

Etudes sur les possibilités de diminuer les substances cancérigènes et co-cancérigènes dans la fumée du tabac

par S. Neukomm

Actuellement, malgré les preuves diverses (statistiques, chimiques et biologiques) accumulées depuis 1953 (1, 2, 3), une partie de l'industrie du tabac, et singulièrement de l'industrie de la cigarette, met en doute le pouvoir cancérogène de la fumée du tabac chez l'homme. L'argument principal qui est utilisé pour étayer cette position se base sur le fait que l'expérimentation biologique a été jusqu'ici réalisée sur des animaux de laboratoire, mais pas directement sur l'homme. Dès lors, il semble subsister un doute suffisant pour que la relation de cause à effet entre la consommation du tabac et le cancer du poumon soit purement et simplement rejetée. Cette attitude négative comporte plus de risques que d'avantages; elle n'empêche certainement pas la reconnaissance par tout esprit quelque peu objectif du danger réel que représente l'absorption chronique de la fumée du tabac, ceci d'autant plus que les observations faites au cours des deux dernières années révèlent non seulement une *action cancérogène locale*, mais une *action co-cancérogène à distance*. Par ailleurs, il apparaît aussi que certaines fractions de la fumée du tabac sont directement responsables de la dégénérescence des fibres cardiaques, des cellules hépatiques et de certaines lésions spléniques.

Le but du présent travail est de rappeler tout d'abord les diverses méthodes utilisées très généralement pour mettre en évidence le pouvoir cancérogène des substances chimiques. On examinera ensuite les critères d'une appréciation quantitative des tests de cancérisation. On passera alors en revue les principaux résultats des tentatives de cancérisation par le goudron de tabac et quelques-unes de ses fractions, et on terminera sur quelques données très récentes concernant la réduction du pouvoir cancérogène et co-cancérogène de la fumée de cigarette.

1. Tests de cancérisation chimique

La cancérisation chimique peut être obtenue de diverses manières. Les plus simples sont entre autres les badigeonnages de la peau, les injections sous-cutanées, intra-péritonéales, l'administration per os, etc. [4]. Toutefois, diverses raisons pratiques, et en particulier le fait que la fumée se dépose à la surface de l'épithélium de l'arbre bronchique, ont engagé les chercheurs à utiliser pour le

goudron de tabac le *test de cancérisation de la peau de la souris par badigeonnages répétés*. Ce test exige cependant, pour être valable, un certain nombre de conditions que ont été parfaitement exposées par *Cowdry* [5], puis par *Boylard* [6]. A cet égard, on doit souligner une fois de plus qu'il est de première importance de disposer de *lots homogènes d'animaux* de même *race pure*, de même *âge*, de même *sexe*. La durée des badigeonnages, qui doit atteindre au moins la durée de la période de latence jusqu'au premier papillome, est toujours très longue pour des quantités faibles de cancérigènes forts ou pour des quantités fortes de cancérigènes faibles; elle dépasse généralement 52 semaines, ce qui implique qu'un tel test comporte en réalité l'observation des animaux jusqu'à leur mort naturelle. Ces conditions permettent de caractériser ce genre de test sous le terme de «test à long terme» et ont conduit certains chercheurs à mettre au point des tests «à court terme» afin de faciliter la recherche des substances cancérigènes dans un matériau organique complexe.

Selon *Boylard* [6] « up to the present, no short-term tests have been devised which give a valid indication as to whether a substance is carcinogenic or not ». Diverses méthodes ont été élaborées et examinées jusqu'ici [7]. Seuls le test de la dégénérescence des glandes sébacées et le test triton que nous avons utilisé dès 1954 ont fait l'objet d'études systématiques. Grâce au test triton, *Bonnet* et nous-mêmes avons pu isoler et identifier dans la fumée du tabac des hydrocarbures aliphatiques, des hydrocarbures aromatiques et des substances brunes polymérisées doués d'un pouvoir cancérigène ou co-cancérigène [8, 9]. Il existe d'ailleurs un parallèle entre le test triton et le test de dégénérescence des glandes sébacées chez la souris [10]. La vérification des indications fournies par le test triton sur les mammifères est très satisfaisante en ce qui concerne plus particulièrement les polymères bruns [11] et les hydrocarbures aliphatiques [12, 13] de la fumée du tabac.

