée à l'action estrogène et il ne s'agit pas, à proprement parler, d'une action cancérogène, mais bien plutôt d'une action favorisante, par excitation de la prolifération des cellules de la glande mammaire [246]. Il n'en demeure pas moins que l'absorption prolongée de faibles doses semble susceptible de provoquer l'apparition de cancers chez l'homme. Des observations dans ce sens ont été faites, non seulement chez des malades traités pendant de longues périodes par le produit [129, 1], mais encore chez des ouvriers affectés à sa fabrication [210, 84].

Nous mentionnerons seulement pour mémoire des composés reconnus expérimentalement cancérogènes, tels que le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone, producteurs d'hépatomes chez la souris [89, 73, 74, 75, 208] après administration prolongée per os, ou encore des matières plastiques, telles que les bakélites [240], le cellophane [188, 58], les polyéthylènes [59, 59 bis], le chlorure de vinyle [188 bis], les polystyrènes [59], les résines acryliques [274], le téflon [188 bis], le dacron [188 bis], le silastic, représentant du groupe des silicones [188 bis], qui, après implantation sous-cutanée ou intra-abdominale chez le rat, ont permis d'obtenir des sarcomes d'une haute malignité. Nous rappellerons également l'action cancérogène, manifestée dans des conditions analogues par d'autres matières plastiques qui, à vrai dire, renferment de l'azole

dans leur molécule et devraient, par suite, être étudiées plus loin. Il s'agit des composés de la classe des polyamides, entre autres, d'un polymère de la *ε-caprolactame* [50] et du nylon [188 bis], etc... On pourrait penser que les conditions dans lesquelles ces divers composés manifestent une activité cancérogène sont très éloignées des conditions professionnelles. Mais l'étude du mécanisme de cette activité apparaît plus sous l'aspect professionnel, comme nous l'avons vu, l'amine qui peut être à l'origine de cancers professionnels est également un composé macromoléculaire.

On peut également se demander si le cancer de laèvre inférieure que l'on observe chez les illeuses du lin à la question et dont l'étiologie relève indubitablement de l'habitude qui ont ces dernières de lubrifier la fibre avec leur salive, ne renferme pas dans la même catégorie. Effectivement, Köhler et collaborateurs [144, 86, 250] ont réussi à provoquer des tumeurs malignes greffables chez la souris, après injection de suspension dans l'eau physiologique de fibre de lin broyée. Mais on peut se demander si les facteurs actifs ne seraient pas à chercher parmi les composés lipidiques qui imprègnent la fibre brute. Nous poursuivons actuellement des recherches sur cette question.

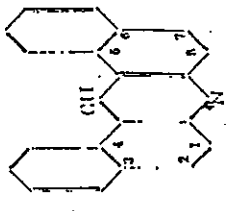
A propos du rôle possible de la structure macromoléculaire, Druetrey se demande si ce n'est pas à elle qu'il faut rapporter l'activité cancérogène de certains vers parasites : *Schistosoma haematobium* Hillbrant [132], *Opisthorchis felinus* [4 ter], *Clonorchis sinensis* [269] chez l'homme et *Cyrtocercus fasciolaris* [21, 31, 63] chez le rat. Il est intéressant de rappeler à cet égard les expériences de Dunning et Curtis [64] qui, injectant à des rats une bouillie de *Cyrtocercus fasciolaris*, ont observé l'apparition rapide d'une grande proportion de sarcomes, cependant que l'injection d'un extrait de parasites ne leur fournissait que des résultats négatifs.

Pour en terminer avec la classe des dérivés organiques non azolés et également pour souligner les difficultés qui peuvent se rencontrer dans l'identification des composés responsables, nous rappellerons en quelques mots l'histoire de l'« huile isopropylique ». Chez les ouvriers d'une usine américaine, préparant depuis 1929 de l'alcool isopropylique à partir du propylène, par action de l'acide sulfurique avec hydrolyse consécutive de l'ester sulfurique ainsi produit, les services médicaux constatèrent une fréquence inhabituelle de cancers des voies respiratoires, la plupart au niveau des sinus. On fut ainsi conduit à suspecter un résidu de fabrication, dénommé « isopropyl oil » et constitué, d'après Weil et collaborateurs [26], par un hydrocarbure relativement volatil, constituant un produit accessoire de la réaction de l'acide sulfurique sur le propylène. De fait, en soumettant des souris à l'inhalation prolongée de ce produit accessoire, Weil et collaborateurs [20] ont obtenu un faible pourcentage de tumeurs pulmonaires, mais ils n'ont pu identifier les composés actifs. Certains auteurs, dont Keiser [134], contestent d'ailleurs la présence de composés cancérogènes dans le sous-produit de fabrication de l'alcool isopropylique selon le procédé cité plus haut.

2. — Dérivés azolés.

a) Analogues hétéroocycliques des hydrocarbures polycycliques. — Ce sont, avec les hydrocarbures dont ils dérivent, les composés les plus actifs actuellement connus. Nous citerons le plus actif des diverses séries :

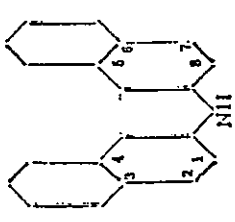
Dans la série des dibenzocarbazéolines : le dibenzo-3,4,5,6-acridine (Barry et collaborateurs [9]).



Dibenzo-3,4,5,6-acridine.

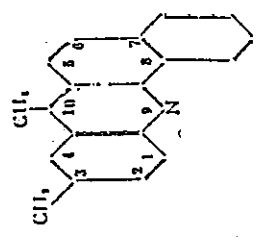


Dans la série des *dibenzocarbazoles* : le *dibenzo-3,4,5,0-carbazole* (Boylan et Irwin [24]) actif à la fois en badigeonnages, en injections sous-cutanées et intramusculaires et en ingestion.



Dibenzo-3,4,5,0-carbazole.

Dans la série des *benzocarbazines* : la *diméthyl-3,10-benzo-7,8-acridine* préparée par



Diméthyl-3,10-benzo-7,8-acridine.

Lacassagne et collaborateurs [148 bis, 149], qui possède une activité légèrement supérieure à celle du méthylcholanthrène.

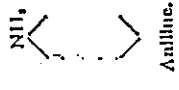
b) Amines aromatiques. — La découverte des propriétés cancérogènes des substances de ce groupe découle de l'observation, par le chimiste allemand Rehn [200] en 1895, de 3 cas de cancers de la vessie chez des ouvriers affectés à la fabrication de la *nitrosine*, selon le procédé utilisant l'oxydation directe, au moyen de nitrobenzène, en présence de limaille de fer et en milieu chlorhydrique, d'*amine d'aniline pour rouge* (mélange sensiblement équimoléculaire d'aniline, d'orthotolidine et de paratolidine). En 1900, après une série d'enquêtes effectuées dans les usines de matières colorantes synthétiques de *Milchani*, Rehn [200] publia 33 nouveaux cas de cancers vésicaux relatifs à l'usage de *nitrosine*, de *nitrosobenzène*, de *nitrobenzène* et de *nitrobenzène* (aniline, toluïdines, naphthylamines...) utilisés comme matières premières. Ces observations préliminaires furent confirmées et complétées par toute une série d'autres études :

- En Allemagne, celles de Leichstenstein (1898), Nassner (1919), Curshmann (1920), Oppenheimer (1927), Simon (1920 et 1930) ;
 - En Suisse, celles de Lenenberger (1912) et de Mueller (1933 à 1945) ;
 - En Angleterre, celles de Ross (1918), de Wignall (1929), de Goldblatt (1947, 1949), de Scott (1952), de Case (1953) ;
 - En Russie, celles de Tenkine (1931) et d'Irger et Melchison (1946) ;
 - En Italie, celles de Di Majo (1937 et 1940) et de Barsotti et Vigilanti (1952) ;
 - En Japon, celles de Nishimura (1940) ;
 - Aux Etats-Unis, enfin, à partir de 1930, celles d'Evens, Ferguson, Gay, Geltrmann, Washburn, Wolfe, etc...
- En France, ce n'est que dans ces toutes dernières années que des observations analogues ont été publiées et, parmi celles-ci, nous citerons, entre autres, celles de Hirsch-Dachshausen de 1947 à 1949 (17 cas dont 15 mâles), de Desaille, Hechtfeld et Aboulker en 1948 (4 cas) et d'Aboulker et Smirghe en 1953 (21 cas).

De ces multiples observations cliniques, il ressort avec évidence qu'il existe des cancers de la vessie, causés par la manipulation de certaines amines aromatiques utilisées dans l'industrie des matières colorantes et, en particulier, de la *β-naphthylamine* et de la *benzidine*. A ce type particulier de cancer professionnel, on donne souvent le nom de « cancer des teinturiers d'aniline » ou de « cancer anilinaux ». Cette dénomination est incorrecte, car, ainsi que nous le verrons, il ne semble pas que l'aniline elle-même soit cancérogène. Aussi parle-t-on plus volontiers, depuis quelques années, d'*amines vésicales résiduelles* pour rappeler que les agents actifs appartenant au groupe des amines. Il faut toutefois se souvenir que seuls quelques représentants de ce groupe, et d'ailleurs exclusivement des amines aromatiques, peuvent être incriminés.

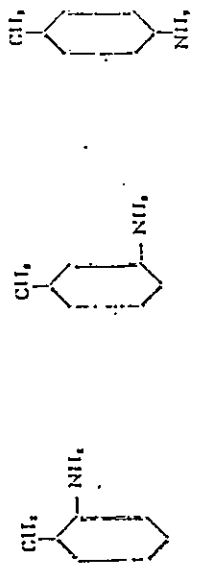
On a évidemment cherché à étudier l'étiologie et la pathogénie des cancers vésicaux apparaissant chez les ouvriers exposés aux amines aromatiques en recourant à l'expérience animale. Les tentatives dans ce sens ont été longtemps infructueuses, par suite de la haute toxicité des produits expérimentés (formation de méthémoglobine, accidents nerveux, etc...), conduisant à la mort rapide des animaux. Néanmoins, dans ces 20 dernières années, un certain nombre de données ont pu être établies. Nous les résumons brièvement.

L'*aniline*, considérée au début comme suspecte, n'a pas fourni de résultats positifs. C'est ainsi que Eckmann et Strombeck [88] n'ont obtenu, après administration prolongée au rat, d'un régime contenant 0,1 p. 100 d'aniline, que des papillomes et que les tentatives de Sternblum et Mrs. Houser [13], puis de Druckrey [53] chez le même animal, à l'aide d'aniline pure, ont été infructueuses.



Personnellement, en administrant de façon prolongée du chlorhydrate d'aniline par diverses voies (orale, sous-cutanée, intrapéritonéale) à différentes espèces animales (chien, cobaye, lapin, rat), nous n'avons obtenu aucun résultat positif. Il nous parut utile d'ajouter que de nombreux auteurs, et en particulier Geltrmann et collaborateurs [91] et Scott [217 bis], ont insisté sur l'absence pratique de cas de tumeurs vésicales chez des ouvriers exposés pendant de longues années à la seule aniline.

Des recherches ont été faites également avec les 3 *toluidines*. L'innocuité de la *para-toluidine* est à peu près unanimement admise à la suite des résultats négatifs obtenus, entre autres, par Shear et Stewart [223] chez la souris soumise à des injections sous-cutanées répétées de l'aniline en solution dans le glycéril. En revanche, l'*ortho-toluidine* et la *meta-toluidine*, bien que n'ayant provoqué de tumeurs vraiment malignes chez aucune des espèces expérimentées, sont en général suspectées, à la suite des observations faites, à propos de l'urine ou de l'urine, par Shear et Stewart [223] chez la souris, par Fleman et Strombeck [87] chez le rat, par Shear et Stewart [223] chez la souris, par Morignani et Nishimura [170] chez le cobaye et le lapin et par Santal et collaborateurs [208] chez le rat, le cobaye et le lapin.

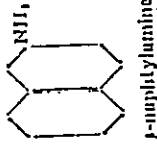


o-Toluidine, m-Toluidine, p-Toluidine.

448 SOCIÉTÉ DE MÉDECINE ET D'HYGIÈNE DU TRAVAIL

Considérant l'effet exaltant sur l'activité cancérogène de l'introduction d'un groupe méthyle sur le noyau, Drucikrey et collaborateurs [61] ont expérimenté les 3-*N-diméthyltoluidines*, qu'ils ont administrées *per os* à des rats pendant toute la vie, jusqu'à atteindre une dose totale de 10 g par rat. Ils n'ont observé aucun effet cancérogène et, du point de vue des effets sur l'état général, ils ont même remarqué une action accélévatrice de la croissance. D'après eux, ces résultats parlent contre l'attribution d'effets cancérogènes aux toluidines.

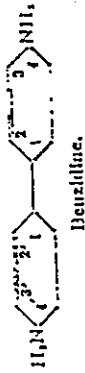
En revanche, l'action cancérogène de la β -*naphthylamine* a pu être démontrée, entre



autres, par Schür [220], puis Perlmann et Snaehler [101] chez le lapin et surtout par Hueper et collaborateurs [127], par Mrs. Bonser [10] et par Geirmann et collaborateurs [91] chez le chien.

L' α -*naphthylamine* pure est inactive, mais il ne faut pas oublier que le produit commercial, préparé par réduction du nitronaphtalène, renferme toujours une petite quantité (de l'ordre de 5 p. 100) d'isomère β .

Quant à la *benzidine*, qui indubitablement est à l'origine de cancers vésicaux chez l'homme [217 bis], les essais pour démontrer son activité cancérogène sur l'animal ont



été très longtemps infructueux. Nous avons personnellement suivi pendant 52 mois 6 chiens, auxquels étaient administrés journellement *per os* environ 25 mg/kg de benzidine pure. Nous n'avons obtenu aucune tumeur. Dans une expérimentation similaire portant sur 7 chiens suivis pendant 10 années, Spitz et collaborateurs [231] ont vu se développer au bout de 84, 96 et 120 mois, chez 3 chiens ayant vécu assez longtemps, des papillomes ou des cancers de la vessie. Chez le rat, Spitz et collaborateurs [231] ont obtenu des tumeurs diverses (tumeurs du conduit auditif, hépatomes, adénocarcinomes du rectum).

En collaboration avec F. Loisliller, nous avons actuellement en cours une expérimentation sur diverses espèces animales par implantation intravésicale directe de benzidine pure. La toxicité du produit nous a beaucoup gênés, car le plus souvent la survie des animaux traités est insuffisante pour pouvoir observer les effets à longue échéance. Nous avons néanmoins déjà pu observer avec certitude l'apparition d'un épithéliome chez le cobaye.

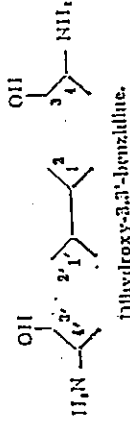
La α -*naphthylamine* ou amino-4-diphénylyle a été expérimentée par Walpole, Williams et collaborateurs [258]. Après injections répétées d'une solution dans l'huile d'arachide, les auteurs ont obtenu chez le rat des cancers de localisations diverses (glande mammaire, foie, intestin...). Dans une 2^e série d'expériences [257], 2 chiens ont reçu en tout *per os* sous forme de capsules 30 à 34 g de l'amine (2,9 à 3,3 gr/kg.) en 20 mois 1/2 environ. Sacrifiés 33 mois après le début de l'expérience, ils présentaient des tumeurs malignes à un stade d'évolution avancé. Ces constatations offrent un grand intérêt. La xénylamine a en effet été découverte dans les résidus de distillation de l'amine pour rouge par Hofmann [121]. Sa présence permet peut-être d'expliquer les observations anecdotiques des tumeurs vésicales chez les ouvriers manipulant cette dernière.



Les auteurs ont obtenu chez le rat des cancers de localisations diverses (glande mammaire, foie, intestin...). Dans une 2^e série d'expériences [257], 2 chiens ont reçu en tout *per os* sous forme de capsules 30 à 34 g de l'amine (2,9 à 3,3 gr/kg.) en 20 mois 1/2 environ. Sacrifiés 33 mois après le début de l'expérience, ils présentaient des tumeurs malignes à un stade d'évolution avancé. Ces constatations offrent un grand intérêt. La xénylamine a en effet été découverte dans les résidus de distillation de l'amine pour rouge par Hofmann [121]. Sa présence permet peut-être d'expliquer les observations anecdotiques des tumeurs vésicales chez les ouvriers manipulant cette dernière.

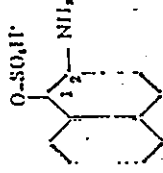
L'intérêt de l'étude des amines cancérogènes réside dans la localisation élicive de leur nocivité au niveau de la vessie qui paraît bien traduire l'action des produits d'élimination urinaire (1) et, par conséquent, l'intervention de transformations métaboliques.

De fait, en 1950, Kenneth Baker [74] a isolé de l'urine d'ouvriers manipulant la benzidine, entre autres produits de transformation métabolique, la dihydroxy-3,3'-benzidine (2) qui, injectée par voie sous-cutanée, à doses convenables en solution huileuse, a provoqué des cancers vésicaux chez la souris et, plus récemment [76], à côté des cancers du conduit auditif, des hépatomes et des modifications néoplasiques de la vessie chez le rat.



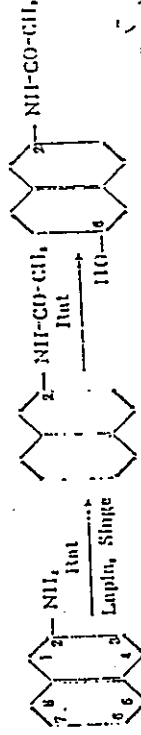
Malgré, dans des recherches récentes, Engelbertz et Babel [72] n'ont pas retrouvé le dihydroxy-3,3'-benzidine. D'après eux, chez l'homme et chez le chien, la benzidine s'éliminerait sous forme libre ou de dérivés mono ou diacétylés. Chez le lapin, ils ont pu caractériser l'amino-4-hydroxy-4'-benzidine.

Pour ce qui est de la β -*naphthylamine*, Mrs. Bonser et Clayson [13] ont expérimenté l'acide amino-2-naphthyl-1-sulfonique qui, ainsi que l'avait montré Wiley [263 bis] dès



Acide amino-2-naphthyl-1-sulfonique.

1938, est un de ses produits de transformation métabolique chez le chien et d'ailleurs aussi, d'après Minson et Young [164], chez le rat (chez ce dernier animal, il se forme en outre, ainsi que l'ont montré les recherches de Dobriner, Tolman et Rhoads [51 bis], deux autres métabolites dont le dérivé acétylé de la β -naphthylamine, que l'on retrouve également d'après ces auteurs chez le singe et le lapin).

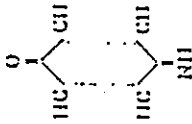


Par application intravésicale de ce composé sous forme de « pellets » à base de paraffine, ils ont obtenu localement chez la souris des tumeurs aussi rapidement qu'avec du méthylcholanthrène, alors que, dans les mêmes conditions, le β -naphthylamine et aussi la paraffine seule n'ont fourni aucun résultat positif. D'après Clayson [39], Bonser, Clayson et Jull [20], la sensibilité des espèces étudiées (chien, souris, rat, lapin) à la

(1) Des résultats tout à fait étonnants à cet égard ont été obtenus par Mc Donald et Lund [150]. Isolant par intervention chirurgicale certaines parties de la vessie chez la cécopie soumise à l'administration de β -naphthylamine, ils ont montré que c'est seulement au niveau des régions en contact avec l'urine qu'apparaissent des proliférations malignes. (2) Dès 1908, Adler [2] avait caractérisé dans l'urine du lapin soumis à l'absorption de benzidine un dérivé dihydroxy de la benzidine, mais il n'en avait pas fixé la structure.

cancérisation par la β -naphthylamine semblerait proportionnelle à leur aptitude à introduire dans le noyau naphthalénique une fonction phénol en α , avec formation d'une orthoxyquinone; d'où la réactivité du chéon et la résistance des autres amines capables de bloquer la fonction amine par acétylation. Il semblerait, en effet, que le groupe acétamide formé inhibe par empêchement stérique l'oxydation nucléaire en ortho. Il est intéressant de remarquer à cet égard que l' α -naphthylamine, dont nous avons vu l'absence de pouvoir cancérogène s'acétyle beaucoup plus facilement que son isomère β . Tout récemment, Twombly [251] a expérimenté avec de la β -naphthylamine marquée au carbone radioactif C^{14} , comparativement chez le rat, le lapin, le chien et l'homme. Soumettant l'urine à un fractionnement chromatographique, il a pu montrer que, chez le chien, n'existaient qu'un seul métabolite qui, selon toute probabilité, est l'acide amino-2-naphthyl-1-sulfurique. Chez le rat et le lapin, il a retrouvé trois métabolites, dont l'un est très probablement identique à celui caractérisé chez le chien. Chez l'homme, il existerait au moins quatre métabolites. Bien que l'im des quatre paraisse bien être, comme chez le chien, l'acide amino-2-naphthyl-1-sulfurique, Twombly souligne les différences du métabolisme de la β -naphthylamine chez l'homme et le chien et pense que la réactivité des 2 espèces à l'action cancérogène de l'amine aromatique, s'appuie sur certains par les faits connus concernant le métabolisme.

En dehors de l'introduction de groupes OH dans le noyau support du radical NH₂, mode de transformation métabolique que l'on retrouve dans le cas des hydrocarbures polycycliques (et en particulier Boyland et Welger [20]), pour lesquels il paraît bien s'agir au contraire d'un processus d'inactivation, il faut penser à la possibilité de la formation par oxydation de composés du type de la *quinone-imine*, susceptibles, ainsi que l'a montré Mayer [170], de se combiner avec les nucléoprotéides des chromosomes.



Quinone-imine.

D'après l'auteur américain, de tels dérivés quinoniques, dont il souligne le rôle comme formateurs d'antigènes et comme sensibilisateurs, seraient responsables pour une bonne part de l'activité des composés cancérogènes de la série des amines aromatiques. Mélanger et colorateurs [167] ont par ailleurs signalé les effets antimitotiques marqués des composés à fonction quinone.

Il faut noter que l'introduction de groupements acides, et tout spécialement de groupes sulfoniques, dans la molécule de composés aminés cancérogènes comme la β -naphthylamine diminue l'activité jusqu'à la faire disparaître, ce qui, on le conçoit, est une notion fondamentale au point de vue de la prévention. Sans doute intervient ici de façon prépondérante une sorte de neutralisation des allèles du groupe NH₂ qui conditionnent la fixation sur des récepteurs restant malheureusement encore à déterminer. Mais il faut remarquer en outre que, contrairement aux bases aminées dont ils dérivent, qui, très solubles dans les lipides et peu solubles dans l'eau, sont par suite retenues très longtemps dans l'organisme, les dérivés sulfonés, facilement transformés en sels alcalins très hydrosolubles et peu solubles dans les lipides, s'éliminent très rapidement.

Rappelons, pour terminer, que l'exposition aux dérivés aminés cancérogènes peut se produire dans d'autres industries que celles des matières colorantes. C'est ainsi que, dans l'industrie du *caoutchouc*, on a longtemps utilisé comme accélérateur de vulcanisation, en raison de ses propriétés antioxydantes, un produit de condensation du formaldéhyde avec un mélange d' α et de β -naphthylamines. C'est ce collant [38] qui a montré que cette fabrication était à l'origine de l'apparition de tumeurs végétales chez les ouvriers qui y sont affectés. L'utilisation du produit est

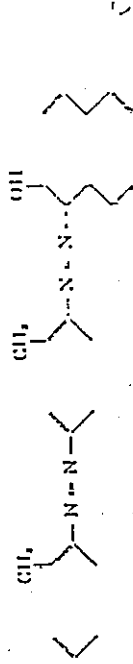
elle-même dangereuse, ainsi que l'ont indiqué Cuse et Mosker [37], pour deux raisons : 1° Lors de la réaction de condensation, il se forme de la dibenzo-3.4.5.6-acridine, dont nous avons vu plus haut le pouvoir cancérogène;

2° Il persiste dans le produit fini une certaine quantité (de l'ordre de 2,5 p. 100) de naphthylamines non combinées et, lorsque le pâte caoutchoutée passe dans les cylindres chauds, les amines libres, ainsi que l'a démontré Williams [255], sont vaporisées et peuvent être inhalées par les ouvriers.

A la suite de ces constatations, les industriels anglais ont cessé d'utiliser ce produit. Nous ne sommes pas sûr qu'il en soit de même en France.

e) Colorants.

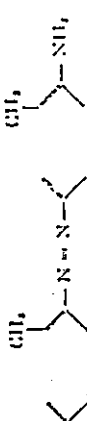
Colorants azoïques. — Les découvertes dans cette série ont en comme point de départ la constatation par Fischer [83 bis], en 1906, de l'apparition de proliférations épithéliales atypiques, bien que non malignes, après injection sous la peau de l'oreille, chez le lapin, de *rouge écarlate* en solution huileuse.



Rouge écarlate.