Ainsi, il apparaît de plus en plus nettement que le test triton est susceptible de donner une «indication valable» quant à l'existence dans un mélange de produits chimiques d'une ou de plusieurs substances cancérigènes, et ceci dans un temps extrêmement court (7-15 jours). Il n'est cependant pas possible pour l'instant d'utiliser ce test pour des mesures quantitatives, malgré un classement par degrés de l'évolution des néoplasies épidermiques du triton [14]. Il est par ailleurs bien évident que l'étude d'un plus grand nombre de produits permettra de fixer ultérieurement mieux encore le domaine d'application de ce test à court terme.

2. Les critères d'appréciation quantitatifs dans le test de cancérisation de la peau de la souris et leur signification biologique

Deux critères sont habituellement retenus pour mesurer quantitativement le pouvoir cancérigène des substances chimiques :

1. *l'incidence tumorale* qui traduit en pour-cent le nombre de tumeurs formées dans un lot déterminé d'animaux;

2. *la période de latence* qui est le temps qui s'écoule entre la première application du cancérigène et l'apparition de la première tumeur. Dans le cas de la cancérisation par badigeonnages de la peau chez la souris, la plupart des auteurs considèrent comme 1ère tumeur le premier papillome cliniquement visible, c'est-à-dire observable à l'œil nu.

C'est le mérite de *Berenblum* d'une part et de *Rous* et coll, d'autre part d'avoir dégagé de l'expérimentation le concept de la cancérisation en deux étapes successives et indépendantes [4, 15]. On distingue donc très nettement aujourd'hui dans l'action des substances cancérigènes :

- a) une *action initiatrice* par laquelle le cancérigène transforme la cellule normale en cellule cancéreuse;
- b) une *action promotrice* par laquelle le cancérigène lui-même ou d'autres substances (dites co-cancérigènes) assurent le développement de la tumeur elle-même.

Dans ces conditions, on doit admettre que « le nombre des tumeurs produites est déterminé par la puissance du processus d'initiation, alors que la vitesse avec laquelle les tumeurs apparaissent (période de latence moyenne) dépend de l'efficacité du processus de promotion » [4].

Un fort cancérigène donne naissance à un grand nombre de tumeurs dans un temps très court, et inversement, un faible cancérigène donne naissance à un faible pourcentage de tumeurs dans un temps très long.

Concernant le problème du pouvoir cancérigène de la fumée, une grande attention a toujours été portée à l'effet de doses variables de 3,4-benzopyrène appliquées sur la peau de la souris, le 3,4-benzopyrène étant le premier et l'un des plus puissants cancérigènes identifiés et dosés dans la fumée de cigarette. Les travaux de *Miescher* et coll. [16], de *Wynder* et coll. [17] et de *Hieger* [15], ont confirmé pleinement les conclusions générales de *Berenblum* et *Rous*. *Wynder* en particulier a établi la relation existant entre la dose administrée et l'incidence tumorale d'une part, entre la dose administrée et la latence d'autre part. Il prouve une fois de plus qu'une diminution de la dose est suivie non seulement par une diminution du pourcentage des tumeurs, mais aussi par un prolongement du temps de latence entre le 1er badigeonnage et l'apparition de la 1ère tumeur. Par ailleurs, *Wynder* a démontré qu'il existe certainement un niveau au-dessous duquel, même en cas de longue vie des animaux badigeonnés, l'exposition répétée à une certaine quantité de benzopyrène ne produit pas de tumeurs. Enfin, ces expériences ont permis d'affirmer que la quantité de 3,4-benzopyrène contenue dans la fumée du tabac (pas plus de 2 p.p.m) n'explique pas à elle seule le relativement fort pouvoir cancérigène du goudron de tabac. Une solution acétonique de goudron (1 : 1) a sur la peau de la souris un pouvoir cancérigène à peu près égal à celui d'une solution à 0,004% de benzopyrène

dans l'acétone. Dès lors, il est possible qu'il existe dans le goudron de tabac un co-cancérogène qui accentue le pouvoir cancérogène du 3,4-benzopyrène, ou qu'il y ait sommation d'effets de plusieurs hydrocarbures aromatiques. Comme indiqué plus haut, nos propres travaux, de même que les plus récentes recherches de *Wynder* [27] lui-même, ont confirmé en tous points ces dernières hypothèses.