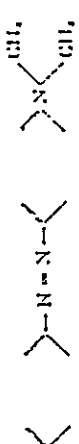
Ce résultat de Fischer fut confirmé par de nombreux expérimentateurs et en particulier Yamagawa et Ohno [271] chez la poule. En 1924, par ailleurs, Schudt [213] signala que l'administration *per os* à la souris de ce colorant pouvait provoquer la formation d'adénomes hépatiques ayant par ailleurs une structure sarcomeuse.

Parlant de l'hypothèse que l'*o*-aminazobenzène représentait la partie active de la molécule du rouge écarlate, Yoshida [272] démontra en 1932 qu'effectivement ce composé, administré au rat par voies buccale ou sous-cutanée, provoquait la formation d'hépatomes.



O-aminazobenzène.

Ce fut ensuite la découverte de l'activité cancérogène d'un autre azoïque, le *p*-di-*n*flouantaminazobenzène, agissant *per os* comme le précédent et hépatisant également



p-di-*n*flouantaminazobenzène.

ses effets électivement au niveau du foie (Khosla [138]). Cette découverte avait une importance considérable sur le plan alimentaire, car le composé en question servait à colorer les margines et avait reçu pour cette raison le nom de « jaune de beurre ».

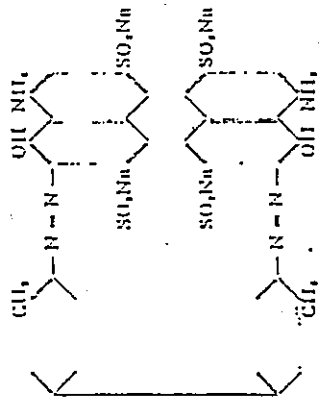
A la suite de ces constatations, son emploi pour cet usage a été évidemment interdit, ainsi d'ailleurs que celui de tous les colorants synthétiques et en particulier du *jaune AB* et du *jaune OB*, azoïques qui furent autorisés en France jusqu'en 1919 (1).

(1) Les lecteurs qui s'intéressent spécialement à la problématique des colorants cancérogènes trouveront beaucoup plus de détails dans un article intitulé : « Sur l'action cancérogène de certains colorants azoïques », paru dans le *Journal de Chimie Médicale*, en 1954, et en particulier dans le chapitre « Les colorants azoïques » qui nous a été communiqué par l'auteur.

Se basant sur les constatations faites dans le cas des amines aromatiques, on pensa supprimer avec certitude les propriétés cancérogènes des colorants aminés en introduisant dans leurs molécules des groupes acides et en particulier des groupes - COOH - SO₂H ou même des OH phénoliques, leur communiquant avec l'hydrosolubilité par formation de sels alcalins, la faculté de s'éliminer rapidement. Prévoyant même la possibilité de transformations métaboliques avec réduction du groupe - N = N - et formation de composés aminés aromatiques, on proposa d'introduire de tels groupes acides sur chacune des deux moitiés de la molécule, de façon que ne puissent être libérées, par rupture de la liaison azotique - N = N -, que des amines carboxylées, sulfonées ou hydroxylées.

Malheureusement, cette règle elle-même, malgré son intérêt indéniable, parait comporter des exceptions.

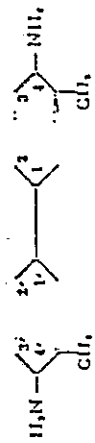
C'est ainsi que le bleu Trypan a été reconnu cancérogène par Gillman et Gillman



Bleu Trypan.

[92] dont les constatations ont été confirmées par Miss Simpson [225] et Marshall [165].

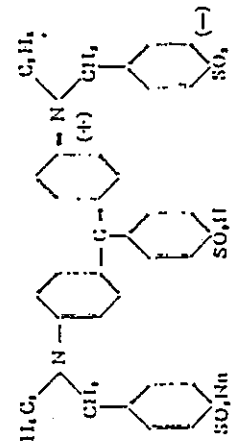
Il est vrai qu'il s'agit là d'un bisazoïque et qu'on peut penser à la formation métabolique d'*o*-tolidine qui est une diméthylbenzidine, bien que, dans les expériences



o-Tolidine.

de Spitz et collaborateurs [207], que nous avons d'ailleurs confirmées, cette amine aromatique n'aît pas manifesté de propriétés cancérogènes.

Colorants appartenant à des séries chimiques diverses. — Des colorants se rattachent à d'autres séries que celle des azoïques, et en particulier à celle du triphénylméthane, ont également été trouvés cancérogènes. C'est ainsi que le vert Lumière S.F. (dit également vert acide J) et divers colorants de structure voisine (vert sulfate F.C.F., vert



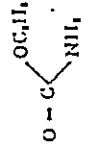
Vert Lumière S.F.

Guide H, bien brillant F.C.F., tous fortement hydrosolubles, ont fourni des tumeurs après injections sous-cutanées chez le rat ou le souris, le premier dans les expériences successives de Schiller [211], Harris [106] et, plus récemment, de Gross [103]; les trois suivants, dans les expériences de Nelson et Kingan [179].

La conclusion qui se dégage de tous ces faits est que, malgré l'importance à la fois théorique et pratique de certaines notions acquises sur les rapports entre la structure chimique et l'activité cancérogène, il est impossible de déterminer avec certitude et considération de la formule d'un colorant s'il est dépourvu de propriétés cancérogènes. Ces considérations, qui intéressent surtout les domaines alimentaires ou thérapeutiques, ne sauraient cependant laisser indifférents les médecins du Travail et les spécialistes des problèmes d'hygiène industrielle, puisque les ouvriers affectés à la fabrication et à la manipulation des matières colorantes risquent, s'ils ne se soumettent pas à des mesures rigoureuses d'hygiène individuelle, d'en absorber journellement de petites quantités, par suite de la souillure des vêtements et particulièrement des mains.

d) Composés azotés divers.

Les uréthanes. — En 1913, Neillship et Henshaw ont observé que l'injection répétée à la souris de carbamate d'éthyle ou uréthane ordinaire augmentait de façon nette



Uréthane ordinaire.

le pourcentage d'adénomes pulmonaires spontanés. Cette observation fut confirmée, entre autres, par Henshaw et Meyer (1914), Larsen et Heston (1916) et Jaffe (1914-1917), aussi bien par voie orale que par injection intrapéritonéale, d'abord sur la souris, puis sur le rat, animal qui ne présente pas spontanément d'adénomes pulmonaires. Larsen [150] a étendu ces constatations à d'autres carbamates. Il faut noter toutefois que l'homologue inférieur de l'uréthane ordinaire, le carbamate de méthyle, est totalement inactif. Il en serait de même, d'après Boyland, des carbamates de propyle et de butyle.

Ces constatations relatives aux uréthanes ne sont pas sans intérêt en Médecine du Travail, car certains d'entre eux sont utilisés par exemple dans l'industrie du caoutchouc, cependant que d'autres servent comme insecticides endothermiques en Agriculture [78].

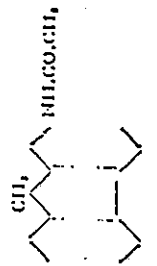
Thiorée et dérivés analogues. — La thiorée et le thioncétamide peuvent, à doses très faibles longtemps prolongées, provoquer, d'après Fitzhugh et Nelson [85], des cancers du foie chez le rat. Antérieurement, Purves et Grisebach [108] avaient obtenu chez le rat, des tumeurs de la thyroïde, dont quelques unes étaient malignes. Tout récemment, Itosin et Kachmilovitz [204] ont signalé l'obtention de tumeurs du milkéon chez le rat après administration prolongée de thiorée, d'abord par injection intrapéritonéale, puis *per os*.

Par ailleurs, un traitement prolongé avec le propylthioracéle a permis à Moore et collaborateurs [175] d'obtenir des adénomes hypophysaires.

Tous ces dérivés ont des usages, soit en thérapeutique comme antithyroïdiens ou antioxydants, soit en phytopharmacie comme fongicides; ils sont donc fabriqués en assez grande quantité et il importe, par suite, de protéger les ouvriers qui y sont exposés.

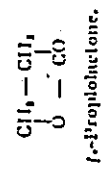
Acétylamino-2-fluorène. — L'activité de ce composé Joutsen, par ailleurs, de propriétés insecticides, a été mise en évidence en 1941 par Wilson, de Eds et Cox et confirmée successivement par Heischowsky (1944) et Armstrong et Bousier (1944). Administré *per os* au rat, il provoque en 3 ou 4 mois la formation de cancers divers dans des organes et, en particulier, le foie, le conduit auditif, le poulmon et la vessie.

Comme il est également actif en badigeonnages (Morris, 1947), il ne semble pas que ses effets cancérogènes dépendent de transformations métaboliques. Notons que l'amine qui correspond à l'acétylamino-2-fluoréte, c'est-à-dire l'amine-2-fluoréte, agit égale-



ment à la fois à distance après administration *per os* et localement après injection sous-cutanée (Lacessagne et collaboreurs, 1948). Quel qu'il en soit, on s'est dit à la pensée que les propriétés cancérogènes d'un composé aussi actif que l'acétylaminofluoréte aurait pu être révélées par expérimentation sur l'homme à l'occasion de ses emplois comme insecticide.

Nous pourrions multiplier les exemples, rappeler entre autres le pouvoir cancérogène de composés du groupe des montardes azotées ou des éthylenamines (25, 116, 116, 27), dont certains sont utilisés en thérapeutique, précisément comme anticancérogènes, cependant que d'autres constituent des produits intermédiaires de certaines synthèses, par exemple la méthyl bis (β-chloréthylamine) dans la synthèse du dolosol. Nous pensons que notre énumération limitée suffit pour montrer combien la liste des composés cancérogènes s'est progressivement allongée depuis la découverte des hydrocarbures polycycliques responsables de l'activité de certains goudrons. On compte actuellement plusieurs centaines de dérivés sûrement cancérogènes se rattachant à des séries chimiques extrêmement diverses et dont certains, même en dehors des composés purement minéraux, ont une structure extrêmement simple. Tout récemment encore, Walpole et collaboreurs (257) viennent de faire connaître l'obtention d'un haut pourcentage de sarcomes chez des rats soumis à des injections de β-propholactone en solution dans l'huile d'arachide.



Si l'on réfléchit au développement vraiment prodigieux des industries chimiques qui caractérise notre époque, ces constatations ne peuvent qu'infléter les médecins du Travail à une surveillance encore accrue des ouvriers en contact avec des produits chaque jour nouveaux, dont l'absence de nocivité et spécialement le pouvoir cancérogène ne peut être affirmée à priori. C'est assez dire par ailleurs l'intérêt qui s'attache à l'étude de l'activité cancérogène de tels produits industriels, puisque c'est sur une telle étude que repose finalement l'institution de mesures efficaces de prévention.

III. — QUELQUES NOTIONS RELATIVES A L'ACTIVITE CANCERIGENE INTERESSANT LA MEDICINE DU TRAVAIL.

De très nombreux travaux ont été effectués sur les agents chimiques susceptibles d'être à l'origine de cancers professionnels. Ils ont porté — soit sur leurs modalités d'action et l'influence de divers facteurs et, en particulier, de la voie d'absorption (cutanée,

minomère, digestive,...) et des substances associées (solvants, excipients divers...) — soit sur leur répartition et leurs transformations dans l'organisme, domaine dans lequel, malgré des acquisitions récentes d'un haut intérêt, dues surtout à l'utilisation de méthodes marquées avec des isotopes stables ou radioactifs, il reste encore beaucoup à faire (246) — soit sur leurs mécanismes d'action : effets sur les cellules en culture, sur les chromosomes et les gènes, sur les systèmes enzymatiques et, d'une façon plus générale, sur les récepteurs biochimiques, etc...

L'examen de toutes ces recherches nous entraine à un exposé beaucoup trop long et d'ailleurs sans intérêt majeur, puisqu'elles n'ont conduit à aucun résultat vraiment fondamental.

Nous nous bornons à présenter les notions les plus importantes pour la Médecine du Travail qu'elles ont permis d'établir :

I. — IMPORTANCE DE L'ESPECE.

Comme pour les autres substances toxiques, le choix de l'animal utilisé pour l'expérimentation a une importance capitale. La sensibilité aux divers agents cancérogènes varie en effet avec les espèces. Vis-à-vis de la cancérisation entamée par exemple, alors que la souris est un animal de l'espèce varie d'ailleurs avec la technique rétractaire. La réceptivité en fonction de l'espèce varie d'ailleurs avec la technique utilisée (administration *per os*, badigeonnages, inhalation, injections sous-cutanées ou intramusculaires, injection intravésiculaire, etc) et aussi avec le composé expérimenté. C'est ainsi que le p-diméthylaminoazobenzène, producteur d'hépatomes chez le rat, est pratiquement dépourvu d'effets cancérogènes chez la souris. C'est ainsi également que les rongeurs sont peu réceptifs à l'action cancérogène de la β-naphthylamine et de ses dérivés. Ces remarques sont très importantes, car elles inclinent à la plus extrême prudence dans l'extrapolation à l'homme des résultats observés chez l'animal. Le fait qu'un composé s'est révélé cancérogène dans l'expérimentation animale ne signifie pas *ipso facto* qu'il le soit aussi pour l'homme. Mais en sens inverse, l'absence de pouvoir cancérogène vis-à-vis de l'animal ne permet pas de conclure avec certitude à l'innocuité pour l'homme. Il y a, par suite, intérêt, dans l'étude d'un composé, à expérimenter sur le plus grand nombre d'espèces possible pour réduire au minimum l'influence du facteur espèce.

Les espèces les plus couramment utilisées dans les expériences de cancérisation sont la souris et le rat ; il est souhaitable d'expérimenter en outre sur une espèce appartenant plus au groupe des rongeurs (chien par exemple). Evidemment, on choisira, au sein d'une espèce donnée, des souches dont la réceptivité au cancer spontané soit connue et la plus basse possible.

2. — LES DOSES ACTIVES. LA SOMMATION DES EFFETS.

Comme dans les autres domaines pharmacodynamiques, la rapidité des effets produits dépend des doses utilisées, mais il faut bien souligner que, du moins avec les composés hautement actifs tels que les hydrocarbures polycycliques ou leurs analogues hétérocycliques comme les benzocérènes, les quantités limites susceptibles de provoquer la cancérisation sont extrêmement faibles, atteignant parfois le millième de milligramme selon certains (Shear (1933), Dobronovskain-Zavvatskain (1938), Haussy et Gendry (1942)).

On conçoit sans peine l'intérêt de cette notion, mais il en est une autre encore plus importante : celle de la sommation des effets. Elle a été établie par les recherches de Druckrey et Kupfmüller (57) sur l'activité cancérogène du p-diméthylaminoazobenzène (p.D.A.A.) chez le rat en fonction de la dose. Ces auteurs ont administré l'azobenzène (p.D.A.A.) à des doses journalières, maintes fois constantes pendant toute la durée de l'expérimentation, mais variables pour chaque lot d'individus. Ils ont vu que, comme on pouvait s'y attendre, le délai d'apparition en jours (f) des hépatomes dans chaque lot était d'autant plus court que la dose journalière (d) était plus forte ; ainsi, consi-

Inanition à notre avis fondamentale, ils ont vu que la dose totale nécessaire (dt) pour faire apparaître les tumeurs hépatiques était pratiquement constante (de l'ordre de 1 000 mg par rat avec la souche utilisée) pour des durées d'expérience allant de 32 à 700 jours.

Le tableau ci-dessous rassemble quelques-uns des chiffres obtenus.

ACTIVITÉ CANCÉROGÈNE DU P-DIMÉTHYLANIINOZOBERZÈNE
EN FONCTION DE LA DOSE CHEZ LE RAT
[Druckrey et Kupfmüller, (1948)].

| DOSE JOURNALIÈRE du P.D.A.H. en mg (d) | DÉLAI D'APPARITION des hépatomes en jours (t) | DOSE TOTALE D = dt (t) | NOMBRE DE RATS |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|----------------|
| 0,1 | Pas de tumeurs | | 150 |
| 0,3 | 700 | 700 | 140 |
| 1 | 350 | 1.050 | 100 |
| 3 | 100 | 300 | 70 |
| 6 | 167 | 1.000 | 70 |
| 10 | 95 | 950 | 145 |
| 20 | 52 | 1.040 | 30 |
| 30 | 34 | 1.020 | 15 |
| | | | 30 |

(1) Évidemment, la valeur du produit (dt) dépend de la souche de rat expérimentée; elle s'écarte d'après Druckrey [54] entre 350 et 1.200 mg.

Des résultats analogues ont été obtenus par White et Hein [263] et par Richardson et Dorson [201] avec le même composé. Dans la bibliographie antérieure, on trouve, par ailleurs, des données dans le même sens concernant les hydrocarbures cancérogènes (Bryant et Shimitzu [30]) et aussi les radiations (Bloch [17]).

On est ainsi conduit à admettre cette notion, à priori paradoxale, que les effets de chaque dose isolée s'ajoutent sans aucune perte pendant toute la vie, quel que soit le jeu des éliminations. Il y aurait sommation totale d'effets absolument irréversibles.

C'est là, pour Druckrey, une caractéristique de l'action des agents cancérogènes qui les différencient de tous les autres agents responsables de phénomènes de toxicité chronique. Dans le cas de ces derniers, tous les effets connus jusqu'ici permettent de considérer leur action toxique comme réversible et diminuant au fur et à mesure de l'élimination, pour disparaître lorsque la concentration au niveau des récepteurs devient nulle. On peut donc, en tenant compte des vitesses plus ou moins grandes d'élimination, fixer, en principe, des doses-seuils en deçà desquelles il n'y a plus de danger.

Au contraire, dans le cas des substances cancérogènes, on ne peut fixer des doses-seuils, puisque, du fait de la persistance de l'effet après élimination du produit, aucune dose, si infime soit-elle, n'est sans danger, si son absorption se répète pendant une période suffisamment longue, ce qui est précisément le plus souvent le cas au cours des expositions professionnelles. C'est en raison pour laquelle il convient d'abaisser le plus possible les concentrations de substances cancérogènes auxquelles les ouvriers peuvent se trouver exposés de façon prolongée. Par exemple, dans le cas des chromiats dont nous avons vu le rôle à l'origine des cancers pulmonaires professionnels, il nous paraît nécessaire de ne pas tolérer, quel qu'en aient dit certains, une concentration dans l'atmosphère des ateliers supérieure à 0,1 mg et même à 0,05 mg/m³.

Le danger est d'autant plus grand qu'on ne peut à priori éliminer la possibilité d'une sommation des effets de diverses substances cancérogènes. Les constatations de Mac Donald, Miller et Kusch [160], concernant les effets synergiques de l'acétylaminofluorène et du méthyl-3-diméthylamino-4-azobenzène dans la production d'hépatomes et de cancers du conduit auditif chez le rat, viennent même à l'appui d'une telle manière de voir. Mais, dans d'autres cas, l'association de substances cancérogènes, lorsqu'elles sont de structure suffisamment voisine, peut conduire au contraire à des éliminations d'activité [140 bis, 258 bis, 233 bis, 201 bis, 160 bis].

Il faut toutefois bien remarquer qu'il s'agit ici d'actions non pas successives, mais simultanées, pour lesquelles peuvent intervenir des phénomènes de compétition vis-à-vis de certains substrats cellulaires.

3. — ACTION À RETARDEMENT.

Dans les expériences dont nous venons d'exposer les résultats, l'administration des substances cancérogènes était prolongée jusqu'à l'apparition des tumeurs. Il était intéressant de continuer à suivre des animaux chez lesquels l'arrêt de l'absorption des produits actifs était intervenu à des délais divers avant la réalisation de la dose totale effective.

Dans ce but, Druckrey et collaborateurs [56] ont soumis des lots de rats âgés de 100 jours, à l'administration de 5 mg par jour de p-diméthylaminobenzène, continuée jusqu'à réalisation de doses totales de 200, 300, 500, 700 et 1 000 mg. L'observation ultérieure des animaux permit de constater l'apparition d'hépatomes à retardement, le délai d'apparition après l'arrêt du traitement, dit temps de latence, étant inversement proportionnel à la dose totale administrée, cependant que le pourcentage des tumeurs lui est directement proportionnel.

Le tableau ci-dessous rassemble les résultats obtenus :

ACTION À RETARDEMENT DU P-DIMÉTHYLANIINOZOBERZÈNE
[Expériences de Druckrey et collaborateurs, (1952-1954)].

| DOSIS journalière de P.D.A.H. en mg (d) | DURÉE de l'initiation en jours (t) | DOSE TOTALE administrée D = dt, | TEMPS de latence t _l | DÉLAI d'apparition des tumeurs t _l + t ₂ | POURCENTAGE D'HÉPATOMES |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 5 | 200 | 1.000 | 0 | 200 | 81 |
| 5 | 140 | 700 | 110 | 250 | 100 |
| 5 | 100 | 500 | 240 | 340 | 40 |
| 5 | 60 | 300 | 290 | 340 | 20 |
| 5 | 40 | 200 | 320 | 300 | 20 |

Les commentant, Druckrey [56] pense qu'ils traduisent deux processus successifs :
1° Un processus causal, représentant l'action immédiate et irréversible de l'agent cancérogène sur la cellule ;
2° Un processus conditionnel, représentant la matérialisation, à plus ou moins longue échéance, de l'action du cancérogène sur la cellule et dépendant, dans une très large mesure, du terrain.

L'auteur souligne que, dans le cas des petites doses pour lesquelles le temps de latence est le plus élevé, la fréquence de tumeurs observées dépend beaucoup de la durée de vie des animaux. Il fournit à cet égard des données significatives traduisant les observations sur 2 lots d'animaux à durée de vie moyenne différant seulement de quelques semaines, soumis à la dose totale de 200 mg par animal, à raison de 1 mg par jour, dans des conditions précédemment indiquées. La fréquence des hépatomes est 12 fois plus élevée pour le lot à vie moyenne le plus longue (12 p. 100 contre 1 p. 100). Druckrey précise que le temps maximum de latence observé dans ses expériences était de 800 jours, ce qui correspond à environ 70 années chez l'homme. Du point de vue qui nous occupe, ces constatations, dont Druckrey tire toute une série de considérations théoriques ayant un grand intérêt sur le plan biologique, ne font d'ailleurs que confirmer, en les précisant, cette notion, bien établie par les observations cliniques, de la possibilité d'apparition de cancers professionnels parfois très longtemps après la suppression de l'exposition aux agents nocifs.
Perclaw Post avait déjà noté que le cancer du serotum des rannoneurs se développait inéluctablement chez des sujets ayant changé de profession et n'ayant plus eu

de contact avec la suite depuis de nombreuses années. De même, dans le cas d'ouvriers affectés à la fabrication des matières colorantes à partir de la β -naphthylamine ou de la benzidine, on a vu apparaître des cancers vésicaux chez des sujets n'ayant manifesté pendant 2 ou 3 années les substances nocives et ayant quitté l'usine depuis 15 à 20 ans, sans présenter alors aucune anomalie à l'examen cystoscopique. C'est ainsi également que, chez les travailleurs de la métallurgie du nickel, on a vu se développer, à des années de distance, des cancers de l'ethmoïde à évolution favorisée chez des sujets n'ayant été employés au travail dangereux que pendant 2 ou 3 ans. Des constatations analogues ont été faites également dans le cas des cancers causés par les agents physiques, tels que les rayons X et les radiations émises par les corps radioactifs. Elles pourraient expliquer, au moins en partie, l'augmentation de fréquence du cancer spontané humain avec l'âge. Sur le plan théorique, elles constituent à se demander quelle est la nature de cette modification cellulaire irréversible qui constitue le point de départ de la transformation maligne apparaissant à retardement de façon inéluctable.

Un point de vue de la Médecine du Travail, elles sont très importantes pour l'établissement des Indemnités. C'est à juste titre, par exemple, que le décret de prise en charge des tumeurs de la vessie par les mines aromatiques, a été porté de 5 à 15 ans par le décret du 9 décembre 1950.

Une autre conséquence s'impose, surtout si l'on tient compte en même temps de la soumission des effets que nous avons soulignée. Il y a évidemment intérêt à diminuer autant que possible la durée d'exposition. Dans ce but, les ouvriers peuvent être éloignés de poste, mais il y a, à notre avis, un intérêt peut-être encore plus grand à ce que l'âge des ouvriers affectés aux industries pouvant être dangereuses soit le plus avancé possible, de manière à reculer autant que faire se peut le début de l'exposition. Une telle précaution s'inscrit dans le cadre général de la *prévention des expositions aux agents cancérogènes chez les femmes*, qui doit constituer un des soucis principaux des hygiénistes et des cancérologues.

A cet égard, il ne faut jamais oublier que, à côté d'un nombre d'agents cancérogènes hautement actifs, existe un nombre beaucoup plus grand de composés dotés d'une activité cancérogène faible, et exigeant, par suite, pour se manifester, une exposition très prolongée. C'est assez dire combien, dans leur cas, la prophylaxie des femmes peut se révéler efficace.

A ce sujet, il faut également penser à la protection de la femme enceinte, car il a été démontré que des substances cancérogènes pouvaient traverser le placenta [140] et passer dans le lait [140 bis]. Rappelons à ce propos que, d'après Klein [140 a], l'infection d'urétranne à des souris gravides provoque l'apparition de cancers pulmonaires chez leurs petits.