Une question des plus importantes qui se pose à l'expérimentateur, tout particulièrement dans le domaine de la cancérisation, est celle de l'interprétation quantitative des résultats de l'expérience. A ce propos, *Boydland* [6] a fait de pertinentes remarques et a indiqué les *conditions minimales* requises pour détecter avec certitude le pouvoir cancérogène d'une substance chimique. Ces conditions se rapportent aux deux critères d'appréciation cités plus haut :

1. L'indice tumorale dans un lot d'animaux donné doit atteindre une valeur bien déterminée pour qu'elle soit statistiquement significative; dans les cas qui nous intéressent, on notera par exemple qu'il faut avoir au moins cinq animaux porteurs de tumeurs sur un lot de 20 animaux traités (soit le 25%) pour que l'on ait une chance sur 40 ($P = 0,025$) de se tromper, en tenant compte des tables de contingence «deux fois deux» de *Fischer*; en calculant sur la base des limites d'expectation des distributions binomiale et de *Poisson*, quatre animaux porteurs de tumeurs sur 20 animaux traités (soit le 20%) est déjà un phénomène statistiquement significatif. Pour des lots de 30 animaux traités, le nombre des tumeurs doit être respectivement de 6 (20%) ou de 4 (13%). Ces valeurs numériques sont valables pour autant qu'il y ait au moins un nombre égal d'animaux dans le lot de contrôle et qu'aucune tumeur n'apparaisse dans ce dernier.

2. La survie des animaux doit être suffisante pour que la plupart des tumeurs aient le temps d'apparaître; en d'autres termes, il faut que la survie générale du lot considéré excède suffisamment la latence des tumeurs que l'on veut provoquer; à cet égard, la courbe de mortalité des témoins doit donc être pratiquement superposable à celle des animaux traités s'il s'agit de cancérogènes faibles provoquant des tumeurs «peu mortelles» comme c'est le cas pour les épithéliomas de la peau badigeonnée de la souris.

3. Cancérisation par le goudron total et par quelques fractions de la fumée du tabac

La cancérisation de la peau de la souris par badigeonnage a fait l'objet de nombreuses expériences, surtout au cours des dix dernières années et les résultats obtenus par divers chercheurs sur diverses souches sont parfaitement convergents et démonstratifs du point de vue qualitatif [3]. Du point de vue quantitatif par contre, il faut noter un certain nombre de divergences qui tiennent essentiellement au fait que les conditions expérimentales varient considérablement d'un auteur à l'autre :

1. *Nature et qualité du goudron* (durée d'aspiration et durée des intervalles de repos entre chaque aspiration, méthode de condensation, dénicotinisation, espèce de tabac, solvant, concentration, etc.);

2. *Race, âge et sexe des animaux;*

3. *Rythme et étendue des badigeonnages.*

Il ressort des études précitées que des conditions très favorables sont réalisées en utilisant des animaux femelles de race pure, âgées de trois jusqu'à quatre mois, et en appliquant le goudron sur une surface d'au moins 2 cm², à raison de deux ou de trois badigeonnages par semaine. L'utilisation des femelles pour des expériences à long terme se justifie par le fait qu'elles vivent beaucoup plus tranquillement que les mâles, qui se battent et se blessent souvent assez gravement. On ne doit cependant pas oublier qu'il peut exister une différence importante dans la vitesse d'apparition des tumeurs selon le sexe [5]. Chez les femelles de la souche E de notre propre élevage, les tumeurs de la peau se manifestent plus lentement que chez les mâles, alors même que les premières tumeurs apparaissent sensiblement au même moment dans les deux sexes [18].