4. — INFLUENCE DES FACTEURS ASSOCIÉS ET EN PARTICULIER DU RÉGIME ALIMENTAIRE.

Si les composés cancérogènes représentent indéniablement des facteurs de causation, il ne faut pas oublier que de nombreux facteurs exercent une influence notable sur leur activité. A cet égard, si l'on examine les statistiques de cancers chez les ouvriers exposés par leur profession à la manipulation répétée des substances cancérogènes, on constate que la proportion des sujets frappés est toujours relativement faible, de l'ordre de 2 à 4 p. 100 par exemple pour les cancers de la vessie causés par les mines aromatiques comme la β -naphthylamine ou la benzidine. Tout se passe donc comme si, chez tous les autres, existaient des facteurs empêchant ou empêchant certains facteurs adjuvants indispensables. C'est là d'ailleurs tout le problème de l'influence du terrain sur la cancérisation en général et sur la cancérisation par les agents chimiques en particulier. Son étude, même sommaire, nous entraînerait beaucoup trop loin.

Mais, à côté de ces facteurs dits *endogènes* parce que se rencontrant dans l'organisme même, et dont ceux de nature chimique ont fait l'objet de notre part de recherches étendues [210], il y a lieu de considérer le rôle des facteurs agissant de l'extérieur et dits pour cette raison « *exogènes* ». Certains d'entre eux peuvent exercer une action

inhibitrice. Il en est ainsi par exemple de certaines substances associées comme la lécithine ou les acides gras polyéthyléniques [177] vis-à-vis de la cancérisation causée par les hydrocarbures polycycliques et de telles constatations pourraient d'ailleurs peut-être donner lieu à des applications prophylactiques en Médecine du Travail.

Les substances associées peuvent, en sens inverse, favoriser l'action des produits cancérogènes; c'est ainsi que, d'après Kohn et collaborateurs [146], les hydrocarbures des produits pétroliers, éventuellement présents dans les atmosphères, interviennent très probablement pour favoriser l'action cancérogène pulmonaire des suies industrielles en libérant par « *étalon* » les hydrocarbures polycycliques qui en sont les principales cellules.

Aux facteurs favorisant ainsi la cancérisation on donne, en général, le nom de *co-carcinogènes* ou *co-cancérogènes*. Ils peuvent être d'ailleurs non seulement de nature chimique [210], mais aussi de nature mécanique ou physique, comme par exemple les traumatismes, les brûlures [12], etc., etc... Il est bien, en particulier, leur a consacré d'importantes recherches. L'éminent spécialiste distingué à ce propos deux stades dans la cancérisation chimique : le *stade d'initiation* dépendant de l'action des facteurs cancérogènes proprement dits et le *stade d'promotion* dépendant de l'action des co-cancérogènes. Pour ces derniers, il faut surtout citer sur le plan expérimental l'huile de croton. Des résultats très significatifs ont été ainsi publiés récemment par Shubick et collaborateurs [214] qui ont obtenu des cancers chez la souris avec de très faibles doses de thionin moléculaire T_{10} , agissant tel comme vecteur de rayonnement β , en y associant l'action de l'huile de croton. Ce qui l'a fait bien souligner, c'est que l'action des co-cancérogènes paraît pouvoir se manifester longtemps après la cessation de l'exposition aux cancérogènes proprement dits. C'est, on le conçoit, une notion très importante en Médecine du Travail.

Nous voudrions dire enfin quelques mots du facteur particulièrement important que constitue l'*alimentation*, facteur auquel l'homme est inégalement soumis dès sa naissance et dont l'action se continue sans interruption pendant toute sa vie.

Le rôle joué par le régime alimentaire dans la fréquence et le développement de certains types de cancer n'a retenu l'attention des pathologistes et nutritionnistes que depuis une trentaine d'années; mais, dès à présent, un grand nombre d'observations concernent les cancers spontanés de l'homme ou des animaux et les cancers expérimentaux chez le rat et la souris permettent d'affirmer l'importance du facteur nutritionnel dans la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse.

Dans le cas des cancers chimiques, l'exemple le plus typique de l'influence que peut exercer le régime alimentaire est celui des cancers du foie produits par les azoïques (*o-méthylolamine* et *p-diméthylaminobenzène*); ces cancers s'obtiennent plus régulièrement et plus rapidement lorsque les animaux sont nourris avec du riz que lorsqu'ils sont nourris avec du blé. Cette remarque explicite peut-être que les premières découvertes dans ce domaine soient dues à des chercheurs japonais. Il paraît bien s'agir d'effets de carence. Des recherches diverses, entre autres celles de Tannenbaum [217], Stamer [212], Ople [180], Miller et collaborateurs [172], Kline et collaborateurs [141], Silverstone [224] et Engel [71], ont mis en évidence un certain nombre de faits concernant l'influence du régime sur l'action cancérogène des azoïques et particulièrement du *p-diméthylaminobenzène*.

Le rôle adjuvant de protéines (levure de bière, enséne ou ovonutrine...) et aussi de vitamines du groupe B, spécialement la riboflavine ou vitamine B2, exerce un effet inhibiteur.

Il en est de même de l'administration de régimes pauvres en calories, mais une telle pratique n'est efficace que si elle s'accompagne d'une chute du poids.

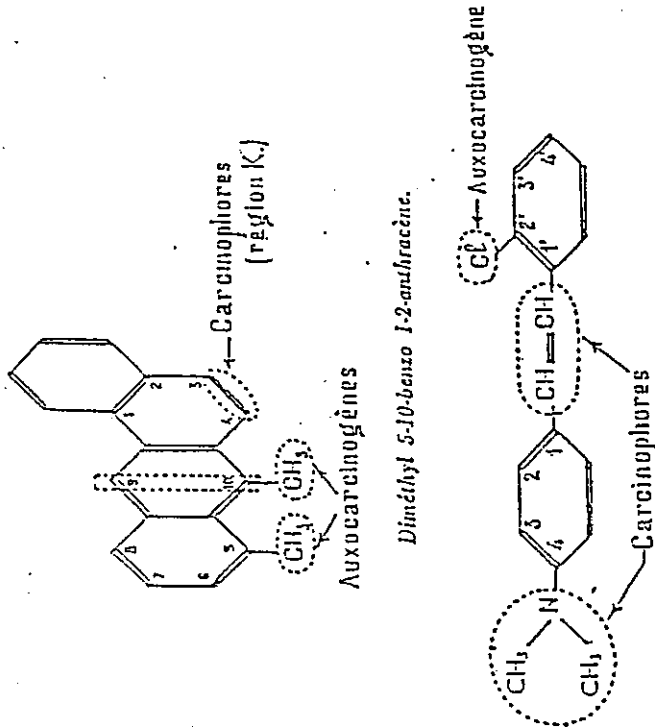
2° En sens inverse, la carence en protéines, l'exès de certaines vitamines en particulier vitamine B6 et biotine, l'enrichissement en lipides du régime en spécialité ment en grasses riches en acides gras polyéthyléniques, aident, même avec une teneur suffisante en protéines, une action favorisante. Récemment, Mlle Le Dretou et ses collaborateurs [19] ont publié des résultats, d'après lesquels l'addition de 5 p. 100 de cholestérol à un régime complet et équilibré, renfermant 0,6 p. 100 de paraffinéthylaminobenzène, empêche l'apparition d'hépatomes, même si l'administration au rat est prolongée pendant toute sa vie, c'est-à-dire pendant environ 2 ans 1/2.

Modifiant le régime standard, de telle façon que le rat ingère toujours les mêmes quantités de protéines, de vitamines et de paradiéthylaminobenzène, les seules variantes étant les quantités de graisses et de choline, Mlle Le Breton [152] a observé que non seulement la suppression de la choline dans le régime, mais encore le simple abaissement du rapport choline/graisses suffit pour que le régime entraîne les modifications cellulaires permettant au paradiéthylaminobenzène de manifester son action cancérogène.

Ces résultats sont d'un grand intérêt, car ils montrent que, suivant sa composition, un régime peut inhiber ou au contraire favoriser l'action d'un cancérogène chimique. Il n'est donc pas douteux que l'étude de l'alimentation du travailleur, dont l'intérêt a été déjà souligné à plusieurs reprises, n, du point de vue spécial qui nous occupe, une grande importance.

5. — RAPPORTS AVEC LA STRUCTURE CHIMIQUE.

Nous avons vu que le curieux pouvoir de faire apparaître la dégénérescence multiglobulaire appartenait à des molécules très différentes. Quelques hypothèses ont néanmoins été émises pour essayer de relier l'activité cancérogène à certaines particularités de la structure chimique. L'une des plus séduisantes est la théorie électronique proposée

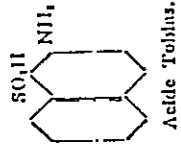


par Schmidt en 1938 et brillamment développée et précisée par les physicochimistes de l'équipe de Lacassagne [140] à l'Institut du Radium de Paris, et en particulier H. et P. Daudel [49] et A. et B. Pullman [197]. Sans nous étendre sur les considérations physicochimiques qui ont présidé à son élaboration, nous rappellerons qu'elle relie quantitativement l'activité cancérogène à la répartition électronique telle qu'elle peut être entée au moyen de la mécanique quantique.

Les composés cancérogènes devraient leur activité à une forte densité en électrons π moléculaires de certaines régions particulières de leurs molécules, dites régions K (du mot allemand « Krebs » = cancer), leur permettant d'agir comme catalyseurs de transfert d'énergie et de provoquer ainsi des modifications structurales de certains composés fondamentaux de la cellule vivante, nucléoprotéides en particulier, modifications conduisant à la mutation cancéreuse. Pour ne citer que quelques exemples, de telles zones très fortement chargées existent au niveau de certaines doubles liaisons de la région méso des noyaux anthracéniques ou phénanthréniques, des groupes -N=N- des composés de la série des azariques et du groupe NI, de certains composés aminés aromatiques. Ces zones sont caractérisées par une aptitude marquée à s'oxyder par des radicaux comme l'acétate mercurique, le tétraoxyde d'osmium et surtout l'acide perbenzoïque (formation, d'après Boyland [23], de quinones à partir des hydrocarbures polycycliques, de dérivés « azoxy » à partir des azariques, d'oxydes d'amines à partir des amines tertiaires). Boyland [23] et Druckrey [53], transposant la théorie sur le plan strictement chimique, leur ont donné le nom de groupements *carcinophores* ou *carcinophores*, correspondant aux groupements *chromophores* des matières colorantes. Pour suivre la comparaison, ils qualifient d'*auxocarcinogènes* les groupements correspondant aux *auxochromes* des matières colorantes qui, substitués en certaines positions, augmentent encore l'activité. Tels sont, en particulier, les radicaux méthyl ou halogènes (I, Cl...). Ils agissent en s'appuyant à la dispersion des électrons π .

Notons que la théorie électronique, si elle est susceptible de rendre compte de la présence, de l'absence et même de l'intensité de l'activité cancérogène d'un certain nombre de composés, hydrocarbures polycycliques et composés de la série des azariques en particulier, rencontre dans certains cas des difficultés qui font penser que le facteur électronique ne constitue pas, quelle que soit son importance, le facteur unique à considérer dans la cancérogénité. D'ailleurs, la théorie ne s'applique pas aux dérivés minéraux, non plus qu'aux dérivés organiques non aromatiques, uréthaniques en particulier, qui ne possèdent pas ou peu de systèmes conjugués d'électrons π et ne remplissent pas avec les radicaux oxygénés du type de l'acide perbenzoïque. Il faut, par ailleurs, tenir compte, ainsi que nous l'avons vu, de l'influence de certains facteurs associés et, en particulier, du régime alimentaire.

Du point de vue qui nous occupe, l'étude des rapports entre la structure chimique et l'activité cancérogène a conduit, dans certains cas particuliers, à des conclusions intéressantes. C'est ainsi que les dérivés sulfonés des amines aromatiques se sont montrés dépourvus d'action cancérogène et ont pu être utilisés, à la place des corps nocifs, comme matières premières dans la synthèse des colorants et des produits pharmaceutiques. Pour ne citer qu'un exemple, dans la fabrication des matières colorantes à moyen de β -amphylamine, au lieu de sulfoner directement celle dernière à l'action de laquelle les ouvriers se trouvaient ainsi exposés, on part du β -amphitol que l'on sulfone, pour remplacer ensuite dans le dérivé sulfoné obtenu le groupe OH par un groupe NI, ce qui conduit à l'acide Tolbas.