Cancérisation par le goudron total. – Les expériences les plus systématiques sur ce sujet sont celles de l'école de *Graham* [19–21], puis de son élève *Wynder* [22–27] au Sloan Kettering Institute de New York. Comme nous l'avons déjà souligné plus haut, l'aspect quantitatif de la cancérisation varie en fonction des souches utilisées (tableau 1) et du type de tabac (tableau 2).

La comparaison des chiffres du tableau 1 montre que la souche E que nous utilisons nous-mêmes est une souche assez susceptible, intermédiaire entre la souche Swiss et la souche CAF₁ d'autant plus qu'elle n'a été badigeonnée que deux fois par semaine.

Tableau 1: Cancérisation de la peau de diverses souches pures de souris par le goudron total de cigarette.

Réf.	Q/bad. (mgr)	Nb. bad./ sem.	Souche	Nb. anim.	Papillomes		Cancers	
					incid. %	lat. (sem)	incid. %	lat. (sem)
19a	40	3	CAF ₁	81	59	33	44	42
28	30 ¹	2	E	39	— ²	55	23	55
19b	40	3	Swiss	86	26,5	32	14	64
19b	40	3	C 57	89	11,2	32	2	88

¹ Quantité approximative de goudron appliquée à chaque badigeonnage; le goudron provient dans tous les cas de cigarettes américaines.

² Les badigeonnages se font dans la région de la nuque seulement sur une surface d'environ 2 cm², alors qu'ils se font sur tout le dos dans les autres expériences citées (v. à ce sujet réf. 6); le nombre total des papillomes n'a pas été déterminé car il est peu significatif lors de badigeonnages sur des surfaces limitées.

Concernant le rôle de la variété de tabac, *Wynder* n'a pas trouvé de différences significatives entre les 4 sortes étudiées sur les souches de souris Swiss et CAF₁. Dans notre laboratoire, *Nicod* [28] trouve une différence de pouvoir cancérogène entre un tabac « américain » et un tabac « d'Orient ».

Tableau 2: Cancérisation de la peau de la souris au moyen de goudrons provenant de divers types de tabac.

Type tabac	Souche anim.	Nb. anim.	Cancer		Réf.
			incid. (%)	lat. (sem)	
Burley	Swiss	40	28	44	25
Maryland	Swiss	40	10	52	25
« Américain »	E	39	23	55	28
Turkish	Swiss	40	10	48	25
« Orient »	E	17	41	63	28

Ces différences d'incidence et de latence tumorale entre divers types de tabac ne dépendent pas seulement de la présence d'hydrocarbures aromatiques cancérogènes et des souches d'animaux utilisés, mais certainement aussi de la teneur en substances co-cancérogènes (v. plus loin).

Cancérisation par les hydrocarbures aliphatiques (paraffines). La question s'est posée de savoir si les paraffines contenues dans le tabac brut et dans la fumée du tabac sont cancérogènes ou non. Dans notre laboratoire, *Aubert* a établi que ces substances entièrement déparaffinées de toute trace d'hydrocarbures aromatiques sont de très faibles cancérogènes [12,13] lorsqu'ils sont appliqués sur la nuque des souris E femelles deux fois par semaine (tableau 3).

Tableau 3: Cancérisation de la peau de la souris par les hydrocarbures aliphatiques (paraffines).

Provenance des paraffines	Nb. animaux	Cancers	
		incid. (%)	lat. (sem)
Tabac	38	14 (10,5) ¹	87
Fumée	38	10 (10,5)	68
Contrôle (benzène)	26	4 (15,3)	71

¹ Incidence nécessaire pour que la cancérisation soit statistiquement significative (P = 0,025).

Comparativement au goudron total de la fumée, on notera la longue latence des tumeurs observées dans cette expérience. Concernant les contrôles, une seule tumeur a été découverte lors de l'examen microscopique systématique de la peau chez un animal mort au 495e jour.

Cancérisation par les substances brunes polymérisées. Aucun pouvoir cancérogène proprement dit n'a été trouvé dans ce groupe de substances, excepté dans le cas du test triton [9]. Par contre, les polymères bruns sont de puissants co-cancérogènes à distance, aussi bien pour la cancérisation expérimentale par le 3,4-benzopyrène (sarcomes fibroblastiques sous-cutanés) que pour la cancérisation «spontanée» (leucémies) [11]. Le tableau 4 met bien en évidence ces observations.

Tableau 4: Action co-cancérogène des polymères bruns du tabac sur les sarcomes provoqués et les leucémies spontanées de la souris.

Tumeurs	Nb. anim.	Cancers	
		incid. (%)	lat. (jours)
1. sarcomes fibroblastiques	37	20,6 (10,8) ¹	192
2. Id. et polymères ²	31	32,1 (12,9)	132
3. Leucémies	33	24,1 (12,1)	418
4. Id. et polymères ²	36	19,4 (11,1)	232

¹ Voir tableau 3,
² Il s'agit de polymères provenant de la fumée de cigarettes normales (non-traitées).

Dans le cas des sarcomes provoqués, il y a augmentation de l'incidence et réduction de la latence sous l'effet des polymères de la fumée du tabac administrés par la voie intrapéritonéale. Dans le cas des leucémies spontanées, il y a essentiellement une très forte réduction de la latence.

4. Recherches sur la réduction du risque de cancer par la fumée du tabac

Le problème technique et chimique de la protection et de la prophylaxie du fumeur a déjà fait l'objet de plusieurs communications [3, 24, 25, 26a, 26b, 29, etc.]. Aussi ne nous attacherons-nous à ne rappeler ici que quelques aspects nouveaux de cette question touchant plus particulièrement la réduction du pouvoir cancérogène et co-cancérogène de la fumée du tabac.

Réduction du pouvoir cancérogène par filtration. Wynder et Mann [24] ont montré que l'activité cancérogène du goudron provenant de diverses cigarettes

munies de filtres était égale à celle du goudron de cigarettes non filtrées lorsque l'on utilise une dose égale de goudron et que la valeur d'un filtre concernant le risque de cancer est directement proportionnelle à la quantité du goudron retenu par le filtre. *Bonnet* [29] dans ce numéro discute de façon plus détaillée le rôle et l'efficacité des filtres commerciaux actuels, et évoque la question de leur sélectivité.

Réduction du pouvoir cancérigène par pré-extraction. Plusieurs travaux récents ont permis d'établir que la pré-extraction du tabac lui-même avant sa mise en cigarette au moyen de divers solvants entraîne des modifications chimiques quantitatives et qualitatives de la fumée provenant du tabac ainsi traité [30, 31, 32, 26 b]. Les travaux chimiques de notre propre laboratoire ont été repris et confirmés par *Matthey* [33] et le contrôle de l'activité biologique, en particulier du pouvoir cancérigène des tabacs traités a été effectué par *Nicod* [28]. Comparativement aux résultats de *Wynder*, l'extraction de courte durée par un solvant chloré tel que le CCl_4 par exemple est supérieure à l'extraction par l'hexane chaud ou froid (tableau 5).

Il ressort nettement des expériences sur deux types de tabacs différents qu'après traitement, la fumée de cigarette qui était auparavant significativement cancérigène, devient moins cancérigène, le taux des cancers produits étant pratiquement à la limite de la signification statistique. Par ailleurs, la latence est parallèlement augmentée. Dès maintenant, on est donc en droit d'affirmer que le pré-traitement par un solvant chloré peut diminuer significativement le pouvoir cancérigène de la fumée.

Tableau 5: Action du pré-traitement du tabac par divers solvants organiques sur l'incidence des tumeurs cutanées chez la souris.