La jonction aminée indispensable aux réactions ultérieures n'est ainsi introduite dans la molécule qu'après le groupe sulfonique et l'on n'a plus à redouter sa nocivité.

conclusions

Au terme de cette revue, forcément rapide, j'espère avoir montré combien nombreux sont les agents chimiques cancérogènes auxquels l'homme peut se trouver exposé du fait de ses activités professionnelles et combien les dangers qu'ils représentent vont

croissant avec l'industrialisation et la diffusion des emplois des produits chimiques qui caractérisent notre époque.

Les cliniciens, en signalant une fréquence particulière de cancers chez les sujets exposés par leur profession à des contacts prolongés avec certains produits chimiques, ont été à l'origine de la découverte des substances cancérigènes et ont permis ainsi de fructueuses recherches à leurs collègues chimistes, biochimistes et pharmacologistes. Aujourd'hui, ces derniers ont leur dette en révélant aux médecins du Travail la multiplicité des risques. Leurs constatations ne laissent plus d'être assez méprisables, mais en même temps prometteuses, puisque c'est seulement en connaissance de telles nocivités et des modalités de leur manifestation qui permettra d'établir des mesures efficaces de prophylaxie, but vers lequel doivent tendre tous ceux qui ont une responsabilité quelconque vis-à-vis de ces problèmes. Il reste certes beaucoup à faire dans ce sens. Mais déjà de gros progrès ont pu être réalisés, et c'est d'ailleurs là, à notre avis, un magnifique exemple des résultats féconds auxquels peut conduire, dans l'étude des maladies professionnelles, la COLLABORATION MÉDICO-TECHNIQUE.

[Laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris et Service des recherches cliniques du Centre clinique et thérapeutique de l'Institut Gustave Roussy (Institut du Cancer)].

BIBLIOGRAPHIE

[1] ANDERSON, W. et VANSHAWSKY, H. — *J. Urol.*, 1948, 59, 70.
 [2] ANDER, G.-Arche. *Pathol. Pharmacol.*, 1948, 58, 107-117.
 [3] ALBERS, W., BAUSE, E. C. et JOHNS, W. — *Arch. Gesamte Pathol. u. Histol.*, 1950, 7, 69.
 [4] AMON, A. J. — *VII Congrès Cancer à l'Université de Paris*, 1953, Paris, p. 911.
 [5] BIGI ARGUELLO, R. A., DEZAR CERDAS, F. et TELLO, E. E. — *Rev. Argent. Dermatofisiop.*, 1953, 18, 137-140.
 [6] [et] ASANAKAZI, A. — *Verh. dt. pathol. Ges.*, 1950, 3, 72.
 [7] BAERTEN, A. — *Arch. Indust. Hyg. Occup. Med.*, 1950, 2, 487-504 et 1950, 2, 505-510.
 [8] BAGO, H. J. — *Ann. J. Cancer*, 1950, 26, 69-81.
 [9] BAKEN, K. — *Acta Univ. Intern. contra cancerum*, 1950, 7, 40-51. [I^{er} Congrès Intern. Bâle, 1950, 1, 13-14].
 [10] BARKER, G., COOK, J. W., HASTEDWOOD, J. A. D., HEWITT, G. L., HIGGON, I. et KENNAN, V. — *Proc. Imp. Soc. (U)*, 1953, 117, 348-351.
 [11] BARRY, A. et SCOSSA, A. — *Intit. Acad. Med. Belg.*, 1919, 29, 007.
 [12] BENENLUM, I. — *Cancer Research*, 1941, 1, 887. Cf. également *Ibid.*, 1954, 14, 471-477 où se trouvent indiquées les références des nombreux travaux de cet auteur.
 [13] BENENLUM, I. et Mrs. SCHONKAT, H. — *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1937, 19, 80-92.
 [14] BENENLUM, I. et Mrs. SCHONKAT, H. — *Brit. J. Exper. Pathol.*, 1943, 24, 212.
 [15] BENENLUM, I. et STURM, P. — *Brit. J. Cancer*, 1947, 1, 370 et 1948, 3, 381.
 [16] BRACKLOCK, J. W. S., KENNEDY, E. L., LEWIS, G. M. et URQUHART, M. E. — *Acta Univ. Intern. contra Cancerum*, 1954, M. 03-04.
 [17] BUCHI, B. — *Schweiz. Med. Woch.*, 1924, p. 827.
 [18] BONNE, G. M. — *J. Pathol. u. Bact.*, 1919, 55, 1 G. Cf. également :
 [19] BONNE, G. M., CLAYSON, D. B. et JULL, J. V. — *Lancet*, 1951, p. 280. Cf. également :
 [20] BONNE, G. M., JULL, J. V. et PIVAN, I. N. — *I^{er} Congrès Intern. Hôchi.*, Paris, 1952. Cf. résumé de communications, p. 401; *Brit. J. Cancer*, 1952, 6, 419 et 1953, 7, 450 et aussi *Brit. J. Cancer*, 1954, 26, 40.
 [21] BONNET, A. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1903, 17, 81.
 [22] BOUARD, H. G. et YVES, H. F. — *Ind. Med. et Surg.*, 1950, 7, 59-67.
 [23] BOUARD, H. — *Acta Univ. Intern. contra Cancerum*, 1950, 7, 59-67.
 [24] BOUARD, H. et DROES, A. M. — *Proc. Roy. Soc. (U)*, 1937, 122, 420-441.
 [25] BOUARD, H. et HENRIOT, E. S. — *Brit. J. Cancer*, 1949, 3, 114-123. Cf. également : *J. Clin. Phys.*, 1950, 47, 942-952 et *Cancer Research*, 1953, 12, 77-81.
 [26] BOUARD, H. et WEIDERT, E. — Métabolisme de curetholène compoants, *Brit. Med. J.*, 1947, 4, 354-359.
 [27] BOURG, J. C. — *Ann. Rep. Chief Insp. Factories and Workshops for the Year, 1930*, H. M. Stationery Office, Londres, 1940; *Ann. Rep. Chief Insp. Factories and Workshops for the Year, 1931*, H. M. Stationery Office, Londres, 1941; *Ann. Rep. Chief Insp. Factories and Workshops for the Year, 1932*, H. M. Stationery Office, Londres, 1942; *Ann. Rep. Chief Insp. Factories and Workshops for the Year, 1933*, H. M. Stationery Office, Londres, 1943; *Ann. Rep. Chief Insp. Factories and Workshops for the Year, 1934*, H. M. Stationery Office, Londres, 1944.

[28] BRUCES, A. M., SACHIN, G. A., FRICK, M. P. et LISCO, H. — *Cancer Research*, 1919, 9, 545.
 [29] BRYAN, W. H. et SIMMON, M. B. — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1910, 9, 431.
 [30] BUCCHICCI, R. D. et CORNE, M. R. — *J. Cancer Research*, 1926, 10, 393.
 [31] BURCHARDT, A., cité par DUCROUX, F. — *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 1950, 210, 137-165B.
 [32] BURZICHOVICH, K. H. — *Aerth. Wochr.*, 1949, 4, 305-309.
 [33] CAHO, S. et SHIBATA, M. I. — *Amer. J. Pathol.*, 1950, 16, 301.
 [34] CAMPELL, J. A. — *Brit. Med. J.*, 1946, 2, 275; 1947, 1043, 2, 21; 1948, 1, 179. Cf. également *Brit. J. Exper. Pathol.*, 1942, 23, 101 et 1944, 24, 46.
 [35] CANTRELL, W. L., FURMAN, N. B. et HONZEL, E. J. — *Cancer*, 1951, 6, 461-473.
 [36] CASSE, H. A. M. et HUSKIN, M. E. — *Brit. J. Soc. Med.*, 1951, 6, 39-50.
 [37] CASSE, H. A. M., HUSKIN, M. E., MAC DONALD, D. B. et PRANSOR, J. V. — *Brit. J. Ind. Med.*, 1951, 11, 75.
 [38] CLAYSON, D. B. — *I^{er} Congrès Intern. Hôchi.*, Paris, 1952. Résumés des communications, p. 405 et également *Brit. J. Cancer*, 1953, 7, 309-311.
 [39] CLAYSON, D. B. et LESLIE, J. — *C. R. Acad. Sciences*, 1953, 234, 2000.
 [40] CLAYSON, D., GILBERT, D., HARRISON, D., HARRISON, S. et NICKSON, J. J. — *Amer. J. Pathol.*, 1950, 16, 311.
 [41] COHEN, A. N. — *Brit. Med. J.*, 1947, 4, 432.
 [42] COOK, J. W., HEWITT, G. L., KENNAN, V. L. et KURHAWAY, R. M. — *Amer. J. Cancer*, 1910, 49, 74.
 [43] COUSIN, H. A. — *Brit. Med. J.*, 1921, 1, 908.
 [44] COOPER, E. H. — *Med. Press*, 1933, 187, 307.
 [45] COOPER, E. H. — *Acta Univ. Intern. contra Cancerum*, 1951, X, 102-103.
 [46] COOPER, E. H. et LARSON, A. J. — *Chin. et Indist.*, 1951, n° 41, 1260-1261.
 [47] COOPER, A. N. — *Brit. Med. J.*, 1947, 4, 432.
 [48] DANTCHAKOFF, Y. — *V^e Congrès Intern. du Cancer*, Paris, 1950. Résumés des communications, p. 42.
 [49] DARRIN, P. et DARRIN, R. — *Histologie Médiate*, 1950, 39, 201-210. Cf. également nombreuses autres publications de DARRIN, R. et coll. et de PULLMAN, A. et coll. dans les Comptes rendus de l'Académie des Sciences, à partir de 1910.
 [50] DARRIN, R. et MADONOVIC, A. — *Arch. Néol. Prof.*, 1950, 11, 307-308.
 [51] DARRIN, R. — *Z. Krebsf.*, 1930, 48, 187.
 [52] DARRIN, R., KURHAWAY, R. M. et VIVIAN, C. F. — *Science*, 1911, 93, 000.
 [53] DOMAGAL, I. — *Brit. J. Cancer*, 1950, 4, 223.
 [54] DOMAGAL, I. — *Arch. Exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1950, 210, 137-150.
 [55] DUCROUX, F. — *Arch. Exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1954, 214, 529-530.
 [56] DUCROUX, F. — *C. R. du Symposium de Freiburg (juillet 1953) sur le traitement des tumeurs*, p. 1-27. Edit. Verlag Berlin, Göttinger, Heidelberg.
 [57] DUCROUX, F. — *Communiqués personnels*.
 [58] DUCROUX, F. — *Oncologie*, 1954, 1, 155-177.
 [59] DUCROUX, F. et KUPCIC, K. — *Z. Naturforsch.*, 1940, 3b, 251 et également *Dtsch. Med. Wochschr.*, 1941, 67, 1019.
 [60] DUCROUX, F. et SCHMIDT, D. — *Z. Naturforsch.*, 1952, 7b, 353-359.
 [61] DUCROUX, F. et SCHMIDT, D. — *Z. Naturforsch.*, 1954, 9, 119-124.
 [62] DUCROUX, F. et SCHMIDT, D. — *Acta Univ. Intern. contra Cancerum*, 1954, 10, 529-530.
 [63] DUCROUX, F. et SCHMIDT, D. — *Z. Naturforsch.*, 1954, 9, 119-124.
 [64] DUCROUX, F. et SCHMIDT, D. — *Acta Univ. Intern. contra Cancerum*, 1953, 39, 303-307.
 [65] DUCROUX, F. et SCHMIDT, D. — *Acta Univ. Intern. contra Cancerum*, 1954, 10, 529-530.
 [66] DUCROUX, F., R. L., LANGUET, E. J. et VORH, J. L. — *Arch. Pathol.*, 1951, 51, 473.
 [67] EBRAS, B. et STROEMBEK, J. P. — *Acta Physiol. Scand.*, 1947, 14, 43-63. Cf. également STROEMBEK, J. P., *J. Pathol. u. Bact.*, 1940, 58, 275-278.
 [68] EBRAS, B. et STROEMBEK, J. P. — *Acta Pathol. Microbiol. Scandinav.*, 1949, 20, 472.
 [69] EPANOV, J. E. — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1941, 2, 187-199. Cf. également EPANOV, J. E., HENNING, W. F. et DARRIN, R. — *Cancer Inst.*, 1943, 3, 207-201.
 [70] ESKER, H. W. — *Cancer Research*, 1950, 10, 215.
 [71] ESKER, H. W. — *Z. Naturforsch.*, 1953, 8, 171-168.
 [72] ESKER, H. W. et DARRIN, R. — *Z. Naturforsch.*, 1954, 9, 251-255.
 [73] ESKER, H. W. et DARRIN, R. — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1944, 3, 207-201.
 [74] ESKER, H. W. et DARRIN, R. — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1946, 6, 325-341.
 [75] ESKER, H. W., DARRIN, R. S. et HENNING, W. F. — *Ann. J. Hyg.*, 1944, 52, 353. Cf. également *J. Ind. Hyg.*, 1945, 21, 54.
 [76] ESKER, H. W., DARRIN, R. S. et HENNING, W. F. — *Ann. J. Hyg.*, 1945, 52, 353. Cf. également *J. Ind. Hyg.*, 1945, 21, 54.
 [77] FAHNE, H., THUMMER, H., VOZAK, P. et DUMOUR, C. — *C. R. H. du I^{er} Congrès technique national de Sécurité*, oct. 1952. Éd. Institut de Sécurité et des maladies professionnelles, 9, av. Montaigne, Paris.
 [78] FAHNE, H. et THUMMER, H. — *Toxicologie des produits phytopharmaceutiques*, Editt. Seles, 5, place de la Sorbonne, Paris, 1954.
 [79] FAHNE, H., THUMMER, H. et GURZOW, K. E. — *J. Cancer*, 1939, 36, 233-236.
 [80] FAHNE, H., THUMMER, H., GURZOW, K. E., GURZOW, A. et VIVIAN, C. F. — *Cancer Research*, 1951, 11, 318-321.
 [81] FAHNE, H., THUMMER, H. et VIVIAN, C. F. — *Cancer Research*, 1952, 12, 30-30; *Ibid.*, 1952, 12, 40-43.
 [82] FAHNE, H., THUMMER, H., GURZOW, K. E. et GURZOW, A. — *Cancer Research*, 1951, 9, 430-437.