Réf.	Pré-traitement	Nb. anim.	Papillomes		Cancers	
			incid. (%)	lat. (sem)	incid. (%)	lat. (sem)
26b 1	Hexane froid	50	20	32	10 (8,0) ⁴	28
	Hexane chaud	50	14	28	10 (8,0)	48
	Contrôles	50	28	20	14 (8,0)	44
28 2	CCl_4	34	— ⁵	58	11,7 (11,7)	70
	Contrôles	39	—	55	23,0 (10,2)	55
28 3	CCl_4	21	—	61	19,0 (19,0)	85
	Contrôles	17	—	61	41,1 (23,5)	63

¹ Tabac « américain »; cigarettes long format; souche souris Swiss.
² Tabac « américain »; cigarettes format normal; souche souris E.
³ Tabac « Orient »; cigarettes format normal; souche souris E.
⁴ Voir tableau 3.
⁵ Voir tableau 1.

Réduction du pouvoir co-cancérogène des polymères par pré-traitement. En traitant du tabac comme ci-dessus et en isolant ensuite les polymères bruns, on peut également démontrer que le pré-traitement par un solvant chloré entraîne des modifications profondes des propriétés cocancérogènes et toxiques de ces substances [11]. En rapport avec le problème qui nous intéresse ici, nous donnons dans le tableau 6 les valeurs observées en ce qui concerne la provocation des sarcomes sous-cutanés par le benzopyrène et les polymères provenant de tabac traité ou non-traité, ainsi que l'apparition des leucémies «spontanées».

Tableau 6: Modification de l'action co-cancérogène des polymères bruns du tabac par le pré-traitement.

Tabac	Tumeurs	Nb. anim.	Cancers	
			incid. (%)	lat. (jours)
non traité	sarcomes fibrobl.	31	32,1 (12,9) ¹	132
traité	sarcomes fibrobl.	34	20,5 (11,7)	122
non traité	leucémies	36	19,4 (11,1)	232
traité	leucémies	33	30,0 (12,1)	438

¹ Voir tableau 3 et comparer avec tableau 4.

On notera que le nombre des tumeurs provoquées par le 3,4-benzopyrène combiné avec les polymères «non traités» est relativement très élevé. En ce qui concerne l'incidence des leucémies, la situation est exactement inversée; cependant, l'apparition des deux premières tumeurs dans ce cas est prolongée de 206 jours en moyenne pour des animaux dont la survie 50% est de 605-655 jours. La discussion approfondie de ces observations a été faite ailleurs [11].

Résumé

Après avoir rappelé les raisons du choix et les conditions d'exécution de quelques tests biologiques à long terme et à court terme pour mettre en évidence le pouvoir cancérogène de la fumée du tabac, on discute la signification biologique des critères «incidence» et «latence». On montre que ces deux critères évoluent quantitativement en sens inverse l'un de l'autre en fonction de la dose de goudron de tabac administré. On examine quelques résultats obtenus dans deux laboratoires différents en ce qui concerne la susceptibilité des souches d'animaux, le pouvoir cancérogène de diverses variétés de tabac et de diverses fractions de la fumée du tabac (paraffines, polymères). On souligne que les polymères bruns sont des substances co-cancérogènes, capables d'agir à distance sur la provocation des cancers dus au 3,4-benzopyrène, de même que sur le développement des leucémies spontanées. Enfin, on établit que le pré-traitement du tabac par des solvants organiques chlorés diminue significativement le pouvoir cancérogène et co-cancérogène de la fumée.

Zusammenfassung

Nachdem die Gründe der Wahl und die Ausführungsbedingungen einiger langer und kurzer biologischer Teste bereits erwähnt wurden, um die karzinogene Wirkung des Tabakrauches zu zeigen, diskutiert man die biologische Bedeutung der Kriterien «Inzidenz» und «Latenz». Die beiden Kriterien evoluierten quantitativ im umgekehrten Sinne des einen vom andern als Funktion der applizierten Teerdosis des Tabakes.

Man untersucht einige Resultate aus zwei verschiedenen Laboratorien auf die Empfindlichkeit der Tierstämme, die karzinogene Wirkung verschiedener Tabakarten und verschiedener Fraktionen des Tabakrauches (Paraffine, Polymere). Man hebt hervor, daß die braunen polymeren Substanzen co-karzinogen seien, fähig, auf Distanz, auf Krebsgeschwüre, hervorgerufen durch die 3,4-Benzopyrene, zu wirken; ebenso auf die Entwicklung der spontanen Leukämien.