[83] FRIEDMAN, J. et DANO, F. — *Intl. Acad. Roy. Sci. et Lett. Danemark*, 1921, 3, 1-10.
 [84] FISCHER, H. — *Munch. Med. Woch.*, 1900, 50, 2041.
 [85] FRZYSKOWSKI, M. P. — *Intl. J. Ind. Med.*, 1904, 1, 225.
 [86] FRZYSKOWSKI, O. G. et NIKOLAI, A. A. — *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1910, 29, 40-43.
 [87] FRANK, P. — *Communication présentée au Congrès intern. de Médecine du Travail de Zurich*, sept. 1953.
 [88] FRIEDERVAAL, W. F. et ROOS, P. — *J. Exp. Med.*, 1944, 80, 101.
 [89] FRITZSCHE, H. — *Z. f. Krebsf.*, 1914, 64, 77.
 [90] FURTH, J. et BURNETT, V. T. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, 78, 222.
 [91] GANDNER, L. U. et HESLUND, H. F. — *Feder. Proceedings*, 1940, 6, 221. Cf. également GANDNER, L. U., *Ibid.*, 1945, 6, 221.
 [92] GERMANIN, G. H., FOUILLON, J. H. et FLEMMING, A. J. — *C. R. de l'X. Congrès Intern. Méd. Indus.*, Londres, sept. 1940, 1a et 2a : John Wright, Bristol, 1949, p. 472-474.
 [93] GILMAN, J. et GELMAN, I. — *Chir. Proc. Cape Yarm.*, 1949, 8, 222 ; GILMAN, J., GILMAN, T. et GILBERT, C. — *S. Afr. J. Med. Sci.*, 1949, 14, 21. Cf. également *Semaine des Médecins de Paris*, 1951, 27, 1040-1077.
 [94] GLODNY, S. H. — *Tubercle*, 1935, 17, 5 et 1930, 18, 100 et aussi 1933, 14, 445, 405, 550, cité d'après H. HORN, *W. G. Public Health Reports*, 1948, suppl. 209.
 [95] GOECKELMAN, W. H. et WILLIAMS, L. F. — *Arch. Dermat. et Syphilis*, 1940, 42, 640.
 [96] GOLDENBERG, H. G. et CHAIKOFF, I. L. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, 76, 563-566.
 [97] GOLDMANN, M. W. — *The Practitioner*, 1950, 104, 404-417.
 [98] GOULDING, P., KERNAWAY, E. L. et QUINN, M. E. — *Intl. J. Cancer*, 1952, 6, 17.
 [99] GOULDING, P. et TURNER, M. M. — *Intl. J. Cancer*, 1949, 3, 157-160.
 [100] GOSHAIN, A. A. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, 71, 257. Cf. également *Cancer Research*, 1949, 9, 506.
 [101] GRUPIN, A. C., BLANDY, E. et TATUM, F. L. — *Cancer Research*, 1951, 11, 258.
 [102] GRUONOFF, G. — *C. R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 821 ; 1945, 139, 558-559 ; 1946, 140, 423 et également *Paris Médical*, 1945, 86, 274-280.
 [103] GROSS, H. — *Klin. Wochschr.*, 1930, 16, 325 et *Angew. Chem.*, 1940, 65, 968. Cf. également GROSS, H. et KORNIG, P. *Arch. Path. et Hyg. Exper.*, 1943, 12, 104.
 [104] GROSS, E. — *Communication personnelle (1953)*.
 [105] JAERNTING, P. H. et HUSSIS, W. — *Vierteljahrsschr. Gerich. Med. d. öffentl. Sanitätsämter*, 1879, 30, 210 et 81, 103 et 313. Cf. également PUCHNER, H. et STECK, H., *Amer. J. Cancer*, 1932, 16, 681.
 [106] JANKIN, H. et SMITH, L. — *Z. f. Krebsf.*, 1944, 81, 304-322.
 [107] JANNIS, P. N. — *Cancer Research*, 1947, 7, 35-39.
 [108] JANTWELL, J. L. — *Survey of Compounds which have been tested for carcinogenic activity. U. S. Public Health Service Nat. Cancer Institute*, 2, 4011, 1051.
 [109] JANTWELL, J. L. et ANDERSON, H. H. — Résultats non publiés, cités par JANTWELL [107], p. 88.
 [110] JAYHUNT, E. H. — *Report of the Bureau of Occupational Diseases, State of Ohio Health News*, 1930, 10 (av. Nature, 1954, 173, 823-823).
 [111] HEATH, J. C. — *Nature*, 1954, 173, 823-823.
 [112] HELLMAN, J. — *Ind. Hyg. Toxicol.*, 1930, 12, 100.
 [113] HENRY, S. A. — *Intl. J. Hyg. Public Health*, 1917, 81, 28.
 [114] HENRY, S. A. — *Am. J. Cancer*, 1917, 81, 28.
 [115] HENRY, S. A. — *Intl. Med. J.*, 1917, 4, 380.
 [116] HENRY, S. A. — *Intl. Med. J.*, 1917, 4, 376.
 [117] HENRY, J. A., HOMER, H. F., HOSSE, F. J. et WALKER, A. L. — *Acta Unio. Intern. contra Cancerum*, 1950, 7, 447-481. Cf. également *Intl. J. Pharmacol.*, 1951, 6, 357-410.
 [118] HESTON, W. E. — *Cancer Research*, 1950, 10, 234. Cf. également *J. Nat. Cancer Inst.*, 1949, 10, 125-130 et 1950, 11, 415-423.
 [119] HIEBEL, A. H. et FANJA, E. L. — *Intl. J. Hyg. Public Health*, 1917, 80, 145.
 [120] HODGSON, M. D., GUNN, H. S. et HUBB, M. H. — *Cancer Research*, 1950, 10, 620-635.
 [121] HOFFMAN, A. W. — *Intl. J. Hyg. Public Health*, 1917, 81, 28.
 [122] HOFFMAN, A. W. — *C. R. Acad. Sciences*, 1902, 56, 901.
 [123] HORNBERGER, F. — *Amer. J. Pathol.*, 1943, 19, 707.
 [124] HORNBERGER, F. — *Z. f. Krebsf.*, 1933, 47, 281.
 [125] HORNBERGER, F. — *Communication personnelle*
 [126] HORNBERGER, F. — *Southern Med. J.*, 1950, 49, 118-24. Cf. également *Proc. Straining. Surv. on pneumoconiosis*, 1952.
 [127] HORNBERGER, F. et WOLFE, H. D. — *Amer. J. Pathol.*, 1937, 19, 656. Cf. également HORNBERGER, W. C., WILEY, P. H. et WOLFE, H. D., *J. Ind. Hyg.*, 1938, 20, 40.
 [128] HORNBERGER, W. C., ZOFFELE, J. H., LAHR, A. M. et JOHNSON, M. C. — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1952, 18, 2201-2305.
 [129] HORNBERGER, W. C. — *J. Amer. Med. Assoc.*, 1940, 144, 150-154.
 [130] HORNBERGER, W. C., FAUVEY, J. et MAZARDRAUD, M. — *Arch. Méd. Prof.*, 1950, 11, 49-51.
 [131] HORNBERGER, W. C. — *Intl. Med. J.*, 1917, 4, 380-381. Cf. également *J. Pathol. Soc. Londres*, 1908, 29, 352-363, et aussi *Arch. Surg.*, Londres, 1906, 6, 62-69, 63-64 et 223-229.
 [132] IJANDINI-PASCUA, P. A. — *Verh. Int. Chir. Congr.*, 1930, 8, 475.
 [133] IJANDINI, P. A. — *Arch. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1950, 1, 602-670.
 [134] JAKSIS, E. — *Zbl. f. Arbeitsmedizin u. Arbeitsschutz*, 1951, 1, 90-91.
 [135] KERNAWAY, E. L. et d'après COOK, J. W. — *Proc. Nutrit. Soc.*, 1947, 14, 215.
 [136] KERNAWAY, E. L. et HUBB, L. — *Intl. Med. J.*, 1919, 1, 1044.