Endlich stellt man fest, daß die Vorbehandlung des Tabakes durch organische Lösungsmittel, speziell gewählt, die karzinogene und co-karzinogene Wirkung des Rauches stark vermindert.

Bibliographie

- [1] *Neukomm S.*: Recherches expérimentales sur le pouvoir cancérigène de la fumée du tabac et d'autres polluants de l'atmosphère. *Oncologia* 10, 137 (1957).
- [2] *Neukomm S.*: Untersuchungen über die Rolle der Luftverseuchung und besonders des Tabakrauches in der Ätiologie des Lungenkrebses. *Oncologia* 13, 252 (1960).
- [3] *Neukomm S.*: Recherches biologiques récentes sur les propriétés cancérigènes de la fumée du tabac et des polluants atmosphériques. *Gazette des Hôpitaux* (Paris), juin 1960, pages 673-676. Numéro spécial.
- [4] *Berenblum I.*: Carcinogenesis and tumor pathogenesis - in *Adv. Cancer Res.* 2, 129 (1954).
- [5] *Cowdry E. V.*: Epidermal Carcinogenesis - in *Adv. Cancer Res.* 1, 57 (1953).
- [6] *Boyland E.*: The biological examination of carcinogenic substances. *Brit. Med. Bull.* 14, no 2, 93 (1958).
- [7] *Klein U. E.*: Methoden zur Schnelltestung kanzerogener Substanzen. Beiträge zur Tabakforschung, Heft 2, Mai 1961, S. 55 (Wissenschaftliche Forschungsstelle im Verband der Cigaretten-Industrie, Hamburg 1, An der Alster 6).
- [8] *Bonnet J. et S. Neukomm.*: Sur la composition chimique de la fumée du tabac. I. Analyse de la fraction neutre. *Helv. Chim. Acta*, 39, 1724 (1956). II. La fraction alcaline. *Ibid.* 40, 113 (1957). III. La fraction acide et l'uréthane. *Ibid.* 40, 717 (1957).
- [9] *Neukomm S. et J. Bonnet.*: Untersuchungen über kanzerogene Stoffe im Tabakrauch. *Krebsforschung und Krebsbekämpfung*, Band II, S. 128, Sonderbände zur Strahlentherapie Bd. 37 (1957).
- [10] *Neukomm S.*: The Newt test for rapid biological assay of certain carcinogenic substances. *Acta Unio internat. c. cancerum* 15, no 3-4, 654 (1959).
- [11] *Neukomm S., J. Bonnet et M. de Trey.*: Action pathogène des polymères bruns isolés de la fumée du tabac (Action comparée des polymères de la fumée provenant de cigarettes traitées et non traitées). *Bull. Soc. vaud. Sc. nat.* (Lausanne) 67, 433 (1961)
- [12] *Neukomm S.*: Co-carcinogenic action of different fractions of tobacco-smoke. *European Conference of UICC on tumor biology*. Warsaw, 22nd to 27th May 1961.
- [13] *Aubert B.*: Sur le pouvoir cancérigène et co-cancérigène des paraffines du tabac et de la fumée du tabac. Thèse, Faculté de médecine, Lausanne (en préparation).
- [14] *Neukomm S. et M. Luder-Huguenin.*: Investigation on the neoplastic power of chemical compounds in Newt. I. Derivatives of fluorene, fluorenacenes and fluorenaphenes. *Oncologia* 13, 294 (1960).
- [15] *Hieger I.*: *Carcinogenesis*. Academic Press, London and New York 1961
- [16] *Miescher G, F. Zehender, A. Schönberg et F. Almasy.*: Weitere Untersuchungen über den Benzopyren-Krebs. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 3, 151 (1946).
- [17] *Wynder E. L., L. Fritz et N. Furth.*: Effect of concentration of benzopyrene in skin carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 19, 361 (1957).
- [18] *a-b Regamey J.*: Recherches sur les corps cancérigènes: action du benzopyrène en relation avec divers états de l'organisme. *Bull. Soc. vaud. Sc. nat.* (Lausanne) 62, 31 (1942).

- Le développement des tumeurs en relation avec l'âge et le sexe chez la souris. J. suisse Méd. 74e année, no 32, 873 (1944).
- [19] *a-b Wynder E. L., E. A. Graham et A. B. Croninger*: I. Experimental production of carcinoma with cigarette tar. *Cancer Res.* 13, 855 (1953). Id. II. Tests with different mouse strains. *Ibid.* 15, 445 (1955).
- [20] *a-b Graham E. A., A. B. Croninger et E. L. Wynder*: Id. III. Occurrence of Cancer after prolonged latent period following application of tar. *Cancer* 10, 431 (1957).
IV. Successful experiments with rabbits. *Cancer Res.* 17, 1058 (1957).
- [21] *Croninger A. B., E. A. Graham et E. L. Wynder*: Id. V. Carcinoma induction in mice with cigar, pipe and all-tobacco cigarette tar. *Cancer Res.* 18, 1263 (1958).
- [22] *Wynder E. L. et G. Wright*: A study of tobacco carcinogenesis. I. The primary fractions. *Cancer* 10, 255 (1957).
- [23] *Wynder E. L., P. Kopf et H. Ziegler*: Id. II. Dose response studies. *Ibid.* 10, 1193 (1957).
- [24] *Wynder E. L. et J. Mann*: Id. III. Filtered Cigarettes *Ibid.* 10, 1201 (1957).
- [25] *Wynder E. L., S. Gottlieb et G. Wright*: Id. IV. Different tobacco types. *Ibid.* 10, 1206 (1957).
- [26] *a-b Wynder E. L., G. Wright et J. Lam*: Id. V. The role of pyrolysis. *Ibid.* 11, 1140 (1958).
VI. The role of precursors. *Ibid.* 12, 1073 (1959).
- [27] *Wynder E. L. et D. Hoffmann*: Id. VII. The role of higher polycyclic hydrocarbons. *Ibid.* 12, 1079 (1959).
- [28] *Nicod J. L.*: Sur la toxicité aiguë et à long terme du goudron total de la fumée du tabac. *Rev. suisse Méd. préventive* numéro 6 (1961).
- [29] *Bonnet J.*: Rôle et efficacité des filtres à cigarettes. *Rev. suisse Méd. préventive* numéro 6 (1961).
- [30] *Campbell J. M. et A. J. Lindsey*: Polycyclic hydrocarbons extracted from tobacco: the effect upon total quantities found in smoking. *Brit. J. Cancer* 10, 649 (1956).
- [31] *Bonnet J. et S. Neukomm*: New investigations on carcinogenic substances in tobacco smoke. *Oncologia* 12, 80 (1959).
- [32] *Mouron J. C., J. Bonnet et S. Neukomm*: Extraction of tobacco by some organic solvents and consequences on chemical composition of the smoke. *Oncologia* 13, 271 (1960.)
- [33] *Matthey E.*: Efficacité du traitement préalable du tabac par un solvant organique du point de vue de la réduction des substances toxiques dans la fumée. *Rev. suisse Méd. préventive* numéro 6 (1961).

Laboratoire cantonal du contrôle des denrées alimentaires, Lausanne
(Dir.: Dr E. Matthey, chimiste cantonal, chargé de cours à l'Université)

Efficacité du traitement préalable du tabac par un solvant organique, du point de vue de la réduction des substances toxiques dans la fumée

par E. Matthey

Depuis que la présence de substances cancérigènes et co-cancérigènes a été démontrée dans la fumée de tabac, et que l'action physiologique spécifique de certaines d'entre elles a été mise en évidence, divers moyens ont été proposés pour essayer d'abaisser dans une mesure sensible et efficace la teneur de ces produits dans la fumée inhalée par l'amateur de cigares, de cigarettes ou de pipe.