[137] KERNAWAY, E. L. et KERNAWAY, N. M. — *Acta*, 1937, 2, 101.
 [138] KOMSTRA, H. — *Trans. Soc. Path. Japan*, 1937, 27, 405-727.
 [139] KUBAY, A. H. et PRADANCO, P. H. — *Giornale Ital. J.*, 1910, 80, 304.
 [140] KURITA, M. — a) *Cancer Research*, 1953, 13, 433-440 ; b) *J. Nat. Cancer Inst.*, 1952, 12, 1003-1010.
 [141] KYRIN, H. E., MILLER, J. A., HUSCH, H. P. et HAUMANN, G. A. — *Cancer Res.*, 1946, 6, 5-7.
 [142] KZNER, — Résultats non publiés, cités par HUBB, L. et WALKER, A., *Acta Unio. Intern. contra Cancerum*, 1950, 7, 243.
 [143] KZNER, F. — *Acta Unio. Intern. contra Cancerum*, 1950, 7, 243.
 [144] KZNER, J. — *Communication présentée au Congrès intern. de Médecine du Travail de Zurich*, 1953. Cf. également *Z. f. Krebsf.*, 1952, 86, 580 et *Intl. J. Hyg. Public Health*, 1951, 11, 1-71.
 [145] KZNER, S., HORT, F. J. et FRIEDMAN, H. L. — *Cancer Research*, 1950, 10, 129.
 [146] KZNER, P., FALK, H. L., MABEN, P. et THOMAS, M. — *Arch. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1951, 9, 158.
 [147] LACASSAGNE, A. — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 641-613.
 [148] LACASSAGNE, A. — Hypothèses et expériences sur le mécanisme d'action des hydrocarbures cancérogènes. *Exposés annuels de l'Institut Médical de la ville de Masson, Paris*, 1948.
 [149] LACASSAGNE, A., HUB-LOT, N. P. et KUMAI, G. — *Intl. J. Exper. Pathol.*, 1945, 24, 5-12.
 [150] LACASSAGNE, A., HUB-LOT, N. P., LACROIX, J. et KUMAI, G. — *Intl. C. R. Soc. Biol.*, 1945, 139, 958-957. Cf. également *Intl. Assoc. Franç. Étude Cancer*, 1946, 33, 43-53.
 [151] LACASSAGNE, A. — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1947, 8, 99-103. Cf. également *Cancer Research*, 1947, 7, 720 et aussi *J. Nat. Cancer Inst.*, 1949, 9, 35-37.
 [152] Mlle JAC HUBERT, E. — *C. R. Acad. Sciences*, 1951, 238, 2140-2148.
 [153] LAUREN, J., SHIBATA, M. B. et SHIBATA, M. J. — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1942, 3, 153-164 et aussi *J. et S. Path.*, p. 167-174.
 [154] LAZARUS, A. J. et WALKER, H. W. — *Vierteljahrsschr. Gerich. Med. d. öffentl. Sanitätsämter*, 1911, 307, 307.
 [155] LESCO, H. et FRANK, M. P. — *Fed. Proc.*, 1949, 8, 360.
 [156] LAYMAN, cité par LAYMAN, J. et COCHRAN, J. — *Paris Médical*, 1942, 82, 125-134.
 [157] LAYMAN, H. — *J. Amer. Med. Assoc.*, 1937, 109, 1074.
 [158] LAYMAN, H. et SMITH, W. A. — *Amer. J. Cancer*, 1935, 24, 50 et 1939, 36, 507.
 [159] MAC DONALD, D. E. et LAIRD, H. D. — *Trans. of West Branch. Soc. of Amer. Urol. Assoc.*, 1952, 19, 102.
 [160] MAC DONALD, D. E., MERRILL, E. C., MERRILL, A. J. et HUBB, H. P. — *Cancer Research*, 1952, 12, 60-64.
 [161] MACHING, V. et GUNNINGS, F. — *Publ. Health Report*, 1948, 83, 1114.
 [162] MACHING, V. — *Amer. Publ. Health Ass.*, 1949, 24 oct. Cf. également MACHING, V. F. et HUBB, H. P., *Intl. Med.*, 1951, 20, 358.
 [163] MANSON, A. — *Ann. Hyg. Publ. Med.*, 1970, 17, 459.
 [164] MANSON, L. A. et YOUNG, J. — *Biochem. J.*, 1950, 47, 170-175.
 [165] MAUSHAL, A. H. — *Acta Pathol. Microbiol. Scandinavica*, 1953, 23, 1-9.
 [166] MAITLAND, H. S. et HUNTER, H. J. — *Arch. Pathol.*, 1929, 7, 406. Cf. également MANTON, H. S., *Ann. J. Cancer*, 1911, 16, 224-235.
 [166 bis] MARCHAND, H. J., Mc GIFFERTY, D. E. et JONES, H. S. — *Cancer Research*, 1953, 13, 802-806.
 [167] MIREN, H. et ALLEGRETTI, M. — *Experientia*, 1947, 3, 258. Cf. également MIREN, H. et SCHWARZ, H., *Ibid.*, 1945, 1, 57.
 [168] MURPHY, H. — *Excerpta from annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1947*, 15-17, Medical Section, H. M. Stationery Office, Londres, 1947.
 [169] MURPHY, H. — *Ann. Rep. Chief Insp. Factories and Workshops of the Year 1948*, H. M. Stationery Office, Londres, 1949.
 [170] MAYNE, L. L. — *Trans. New-York Acad. Sci.*, 1948, 10, 69. *J. Invest. Dermatol.*, 1948, 10, 300-309 et *Experientia*, 1950, 6, 241-250.
 [171] MICHALOVSKY, I. — *Vierteljahrsschr. Gerich. Med. d. öffentl. Sanitätsämter*, 1910, 34, 310.
 [172] MILLER, J. A., HUBB, H. E., HUSCH, H. P. et DUNN, C. A. — *Cancer Res.*, 1944, 4, 758-761 et MILLER, J. A. et HAUMANN, G. A., *Cancer Res.*, 1945, 5, 227.
 [173] MILLER, E. C., MILLER, J. A., SANDER, H. H. et HUBB, H. P. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1949, 6, 64-65.
 [174] MILLER, E. C., MILLER, J. A. et HUBB, H. P. — *Cancer Res.*, 1945, 5, 401-401.
 [175] MILLER, E. C., MILLER, J. A. et HUBB, H. P. — *Cancer Res.*, 1945, 5, 401-401.
 [176] MILLER, E. C., MILLER, J. A. et HUBB, H. P. — *Cancer Res.*, 1945, 5, 401-401.
 [177] MILLER, E. C., MILLER, J. A. et HUBB, H. P. — *Cancer Res.*, 1945, 5, 401-401.
 [178] MILLER, E. C., MILLER, J. A. et HUBB, H. P. — *Cancer Res.*, 1945, 5, 401-401.
 [179] MILLER, E. C., MILLER, J. A. et HUBB, H. P. — *Cancer Res.*, 1945, 5, 401-401.
 [180] MILLER, E. C., MILLER, J. A. et HUBB, H. P. — *Cancer Res.*, 1945, 5, 401-401.
 [181] MILLER, E. C., MILLER, J. A. et HUBB, H. P. — *Cancer Res.*, 1945, 5, 401-401.
 [182] NORDMANN, M. — *Lampfenbestände und Lampfenarten, Leipzig, Georg. Thieme*, 1939, 2, 1003 ; *Z. f. Krebsf.*, 1938, 47, 298.

141

177

157

168

122

123

466 SOCIÉTÉ DE MÉDECINE ET D'HYGIÈNE DU TRAVAIL

[183] NORDMANN, M. et SONGS, A. — *Z. f. Krebsf.*, 1944, 51, 108.

[184] O'Donovan, W. J. — *Bell. J. Dermat. u. Syph.*, 1921, 33, 291. Cf. également *Arch. Dermat. u. Syphil.*, 1929, 19, 595.

[185] OLIVIER, P. — *Bull. Méd.*, 1908, 2, 493.

[186] OLIVE, E. J. — *J. Exp. Med.*, 1944, 80, 219-220.

[187] OPPENHEIM, M. — *Arch. Dermat. u. Syphil.*, 1913, 48, 459.

[188] OPPENHEIM, H. S., OPPENHEIM, E. J. et STROUT, A. P. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 67, 33 et 1952, 79, 306-309.

[188 bis] OPPENHEIM, H. S., OPPENHEIM, E. J., STROUT, A. P. et DARIUSIKOVSKY, J. — *Science*, 1953, 116, 305-300 et 783-784.

[189] PARIS, J. A. — *Pharmacologia*, 2^e édit., Londres, 1920.

[190] PASSEY, R. D. — *Bull. Méd.*, 1922, 1112-1113. Cf. également PASSEY, R. D. et CAR-TER-DRAING, J. *J. Pathol. Bact.*, 1925, 28, 131-144.

[191] PERLMANN, S. et STABINER, W. — *Zentr. Anat. Chir.*, 1932, 30, 139.

[192] PIGNY, C., BOWLER, H. G., BUCKEEL, H. M., DRUET, H. A. et SCHILLING, C. S. — *Bull. J. Indus.*, 1948, 6, 2-15.

[193] PETNOV, U. N. et KROTKINA, N. A. — *Ann. Surg.*, 1947, 125, 241.

[194] PFEIL, E. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1935, 61, 1197.

[195] PULLMAN, A. et PULLMAN, D. — *Rev. Sc.*, 1944, 84, 145-158.

[196] PULLMAN, B. — *C. R. Acad. Sc.*, 1953, 236, 2318-2320 et 2508-2510.

[197] PULLMAN, A. et PULLMAN, B. *Advances Cancer Research*, 1955, 3 (sous presse).

[198] POUVRES, H. D. et GRUSZACHI, W. E. — *Bull. J. Exper. Pathol.*, 1947, 28, 46.

[199] PAVOSO, S. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 99, 80.

[200] REUS, L. — *Arch. Clin. Chir.*, 1895, 50, 589-600 et *Verhandl. Deutsch. Gesell. Chir. Berl.*, 1900, 46, 313.

[201] RICHANSON, H. L. et HOUSSON-NACHTRANG, E. — *Cancer Research*, 1951, 11, 398.

[201 bis] RICHANSON, H. L. et coll. — *Cancer Research*, 1951, 11, 274 et 1952, 12, 350-361.

[202] HORNHOFF, P. et COMPAUBER, A. — *Ann.*, 1940, 10, 100.

[203] HORS, P. et KAPP, E. G. — *Exp. Med.*, 1941, 73, 305.

[204] HOSIN, A. et NACHMIGELWITZ, M. — *Cancer Research*, 1954, 14, 404-400.

[205] HUSSAY, G., GRUNDIG, G. et GUJNICH, V. E. — *Bull. Acad. Med.*, 1934, 112, 809-810.

[206] RUDALI, G. et MARIANI, P. L. — *C. R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 1020-1027.

[207] RUDALI, G. et HOVEN, H. — *C. R. Soc. Biol.*, 1953, 146, 1531-1533.

[208] SATANI, Y., TAKIMURA, T. et ISHIZAWA, I. et ISHIZAWA, Y. — *Gann.*, 1941, 36, 275-270.

[209] SAUPE, E. — *Arch. Gewerbe. Path. u. Hyg.*, 1930, 1, 582 et également *Zbl. Int. Med.*, 1933, 64, 825.

[210] SCARFF, H. W. et SMITH, C. P. — *Bull. J. Surg.*, 1942, 29, 393.

[211] SCHLEIF, J. — *Amer. J. Cancer*, 1937, 31, 480-490.

[212] SCHMID, H. et URSCHNER, E. — *Z. Krebsforsch.*, 1942, 62, 425.

[213] SCHEIFF, M. P. — *Vitroch.*, Arch., 1944, 263, 432.

[214] SHONIK, P., GORVANO, A. et ALVAREZ, A. C. et LASCQ, H. — *Nature*, 1953, 171, 934.

[215] SCHUBERT, O. et URSCHNER, E. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1947, 77, 181.

[216] SCHWARTZ, L. — *Publ. Health u. Natl. Health. Res.*, 1933, n° 215.

[217] SCOTT, A. — *Cancer in relation to redness. Acta Intern. Conf. Cancer*, Londres, 1928, 481.

[217 bis] SCOTT, T. S. — *Bull. J. Ind. Med.*, 1952, 9, 127-132.

[218] SKELTO, W. G. et COOPER, Z. K. — *Amer. J. Cancer*, 1931, 17, 589.

[219] SEIFER, J., ICHIMU, Y. E., HUNYMA, G. et MOULLEN, G. — *Science*, 1940, 103, 702.

[220] SCHAEK, W. — *Dtsch. Zisch. Chir.*, 1930, 220, 81 et *Le Cancer*, 1930, 7, 205.

[221] SHAY, H. S., WEINBERG, M., GREENSTEIN, H. E. et FRIEDMAN, B. — *Cancer*, 1950, 3, 891.

[222] SHEAR, M. J. — *Am. J. Path.*, 1940, 16, 901.

[223] SHEAR, M. J. et STEVART, H. L. C. — *Cancer Res.*, 1948, 8, 301-308. Cf. également SILVERSTEIN, H. et SILVERSTEIN, H. — *Cancer Res.*, 1951, 11, 200-203.

[224] JARNEBAUM, A. — *Cancer Res.*, 1952, 12, 524-528.

[225] Miss SIMPSON, C. L. — *Bull. J. Exper. Pathol.*, 1952, 39, 524-528.

[226] SIMPSON, H. A. — *Acta Unio. Intern. contra Cancerum*, 1950, 7, 171-172.

[227] SMITH, W. E. — *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 1952, 6, 200-217.

[228] SMITH, W. E., SUNDLAND, D. et SUOTARA, K. — *Cancer Research*, 1940, 10, 631. Cf. également SMITH, W. E., SUNDLAND, D. et SUOTARA, K., *Acta Unio. Intern. contra Cancerum*, 1950, 7, 46-51.

[229] SOUMIEN, S. G. et MAC MARRIS, H. G. — *Cancer*, 1953, 6, 347.

[230] SOUMIEN, S. G. et WILSON, S. R. — *Bull. Med.*, 1922, 11, 971.

[231] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[231 bis] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[232] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[233] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[234] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[235] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[236] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[237] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[238] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[239] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[240] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[241] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[242] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[243] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[244] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[245] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[246] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[247] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[248] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[249] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[250] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[251] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[252] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[253] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[254] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[255] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[256] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[257] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[258] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[259] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[260] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[261] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[262] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[263] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[264] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[265] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[266] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[267] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[268] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[269] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[270] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[271] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[272] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[273] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[274] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[275] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[276] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[277] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[278] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[279] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[280] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[281] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[282] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[283] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[284] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[285] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[286] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[287] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[288] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[289] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[290] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[291] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[292] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[293] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[294] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[295] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[296] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[297] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[298] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[299] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

[300] SPITZ, S. M. — *Am. J. Path.*, 1922, 11, 971.

268

DISCUSSION DU RAPPORT

M. FOURCADE. — Le développement considérable de la chimie agricole et de l'emploi des insecticides, des antiparasitaires et des hormones végétales expose de nos jours le travailleur des campagnes à l'action de nombreux produits de synthèse. A côté du contrôle toxicologique, l'examen du pouvoir cancérogène de ces composés serait désirable, avant la vulgarisation de leur emploi ; le cas des insecticides « systématiques », qui subsistent peut-être dans les fruits que nous mangeons, semble mériter une particulière attention.

Un autre argument en faveur de l'élimination des « jeunes » des postes de travail qui exposent au contact des substances cancérogènes serait l'éventualité d'une sensibilisation du travailleur dans ses cellules germinales, compte tenu de l'action à longue échéance et des effets cumulatifs possibles de ces produits.